

**MAKALAH NEUROFISIOLOGI**  
**Nurotransmitter, Sinaps, dan Plastisitas Sinaps**



**Compiled By:**  
Brilliant Cahya Puspasari (199303082024062002)

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
INSTITUT PERTANIAN BOGOR  
BOGOR**

**2024**

## DAFTAR ISI

<b>BAB I</b>	<b>3</b>
<b>Pendahuluan</b>	<b>3</b>
<b>BAB II</b>	<b>6</b>
a. Refleks	6
b. Komunikasi antar sel	11
c. Neurotransmitter	20
d. Neurogenesis	41
e. Plastisitas Sinaps	56
f. Faktor yang mempengaruhi plastisitas.	62
<b>BAB III</b>	<b>66</b>
<b>Kesimpulan</b>	<b>66</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	<b>68</b>

## BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Perilaku adalah reaksi individu terhadap rangsangan atau respon seseorang terhadap stimulus (rangsangan dari luar). Beberapa perilaku yang bertujuan dimaksudkan untuk memenuhi kebutuhan terkait dengan homeostasis<sup>1</sup>. Kontrol dari perilaku merupakan fungsi dari keseluruhan sistem saraf pusat<sup>2</sup>. Dorongan homeostatik mencerminkan dorongan subjektif yang berkaitan dengan kebutuhan tubuh tertentu yang memotivasi timbulnya perilaku yang sesuai untuk memenuhi kebutuhan tersebut. Sebagai contoh, sensasi haus yang menyertai defisit air di tubuh mendorong seseorang minum untuk memuaskan kebutuhan homeostatik akan air. Namun, apakah air, minuman ringan, atau minuman lain yang dipilih sebagai penghilang dahaga tidaklah berkaitan dengan homeostasis. Banyak perilaku manusia tidak bergantung murni pada dorongan homeostatik yang berkaitan dengan defisit jaringan sederhana misalnya haus. Perilaku manusia dipengaruhi oleh pengalaman, belajar, dan kebiasaan, dibentuk dalam kerangka kompleks kepuasan pribadi bercampur ekspektasi budaya. Belum diketahui hingga tahap apa, jika ada, dorongan motivasional yang tidak berkaitan dengan homeostasis, misalnya dorongan untuk mengejar suatu karir atau memenangi suatu balapan, berkaitan dengan efek memperkuat dari pusat-pusat penghargaan dan penghukuman. Bagi sebagian orang yang termotivasi mencapai tujuan tertentu mungkin secara sengaja "menghukum" diri sendiri dalam jangka pendek untuk mencapai kepuasan jangka-panjang mereka (sebagai contoh, nyeri temporer selama latihan dalam persiapan untuk memenangi suatu kejuaraan atletik)<sup>1</sup>.

Sistem saraf mempelajari perilaku makhluk hidup. Fungsi sistem saraf mengatur dengan pola pengaturannya yaitu refleks. Kerja sistem saraf adalah refleks, refleks merupakan bentuk perilaku makhluk hidup paling sederhana. Refleks adalah respon stimulus, setiap saat akan terstimulasi baik dari dalam maupun dari luar. Lengkung refleks merupakan jalur saraf yang terlibat dalam melaksanakan aktivitas refleks<sup>1-3</sup>.

Lengkung refleks terdiri dari lima komponen dasar yaitu reseptor sensorik, jalur aferen, pusat integrasi, jalur eferen dan organ efektor. Reseptor sensorik berespon terhadap ransangan, yaitu perubahan yang dapat dideteksi di dalam lingkungan reseptor. Reseptor menghasilkan potensial aksi yang dipancarkan jalur eferen ke pusat integrasi. Pusat integrasi memproses semua informasi yang tersedia dan mengambil keputusan mengenai

respon yang sesuai. Intruksi dari pusat integrasi disalurkan melalui jalur eferen ke organ efektor otot atau kelenjer. Respon refleks bisa diprediksi karena jalurnya selalu sama. Refleks tertentu dibentuk untuk perilaku tertentu. Membentuk rangkaian secara sadar (conditioned) dan tidak sadar (unconditioned). Rangkaian secara sadar adalah hasil pembelajaran sedangkan rangkaian tidak sadar adalah respon yang telah ada dan tidak dipelajari<sup>1, 3</sup>.

Komunikasi antar sel saraf merupakan inti dari refleks. Komunikasi antar sel bisa meningkatkan atau menurunkan penyampaian informasi. Sistem saraf berkomunikasi satu sama dengan mengeluarkan suatu substansi kimia yaitu neurotransmitter. Ketika mencapai terminal akson, potensial aksi membebaskan neurotransmitter yang mengubah aktivitas sel-sel pada tempat terminasi neuron tersebut. Neuron dapat berakhir di otot, kelenjer atau neuron lain. Taut antar dua neuron disebut sinaps, kadang digunakan untuk istilah taut antar dua sel peka rangsang.<sup>3, 4</sup>

Sinaps ada dua jenis sinaps listrik dan sinaps kimia. Sinaps listrik dua neuron dihubungkan oleh taut celah yang meungkinkan ion-ion pembawa muatan mengalir secara langsung dari sel pertama ke sel kedua atau sebaliknya. Pada sinaps listrik, potensial aksi pada sebuah neuron selalu mimicu potensial aksi di neuron yang tersambung dengannya. Sinaps kimia tempat messenger kimia menghantarkan informasi satu arah melintasi celah yang memisahkan dua neuron. Sinaps kimia melibatkan taut antara terminal akson sebuah neuron yang dikenal sebagai neuron prasinaps (terminal akson) dan neuron pascasinaps (dendrit dan badan sel). Sinaps dapat mengeksitasi dan menginhibisi neuron pascasinaps<sup>1, 5</sup>.

Sinaps eksitatorik kanal reseptor tempat terikatnya neurotransmiter berupa kanal kation nonspesifik yang mengizinkan lewatnya  $\text{Na}^+$  dan  $\text{K}^+$ . Ketika kanal ini terbuka sebagai respons atas pengikatan neurotransmiter, permeabilitas terhadap kedua ion ini meningkat secara bersamaan. perubahan permeabilitas yang terpicu di sinaps eksitatorik menyebabkan keluarnya sedikit ion  $\text{K}^+$  dari neuron pascasinaps bersamaan dengan masuknya  $\text{Na}^+$  ke neuron. Depolarisasi kecil akan terjadi dan membawa neuron pascasinaps lebih dekat ke ambang, menjadikan ambang lebih mungkin tercapai potensial aksi tercetus dengan kata lain, membran kini lebih peka-rangsang (lebih mudah dibawa ke ambang) dari pada saat potensial istirahat. Karena itu, perubahan potensial pascasinaps

yang terjadi di sinaps eksitatorik ini disebut potensial pascasinaps eksitatorik (*excitatory postsynaptic potential, EPSP*).<sup>1, 3, 6</sup>

Sinaps inhibitorik terikatnya neurotransmitter ke kanal-reseptornya meningkatkan permeabilitas membran subsinaps terhadap ion kalsium ( $K^+$ ) atau ion klorida ( $Cl^-$ ), bergantung pada sinapsnya. Perpindahan ion yang dihasilkan menyebabkan hiperpolarisasi kecil pada neuron pascasinaps yaitu bagian dalam membran lebih negatif. Hal ini menjadikan ambang sulit tercapai dan potensial aksi boleh jadi tidak tercetus, membran kurang peka-rangsang (lebih sulit dibawa ke ambang oleh masukan eksitatorik) dibandingkan saat potensial istirahat. Pada keadaan ini, membran dikatakan terinhibisi, dan hiperpolarisasi kecil pada sel pascasinaps disebut potensial pascasinaps inhibitorik (*inhibitory postsynaptic potential, IPSP*). Otak mampu melakukan reorganisasi dalam bentuk adanya interkoneksi baru pada saraf yang sering disebut plastisitas sinaps (*neuroplasticity*).<sup>1, 2</sup>

Plastisitas sinaptik memberikan kemampuan adaptasi lingkungan melalui modifikasi konektivitas antara neuron dan sirkuit neuron. Hal ini dicapai melalui perubahan pada sistem pensinyalan terkait sinaps dan didukung oleh perubahan komplementer terhadap morfologi seluler dan metabolisme dalam sinaps tripartit. Secara fisiologis plastisitas otak (neuroplasticity) adalah kemampuan otak melakukan reorganisasi dalam bentuk adanya interkoneksi baru pada saraf. Plastisitas merupakan sifat yang menunjukkan kapasitas otak untuk berubah dan beradaptasi terhadap kebutuhan fungsional sehingga merupakan salah satu kemampuan otak yang sangat penting, termasuk kemampuan untuk beradaptasi terhadap perubahan lingkungan dan penyimpanan memori dalam proses belajar.<sup>5, 7</sup>

## BAB II

## **ISI**

### **A. Refleks**

#### **Defenisi**

Refleks adalah setiap respons yang terjadi secara otomatis tanpa upaya sadar. Terdapat dua jenis refleks: (1) refleks sederhana, atau dasar, yaitu respons inheren tanpa dipelajari, misalnya menarik tangan dari benda panas yang membakar dan (2) refleks didapat. atau terkondisi, yang terjadi karena latihan dan belajar, misalnya seorang pemain piano yang menekan tuts tertentu setelah melihat sebuah lambang nada di buku lagunya. Musisi tersebut mernbaca musik dan memainkannya secara otomatis, tetapi hanya setelah latihan yang cukup intens. Lengkung refleks adalah jalur saraf yang terlibat dalam melaksanakan aktivitas refleks dikenal yang biasanya mencakup lima komponen dasar: reseptor sensorik, jalur aferen, pusat integrasi, jalur eferen dan efektor.<sup>3</sup>

Reseptor sensorik (disingkat reseptor) berespons terhadap rangsangan, yaitu perubahan fisik atau kimiawi yang dapat dideteksi di dalam lingkungan reseptor. Sebagai respons terhadap rangsangan tersebut, reseptor menghasilkan potensial aksi yang dipancarkan oleh jalur aferen ke pusat integrasi (biasanya adalah SSP) untuk diolah. Korda spinalis dan batang otak mengintegrasikan refleks-refleks dasar, sementara pusat-pusat yang lebih tinggi di otak memproses refleks didapat. Pusat integrasi memproses semua informasi yang tersedia baginya dari reseptor ini, serta dari semua masukan lain, kemudian "mengambil keputusan" mengenai respons yang sesuai. Instruksi dari pusat integrasi ini disalurkan melalui jalur eferen ke efektor otot atau kelenjar yang melaksanakan respons yang diinginkan. Tidak seperti perilaku sadar, yaitu ketika terdapat sejumlah kemungkinan respons, respons refleks dapat diprediksi, karena jalurnya selalu sama.<sup>1, 3</sup>

### **1. Klasifikasi dan Mekanisme**

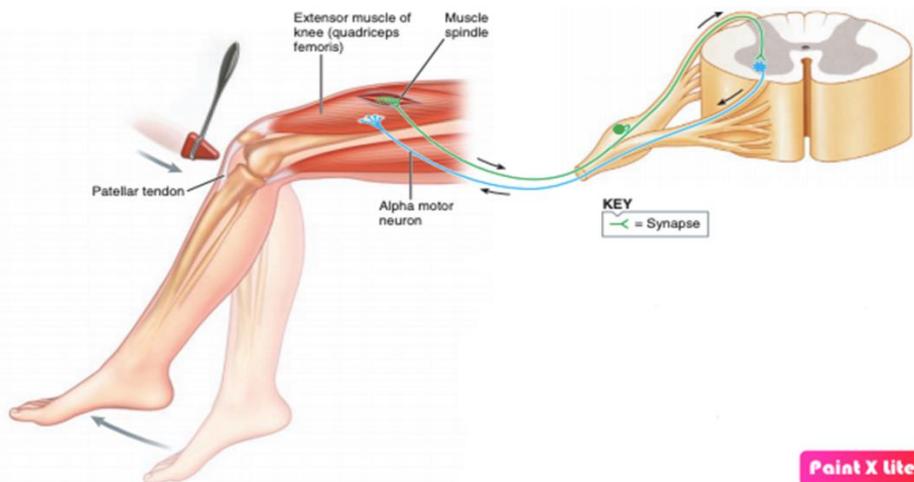
#### **a. Refleks regang**

Refleks spinal adalah refleks yang diintegrasikan oleh korda spinalis; yaitu, semua komponen yang diperlukan untuk menghubungkan masukan aferen ke respons eferen terdapat di dalam korda spinalis.<sup>1, 3</sup>

Refleks yang paling sederhana adalah refleks regang, yaitu ketika neuron aferen yang berasal dari reseptor yang mendeteksi regangan pada otot rangka berujung secara

langsung pada neuron eferen yang menyarafi otot rangka yang sama untuk menyebabkannya berkontraksi dan melawan regangan. Pada refleks ini, pusat integrasi adalah sinaps tunggal yang terdapat pada medula spinalis di antara jalur aferen dan eferen. Keluaran sistem ini (apakah otot rangkanya berkontraksi atau tidak sebagai respons terhadap regangan pasif) bergantung pada tingkat penjumlahan EPSP pada badan sel neuron eferen yang berasal dari frekuensi masukan aferen (ditentukan oleh tingkat regangan yang didetksi oleh reseptor).<sup>1,3</sup>

Integrasi pada kasus ini hanya melibatkan penjumlahan EPSP dari satu sumber tunggal. Refleks regang adalah suatu refleks monosinaptik ("satu sinaps") karena satu-satunya sinaps pada lengkung refleks adalah yang berada di antara neuron aferen dan neuron eferen. Semua refleks lainnya bersifat polisinaptik ("banyak sinaps") karena terdapat antarneuron pada jalur refleks sehingga terdapat sejumlah sinaps. Refleks menarik adalah contoh refleks spinal dasar polisinaptik.<sup>1,3</sup>

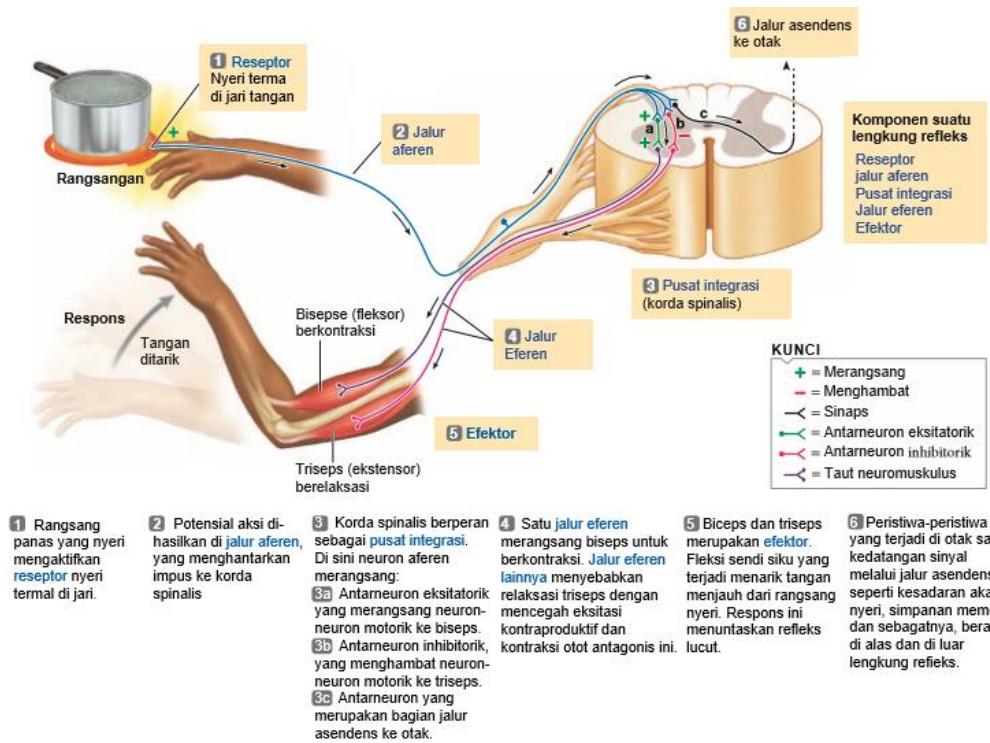


Gambar 1. Refleks Patellar Tendon.<sup>4</sup>

### b. Refleks menarik

Ketika seseorang menyentuh kompor panas (atau menerima rangsangan nyeri lainnya), refleks untuk menarik tangan dari rangsang yang menimbulkan nyeri. Kulit memiliki berbagai reseptor untuk rasa hangat, dingin, sentuhan ringan, tekanan, dan nyeri. Meskipun semua informasi dikirim ke SSP melalui potensial aksi, SSP dapat membedakan antara berbagai rangsangan karena reseptor dan, dengan demikian, jalur aferen yang diaktifkan oleh rangsangan yang berbeda juga berbeda. Jika suatu reseptor dirangsang

cukup kuat sehingga reseptor tersebut mencapai ambang, terbentuk potensial aksi di neuron aferen. Semakin kuat rangsangan, semakin tinggi frekuensi potensial aksi yang dihasilkan dan dikirim ke SSP. Setelah masuk ke korda spinalis, neuron aferen berdivergensi untuk bersinaps dengan berbagai neuron.<sup>1, 3, 5</sup>



Gambar 2. Mekanisme Refleks Menarik Tangan.<sup>1</sup>

1. Neuron aferen yang tereksitasi merangsang antarneuron eksitatorik yang nantinya merangsang neuron motorik eferen yang menyarafi biseps (3a), otot di lengan yang memfleksikan (menekuk) sendi siku sehingga tangan tertarik menjauhi kompor panas.
2. Neuron aferen juga merangsang antarneuron inhibitorik yang menghambat neuron eferen yang menyarafi triceps (3b) untuk mencegahnya berkontraksi. Triceps adalah otot di lengan yang mengekstensikan (meluruskan) sendi siku. Ketika biseps berkontraksi untuk menekuk siku, akan kontraproduktif bagi triceps untuk berkontraksi. Karena itu, inhibisi otot-otot yang antagonis (melawan) respons yang diinginkan sudah tercakup dalam refleks menarik. Jenis koneksi ini yang melibatkan stimulasi saraf ke satu otot dan inhibisi secara bersamaan saraf ke otot antagonisnya dikenal sebagai persarafan timbal balik.

3. Neuron aferen juga merangsang antarneuron lain yang membawa sinyal naik melalui korda spinalis ke otak melalui jalur ascendens (3c). Hanya ketika impuls mencapai daerah sensorik korteks barulah yang bersangkutan merasakan nyeri, lokasi, dan jenis rangsangannya. Juga, ketika impuls mencapai otak, informasi dapat disimpan sebagai ingatan, dan yang bersangkutan dapat mulai memikirkan situasi yang dihadapinya bagaimana hal tersebut terjadi, apa yang harus dilakukan mengenai hal tersebut, dan sebagainya.<sup>1</sup>

Semua aktivitas di tingkat sadar ini terletak di luar refleks dasar. Seperti pada semua refleks spinal, otak dapat memodifikasi refleks menarik. Impuls dapat dikirim turun melalui jalur-jalur descendens ke neuron motorik eferen yang menyarafi otot-otot yang terlibat untuk mengalahkan masukan dari reseptor, mencegah biseps berkontraksi meskipun terdapat rangsangan nyeri. Ketika jari tangan ditusuk untuk memperoleh contoh darah, reseptor nyeri dirangsang untuk memulai refleks menarik. Tangan tidak ditarik untuk menjauh karena secara sadar dapat mengalahkan refleks ini dengan mengirim IPSP melalui jalur descendens ke neuron motorik yang menyarafi bisep dan EPSP ke yang menyarafi triseps.<sup>1</sup>

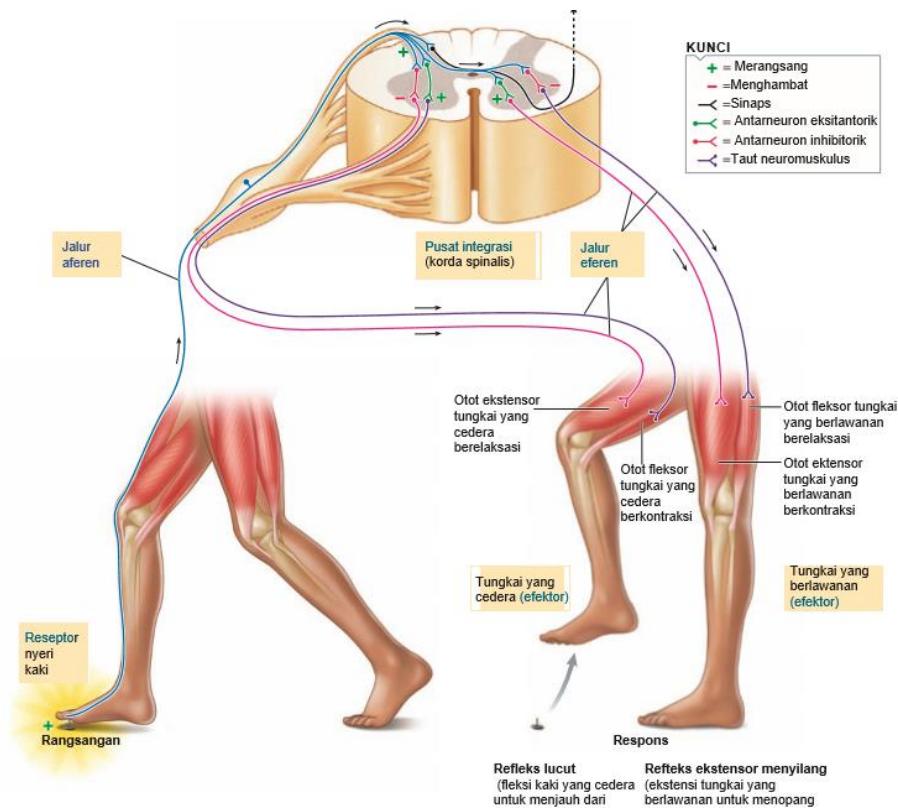
Aktivitas di neuron-neuron eferen ini bergantung pada jumlah aktivitas semua masukan sinaptik. Karena neuron-neuron yang menyarafi biseps kini menerima lebih banyak IPSP dari otak (volunter) daripada EPSP dari jalur aferen nyeri (refleks), neuron-neuron ini dihambat dan tidak mencapai ambang. Karena itu, biseps tidak dirangsang untuk berkontraksi dan menarik tangan. Secara bersamaan, neuron-neuron ke triseps menerima lebih banyak EPSP dari otak daripada IPSP melalui lengkung refleks, sehingga neuron-neuron tersebut mencapai ambang, menghasilkan potensial aksi, dan karenanya merangsang triseps untuk berkontraksi. Karena itu, lengan tetap dalam keadaan ekstensi meskipun yang bersangkutan mendapat rangsangan nyeri. Dengan cara ini, refleks menarik telah secara sadar dikalahkan.<sup>1</sup>

### c. Aktivitas refleks lain

Kerja refleks spinal tidak terbatas pada respons motorik di sisi tubuh yang mendapat rangsangan. Misalnya seseorang menginjak bara api dan bukan menyentuh benda panas dengan tangannya. Akan terpicu suatu lengkung refleks untuk menarik kaki yang cedera dari rangsangan nyeri, sementara tungkai kontralateral secara bersamaan bersiap untuk mendadak menerima semua beban tubuh sehingga yang bersangkutan tidak kehilangan keseimbangan atau jatuh. Menekuknya lutut ekstremitas yang cedera tanpa adanya rintangan dilaksanakan secara simultan oleh stimulasi refleks otot yang menekuk lutut dan inhibisi otot-otot yang meluruskan lutut. Respons ini khas refleks untuk menarik. Pada saat yang sama, ekstensi lutut tungkai kontralateral tanpa halangan dilaksanakan oleh pengaktifan jalur-jalur yang menyeberang ke sisi kontralateral korda spinalis untuk secara refleks merangsang otot-otot ekstensor lutut ini dan menghambat otot-otot fleksornya. Refleks ekstensor menyilang ini memastikan bahwa tungkai kontralateral akan berada dalam posisi siap menahan beban tubuh sewaktu tungkai yang cedera ditarik menjauhi rangsangan.<sup>4, 6</sup>

Selain refleks protektif (misalnya refleks menarik) dan refleks postur sederhana (misalnya refleks ekstensor menyilang), refleks spinal dasar juga memerantara pengosongan organ-organ panggul (misalnya, berkemih). Semua refleks spinal dapat secara sengaja di alihkan secara temporer oleh pusat-pusat yang lebih tinggi di otak. Tidak semua aktivitas refleks melibatkan lengkung refleks yang jelas, meskipun prinsip dasar suatu refleks (yaitu, respons otomatis terhadap suatu perubahan yang terdeteksi) tetap berlaku. Jalur-jalur untuk respons yang tidak disadari menyimpang dari refleks yang khas dalam dua cara umum:

1. Respons setidaknya diperantara oleh hormon. Suatu refleks tertentu mungkin diperantara hanya oleh neuron atau hormon atau mungkin melibatkan jalur yang menggunakan keduanya
2. Respons lokal yang tidak melibatkan saraf atau hormon. Sebagai contoh, pembuluh darah pada otot yang sedang aktif berdilatasi karena perubahan metabolismik lokal sehingga aliran darah meningkat untuk mengimbangi kebutuhan metabolismik otot yang aktif tersebut.<sup>1</sup>



Gambar 3. Mekanisme Refleks Ekstensor Menyilang digabung Refleks Menarik.<sup>1</sup>

## B. KOMUNIKASI ANTAR SEL

Pada bagian sebelumnya, telah dibahas bagaimana energi mekanik, seperti paku payung menusuk kaki, dapat diubah menjadi sinyal saraf. Pertama, saluran ion khusus dari ujung saraf sensorik memungkinkan muatan positif untuk memasuki akson. Jika depolarisasi ini mencapai ambang batas, maka potensial aksi dihasilkan. Karena membran aksonal dapat dieksitasi dan memiliki saluran natrium *voltage-gated*, potensial aksi dapat merambat turun tanpa hantaran hingga saraf sensorik yang panjang. Agar informasi ini dapat diproses oleh sistem saraf lainnya, sinyal-sinyal saraf ini harus diteruskan ke neuron lain — misalnya, neuron motor yang mengendalikan kontraksi otot, serta neuron di otak dan *spinal cord* yang mengarah pada respons refleks yang terkoordinasi. Proses transfer informasi pada sinaps disebut transmisi sinaptik.<sup>4</sup>

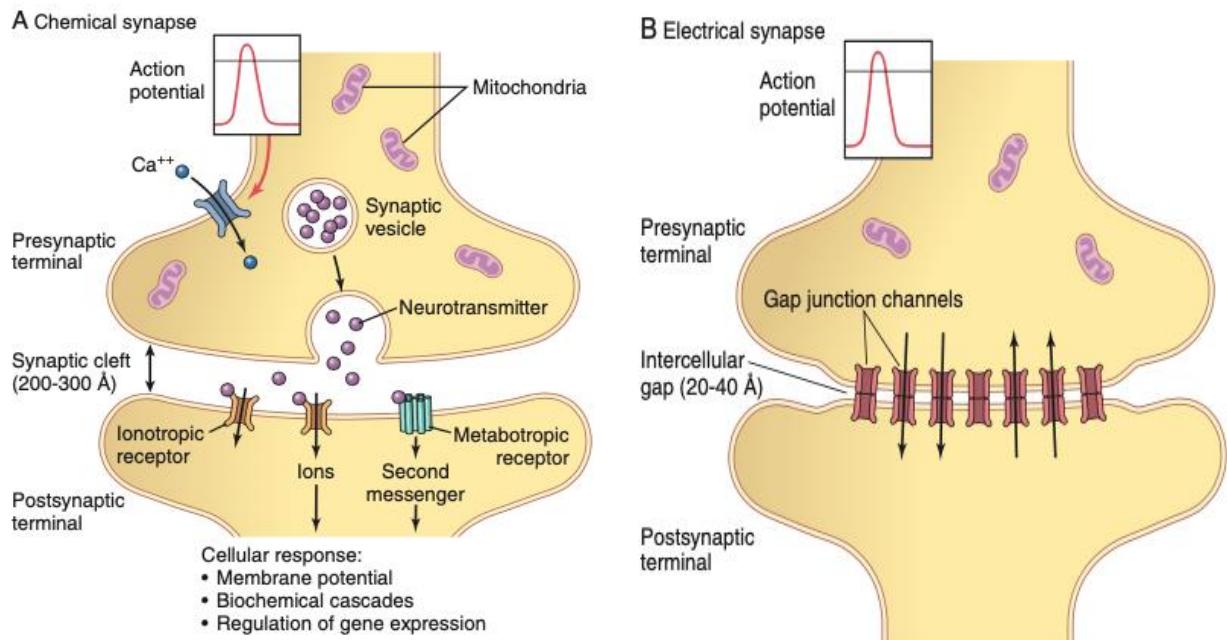
Satu hipotesis menarik yang dengan baik menjelaskan kecepatan transmisi sinaptik hanyalah arus listrik yang mengalir dari satu neuron ke neuron berikutnya. Keberadaan sinapsis listrik seperti itu akhirnya dibuktikan pada akhir 1950-an oleh Edwin Furshpan

dan David Potter, fisiolog Amerika yang mempelajari sistem saraf lobster di University College London, dan Akira Watanabe yang mempelajari neuron lobster di Tokyo Medical dan Universitas Gigi.<sup>4</sup>

## TIPE-TIPE SINAPS

Sinaps adalah persimpangan khusus di mana satu bagian neuron bersentuhan dan berkomunikasi dengan neuron atau tipe sel lain (seperti otot atau sel kelenjar). Informasi diteruskan dalam satu arah dari neuron ke sel targetnya. Neuron pertama dikatakan sebagai presinaptik dan sel target dikatakan sebagai postsinaptik.<sup>1</sup>

Informasi dihantarkan dalam sistem saraf pusat terutama dalam bentuk potensial aksi saraf disebut “impuls saraf” yang melewati serangkaian neuron dari satu neuron ke neuron berikutnya. Namun selain itu, impuls (1) dapat dihambat sewaktu dihantarkan dari satu neuron ke neuron berikutnya, (2) dapat diubah dari impuls tunggal menjadi impuls yang dating beruntun, atau (3) dapat digabungkan dengan impuls yang dating dari neuron-neuron lainnya untuk membentuk pola impuls yang sangat rumit melewati serangkaian neuron. Semua fungsi ini dapat diklasifikasikan sebagai *fungsi sinaptik neuron*.<sup>1</sup>

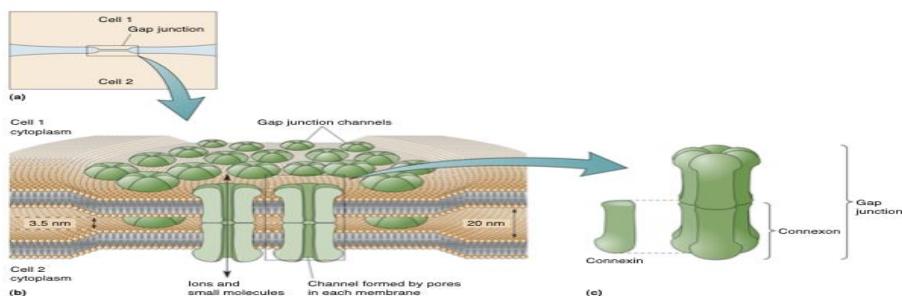


### 1. Si

**Gambar 4. Anatomi-Fisiologi**  
(a) Sinaps Kimia, (b) Sinaps Listrik

Sinapsis listrik relatif sederhana dalam struktur dan fungsi, dan mereka memungkinkan transfer arus ionik langsung dari satu sel ke sel lainnya. Sinapsis listrik terjadi di situs khusus yang disebut *gap junctions*. *Gap junction* terjadi di antara sel-sel di hampir setiap bagian tubuh dan menghubungkan banyak sel non-neural, termasuk sel epitel, sel otot polos dan jantung, sel hati, beberapa sel kelenjar, dan glia.<sup>1</sup>

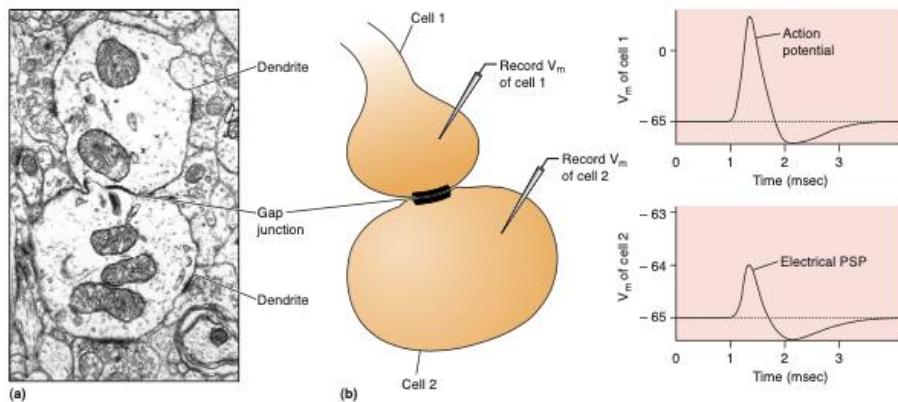
Ketika *gap junction* menghubungkan neuron, mereka dapat berfungsi sebagai sinapsis listrik. Di persimpangan celah, membran dua sel dipisahkan oleh hanya sekitar 3 nm, dan celah sempit ini membentang oleh kelompok protein khusus yang disebut koneksin. Ada sekitar 20 subtipe koneksin yang berbeda, sekitar setengahnya terjadi di otak. Enam subunit koneksin bergabung membentuk sebuah saluran yang disebut koneksi, dan dua koneksi (satu dari masing-masing sel) bertemu dan bergabung untuk membentuk saluran *gap junction* (Gambar 1). Saluran ini memungkinkan ion lewat langsung dari sitoplasma satu ke sel lainnya. Saluran pori ini pada sebagian besar saluran *gap junction* relatif besar. Diameternya sekitar 1-2 nm, cukup besar untuk dilewati semua ion seluler utama dan banyak molekul organik kecil. Sebagian besar *gap junction* memungkinkan arus ion untuk lewat di kedua arah. Tidak seperti mayoritas sinapsis kimia, sinapsis elektrik merupakan dua arah. Karena arus listrik (dalam bentuk ion) dapat melewati saluran-saluran ini, sel-sel yang dihubungkan oleh *gap junction* dikatakan digabungkan secara elektrik. Transmisi di sinapsis listrik sangat cepat dan, jika sinaps besar, *nearly fail-safe*. Dengan demikian, suatu potensial aksi dalam neuron presinaptik dapat menghasilkan sangat sedikit penundaan (*delay*), potensial aksi berlangsung didalam neuron postsinaptik.<sup>1</sup>



**Gambar 5. Gap Junction**

(a) Neurit dari dua sel dihubungkan oleh gap gap. (B) Pembesaran menunjukkan saluran gap junction, yang menjembatani sitoplasma dari dua sel. Ion dan molekul kecil dapat melewati kedua arah melalui saluran ini. (c) Enam subunit koneksin terdiri dari satu koneksi, dua

Ketika dua neuron dipasangkan secara elektrik, potensial aksi dalam neuron presinaptik menyebabkan sejumlah kecil arus ion mengalir melintasi celah junction saluran ke neuron lain. Arus ini menyebabkan potensi postsinaptik yang dimediasi secara elektrik (PSP) di neuron kedua (Gambar 3a). Kebanyakan sinapsis listrik bersifat dua arah, ketika neuron kedua menghasilkan potensial aksi, pada gilirannya akan memicu PSP pada neuron pertama. PSP yang dihasilkan oleh satu sindrom elektrik dalam otak mamalia biasanya kecil — sekitar 1 mV atau kurang pada puncaknya dan mungkin tidak cukup besar untuk memicu potensi aksi dalam sel pascasinaps. Namun, satu neuron biasanya membuat sinapsis listrik dengan banyak neuron lain, sehingga beberapa PSP yang terjadi secara simultan dapat menstimulasi neuron dengan kuat.<sup>4</sup>

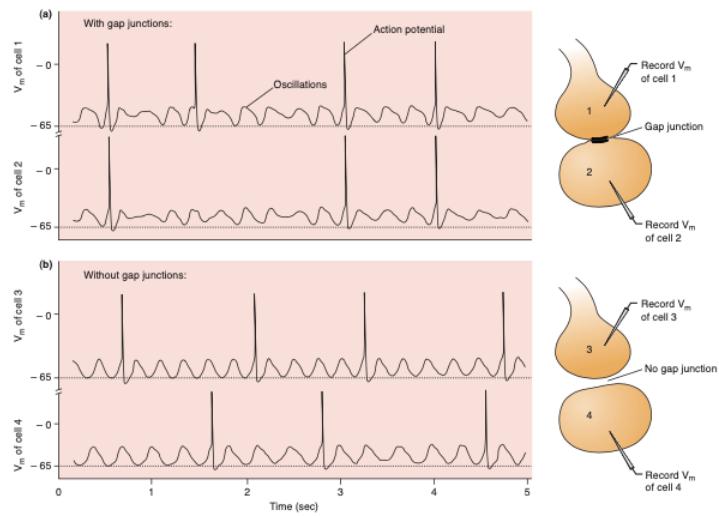


#### Gambar 6. Electrical Synapses

(a) Sebuah gap junction yang menghubungkan dendrit dari dua neuron merupakan sinapsis listrik. (B) potensial aksi yang dihasilkan dalam satu neuron menyebabkan sejumlah kecil arus ion mengalir melalui saluran gap junction ke neuron kedua, menginduksi PSP listrik.

Peran tepat dari sinapsis listrik bervariasi dari satu daerah otak ke daerah otak lainnya. Aktivitas neuron sinkron dengan neuron lainnya. Sebagai contoh, neuron dalam inti batang otak yang disebut *inferior olive* dapat menghasilkan osilasi kecil dari tegangan membran dan lebih sering terjadi potensial aksi. Sel-sel ini mengirim akson ke otak kecil dan penting dalam kontrol motorik. Mereka juga membuat *gap junction* satu sama lain. Arus yang mengalir melalui *gap junction* selama osilasi membran dan potensial aksi

berfungsi untuk mengoordinasikan dan menyinkronkan aktivitas neuron olivarium inferior (Gambar 4a), dan ini pada gilirannya dapat membantu mengontrol waktu pengaturan motor yang baik.<sup>6</sup>

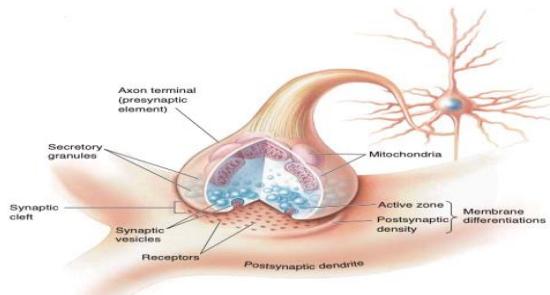


Gambar 7. Celah sinaps<sup>4</sup>

Persimpangan sambungan antara neuron dan sel-sel lain terutama terjadi pada awal perkembangan. Bukti menunjukkan bahwa selama perkembangan otak prenatal dan postnatal, *gap junction* memungkinkan sel tetangga untuk berbagi sinyal listrik dan kimia yang dapat membantu mengoordinasikan pertumbuhan dan maturasinya.<sup>6</sup>

## 2. Sinaps Kimia

Membran presinaptik dan postinaptik pada sinapsis kimia dipisahkan oleh celah sinaptik yang lebarnya 20-50 nm, 10 kali lebar pemisahan pada persimpangan celah. Celah diisi dengan matriks protein ekstraseluler berserat. Salah satu fungsi dari matriks ini adalah untuk berfungsi sebagai "perekat" yang mengikat membran pra dan pascasinaps bersama. Sisi presinaptik sinapsis, juga disebut elemen presinaptik, biasanya merupakan terminal akson. Terminal biasanya berisi puluhan bola kecil yang tertutup membran, masing-masing berdiameter sekitar 50 nm, yang disebut vesikel sinaptik (Gambar 6a).

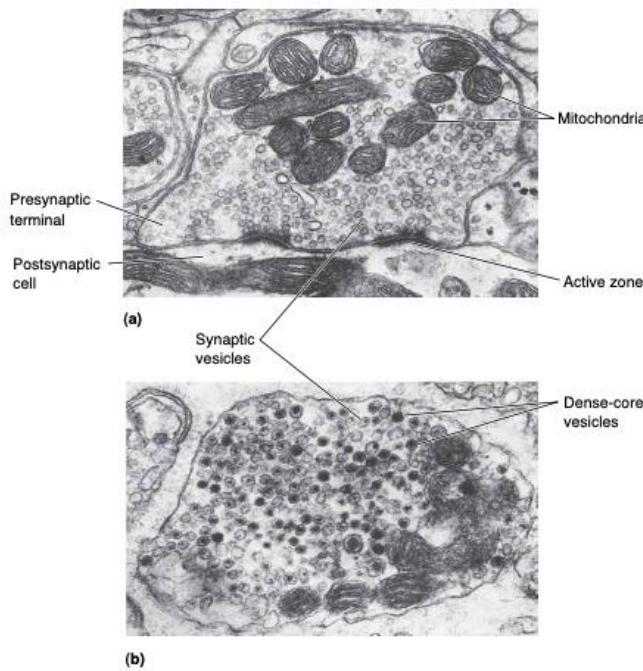


Gambar 8. Sinaps<sup>4</sup>

Vesikula ini menyimpan neurotransmitter, bahan kimia yang digunakan untuk berkomunikasi dengan neuron postsinaptik. Banyak terminal akson juga mengandung vesikel yang lebih besar, masing-masing berdiameter sekitar 100 nm, yang disebut butiran sekretori (secretory granules). Butiran sekretori mengandung protein larut yang tampak gelap dalam mikroskop elektron, sehingga kadang-kadang disebut vesikel inti padat yang besar (dense-core vesicle).<sup>6</sup>

Akumulasi padat protein yang berdekatan dengan dan di dalam membran di kedua sisi celah sinaptik secara kolektif disebut diferensiasi membran. Di sisi presinaptik, protein yang menjorok ke dalam sitoplasma terminal sepanjang wajah intraseluler membran kadang-kadang terlihat seperti bidang piramida kecil. Piramida dan membran yang berkaitan merupakan situs aktual pelepasan neurotransmitter yang disebut zona aktif. Vesikula sinaptik terkelompok dalam sitoplasma yang berdekatan dengan zona aktif (lihat Gambar 4).<sup>6</sup>

Protein yang terakumulasi dalam dan tepat di bawah membran postsinaptik disebut kepadatan postsinaptik. Densitas postsinaptik mengandung reseptor neurotransmitter yang mengubah sinyal kimia antar sel (mis, Neurotransmitter) menjadi sinyal intraseluler (mis, Perubahan potensial membran atau perubahan kimia) dalam sel postsinaptik. Seperti yang akan kita lihat, sifat respons postsinaptik ini bisa sangat bervariasi, tergantung pada jenis reseptor protein yang diaktifkan oleh neurotransmitter.<sup>6</sup>



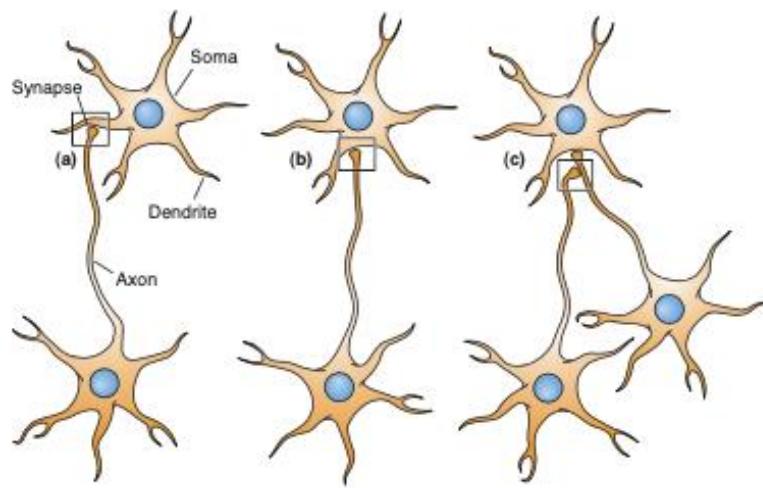
**Gambar 9. Sinaps Kimia, terlihat pada mikroskop elektron**

(a) Sinapsis rangsang cepat di SSP. (b) Sinaps di PNS, dengan banyak vesikel inti padat

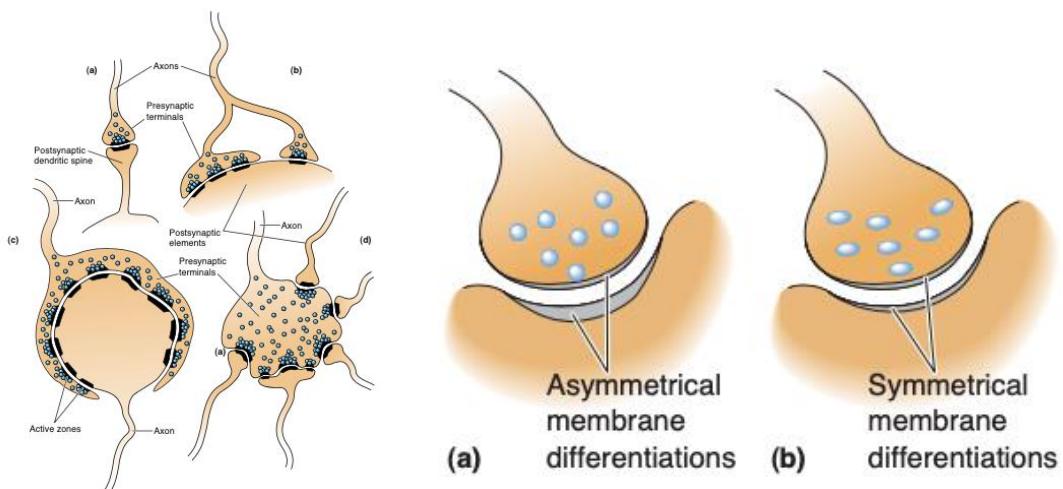
### a. CNS Chemical Synapses.

Dalam SSP, berbagai jenis sinapsis dapat dibedakan dengan bagian neuron yang pascasinaps ke terminal akson. Jika membran postsinaptik berada pada dendrit, sinaps dikatakan sebagai axodendritik. Jika membran postsinaptik ada di tubuh sel, sinaps dikatakan aksomatik. Dalam beberapa kasus, membran pascasinaps terletak pada akson lain dan sinapsis ini disebut axoaxonic (Gambar 7). Ketika akson presinaptik menghubungi postsinaptik *dendritic spine*, dinamakan aksosposa (Gambar 8a). Dalam jaringan khusus tertentu, dendrit sebenarnya membentuk sinapsis satu sama lain dan disebut sinapsis dendrodendritik. Ukuran dan bentuk sinapsis SSP juga sangat bervariasi (Gambar 8a-d). Detail struktur sinaptik terbaik hanya dapat dipelajari di bawah perbesaran mikroskop elektron yang kuat<sup>4</sup>.

Sinapsis SSP dapat diklasifikasikan lebih lanjut menjadi dua kategori umum berdasarkan penampilan diferensiasi membran presinaptik dan postinaptik. Sinapsis di mana diferensiasi membran pada sisi postsinaptik lebih tebal daripada yang pada sisi presinaptik disebut *sinapsis asimetris* atau *sinapsis tipe I Gray*. Sinapsis yang memiliki diferensiasi membran dengan ketebalan yang sama disebut *sinapsis simetris*, atau *sinapsis tipe II Gray* (Gambar 9). Sinapsis tipe I Gray biasanya bersifat rangsang, sedangkan sindrom tipe II Gray biasanya bersifat menghambat.<sup>4</sup>



**Gambar 10. Pengaturan sinaptik pada Sistem Saraf Pusat**  
 (a) Sinaps axodendritik. (b) Sinapsis axomatik. (c) Sinaps axoaxonik.



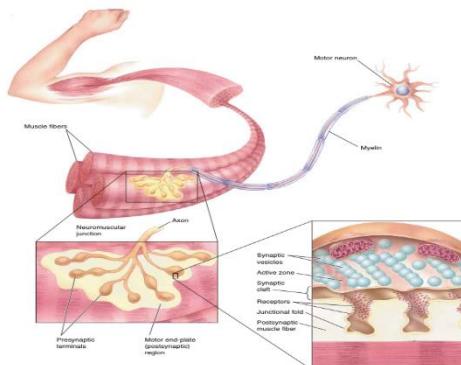
**Gambar 11. Dua kategori diferensiasi membran sinaptik SSP**  
 (a) A Gray's type I synapse is asymmetrical and usually excitatory

(b) A Gray's type II synapse is symmetrical and usually inhibitory

### b. The Neuromuscular Junction.

*Sinaptic junction* juga ada di luar CNS. Misalnya, akson dari sistem saraf otonom menginervasi kelenjar, otot polos, dan jantung. Sinapsis kimia juga terjadi antara akson neuron motorik *spinal cord* dan otot rangka. Sinaps semacam itu disebut persimpangan neuromuskuler (neuromuscular junction), dan memiliki banyak fitur struktural sinapsis kimia dalam SSP (Gambar 10).<sup>4</sup>

Transmisi sinaptik neuromuskuler cepat dan dapat diandalkan. Potensial aksi pada akson motor selalu menyebabkan potensial aksi pada sel otot yang diinervasi. Terminal prasinaps juga berisi sejumlah besar zona aktif. Selain itu, membran postsinaptik juga disebut *motor endplate*, yang berisi serangkaian lipatan yang dangkal. Zona aktif presinaptik tepat disesajarkan dengan lipatan fungsional ini, dan membran postinaptik lipatan dikemas dengan reseptor neurotransmitter. Struktur ini memastikan bahwa banyak molekul neurotransmitter dilepaskan secara fokal ke permukaan besar membran yang sensitif secara kimiawi.<sup>4</sup>



Gambar 12. Persimpangan neuromuskuler<sup>4</sup>

Persimpangan neuromuskuler juga signifikan secara klinis; penyakit, obat-obatan, dan racun yang mengganggu sinapsis kimia ini memiliki efek langsung pada fungsi tubuh yang vital.<sup>4</sup>

### c. Reseptor Neurokrin

Reseptor neurokrin yang ditemukan dalam sinapsis kimia dapat dibagi menjadi dua kategori: saluran reseptor yang merupakan saluran ion yang diikat ligan dan reseptor protein G (GPCR). Saluran reseptor memediasi respons cepat dengan mengubah aliran ion

melintasi membran, sehingga mereka juga disebut reseptor ionotropik. Beberapa reseptor ionotropik spesifik untuk ion tunggal, seperti  $\text{Cl}^-$ , tetapi yang lain kurang spesifik, seperti saluran kation monovalen spesifik.<sup>4</sup>

Reseptor yang berpasangan dengan protein G memediasi respons yang lebih lambat karena sinyal harus ditransduksi melalui sistem pesan kedua. GPCR untuk neuromodulator digambarkan sebagai reseptor metabotropik. Beberapa GPCR metabotropik mengatur pembukaan atau penutupan saluran ion.<sup>4</sup>

Semua neurotransmitter kecuali nitrit oksida berikatan dengan satu atau lebih tipe reseptor. Setiap jenis reseptor dapat memiliki beberapa jenis, yang memungkinkan satu neurotransmitter memiliki efek berbeda di jaringan yang berbeda. Subtipe reseptor dibedakan berdasarkan kombinasi huruf dan angka. Sebagai contoh, serotonin (5-HT) memiliki setidaknya 20 subtipe reseptor yang telah diidentifikasi, termasuk 5-HT<sub>1A</sub> dan 5-HT<sub>4</sub>.<sup>4</sup>

Studi tentang neurotransmitter dan reseptornya telah sangat disederhanakan oleh dua kemajuan dalam biologi molekuler. Gen untuk banyak subtipe reseptor telah dikloning, memungkinkan para peneliti untuk membuat reseptor mutan dan mempelajari sifat-sifat mereka. Selain itu, para peneliti telah menemukan atau mensintesis berbagai molekul agonis dan antagonis yang meniru atau menghambat aktivitas neurotransmitter dengan mengikat reseptor.<sup>4</sup>

### C. Neurotransmitter

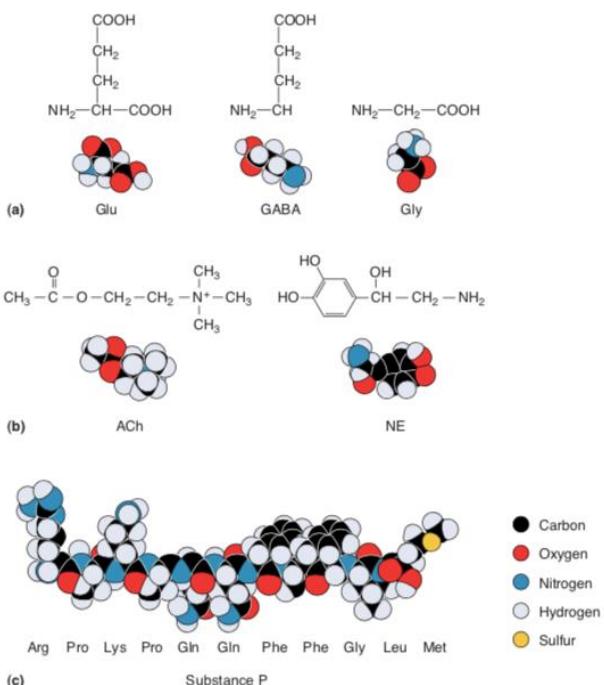
Sejak ditemukannya transmisi sinaptik kimia, para peneliti telah mengidentifikasi neurotransmitter di otak. Pemahaman kami saat ini adalah bahwa neurotransmitter utama termasuk dalam salah satu dari tiga kategori kimia: (1) asam amino, (2) amina, dan (3) peptida (Tabel 1). Beberapa perwakilan dari kategori ini ditunjukkan pada Gambar 5.10. Asam amino dan neurotransmitter amina adalah molekul organik kecil yang mengandung setidaknya satu atom nitrogen, dan mereka disimpan dan dilepaskan dari vesikel sinaptik. Neurotransmitter peptida adalah molekul besar — rantai asam amino — yang disimpan dan dilepaskan dari butiran sekretori. Seperti dibahas sebelumnya, butiran sekretori dan vesikula sinaptik sering diamati pada terminal akson yang sama. Dengan pengamatan yang

konsisten ini, peptida sering ada di terminal akson yang sama yang mengandung neurotransmitter asam amino atau asam amino.<sup>8</sup>

Tabel. 1 Major Neurotransmitter<sup>8</sup>

TABLE 5.1 The Major Neurotransmitters

Amino Acids	Amines	Peptides
Gamma-aminobutyric acid (GABA)	Acetylcholine (ACh)	Cholecystokinin (CCK)
Glutamate (Glu)	Dopamine (DA)	Dynorphin
Glycine (Gly)	Epinephrine	Enkephalins (Enk)
	Histamine	<i>N</i> -acetylaspartylglutamate (NAAG)
	Norepinephrine (NE)	Neuropeptide Y
	Serotonin (5-HT)	Somatostatin
		Substance P
		Thyrotropin-releasing hormone
		Vasoactive intestinal polypeptide (VIP)



Gambar 13. Representative Neurotransmitters<sup>8</sup>

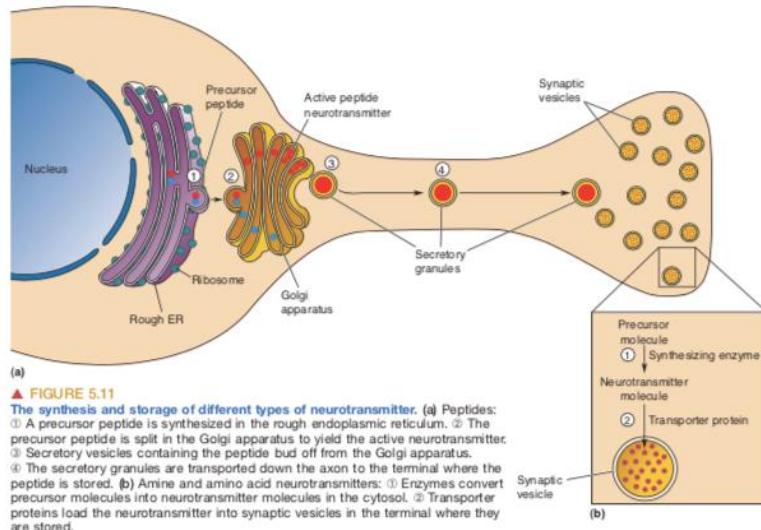
Neuron yang berbeda di otak melepaskan neurotransmitter yang berbeda. Kecepatan transmisi sinaptik sangat bervariasi. Bentuk transmisi cepat sinaptik berlangsung sekitar 10-100 msec dan paling banyak sinapsis SSP dimediasi oleh asam amino glutamat (Glu), asam gamma-aminobutyric (GABA), atau glisin (Gly). Amine acetylcholine (ACh) memediasi transmisi sinaptik yang cepat di semua persimpangan neuromuskuler. Bentuk transmisi sinaptik yang lebih lambat dapat berlangsung dari

ratusan milidetik hingga menit. Hal ini dapat terjadi di SSP dan dimediasi oleh pemancar dari ketiga kategori kimia.<sup>8</sup>

### Sintesis dan Penyimpanan Neurotransmitter

Transmisi sinaptik kimia mensyaratkan agar neurotransmitter disintesis dan siap untuk dilepaskan. Neurotransmitter yang berbeda disintesis dengan cara yang berbeda. Sebagai contoh, glutamat dan glisin adalah di antara 20 asam amino yang merupakan bahan pembangun protein akibatnya, mereka melimpah di semua sel tubuh, termasuk neuron. Sebaliknya, GABA dan amina dibuat terutama oleh neuron yang melepaskannya. Neuron ini mengandung enzim spesifik yang mensintesis neurotransmitter dari berbagai prekursor metabolismik. Enzim yang mensintesis untuk asam amino dan neurotransmitter amina diangkut ke terminal akson, di mana mereka secara lokal dan cepat mengarahkan sintesis pemancar. Setelah disintesis dalam sitosol terminal akson, asam amino dan neurotransmitter amina harus diambil oleh vesikula sinaptik. Mengkonsentrasi neurotransmitter ini di dalam vesikel adalah tugas pengangkut, protein khusus yang tertanam dalam membran vesikel.<sup>6</sup>

Mekanisme yang cukup berbeda digunakan untuk mensintesis dan menyimpan peptida dalam butiran sekretori. Peptida terbentuk ketika asam amino dirangkai oleh ribosom tubuh sel. Dalam kasus neurotransmitter peptida, ini terjadi pada ER kasar. Umumnya, peptida panjang yang disintesis dalam ER kasar dibelah dalam peralatan Golgi, dan salah satu fragmen peptida yang lebih kecil adalah neurotransmitter aktif. Butiran sekretori yang mengandung tunas neurotransmitter peptida lepas dari aparatus Golgi dan dibawa ke terminal akson dengan transpor aksoplasma.<sup>8</sup>



Gambar 14. Sintesis dan Penyimpanan Neurotransmitter<sup>8</sup>

Neuron mengembangkan struktur yang sangat terpolarisasi yang terdiri dari dendrit dan akson di sepanjang arah rambat impuls. Akson seringkali sangat panjang dalam kasus neuron motorik di *spinal cord*, akson panjangnya sekitar 1 m. Menariknya, sebagian besar protein yang diperlukan untuk akson dan terminal sinaptik harus dipindahkan ke akson setelah sintesis dalam tubuh sel. Protein disampaikan dalam berbagai jenis vesikel membran dan kompleks protein di akson dan dendrit. Dalam dendrit, mRNA seperti mRNA CaMKIIa, mRNA Arc, dan mRNA Fmr1 diangkut, dan sintesis protein terjadi secara lokal. Oleh karena itu, transportasi intraseluler merupakan dasar untuk morfogenesis, fungsi, dan kelangsungan hidup neuron.<sup>9</sup>

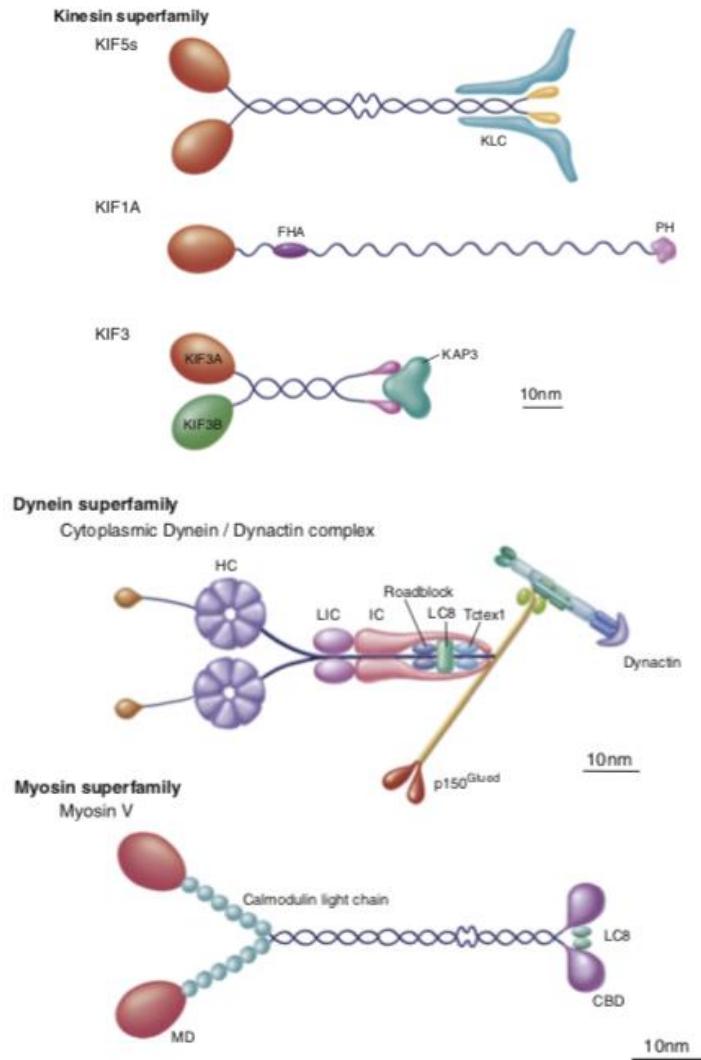
Motor molekuler dari superfamili kinesin, *dynein*, dan *myosin* telah diidentifikasi untuk mengangkut kargo ini. Dalam akson dan dendrit, mikrotubulus dan neurofilamen adalah filamen sitoskeletal longitudinal utama. Kinesin dan dynein bergerak di sepanjang mikrotubulus (Gambar 2 dan 3). Di daerah sinaptik, seperti terminal presinaptik dan duri postinaptik, filamen aktin membentuk arsitektur sitoskeletal utama. Di sini, sebagian besar myosins menyampaikan muatan. Dalam akson dan dendrit, transpor terjadi dua arah, dari badan sel ke perifer (transpor anterograde) dan dari perifer ke badan sel (transpor retrograde). Arah transportasi ini tergantung pada polaritas rel. Rel mikrotubulus memiliki polaritas: pada akson dan dendrit distal, ujung plus (ujung yang tumbuh cepat) menunjukkan distal, sedangkan pada dendrit proksimal, polaritasnya bercampur. Filamen

aktin juga memiliki polaritas: ujung berduri (ujung tumbuh) menunjuk ke membran plasma di daerah presinaptik dan pascasinaps.<sup>9</sup>

Protein superfamili Kinesin (KIF) terdiri dari tiga kelompok besar tergantung pada posisi domain motor dalam molekul: domain motor N-terminal KIF (N-KIF), domain motor tengah KIF (M-KIF), dan domain motor C-terminal KIF (C-KIF). Pada mamalia seperti manusia dan tikus, jumlah total gen Kif adalah 45, termasuk tiga M-Kif (Kif2a, Kif2b, dan Kif2c) dan tiga C-KIF (Kifc1, Kifc2, dan Kifc3). Gen kif telah diklasifikasikan ke dalam 14 kelas. N-terminal KIF umumnya bergerak ke arah mikrotubulus plus ujung, sementara KIF terminal-C bergerak ke arah minus. KIF2A dan 2C adalah KIF unik yang mendepolimerisasi mikrotubulus dengan cara yang bergantung pada ATP. N-KIF dan C-KIF terdiri dari domain motor, domain tangkai, dan wilayah ekor. Homologi keseluruhan dari urutan asam amino di antara domain motor adalah 30–60%, sedangkan bagian lain menunjukkan perbedaan yang signifikan. Domain motor mengikat mikrotubulus dan bergerak pada mereka dengan menghidrolisis ATP, sementara secara umum daerah ekor, dan lebih jarang daerah tangkai, mengenali dan mengikat kargo.<sup>9</sup>

Protein superfamili dynein terdiri dari dua kelompok utama, dynein sitoplasma dan dynein aksonemal; yang terakhir juga disebut dynein siliaris atau flagela. Dynein adalah mechanoenzymes yang bergerak sepanjang mikrotubulus dengan menghidrolisis ATP. Dynein sitoplasma digunakan untuk transportasi intraseluler dan terdiri dari kompleks protein besar sekitar 1,5 megadalton, yang mengandung beberapa subunit polipeptida: dua rantai berat (520 kDa) dengan aktivitas ATPase dan menghasilkan gerakan di sepanjang tabung mikro, dua rantai menengah (74 kDa), empat rantai cahaya menengah (33–59 kDa) dan beberapa rantai ringan (10–14 kDa). Selain itu, dynein sitoplasma memiliki kompleks protein penting yang terkait yang disebut dynactin, yang mengandung p150Glued, p62, dynamitin, protein terkait aktin (Arp) 1, CAPZa dan CAPZb, p27, dan p24. Dynactin mengatur aktivitas dynein dan kapasitas pengikatan dynein untuk muatannya. Dibandingkan dengan keragaman dalam keluarga super kinesin dan myosin, dyneins sitoplasma hanya memiliki dua anggota keluarga rantai berat, rantai berat dynein sitoplasma 1 (Dync1h1) dan rantai berat dynein sitoplasma 2 (Dync2h1). Dync1h1 terutama berfungsi dalam transportasi sitoplasma minus ujung terarah dan

Dyhc2h1 terutama berfungsi dalam transportasi intraflagellar retrograde. Dync1h1 dapat memperoleh berbagai asosiasi kargo melalui pengikatan langsung atau merekrut bentuk alternatif subunit dynein termasuk beberapa rantai menengah ringan, rantai menengah, rantai ringan (Tctex1, Roadblock, dan subfamili LC8), dan kompleks dinaktin, sementara kinesin dan miosin telah dialihkan ke keluarga super besar dan menggunakan daerah ekor mereka sendiri untuk pengakuan dan pengikatan kargo.<sup>9</sup>



Gambar 15. Struktur Motor Protein<sup>9</sup>

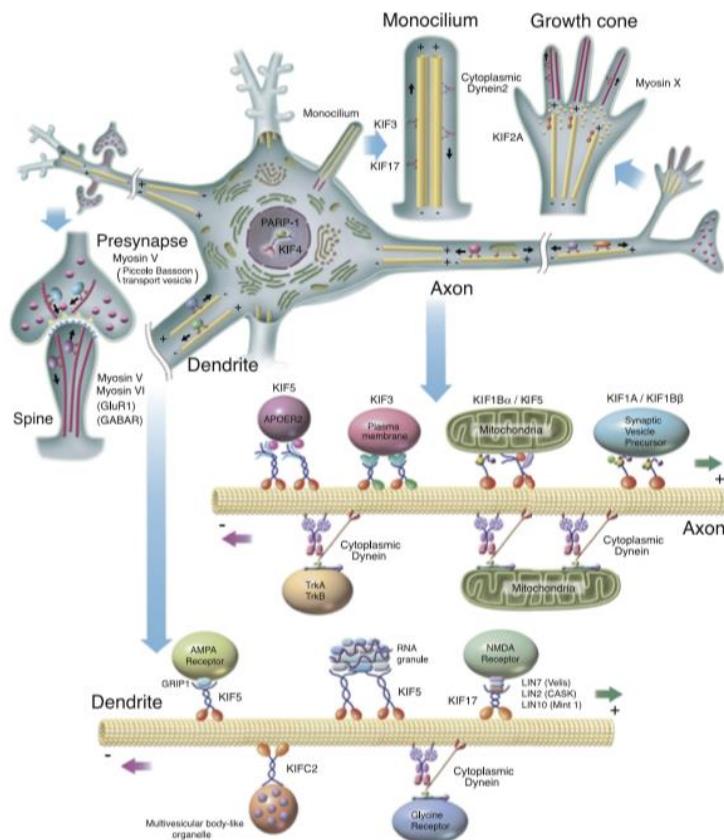
Motor molekuler sebagian besar berasosiasi dengan muatannya melalui protein adaptor. Pada bagian ini, kita akan mengeksplorasi mekanisme utama transpor intraseluler pada neuron. KIF dan Transportasi Aksonal. Ada dua jenis transportasi dalam akson:

transportasi cepat organel membran dan transportasi lambat protein sitosol dan protein sitoskeletal. Dalam hal transportasi cepat, berbagai vesikel kargo disampaikan oleh KIF yang berbeda, meskipun fungsi dari masing-masing KIF kadang-kadang berlebihan. Kargo yang diangkut ke akson termasuk prekursor vesikel sinaptik (KIF1A dan KIF1Bb), membran presinaptik atau vesikel zona aktif (KIF5), mitokondria (KIF1Ba / KIF5), protein prekursor amiloid (APP) - yang mengandung vesikel (KIF5), APO2 KRE2 (APO2) , TrkB vesikel (KIF5), prekursor membran plasma (KIF3), dan vesikel fosfatidlinositol 3,4,5-trifosfat (PIP3) (KIF13B). KIF5 telah diidentifikasi juga sebagai motor transportasi lambat.<sup>9</sup>

Anggota keluarga Kinesin 3 KIF1A dan KIF1Bb adalah motor molekul yang sama yang mengangkut komponen vesikel sinaptik, yang disebut prekursor vesikel sinaptik dan mengandung protein vesikel sinaptik seperti synaptophysin, synaptotagmin, dan Rab3A. Transmisi sinaptik adalah fitur penting dari neuron yang menyebarkan impuls saraf antara neuron dan sel target. Vesikula sinaptik fungsional dewasa dihasilkan oleh endositosis pada membran plasma sinaptik. Sebelum itu, prekursor vesikel sinaptik harus diangkut dari badan sel ke sinaps. KIF1A atau KIF1Bb berisi domain homolog (PH) terminal-C dan domain tangkai yang dilestarikan. Telah disarankan bahwa domain PH diperlukan tetapi tidak cukup untuk transportasi kargo. Meskipun domain PH KIF1A dan KIF1Bb memiliki preferensi untuk mengikat fosfatidylinositol 4,5-bi-sphosphate (PtdIns (4,5) P2), fosfolipid ini terutama terlokalisasi ke membran plasma. Dengan demikian, domain PH dianggap tidak memadai untuk mengikat ke organel kargo tertentu. Spesifitas ini disediakan oleh protein adaptor yang mengikat ke domain tangkai. DENN / MADD baru-baru ini diidentifikasi sebagai protein adaptor.<sup>9</sup>

Domain kematian DENN / MADD mengikat wilayah tangkai KIF1A dan KIF1Bb dan domain MADD berinteraksi dengan molekul kecil GTPase Rab3 pada membran kargo. DENN / MADD mengikat ke bentuk terikat-GTP Rab3, protein vesikel sinaptik, sementara itu tidak mengikat pada bentuk guanosine-50-difosfat (PDB) yang terikat pada Rab3. Vesikel yang mengandung GTP-Rab3 dapat diangkut ke akson, tetapi yang mengandung GDP-Rab3 tidak bisa. Dengan demikian, perubahan konformasi pada protein G kecil ini karena hidrolisis guanosin-50-trifosfat (GTP) bisa menjadi mekanisme untuk pembongkaran kargo. Pada tikus knockout Denn / Madd, jumlah dan ukuran

vesikula sinaptik berkurang. Dalam mutan *Caenorhabditis elegans* *aex-3*, yang tidak memiliki homolog DENN / MADD, Rab3 salah tempat tetapi synaptotagmin diangkut secara normal. Ini menunjukkan adanya protein lain yang terlibat dalam transportasi synaptotagmin.<sup>9</sup>

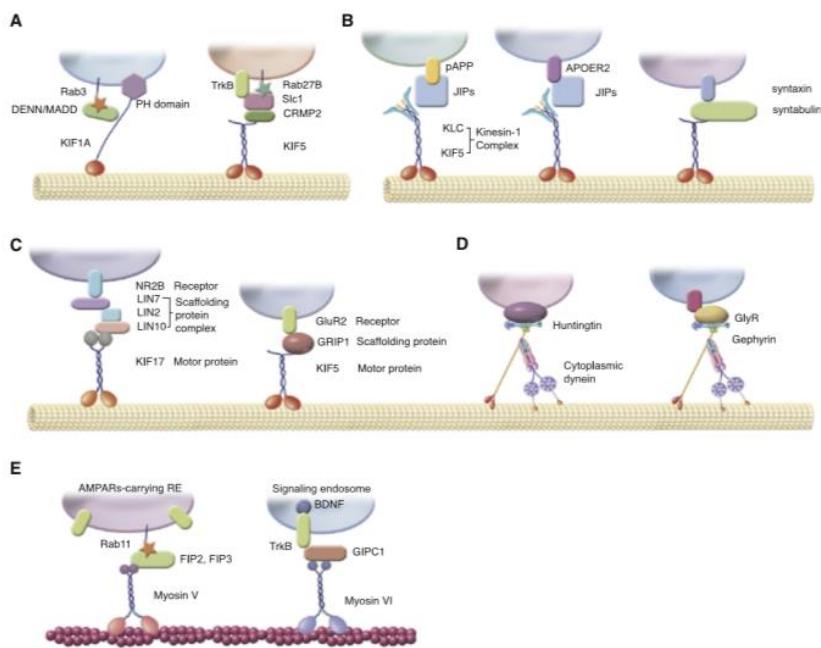


Gambar 16. Intracellular Transport in Neurons<sup>9</sup>

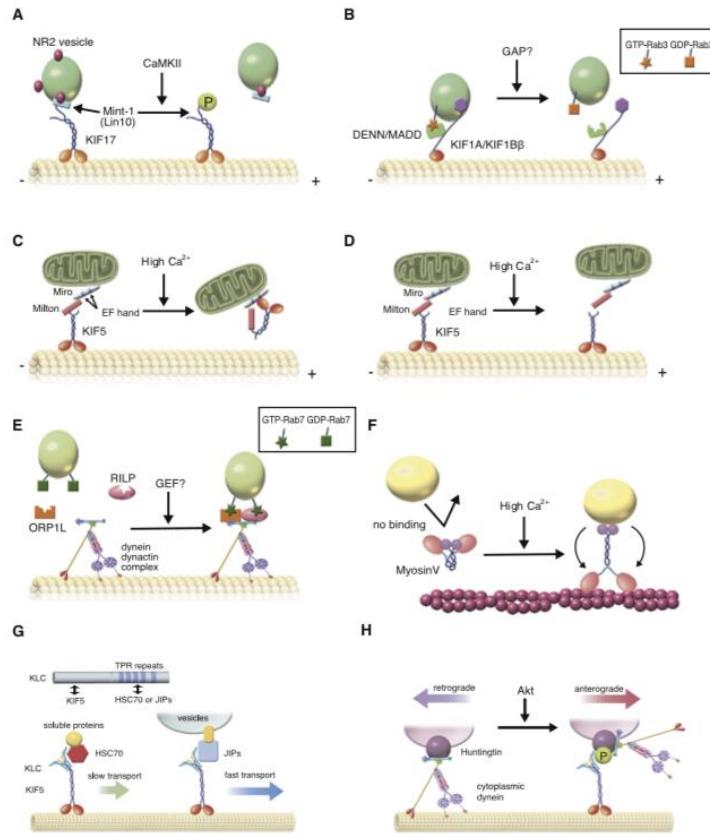
Liprin-a juga disarankan berfungsi sebagai adaptor. Liprin-a mengatur motilitas KIF1A. KIF1A mampu bergerak secara progresif dalam keadaan monomer. Namun, pembentukan kelompok monomer meningkatkan motilitasnya. Disarankan bahwa pengikatan Liprin-a meningkatkan pembentukan klaster KIF1A dan menambah motilitas. Pada mutan *syd-2*, pembentukan zona aktif sangat terpengaruh tetapi jumlah vesikula sinaptik tidak berubah secara signifikan. Dalam *Kif1a* / tikus dan *C. elegans* *unc-104* mutan, jumlah vesikula sinaptik berkurang, tetapi tidak ada kelainan pada membran plasma sinaptik yang diamati. Sebaliknya, tidak hanya mengurangi vesikel sinaptik tetapi juga pembentukan bouton sinaptik abnormal dilaporkan dalam lalat mutan *Drosophila imac* di

mana motor homolog KIF1A atau KIF1Bb bermutasi. Ini menunjukkan bahwa ada beberapa tingkatan regulasi. Menariknya, tidak hanya transpor akson anterograde protein vesikel sinaptik tetapi juga transpor aksonal retrograde dipengaruhi pada lalat mutan imac. Konsisten dengan ini, telah disarankan bahwa mesin anterograde dan retrograde saling mendukung. Kompleks yang mengandung mRNA juga diangkut secara anterograd pada beberapa spesies oleh kinesin 3 anggota keluarga. Meskipun KIF1A adalah motor spesifik neuron, KIF1Bb diekspresikan dalam neuron dan glia. Dalam mutan Kif1b zebrafish, Mbp mRNA yang mengkode protein dasar myelin salah didelokalisasi di glia. Gangguan spesifik isoform dari KIF1Bb telah mengkonfirmasi bahwa KIF1Bb sangat penting untuk transportasi mRNA yang tepat di glia. Mekanisme molekuler yang tepat dimana KIF1Bb mengenali mRNA ini tetap sulit dipahami.<sup>9</sup>

KIF1Ba mengangkut mitokondria. Menariknya, motor ini berasal dari gen yang sama dengan KIF1Bb dengan penyambungan mRNA alternatif, meskipun domain ekornya benar-benar berbeda satu sama lain. Protein pengikat Kinesin (KBP) telah diidentifikasi sebagai protein terkait KIF1Ba. Baik KIF1Ba dan KBP dilokalkan ke mitokondria. Namun, KIF1Ba mampu mengikat mitokondria dengan tidak adanya KBP. KBP menambah motilitas KIF1Ba *in vivo* dan *in vitro* dengan mekanisme yang tidak diketahui. Knock-down KBP menyebabkan agregasi mitokondria. Ini mungkin karena aktivitas KIF1Ba yang lebih rendah karena tidak adanya KBP.<sup>9</sup>



Gambar 17. Cargo Recognition Mechanisms<sup>9</sup>



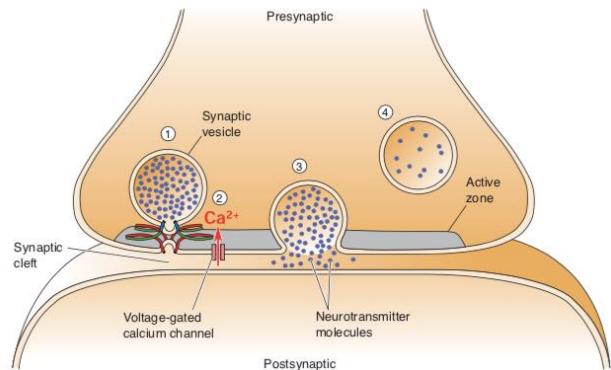
Gambar 18. Regulasi dan Pengalihan Transportasi Kargo<sup>9</sup>

## Rilis Neurotransmitter

Pelepasan neurotransmitter dipicu oleh kedatangan potensial aksi di terminal akson. Depolarisasi membran terminal menyebabkan saluran kalsium tegangan-gated di zona aktif terbuka. Saluran membran ini sangat mirip dengan saluran natrium, kecuali mereka permeabel terhadap Ca<sup>2+</sup> bukan Na<sup>+</sup>. Ada kekuatan pendorong ke dalam besar pada Ca<sup>2+</sup>. Ingatlah bahwa konsentrasi ion kalsium internal - [Ca<sup>2+</sup>] pada saat istirahat sangat rendah, hanya 0,0002 mM; Oleh karena itu, Ca<sup>2+</sup> akan membanjiri sitoplasma terminal akson selama saluran kalsium terbuka. Peningkatan yang dihasilkan dalam [Ca<sup>2+</sup>]i adalah sinyal yang menyebabkan neurotransmitter dilepaskan dari vesikel sinaptik.<sup>8</sup>

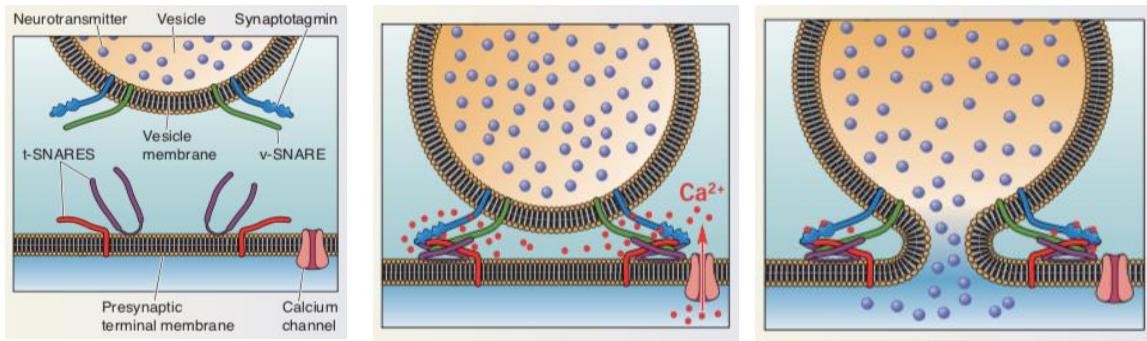
Vesikel melepaskan isinya melalui proses yang disebut eksositosis. Membran vesikel sinaptik bergabung dengan membran presinaptik di zona aktif, yang memungkinkan isi vesikel tumpah ke celah sinaptik. Studi tentang sinapsis raksasa dalam

sistem saraf cumi menunjukkan bahwa eksositosis dapat terjadi dengan sangat cepat, dalam 0,2 msec dari masuknya  $\text{Ca}^{2+}$  ke dalam terminal. Sinapsis pada mamalia, yang umumnya terjadi pada suhu yang lebih tinggi, bahkan lebih cepat. Eksositosis cepat karena  $\text{Ca}^{2+}$  masuk di zona aktif tepat di mana vesikel sinaptik siap dan menunggu untuk melepaskan isinya. Dalam "microdomain" lokal ini di sekitar zona aktif, kalsium dapat mencapai konsentrasi yang relatif tinggi (lebih besar dari sekitar 0,01 mM).<sup>8</sup>



Gambar 19. Rilis Neurotransmitter Eksositosis<sup>8</sup>

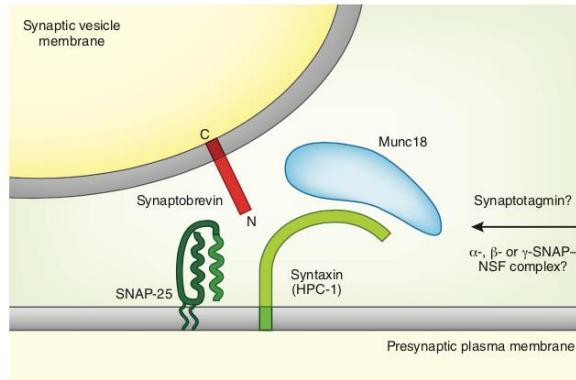
Mekanisme dimana  $[\text{Ca}^{2+}]$  merangsang eksositosis telah diselidiki secara intensif. Kecepatan pelepasan neurotransmitter menunjukkan bahwa vesikel yang terlibat adalah yang sudah "merapat" di zona aktif. Docking diyakini melibatkan interaksi antara protein dalam membran vesikel sinaptik dan membran sel presinaptik di bawah zona aktif. Di hadapan  $[\text{Ca}^{2+}]$  tinggi, protein ini mengubah konformasi sehingga lapisan ganda lipid dari vesikel dan membran presinaptik menyatu, membentuk pori yang memungkinkan neurotransmitter untuk mlarikan diri ke celah. Mulut pori fusi eksositosis ini terus berkembang hingga membran vesikel sepenuhnya dimasukkan ke dalam membran presinapti. Membran vesikel kemudian pulih dengan proses endositosis, dan vesikel daur ulang diisi dengan neurotransmitter. Selama periode stimulasi yang berkepanjangan, vesikel dimobilisasi dari "kelompok cadangan" yang terikat pada sitoskeleton terminal akson. Pelepasan vesikel ini dari sitoskeleton, dan docking mereka ke zona aktif, juga dipicu oleh ketinggian  $[\text{Ca}^{2+}]$ .<sup>8</sup>



Gambar 20. Eksositosis<sup>8</sup>

Butiran sekretori juga melepaskan neurotransmitter peptida oleh eksositosis, dengan cara yang tergantung kalsium, tetapi biasanya tidak pada zona aktif. Karena situs granula eksositosis terjadi pada jarak dari situs entri  $\text{Ca}^{2+}$ , neurotransmitter peptida biasanya tidak dilepaskan sebagai respons terhadap setiap potensi aksi yang menyerang terminal. Pelepasan peptida umumnya membutuhkan frekuensi tinggi kereta aksi potensial, sehingga  $[\text{Ca}^{2+}]$  di seluruh terminal dapat membangun ke tingkat yang diperlukan untuk memicu pelepasan menjauh dari zona aktif. Tidak seperti pelepasan cepat asam amino dan neurotransmitter amina, pelepasan peptida adalah proses yang santai, mengambil 50 msec atau lebih.<sup>8</sup>

Mekanisme umum fusi membran yang beroperasi oleh interaksi SNAREs (untuk solusim N-ethylmaleimide-sensitive factor (NSF) - reseptor protein perlekatan) dan protein SM (untuk protein mirip Sec1 / Munc18). Kami juga sekarang memiliki mekanisme umum fusi yang dipicu kalsium yang beroperasi dengan pengikatan kalsium ke synaptotagmin, ditambah mekanisme umum pemasian vesikel yang berdekatan dengan saluran kalsium, yang melibatkan interaksi yang disebut protein RIM dengan saluran ini dan vesikel sinaptik. Dengan demikian, kerangka kerja molekul yang menjelaskan kecepatan luar biasa dan ketepatan pelepasan neurotransmitter telah muncul.<sup>10</sup>



Gambar 21. Deskripsi kompleks protein SNARE-SM yang memediasi fusi vesikel sinaptik<sup>10</sup>

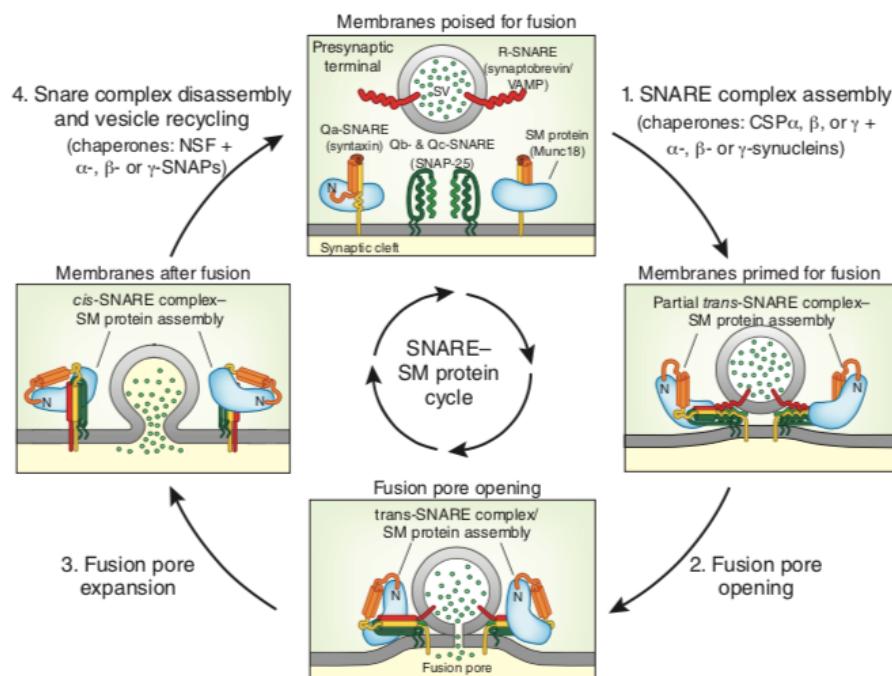
Laboratorium lain mengkloning SNAP-25 dan syntaxin-1, protein membran plasma presinaptik yang sekarang dikenal sebagai t-SNARE. Dalam sebuah penelitian penting, Rothman menunjukkan bahwa sintaksis dan SNAP-25 membentuk kompleks (yang ia beri nama kompleks SNARE) dengan protein vesikel sinaptik yang telah kami identifikasi dan namakan synaptobrevin (juga dikloning oleh Scheller, yang menamainya VAMP). Segera setelah itu, kami mengidentifikasi Munc18-1 sebagai protein yang terkait dengan sintaksin dan mengusulkan bahwa Munc18-1 dan protein SNARE merupakan mesin fusi vesikula sinaptik.<sup>10</sup>

Secara paralel, laboratorium Cesare Montecucco dan Jahn - sebagian berkolaborasi dengan lab kami - mengidentifikasi synaptobrevin, SNAP-25 dan syntaxin-1 sebagai substrat untuk aktivitas proteolitik racun botulinum dan tetanus, yang dikenal sebagai penghambat pelepasan neurotransmitter. Temuan ini sangat mendukung gagasan bahwa tiga protein SNARE berfungsi dalam fusi vesikula sinaptik. Dengan demikian, pada akhir tahun 1993, sebagian besar komponen mesin fusi sinaptik telah diidentifikasi. Butuh dua dekade sampai model yang masuk akal muncul.<sup>10</sup>

Selama fusi, protein SNARE dan SM menjalani siklus asosiasi dan disosiasi, yang dikelola oleh pendamping yang mendukung perakitan kompleks SNARE (protein string sistein dan sinuklein) dan pembongkaran (NSF dan SNAP). Prinsip dasar fungsi SNARE dan protein SM sederhana: protein SNARE melekat pada kedua membran yang ditakdirkan untuk melebur dan membentuk kompleks trans yang melibatkan ritsleting progresif dari bundel kompleks SNARE empat-heliks dalam terminal N- ke C-terminal arah (langkah 1).

Penempelan kompleks trans-SNARE memaksa kedua membran sekering berada di dekat, mendestabilisasi permukaan membran (langkah 2). Perakitan kompleks trans-SNARE penuh (bersama dengan aksi protein SM) terbuka pori fusi (langkah 3). Ekspansi pori-pori mengubah kompleks trans-SNARE awal menjadi kompleks cis-SNARE yang kemudian disambungkan oleh ATPase NSF, yang mengikat kompleks SNARE melalui adaptor a-, b- atau g-SNAP protein, sehingga menyelesaikan siklus (langkah 4).<sup>10</sup>

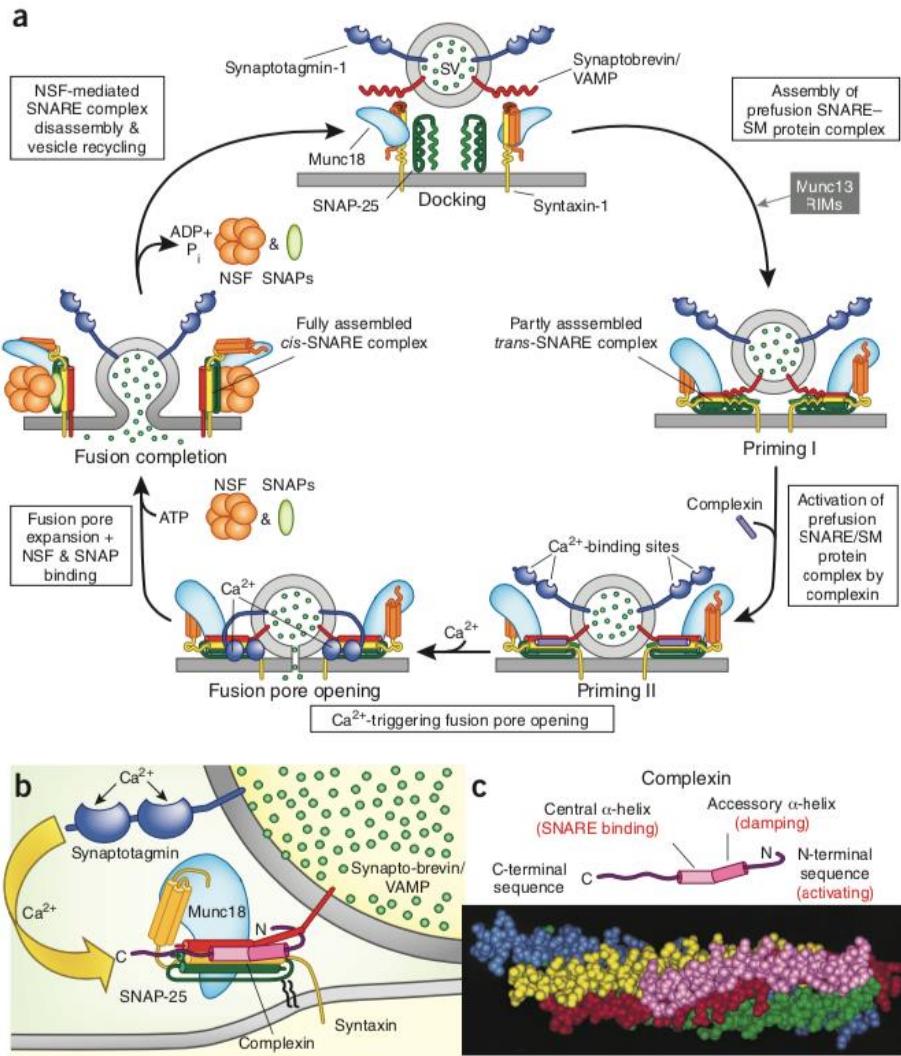
Dalam konteks fisiologis, rakitan kompleks SNARE memaksa membran yang saling berdekatan menjadi berdekatan tetapi tidak cukup untuk memediasi fusi. Usulan awal kami bahwa protein SM umumnya berkontribusi pada fusi membran bertemu dengan skeptisme karena data biokimia tampaknya menentang hipotesis ini. Namun, penelitian selama dekade terakhir telah mengungkapkan bahwa Munc18-1 tetap terkait selama fusi dengan protein SNARE melalui siklus perakitan-pembongkaran dan bahwa hubungan ini sangat penting untuk fusi.<sup>4</sup> Temuan ini menyelesaikan pertanyaan seputar Munc18-1 dan sangat mendukung gagasan bahwa Munc18-1 dan protein SM lainnya adalah komponen wajib dari mesin fusi.<sup>10</sup>



Gambar 22. Model siklus protein SNARE-SM selama fusi vesikula sinaptik<sup>10</sup>

Saat memeriksa mesin fusi, kami bertanya-tanya bagaimana itu bisa dikontrol dengan ketat oleh kalsium. Dimulai dengan deskripsi synaptotagmin-1 (Syt1) 5, kami bekerja selama dua dekade untuk menunjukkan bahwa exocytosis tergantung-kalsium dimediasi oleh synaptotagmin sebagai sensor kalsium. Synaptotagmin adalah protein transmembran yang dikonservasi secara evolusioner dengan dua domain C2 sitoplasma. Ketika kami mengkloning Syt1, tidak ada yang diketahui tentang domain C2 kecuali bahwa mereka mewakili 'urutan konstan kedua' dalam isozim protein-kinase C. Karena protein kinase C telah terbukti berinteraksi dengan fosfolipid oleh mekanisme yang tidak diketahui, kami berspekulasi bahwa domain Syt1 C2 dapat mengikat fosfolipid, yang memang kami temukan sebagai penyebabnya. Kami juga menemukan bahwa interaksi ini tergantung pada kalsium dan bahwa domain C2 tunggal memediasi ikatan fosfolipid yang tergantung kalsium. Selain itu, domain Syt1 C2 juga mengikat sintaksis-1 dan kompleks SNARE. Semua pengamatan ini pertama kali dibuat untuk domain Syt1 C2, tetapi sejak itu telah digeneralisasi ke domain C2 lainnya.<sup>10</sup>

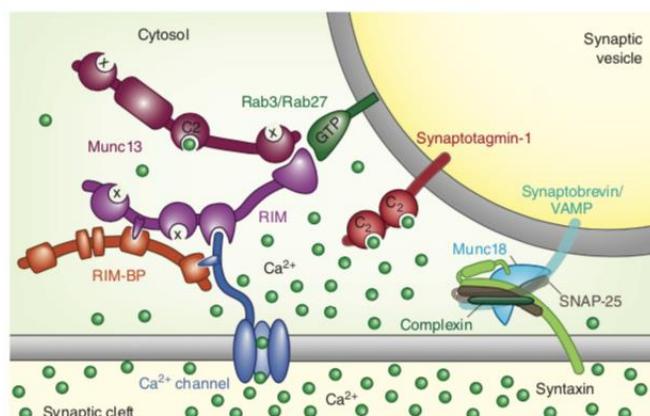
Sebagai modul pengikat kalsium, domain C2 tidak seperti protein pengikat kalsium lainnya yang dikenal saat itu. Mulai tahun 1995, kami memperoleh struktur atom dari domain Syt1 C2 bebas kalsium dan terikat kalsium<sup>10</sup> dalam kolaborasi dengan ahli biologi struktural, terutama Jose Rizo. Struktur ini memberikan wawasan pertama tentang bagaimana domain C2 mengikat kalsium dan memungkinkan kami untuk menguji peran pengikatan kalsium Syt1 dalam rilis transmitter. Sifat biokimia dari Syt1 menunjukkan bahwa ia merupakan sensor kalsium yang lama dicari Katz untuk pelepasan neurotransmitter. Namun, percobaan awal pada *C. elegans* dan *Drosophila*, secara mengecewakan menunjukkan sebaliknya. 'Hipotesis sensor kalsium sinaptotagmin' tampaknya tidak mungkin sampai analisis elektrofisiologis kami terhadap tikus knockout Syt1 mengungkapkan bahwa Syt1 diperlukan untuk semua fusi sinaptik sinkron cepat dalam neuron otak depan tetapi dapat digunakan untuk jenis fusi lainnya. Eksperimen-eksperimen ini membuktikan bahwa Syt1 penting untuk pelepasan yang dipicu kalsium cepat, tetapi tidak untuk fusi.<sup>10</sup>



Gambar 23. Model aksi synaptotagmin dan complexin dalam siklus protein SNARE-SM<sup>10</sup>

Sebuah mekanisme molekuler yang menjelaskan bagaimana saluran kalsium dan vesikula sinaptik dilokalisasi ke zona aktif muncul dengan demonstrasi bahwa dua keluarga protein zona aktif, RIM dan RIM-BPs, berkolaborasi untuk merekrut saluran kalsium untuk melepaskan situs. Protein yang sama juga merapat vesikula sinaptik di situs rilis dan mengikat protein Munc13, yang mengkatalisis priming kompleks protein SNARE-SM untuk fusi. Dengan demikian, dalam desain yang rumit, kompleks protein tunggal melokalisasi vesikel sinaptik dan saluran kalsium di sebelah melepaskan situs di zona aktif dan merekrut faktor priming Munc13 ke vesikel.<sup>10</sup>

Studi awal kami mengidentifikasi protein RIM, RIM-BPs, dan Munc13 sebagai protein perancah multidomain dari zona aktif presinaptik yang membentuk kompleks satu sama lain, vesikel utama untuk fusi dan memediasi plastisitas sinaptik jangka pendek. Identifikasi peran protein ini dalam merekrut saluran kalsium ke zona aktif, bagaimanapun, hanya mungkin ketika kami menghapus semua isoform RIM dari terminal presinaptik. Kami menemukan bahwa RIM secara selektif mengikat saluran kalsium yang diekspresikan dalam zona aktif presinaptik dan bahwa penghapusan RIM menyebabkan penurunan masuknya kalsium presinaptik, hilangnya saluran kalsium presinaptik dan hilangnya ikatan yang erat dari potensi aksi presinaptik yang berpotensi untuk dilepaskan. RIM melakukan fungsinya dalam kompleks langsung dengan saluran kalsium, dengan protein zona aktif lainnya seperti RIM-BPs (yang, pada gilirannya, juga mengikat saluran kalsium) dan dengan GTPase Rab3 / Rab27 pada vesikel sinaptik. Pada saat yang sama, kami dan yang lainnya menemukan bahwa RIM sangat penting untuk penyangga vesikel normal di zona aktif, sehingga mengikat perekutan dan perekutan saluran kalsium secara bersamaan. Peran RIM dan RIM-BPs dalam merekrut saluran kalsium dan vesikel docking ke zona aktif secara evolusioner dilestarikan dan mewakili mekanisme fundamental yang mendasari transmisi sinaptik.<sup>10</sup>



Gambar 24. Diagram kompleks protein yang memediasi perekutan saluran kalsium dan dok vesikel di lokasi pelepasan<sup>10</sup>

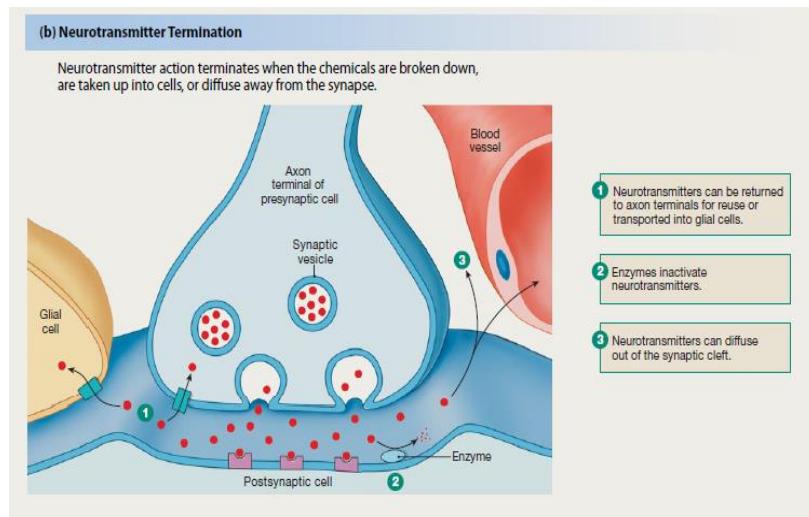
### Terminasi Neurotransmitter

Selama neurotransmitter masih terikat ke kanal-reseptornya, perubahan permeabilitas membran yang bertanggung jawab atas EPSP atau IPSP terus berlangsung.

Agar neuron pascasinaps siap menerima pesan berikutnya dari masukan prasinaps, neurotransmitter harus dinonaktifkan. Mekanisme yang dapat meninaktivasi neurotransmitter :<sup>8</sup>

1. Dengan cara *re-uptake* ke akson terminal.
2. Didegradasi oleh enzim spesifik.
3. Berdifusi keluar dari celah sinaptik ke area dimana ia tidak memiliki fungsi  
Dihilangkan

*Re-uptake* adalah proses dimana neurotransmitter diambil kembali dari celah sinaptik ke terminal akson setelah pelaksanaan aksinya. Proses *re-uptake* melibatkan protein pembawa spesifik untuk setiap neurotransmitter.<sup>8</sup>



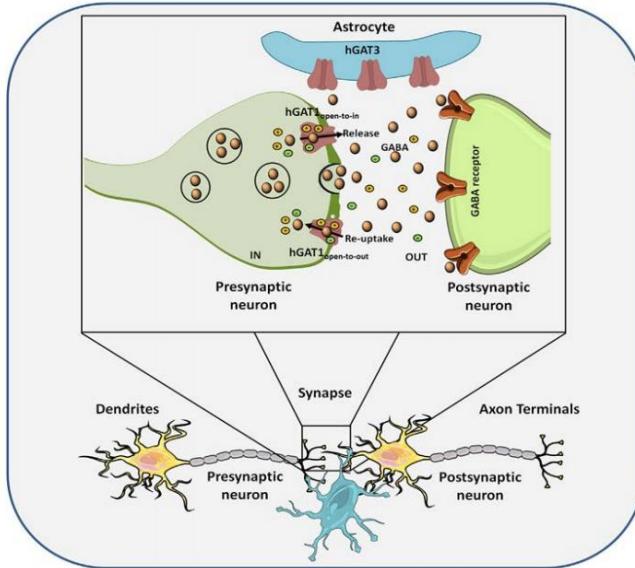
Gambar 25. Terminasi Neurotransmitter<sup>8</sup>

$\gamma$ -Amino butyric acid (GABA) adalah neurotransmitter penghambat endogen utama dalam sistem saraf pusat (SSP). Dalam kondisi fisiologis normal, GABA dilepaskan dari vesikel ke celah sinaptik untuk mengembalikan potensi aksi neuron. GABA mengurangi eksitasi neuron dengan mengikat reseptor GABA yang terletak di permukaan neuron pasca-sinaptik, menghasilkan pertukaran gradien konsentrasi ion dan hiperpolarisasi potensi aksi membran. Setelah penghambatan neurotransmisi, konsentrasi GABA ekstraseluler dalam celah sinaptik dipulihkan dan dipertahankan pada tingkat rendah dengan mekanisme transportasi umpan balik dari transporter GABA manusia subtipe 1

(hGAT1) dan subtipe 3 transporter GABA (hGAT3) yang terletak di permukaan neuron presinaptik dan astrosit di dekatnya.<sup>11</sup>

hGAT1 berfungsi sebagai transporter GABA utama dalam SSP yang membutuhkan dua ion ko-transport natrium dan satu klorida untuk memfasilitasi proses translokasi GABA. Pada kondisi dasar, hGAT1 saling bertukar antara "open-to-out" dan "open-to-in" (hGAT1open-to-out dan konformasi hGAT1open-ke-in). Selama proses reuptake, yang biasa disebut sebagai mode maju, GABA dimasukkan ke dalam konformasi hGAT1open-to-out bersama dengan ion natrium dan klorida dan diangkut bersama dari celah sinaptik ke dalam sitoplasma neuron presinaptik. Penumpukan konsentrasi GABA intraseluler dalam neuron presinaptik juga dapat menyebabkan pelepasan GABA. Dalam mode terbalik ini, GABA dan ko-transportasi terikat pada konformasi hGAT1open-to-in dan diangkut bersama ke sinaps.<sup>11</sup>

Neurotransmisi abnormal yang mencegah penumpukan sinaptik. Konsentrasi GABA mendasari timbulnya berbagai gangguan neurologis seperti penyakit Alzheimer, penyakit Parkinson, skizofrenia dan, terutama, epilepsi. Neurotransmisi penghambatan dapat dipulihkan dengan menghambat proses reuptake GABA melalui hGAT1. Ini memperpanjang ketersediaan GABA untuk berikatan dengan reseptor GABA pada neuron postsinaptik. Sampai saat ini, konformasi hGAT1open-to-out yang terlibat dalam proses pengambilan kembali GABA telah ditetapkan sebagai target obat yang divalidasi dengan Tiagabine sebagai satu-satunya obat yang disetujui FDA untuk pengobatan epilepsi. Namun, terapi Tiagabine telah dikaitkan dengan efek samping tertentu termasuk tremor, ataksia dan gangguan tidur, oleh karena itu, pencarian untuk inhibitor hGAT1 alternatif sebagai agen antiepilepsi potensial tetap menjadi area penelitian aktif selama empat dekade terakhir. Pemodelan struktural hGAT1 dalam konformasi terbuka-ke-keluar dan mekanisme cotransportasinya dari GABA, yang difasilitasi oleh ion Na<sup>+</sup> dan Cl<sup>-</sup>, harus memberikan wawasan atom yang esensial untuk desain novel reaktor GABA inhibitor.<sup>11</sup>



Gambar 26. GABA release and reuptake by hGAT1<sup>11</sup>

Stoikiometri kopling dari ion co-transport dalam proses translokasi GABA masih belum jelas. Upaya intens telah dilakukan dengan menggunakan teknik penjepit tegangan untuk menjelaskan jumlah ion natrium dan klorida yang tepat. Penelitian sebelumnya oleh Skovstrup et al., Claxton et al., Dan Singh et al., Telah menunjukkan hGAT1 terisi penuh dengan dua natrium dan satu ion klorida diperlukan untuk keberhasilan transportasi GABA melintasi membran. Namun, Bicho et al., Telah menyarankan mekanisme alternatif di mana ion Cl<sup>-</sup> mungkin tidak diperlukan. Baru-baru ini, Willford et al., Telah memberikan bukti baru bahwa pengangkutan GABA mungkin melibatkan kation tambahan, kemungkinan besar ion natrium, yang akan menghasilkan tiga Na<sup>+</sup> dan satu Clo ion yang menggabungkan stoikiometri untuk pengangkutan GABA di kedua GAT1 dan transporter GAT3.<sup>11</sup>

Mekanisme yang tepat tentang bagaimana ion ko-transportasi memfasilitasi proses transportasi GABA tidak dipahami dengan baik. Berbagai upaya percobaan telah dilakukan untuk meratifikasi urutan sekuensial yang tepat dari pengikatan ion yang diperlukan untuk proses transportasi pengambilan-ulang GABA bergantung Na<sup>+</sup> / Cl<sup>-</sup>. Mager et al., Telah berhipotesis bahwa pre-loading Na<sup>+</sup> dan ion Cl<sup>-</sup> diperlukan untuk pengikatan GABA. Bicho et al., Telah melaporkan bahwa dalam mode maju dari proses transpor, pengikatan ion natrium tunggal, diikuti oleh ion natrium kedua dan GABA, memfasilitasi inisialisasi

proses pengambilan ulang GABA yang dimediasi oleh GAT1. Baru-baru ini, Rosenberg et al., Telah mengusulkan mekanisme dua langkah di mana pengikatan dua ion Na<sup>+</sup> terjadi, diikuti oleh pengikatan simultan GABA dan ion Cl<sup>-</sup> pada langkah berikutnya.<sup>11</sup>

#### D. Neurogenesis

Langkah pertama dalam penjalaran sistem saraf dalam pembaruan neuron. Pada manusia dewasa ada enam lapisan korteks dan neuron dimana setiap lapisan punya karakteristik fenotip dan koneksi yang membedakan korteks yang berlurik dengan area yang lain. Perkembangan struktur neuron ada 3 stase yaitu; proliferasi, migrasi sel dan diferensiasi sel.<sup>6</sup>

#### Proliferasi sel

Pertama : sel di zona ventricular memanjangkan proses itu mencapai ke atas menuju pia.

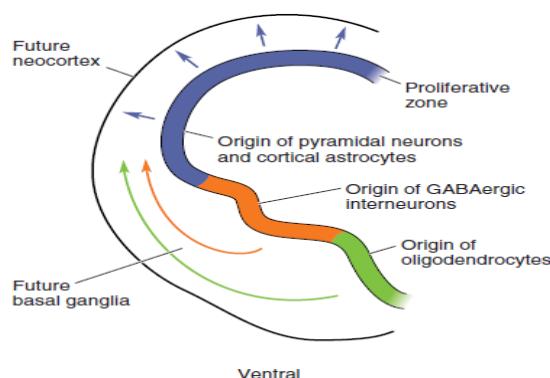
Kedua : Inti sel bermigrasi ke atas dari permukaan ventrikel menuju permukaan pial; DNA sel disalin.

Ketiga : inti, berisi dua salinan lengkap dari instruksi genetik, mengendap kembali ke permukaan ventrikel

Keempat : Sel menarik lengannya dari permukaan pial.

Kelima : Sel membelah menjadi dua

Pada pembelahan sel, neural progenitors yang berkembang menjadi neuron dan astrosit pada korteks serebral disebut sel radial glial.

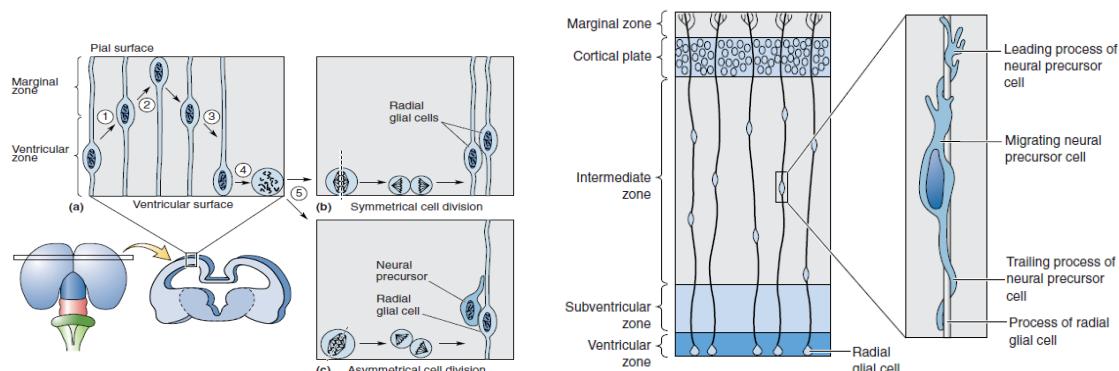


Gambar 27. Proliferasi Neurons Pyramidal<sup>6</sup>

Pada awal perkembangan embrio, jumlah sel radial glial berjumlah ratusan. Pada awalnya perkembangan sel ini symmetrical cell division. Lambat laun perkembangan disebut asymmetrical cell division. Dalam kasus ini, “sel anak” bermigrasi untuk mengambil posisi di korteks, dimana dia tidak dapat membelah lagi. Sel anak pada ventricular zone menjalani banyak pembelahan. Radial sel kembali pada pola tersebut sampai neuron dan glia pada korteks telah dihasilkan.<sup>6</sup>

## Migrasi Sel

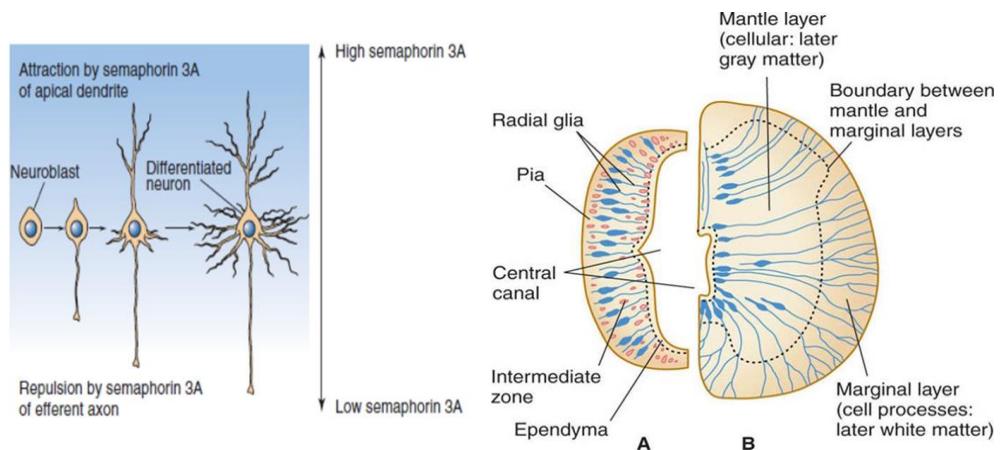
Sel anak bermigrasi melalui sepanjang serabut tipis radial glial cell yang menjangkau daerah ventricular zone dan ke pia. Neurons immature disebut neural precursor cells, mengikuti jalur radial dari ventricular zone. Sel-sel prekursor saraf yang ditakdirkan untuk menjadi sel-sel subplate adalah di antaranya pertama yang bermigrasi jauh dari zona ventrikel. Prekursor saraf sel-sel yang ditakdirkan menjadi korteks dewasa bermigrasi. Mereka melintasi subplate dan membentuk lapisan sel lain yang disebut plat kortikal. Pertama sel yang tiba di plat kortikal adalah sel yang akan menjadi lapisan VI neuron. Berikutnya adalah sel-sel lapisan V, diikuti oleh sel-sel lapisan IV, dan seterusnya. Neuron yang menuju ke kortikal plate tidak bias menembus subplate dan menumpuk di bawah. Ada gen yang mempengaruhi dan mengekspresikan salah satu faktor yang dapat meregulasi penyusunan neuron pada korteks, yaitu protein reelin.<sup>6</sup>



Gambar 28. Migrasi Sel<sup>6</sup>

## Diferensiasi Sel

Diferensiasi adalah konsekuensi dari pola spatiotemporal spesifik ekspresi gen. Diferensiasi neuron lebih lanjut terjadi ketika sel prekursor saraf tiba di plat kortikal. Diferensiasi neuron terjadi pertama kali, diikuti oleh diferensiasi astrosit yang memuncak pada saat kelahiran. Oligodendrosit adalah sel terakhir yang berdiferensiasi. dendrit dan akson juga tergantung pada sinyal antar sel. Neuron piramidal ditandai oleh dendrit apikal besar yang memanjang secara radial, menuju pia, dan akson yang memproyeksikan ke arah yang berlawanan. Protein yg berperan adalah semaphorin 3A (penghambat pertumbuhan akson tetapi perangsang dendrit) yg disekresikan oleh sel-sel di zona marginal. Protein semaphoring 3A pertama akan menolak pertumbuhan pyramidal sel akson menyebabkan akson mengalir jauh dari permukaan pial dan kedua semaphoring 3A akan memicu pertumbuhan apical dendrit, menyebabkan dendrit menuju permukaan otak.<sup>6</sup>

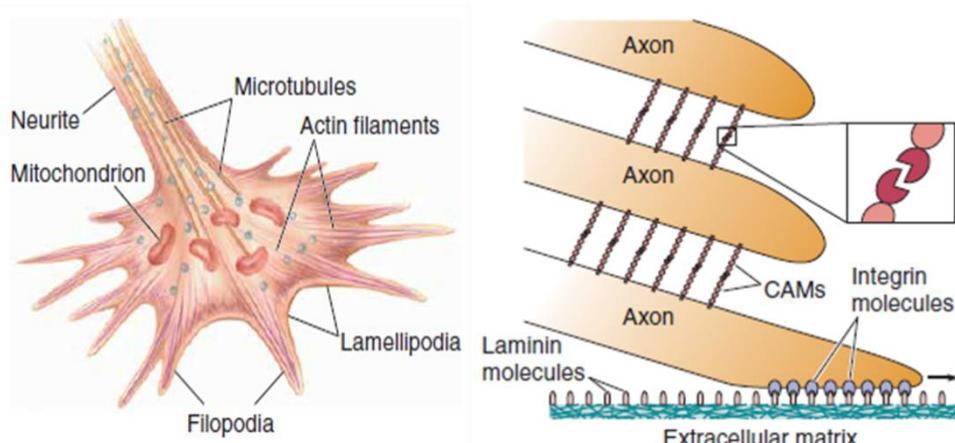


Gambar 29. Diferensiasi neural precursor cell ke neuron pyramidal<sup>6</sup>

Differensiasi neuroblast tersebut diatur oleh gen yang mengekspresikan cara yang berbeda-beda. Neuroblast yang berdiferensiasi awalnya membentuk spikes yang disebut growth cones (GC). Selanjutnya dari salah satunya membentuk akson dan sisanya membentuk dendrit. Tepi utama growth cone terdiri dari lembaran datar membran yang disebut lamellipodia, ujungnya memanjang disebut filopodia. Filopodia punya peran ganda dalam spinogenesis dan pengambilan sampe yang cocok untuk membentuk potensial axonal partners. Filopodia juga dapat menurunkan threshold dan mengurangi waktu untuk membentuk dendritic spine yang baru dan sinaps, menyediakan substrat untuk belajar. Pertumbuhan neurit terjadi ketika filopodium, menarik substrat utk tumbuh. Pertumbuhan

akson tidak akan terjadi kecuali pertumbuhan cone dapat terbentuk di sepanjang substrat<sup>12</sup>. Substrat yang penting terdiri dari serat protein yang tertumpuk pada area diantara sel yang disebut ekstraseluler matriks. Pertumbuhan akson terekspresi di permukaan molekul yang disebut integrins yang mengikat laminin dan interaksi ini menginduksi elongasi dari akson. Substrat permisif, dibatasi oleh yang repulsive, dapat memberikan koridor yang menyalurkan pertumbuhan akson di sepanjang jalur tertentu.<sup>6</sup>

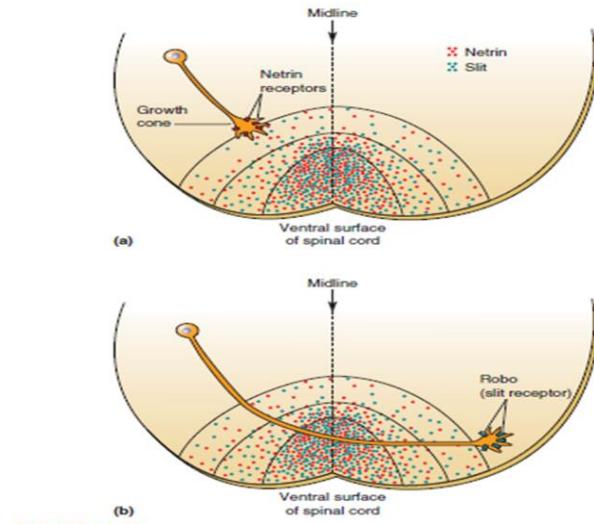
Perjalanan menyusuri jalan molekuler seperti itu juga dibantu oleh proses fasikulasi, suatu mekanisme yang menyebabkan akson tumbuh bersama untuk bersatu. Fesikulasi disebabkan oleh ekspresi dari molekul permukaan yang spesifik disebut cell-adhesion molecules (CAMs). CAMs pada membran akson lain akan mengikat secara ketat pada satu dengan yang lain menyebabkan akson tumbuh secara serentak.<sup>6</sup>



Gambar 30. Filopodia dan pertumbuhan akson<sup>6</sup>

Growth cone akan mengeskpresikan molekul yg berbeda di membran mereka. Interaksi molekul permukaan sel ini menentukan arah dan jumlah pertumbuhan yang diekspresikan oleh akson. Chemoattractant adalah molekul difusible yang bekerja untuk menarik akson yang tumbuh menuju target mereka. Yang pertama adalah yang ditemukan adalah protein yang disebut netrin. Akson memiliki reseptor netrin. Pengikatan netrin ke reseptor memacu pertumbuhan menuju sumber netrin. Setelah akson melintasi garis

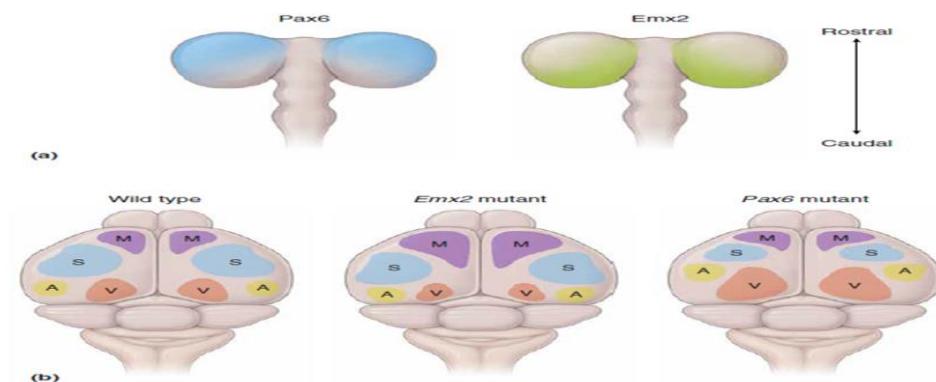
tengah, mereka perlu pergi dan dibantu oleh chemorepellent salah satunya adalah robo yg juga di ekspresikan oleh akson.<sup>6</sup>



Gambar 31. Chemoattractant dan Chemorepellent<sup>6</sup>

### Diferensiasi Korteks

Satu per tiga dari neural precursor cell Neuron untuk anterior neokorteks akan mengekspresikan Pax6 dg kadar tinggi membentuk motor cortex, sementara neurons untuk korteks posterior mengekspresikan Emx2 dg kadar yg tinggi membentuk visual cortex.<sup>6</sup>



Gambar 32. Gradien dari faktor transkripsi pengontrol ukuran area korteks<sup>6</sup>

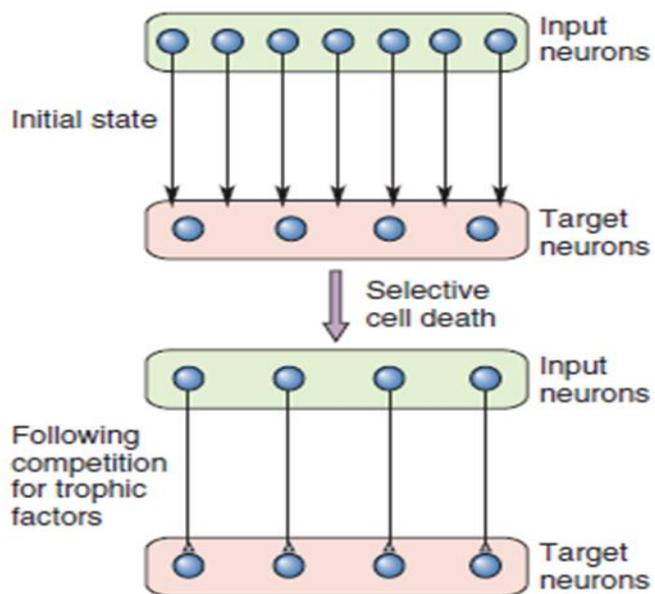
### Kematian Sel

Kematian sel saraf merefleksikan bahwa ada kompetisi untuk mendapatkan faktor tropic, substansi kehidupan yang disediakan dalam jumlah terbatas oleh sel target. Proses ini untuk memproduksi jumlah neuron presinaptik dan postsinaptik. Peptida yang disebut nerve growth factor (NGF) adalah faktor tropik pertama yang diidentifikasi dan diproduksi oleh target akson pada pembelahan simpatis ANS. NGF adalah salah satu keluarga tropic protein yang berhubungan secara kolektif dengan neurotropins. Member keluarga termasuk protein NT-3, NT-4 dan brain-derived neurotropic factor (BDNF), yang paling penting untuk terus tumbuh. Sebagian besar reseptor neurotropins adalah melalui aktivasi protein kinase yang disebut trk receptors yang memfosforilasi tirosin residu pada protein substrat. Diketahui bahwa neutropins mencegah neurons dengan mematikan genetik program kematian sel. Ekspresi dari gen kematian sel menyebabkan kematian sel neuron yang disebut apoptosis.<sup>6</sup>

Apoptosis merupakan mekanisme fisiologis di banyak regio dimana program kematian sel terjadi secara teratur.

Faktor yg mempengaruhi:

1. Kompetisi antar neuron dalam memperbutkan sel target
2. Berkurangnya atau hilangnya sel target
3. Aktifitas sel target dalam regulasi produksi atau responnya terhadap faktor neutropik
4. Eliminasi atau kekurangan faktor neurotropik dan atau reseptornya



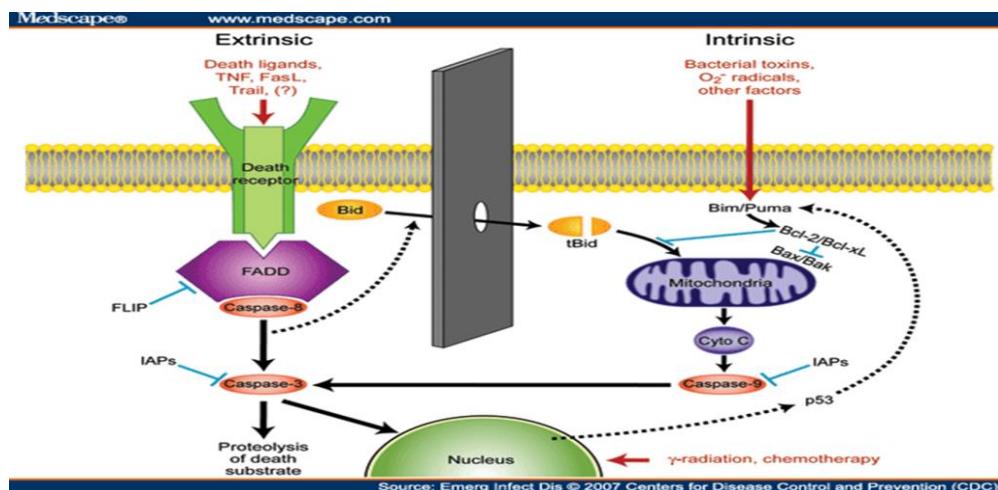
Gambar 33. Selektivitas kematian sel<sup>6</sup>

Signal kematian dihubungkan dengan pelaksanaan apoptosis oleh tahap integrasi atau pengaturan. Pada tahap ini terdapat molekul regulator positif atau negatif yang dapat menghambat, memacu, mencegah apoptosis sehingga menentukan apakah sel tetap hidup atau mengalami apoptosis (mati). Apoptosis diperantarai oleh famili protease yang disebut caspase, yang diaktifkan melalui proteolisis dari bentuk prekursor inaktifnya (zymogen). Caspase merupakan endoprotease yang memiliki sisi aktif Cys (C) dan membelah pada terminal C pada residu Asp, oleh karena itu dikenal sebagai Caspases (Cys containing Asp specific protease). Saat ini telah ditemukan 13 anggota famili caspases pada manusia. Beberapa anggota famili caspase yang terlibat dalam apoptosis dibedakan menjadi 2 golongan. Golongan yang pertama terdiri dari caspase 8, 9,10 yang mengandung prodomain yang panjang pada terminal N, fungsinya sebagai inisiator dalam proses kematian sel. Golongan yang kedua terdiri dari caspase 3, 6, 7 yang mengandung prodomain yang pendek dan berfungsi sebagai efektor, membelah berbagai substrat yang mati yang pada akhirnya menyebabkan perubahan morfologi dan biokimia yang tampak pada sel yang mengalami apoptosis. Molekul efektor lain dalam apoptosis adalah Apaf-1 (apoptotic protease activating factor) bersama sitokrom c mengambil procaspase 9 di ATP-dependent manner, dan menstimulasi proses perubahan procaspase 9 menjadi caspase 9.

Regulator apoptosis yang lain adalah anggota famili Bcl-2. Saat ini ada 18 anggota famili Bcl-2 yang telah diidentifikasi, dan dibagi ke dalam 3 grup berdasarkan strukturnya. Anggota grup pertama diwakili oleh Bcl-2 dan Bcl-xL yang berfungsi sebagai anti-apoptosis. Anggota grup kedua diwakili oleh Bax dan Bak (Bcl-2 associated killer), sebagaimana anggota grup yang ketiga yaitu Bid (a novel BH3 domain-only death agonist) dan Bad (the Bcl-2 associated death molecule), merupakan molekul pro-apoptosis.<sup>6</sup>

Sinyal apoptosis bisa terjadi secara intraseluler dan ekstraseluler. Jalur ekstrinsik (ekstraseluler) diinisiasi melalui stimulasi dari reseptor kematian (death receptor) sedangkan jalur intrinsik diinisiasi melalui pelepasan faktor signal dari mitokondria dalam sel. Peristiwa apoptosis jalur ekstrinsik dimulai dari adanya pelepasan molekul signal yang disebut ligan oleh sel lain tetapi bukan berasal dari sel yang akan mengalami apoptosis. Ligan tersebut berikatan dengan death receptor yang terletak pada transmembran sel target yang menginduksi apoptosis. Death receptor yang terletak di permukaan sel adalah famili reseptor TNF (Tumor Necrosis Factor), yang meliputi TNF-R1, CD 95 (Fas), dan TNF-Related Apoptosis Inducing Ligan (TRAIL)-R1 dan R2. Ligan yang berikatan dengan reseptor tersebut akan mengakibatkan caspase inisiator 8 setelah membentuk trimer dengan adaptor FADD (Fas Associated Death Domain). Kompleks yang terbentuk antara ligan-reseptor dan FADD disebut DISC (Death Inducing Signaling Complex). CD 95, TRAIL-R1 dan R2 terikat dengan FADD, sedangkan TNF-R1 terikat secara tidak langsung melalui molekul adaptor lain, yaitu :TNF-Reseptor Associated Death Domain protein (TRADD). Stress mitokondria yang menginduksi apoptosis jalur intrinsik disebabkan oleh senyawa kimia atau kehilangan faktor pertumbuhan, sehingga menyebabkan gangguan pada mitokondria dan terjadi pelepasan sitokrom c dari intermembrane mitokondria. Protein capcase-8 akan memotong anggota famili Bcl-2 yaitu Bid. Kemudian Bid yang terpotong pada bagian ujungnya akan menginduksi insersi Bax dalam membran mitokondria dan melepaskan molekul proapoptotik seperti sitokrom c, Samc/Diablo, Apoptosis Inducing Factor (AIF), dan omi/Htr2. dengan adanya dATP akan terbentuk kompleks antara sitokrom c, APAF1 dan caspase 9 yang disebut apoptosom. Selanjutnya, capcase 9 akan mengaktifkan downstream procaspase-3. Protein caspase 3 yang aktif memecah berbagai macam substrat, diantaranya enzim DNA repair seperti poly-ADP Ribose Polymerase (PARP) dan DNA protein kinase yaitu protein struktural seluler dan nukleus, termasuk

aparatus mitotik inti, lamina nukleus, dan aktin serta endonuklease, seperti Caspase-Aktivated Deoxyribonuklease Inhibitor (ICAD) dan konstituen seluler lainnya. Selain itu, caspase 3 juga mempunyai kemampuan untuk mengaktifkan caspase lainnya, seperti procaspase-6 dan procaspase-7 yang memberikan amplifikasi terhadap kerusakan seluler. Adanya seluler stres meningkatkan ekspresi dari protein p53 yang mengakibatkan terjadinya GI arrest atau apoptosis. Anggota dari apoptosis Stimulating Protein p53 (ASPP) yaitu ASPP 1 dan ASPP 2 secara spesifik menstimulasi fungsi transaktivasi p53 pada promotor gen proapoptotik seperti Bax dan p53 Inducible Gene 3 (PIG 3), tapi tidak pada promotor gen yang menyebabkan cell cycle arrest, yaitu p21 dan MDM2<sup>6</sup>.



Gambar 34. Jalur ekstrinsik dan intrinsic apoptosis<sup>6</sup>

### Sinaptogenesis

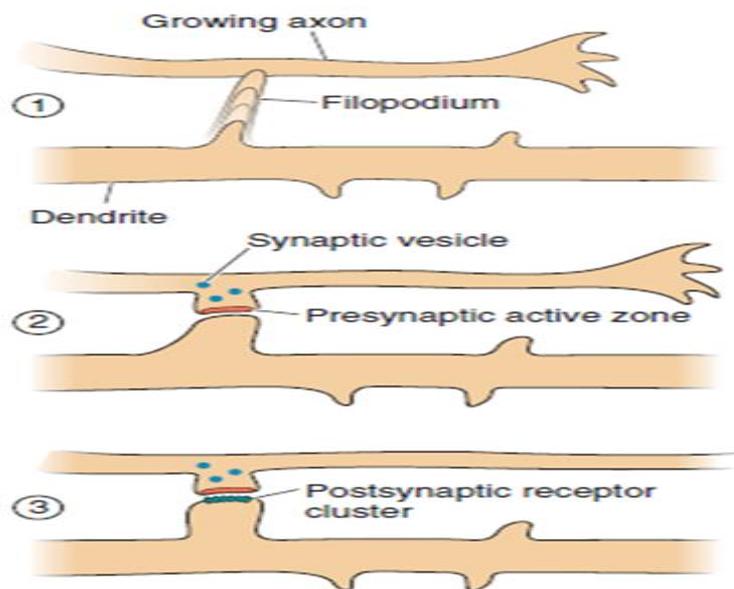
Synaptogenesis: Pembentukan sinap baru atau mencetak dari sinap yang sudah ada. Terbukti terutama selama masa anak-anak. Tetapi juga terjadi pada bagian otak orang dewasa.<sup>13</sup>

Synaptogenesis tergantung pada sinyal kimia yg digunakan saat perkembangan embrio:

1. Faktor yang mengontrol diferensiasi dari stem sel menjadi neuron dan glia
2. Faktor yg langsung memanjangkan akson ke targetnya

Pembentukan sinapsis dimulai ketika tonjolan dendritik menjangkau dan menyentuh akson yang mungkin lewat. Interaksi ini menyebabkan zona aktif presinaptik disimpan

di situs kontak diikuti oleh perekutan reseptor neurotransmitter ke membran postsinaptik. Tambahan, molekul adhesi yg spesifik diekspresikan oleh presinaptik dan postinaptik membran yang berfungsi untuk merekatkan. Ketika akson mencapai sel target maka akan terbentuk sinaps. Sinaps yang terbentuk harus diikuti oleh electrical dan chemical activity karena jika tidak, sinaps akan hilang. Bertahannya jalur neural tergantung pada faktor neurotropik yang disekresi oleh neurons dan sel glial.<sup>13</sup>

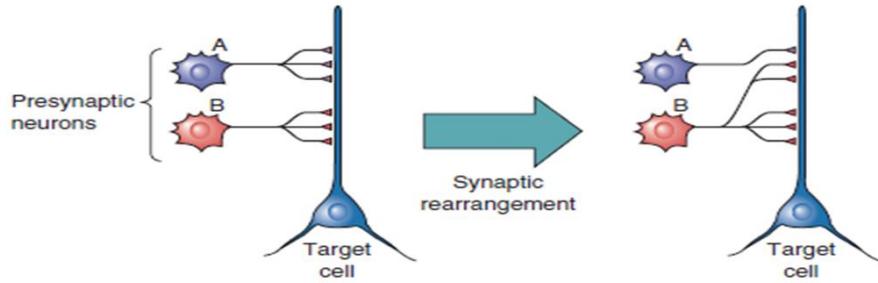


Gambar 35. Pembentukan sinaps<sup>6</sup>

Tahap-tahap sinaps meliputi:

1. Neuroblast meninggalkan siklus pembelahan sel
2. Bermigrasi ke regio yang cocok
3. Neuron kemudian berkembang menyesuaikan dengan perkembangan sel tetangga dan lingkungan sekitarnya
4. Dendrit berkembang dalam bentuk orientasi yg spesifik
5. Akson tumbuh semakin menjauhi soma menuju posisi akhirnya
6. Mengarahkan cabang-cabangnya ke sisi otak yg tepat dan di regio yg benar
7. Permukaan akson terminal harus diatur sehingga memiliki hubungan topografi yg sesuai dg soma di regio asalnya dan di terminal
8. Terminal akson hanya berakhir di area terminal sel tertentu

Penataan kembali sinaptik (Synaptic Rearrangement) adalah Perubahan dari satu pola sinapsis ke yang lain dan merupakan langkah terakhir dalam proses pemilihan jalur aktivasi. Kebanyakan langkah awal pembentukan jalur, sinaptik penataan ulang terjadi sebagai akibat dari aktivitas saraf dan transmisi sinaptik menyababkan pola inervasi menjadi berubah seiring banyaknya stimulus yang mempengaruhi.<sup>6</sup>



**▲ FIGURE 23.19**  
**Synaptic rearrangement.** The target cell receives the same number of synapses in both cases, but the innervation pattern has changed.

Gambar 36. Penataan sinaps kembali<sup>6</sup>

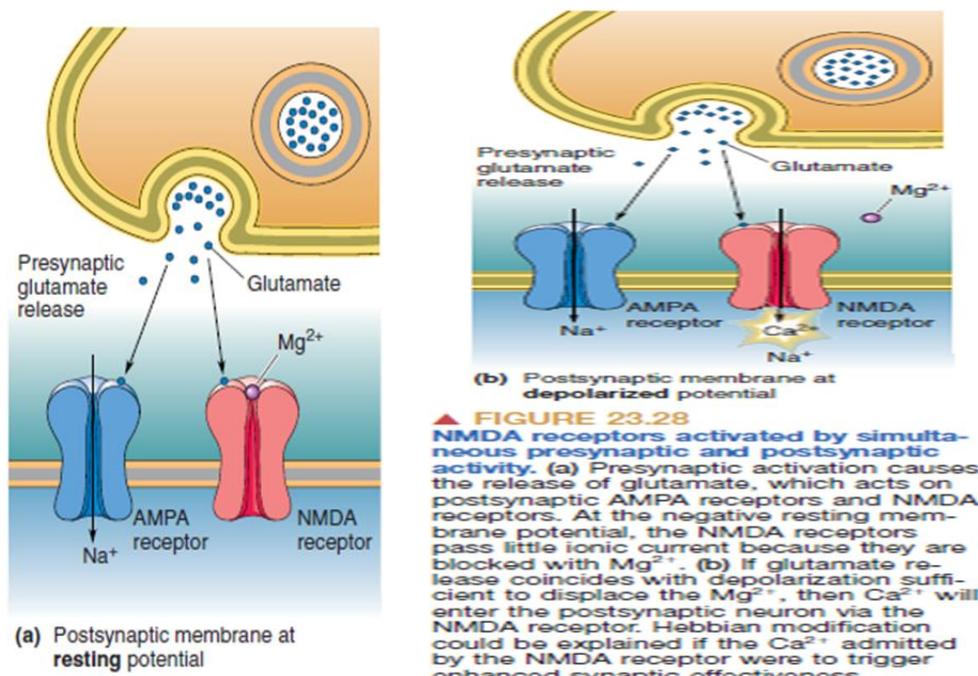
### Mekanisme dasar dari plastisitas korteks

Ada dua "aturan" sederhana untuk modifikasi sinaptik:

1. neurons that fire together wire together. Ketika akson presinaptik aktif dan pada saat yang sama, postsinaptik neuron diaktifkan sangat kuat di bawah pengaruh input lain, kemudian sinaps yang dibentuk oleh akson presinaptik diperkuat.
2. Neurons that fire out of sync lose their link. Ketika akson presinaptik aktif dan pada saat yang sama, postsinaptik neuron diaktifkan secara lemah oleh input lain, kemudian sinaps dibentuk oleh akson presinaptik yang lemah.

Glutamat adalah transmitter di semua sinaps yang dapat dimodifikasi dan mengaktivasi beberapa subtype reseptor postsinaptik. Kanal glutamate berpintu ion postsinaptik membiarkan ion positif masuk ke sel postsinaptik dan mungkin lebih jauh diklasifikasikan

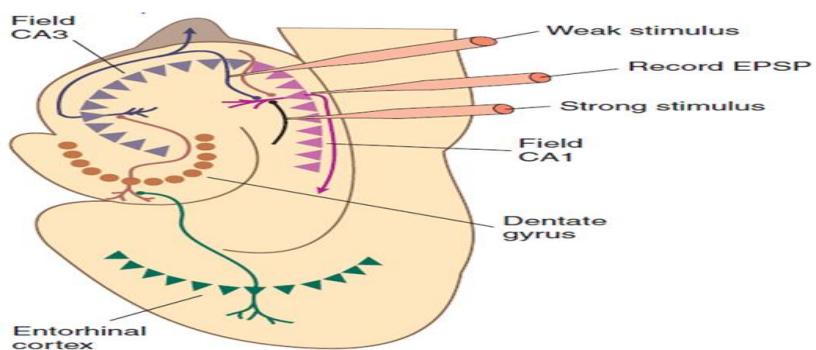
menjadi reseptor AMPA atau reseptor NMDA reseptor. AMPA dan NMDA adalah reseptor yang berlokasi di banyak sinaps. Reseptor NMDA punya 2 keistimewaan yang berbeda dari reseptor AMPA. Pertama, konduktansi reseptor NMDA adalah berpintu listrik yang menyebabkan aksi  $Mg^{2+}$  pada kanal tersebut. Pada resting membrane potensial, arus masuk melalui reseptor NMDA diganggu oleh pergerakan  $Mg^{2+}$  ke dalam kanal dimana glutamate akan terikat. Ketika membran depolarisasi, blok  $Mg^{2+}$  dipindahkan dari saluran, dan arus bebas untuk masuk ke dalam sel. Dengan demikian, arus substansial melalui saluran reseptor NMDA membutuhkan pelepasan glutamat bersamaan dengan terminal presinaptik dan depolarisasi membran pascasinaps. Fitur lain yang membedakan reseptor NMDA adalah salurannya melakukan  $Ca^{2+}$ . Karena itu, besarnya  $Ca^{2+}$  fluks yang melewati saluran reseptor NMDA secara spesifik memberi sinyal tingkat koaktivasi pra dan pasca sinaptik.<sup>6</sup>



Gambar 37. Aktivasi NMDAR<sup>6</sup>

Pertama, stimulasi listrik dikirim ke jalur perforant, dan kemudian populasi yang dihasilkan EPSP dicatat dalam dentate gyrus. Populasi EPSP adalah pengukuran ekstraseluler dari rangsang potensi postsinaptik (EPSP) yang dihasilkan oleh sinapsis dari

akson jalur perforant dengan granula dentate sel. Ukuran EPSP populasi pertama menunjukkan kekuatan koneksi sinaptik sebelum jangka panjang potensiasi telah terjadi. Potensiasi jangka panjang bisa diinduksi dengan merangsang akson dalam perforant jalan dengan ledakan sekitar seratus pulsa stimulasi listrik, disampaikan dalam beberapa detik. Bukti bahwa potensiasi jangka panjang telah terjadi diperoleh dengan secara berkala mengirimkan pulsa tunggal ke perforant jalan dan merekam respons di dentate Gyrus. Jika responsnya lebih besar daripada sebelum ledakan pulsa disampaikan, potensiasi jangka panjang miliki Potensiasi jangka panjang dapat diproduksi di lainnya daerah formasi hippocampal dan banyak tempat lain di otak. Itu bisa bertahan selama beberapa bulan (Malcolm dan Lømo, 1973). Itu dapat diproduksi secara terisolasi irisan formasi hippocampal serta di Otak hewan yang hidup, yang memungkinkan peneliti untuk merangsang dan merekam dari neuron individu dan ke menganalisis perubahan biokimia. Otak dihilangkan dari tengkorak, kompleks hippocampal dibedah, dan irisan ditempatkan di ruang yang dikontrol suhu diisi dengan cairan yang menyerupai cairan interstitial. Dalam kondisi optimal sepotong tetap hidup hingga empat puluh jam. Banyak percobaan telah menunjukkan jangka panjang itu potensiasi dalam irisan hippocampal dapat mengikuti Aturan Hebb. Artinya, ketika lemah dan kuat sinapsis ke neuron tunggal dirangsang kira-kira sama waktu, sinaps yang lemah menjadi kuat. Fenomena ini disebut potensiasi jangka panjang asosiatif karena diproduksi oleh asosiasi (dalam waktu) antara aktivitas dua set sinapsis.<sup>14</sup>



Gambar 38. Potensiasi Jangka Panjang Asosiatif<sup>14</sup>

Kekuatan sinapsis dapat ditingkatkan atau diturunkan, dan apakah atau tidak dan ke arah mana mereka berubah tergantung pada pola aktivitas mereka. Sinapsis yang sangat aktif cenderung menjadi lebih kuat (LTP), dan yang kurang aktif, atau kurang efektif dalam

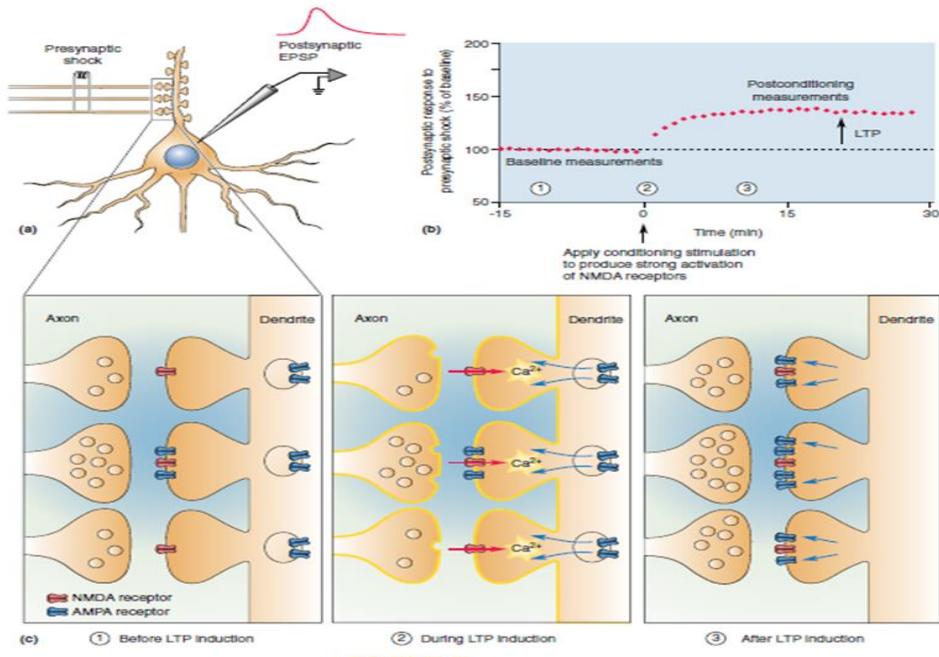
menyebabkan potensi aksi, cenderung menjadi lebih lemah (LTD). Plastisitas sinaptik jangka panjang membentuk model untuk penyimpanan memori. Mekanisme sinapsis mengubah kekuatan Setelah neuron menembakkan potensial aksi,

ada tiga langkah utama untuk transmisi sinaptik:

1. Pelepasan neurotransmitter
2. Mengikat neurotransmitter ke reseptor postsinaptik,
3. Pembukaan saluran ion di neuron postsinaptik,yang memungkinkan arus listrik mengalir masuk atau keluar dari sel.

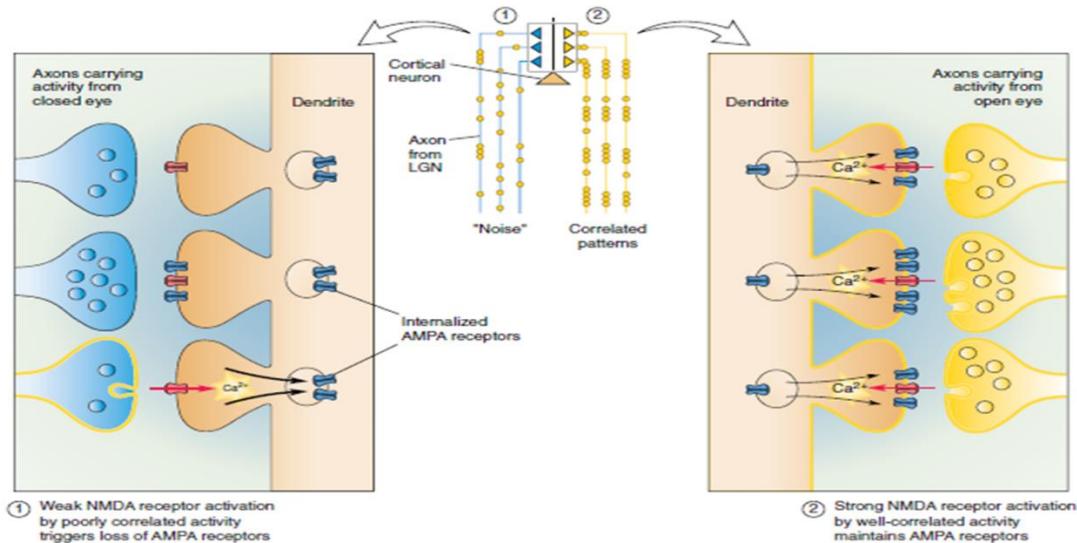
ketika sinaps glutamatergik pertama kali terbentuk, hanya reseptor NMDA yang muncul di membran pascasinaps. Sebagai akibatnya, glutamat yang dilepaskan pada sinaps tunggal membangkitkan sedikit respons ketika membran postsinaptik berada pada potensial istirahat. Sinapsis "silent" seperti memberikan sinyal keberadaanya bahwa cukup banyak sinaps yang aktif disaat yang sama sehingga menyebabkan depolarisasi yang cukup untuk meringankan blok  $Mg^{2+}$  dari saluran reseptor NMDA.<sup>13</sup>

Aktivasi presinaptik menyebabkan pelepasan glutamat, yang bekerja pada reseptor AMPA pascasinaps dan reseptor NMDA. Pada potensial membran istirahat negatif, reseptor NMDA melewatkannya sedikit arus ionik karena diblokir dengan  $Mg^{2+}$ . Jika rilis glutamat bertepatan dengan depolarisasi yang cukup untuk menggantikan  $Mg^{2+}$ , maka  $Ca^{2+}$  akan memasuki neuron postsinaptik melalui reseptor NMDA. Indikasi hasil dari konsekuensi dari aktivasi kuat dari reseptor NMDA adalah transmisi sinaptik yang kuat disebut long term potentiation (LTP). LTP adalah mekanisme untuk pematangan sinaptik. Aktivasi reseptor NMDA, dan mengakibatkan membanjirnya  $Ca^{2+}$  ke dalam postsinaptik dendrite, penyisipan reseptor AMPA baru ke dalam membran sinaptik.<sup>13</sup>



Gambar 39. Long-term Synaptic Potentiation<sup>6</sup>

Lemahnya sinyal bisa ditandai rendahnya level aktivasi reseptor NMDA dan kurangnya influx  $\text{Ca}^{2+}$ . Rendahnya tingkat  $\text{Ca}^{2+}$  yang memicu hal yang berlawanan dalam pembentukan plastisitas sinaptik, seperti Long-Term Synaptic Depression (LTD) di mana sinapsis aktif berkurang efektivitasnya.<sup>6</sup>



Gambar 40. Monocular deprivation to reduced visual responsiveness<sup>6</sup>

## E. Plastisitas Sinaps

Interaksi diantara neuron dan glia adalah aspek yang fundamental dalam perkembangan neurobiology. Astroositik adalah proses yang sangat kompleks dan secara fisik dapat mengellilingi sinap neuronal dimana mereka dilibatkan dalam regulasi aktivitas sinaps dan plastisitas sinaps.<sup>13</sup>

Sinaps adalah poin utama dalam komunikasi antar neurons. Selama perkembangan, pendekatan sinaps diperkuat dan sinaps yang tidak tepat akan hilang. Proses ini disebut seleksi sinap yang penting untuk pembentukan sirkuit neural, proses informasi yang penting dan fungsi otak secara keseluruhan.<sup>13</sup>

Astroosit berdifusi keujung cabang dengan banyak sekali protrusi nanoskopik yang dikenal dengan perisinaptic astrocytic processes (PAPs) yang memanjang dan berasosiasi dengan sinaps. Selama PAPs ditemukan di semua area otak, jumlah dari sinaps diselubungi oleh PAPs dan setiap individu sinapsnya terselubungi oleh PAPs dengan jenis yang signifikan. Selama masa perkembangan, proses motilitas astrosit dan proses penyelubungan sinaps telah ditemukan bahwa hal ini sangat dinamik.<sup>13</sup>

Pada serebelum, asesoris dari dendritic spine oleh glia Bergmann meningkat selama periode synaptogenesis. Ditemukan penghambatan pada dinamik filopodia pada radial glia selama periode pemanjangan perkembangan sinaps dengan mengganggu cGMP-dependent protein kinase 1, Rac1 dan jalur persinyalan RhoA membuat pematangan sinaps terganggu. Secara partikular, frekuensi miniature excitatory postsynaptic current (mEPSC) secara signifikan meningkat pada neuron tektal optik di sebelah glia dengan dinamik filopodial dinamiknya terganggu. Ini dapat mengindikasi bahwa walaupun peningkatan jumlah total sinyals terbentuk atau gagalnya jalur persinyalan  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor (AMPARs) ke celah sinaptik dari N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) sinapsnya menjadi hanya “silent”, disarankan proses motilitas glial memainkan peran yang penting dalam mempromosikan kematangan normal sinaps pada neuron selama perkembangan<sup>13</sup>.

Fungsi signifikan dari proses penyelubungan sinaps oleh astrosit selama perkembangan juga dilaporkan terjadi di serebelum. Ketika penarikan selubung glia terinduksi oleh ekspresi subunit GluA2 menyebabkan AMPARs Ca<sup>2+</sup> impermeable

terhadap glia Bergmann, ada peningkatan signifikan pada sinaptik puncta dan densitas dendritic spine.<sup>13</sup>

Neuronal signal mempromosikan proses structural plastisitas dan mempengaruhi stabilisasi sinaps. Pengujian morfologi dan motilitas astrosit dan proses radial glial telah disebutkan bahwa plastisitas dari PAPs dan dekatnya sinaps dipengaruhi oleh jumlah kondisi fisiologikal. Proses astrositis secara fisik ditarik dar sinaps dan menghasilkan penurunan pembersihan glutamate dari celah sinaps merubah difusi pada extracellular space selama perubahan signifikan pada transmisi sinaptik.<sup>13</sup>

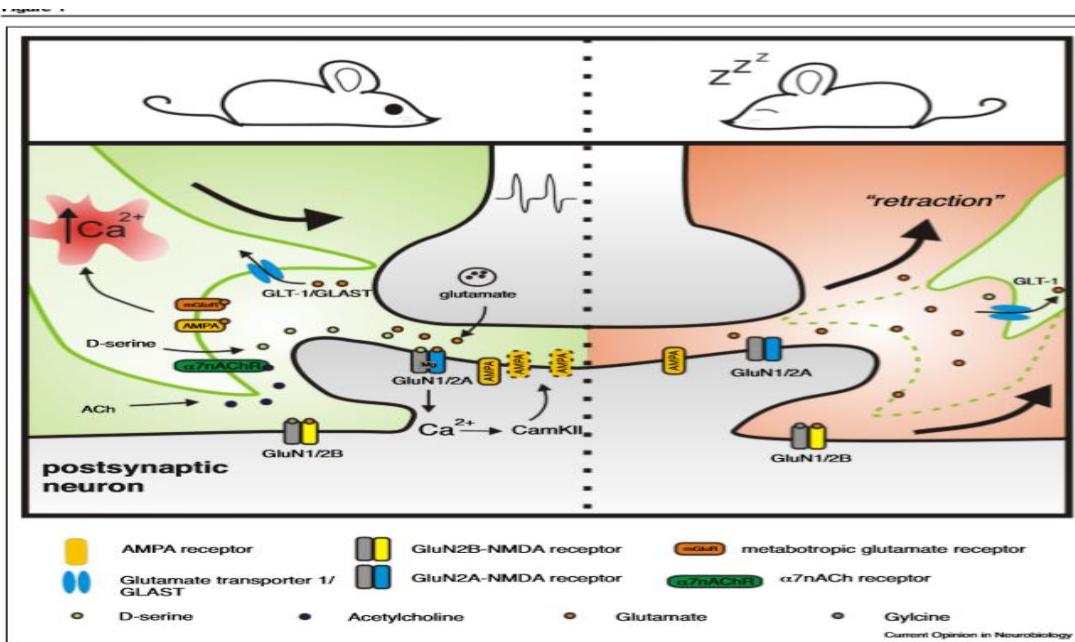
Untuk menguji mekanisme astrosit dalam memediasi plastisitas, aktivasi dari proses astrosit single diinduksi dengan menggunakan model potongan hipokampal tikus. Ekspresi photoactivatable G-protein-coupled receptor pada astrosit yang digunakan untuk meningkatkan transien local Ca<sup>2+</sup>, proses diinduksi untuk memindahkan sinaps sebelah yang lainnya. Dicatat bahwa proses motilitas astrositik telah diturunkan sekali dalam proses yang diasosiasikan dengan stable spine. Penelitian sebelumnya pada potongan hipokampal menunjukkan bahwa kontak astrosit dengan dendritic spine mempromosikan kedua waktu hidup (lifetime) dan morfologikal kematangan pada protrusi dendritic.<sup>13</sup>

Fakta bahwa aktivitas neuronal dapat memberi sinyal pada astrosit dan mempengaruhi interaksi dengan sinaps, mekanisme dan jalur persinyalan memediasi perubahan ini membutuhkan investigasi lebih lanjut. Ekspresi dari mGluR5, dimana dapat diidentifikasi jumlah studi sebagai regulator penting dari motilitas astrosit, telah ditemukan bahwa perkembangan diregulasi dan tidak diekspresso pada otak manusia dewasa. Mekanisme proses mediasi oleh motilitas astrosit selama perkembangan mungkin dibedakan dari kedewasaan.<sup>13</sup>

Motilitas astrosit mungkin meregulasi tersedianya sinaps dari glutamate dan gliotransmitter. Remodeling synaptic dapat terjadi selama perkembangan bergantung pada perubahan kekuatan sinaptik mirip pada implikasi pada pembelajaran dan memori yang merupakan long-term potentiation (LTP). Mekanisme mendasar yang mendasari perubahan kekuatan sinaptik adalah penerusan dan penghapusan AMPARs pada sinaps melalui sebuah proses yang telah disebutkan pada bagian yang bergantung pada aktivasi NMDARs.<sup>13</sup>

Proses astrositik terdiri dari transporter glutamate yang dibutuhkan untuk pemberian sinaps glutamate dan mencegah eksitotoksitas yang menyebar. Studi baru-baru ini menunjukkan connexin 30 sebuah protein gap junction astrosit , penting dalam mengontrol proses motilitas astrosit dan meningkatkan pembersihan glutamate dan menurunkan konsentrasi sinaptik glutamate.<sup>13</sup>

Motilitas transporter glutamate pada membrane sel astroglial telah ditemukan untuk mengendalikan aktvititas neuronal. Difusi GLT-1 (excitatory amino acid transporter 2) pada membrane astrositis yang telah ditemukan untuk memperlambat untuk mendekatkan pada sinaps dan merusak mobilitas difusi GLT-1 menghasilkan perlambatan kinetic dari excitatory postsynaptic current. Glutamat pada sinaps meningkatkan difusi GLT-1, pergantian secara cepat pada trasporter pada pengaktifan perilisan sinaps. Fakta bahwa proses astrosit pada sinaps memainkan peran sebagai pengaktivasi pembersihan gglutamat dimana mempengaruhi postsinaptik sebagai ekstrasinaptik, aktivasi NMDAR dan berkontribusi keseluruhan plastisitas sinaps dan function. Pembersihan glutamate, proses astrosit melepas sejumlah molekul turunan glia termasuk gliotransmitter seperti D-serine, yang mana telah ditunjukkan untuk memodifikasi persinyalan NMDAR menuju perubahan kekuatan sinaps dan stabilisasi. D-serine merupakan ko-agonis dari NMDAr dan telah ditunjukkan bahwa instrumental transmisi modulasi sinaps dan plastisitas pada area otak.<sup>13</sup>



Schematic representation of a synapse surrounded by astrocytic processes. Astrocytic coverage is increased during periods of wakefulness and during increased neural activity (left). Neuronal activity increases glutamate release from the presynaptic terminal which activates glutamate receptors on neighboring astrocytic processes and leads to an elevation in astrocytic calcium and subsequent release of gliotransmitters, such as  $\alpha$ -serine. During wakefulness, increased cholinergic tone is sensed by  $\alpha$ 7nAChRs on astrocytes and leads to an increase in  $\alpha$ -serine release.  $\alpha$ -serine enhances NMDAR activity on nearby postsynaptic neurons. Enhanced synaptic activation in the presence of  $\alpha$ -serine can promote synapse maturation, learning, and memory formation and eventually modifying presynaptic release efficacy. In contrast, astrocytic coverage is decreased during periods of rest and during other physiological conditions, such as lactation and dehydration (right). Decreases in astrocytic coverage has been associated with decreased  $\alpha$ -serine levels and reduced NMDAR activation, as well as deficits in glutamate clearance and an increase in synaptic glutamate concentration.

Gambar 41. Skema representasi sinap dikelilingi proses astrositik<sup>13</sup>

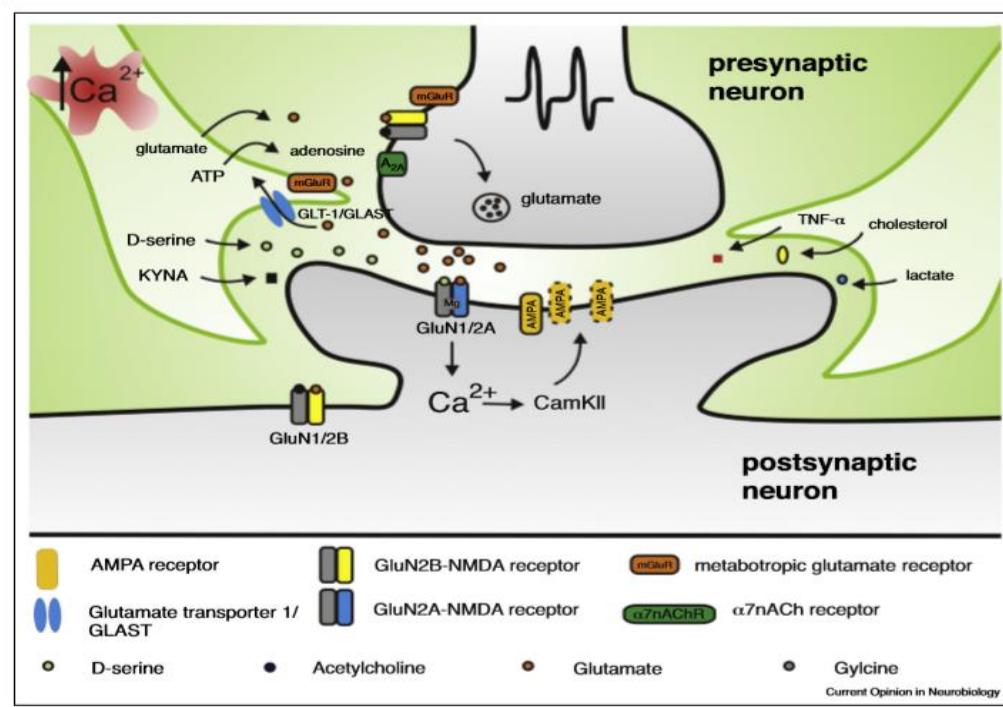
Telah ditujukan bahwa pendekatan proses astrositik ke sinaps dapat memfasilitasi penghantaran tepat dari gliotransmitter ke sinaps. Sejalan dengan hipotesis, penarikan proses astrositik pada supraoptik nucleus hypothalamus tikus selama periode laktasi dikaitkan dengan menurunan pada kadar D-serine pada celah sinaptik yang menghasilkan penurunan NMDAR-dependent plastisitas sinaptik. Studi terbaru menemukan bahwa kadar D-serine pada hipokampus fluktuasi selama 24 jam periode tergantung pada aktivasi astrositik  $\alpha$ -nicotinic acetylcholine receptors ( $\alpha$ 7-nAChRs). Kadar D-serine ditemukan tertinggi pada saat terjaga dan berubah ketika D-serine secara signifikan mempengaruhi transmisi sinaps. Sangat penting untuk mengkonfirmasi ketika peningkatan pelepasan D-serine selama terjaga juga terkolerasi dengan meningkatnya penyelubungan sinaps pada hipokampus. Implikasi ini untuk eksperimen yang akan datang karena memerlukan waktu dalam memberikan dampak plastisitas sinaps. Astrosit juga menggunakan control pada seluruh neuronal arus NMDAR melalui metabolic coupling via “astrocytes neuron lactate shuttle”. Laktat dilepas dari astrosit menyediakan substrat energi yang penting untuk

neurons yang esensial untuk pembentukan dan pemeliharaan sinaps secara in vivo dan berkontribusi pada LTP hipokampal. Produksi NADH yang meningkatkan postsinaptik arus NMDAR untuk mempromosikan influk kalsium menuju ekspresi dari plastisitas yang berhubungan dengan gen termasuk Arc, Zif268,cFos, dan BDNF.<sup>13</sup>

TNF- $\alpha$  menginduksi pembersihan synaptik dengan meningkatkan AMPARs. Aktifitas yang bergantung pada pelepasan sitokin tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) dari astrosit telah ditemukan untuk menginduksi homeostatis dari pembersihan sinaps. Penurunan aktivitas neuronal memicu pelepasan dari TNF- $\alpha$  yang menaikan kadar AMPARs pada celah sinaps. TNF- $\alpha$  juga ditemukan bahwa memainkan peran pada pengalaman bergantung pada plastisitas sinaps pada perkembangan korteks visual. Hilangnya monokuler selama critical periode dikaitkan dengan tertutupnya mata. Secara singkat diikuti oleh peningkatan respon penglihatan melalui pembukaan mata. Kekurangan TNF- $\alpha$  peningkatan respon membuka mata tidak akan terjadi. TNF- $\alpha$  kemudian ditemukan terlibat dalam memediasi pelepasan glutamate astrosit yang mungkin penting sebagai mediator aktivasi dari NMDAR presinaptik. Glutamate astrositik menginduksi respon yang dimediasi NMDAR sebagai respon utama via GluN2B-yang terdiri NMDARs yang secara tipikal ekstrasinaptik. Ini berlawanan dengan D-serine yang telah dikaitkan lebih jauh dengan postsinaptik GluN2A-yang terdiri dari NMDARs.<sup>13</sup>

Asam kynurenik dapat menjadi inhibitor secara endogen NMDARs. Astrosit dapat juga melepaskan faktor yang dikaitkan dengan peningkatan aktivasi NMDAR. Seperti contohnya kynurenic acid (KYNA), metabolit triptofan yang disintesis dan dilepas ke otak oleh astrosit, antagonis dari NMDARs, seperti reseptor nicotinic acetylcholine. kadar KYNA meningkatkan inflamasi dan studi menunjukkan bahwa peningkatan KYNA menginduksi perubahan pada persinyalan NMDAR-neurogranin-CaMKII.<sup>13</sup>

Figure 2



Schematic representation of the tripartite synapse illustrating many of the releasable factors and contact mediated signals astrocytes use to influence synapse maturation and stabilization during development.

Gambar 42. Skema representasi tripartite sinaps<sup>13</sup>

Faktor astrosit yang mempengaruhi maturasi presinaps dan fungsi. Astrosit juga berkontribusi untuk maturase sinaps dengan memodulasi pelepasan vesicular pada terminal presinaptik. Kondisi sinaptik tunggal telah diketahuo menjadi lebih cukup untuk menginduksi perpindahan sementara kalsium astrositik lokal melalui aktivasi mGluR5 yang mana meningkatkan efisiensi transmisi sinaptik basal melalui presinaptik reseptor adenosine A<sub>2A</sub>. Norepinefrin ditemukan sebagai pemicu pelepasan ATP dari sel glial. Pada hipotalamus, stimulasi astrosit dengan norepinefri menuju ke aktivasi postsinaptik reseptor P2x7 dan mempromosikan insersi dari AMPAR. Hasilnya, pelepasan neuromodulator astrositik dapat menjadi pencetus neurotransmitter berbeda dan melalui mekanisme yang berbeda. Neuromodulator punya potensi untuk mempengaruhi kekuatan sinaps melaluo presinaptik atau mekanisme postsinaptik. Membran sinaptik kayak akan kolestrol dimana merupakan elemen penting untuk regulasi banyak aspek dari fungsi sinaps. Metabolisme lipid pada neurons dipertimbangkan tidak cukup dan neurons bergantung pada astrosit sebagai sumber kolestrol. Terganggunya sintesis kolestrol pada astrosit menghasilkan

sinaps yang immature (tidak matang) dengan rusaknya struktur dan penurunan signifikan kadar SNAP25, protein t-SNARE yang dibutuhkan untuk pelepasan vesikular presinaptik. Kolesterol astrositik juga penting untuk regulasi reseptor neurotransmitter postsinaptik dan stabilitas.<sup>13</sup>

#### **F. Faktor yang mempengaruhi plastisitas.**

Perubahan perilaku terjadi akibat beberapa perubahan di otak, tetapi ada banyak cara untuk menyelidiki perubahan tersebut. Perubahan dapat disimpulkan dari ukuran luas aktivitas otak, seperti dalam berbagai bentuk pencitraan *in vivo*, tetapi perubahan tersebut jauh dari proses molekuler yang mendorongnya. Perubahan luas mungkin mencerminkan perubahan sinaptik tetapi perubahan sinaptik dihasilkan dari lebih banyak perubahan molekuler seperti modifikasi dalam saluran, ekspresi gen, dan sebagainya. Masalah dalam mempelajari plastisitas otak adalah memilih penanda pengganti yang paling sesuai dengan pertanyaan yang diajukan. Perubahan saluran kalsium mungkin sempurna untuk mempelajari perubahan sinaptik pada sinapsis spesifik yang mungkin terkait dengan pembelajaran sederhana tetapi tidak praktis untuk memahami perbedaan jenis kelamin dalam pemrosesan bahasa.<sup>15</sup>

Plastisitas otak serta perilaku yang ditimbulkannya akan dipengaruhi oleh berbagai pengalaman yang sepanjang hidup seseorang seperti yang dirangkum dalam tabel 1. Banyak dari pengalaman ini merupakan hal yang pasti seperti pelatihan sensorimotor yang mungkin diharapkan dalam program rehabilitasi. Namun, banyak yang kurang intuitif. Otak dapat diubah oleh hampir semua pengalaman dan bahkan pikiran. Jika seseorang dapat mengingat beberapa ide seminggu setelah memilikinya, otak pasti telah berubah untuk menyimpan pikiran. Meskipun perubahan-perubahan semacam itu menarik dalam diri mereka sendiri, itu benar-benar perubahan besar yang akan menjadi penting untuk rehabilitasi. Beberapa perubahan terbesar dalam fungsi otak berasal dari obat-obatan seperti stimulan psikomotorik atau pemberian faktor neurotropik ketika digunakan dalam kombinasi dengan pengalaman lain seperti pelatihan sensorimotor.<sup>16</sup>

**Table 1 | Factors affecting the synaptic organization of the normal brain.**

Factor	Example reference
1. Sensory and motor experience	Greenough and Chang (1989)
2. Task learning	Kolb et al. (2008)
3. Gonadal hormones	Stewart and Kolb (1988)
4. Psychoactive drugs (e.g., stimulants, THC)	Robinson and Kolb (2004)
5. Neurotrophic factors (e.g., NGF, FGF-2)	Kolb et al. (1997)
6. Natural rewards (e.g., sex; social interaction)	Fiorino and Kolb (2003)
7. Social play	Bell et al. (2010)
8. Aging	Kramer et al. (2004)
8. Stress	McEwen (2005)
9. Anti-inflammatories (e.g., COX-2 inhibitors)	Silasi and Kolb (2007)
10. Diet (e.g., choline)	Meck and Williams (2003)
11. Electrical stimulation: kindling	Teskey et al. (2006)
LTP	Monfils et al. (2004)
LTD	Monfils and Teskey (2004)
Surface cortical stim	Teskey et al. (2003)

Plastisitas tidak harus permanen dan dapat berubah secara dramatis dari waktu ke waktu. Salah satu demonstrasi paling jelas dari hal ini berasal dari studi plastisitas otak sebagai respons terhadap kejang *kindling*. Kejang jenis ini mengacu pada intensifikasi progresif aktivitas kejang *electrographic* dan perilaku dengan stimulasi berulang dan dengan demikian merupakan model kepekaan otak. Dalam penyalaan listrik stimulasi biasanya diterapkan dalam kereta singkat, biasanya sekali sehari, ke situs otak tertentu. Perkembangan dan ekspresi kejang dikaitkan dengan perubahan dinamis dalam arborisasi dendritik dan *spinal density* yang bergantung pada lapisan sel piramidal. Pada lapisan III ada pengurangan awal dalam panjang dendritik dan *spinal density* setelah penghentian kejang diikuti oleh rebound dan meningkat 3 minggu kemudian. Anehnya perubahan yang berlawanan terjadi pada lapisan V dengan pemanjangan awal dendrit diikuti oleh rebound dan pengurangan pada titik waktu 3 minggu. Efek diferensial antara neuron piramidal

lapisan V dan neuron piramidal lapisan III menunjukkan bahwa area ini memainkan peran berbeda dalam ekspresi kejang dan adaptasi otak terhadap efek persisten kejang. Namun, plasticitas yang bergantung pada waktu tidak unik untuk stimulasi listrik. Sebagai contoh, ketika tikus ditempatkan di lingkungan yang kompleks ada peningkatan sementara panjang dendritik di korteks prefrontal yang dapat dilihat setelah 4 hari perumahan kompleks tetapi telah menghilang setelah 14 hari (Gambar 1). Sebaliknya, tidak ada perubahan korteks sensoris yang jelas setelah 4 hari tetapi perubahan yang jelas, dan tampaknya permanen, setelah 14 hari.<sup>15</sup>

Terkait dengan usia, terdapat penelitian yang menunjukkan kaitan perubahan struktur astroosit terhadap plasticitas serta perilaku pada proses penuaan. Sebagai bagian dari sawar darah-otak, astroosit secara ideal diposisikan antara pembuluh darah serebral dan sinapsis neuron untuk memediasi pengambilan nutrisi dari sirkulasi sistemik. Selain itu, astroosit memiliki kapasitas enzim glikolisis, glikogenesis, dan metabolisme lipid yang kuat, mengelola dukungan nutrisi dalam parenkim otak untuk konsumsi neuron. Pada astroosit, glikolisis dan glikogenesis masing-masing diatur oleh noradrenalin dan insulin, sedangkan produksi ATP mitokondria dan oksidasi asam lemak dipengaruhi oleh hormon tiroid. Regulasi ini penting untuk mempertahankan aktivitas otak normal, dan gangguan proses ini dapat menyebabkan degenerasi saraf dan penurunan kognitif. Plasticitas metabolik juga terkait dengan (re) aktivasi astroosit, suatu proses yang terkait dengan peristiwa patologis. Sangat mungkin bahwa subpopulasi neurodegenerative dan neuroprotektif dari astroosit reaktif memetabolisme substrat energi yang berbeda, dan bahwa preferensi ini seharusnya menjelaskan beberapa dampaknya pada proses patologis. Yang penting, sifat fisiologis dan patologis plasticitas metabolik astrositik memiliki potensi translasi dalam menentukan potensi biomarker diagnostik baru dan target terapi baru untuk mengurangi neurodegenerasi dan disfungsi otak yang berkaitan dengan usia.<sup>17</sup>

Latihan yang teratur mungkin dapat menjadi suatu solusi untuk mengatasi perubahan plasticitas terkait penuaan. Selama proses penuaan, kemampuan fisik (mis., Kekuatan otot) dan fungsi kognitif (mis., Memori) secara bertahap menurun. Mengenai fungsi kognitif, fungsional substansial (mis., Aktivitas otak kompensasi) dan perubahan struktural (mis., Penyusutan hippocampus) di otak menyebabkan penurunan ini.

Khususnya, semakin banyak bukti menunjuk pada hubungan antara kognisi dan ukuran kekuatan otot dan massa otot. Berdasarkan bukti yang muncul ini, latihan resistensi dan / atau pelatihan resistensi, yang berkontribusi terhadap pelestarian dan augmentasi kekuatan otot dan massa otot, dapat memicu proses neurobiologis yang bermanfaat dan dapat menjadi penting untuk penuaan yang sehat yang mencakup pelestarian otak dan kognisi. Dibandingkan dengan banyak penelitian yang telah menyelidiki pengaruh latihan ketahanan dan / atau pelatihan ketahanan terhadap kinerja kognitif dan struktur otak, jauh lebih sedikit pekerjaan yang berfokus pada efek latihan ketahanan dan / atau pelatihan resistensi. Sementara bukti yang tersedia mengenai perubahan yang disebabkan oleh latihan resistensi dalam fungsi kognitif dikumpulkan, proses neurobiologis yang mendasarinya, seperti perubahan otak fungsional dan struktural, belum diringkas. Oleh karena itu, tujuan dari tinjauan sistematis ini adalah untuk memberikan gambaran tentang resistensi fungsional yang disebabkan oleh latihan dan / atau perubahan struktural otak yang terkait dengan fungsi kognitif.<sup>18</sup>

### **BAB III**

### **KESIMPULAN**

Fungsi sistem saraf adalah membentuk dan mengatur perilaku manusia. Dalam membentuk dan mengatur perilaku manusia diperlukan mekanisme hingga dapat tercapai dalam pembentukan dan mengatur perilaku manusia. Prinsip dasar sistem saraf adalah mempertahankan dan menjaga homeostasis makhluk hidup dengan pola pemberian suatu refeks. Refleks adalah perilaku makhluk hidup yang sederhana yang berkaitan dengan plastisitas sinaps. Refleks merupakan respon dalam menanggapi stimulus. Refleks terdapat dua jenis yaitu refleks terkondisi atau conditioning dan refleks kompleks atau unconditioning. Reflek terkondisi (conditioning) merupakan refleks yang tidak perlu diperlajari, sistem saraf akan secara otomatis memberikan respon yang cepat ketika terdapat stimulus dimana proses integrasi akan bertindak berdasarkan stimulus yang didapat melalui komunikasi antar sel. Sementara refleks kompleks (unconditioning) adalah refleks yang harus dipelajari, dibutuhkan pengulangan sampai terbentuk memori. Proses pembelajaran berulang-ulang dapat membentuk memori di dalam otak. Hal ini akan mengacu untuk mengatur bagaimana manusia akan bertindak ketika ada stimulus yang memicu untuk memberikan respon. Pembelajaran dan memori tidak lepas dari plastisitas sinaps, apabila stimulus terus mengaktivasi maka sinaps akan tetap kuat dalam memproses respon. Namun apabila stimulus tidak pernah lagi diberikan maka sinaps akan hilang. Komunikasi antar sel sangat berperan penting dalam pembentukan plastisitas sinaps dan memori. Komunikasi sel dapat melalui komunikasi listrik dan komunikasi kimia. Komunikasi listrik melalui potensial aksi, sementara komunikasi kimia menggunakan ligan berupa neurotransmitter. Setiap sel yang terlibat akan memberikan sinyal yang akan diproses untuk berkomunikasi dengan sel yang lain sehingga dapat tersampaikan ke pusat integrasi untuk diproses. Salah satu hal yang paling penting dalam komunikasi adalah dibutuhkannya neurotransmitter sebagai ligan dalam memberikan sinyal supaya plastisitas sinaps terbentuk. Neurotransmitter dapat bersifat menginisiasi ataupun menginhibisi. Sehingga terjadinya plastisitas sinaps akan kembali diproses sesuai jalur sinyal apa yang ia dapat dan yang sedang dibutuhkan. Berbagai faktor dapat mempengaruhi prinsip dasar pembentukan dan pengaturan perilaku manusia melalui

plastisitas sinaps. Dalam penghantaran impuls hingga terbentuk plastisitas sinaps banyak dibawa informasi yang merupakan proses bentuk memberikan respon.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Sherwood L. Human Physiology: From Cells to Systems: Cengage Learning; 2015.
2. Hall JE. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology E-Book: Elsevier Health Sciences; 2015.
3. Osayande OE, Inneh C, Ugwu A. Sweating, thirst perception and plasma electrolyte composition in women of varying body mass indices during moderate exercise. African Journal of Biomedical Research. 2016;19(2):125-30.
4. Silverthorn DU. Human Physiology: An Integrated Approach, Global Edition: Pearson Education Limited; 2015.
5. Heck N, Benavides-Piccione R. Dendritic spines: from shape to function. 2016.
6. Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. Neuroscience: Exploring the Brain: Wolters Kluwer; 2016.
7. Rudenko G. Neurexins—versatile molecular platforms in the synaptic cleft. Current opinion in structural biology. 2019;54:112-21.
8. BEAR MF, CONNORS BW, PARADISO MA. Neuroscience Exploring the Brain. 2016.
9. Hirokawa N, Niwa S, Tanaka Y. Molecular motors in neurons: transport mechanisms and roles in brain function, development, and disease. Neuron. 2010;68(4):610-38.
10. Sudhof TC. A molecular machine for neurotransmitter release: synaptotagmin and beyond. Nat Med. 2013;19(10):1227-31.
11. Zafar S, Nguyen ME, Muthyalu R, Jabeen I, Sham YY. Modeling and Simulation of hGAT1: A Mechanistic Investigation of the GABA Transport Process. Comput Struct Biotechnol J. 2019;17:61-9.
12. Ozcan AS. Filopodia: a rapid structural plasticity substrate for fast learning. Frontiers in synaptic neuroscience. 2017;9:12.
13. Van Horn MR, Ruthazer ES. Glial regulation of synapse maturation and stabilization in the developing nervous system. Current opinion in neurobiology. 2019;54:113-9.
14. Carlson NR. Physiology of Behavior: Pearson; 2013.
15. Glenberg A, Lopez-Mobilia G, McBeath M, Toma M, Sato M, Cattaneo L. Knowing Beans: Human Mirror Mechanisms Revealed Through Motor Adaptation. Frontiers in Human Neuroscience. 2010;4(206).
16. Cattaneo L, Sato M, Toma M, McBeath M, Lopez-Mobilia G, Glenberg AM. Knowing Beans: Human Mirror Mechanisms Revealed Through Motor Adaptation. Frontiers in Human Neuroscience. 2010;4.
17. Morita M, Ikeshima-Kataoka H, Kreft M, Vardjan N, Zorec R, Noda M. Metabolic Plasticity of Astrocytes and Aging of the Brain. Int J Mol Sci. 2019;20(4).
18. Herold F, Törpel A, Schega L, Müller NG. Functional and/or structural brain changes in response to resistance exercises and resistance training lead to cognitive improvements - a systematic review. European review of aging and physical activity : official journal of the European Group for Research into Elderly and Physical Activity. 2019;16:10.

