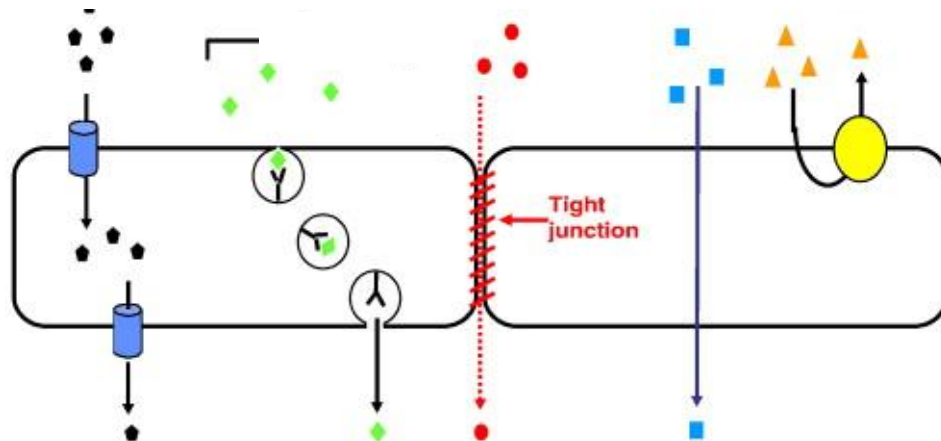




Biokimia

TRANSPOR MOLEKUL



Prof. Dr. Ernawati Sinaga, MS, Apt.

FAKULTAS BIOLOGI
UNIVERSITAS NASIONAL

2008

KATA PENGANTAR

Naskah tutorial ini merupakan bagian dari Bahan Ajar untuk Mata Kuliah Biokimia di Fakultas Biologi Universitas Nasional. Untuk mahasiswa jenjang Strata S-1, Biokimia merupakan salah satu mata kuliah yang cukup berat, apalagi bagi mahasiswa yang tidak memiliki pengetahuan kimia dasar dan kimia organik yang cukup.

Buku-buku ajar untuk mata kuliah Biokimia saat ini sudah cukup banyak beredar di Indonesia, walaupun sebagian besar masih berbahasa Inggris. Kelemahan berbahasa Inggris yang dimiliki oleh banyak mahasiswa Indonesia menjadikan buku-buku ajar berbahasa Inggris tersebut tidak dapat dimanfaatkan secara optimal. Beberapa buku terjemahan pun sudah tersedia, tetapi dengan kelemahan *readability* yang rendah. Sementara itu buku-buku ajar Biokimia berbahasa Indonesia yang ditulis oleh para pengajar Biokimia masih sangat sedikit.

Oleh sebab itu diktat, modul ataupun naskah tutorial, apa lagi yang yang ditulis langsung oleh para pengajar Biokimia, khusus untuk para mahasiswa yang menjadi binaannya merupakan sesuatu yang sangat membantu mahasiswa dalam memahami materi biokimia yang termasuk dalam lingkup bahan ajar. Naskah tutorial seperti ini, walaupun tidak lengkap, namun memiliki kelebihan karena berbahasa Indonesia dan lingkup bahasanya disesuaikan dengan keperluan mahasiswa di kelas yang bersangkutan.

Semoga naskah tutorial Biokimia khusus materi Transpor Molekul ini bermanfaat dalam membantu mahasiswa, khususnya mahasiswa Fakultas Biologi Universitas Nasional yang sedang mengambil mata kuliah tersebut. Di samping uraian teori yang diambil dari beberapa buku ajar Biokimia yang umum digunakan dalam kelas-kelas Biokimia di seluruh dunia dan diperkaya dengan beberapa materi hasil penelitian terbaru, dalam naskah tutorial ini juga disertakan beberapa soal, baik berbentuk Pilihan Ganda ataupun esai, yang diharapkan dapat membantu mahasiswa dalam mempelajari materi tersebut.

Tiada gading yang tak retak. Naskah Tutorial ini juga tentu penuh dengan kelemahan dan kekurangan. Untuk itu kami mohon maaf yang sebesar-besarnya disertai permohonan kritik dan saran yang membangun untuk perbaikan naskah ini di masa mendatang.

Billahittaufik wal Hidayah
Wassalamualaikum wr wb

Jakarta, 25 Januari 2008
Ernawati Sinaga

KATA SAMBUTAN
DEKAN FAKULTAS BIOLOGI UNIVERSITAS NASIONAL

Kami menyambut gembira terbitnya Naskah Tutorial untuk Mata Kuliah Biokimia, khusus untuk materi Transpor Molekul, yang ditulis oleh Sejawat Prof. Dr. Ernawati Sinaga, MS., Apt. Naskah Tutorial ini akan melengkapi koleksi bahan ajar di Fakultas Biologi Universitas Nasional, yang artinya akan mempermudah dan membantu mahasiswa untuk mempelajari mata kuliah dimaksud, sehingga kompetensi yang sudah ditetapkan akan lebih mudah dicapai.

Kami berharap Naskah Tutorial ini akan lebih disempurnakan di masa mendatang, sehingga suatu saat nanti akan dapat diterbitkan sebagai sebuah Buku Ajar Mata Kuliah Biokimia berbahasa Indonesia yang ditulis oleh pengajar Indonesia untuk mahasiswa di seluruh Indonesia, tidak terbatas di Fakultas Biologi Universitas Nasional saja.

Kami mengucapkan terima kasih kepada Sejawat Penulis, semoga karya ini bermanfaat bagi pembelajaran Biokimia, khususnya di Fakultas Biologi Universitas Nasional.

Jakarta, 25 Januari 2008
Dekan Fak. Biologi UNAS,

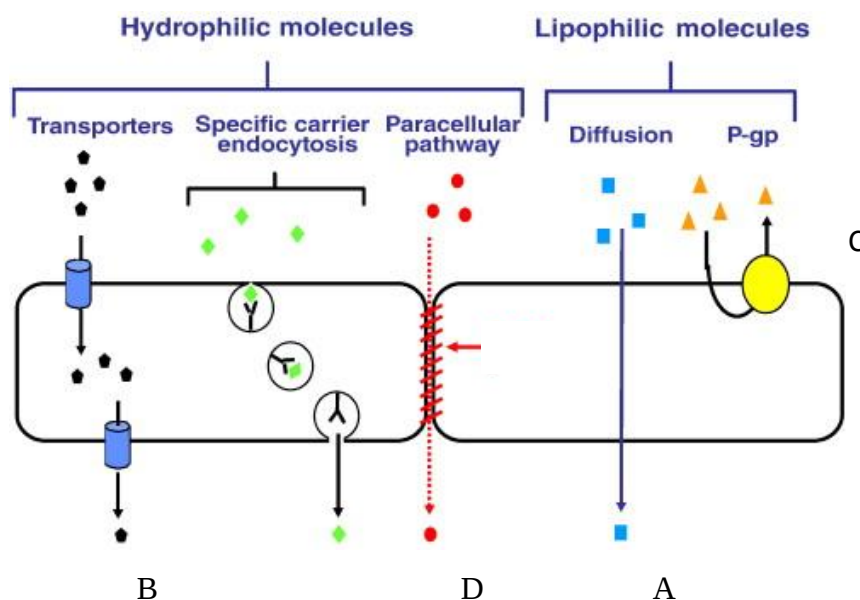
Drs. Imran S.L.Tobing, MSi.

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	1
KATA SAMBUTAN	2
DAFTAR ISI	3
PENDAHULUAN	4
TRANSPOR TRANSELULER	6
Difusi Sederhana	6
Difusi Terfasilitasi	9
<i>Protein transporter</i>	10
<i>Protein Kanal</i>	14
Porin	15
<i>Gap junction</i>	16
Kanal <i>Ligand-gated</i>	17
Kanal <i>Voltage-gated</i>	20
Transpor Aktif	22
<i>Direct Active Transport</i>	23
<i>Indirect Active Transport</i>	25
TRANSPOR PARASELULER	29
SOAL BANTU BELAJAR	31
DAFTAR PUSTAKA	33

PENDAHULUAN

Secara garis besar transpor suatu molekul melintasi jaringan epitel dapat dibedakan menjadi dua jalur, yaitu transpor melalui membran sel, atau lazim disebut transpor jalur transmembran atau transeluler, dan transpor melalui jalur paraseluler. Yang dimaksud dengan transpor transmembran adalah transpor molekul melintasi membran plasma, dengan atau tanpa bantuan molekul *transporter* yang berada pada membran, sedangkan transpor paraseluler adalah transpor molekul tidak melalui membran plasma, melainkan melalui ruang atau saluran yang berada di antara sel. Transpor transmembran dapat berlangsung dengan berbagai mekanisme, yaitu secara difusi sederhana, difusi terfasilitasi, dan transpor aktif dengan bantuan berbagai protein transporter di membran sel. Di samping itu transpor transmembran juga dapat berlangsung dengan dengan mekanisme khusus yang disebut endositosis (Gambar 1).



Gambar 1. Skema transpor molekul melintasi jaringan epitel. Transpor transmembran dapat berlangsung melalui difusi sederhana (A), transpor dengan bantuan transporter, baik aktif maupun pasif (B), dan transpor yang dimodifikasi oleh pompa efluks (C). Transpor paraseluler (D) berlangsung melalui ruang antar sel. Di samping itu juga dapat terjadi transpor molekul dengan mekanisme khusus yang disebut endositosis

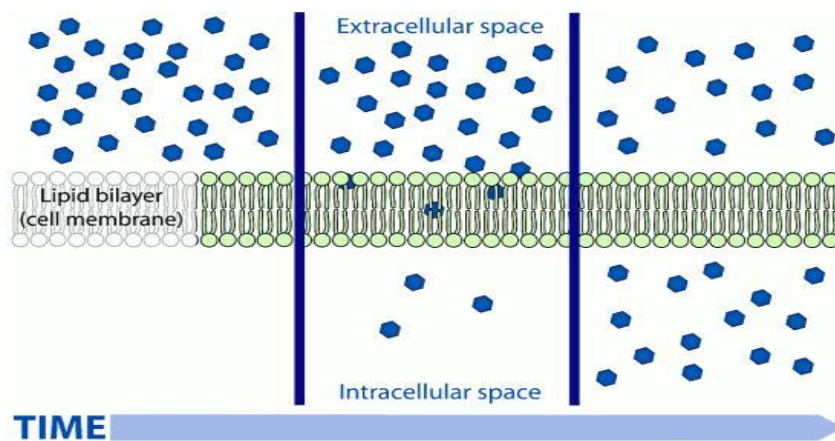
Karena sifat membran plasma yang tersusun oleh struktur "*lipid-bilayer*", maka jalur transpor transeluler lebih bersifat lipofilik, sebaliknya jalur paraseluler cenderung bersifat hidrofilik. Oleh sebab itu, molekul-molekul obat yang berukuran kecil dan bersifat lipofilik akan memilih jalur transmembran, sedangkan molekul-molekul hidrofilik seperti misalnya senyawa-senyawa protein dan peptida, sebagian besar akan melintasi jaringan epitel melalui jalur paraseluler. Untuk obat-obat tertentu yang memiliki kemiripan sifat dengan senyawa-senyawa endogen, ada kemungkinan molekul ini dapat memanfaatkan sistem transporter yang tersedia di membran sel untuk senyawa endogen tertentu, sehingga dapat ditransportkan melalui jalur transmembran, walaupun misalnya ukurannya cukup besar atau hidrofilisitasnya cukup tinggi.

TRANSPOR TRANSELULER

Ditinjau dari perspektif kinetika dan termodinamika, transpor ion atau molekul melalui jalur transeluler atau disebut juga jalur transmembran dapat berlangsung melalui tiga cara, yaitu melalui difusi sederhana (simple diffusion), difusi terfasilitasi (facilitated diffusion) dan transpor aktif (active transport). Difusi sederhana ion atau molekul melintasi membran plasma berlangsung tanpa bantuan molekul transpor (transporter), hanya didorong oleh adanya gradien konsentrasi molekul di dalam dan di luar sel (Gambar 1A). Difusi terfasilitasi dan transpor aktif merupakan mekanisme transpor yang berlangsung dengan bantuan protein-protein spesifik yang berada pada membran plasma (Gambar 1B). Perbedaannya, pada difusi terfasilitasi transpor berlangsung tanpa memerlukan energi dan molekul bergerak sesuai dengan gradient konsentrasi, yaitu dari konsentrasi tinggi ke konsentrasi rendah. Pada transpor aktif molekul atau ion bergerak melawan gradien konsentrasi, jadi dari kompartemen berkonsentrasi rendah ke kompartemen berkonsentrasi tinggi, serta memerlukan energi sebagai pendorong. Di samping itu juga dikenal transpor transeluler yang dimodifikasi oleh pompa efluks, yang menyebabkan senyawa-senyawa tertentu dikeluarkan kembali dari sitoplasma ke lingkungan ekstraseluler (Gambar 1C). Pompa efluks juga dikenal sebagai pompa “multi drug resistance” (MDR) yang terdapat pada sel-sel tumor.

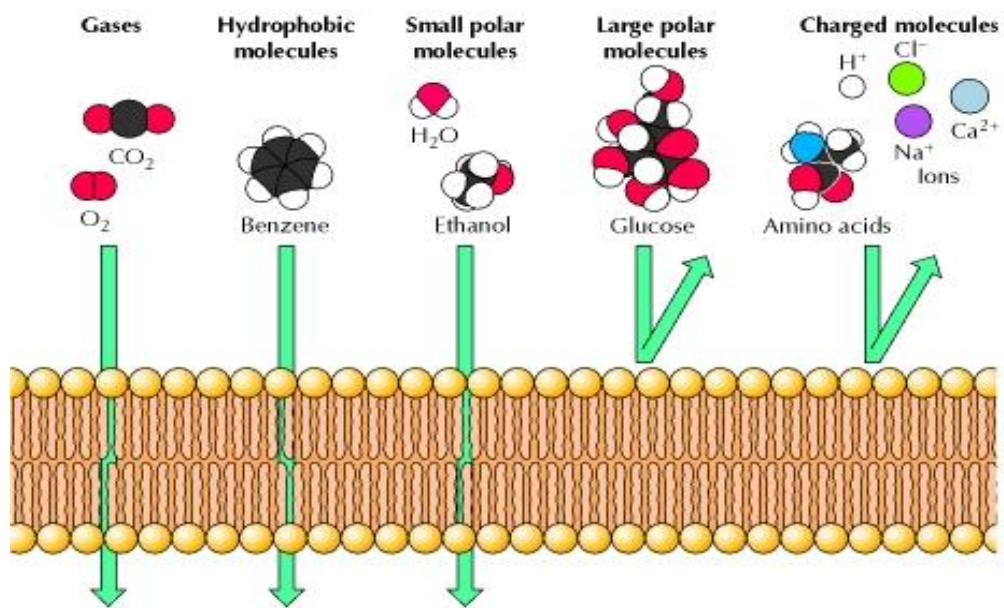
Difusi sederhana

Pada difusi sederhana, ion atau molekul berdifusi melintasi membran semata-mata didorong oleh perbedaan konsentrasi molekul pada dua kompartemen bersebelahan yang dipisahkan oleh membran tersebut. Difusi akan terus berlangsung sampai konsentrasi senyawa di dua sisi membran menjadi sama (Gambar 2).



Gambar 2. Difusi sederhana berlangsung semata-mata didorong oleh perbedaan konsentrasi molekul pada dua kompartemen yang bersebelahan.

Kecepatan difusi berbanding lurus dengan perbedaan konsentrasi, tetapi juga dipengaruhi oleh ukuran, lipofilisitas, dan derajat ionisasi senyawa, serta oleh luas permukaan tempat difusi berlangsung. Karena membran sel bersifat lipid, maka senyawa-senyawa obat yang bersifat lipofilik atau mudah larut dalam lipid akan berdifusi lebih cepat. Demikian pula molekul yang berukuran lebih kecil cenderung untuk lebih mudah menembus membran dibandingkan dengan molekul yang ukurannya lebih besar. Air (H_2O), gas karbondioksida (CO_2), gas oksigen (O_2), benzen, etanol dan urea merupakan beberapa zat yang ditransportasikan secara difusi pasif, walaupun beberapa penelitian yang dilakukan akhir-akhir ini menunjukkan bahwa beberapa dari zat-zat ini juga memiliki transporter spesifik di membran sel. Ion-ion hampir tidak dapat ditransportkan dengan cara difusi sederhana ini karena resistansi listriknya yang tinggi (Gambar 3). Contoh obat yang ditransporkan dengan cara difusi sederhana ini adalah gliseril trinitrat (GTN), suatu obat anti angina. Molekul GTN yang berukuran kecil dan bersifat lipofilik yang disemprotkan melalui *buccal mucosa* akan segera ditransporkan dalam konsentrasi tinggi melintasi membran sel-sel epitel dan endotel, masuk ke dalam peredaran darah hampir sama cepatnya dengan injeksi intra vena.



Gambar 3. Gas, senyawa-senyawa hidrofobik, dan senyawa-senyawa berukuran kecil yang tidak bermuatan dapat berdifusi tanpa difasilitasi melintasi membran plasma, sedangkan molekul-molekul yang berukuran cukup besar serta ion-ion tidak dapat (Cooper GM, Sunderland MA. The Cell, A Molecular Approach, 2000).

Senyawa-senyawa obat umumnya merupakan senyawa organik yang bersifat asam atau basa lemah, yang di dalam larutan terdapat dalam bentuk ion dan dalam bentuk molekul tak terion. Bentuk molekul tak terion umumnya bersifat lipofilik, oleh sebab itu akan lebih cepat berdifusi melintasi membran sel. Bentuk ion bersifat lebih hidrofilik dan memiliki resistansi elektrik yang tinggi sehingga tidak mudah menembus membran. Proporsi obat dalam bentuk ion (yang berarti kemampuan obat melintasi membran) ditentukan oleh pH lingkungan dan pKa senyawa obat. pKa adalah pH dimana bentuk ion dan bentuk molekul tak terion terdapat dalam konsentrasi yang sama. Apabila pH lebih rendah dari pKa, maka untuk senyawa obat yang bersifat asam lemah konsentrasi obat dalam bentuk molekul yang tak terion akan lebih tinggi dibandingkan bentuk ionnya. Sebaliknya untuk senyawa obat yang bersifat basa lemah, apabila pH lebih rendah dari pKa, maka konsentrasi bentuk molekul yang tak terion akan lebih rendah dibandingkan bentuk ionnya.

Dengan demikian, untuk senyawa-senyawa obat bersifat asam lemah (misalnya dengan pKa 4,4), perbandingan bentuk non-ion dan bentuk ionnya di dalam

plasma (pH 7,4), adalah 1:1000, sedangkan di dalam cairan lambung (pH 1,4), perbandingannya menjadi terbalik, yaitu bentuk non-ion berbanding bentuk ion adalah 1000:1. Oleh sebab itu, jika suatu asam lemah diberikan per oral, maka sebagian besar obat tersebut di dalam cairan lambung terdapat dalam bentuk non-ion, sehingga lebih mudah untuk berdifusi melintasi mukosa lambung. Sebaliknya, untuk senyawa obat yang bersifat basa lemah, maka sebagian besar obat di tersebut di lambung terdapat dalam bentuk ion. Sehingga secara teoritis dapat dikatakan, obat-obat bersifat asam lemah akan lebih mudah diserap dari lambung dibandingkan dengan obat-obat bersifat basa lemah, dengan asumsi obat-obat tersebut ditransportasikan secara difusi sederhana. Namun demikian, penyerapan atau absorpsi obat dari saluran pencernaan sebenarnya sebagian besar berlangsung di dinding usus halus, bukan di lambung, karena luas permukaan dinding usus halus jauh lebih besar dan permeabilitas membrannya lebih tinggi dibandingkan lambung.

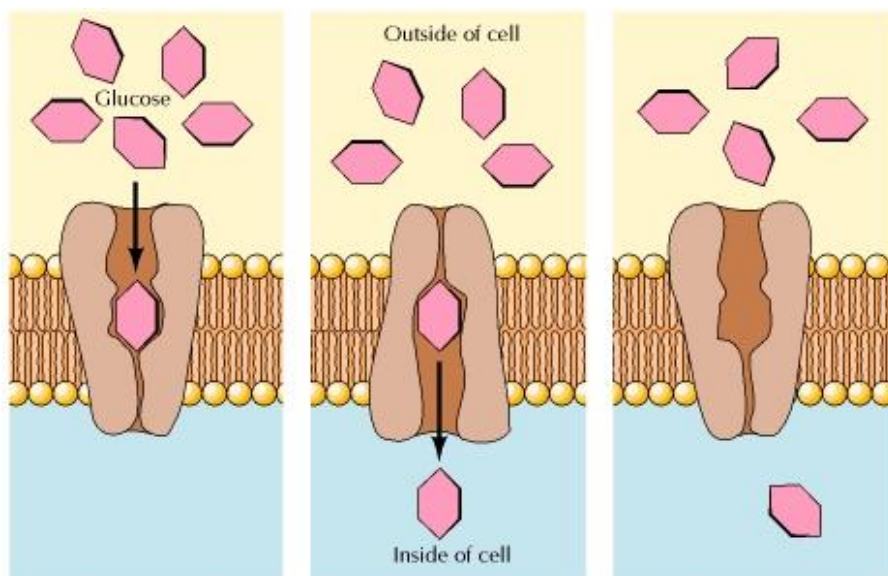
Difusi terfasilitasi

Difusi terfasilitasi sama dengan difusi sederhana tidak memerlukan energi, dan oleh karena itu aliran molekul berjalan searah dengan gradien konsentrasi. Bedanya, difusi terfasilitasi berlangsung dengan bantuan berbagai protein yang terdapat di membran plasma sehingga molekul-molekul yang ditransportkan tidak secara langsung berinteraksi dengan komponen-komponen membran yang bersifat hidrofobik. Oleh sebab itu dapat mentransportkan senyawa-senyawa polar dan ion-ion, seperti misalnya senyawa-senyawa karbohidrat, protein, peptida, asam-asam amino, nukleosida, dan berbagai macam ion. Ada dua macam protein transmembran, umumnya merupakan kompleks protein, yang berperan pada difusi terfasilitasi ini, yaitu yang disebut protein transporter atau protein pembawa (carrier-protein) dan protein yang dapat membentuk kanal di membran sel untuk tempat perlintasan ion atau molekul, sering disebut sebagai protein kanal (channel protein). Protein transporter atau protein pembawa (carrier-protein) bekerja dengan jalan berikatan dengan molekul tertentu yang spesifik untuknya yang akan

ditransportkan. Kemudian protein tersebut berubah konformasi yang memungkinkan kompleks protein-molekul tersebut melintasi membran dan berada di sisi lain dari membran. Setelah itu ikatan antara protein dan molekul terlepas, dan molekul tersebut bebas. Sebaliknya protein kanal bekerja dengan jalan membentuk kanal atau terowongan yang terbuka melintasi atau menembus membran, sehingga molekul yang akan ditransportkan, bergantung pada ukuran, bentuk dan muatannya, dapat bergerak ke sisi lain dari membran melalui kanal tersebut.

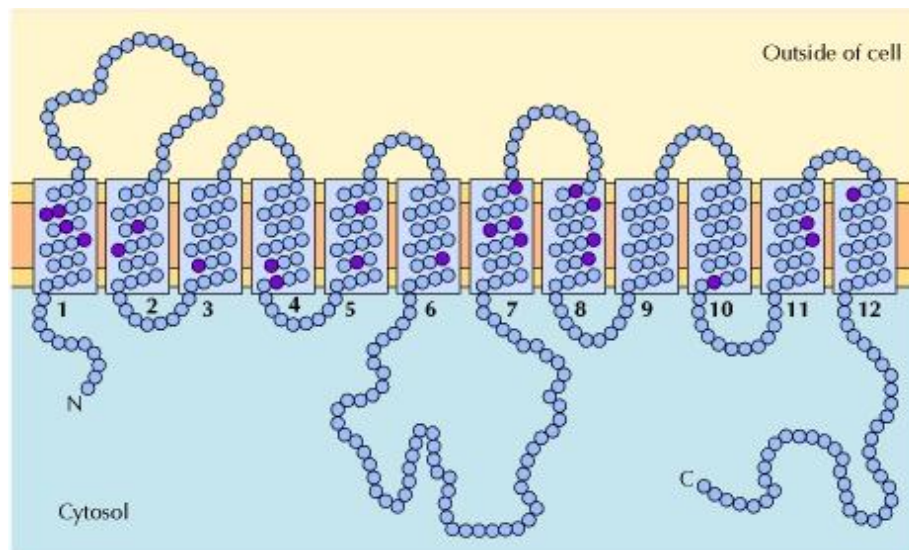
Protein transporter

Protein transporter atau protein pembawa (kadang-kadang disebut juga permease) memiliki afinitas dengan molekul-molekul spesifik, umumnya hanya sekelompok kecil molekul yang strukturnya sangat mirip satu sama lain. Apabila terjadi ikatan antara molekul tersebut dengan protein transporternya, maka protein transporter akan berubah konformasinya sedemikian rupa sehingga akhirnya molekul yang tadinya berada di luar sel akan terbawa masuk ke dalam sel. Setelah molekul tersebut dilepaskan, protein transporter akan kembali ke konformasi semula (Gambar 4).



Gambar 4. Difusi terfasilitasi dengan bantuan protein transporter (Cooper GM, Sunderland MA. The Cell, A Molecular Approach, 2000).

Protein-protein GLUT adalah protein integral yang memiliki 12 segmen heliks yang terbenam di membran plasma, dengan ujung amino dan ujung karboksilnya berada di dalam sitoplasma (Gambar 5). Adanya segmen heliks yang terbenam di dalam membran plasma ini merupakan ciri khas dari protein-protein protein transpor. Segmen heliks transmembran ini umumnya tersusun oleh sebagian besar asam-asam amino hidrofobik, tetapi juga terdapat beberapa asam amino polar yang diperkirakan membentuk situs pengikatan glukosa di bagian dalam molekul protein. Protein GLUT dapat memfasilitasi transportasi glukosa dan beberapa senyawa heksosa lainnya, misalnya fruktosa. Sampai saat ini ada beberapa belas isoform GLUT yang dikenal, antara lain GLUT 1, 2, 3 dan 4.



Gambar 5. Protein transpor GLUT, dengan 12 heliks yang terbenam di membran plasma, serta kedua ujung, amino dan karboksil berada di dalam sitoplasma (Cooper GM, Sunderland MA. *The Cell, A Molecular Approach*, 2000).

Sebagian besar sel, termasuk sel-sel darah merah, terekspos pada konsentrasi glukosa ekstraseluler yang lebih tinggi dari pada di dalam sel, sehingga difusi terfasilitasi umumnya akan membawa glukosa masuk ke dalam sel. Di dalam sel, glukosa akan segera mengalami metabolisme sehingga konsentrasi intraselulernya akan menurun. Situasi ini menyebabkan glukosa akan ditransportkan lagi dari luar sel ke dalam sel. Karena perubahan konformasi protein transporter bersifat reversible, maka glukosa pun dapat ditransportkan dari dalam ke luar sel. Proses ini

berlangsung antara lain di sel-sel hati dimana glukosa disintesis dan kemudian dilepas ke dalam peredaran darah.

Untuk protein dan peptida, secara umum dapat dikatakan bahwa hanya sebagian kecil dari senyawa-senyawa ini yang memiliki molekul *transporter* spesifik di membran plasma. Molekul *transporter* spesifik yang terdapat pada satu jaringan epitel, belum tentu pula terdapat pada jaringan epitel yang berada pada sawar biologis yang berbeda. Pada membran sel-sel endotel yang menyusun sawar darah-otak, terdapat transporter spesifik untuk asam β -alanin dan taurin. Di samping itu juga terdapat *transporter* untuk insulin, transferin, albumin dan imunoglobulin. Pada sel-sel epitel ileum manusia, hamster dan beberapa spesies hewan diketahui adanya sistem transpor untuk asam-asam empedu. Sistem transpor asam-asam empedu ini juga ditemukan pada membran sel MDCK dan CACO-2.

Selain sistem *transporter* yang memiliki spesifisitas sempit sebagaimana yang telah dikemukakan, sel-sel epitel dan endotel juga memiliki sistem *transporter* spesifik yang memiliki selektifitas cukup luas, antara lain sistem transpor untuk asam-asam amino dan oligopeptida (dan tripeptida). Kedua sistem transpor ini memiliki spesifisitas yang cukup lebar, dapat mengenali molekul-molekul yang strukturnya berdekatan. Transporter oligopeptida, selain dapat mengenali molekul-molekul dipeptida dan tripeptida, juga dapat mengenali antibiotika-antibiotika β -laktam, inhibitor trombin dan inhibitor renin. Sifat pengenalan yang luas ini dapat dimanfaatkan untuk meningkatkan transpor molekul-molekul obat melintasi sawar intestinal.

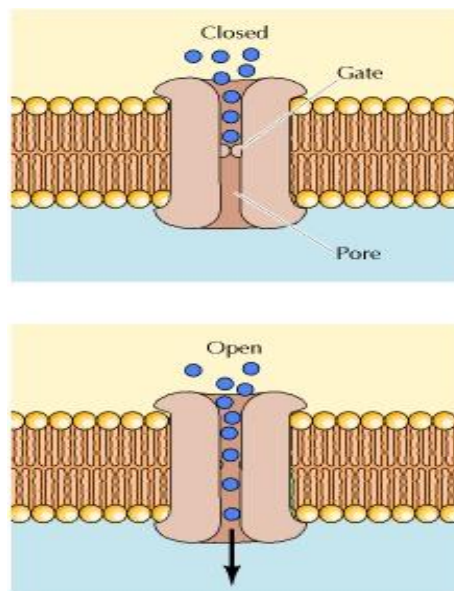
Beberapa molekul *transporter* oligopeptida telah diklon dari sel-sel usus, ginjal, hati dan otak kelinci serta dari sel-sel usus manusia. Dua di antaranya, PepT1 yang berasal dari sel usus kelinci dan PepT2 yang berasal dari sel usus manusia, telah dipelajari secara ekstensif. PepT1 tersusun oleh 707 residu asam amino, sedangkan PepT2 memiliki 708 residu asam amino. Transfeksi PepT1 pada oosit *Xenopus laevis* menyebabkan peningkatan transpor oligopeptida ^{14}C -glisilsarkosin melintasi membran oosit. PepT1 juga dapat meningkatkan transpor

asam-asam amino netral, asam, maupun basa, namun tidak dapat meningkatkan transpor oligopeptida berukuran lebih besar dari tetrapeptida. Di samping itu PepT1 juga dapat meningkatkan permeasi beberapa molekul terapeutik, antara lain antibiotika β -laktam, sefalekssin, sefradin, sefadroksil, sefiksim, sefalosporin, senyawa-senyawa inhibitor enzim pengubah angiotensin (ACE inhibitor) dan beberapa peptidomimetik lainnya.

Transpor peptida melalui difusi pasif transeluler dipengaruhi oleh beberapa faktor fisikokimia, antara lain ukuran molekul, lipofilisitas, potensi ikatan hidrogen dan konformasi peptida. Struktur membran sel yang tersusun oleh "*lipid bi-layer*" mensyaratkan tingkat lipofilisitas tertentu agar sebuah molekul dapat melintasi membran sel tersebut. Okumu dan kawan-kawan melaporkan bahwa beberapa heksapeptida yang disiklisasi ternyata memiliki permeabilitas transepitel yang lebih tinggi dari pada heksapeptida linier analognya. Dalam penelitian itu mereka juga membuktikan bahwa siklisasi yang dilakukan ternyata juga meningkatkan lipofilisitas dari senyawa tersebut. Pauletti dan kawan-kawan melakukan perubahan konformasi peptida dengan melakukan siklisasi. Peptida siklik yang dihasilkan terbukti memiliki permeabilitas yang lebih tinggi dibandingkan peptida linier analognya. Mereka memperkirakan peningkatan permeabilitas ini kemungkinan disebabkan oleh konformasi peptida yang lebih kompak sehingga radius rata-rata dari molekul menjadi lebih kecil, dengan demikian dapat meningkatkan transpornya melalui jalur paraseluler. Kemungkinan lain, siklisasi tersebut telah menyebabkan reduksi jumlah ikatan hidrogen potensial pada molekul peptida, sehingga meningkatkan transpor transeluler dari peptida tersebut. Lebih jauh lagi, Conradi dan kawan-kawan membuktikan bahwa peningkatan jumlah ikatan hidrogen antara peptida dengan pelarut ternyata menurunkan kemampuannya untuk melintasi lapis tunggal sel CACO-2, walaupun lipofilisitas dari senyawa-senyawa peptida tersebut hampir tidak berbeda.

Protein kanal

Tidak seperti protein transporter yang berikatan langsung dengan molekul yang akan ditransportkan, protein kanal membentuk struktur seperti kanal yang bersifat hidrofilik (water-filled channel) di membran sel (Gambar 6). Kanal ini digunakan oleh molekul atau ion-ion tertentu untuk masuk ke dalam atau keluar dari sel. Setiap kanal bersifat spesifik untuk sekelompok molekul tertentu saja. Kanal ini dianggap seolah-olah memiliki pintu (gate), yang akan membuka atau menutup dengan adanya signal tertentu. Apabila pintu kanal membuka maka molekul-molekul tertentu akan dapat melintas, sedangkan apabila pintu tertutup maka kanal tidak dapat digunakan untuk melintas. Signal yang dapat membuka atau menutup pintu kanal ini dapat berupa zat kimia (ligan), rangsang mekanik, potensial listrik (perbedaan voltage), ataupun cahaya. Tidak seperti protein pembawa yang langsung berikatan dengan zat yang ditransportkan, protein kanal bukan merupakan reseptor dari zat yang akan ditranspotkan. Dengan perkataan lain zat kimia pemberi signal pada protein kanal bukan merupakan molekul atau ion yang akan ditransportkan.

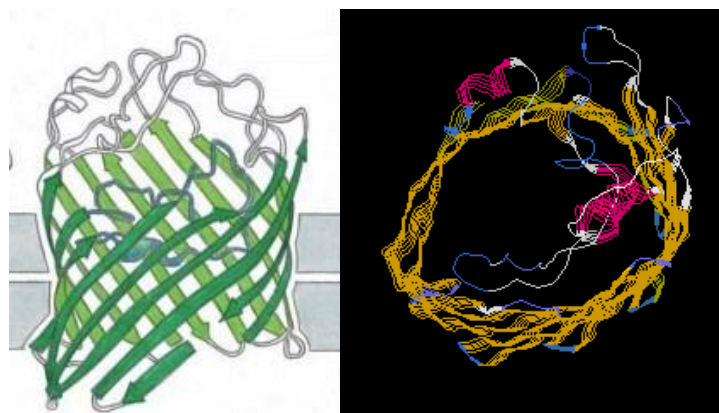


Gambar 6. Sebuah model kanal ion. Kanal ion memiliki pori yang sangat sempit yang membatasi hanya ion dengan ukuran dan muatan tertentu saja yang dapat melintas. Dalam konformasi tertutup, aliran ion dihambat oleh sebuah struktur yang menyerupai *gate* (atas). Dalam keadaan tertentu, *gate* akan membuka, sehingga ion-ion dapat mengalir melintasi membran (bawah).

Tiga karakteristik transpor melalui kanal adalah: 1) Transpor melalui kanal berlangsung sangat cepat. Lebih dari sejuta ion per detik dapat melintas melalui kanal ion yang terbuka – ribuan kali lebih cepat dibandingkan dengan kecepatan transpor yang difasilitasi oleh protein pembawa (carrier protein). 2) Kanal ion sangat selektif karena kanalnya yang sempit membatasi hanya ion-ion dengan ukuran dan muatan tertentu yang dapat melintas. 3) Hampir semua kanal ion tidak terbuka secara permanen. Pembukaan kanal diregulasi oleh adanya “gate” yang membuka dan menutupnya merupakan respon terhadap stimulus tertentu. Beberapa kanal (disebut *ligand-gated channels*) membuka sebagai respons terhadap adanya ikatan dengan neurotransmitter atau senyawa pemberi-signal tertentu. Kanal jenis lain, misalnya *voltage-gated channels*, membuka sebagai respons terhadap perubahan potensial listrik yang melintasi membran.

Porin

Salah satu kelompok protein kanal adalah porin, yang memfasilitasi transport ion dan molekul-molekul kecil polar melintasi membran luar sel bakteri, antara lain disakarida, fosfat, dan lain-lain. Porin merupakan protein trimerik, setiap unitnya merupakan struktur β -barrel yang tersusun oleh 16 untai β yang membentuk dinding barrel. Pada gambar 7 disajikan struktur molekul porin yang diisolasi dari bakteri *Rhodopseudomonas blastica*.



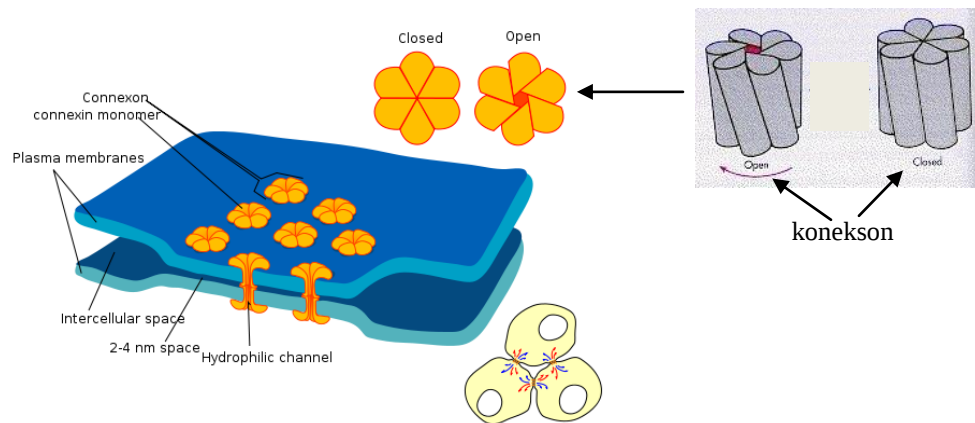
Gambar 7. Struktur porin yang diisolasi dari bakteri *Rhodopseudomonas blastica*

Di samping pada bakteri, porin juga ditemukan pada membran luar mitokondria, kloroplas, dan pada membran plasma sel-sel eukariotik. Porin pada membran plasma ini disebut juga aquaporin, yang memfasilitasi transpor air keluar masuk sel, dengan kecepatan lebih tinggi dibandingkan dengan difusi sederhana menembus dua lapisan lipid penyusun membran sel.

Gap junction

Protein kanal juga memfasilitasi transpor antar sel pada *gap junction*. *Gap junction* adalah kanal khusus yang menghubungkan dua sel yang bersebelahan, yang memungkinkan berbagai molekul dan ion (dengan ukuran <1500 Dalton) yang berada di sitoplasma satu sel pindah ke sel di sebelahnya. Molekul-molekul dengan ukuran lebih besar, misalnya protein dan asam nukleat, tidak dapat melintas melalui *gap junction*. *Gap junction* adalah istilah yang digunakan untuk sel-sel hewan, sedangkan pada sel tumbuh-tumbuhan disebut plasmodesmata. Plasmodesmata memiliki pori kanal yang jauh lebih besar dibandingkan *gap junction*. Hampir semua sel-sel pada jaringan hewan, termasuk sel-sel epitel, endotel, serta sel-sel jantung dan otot halus, melakukan komunikasi antar sel melalui *gap junction*.

Gap junction tersusun oleh protein transmembran yang disebut koneksin. 6 koneksin tersusun sedemikian rupa hingga membentuk sebuah struktur kanal heksagonal yang disebut konekson (hemikanal). Dua buah konekson, masing-masing satu pada membran dari sel yang bersebelahan, bergabung membentuk *gap junction* yang menghubungkan dua ruang interseluler dari dua sel yang berdekatan. Sebagaimana kanal difusi pasif lainnya, kanal pada *gap junction* juga dapat menutup dan membuka (Gambar 8) sebagai respons dari signal tertentu. Perubahan konsentrasi kalsium atau reaksi fosforilasi diketahui merupakan dua faktor yang dapat memodulasi pembukaan kanal pada *gap junction*.



Gambar 8. Gap junction terbentuk dari dua konekson yang saling berhubungan. Tiap konekson tersusun oleh 6 protein transmembran yang masing-masingnya disebut koneksin.

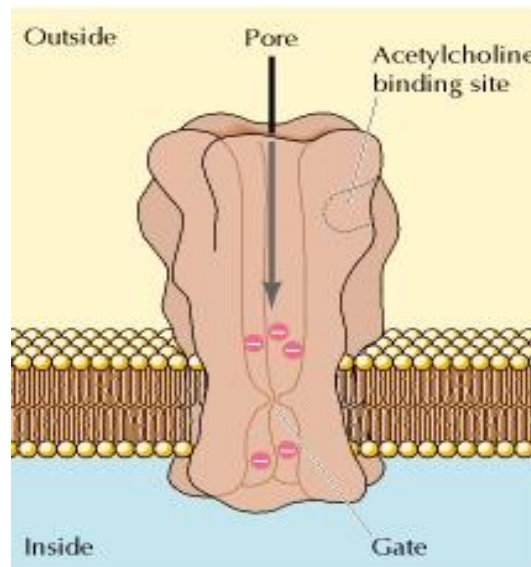
Sekelompok protein kanal lain yang banyak dipelajari adalah kanal ion, yang memfasilitasi lalu lintas ion-ion melintasi membran. Berdasarkan jenis pemberi sinyalnya, maka ada beberapa tipe kanal ion yang dikenal, antara lain kanal ion *ligand-gated*, *voltage-gated*, *mechanically-gated*, dan *light-gated*.

Kanal *Ligand-gated*

Kanal ion *Ligand-gated* adalah tipe kanal yang buka-tutup pintunya merupakan respons terhadap molekul pemberi sinyal yang disebut ligan. Berdasarkan sumber molekul ligan tersebut, apakah di luar atau di dalam sel yang bersangkutan, maka ligan ini pun dapat dibedakan menjadi ligan eksternal atau ligan internal. Asetilkolin (suatu neurotransmitter) dan GABA (Gamma amino butyric acid) adalah contoh ligan eksternal, sedangkan c-AMP dan ATP merupakan ligan internal.

Asetilkolin merupakan senyawa pemberi sinyal yang sangat penting untuk transmisi rangsang syaraf. Salah satu *ligand-gated channel* yang paling dikenal dan menjadi prototipe kanal jenis ini adalah reseptor asetilkolin yang terdapat pada sel-sel syaraf. Reseptor asetilkolin mula-mula diisolasi pada sekitar tahun 1970-an dari organ elektrik ikan Pari Torpedo (Torpedo rays), sejenis ikan pari raksasa yang dapat mengeluarkan arus listrik yang kuat untuk membunuh mangsa atau

melawan musuhnya. Reseptor ini terdiri dari lima subunit yang tersusun membentuk silinder di dalam membran (Gambar 9).

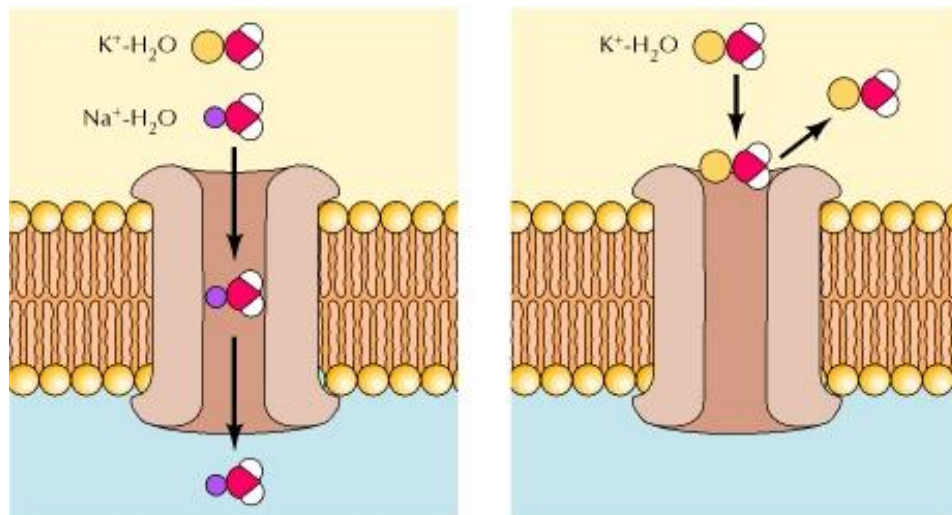


Gambar 9. Reseptor asetilkolin, terdiri dari 5 subunit yang membentuk silinder dengan satu kanal di bagian tengahnya. Apabila asetilkolin terikat pada situs pengikatan yang terdapat di bagian ekstraseluler reseptor, maka akan terjadi perubahan konformasi sedemikian rupa sehingga *gate* kanal membuka. Kanal dilapisi atau diselubungi oleh asam-asam amino bermuatan negatif yang menghambat aliran ion-ion bermuatan negatif. (Diadaptasi dari Unwin N, 1993. *Cell* 72/*Neuron* 10 (Suppl.): 31.)

Gate atau pintu yang menutup pori kanal dalam keadaan tertutup, diperkirakan merupakan gugus-gugus rantai samping dari asam-asam amino hidrofobik. Apabila asetilkolin terikat pada situs pengikatan yang terdapat di bagian ekstraseluler reseptor, maka akan terjadi perubahan konformasi sedemikian rupa sehingga gugus-gugus rantai samping hidrofobik tersebut bergeser ke arah luar kanal, yang mengakibatkan *gate* kanal membuka. Kanal dilapisi atau diselubungi oleh asam-asam amino bermuatan negatif, sehingga yang dapat mengalir melintasi kanal ini hanya ion-ion bermuatan positif, sedangkan ion-ion bermuatan negatif, seperti misalnya ion Cl^- , tidak dapat.

Selektivitas ion ini diperlihatkan oleh kanal voltage-gated Na^+ and K^+ . Kanal Na^+ lebih sepuluh kali lebih permeabel terhadap ion Na^+ dibandingkan dengan ion

K^+ . Sebaliknya kanal ion K^+ lebih seribu kali lebih permeabel terhadap ion K^+ dibandingkan dengan ion Na^+ . Selektivitas kanal Na^+ ini dapat dijelaskan, paling tidak sebagian, oleh karena kecilnya pori kanal, sehingga berperan sebagai filter ukuran ion. Radius ion Na^+ (0,95 Å) jauh lebih kecil dibandingkan dengan radius ion K^+ (1,33 Å) (Gambar 10).

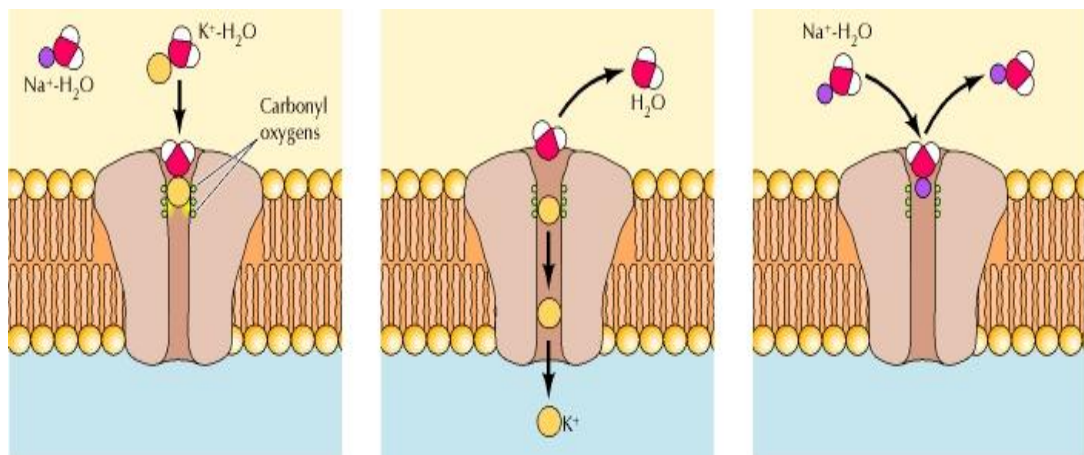


Gambar 10. Pori kanal yang kecil hanya dapat melalukan Na^+ yang berikatan dengan satu molekul air, tetapi tidak dapat melalukan K^+ atau ion-ion yang lebih besar.

Kanal K^+ juga memiliki pori yang cukup kecil, yang menghalangi lalunya ion-ion yang berukuran lebih besar. Namun, karena ion-ion Na^+ memiliki ukuran yang lebih kecil dari pada ion-ion K^+ , maka ukuran bukan merupakan faktor yang menyebabkan selektivitas kanal terhadap K^+ jauh lebih besar dibandingkan terhadap Na^+ . Selektivitas kanal K^+ didasarkan pada mekanisme lain, yang terungkap melalui penentuan struktur tiga dimensi kanal K^+ menggunakan Kristalografi Sinar X pada tahun 1998 (Gambar 11).

Dari Kristalografi Sinar X diketahui bahwa pori kanal K^+ memiliki sebuah filter selektivitas yang sempit yang dilapisi atau diselubungi oleh atom-atom Oksigen karbonil ($C=O$) yang berasal dari *backbone* rantai polipeptida. Apabila sebuah ion K^+ memasuki filter selektivitas, ion ini akan berinteraksi dengan atom-atom Oksigen karbonil ($C=O$), dan menyebabkan putusnya ikatan antara ion K^+ dengan

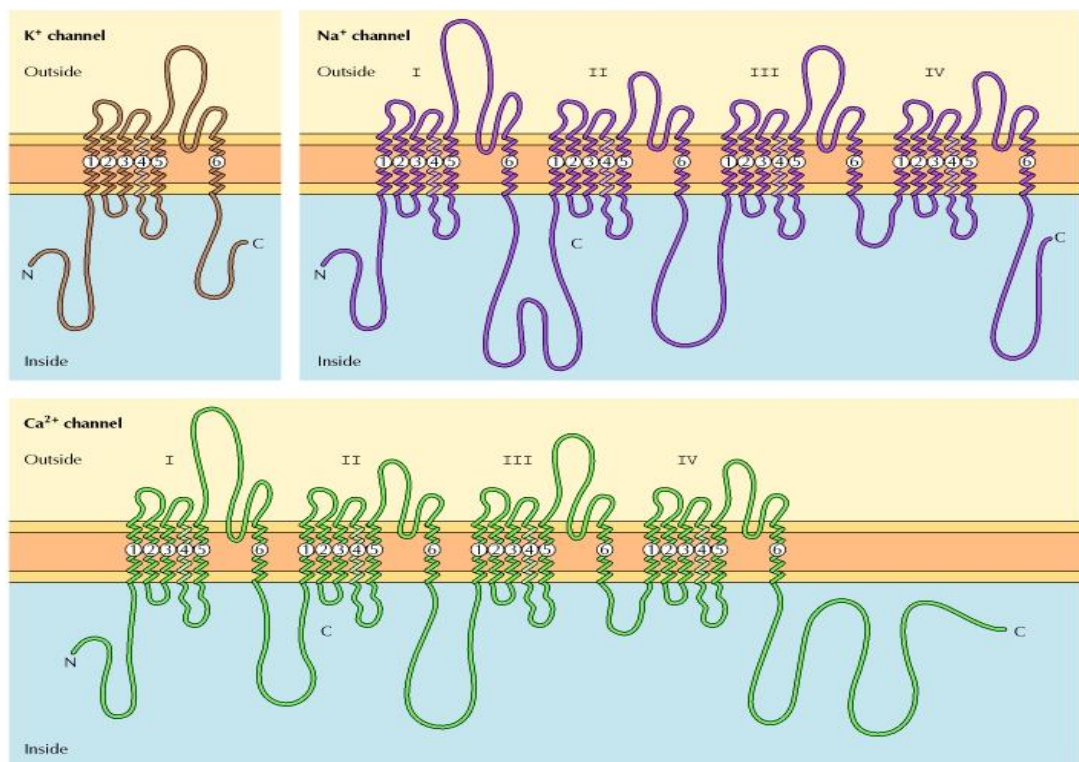
molekul-molekul air. Ion K^+ yang sudah terdehidratasi ini berukuran lebih kecil dibandingkan dengan ion K^+ semula (yang terhidratasi), sehingga dapat melalui pori kanal tersebut. Sebaliknya, ion Na^+ terlalu kecil untuk berinteraksi dengan atom-atom Oksigen karbonil dari filter selektivitas tersebut, sehingga ion Na^+ tetap berikatan dengan molekul air membentuk kompleks yang ukurannya cukup besar yang tidak memungkinkannya untuk melintasi kanal K^+ .



Gambar 11. Selektivitas kanal K^+ . Kanal K^+ memiliki sebuah filter selektivitas yang sempit yang dilapisi atau diselubungi oleh atom-atom Oksigen karbonil (C=O). Pori di dalam kanal tersebut hanya cukup besar untuk dilalui oleh ion K^+ terhidratasi, dimana seluruh molekul air yang semula terasosiasi dengan ion tersebut sudah digantikan sebagai akibat terjadinya interaksi antara K^+ dan atom-atom Oksigen karbonil. Ion Na^+ terlalu kecil untuk berinteraksi dengan atom-atom Oksigen karbonil dari filter selektivitas tersebut, sehingga ion Na^+ tetap berikatan dengan molekul air membentuk kompleks yang ukurannya cukup besar yang tidak memungkinkannya untuk melintasi kanal K^+ .

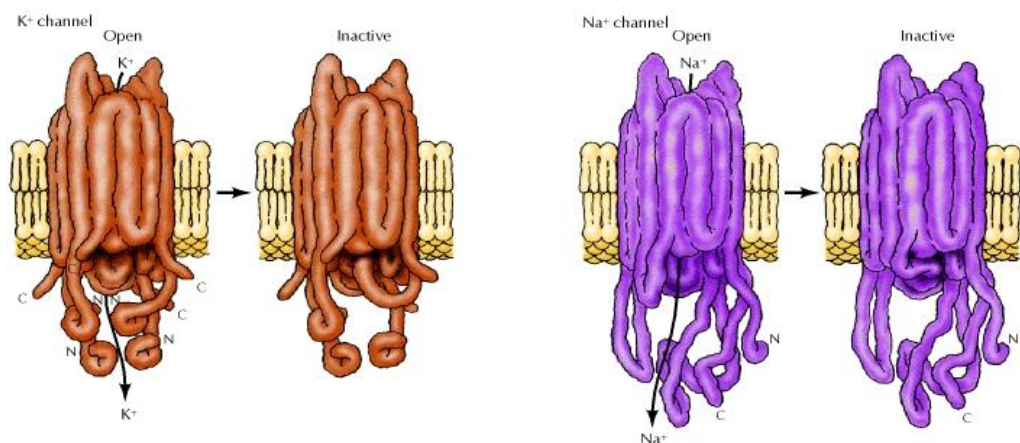
Kanal Voltage-gated

Kanal *voltage-gated* Na^+ , K^+ , dan Ca^{2+} merupakan protein-protein yang memiliki hubungan struktural satu sama lain (Gambar 12). Kanal K^+ terdiri dari empat subunit yang identik, masing-masing mengandung dua sampai enam heliks transmembran. Kanal Na^+ dan Ca^{2+} mengandung satu rantai polipeptida tunggal, tetapi setiap polipeptida terdiri dari empat domain berulang (repeated-domain) yang strukturnya berhubungan dengan subunit kanal K^+ .



Gambar 12. Struktur kanal *voltage-gated* kation Na^+ , K^+ , dan Ca^{2+} memiliki hubungan yang dekat. Kanal K^+ terbentuk dari asosiasi empat subunit yang identik, salah satunya diperlihatkan dalam gambar di atas. Kanal Na^+ terbentuk dari satu rantai polipeptida yang memiliki empat domain berulang, masing-masing sangat mirip dengan struktur subunit kanal K^+ . Kanal Ca^{2+} serupa dengan kanal Na^+ . Setiap subunit atau domain mengandung enam heliks yang terbenam dalam membran.

Gate pada kanal *voltage-gate* Na^+ , K^+ , dan Ca^{2+} dimediasi oleh salah satu heliks transmembran, yang mengandung banyak asam amino bermuatan positif. Depolarisasi membran akan menginduksi asam-asam amino bermuatan positif ini untuk bergerak ke arah bagian luar sel, menggeser posisi segmen transmembran ini, dan menyebabkan terbukanya kanal. Inaktivasi kanal-kanal ion Na^+ dan K^+ secara cepat selama propagasi potensial aksi dimediasi oleh rantai polipeptida yang terdapat di bagian sitoplasma, yang kemudian akan berikatan dengan “mulut sitoplasmik” dari pori kanal, sehingga menghambat aliran ion selanjutnya (Gambar 13).



Gambar 13. Inaktivasi kanal K^+ dan Na^+ . Setelah voltage-gate membuka, dengan segera kanal K^+ dan Na^+ akan terinaktivasi dengan jalan pembentukan ikatan antara bagian sitoplasmik polipeptida dengan “mulut sitoplasmik” dari pori kanal, sehingga menghambat aliran ion selanjutnya.

Transpor aktif

Aliran molekul pada transpor pasif, baik difusi sederhana maupun terfasilitasi, selalu sesuai dengan gradien konsentrasi, dari konsentrasi tinggi ke konsentrasi rendah. Dalam banyak kasus, sel seringkali memerlukan proses sebaliknya, yaitu transpor molekul atau ion dari konsentrasi rendah ke konsentrasi tinggi. Hal ini dilakukan sel dengan menggunakan energi untuk melawan arah gradien konsentrasi tersebut. Transpor seperti ini disebut transpor aktif, dan energi yang digunakan umumnya diperoleh dari reaksi pasangan (*coupled reaction*) yang bersifat eksergonik, misalnya reaksi hidrolisis ATP.

Dalam transpor aktif ini diperlukan protein transmembran tertentu sebagai kompleks protein transporter. Energi yang diperlukan dapat diperoleh langsung dari ATP (*Direct Active Transport*), dimana transporter berikatan langsung dengan molekul ATP dan menggunakan energi hasil hidrolisisnya, atau tidak langsung (*Indirect Active Transport*), dimana transporter menggunakan energi yang sudah tersimpan dalam gradien ion yang dipompakan secara langsung.

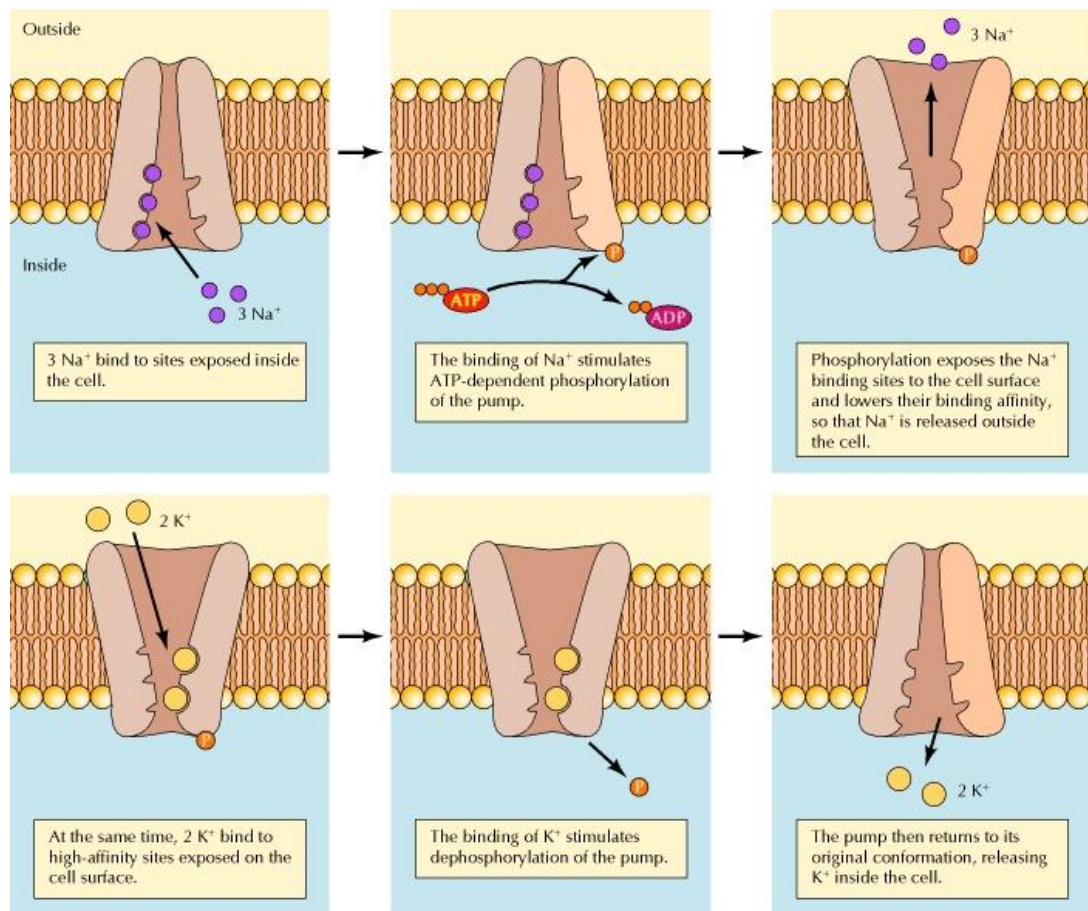
Direct Active Transport

Sebagaimana yang sudah dijelaskan sebelumnya, *Direct Active Transport* adalah transpor aktif yang menggunakan energi yang diperoleh langsung dari hidrolisis ATP. Salah satu contoh sistem *Direct Active Transport* yang sangat dikenal adalah pompa ion yang bertanggung jawab menjaga gradien ion Na^+ - K^+ di membran plasma.

Konsentrasi ion Na^+ di luar sel (dalam ruang antar sel) lebih kurang 10 kali lebih besar dibandingkan di dalam sel, sebaliknya konsentrasi ion K^+ lebih tinggi di dalam sel dari pada di luar sel. Gradien ion ini dipertahankan oleh adanya pompa Na^+ - K^+ atau disebut juga Na^+ - K^+ ATPase, yang menggunakan energi yang diperoleh langsung dari hidrolisis ATP untuk mentransportkan ion-ion Na^+ dan K^+ melawan gradien elektrokimianya. Proses ini merupakan hasil perubahan konformasi protein-protein yang terdapat dalam sistem pompa Na^+ - K^+ (Na^+ - K^+ ATPase), yang didorong oleh energi yang langsung berasal dari ATP (Gambar 14).

Mula-mula, ion Na^+ berikatan dengan situs yang memiliki afinitas tinggi dengan ion Na^+ di bagian dalam sel. Pengikatan ini akan menstimulasi hidrolisis ATP dan fosforilasi dari pompa Na^+ - K^+ , dan menginduksi perubahan konformasi yang menyebabkan situs pengikatan Na^+ terekspos ke bagian luar sel, dan mengurangi afinitasnya terhadap Na^+ . Akibatnya, Na^+ yang semula terikat akan dilepas ke dalam cairan ekstraseluler. Bersamaan dengan itu, situs pengikatan K^+ yang memiliki afinitas tinggi akan terekspos di permukaan sel. Pengikatan ion K^+ ekstraseluler pada situs ini akan menstimulasi hidrolisis dari gugus fosfat yang terikat pada pompa, yang kemudian akan menginduksi perubahan konformasi kedua, yang menyebabkan situs pengikatan K^+ akan terekspos ke sitosol dan mengurangi afinitas pengikatannya, sehingga ion K^+ akan dilepaskan ke dalam sel.

Pompa ini memiliki tiga situs pengikatan untuk Na^+ dan dua untuk K^+ , sehingga pada setiap siklus akan ditransportkan tiga ion Na^+ dan dua ion K^+ melintasi membran plasma dengan menghabiskan energi yang berasal dari hidrolisis satu molekul ATP.

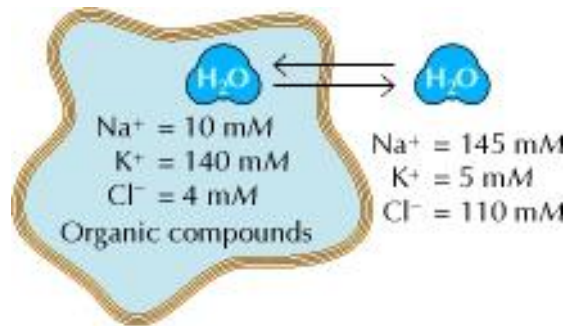


Gambar 14. Model operasional pompa Na⁺-K⁺.

Pompa Na⁺-K⁺ ini perannya sangat penting, diindikasikan dengan besarnya energi yang terpakai untuk operasional pompa ini, yaitu sekitar 25% dari seluruh ATP yang digunakan oleh sel-sel hewan pada umumnya. Salah satu peran penting dari terjaminnya gradien Na⁺ dan K⁺ yang merupakan hasil kerja dari pompa Na⁺ dan K⁺ adalah propagasi signal elektrik dalam sel-sel syaraf dan otot. Gradien Na⁺ yang dibangun oleh pompa ini juga digunakan untuk mendorong transpor aktif dari berbagai molekul-molekul lain.

Peran penting lain pompa Na⁺-K⁺ dalam sel-sel hewan adalah memelihara keseimbangan osmotik dan volume sel. Sitoplasma mengandung berbagai molekul organik dalam konsentrasi tinggi, termasuk makromolekul, asam-asam amino, gula, dan nukleotida. Apabila tidak ada *counterbalance*, maka air yang berada di luar sel akan terdorong masuk ke dalam sel oleh adanya proses osmosis, yang

akan berakibat terjadinya penggembungan dan akhirnya pecahnya sel. *Counterbalance* yang diperlukan ini diberikan oleh adanya gradien ion yang dibangun oleh pompa $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ (Gambar 15).



Gambar 15. Gradien ion pada membran plasma sel mamalia. Konsentrasi Na^+ dan Cl^- lebih tinggi di luar sel dibandingkan dengan di dalam sel, sedangkan konsentrasi ion K^+ lebih tinggi di dalam dari pada di luar sel. Konsentrasi Na^+ dan Cl^- yang rendah di dalam sel menyeimbangkan tingginya konsentrasi zat-zat organik intraseluler, sehingga tekanan osmotik menjadi sama, dan mencegah masuknya air ke dalam sel.

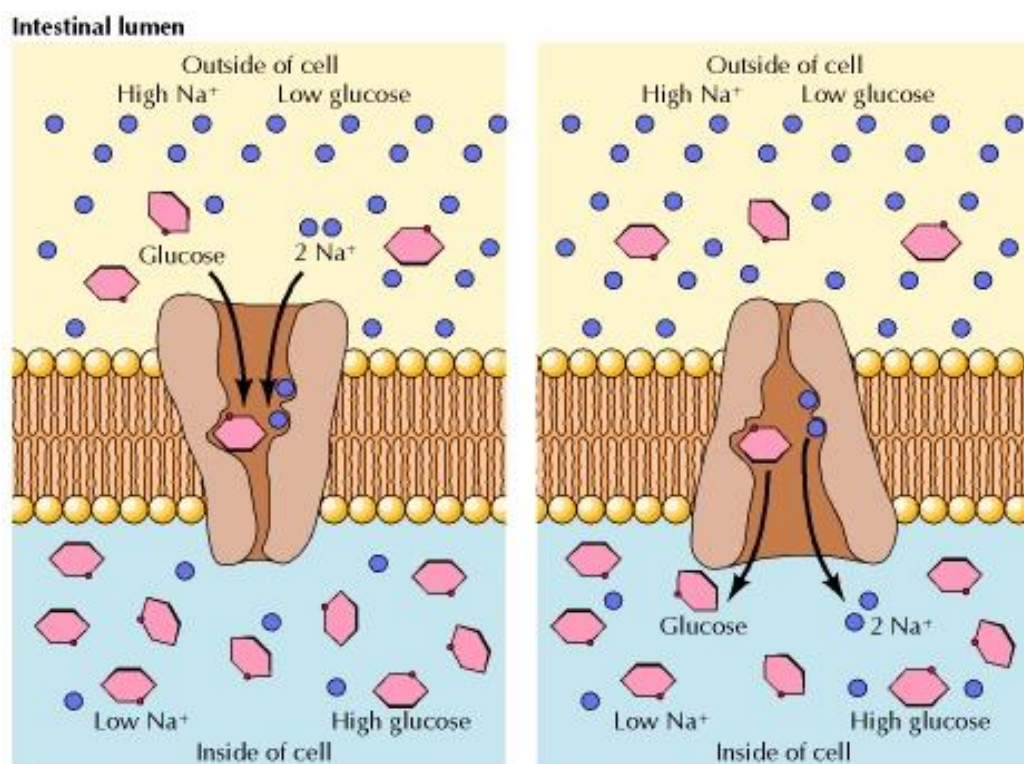
Indirect Active Transport

Indirect Active Transport adalah transpor aktif dimana energi yang digunakan sudah tersimpan dalam gradien ion yang dipompakan secara langsung. Jadi energi yang digunakan tidak diperoleh langsung dari hidrolisis ATP melainkan dari transpor berpasangan (coupled transport) molekul kedua dalam arah yang sesuai secara energetik.

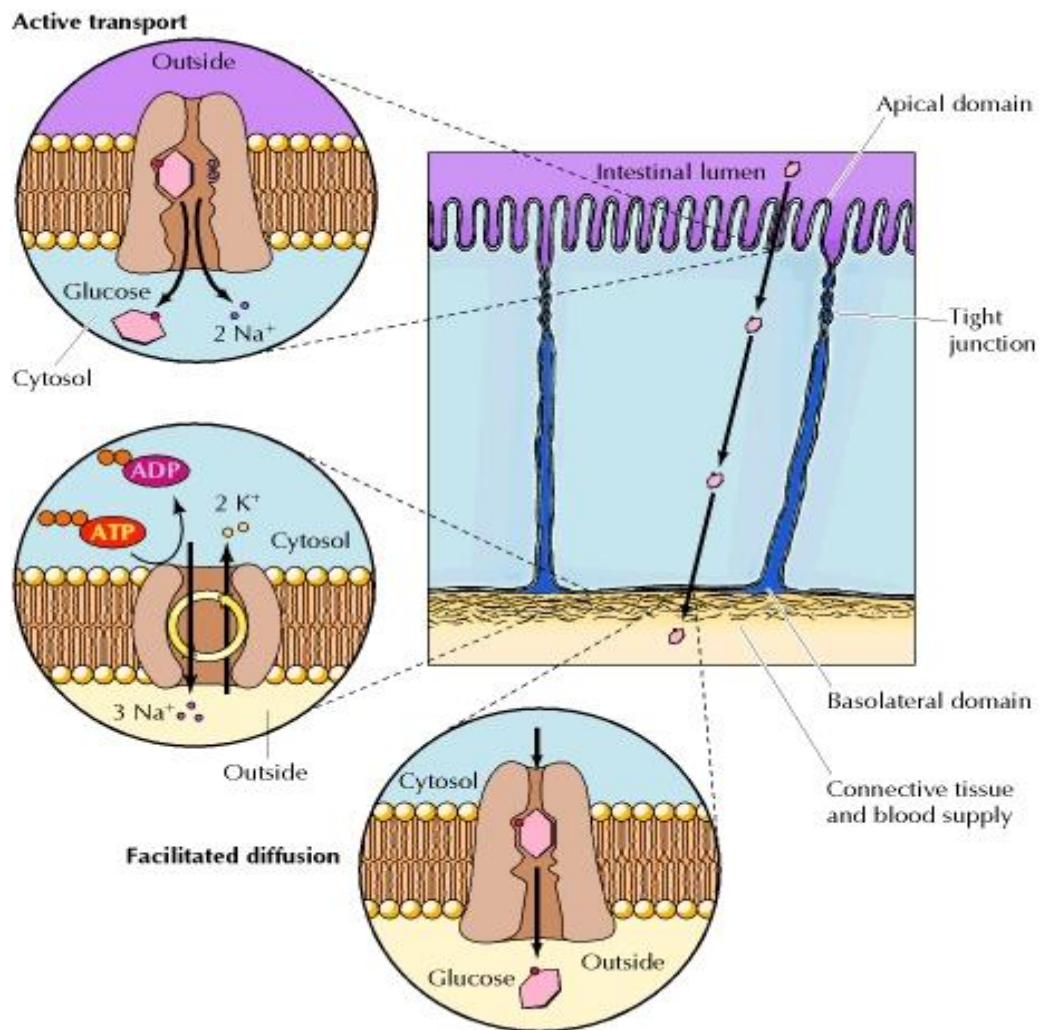
Gradien Na^+ yang dibangun oleh pompa $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ menyediakan sumber energi yang kerap digunakan untuk transpor aktif senyawa-senyawa gula, asam-asam amino, dan ion di dalam sel-sel mamalia. Gradien ion H^+ yang dibangun oleh pompa H^+ dalam sel-sel bakteri, kapang, dan sel-sel tumbuhan memiliki peran yang serupa.

Sel-sel epitel yang melapisi usus menggunakan sistem transpor aktif pada domain apikal membran plasmanya untuk mengambil senyawa-senyawa gula dan asam-asam amino dari lumen usus. Pengambilan atau *uptake* glukosa, misalnya, dilakukan oleh sebuah transporter yang secara terkoordinasi mentransportkan dua

ion Na^+ dan satu molekul glukosa masuk ke dalam sel (Gambar 16). Aliran ion Na^+ menuruni gradien elektrokimianya menyediakan energi yang dibutuhkan untuk mengambil glukosa makanan dan mengakumulasikannya dalam konsentrasi tinggi di dalam sel. Glukosa kemudian dilepas ke dalam jaringan konektif yang terdapat di bagian dasar (yang memiliki pembuluh darah kapiler) pada permukaan basolateral epitel usus, dan kemudian ditransporkan melawan gradien konsentrasinya dengan cara difusi terfasilitasi (Gambar 17). Uptake glukosa dan Na^+ secara terkoordinasi merupakan contoh dari *symport*, transpor dua jenis molekul ke arah yang sama. Sebaliknya, difusi terfasilitasi glukosa merupakan contoh *uniport*, transpor satu jenis molekul tunggal.



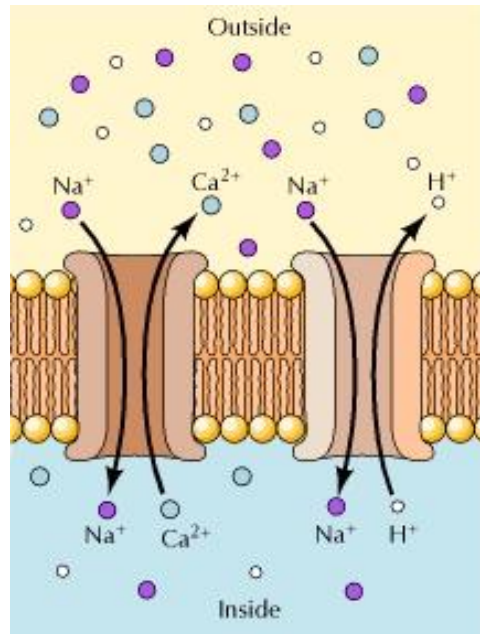
Gambar 16. Transpor aktif glukosa yang didorong oleh gradien ion Na^+ merupakan cara utama untuk *uptake* glukosa dari lumen usus. Transporter secara terkoordinasi mengikat dan mentransporkan satu molekul glukosa dan dua ion Na^+ secara bersamaan masuk ke dalam sel. Transpor ion Na^+ sesuai dengan arah energetiknya mendorong *uptake* glukosa melawan gradien konsentrasinya.



Gambar 17. Transpor glukosa oleh sel-sel epitel usus. Sebuah protein transporter yang terdapat di bagian apikal membran plasma bertanggung jawab atas *uptake* aktif dari glukosa (dengan kotranspor Na⁺) dari lumen usus. Hasilnya, glukosa makanan akan terabsorpsi dan terkonsentrasi di dalam sel-sel epitel usus. Kemudian glukosa ditransfer dari sel-sel tersebut ke jaringan konektif yang terdapat di bagian dasar melalui difusi terfasilitasi, yang dimediasi oleh transporter yang terdapat di bagian basolateral dari membran plasma. Sistem ini didorong oleh pompa Na⁺-K⁺, yang juga terdapat di bagian basolateral.

Transpor aktif juga dapat berlangsung dengan mekanisme *antiport*, yaitu transpor dua jenis molekul ke arah yang berlawanan satu sama lain (Gambar 18). Contoh, ion-ion Ca²⁺ diekspor keluar dari sel tidak hanya oleh pompa Ca²⁺, tetapi juga oleh sistem antiporter Na⁺-Ca²⁺ yang mentransporkan Na⁺ ke dalam sel dan Ca²⁺ keluar sel. Contoh lain adalah protein pertukaran Na⁺-H⁺, yang berfungsi dalam regulasi pH intraseluler. Antiporter Na⁺-H⁺ meng-*couple* transpor Na⁺ ke

dalam sel dengan ekspor H^+ , dengan demikian membuang kelebihan H^+ yang diproduksi reaksi-reaksi metabolisme dan mencegah asidifikasi sitoplasma.



Gambar 18. Contoh antiport. Ca^{2+} dan H^+ diekspor ke luar sel oleh antiporter, yang meng-*couple* proses ekspor ini dengan impor Na^+ sesuai arah energetiknya.

TRANSPOR PARASELULER

Transpor paraselular merupakan aliran pasif molekul melintasi jalur paraselular yang berada di ruang antar sel (Gambar 1). Translokasi molekul melalui jalur paraseluler terjadi karena adanya gradien konsentrasi atau gradien potensial elektrokimia antara bagian apikal dan bagian basolateral dari jaringan tersebut. Jalur paraselular bersifat aqueous, oleh sebab itu molekul-molekul yang melintas melalui jalur paraselular umumnya merupakan molekul hidrofilik.

Sebagian besar peptida tidak dapat ditransportasikan menggunakan jalur transeluler sebab karakteristik fisikokimianya, antara lain karena ukuran, muatan dan potensi ikatan hidrogennya terhadap pelarut. Oleh sebab itu sebagian besar peptida melintas melalui jalur paraseluler. Namun, setiap molekul yang melewati jalur paraseluler harus melalui rintangan (*barrier*) yang dibentuk oleh *junction* antar sel. Adanya *junction* antar sel ini membatasi ukuran molekul yang dapat melalui jalur paraseluler pada suatu jaringan epitel. Secara umum dikatakan bahwa *junction* antar sel tidak dapat dilalui oleh molekul-molekul dengan radius lebih dari 11-15 Å (3,5 kDa). Oleh sebab itu molekul-molekul protein yang berukuran lebih besar dari pada itu tidak dapat melintasinya. Namun demikian, diketahui ada beberapa jaringan epitel yang cukup "longgar", misalnya yang ditemukan pada tubulus proksimal ginjal dan mukosa kandung empedu. Pada jaringan epitel ini hampir 90% dari transpor transepitel berlangsung melalui jalur paraseluler. Sebaliknya ada juga jaringan epitel yang sangat ketat seperti yang ditemukan pada mukosa usus dan tubulus kolektivus ginjal. *Junction* antar sel pada jaringan-jaringan ini amat ketatnya, sehingga hampir tidak ada molekul ataupun ion yang dapat melintasinya. Umumnya jaringan epitel yang memisahkan dua kompartemen yang sama komposisi ioniknya dan yang harus melakukan translokasi cairan dalam jumlah besar, *junction* antar selnya cukup "longgar", namun sebaliknya jaringan epitel yang memisahkan dua kompartemen dengan komposisi ion yang berbeda biasanya memiliki *junction* antar sel yang ketat [5]. Pengaruh ukuran molekul terhadap permeasi paraselulernya telah diteliti oleh

Pauletti dan kawan-kawan. Mereka mengungkapkan bahwa reduksi heksapeptida menjadi tripeptida meningkatkan koefisien permeabilitas apparen (Papp) menjadi dua kali lipat.

Di samping ukuran molekul, faktor-faktor lain yang dapat membatasi transpor molekul melalui jalur paraseluler ini antara lain muatan listrik, hidrofilitas dan konformasi senyawa. Protein-protein yang berada di *junction* antar sel umumnya tersusun oleh residu-residu asam amino yang bersifat polar yang memiliki gugus rantai samping yang mudah terionisasi. Akibatnya lingkungan *junction* antar sel cenderung menunjukkan medan elektrostatik negatif. Hal ini akan berpengaruh pada transpor molekul melalui jalur paraseluler ini, karena adanya interaksi muatan-muatan. Adson dan kawan-kawan serta Pauletti dan kawan-kawan melaporkan bahwa muatan positif dari suatu peptida akan meningkatkan permeasinya melintasi lapis tunggal sel-sel CACO-2 melalui jalur paraseluler. Namun demikian, efek muatan listrik ini hanya terlihat nyata pada peptida-peptida yang berukuran relatif kecil. Untuk peptida yang berukuran besar pengaruh muatan listrik peptida akan berkurang bahkan dapat hilang sama sekali, sebab pengaruh muatan listrik ini dapat dieliminasi oleh efek ukuran molekul yang lebih dominan. Konformasi molekul peptida ternyata juga dapat mempengaruhi permeasi paraselulernya. Kemungkinan hal ini ada hubungannya dengan pengaruh konformasi terhadap diameter atau radius hidrodinamik dari peptida tersebut.

Jalur transpor paraseluler ini menarik perhatian dalam upaya peningkatan penghantaran obat, sebab ada pemikiran yang menyatakan bahwa pada jalur ini aktivitas proteolitik yang kerap merusak molekul peptida terapeutik yang diantarkan, sangat minimal. Beberapa peptida terapeutik, misalnya *octreotide*, senyawa analog vasopressin dDAVP (1-deamino-8-D-arginin vasopressin) dan TRH (thyrotropin releasing hormone) diperkirakan melintasi sawar intestinal melalui jalur paraseluler dengan ketersediaan hayati yang cukup tinggi di situs sasarannya.

SOAL BANTU BELAJAR

1. Sebutkan beberapa mekanisme transpor yang mungkin terjadi apabila suatu molekul akan berpindah tempat dari satu jaringan ke jaringan lain yang dibatasi oleh lapisan sel epitel. Jelaskan masing-masing mekanisme transpor yang Saudara sebutkan.
2. Apa yang dimaksud dengan transpor transeluler? Apa pula yang dimaksud dengan transpor paraseluler?
3. Jelaskan sifat-sifat atau karakteristik molekul yang lebih memungkinkan untuk ditransporkan melalui jalur paraseluler. Jelaskan pula sifat-sifat atau karakteristik molekul yang lebih memungkinkan untuk ditransporkan melalui jalur transeluler.
4. Jelaskan perbedaan antara transpor aktif dan pasif.
5. Ada berapa macam transpor pasif yang Saudara ketahui? Sebutkan, dan jelaskan masing-masingnya.
6. Ada berapa macam transpor aktif yang Saudara ketahui? Sebutkan, dan jelaskan masing-masingnya.
7. Di membran sel terdapat banyak protein yang membantu transpor molekul untuk masuk ke dalam atau keluar dari sel. Jelaskan mengenai hal ini. Apakah semua protein tersebut bekerja dengan mekanisme yang serupa? Jelaskan jawaban Saudara.
8. Berikan 3 (tiga) buah contoh protein transporter yang terdapat di membran sel. Jelaskan apa fungsi dan perannya, serta uraikan pula mekanisme kerja masing-masing. Buatlah gambar-gambar skematik untuk memperjelas uraian Saudara.

9. Transpor aktif dapat berlangsung dengan mekanisme *uniport*, *symport* dan *antiport*. Jelaskan apa yang dimaksud dengan istilah-istilah tersebut, dan berikan satu contoh untuk masing-masing mekanisme.
10. Jelaskan apa yang dimaksud dengan *Direct Active Transport* dan *Indirect Active Transport*.
11. Mengapa banyak senyawa-senyawa obat baru yang merupakan senyawa peptida atau peptidomimetik yang berukuran relatif besar sukar diantarkan ke jaringan targetnya, misalnya ke jaringan otak? Jelaskan.
12. Upaya apa yang dapat dilakukan untuk mengatasi hambatan dalam penghantaran obat sebagaimana yang disebutkan dalam soal nomor 4?

DAFTAR PUSTAKA

Cooper GM, Sunderland MA. The Cell: A Molecular Approach. 2nd edition. Sinauer Associates; 2000.

Koolman J, Roehm KH. Color Atlas of Biochemistry. 2nd edition. Thieme Stuttgart, New York; 2005.

Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Harper's Illustrated Biochemistry. 26th edition. Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Division, New York; 2003.