

**TRANSDUKSI SINYAL DALAM GAGAL JANTUNG:  
PERANAN PROTEIN KINASE C, MAPK DAN GATA4**

oleh:  
Frans Ferdinal <sup>1,2</sup>

**ABSTRACT**

**Signal Transduction in Heart Failure: Role of Protein Kinase C, MAPK and GATA4**

Under stress or overload compromising cardiac function, the heart attempts to maintain normal contractile function by undergoing a process of cardiac hypertrophy and remodeling. Initially, increase in cardiomyocyte size and thickening of left ventricle wall is beneficial, but when cardiac overload is sustained, this compensatory mechanism fails and contractile function is impaired leads to pathological cardiomyocyte hypertrophy and heart failure. Increased stretching of cardiac myocytes is the main factor inducing hypertrophic growth, but circulating neurohumorals, also induce hypertrophic growth of cardiac myocytes.

A set of signal molecule cascades involved in molecular mechanism of heart failure regulating hypertrophic response of cardiac myocytes evoked by external stimulus. Mechanical stretch of cardiomyocytes has been shown to activate PKC and MAPK, which ultimate affects transcription factors and regulation of a number cardiac genes.

*Key words* : Signal transduction , BNP, GATA4. MAPK, PKC

- 
1. **Bagian Biokimia dan Biologi Molekuler, Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara (Dr. Frans Ferdinal)**  
*Correspondence to:* Dr. Frans Ferdinal. Department of Biochemistry and Molecular Biology, Faculty of Medicine, Tarumanagara University, Jl. Let.Jen. S.Parman No. 1, Jakarta 11440, Indonesia.
  2. Telah dipresentasikan pada Seminar Program Doktor Ilmu Biomedik, Pascasarjana Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia.

## ABSTRAK

### Transduksi Sinyal dalam Gagal Jantung: Peranan Protein Kinase C, MAPK dan GATA4

Pada stres atau beban-berlebih jantung berkompromi untuk mempertahankan fungsi kontraksi melalui proses hipertrofi dan *remodeling*. Awalnya peningkatan ukuran kardiomiosit dan penebalan dinding ventrikel kiri jantung menguntungkan, tetapi bila berlangsung lama, akan menyebabkan hipertrofi patologis dan berakhir dengan gagal jantung. Faktor utama yang menimbulkan hipertrofi ialah peregangan kardiomiosit akan tetapi berbagai neurohumoral juga dapat menginduksi terjadinya hipertrofi.

Seperangkat kaskade molekul sinyal terlibat dalam mekanisme molekuler gagal jantung, yang mengatur respon yang berhubungan dengan hipertrofi. Peregangan mekanis kardiomiosit menyebabkan aktivasi PKC dan MAPK, yang selanjutnya mengaktifkan berbagai faktor transkripsi. Lebih lanjut faktor transkripsi berperan sebagai efektor akhir dalam regulasi ekspresi gen jantung spesifik.

*Kata-kata kunci:* Transduksi sinyal, BNP, GATA4, MAPK, PKC

## PENDAHULUAN



ada keadaan stres atau kelebihan beban, jantung berfungsi secara kompromistis untuk mempertahankan fungsi kontraksi yang normal, melalui proses hipertrofi dan remodeling. Awalnya, peningkatan ukuran kardiomiosit dan penebalan dinding ventrikel kiri jantung sangat menguntungkan, karena merupakan suatu mekanisme adaptasi.

Akan tetapi ketika hal ini berlangsung lama, akan menyebabkan hipertrofi patologis, *remodeling* jantung dan berakhir dengan gagal jantung<sup>(1,2)</sup>.

Faktor yang dapat menimbulkan hipertrofi ialah peregangan kardiomiosit dan berbagai neurohumoral seperti ET-1, PE dan Ang II. Belum begitu jelas apakah stimulus primer adalah peregangan mekanis itu sendiri atau faktor neurohumoral. Nyatanya kardio-miosit bereaksi terhadap sinyal ekstra sel melalui pertumbuhan hipertrofi<sup>(3)</sup>. Seperangkat kaskade molekul sinyal terlibat dalam mekanisme molekuler yang mengatur respon terhadap stimulus eksternal. Peregangan mekanis kardiomiosit menyebabkan aktivasi molekul sinyal, seperti PKC dan MAPK, yang akhirnya mempengaruhi faktor transkripsi dan regulasi sejumlah gen jantung spesifik seperti ANP, BNP,  $\alpha$ -SkA dan  $\beta$ -MHC<sup>(4)</sup>.

Studi tentang patofisiologi gagal jantung di tingkat organ, klinik ataupun epidemiologi sudah sejak lama banyak dilakukan. Sebaliknya studi tentang mekanisme molekuler gagal jantung, khususnya yang menyangkut peranan faktor transkripsi dalam transduksi sinyal, baru akhir-akhir ini saja dan belum begitu banyak dilaporkan. Dalam makalah ini akan dibahas peranan faktor transkripsi GATA4 dan protein kinase yang terlibat dalam ekspresi gen dan pertumbuhan hipertrofi kardiomiosit.

### Respons genetik jantung terhadap kelebihan beban.

Peningkatan beban mekanik dan neurohumoral seperti pada hipertensi, penyakit jantung iskemik mengakibatkan hipertrofi. Kardiomiosit bereaksi terhadap stress biomekanikal yang dipicu oleh berbagai proses melalui pengaktifan faktor transkripsi yang mendorong ke arah pertumbuhan hipertrofi dan ekspresi gen kardiomiosit. Awalnya, respons tersebut menguntungkan, tetapi ketika berlangsung lama, menuju ke arah terbentuknya hipertrofi yang patologis. Respons genetik pertama terhadap peningkatan beban adalah aktivasi gen *mula-segera* (*immediate-early genes*) seperti: *c-fos*, *c-myc* dan *c-jun*. Ini kemudian diikuti oleh induksi gen jantung spesifik seperti ANP, BNP,  $\alpha$ -MHC dan  $\alpha$ -SkA. Selanjutnya terjadi pertumbuhan fenotip hipertrofi yang ditandai oleh peningkatan area permukaan sel, konsentrasi protein dan ratio protein-DNA<sup>(5)</sup>.

### Peptida Natriuretik.

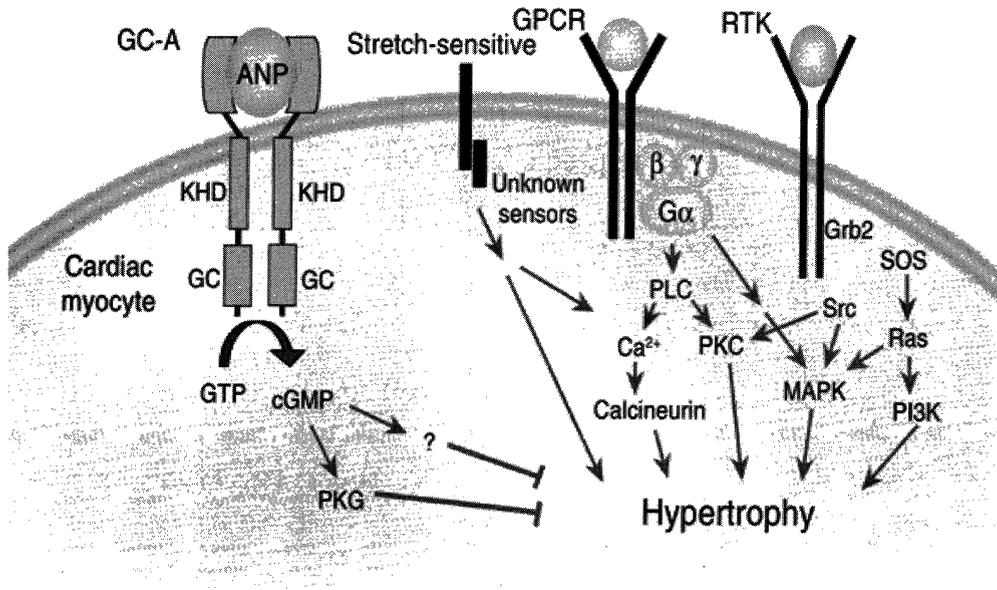
ANP, BNP dan CNP adalah anggota peptida natriuretik (PN) mammalia. PN memiliki struktur bersama, terdiri dari 17-residu asam amino yang berbentuk satu lengkungan yang dibentuk oleh satu ikat S-S intramolekular. Efek biologi dari PN adalah meningkatkan ekskresi air dan natrium. Disamping itu PN melawan RAA, sehingga berperan penting dalam mempertahankan tekanan darah dan homeostasis cairan tubuh. Stimulus utama yang menyebabkan peningkatan ANP dan BNP dalam darah adalah peregangan kardiomiosit, seperti terjadi pada gagal jantung. Dengan alasan tersebut penetapan kadar ANP dan BNP plasma dapat digunakan untuk diagnosa dini, prognosis serta pemantauan hasil terapi gagal jantung.

Studi dengan model *invivo* dan *invitro* memperlihatkan bahwa ekspresi gen BNP diatur melalui mekanisme transkripsi dan mekanisme pasca transkripsi. Regulasi transkripsi gen BNP melibatkan pengikatan berbagai faktor transkripsi, seperti GATA4, AP-1, TEF-1, Nkx-2.5 dan NFATc4, pada bagian proksimal dari promoter gen BNP<sup>(1)</sup>.

### TRANSDUKSI SINYAL HIPERTROFI KARDIOMIOSIT

Hipertrofi jantung umumnya diawali dengan pengikatan molekul sinyal pada reseptor permukaan kardiomiosit, seperti GPCR, RTK atau sensor *stretch-sensitive*. Aktivasi reseptor menimbulkan berbagai lintasan sinyal sitoplasmik yang mengatur aktivitas faktor transkripsi, yang akhirnya berfungsi untuk mengatur ekspresi gen.

Kaskade transduksi sinyal yang bertanggung jawab untuk mengaktifkan faktor-faktor transkripsi tersebut belum sepenuhnya diketahui. Akan tetapi dipercayai bahwa berbagai protein kinase sitoplasmik seperti PKC dan MAPK terlibat dalam proses tersebut. Ligand agonist yang biasa digunakan sebagai induktor adalah agonist  $\alpha$ 1-adrenergik, seperti Ang II, ET-1 dan PE. Sebagaimana sistem respons biologik pada umumnya, terdapat pula suatu lintasan sinyal antagonist. Ligand antagonist pertumbuhan hipertrofi adalah ANP dan BNP yang bekerja melalui reseptor guanil siklase (GA) (Gambar1).



**Gambar: 1.** Lintasan transduksi sinyal kardiomyosit pada pertumbuhan hipertrofi yang bersifat agonist dan antagonist <sup>(6)</sup>.

### Protein Kinase C (PKC).

PKC merupakan satu famili protein serin/treonin kinase yang berpartisipasi dalam transduksi sinyal, sebagai respons terhadap berbagai macam stimuli. Dikenal 3 golongan yaitu: 1.) PKC klasik (cPKC) dengan isoform: α, β1/2, γ; 2.) PKC-novel (nPKC) dengan isoform: δ, ε, η, θ dan ζ; 3.) PKC atipikal (aPKC) dengan isoform: ξ, λ dan ι.

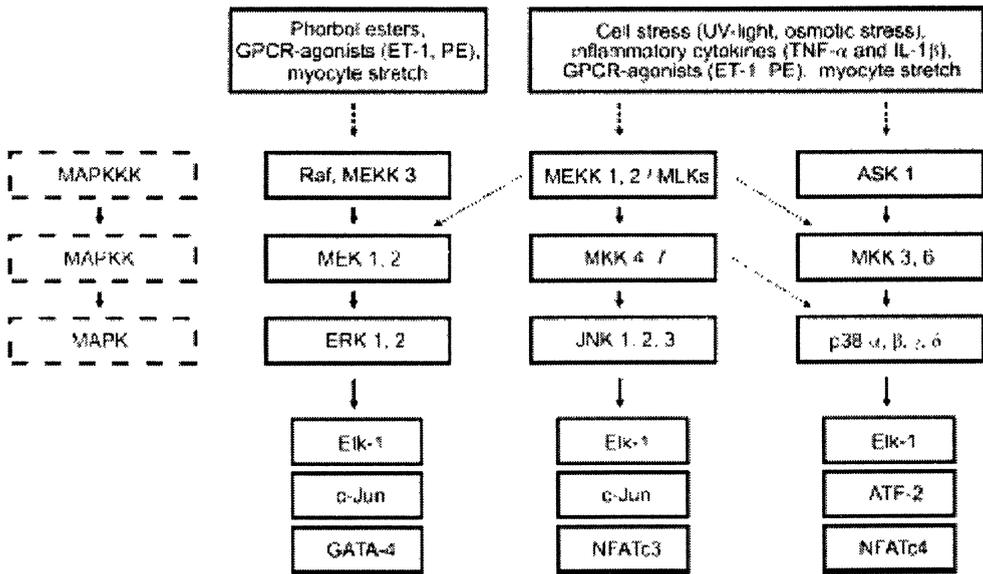
Dalam jantung stimuli iskemia dan beban mekanis meningkatkan aktivitas PKC, terutama isoform αβδε. Hal yang sama juga terjadi pada pemberian agonist hipertrofi pada kultur kardiomyosit. Pada kultur myosit yang distimulasi dengan beban-mekanik, ET-1 atau PE penggunaan teknik *antisense* dapat membuktikan bahwa PKC berperan dalam meningkatkan sekresi BNP dan kadar mRNA dari BNP. Aktivasi PKC juga meningkatkan transkripsi gen-gen hipertrofi lain seperti, ANP, α-MHC dan MLC-2 <sup>(7)</sup>.

### Mitogen-activated Protein Kinases (MAPK).

Lintasan MAP Kinase adalah suatu kaskade dari protein kinase yang memainkan peranan sentral dalam transduksi sinyal pada semua eukariota, mulai dari ragi sampai manusia. Unsur utama dalam lintasan ini adalah satu famili serin/treonin kinase, yang menjadi aktif sebagai respons terhadap berbagai stimuli, sehingga berfungsi

untuk mengatur pertumbuhan, proliferasi, diferensiasi dan metabolisme sel.

Kaskade sinyal MAPK biasanya dibagi menjadi 3 subklas yang berjalan paralel, yaitu ERK, JNK dan p38 MAPK<sup>(8)</sup>. Semua lintasan tersebut mengandung 3 atau lebih tingkat kinase yaitu MAPKKK yang mengaktifkan MAPKK dan selanjutnya mengaktifkan pula MAPK (Gambar2).



Gambar : 2. Skema ringkas kaskade MAPK yang diaktifkan oleh berbagai stimuli hipertrofi dan fosforilasi serta aktivasi sejumlah faktor transkripsi jantung<sup>(9)</sup>.

### Faktor Transkripsi GATA4.

Ekspresi gen jantung dikontrol melalui mekanisme transkripsi dan pasca transkripsi. Beberapa faktor transkripsi yang mengatur ekspresi gen jantung sudah diketahui. Kebanyakan dari faktor tersebut menginduksi kardiogenesis dan juga pada waktu pertumbuhan hipertrofi kardiomyosit. Disamping itu faktor transkripsi berinteraksi dengan protein lain yang dikenal sebagai kofaktor transkripsi yang dapat bersifat aktivator atau represor. Faktor transkripsi yang terutama berperan dalam regulasi ekspresi gen hipertrofi adalah dari subfamili GATA4<sup>(9)</sup>.

Struktur primer GATA4 terdiri 442 residu asam amino dengan motif zinc-finger pada ujung-C, yang penting untuk pengikatan DNA, sedangkan pada ujung-N mengandung 2 TAD (transcriptional activation domain), yang perlu untuk mekanisme aktivasi transkripsi. Motif pengikat GATA4 sudah diketahui dalam promotor berbagai gen jantung termasuk ANP, BNP dan  $\alpha$ -MHC. GATA4 berpartisipasi dalam regulasi

ekspresi gen jantung sebagai respons terhadap berbagai stimuli hipertrofi, termasuk beban-tekanan, isoproterenol, PE, ET-1, Ang II dan PMA.

Disamping fosforilasi dan peningkatan ekspresi gen, GATA4 diatur melalui interaksi dengan kofaktor transkripsi untuk mengaktifkan atau menekan ekspresi gen jantung. Kofaktor transkripsi yang dimaksud antara lain NKX2.5, NFATc4, MEF2 dan FOG-2<sup>(10,11)</sup>.

### **Peranan GATA4 dalam regulasi hipertrofi kardiomyosit.**

Faktor transkripsi GATA4 memainkan peran yang sangat penting dalam perkembangan jantung, terutama dalam regulasi ekspresi gen spesifik jantung. Motif pengikatan GATA4 sudah diketahui terletak pada bagian proksimal dalam promoter gen BNP. Untuk menilai apakah pengikatan GATA4 pada DNA, memang dibutuhkan untuk ekspresi dari gen hipertrofi, biasanya digunakan teknik *GATA binding decoy oligonukleotides*, yang tujuannya menghambat pengikatan GATA4 pada DNA. Selanjutnya dilakukan *GMSA*, untuk menilai penghambatan terhadap pengikatan DNA. Hasil menunjukkan bahwa *GATA decoy*, secara efisien menghambat pengikatan GATA4 pada promoter BNP, baik secara basal maupun yang diinduksi dengan ET-1. Hambatan pengikatan tersebut menyebabkan penurunan sekresi dan ekspresi gen ANP dan BNP secara basal, sedangkan sekresi dan ekspresi gen, yang diinduksi dengan ET-1 tetap tinggi. Laporan lain menyebutkan bahwa penggunaan teknik *antisense - GATA*, untuk menghambat GATA4 juga menyebabkan penurunan sekresi basal ANP dan BNP, walaupun kurang efisien dibanding dengan teknik *decoy*<sup>(12)</sup>.

Untuk mengetahui tempat pengikatan GATA4 dalam promoter BNP dan sekaligus menilai aktivitas promoter, dilakukan *reporter gen assay*, Dengan esai ini, kultur kardiomyosit ditransfeksi dengan plasmid yang mengandung gen dari *luciferase* dan berbagai fragmen promoter BNP. Hasilnya sesuai dengan teknik *decoy*, pengikatan GATA4 pada bagian proksimal promoter, sangat penting untuk ekspresi gen. Melalui *site-directed mutagenesis*, diketahui ada dua *cis-element* yang penting bagi pengikatan GATA4, yaitu -91bp dan -80 bp. Mutasi pada kedua tempat pengikatan GATA4 di bagian proksimal dari promoter BNP, menurunkan aktivitas-basal transkripsi, akan tetapi tidak mempengaruhi aktivitas promoter yang diinduksi dengan ET-1. Pemberian ET-1 pada kardiomyosit menyebabkan peningkatan organisasi sarkomer dan sintesis protein, yang sama dengan kejadian hipertrofi jantung *in-vivo*. Penghambatan pengikatan GATA4 melalui teknik *decoy*, tidak cukup untuk mencegah perubahan-perubahan tersebut.

Ekspresi-berlebihan GATA4, melalui transfeksi adenovirus, juga memperlihatkan peningkatan organisasi sarkomer dan sintesis protein. Hal tersebut menunjukkan bahwa GATA4 berperan serta dalam regulasi ekspresi gen hipertrofi, tanpa terikat secara langsung pada satu promoter gen. Mungkin peranan dilakukan melalui interaksi dengan lain-lain faktor transkripsi yang terdapat dalam inti sel, seperti Nkx2.5, NFAT3, FOG-2 dan MEF-2. Laporan dari berbagai studi memperlihatkan bahwa penghambatan pengikatan GATA4 pada satu promoter gen, mempunyai satu efek spesifik terhadap ekspresi gen dalam kondisi basal, tetapi tidak punya efek terhadap

ekspresi gen yang diinduksi. ET-1. Diduga bahwa interaksi GATA4 dengan motif GATA dalam promotor gen jantung tidak dibutuhkan untuk aktivitas promotor yang diinduksi ET-1<sup>(13)</sup>.

### Peranan MAP Kinase dalam hipertrofi kardiomiosit.

Semua anggota famili MAP Kinase, ERK, JNK dan p38 terlibat dalam mengatur rentangan yang luas dari fungsi biologi, sebagai respons terhadap stimuli ekstra sel. Banyak bukti menunjukkan peran GATA4 dalam transduksi sinyal hipertrofi, seperti yang terjadi pada gagal jantung dilakukan dengan peranan MAPK. GATA4 terlihat menjadi sasaran fosforilasi oleh ERK di dalam kardiomiosit. Induksi ET-1 dengan cepat mengaktifkan ERK dan p38 MAP kinase, dan efek ini hilang bila sebelumnya diberikan inhibitor spesifiknya masing-masing yaitu, PD 98059 dan SB 203580. Sintesis de novo protein juga dihambat oleh inhibisi pada p38 MAP Kinase, akan tetapi tidak pada inhibisi sinyal ERK<sup>(14)</sup>.

Ekspresi berlebihan dari ERK mengakibatkan fosforilasi residu serin dari protein GATA4, tetapi tidak cukup untuk meningkatkan pengikatan GATA4 pada promotor BNP. Penghambatan terhadap lintasan p38, juga menyebabkan hal yang sama, yaitu penurunan residu serin yang terfosforilasi, akan tetapi berbeda dengan inhibisi ERK, disini juga mengakibatkan hambatan pengikatan GATA4 yang diinduksi ET-1. Ekspresi berlebihan p38 terlihat bukan hanya memfosforilasikan residu serin dalam protein GATA4, akan tetapi juga meningkatkan pengikatan GATA4 pada gen BNP. Juga terlihat bahwa p38 MAP kinase menginduksi aktivitas promotor BNP dengan yang tergantung pada GATA4, karena mutasi pada 2 tempat pengikatan GATA4 di bagian proksimal dari promotor BNP akan menghilangkan efek induksi. Dilain pihak ekspresi berlebihan dari ERK atau lintasan JNK, tidak mempengaruhi pengikatan GATA4.

Sebagai keseluruhan peranan dari lintasan MAP kinase, dapat dikatakan bahwa aktivasi p38 MAP kinase perlu untuk pengikatan GATA4 pada gen BNP, yang diinduksi dengan agonist hipertrofi dan juga perlu untuk ekspresi gen BNP yang membutuhkan GATA4<sup>(15)</sup>.

### Peranan PKC dalam regulasi hipertrofi kardiomiosit.

Beberapa hasil studi menunjukkan keterlibatan PKC dalam hipertrofi pada gagal jantung, akan tetapi peranan yang tepat dari berbagai isozim PKC, belum jelas. Terjadinya translokasi isozim PKC akibat *pressure-overload*, merupakan bukti tidak langsung terhadap partisipasi PKC dalam transduksi sinyal hipertrofi kardiomiosit. Saat ini secara farmakologi belum tersedia inhibitor spesifik PKC, sehingga studi tentang peran PKC dalam transduksi sinyal hipertrofi dilakukan dengan menggunakan strategi *antisense* atau *dominant negative construct*.

Pemberian antisense-PKC $\alpha$  yang dapat membentuk hibrid dengan mRNA dari PKC $\alpha$  pada berbagai lokasi, menyebabkan penurunan sintesis protein PKC $\alpha$ , sedangkan isozim yang lain tidak terpengaruh. Hal ini menunjukkan bahwa adanya

sifat spesifisitas dari antisense. Esai terhadap aktivitas PKC yang diinduksi dengan agonist, juga memperlihatkan penurunan. Akan tetapi pemberian antisense-PKC $\alpha$  tidak punya pengaruh terhadap aktivitas pada keadaan basal. Hal ini mungkin sebagai akibat rendahnya aktivitas PKC dalam keadaan basal.

Hipertrofi jantung disertai dengan perubahan berupa bertambahnya ukuran sel dan meningkatnya organisasi sarkomer. Pemberian antisense-PKC $\alpha$ , tidak dapat mencegah perubahan-perubahan tersebut yang ditimbulkan oleh induksi PE. Akan tetapi antisense-PKC $\alpha$ , dengan jelas menurunkan sintesis protein sarkomer  $\alpha$ -Ska, yang diinduksi dengan PE. Transfeksi dengan dominant negative-PKC $\alpha$ , juga menurunkan: sintesis protein, organisasi sarkomer dan luas permukaan sel kardiomiosit, yang diinduksi dengan PE<sup>(16)</sup>.

Pemberian PE dan ET-1, menyebabkan peningkatan sekresi dan ekspresi gen ANP dan BNP, sedangkan inhibisi dengan antisense-PKC $\alpha$  dapat menurunkan kedua efek tersebut. Akan tetapi pemberian antisense tidak punya efek terhadap meningkatnya kadar mRNA dari ANP dan BNP. Mekanisme molekuler yang mengatur sekresi peptida natriuretik nampaknya belum sepenuhnya dimengerti. Diduga sekresi ANP dari atrium distimulasi oleh peninggian ion-kalsium intrasel dan aktivasi PKC, sedangkan sekresi BNP terutama diatur melalui aktivasi PKC<sup>(17)</sup>.

## **PENUTUP**

Faktor transkripsi GATA4 dibutuhkan untuk perkembangan jantung yang normal. Akan tetapi, peran GATA4 sebagai mediator respons hipertrofi jantung belum begitu jelas. Data menunjukkan bahwa pemberian GATA *decoy* menghambat pengikatan GATA4 pada promotor BNP, pada sel yang diinduksi dengan ET-1. GATA-*decoy* juga menyebabkan penurunan sekresi dan ekspresi gen ANP dan BNP secara basal, akan tetapi tidak mempengaruhi efek induksi ET-1. Peningkatan sintesis protein dan organisasi sarkomer, yang terjadi pada induksi ET-1, tidak dapat dihambat dengan pemberian GATA-*decoy*. Jadi dapat disimpulkan bahwa pengikatan GATA4 pada DNA tidak diperlukan pada hipertrofi kardiomiosit yang diinduksi dengan ET-1. Disamping itu mungkin pula pengikatan GATA4 pada promotor gen terjadi secara tidak langsung melalui kerja sama dengan lain-lain faktor transkripsi.

Ketiga lintasan MAPK, yaitu ERK, JNK dan p38 diaktifkan pada kultur kardiomiosit yang diinduksi dengan ET-1. Pada sel yang diinduksi dengan ET-1, inhibisi p38 dengan SB 203580, menurunkan fosforilasi residu serin dan pengikatan GATA4 pada promotor BNP. Inhibisi kaskade ERK dengan PD 98059 menurunkan aktivitas pengikatan GATA4, secara basal, akan tetapi tidak mempengaruhi aktivitas pengikatan GATA4, yang diinduksi oleh pemberian ET-1. Ekspresi-berlebihan dari lintasan p38 meningkatkan pengikatan GATA4 pada promotor BNP serta meningkatkan ekspresi gen BNP, sedangkan ekspresi-berlebihan dari lintasan ERK dan JNK, tidak berpengaruh. Jadi dapat disimpulkan bahwa lintasan p38 MAPK dibutuhkan untuk pengikatan GATA4 pada promotor dan ekspresi gen BNP, yang diinduksi oleh agonist hipertrofik.

ET-1 dan PE menginduksi aktivasi PKC $\alpha$  dalam kultur kardiomiosit. Pemberian

antisense- $PKC\alpha$ , mengakibatkan penurunan kadar protein dan mRNA dari  $PKC\alpha$  serta mengurang aktivitas PKC, yang diinduksi dengan PE. Pelepasan ANP dan BNP yang diinduksi oleh ET-1 atau PE juga dihambat oleh *antisense-PLC $\alpha$* . Akan tetapi tidak mempengaruhi kenaikan mRNA dari ANP dan BNP, sintesis protein serta organisasi sarkomer, yang diinduksi oleh PE.

Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa walaupun  $PKC\alpha$  terlibat dalam transduksi sinyal kardiomyosit, akan tetapi mempunyai peran yang kecil, dalam perkembangan fenotip hipertrofi.

**SINGKATAN:**

Ang II	angiotensin II
ANP	atrial natriuretic peptide
$\alpha$ -SkA	skeletal $\alpha$ -actin
$\beta$ -MHC $\beta$	myosin heavy chain
BNP	B-type natriuretic peptide
CHF	congestive heart failure
CNP	C-type natriuretic peptide
ERK	extracellular signal-regulated kinase
ET	endothelin
FOG	friend of GATA
GPCR	G-protein coupled receptor
GSK3	glycogen synthase-3 kinase
GTP	guanosine triphosphate
IP	inositol-1,4,5-triphosphate
JNK	c-Jun N-terminal kinase
MAPK	mitogen-activated protein kinase
MAPKK	mitogen-activated protein kinase kinase
MAPKKK	mitogen-activated protein kinase kinase kinase
MEF2	myocyte-specific enhancer-binding factor-2
MHC	myosin heavy chain
NFAT	nuclear factor of activated T-cells
PE	phenylephrine
PKC	protein kinase C
PMA	phorbol myristate acetate
PI3K	phosphatidylinositol-3-OH kinase
RAS	renin-angiotensin system
SAPK	stress-activated protein kinase

**DAFTAR PUSTAKA**

1. Kerlela R. Signaling pathway in myocyte hypertrophy: Role of GATA4, mitogen-activated protein kinase and protein kinase C. *Acta Universitatis Ouluensis Medica* 2003; D 719.
2. Lorell BH, Carabello BA. Left Ventricular Hypertrophy: Pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation* 2000; 102: 470-9.
3. Sussman MA, McCulloch A, Borg TK. Dance band on Titanic: Biomechanical signaling in cardiac hypertrophy. *Circ Res* 2002; 91:888-98.
4. Molkentin JD, Dorn II GW. Cytoplasmic signaling pathways that regulate cardiac hypertrophy. *Annu Rev Physiol* 2001; 63: 391-426.
5. Sadoshima J, Izumo S. Mechanical stretch rapidly activates multiple signal transduction pathways in cardiac myocytes: Potential involvement of an autocrine/paracrine mechanism. *EMBO J* 1993; 12: 1681-92.
6. Molkentin JD. A friend within the heart: Natriuretic peptide receptor signaling. *J Clin Invest* 2003; 111:1275-7.
7. Clerk A, Sugden PH. Untangling the web: Specific signaling from PKC isoform to MAPK cascades. *Circ Res* 2001; 89: 847-9.
8. King AJ, Sun H, Diaz B, et al. The Protein Kinase Pak3 positively regulates Raf-1 activity through phosphorylation of serin 338. *Nature* 1998; 180-3.
9. Morrisey EE, Ip HS, Tang Z, et al. GATA-4 activates transcription via two novel domains that are conserved within the GATA-4/5/6 subfamily. *J Biol Chem* 1997; 272: 8515-24.
10. Morin S, Charron F, Robitaille L, et al. GATA-dependent recruitment of MEF2 proteins to target promoters. *EMBO J* 2000; 19: 2046-55.
11. Lu JR, McKinsey TA, Xu H, et al. FOG-2, a heart and brain-enriched cofactor for GATA transcription factors. *Mol Cell Biol* 1999; 19: 4495-502.
12. Molkentin JD, Kalvakolanu DV, Markham BE. Transcription factor GATA-4 regulates cardiac muscle-specific expression of the alpha-myosin heavy-chain gene. *Mol Cell Biol* 1994; 14: 4947-57.
13. Liang Q, Molkentin JD. Divergent signaling pathways converge on GATA4 to tegulate cardiachypertrophic gene expression. *J Mol Cell Cardiol* 2002; 34: 611-6.
14. De Windt LJ, Lim HW, Haq S, et al. Calcineurin promotes protein kinase C and C-Jun NH2-terminal kinase activation in the heart. Cross-talk between cardiac hypertrophic signaling pathways. *J Biol Chem* 2000; 275: 13571-9.
15. Thuerlauf DJ, Arnold ND, Zechner D, et al. P38 Mitogen-Activated Protein Kinase mediates the transcriptional induction of the atrial natriuretic factor gene through a serum response element. A potential role for the transcription factor ATF6. *J Biol Chem* 1998;273:20636-43.
16. Strait JB, Martin JL, Bayer A, et al. Role of Protein Kinase C-Epsilon in hypertrophy of cultured neonatal rat ventricular myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280: H756-H66.
17. Braz JC, Bueno OF, De Windt LJ, et al. PKC (Alpha) regulates thehypertrophic growth of cardiomyocytes through extracellular signal-regulated Kinase1/2 (ERK1/2). *J Cell Biol* 2002; 156: 905-19.