

## NEUROGENESIS DAN FAKTOR-FAKTOR YANG BERPENGARUH

Ria Puspitawati

Departemen Biologi Oral Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Indonesia

Ria Puspitawati. Neurogenesis dan faktor-faktor yang berpengaruh. Indonesian Journal of Dentistry 2004; 11 (3): 115-122.

### Abstract

Development of nerve tissue is known as neurogenesis. Vertebrate nerve system has various functional capabilities from sensory perception, motor coordination, to the ability in producing motivation, spatial abilities, learning and memorizing due to various cell types that accurately connected and interact to each other. The connections between various nerve cells are continuously developed from the embryonic time until the early period of life. Recent studies have showed that neurogenesis in certain regions of nerve tissue can still be found in adults. This article reviews the cellular mechanism of neurogenesis and conditions that have role in the process.

Keyword: Nerve tissue, neurogenesis.

### Pendahuluan

Sistem saraf pada vertebrata dapat menjalankan fungsi yang sangat beragam karena memiliki ketepatan hubungan dan interaksi antar berbagai sel saraf yang berbeda. Hubungan antar berbagai sel saraf dibangun sejak masa embrional dan mencakup tahap-tahap: rekuritmen *stem cell* dari *neural-plate* ektoderm, differensiasi *stem cell* menjadi neuroblast atau menjadi bakal sel glia, migrasi sel dari lokasi proliferasi ke posisi final, pembentukan sinaps, dan penentuan jenis sel saraf serta hubungan antar sel berdasarkan sinyal listrik dan kimia. Tahap-tahap pertumbuhan dan perkembangan sel saraf (neuron) tersebut serta proses kematian sel/apoptosis merupakan fase-fase dalam mekanisme neurogenesis.<sup>1</sup>

Penelitian bidang neurobiologi mutakhir menunjukkan bahwa kejadian-kejadian yang berhubungan dengan neurogenesis dan pembentukan sirkuit neuron berlanjut sampai periode awal kehidupan<sup>2</sup>. Bahkan di gyrus dentatus hipokampus dan bulbus olfaktorius, proses neurogenesis tetap berlangsung sepanjang hidup.<sup>2,3,4</sup> Bagaimana neuron yang dibentuk pada usia dewasa berfungsi, serta kemungkinan neurogenesis pada usia dewasa juga terjadi di regio selain gyrus dentatus dan subventrikular zone dari hipokampus masih terus diteliti.<sup>4</sup>

Dari awal sampai akhir, proses neurogenesis sangat ditentukan oleh interaksi interselular dengan adanya proses pengiriman sinyal yang dipengaruhi oleh berbagai faktor. Pemahaman mengenai neurogenesis serta faktor-faktor yang berpengaruh,

terutama pada neurogenesis yang terjadi pada usia dewasa, akan sangat bermanfaat bagi pengembangan berbagai terapi kerusakan saraf baik karena trauma maupun akibat usia lanjut atau penyakit degenerasi. Manfaat lain adalah dapat dipahaminya kondisi-kondisi yang dapat memperlambat degenerasi sel saraf baik melalui pengelolaan fisik, gaya hidup atau pikiran dan emosi.<sup>4</sup>

## Pembahasan

### Prinsip mekanisme neurogenesis

Mekanisme neurogenesis mencakup asal sistem saraf, pertumbuhan perkembangan dan maturasi sel-sel saraf, serta apoptosis. Proliferasi, migrasi sel, dan diferensiasi yang terjadi selama fase pertumbuhan perkembangan dan maturasi sel saraf serta seleksi kelangsungan hidup sel yang terjadi dalam proses apoptosis turut dikontrol oleh molekul-molekul sinyal ekstra-seluler beserta reseptornya, alur mekanisme biokimia intraseluler, dan faktor-faktor transkripsi nucleus.<sup>5</sup>

### Asal sel saraf

Seluruh sistem persarafan berasal dari ektoderm. Neuroblast dan bakal sel glia berasal dari sel-sel ektoderm yang terletak sepanjang *midline* dorsal embrio pada stadium gastrula. Sel-sel ektoderm yang memperoleh kelengkapan sifat-sifat sel saraf membentuk *neural-plate*, sedangkan yang gagal memperoleh sifat-sifat sel saraf berkembang menjadi sel epidermis kulit. Melalui proses neurulasi, *neural-plate* kemudian membentuk lekukan tubulus disebut *neural-tube*. Bagian *caudal neural-tube* akan menjadi *chorda spinalis* sedangkan bagian *rostral* akan membentuk otak/susunan saraf pusat. Selama tahap ini proliferasi sel sepanjang *neural-tube* berlangsung dengan kecepatan berbeda pada masing-masing region.<sup>2</sup> Penentuan subdivisi regional pada neural tube tersebut merupakan suatu proses yang kompleks yang terdiri dari tiga tahap perkembangan yaitu; proliferasi sel pada *neural-plate* sampai tercapai jumlah sel progenitor yang mencukupi, pembentukan neural tube, dan dihasilkannya perbedaan regional dalam neural tube. Pola awal diferensiasi pada neural tube merupakan serangkaian interaksi faktor induksi dan sel targetnya. Saat itu terjadi rangkaian pengiriman sinyal dalam rangka pengontrolan program ekspresi gen.<sup>2</sup>

### Kelahiran neuron dan ekspresi gen

Langkah awal dalam pembangunan sistem saraf adalah dihasilkannya sel-sel saraf/neuron. Penentuan apakah suatu sel akan menjadi neuron, tipe neuron apa, bagian dari sistem saraf yang mana, semua harus ditentukan sekali untuk selamanya pada tahap dini perkembangan. Penentuan tersebut tergantung pada regulasi ekspresi gen/pengkodean genetik yang merupakan prinsip pemahaman neurogenesis.<sup>1</sup> Beberapa faktor yang terlibat dalam penentuan ekspresi gen untuk menentukan phenotype neuron adalah; kompetisi antar neuron, interaksi faktor-faktor tropik, dan modifikasi aktifitas fungsional.<sup>6</sup>

### Protein yang berperan dalam regulasi ekspresi gen

Neurogenesis pada otak vertebrata terjadi dari satu populasi kecil sel yang memiliki ciri-ciri seperti *stem cells*. Lutoff dkk (2002) menemukan adanya reseptor protein *Notch-1* yang menentukan kelanjutan hidup *stem cell* saraf di dalam *neural-tube* embrio. Stump dkk (2002) juga menemukan bahwa protein *Notch-1* diekspresikan dan aktif secara fungsional di dalam kelompok sel di regio neurogenik otak tikus dewasa.<sup>7</sup>

Dasar pemahaman peran protein *Notch* dalam mekanisme pengontrolan diferensiasi sel progenitor menjadi neuron adalah studi molekuler genetik pada lalat *Drosophila melanogaster* dimana dapat diamati satu kelompok kecil sel ektoderm yang berpotensi menjadi sel progenitor neuron yang disebut regio proneural<sup>8</sup>. Kelanjutan "nasib" sel-sel di regio proneural tersebut ditentukan oleh interaksi antar sel yang bertetangga yang masing-masing memiliki dua jenis protein pada permukaan membran selnya. Kedua protein tersebut adalah *Notch* yang bertindak sebagai reseptor dan *Delta* yang bertindak sebagai ligan. Aktifasi protein *Notch* oleh protein *Delta* akan menginisiasi sinyal umpan balik lokal di antara sel yang bertetangga. Dengan demikian dapat dipastikan bahwa perbedaan kecil tingkat aktifitas awal *Notch* akan dilipatgandakan dengan cepat sehingga menghasilkan perbedaan tingkat aktifasi *Notch* yang signifikan. Aktifasi protein *Notch* oleh protein *Delta* pada sel yang besebelahan memicu terjadinya rangkaian sinyal intraseluler (terdiri dari pemecahan domain sitoplasmik *Notch* - translokasi domain tersebut ke nukleus - aktifasi faktor transkripsi) yang mengaktifasi ekspresi protein-protein inhibitor elemen penguat (*enhancer*) pembelahan sel sehingga pada akhirnya terjadi penurunan ekspresi protein *Delta* pada permukaan membran sel. Dengan mekanisme demikian maka sel dengan tingkat

aktifasi *Notch* rendah akan menjadi neuron sedangkan sel dengan tingkat aktifasi *Notch* tinggi tidak menjadi neuron. Dalam mekanisme seperti ini neurogenesis terjadi secara stokastik/random.<sup>8</sup>

Mekanisme lain adalah neurogenesis terjadi dengan cara diatur oleh protein penentu yang salah satunya adalah protein sitoplasmik yang disebut *Numb*. Protein *Numb* terikat pada domain intraseluler *Notch* sehingga menghambat proses sinyal terhadap *Notch*. Selama proses proliferasi sel progenitor neuron, hanya satu dari dua anak sel yang mewarisi protein *Numb*. Dengan demikian sel yang mewarisi protein *Numb* akan mengalami hambatan aktifasi protein *Notch* sehingga sel tersebut akan menjadi neuron.<sup>8</sup> Maka dasar penentuan apakah suatu sel progenitor akan menjadi neuron tergantung pada hasil kompetisi antara *Notch* dan *Delta* dan apakah ditentukan secara stokastik atau dipengaruhi oleh faktor penentu seperti protein *Numb*.

Penelitian pada katak *Xenopus laevis* menunjukkan bahwa interaksi protein *Notch* dan *Delta* dapat meregulasi neurogenesis seperti pada lalat. Akan tetapi ditemukan bahwa interaksi *Notch* dan *Delta* dapat mengontrol neurogenesis hanya pada domain dimana terdapat *neurogenin* yaitu suatu gen dasar dengan struktur *helix-loop-helix* yang diekspresikan sebelum *Delta*.<sup>8</sup>

Apa yang mengontrol penentuan suatu sel progenitor untuk tetap berproliferasi atau berdiferensiasi menjadi neuron?. Pada tahap awal pertumbuhan semua sel progenitor berproliferasi dengan cepat dan simetris untuk menghasilkan cukup sel progenitor. Pada tahap lanjut, sel-sel progenitor mengubah program pembelahannya sehingga dapat dihasilkan tidak hanya sel progenitor tetapi juga sel neuron muda. Pada tahap lanjut tersebut sel-sel progenitor pada *cortex cerebri* membelah dalam bidang yang berbeda. Sel yang membelah secara vertikal (tegak lurus permukaan ventrikel) akan membelah secara simetris dan menghasilkan dua anak sel yang serupa dan tetap tinggal di *zona ventricularis* untuk kembali menjalani siklus proliferasi. Sel yang membelah secara horizontal (sejajar permukaan ventrikel) akan membelah secara asimetris dan menghasilkan dua anak sel dengan bentuk dan migrasi yang berbeda. Anak sel yang menempel pada permukaan *zona ventrikularis* akan kembali menjalani siklus proliferasi sedangkan anak sel yang menjauhi permukaan *zona ventrikularis* akan bermigrasi keluar dari siklus proliferasi dan berdiferensiasi menjadi neuron.<sup>8</sup> Diduga yang berperan menentukan posisi anak sel pada pembelahan asimetris

adalah protein *Numb* dan *Notch* tetapi bagaimana mekanismenya belum dipahami secara jelas.

### Faktor pertumbuhan (Growth factor/GF) dan pertumbuhan sel

Faktor pertumbuhan merupakan substansi kimia spesifik yang dapat menstimulasi dan mengontrol perkembangan sel. Dua di antara beberapa faktor yang diketahui berpengaruh dalam pertumbuhan neuron adalah Nerve-GF (NGF) dan epidermal-GF (EGF).<sup>1</sup>

Nerve-GF merupakan salah satu substansi tropik humoral yang mempengaruhi metabolisme umum sel-sel neuron. Nerve-GF merupakan suatu peptida yang diproduksi oleh sel target dan efeknya bekerja setelah fase mitosis dalam proliferasi sel. Nerve-GF terutama penting dalam kelangsungan hidup akson selama periode kompetisi memperebutkan target inervasi. Di dalam soma NGF mempengaruhi sintesis protein melalui beberapa tahap kontrol-paska transkripsi dan paska translasi.<sup>1</sup>

Epidermal-GF merupakan suatu peptida yang terdiri dari 53 asam amino, berikatan dengan suatu reseptor ekstra seluler pada protein integral membran sel yang bertindak seperti suatu tirosin kinase. Pengikatan EGF oleh reseptornya menstimulasi fosforilasi residu tirosin di dalam reseptor tersebut dan di dalam protein lainnya. Kondisi tersebut merupakan sinyal yang menginisiasi proliferasi beberapa tipe sel termasuk fibroblast dan sel glia.<sup>1</sup>

### Migrasi sel

Pada sistem saraf vertebrata, neuron tidak tetap pada posisi asalnya tetapi bermigrasi ke posisi akhir dimana ia akan berfungsi. Hal ini merupakan konsekuensi dari perkembangannya yang berasal dari suatu tubulus tipis ektoderm embrio yang berkembang menjadi sistem saraf yang jauh lebih besar.<sup>1</sup>

Sel-sel yang berasal dari neural-tube akan berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel saraf dan bermigrasi ke posisi fungsionalnya. Sel progenitor neuroblast akan menjadi neuron yang lebih lanjut akan berkembang menjadi neuron dengan akson panjang, atau dengan akson pendek atau tanpa akson. Sel-sel neuroblast tersebut bermigrasi menyusuri sel glia radial yang diekspresikan untuk sementara selama tahap perkembangan guna memandu arah jalannya sel-sel neuroblast. Sel astrokit bisa berasal dari sel glia radial tersebut atau dari sel progenitor yang lain. Sel-sel yang berasal dari *neuralcrest* (populasi neuroblast yang bermigrasi dari dorsal *neural-tube*) bermigrasi

melewati jaringan perifer dan menjadi sel progenitor berbagai tipe neuron di sistem saraf perifer. Sementara asal sel progenitor *Schwann cells* pada sistem saraf perifer dan *oligodendroglia* pada sistem saraf pusat belum diketahui dengan jelas.<sup>1</sup>

Pada manusia sel-sel neuron *cortex cerebri* dihasilkan di zona ventrikularis. Setelah selesai menjalani siklus pembelahan sel, neuroblast bermigrasi keluar dari zona ventrikularis untuk membentuk *cortical plate* dengan melewati sel glia radial. Posisi akhir neuron pada *cortical plate* berhubungan dengan tahap dalam siklus pembelahan sel dimana sel progenitor berada pada waktu bermigrasi. Sel progenitor yang bermigrasi pada tahap awal siklus sel (misal pada fase G1) akan menempati lapisan dalam *cortex* sedangkan sel progenitor yang bermigrasi pada tahap lanjut siklus sel (misal pada fase G2) akan bermigrasi lebih jauh dan menempati lapisan superfisial *cortex*.<sup>8</sup>

### Growth Cones

Neuron dapat bergerak dan bermigrasi dengan adanya *growth-cone* yaitu bagian ujung akson yang membesar yang dapat berinteraksi dengan lingkungannya, bergerak seperti amuba sehingga mampu menyingkirkan hambatan yang merintanginya untuk mencapai tujuannya dan tumbuh seperti struktur kipas angin.<sup>1,6</sup>

Bagaimana *growth-cone* dapat menginisiasi gerakan neuron? Membran *growth-cone* mengandung molekul *nerve cell adhesion molecule* (NCAM) dan *neuro-glia cell adhesion molecule* (NG2-CAM) yang lekat pada permukaan sel glia dan sel otot rangka.<sup>6</sup> Kedua molekul tersebut serta glikoprotein lainnya berinteraksi dengan komponen matriks ekstraseluler dan mengontrol pergerakan *growth-cone* melewati lingkungan terdekatnya serta mampu mengenali targetnya. *Growth-cone* juga memiliki filopodia yaitu ekstensi membran sitoplasma yang terutama terdiri dari *actin* dan *myosin* sehingga filopodia tersebut dapat berkontraksi dan berelongasi dan memungkinkan terjadinya pergerakan.<sup>1</sup> *Growth-cone* juga dapat menelan molekul-molekul di sekitarnya (berupa inhibitor atau "attractant") untuk kemudian dikirimkan ke soma untuk menginformasikan alur yang harus ditempuh guna pertumbuhan sel dan pembentukan sinaps.<sup>6</sup>

Membran *growth-cone* menghasilkan ion kalsium yang memediasi terjadinya potensial aksi. Ion kalsium yang masuk ke dalam neuron selama terjadinya potensial aksi mengontrol kontraksi filamen *actin*, bentuk dan gerakan *growth-cone* dan bagian lain dari neuron.<sup>1</sup>

### Diferensiasi sel

Fase diferensiasi sel saraf terjadi bersamaan atau bergantian dengan fase migrasi dan mencakup perkembangan sel pro-genitor saraf menjadi neuron atau sel glia, perkembangan selanjutnya menjadi jenis neuron atau sel glia tipe tertentu, dan diperolehnya struktur dan kelengkapan spesifik seperti neurotransmitter dan pembentukan sinaps. Pada dasarnya seluruh tahap proses diferensiasi sel saraf dikontrol oleh sinyal-sinyal induksi. Proses transmisi sinyal dapat berjalan karena adanya dua kelompok faktor yaitu ; 1) faktor induksi yang merupakan molekul sinyal yang disediakan oleh sel lain, terikat pada permukaan sel dan beraksi secara lokal atau dapat berdifusi bebas dan beraksi melalui alur yang panjang, 2) faktor reseptor yang merupakan molekul-molekul yang diaktifasi oleh faktor induksi dari sel lain. Aktifasi reseptor oleh faktor induksi akan memodulasi aktifitas faktor transkripsi dan regulasi ekspresi gen yang mengkode protein-protein yang membawa fungsi khusus sel.<sup>2</sup>

Berbagai tipe sel saraf seperti neuron, sel glia, Schwann cells dan melanosit sama-sama berasal dari sel-sel *neuralcrest*. Jumlah sel glia jauh melebihi jumlah neuron yang dihasilkan. Penentuan diferensiasi sel progenitor untuk berkembang menjadi neuron atau menjadi sel glia atau sel lainnya, dipengaruhi oleh berbagai faktor antara lain; 1) kondisi lingkungan dan sinyal lokal yang dikeluarkan di sekitar sel-sel progenitor pada waktu mereka bermigrasi, 2) posisi akhir dari sel progenitor, 3) berbagai faktor induksi yang disekresikan.<sup>2,8</sup>

### Faktor induksi

Beberapa faktor induksi yang diketahui mengatur diferensiasi sel *neuralcrest* untuk menjadi neuron atau menjadi sel glia antara lain adalah bone morphogenetic proteins (BMPs), *mash-1*, glial growth factor (GGF), platelet derived growth factor (PDGF) dan berbagai faktor neurotropik.<sup>8</sup>

BMPs bertanggung jawab pada tahap awal perkembangan untuk menginduksi diferensiasi sel-sel *neural-crest* pada dorsal *neural-tube* sebelum bermigrasi. Akan tetapi induksi sel-sel neuron otonom oleh sinyal BMPs memerlukan ekspresi protein *mash-1* yaitu suatu protein dasar dengan struktur *helix-loop-helix*. Untuk itu diperlukan faktor transkripsi untuk menghasilkan neuron sistem saraf pusat dan perifer.<sup>8</sup>

Tidak semua sel progenitor akan ber-diferensiasi menjadi neuron karena dipengaruhi oleh kerja GGF yang merupakan turunan protein permukaan sel saraf yang dikode oleh gen

*neuregulin*. Glial-GF diekspresikan di permukaan neuron otonom pada waktu sel-sel tersebut pertama kali berdiferensiasi dan bekerja untuk menghambat neurogenesis dan mengarahkan sel progenitor untuk berdiferensiasi menjadi sel glia.<sup>8</sup>

Pada sistem saraf pusat ada dua tipe utama sel glia yaitu astrosit dan oligodendrosit. Diferensiasi sel progenitor menjadi astrosit diinduksi oleh *ciliary neurotrophic factor* (CNTF) sedangkan diferensiasi menjadi oligodendrosit diinduksi oleh PDGF. Tetapi PDGF juga diproduksi dan disekresi oleh astrosit.<sup>8</sup>

#### Kelengkapan spesifik neuron dewasa

Proses diferensiasi sel neuron tidak berhenti setelah sel keluar dari siklus pembelahan sel dan bermigrasi ke posisi akhirnya. Untuk dapat berfungsi aktif dalam sirkuit sistem saraf maka neuron dewasa harus mampu mengekspresikan kelengkapan spesifik yang memungkinkan terjadinya pengiriman sinyal antar sel-sel neuron. Kelengkapan spesifik sel saraf yang terpenting agar dapat berfungsi adalah penentuan neurotransmitter dan pembentukan sinaps. Hampir semua penentuan neurotransmitter suatu sel neuron dikontrol oleh sinyal dari sel target.<sup>8</sup>

#### Pathway biokimia pengiriman sinyal

Impuls yang sampai di terminal akson akan menginisiasi pelepasan neurotransmitter. Kemudian neurotransmitter akan keluar melewati celah sinaptik untuk berikatan dengan reseptornya pada membran paska sinaptik sehingga menyebabkan perubahan permeabilitas membran paska sinaptik. Rangkaian kejadian pada proses pengiriman sinyal adalah sebagai berikut<sup>6</sup> : 1) Adanya impuls pada terminal akson menyebabkan depolarisasi membran sel sehingga kanal-kanal ion  $\text{Na}^+$  dan  $\text{Ca}^{2+}$  terbuka dan terjadi aliran masuk ion kalsium ke dalam sel. 2) Aliran ion kalsium ke dalam terminal akson merupakan 'intraselular messenger' yang memicu fusi vesikel sinaptik dengan membran terminal akson untuk kemudian mensekresikan isinya yaitu neurotransmitter ke celah sinaptik dengan cara eksositosis. 3) Neurotransmitter yang sudah dilepaskan ke celah sinaptik kemudian berdifusi untuk berikatan dengan protein reseptornya yang spesifik yang terdapat pada membran paska sinaptik. 4) Terjadinya ikatan molekul neurotransmitter dengan reseptornya menyebabkan terbukanya kanal-kanal ion yang mengakibatkan perubahan potensial membran paska sinaptik. Sinyal diterima oleh neuron paska sinaptik sebagai stimulus atau sebagai inhibisi tergantung pada jenis neurotransmitter dan reseptor yang digunakan.

#### Pembentukan sinaps

Pembentukan sinaps memerlukan koordinasi yang akurat antara membran neuron pre- dan paska sinaptik. Pelepasan transmitter oleh membran presinaptik mempengaruhi distribusi molekul-molekul reseptor pada membran paskasinaptik. Tahap-tahap dalam pembentukan sinaps adalah; 1) neuroblast meninggalkan siklus pembelahan sel kemudian 2) bermigrasi ke regio yang cocok. 3) Neuron tersebut kemudian berkembang menyesuaikan dengan perkembangan sel tetangga dan lingkungan sekitarnya. 4) Dendrit berkembang dalam bentuk dan orientasi yang spesifik. 5) Akson tumbuh semakin menjauhi soma menuju posisi akhirnya, 6) mengarahkan cabang-cabangnya ke sisi otak yang tepat dan di regio yang benar. 7) Permukaan akson terminal harus diatur sehingga memiliki hubungan topografi yang sesuai dengan soma di regio asalnya dan di terminal. 8) Terminal akson hanya berakhir di area terminal sel tertentu.<sup>1</sup>

Masih banyak pertanyaan mengenai karakteristik biokimia akson seperti bagaimana neuroblast yang sedang berkembang mengerti kemana, sampai dimana dan dengan siapa akson harus tumbuh dan membentuk hubungan. Ada indikasi bahwa pertumbuhan akson dalam rangka pembentukan sinaps dibimbing oleh multipel sinyal antara lain; jejak yang ditinggalkan oleh sel neuron pendahulunya dan serabut sel glia, GF yang disekresikan oleh astrosit, berbagai neurotropin yang disekresikan oleh sel neuron lain, substansi kimia yang bersifat inhibisi (seperti *Repulsion Guiding Molecule*) sehingga akson menghindari regio tersebut, substansi kimia yang bersifat "attractant" sehingga menarik akson untuk menuju regio tersebut, dan N-CAM yang lengket dan penting dalam pembentukan pola jaringan saraf. Neuron yang gagal membentuk sinaps yang benar /yang dapat berfungsi akan kekurangan nutrisi dan mengalami kematian.<sup>6</sup>

#### Maturasi

Maturasi sel saraf tercapai bila sel-sel neuron dan sirkuitnya sudah mencapai bentuk akhirnya. Dalam proses maturasi bisa terjadi proses stabilisasi sinaps contoh-nya seperti struktur sinaps yang berfungsi dalam kegiatan belajar dan mengingat yang mengalami remodeling secara kontinyu tergantung pada aktifitasnya. Tahap penting dalam maturasi adalah selesainya pembentukan myelin terutama pada akson yang besar.<sup>1</sup>

## Apoptosis

Apoptosis merupakan mekanisme fisiologis di banyak regio dimana program kematian sel terjadi secara teratur. Dari sekian banyak neuron yang tumbuh sejak masa embrional sekitar setengah sampai dua-pertiganya mati sebelum saat kelahiran. Tetapi jumlah kematian sel saraf bervariasi antar regio yang berbeda<sup>1,6</sup>. Faktor-faktor yang dianggap berperan dalam program kematian sel-sel saraf antara lain 1) kompetisi antar neuron dalam memperebutkan sel target, 2) Berkurang atau hilangnya sel target, 3) aktifitas sel target dalam regulasi produksi atau responnya terhadap faktor neurotropik, 4) eliminasi atau kekurangan faktor neurotropik dan atau reseptornya.<sup>1,8</sup>

## Faktor neurotropik

Faktor neurotropik adalah nutrisi esensial (faktor tropik) yang dihasilkan dalam jumlah terbatas oleh sel target neuron yang kemudian digunakan oleh ujung-ujung saraf untuk dapat berkembang dan bertahan hidup. Meskipun faktor neurotropik paling sering dihubungkan dengan ketahanan hidup neuron, mereka juga terlibat dalam diferensiasi, plastisitas, pemeliharaan fungsi tertentu neuron, dan regulasi proliferasi sel.<sup>9</sup>

Empat faktor neurotropik utama pada sistem saraf mamalia adalah Nerve Growth factor (NGF), Brain Derived growth Factor (BDNF), neurotrophin-3 (NT-3), dan NT-4,5.<sup>8</sup> Selain itu telah diidentifikasi pula insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) yang dapat menghambat apoptosis pada kondisi kekurangan ion  $K^+$  yang tidak dapat diatasi oleh neurotropin lain termasuk FGF, NGF, BDNF dan NT-3. Ada indikasi bahwa IGF-1 berperan dalam meningkatkan proliferasi dan ketahanan hidup granula neuron.<sup>9</sup> Sebagian faktor neurotropik yang diidentifikasi pada sistem saraf mamalia tampak pada Tabel 1.

Pada tahap awal siklus sel, neurotropin berperan dalam pembentukan sel, sedangkan pada tahap akhir berperan mengontrol kelangsungan hidup neuron. Faktor neurotropik mendukung kelangsungan hidup sel saraf dengan cara: 1) menstimulasi metabolisme sel, 2) menekan pathway biokimia yang menyebabkan apoptosis sel-sel seluruh tubuh, 3) adanya "cell death genes" (*ced*) yang berfungsi ganda baik untuk membatasi kematian sel atau meningkatkan jumlah sel yang mati/mengontrol apoptosis. Contoh pada cacing *C. elegans* *ced-3,4* merupakan gen kematian sel sedangkan *ced-9* merupakan gen antagonisnya yaitu melindungi sel dari apoptosis. Pada kondisi tidak

adanya aktifitas *ced-9* maka akan lebih banyak sel yang mati. 4) Adanya aktifitas enzim kaspase yaitu suatu enzim proteolitik pada vertebrata yang membelah substrat protein pada terminal karboksil asam amino menjadi residu aspartat. Kaspase diaktifasi pada stadium awal apoptosis dan bertanggung jawab atas inisiasi sebagian besar perubahan yang terjadi selama fase eksekusi.<sup>8</sup>

Tabel 1. Daftar sebagian faktor neurotropik pada sistem saraf mamalia

Neuro Tro- phin	Inter leukin 6	TGF $\beta$	F G F	I G F	Hepato cyte GF
NGF BDNF	CNTF Leukimia inhibitory fact	TGF $\beta$ 3 BMP		-1	
NT3	Cardio trophin	GDNF			
NT 4/5		Neurturin Parsephin Artemin			

## Pathway biokimia apoptosis

Pada vertebrata diidentifikasi adanya protein yang analog dengan aktifitas kerja *ced* pada *C. elegans*. Gen *ced-9* identik dengan Bcl-2 yang berperan mencegah apoptosis, *ced-3* identik dengan kaspase berperan sebagai eksekutor kematian sel, dan *ced-4* identik dengan Apaf-1 (apoptosis activating factor). Pada kondisi tidak adanya Apaf-1 dan *ced-4* maka aktifitas kaspase dan *ced-3* tidak terjadi sehingga sel bertahan hidup. Protein Bcl-2 mencegah aktifitas kaspase dan *ced-3* dengan cara berinteraksi langsung dengan Apaf-1 dan *ced-4* untuk meng-hambat aktifitas sel-sel prekursor protein tersebut. Aktifitas mendukung kelangsungan hidup neuron sebagian dimediasi oleh proses inhibisi aktifitas ATPase dari Apaf-1 dan *ced-4*.<sup>8</sup>

Dua reseptor utama yang berinteraksi dengan neurotropin dalam sinyal transduksinya adalah keluarga tirosin kinase (trk-A, trk-B, trk-C) dan p75<sup>NTR</sup> yang berikatan dengan neurotropin dengan afinitas yang sama. Nerve GF secara selektif hanya berinteraksi dengan trk-A, BDNF dan NT4,5 dengan trk-B dan NT-3 kebanyakan dengan trk-C dan sebagian kecil dengan trk-B.

Sedangkan fungsi p75<sup>NTR</sup> adalah menyajikan NGF pada trk-A, dan menghantarkan sinyal intraseluler langsung melalui aktifitas alur transduksi

yang tergantung pada sinyal yang dicetuskan oleh lipid membrane.<sup>8</sup>

Ikatan faktor neurotropik dengan reseptor trk menyebabkan terjadinya fosforilasi substrat protein yang memicu aktifitas protein Bcl-2 atau menghambat aktifitas kaspase. Apoptosis melalui pathway kaspase juga diaktifasi oleh berbagai gangguan seluler seperti adanya kerusakan DNA atau anoksia.<sup>8</sup>

### Regenerasi dan plastisitas

Meskipun jaringan saraf tidak memiliki kemampuan untuk menghasilkan sel neuron baru tetapi setiap neuron masih menyimpan kemampuan untuk membentuk prosesus (tonjolan sitoplasma) dan hubungan sinaptik yang baru. Jadi meskipun soma merupakan suatu struktur yang statis tetapi sirkuit sinaptik yang dibentuknya terus menerus mengalami modifikasi akibat stimulasi dari aktifitas neuron<sup>1</sup>. Sel saraf 'diprogram' untuk membentuk sejumlah sinaps dan responnya pada trauma adalah melakukan kompensasi atas sejumlah sinaps yang rusak dengan membentuk sinaps baru meskipun mungkin mempunyai karakteristik dan lokasi yang tidak sesuai.<sup>1</sup>

### Neurogenesis pada usia dewasa

#### Bagian jaringan saraf yang aktif pada neurogenesis dewasa

Selama masa pertumbuhan perkembangan, jaringan saraf mamalia dibentuk dari suatu lapisan sel yang mengelilingi kompartemen berisi cairan yang dikenal sebagai ventrikel. Di regio yang disebut zona ventrikularis ini terjadi proliferasi aktif dan dihasilkan neuron yang kemudian bermigrasi ke berbagai arah. Zona subventrikularis yang dibentuk setelahnya di bawah zona ventrikularis menghasilkan sel-sel neuron dan glia. Pada periode postnatal zona-zona proliferasi tersebut menghilang dan hanya meninggalkan satu lapisan tipis subventrikularis yang menetap sampai usia dewasa.<sup>3</sup>

Zona subventrikularis dewasa tersusun atas empat kelompok sel yaitu satu lapis sel-sel ependymal membatasi ventrikel, kelompok-kelompok neuroblast yang bermigrasi dari zona subventrikularis dalam bentuk rantai-rantai sel, sel-sel astrosit yang mengelilingi rantai neuroblast, dan sel-sel 'transitory amplifying progenitor' (TAP) yang tersebar diantara rantai neuroblast. Sel-sel TAP inilah yang paling aktif membelah, memiliki fenotipe yang belum matang dan tidak memiliki

karakteristik morfologik neuroblast maupun sel glia. Masih menjadi subjek penelitian apakah sel-sel TAP tersebut merupakan 'neural stem cell' atau sel progenitor yang berasal dari 'neural stem cell'.<sup>3</sup>

Hasil penelitian mutakhir mengindikasikan adanya 'neural stem cells' yang menjadi sumber neurogenesis dari lokasi tertentu jaringan saraf dewasa. Kebanyakan hasil penelitian menyatakan bahwa 'neural stem cells' memiliki karakteristik seperti astrosit, tetapi masih perlu investigasi lebih lanjut untuk memastikan apakah sel-sel astrosit pada zona subventrikularis adalah 'neural stem cell'.<sup>3</sup> Pada beberapa spesies termasuk manusia, lapisan sel-sel granular gyrus dentatus hipocampus menunjukkan aktifitas neurogenesis sepanjang hidup. Hipocampus merupakan regio di jaringan saraf pusat yang merupakan pusat kemampuan mengingat, belajar dan pemahaman ruang.<sup>4</sup>

### Faktor yang mempengaruhi neurogenesis pada usia dewasa

#### Peran hormon

Beberapa hormon tampaknya mempunyai berbagai pengaruh terhadap neurogenesis di usia dewasa. Hormon-hormon steroid seperti testosteron, estrogen dan adrenal steroid serta hormon peptida seperti prolaktin merupakan regulator potensial terjadinya neurogenesis.<sup>3</sup> Estrogen berperan dalam meningkatkan proliferasi sel. Demikian pula prolaktin, hormon yang meningkat pada separuh awal masa kehamilan menstimulasi produksi sel progenitor neuron pada zona subventrikularis.<sup>3</sup> Suatu penelitian in-vitro melaporkan bahwa aktifitas proliferasi tergantung pada kadar estradiol. Proliferasi neuron lapisan *subgranular gyrus dentatus hipocampus* meningkat pada 4 jam paska injeksi estradiol tetapi menurun pada 48 jam paska injeksi.<sup>3,4</sup> Efek yang berlawanan ditunjukkan oleh hormon kortikosteroid yang mempunyai efek inhibisi terhadap neurogenesis dengan cara menekan proliferasi sel-sel pada lapisan *subgranular hippocampus*.<sup>3</sup>

#### Peran ligan-reseptor

Neural stem cell memerlukan EGF dan FGF untuk aktifitas regenerasi dan ketahanan hidup jangka panjang. Karena pada zona subventrikularis terdapat dua kelompok sel yang aktif bermitosis (neural stem cells dan TAP cells) maka kedua faktor pertumbuhan tersebut mempunyai sel target yang berbeda pada waktu /tahap pertumbuhan tertentu. Demikian pula efek CNTF yang mendukung proses

regenerasi neural stem cell yang dimediasi oleh pengiriman sinyal protein Notch. Seperti diketahui aktivasi reseptor Notch-1 akan menghambat neurogenesis se-hingga terjadi gliogenesis dan dipertahankannya neural stem cells pada kondisi tidak berdiferensiasi. Interaksi antagonis antara BMPs dan noggin turut menentukan regulasi neurogenesis dan gliogenesis otak dewasa. BMPs merupakan regulator negatif neurogenesis sedangkan noggin melawan aksi BMPs dengan cara berikatan dengan protein tersebut untuk menghambat aktivasi sinyalnya<sup>3</sup>. Faktor lain yang diindikasikan mendukung proses neurogenesis dan sinaptogenesis pada hipocampus adalah IGF-1. Pada penelitian in-vitro IGF-1 mampu menstimulasi proliferasi sel progenitor neuron, menginduksi diferensiasi oligodendrosit dan meningkatkan ketahanan hidup neuron dan oligodendrosit.<sup>10</sup>

#### Peran kondisi umum tubuh dan aktifitas sehari-hari

Karena neurogenesis dipengaruhi oleh berbagai kondisi hormonal dan faktor pertumbuhan (GF) maka kondisi fisik dan emosi yang berhubungan dengan kondisi kedua kelompok substansi kimia tersebut juga berpengaruh terhadap neurogenesis. Berbagai penelitian melaporkan bahwa ukuran hipocampus dipengaruhi oleh aktifitas belajar, stress atau peningkatan kadar hormon steroid adrenalin kronis seperti yang ditemukan pada lansia dan penderita Cushing's syndrome, depresi dan stress paska-traumatik. Ukuran hipocampus mengecil pada kelompok lansia dan penderita berbagai kelainan tersebut tetapi sebaliknya lebih besar pada para supir taksi yang terpapar pelatihan navigasi yang rumit<sup>4</sup>. Demikian pula yang ditemukan pada para musisi dimana ukuran corpus callosumnya lebih besar dibandingkan pada mereka yang bukan musisi, terutama bila para musisi tersebut belajar musik sejak usia dini (sebelum 7 tahun).<sup>11</sup> Salah satu aktifitas fisik yang dilaporkan sebagai regulator positif neurogenesis adalah olah raga lari yang dapat meningkatkan sekresi IGF-1.<sup>4</sup>

#### Kesimpulan

Prinsip mekanisme neurogenesis adalah mekanisme proses pertumbuhan perkembangan sel saraf (neuron) serta terjadi mekanisme pemberian identitas untuk menjadi neuron atau sel glia, dan proses apoptosis dimana terjadi mekanisme pengaturan kelangsungan hidup atau kematian sel. Pertumbuhan perkembangan sel saraf mencakup

proliferasi, diferensiasi, dan migrasi sel dari siklus proliferasi menuju posisi akhirnya serta pemberian kelengkapan spesifik seperti penentuan neurotransmitter dan pembentukan sinaps. Dari awal hingga akhir tahap-tahap dalam neurogenesis tersebut dikontrol oleh sinyal interseluler berikut proses-proses intra- dan ekstra-selulernya.

Neurogenesis berlangsung sejak periode embrional dan terus berlanjut sampai usia dewasa, meskipun neurogenesis pada usia dewasa sampai kini baru diketahui hanya terbatas pada regio tertentu. Kelangsungan hidup neuron dan proses neurogenesis dipengaruhi oleh berbagai faktor. Pemahaman mengenai pengiriman sinyal oleh faktor neurotropik dan mekanisme biokimia kematian sel dapat bermanfaat untuk pengembangan penatalaksanaan berbagai kelainan degeneratif atau peningkatan pertumbuhan jaringan saraf.

#### Daftar Pustaka

1. Jessel TM, Sanes JR, Shepherd GM. *Neurobiology* 2<sup>nd</sup> ed. New York: Oxford University Press 1988: 177-202.
2. The Induction and Patterning of the Nervous System in *International Edition Principles of Neural Science* 4<sup>th</sup> ed. By Eric R Kandel, James H Schwartz, Thomas M Jessel. New York Mc Graw Hill. 2000: 1019-23.
3. Lennington JB, Yang Z, Conover JC. Neural stem cells and the regulation of adult neurogenesis. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2003 November: 1(99)
4. Boonstra R, Galea L, Matthews S, Wojtowicz JM. Current concepts. Adult neurogenesis in natural populations. *Can. J. Physiol. Pharmacol*. 2001 March; 79: 297-302
5. Pachnis V. Development of the mammalian nervous system. Overview. Molecular neurobiology. National Institute for Medical Research MRC. [www.nimr.mrc.ac.uk/molneurobiol/pachnis/](http://www.nimr.mrc.ac.uk/molneurobiol/pachnis/) cited 13 March 2004.
6. Marieb EN. *Human Anatomy and Physiology* 5<sup>th</sup> ed. San Francisco: Benjamin Cummings, 1999: 422-4.
7. Taylor V. Notch signalling and the regulation of adult neural stem cells: Functional analysis of Notch 1 in the maintenance and differentiation of adult mammalian neural stem cells. [www.spp-stemcells.de/projects/project-details-print.php?id=42](http://www.spp-stemcells.de/projects/project-details-print.php?id=42) cited 29 March 2004.
8. Jessel TM, Sanes JR. The generation and survival of nerve cells in *International Edition Principles of Neural Science* 4<sup>th</sup> ed. By Eric R Kandel, James H Schwartz, Thomas M Jessel. New York: Mc Graw Hill 2000: 1041-62.
9. D'Mello SR., Borodezt K, Soltoff SP. Insulin-Like Growth factor and Potassium depolarization maintain neuronal survival by distinct pathways: Possible involvement of P13-Kinase in IGF-1 signaling. *The Journal of Neuroscience*. 1997 March; 17(5): 1548-60.
10. O'Kusky JR, Ye P, D'Ercole A.J. Insulin-Like Growth Factor-1 promotes neurogenesis and synaptogenesis in the hippocampal dentate gyrus during postnatal development. *The Journal of Neuroscience*. 2000 November: 20(2): 8435-42.
11. Satiadarma MP. *Terapi musik mengarahkan perilaku positif mencegah dan menyembuhkan penyakit meningkatkan kreativitas dan intelegensia*. Jakarta: Milenia Populer 2002.