

Siklus Sel dan Apoptosis: Dasar Biologi Sel Kedokteran

Biologi Sel • SKDI BIOMEDIK

Course biomedik tentang siklus sel eukariot (fase G1, S, G2, M), mekanisme replikasi DNA, serta jalur apoptosis intrinsik dan ekstrinsik dalam konteks kedokteran dasar.

Modul 1: Dasar Siklus Sel Eukariot

1.1 Pengantar Siklus Sel

Definisi dan Ruang Lingkup Siklus Sel

Siklus sel adalah serangkaian peristiwa terkoordinasi yang dilalui sebuah sel dari akhir satu pembelahan hingga akhir pembelahan berikutnya. Konsep ini merupakan fondasi dalam biologi sel dan kedokteran karena gangguan pada siklus sel berkaitan erat dengan kanker, kelainan perkembangan, dan kegagalan regenerasi jaringan. Pada sel eukariot, siklus sel memastikan bahwa genom di replikasi secara akurat sekali per siklus, dan bahwa kromosom dibagikan secara merata ke dua sel anakan melalui proses mitosis.

Komponen dan Fase Utama

Siklus sel eukariot secara klasik dibagi menjadi empat fase berurutan: G1 (gap 1), S (sintesis), G2 (gap 2), dan M (mitosis). Fase G1 adalah periode pertumbuhan sel pasca-mitosis di mana sel meningkatkan massa sitoplasma, mensintesis protein dan organel baru, serta memantau kondisi lingkungan melalui protein Retinoblastoma (Rb) dan kompleks Cyclin D-CDK4/6. Fase S adalah tahap sintesis DNA di mana setiap kromosom direplikasi untuk menghasilkan dua kromatid sister. Fase G2 mempersiapkan sel untuk pembelahan dengan memperbaiki kesalahan replikasi, menggandakan sentrosom, dan mensintesis protein struktural mitosis. Fase M mencakup mitosis (profase, metafase, anafase, telofase) dan sitokinesis, yang memisahkan komponen sel menjadi dua sel anak identik secara genetik.

Titik Cek (Checkpoints)

Siklus sel tidak berlangsung secara pasif; terdapat tiga checkpoints utama yang memastikan integritas genom. Restriction point di akhir G1 menilai apakah ukuran sel, nutrisi, dan faktor pertumbuhan cukup. Checkpoint G2/M memantau kerusakan DNA dan kelengkapan replikasi. Spindle Assembly Checkpoint (SAC) selama metafase memastikan setiap kinetokor melekat pada mikrotubulus spindle dari kutub yang berlawanan sebelum anafase dimulai.

Korelasi Klinis Singkat

Mutasi pada gen checkpoint seperti p53, Rb, atau CDK inhibitor sering dijumpai pada kanker dan menjelaskan bagaimana sel-sel tumor kehilangan kendali proliferasi.

Pemahaman tentang siklus sel menjadi dasar bagi agen kemoterapi yang menargetkan fase spesifik seperti S atau M.

Poin Kunci

- Siklus sel: G1 !' S !' G2 !' M, dengan G0 sebagai keadaan quiescent
- Checkpoints menjaga akurasi replikasi dan segregasi kromosom
- Disregulasi siklus sel berkaitan langsung dengan onkogenesis

> Disclaimer: Materi ini untuk tujuan pendidikan. Selalu rujuk buku teks biomedik terkini dan konsultasikan dengan dosen/supervisor.

1.2 Regulasi CDK-Cyclin dan Kompleks Cyclin-CDK

Sistem Pengaturan Inti Siklus Sel

Pusat regulasi siklus sel adalah keluarga enzim Cyclin-Dependent Kinase (CDK) yang aktivitasnya bergantung pada subunit regulator positif yaitu siklin. CDK adalah serin/treonin kinase yang memfosforilasi substrat spesifik untuk mendorong transisi antarfase. Berbeda dengan CDK yang kadarnya relatif konstan sepanjang siklus, konsentrasi siklin berfluktuasi melalui transkripsi dan degradasi ubiquitin-proteasome. Pasangan CDK-cyclin yang utama adalah Cyclin D-CDK4/6 untuk progresi G1, Cyclin E-CDK2 untuk transisi G1/S, Cyclin A-CDK2 untuk fase S, dan Cyclin A/B-CDK1 untuk masuk ke mitosis.

Mekanisme Aktivasi dan Inaktivasi

Aktivasi CDK memerlukan tiga langkah: (1) ikatan siklin, (2) fosforilasi aktif pada T-loop oleh CAK (CDK-activating kinase), dan (3) removal fosfat inhibitorik pada residu Tyr15/Tyr14 oleh fosfatase Cdc25. Inaktivasi terjadi melalui degradasi siklin via APC/C (Anaphase-Promoting Complex/Cyclosome) dan melalui CDK inhibitor (CKI) keluarga INK4 (p16, p15) serta CIP/KIP (p21, p27). p21 juga merupakan target transkripsi langsung p53 sehingga menjembatani respons stres DNA terhadap siklus sel.

Substrat CDK dan Dampak Seluler

Pada fase G1 akhir, Cyclin D-CDK4/6 memfosforilasi Rb sehingga melepas E2F transcription factor dan mengaktifkan gen-gen S-phase. Cyclin A-CDK2 mereplikasi DNA dengan memfosforilasi komponen replikasi termasuk Cdc6 dan MCM. Cyclin B-CDK1 memicu masuk mitosis dengan fosforilasi lamin, kondensin, dan protein Golgi, menyebabkan disintegrasi nukleolus dan pembongkaran struktur seluler khas interfase.

Korelasi Klinis Singkat

Inhibitor CDK4/6 seperti palbociclib digunakan dalam terapi kanker payudara metastatik ER-positif, mengilustrasikan bagaimana pemahaman regulasi siklus sel diterjemahkan menjadi agen terapi bertarget.

Poin Kunci

- CDK adalah enzim, siklin adalah regulator subunit
- Aktivasi CDK memerlukan siklin, CAK, dan Cdc25
- INK4 dan CIP/KIP menghambat CDK sesuai konteks

> Disclaimer: Materi ini untuk tujuan pendidikan. Selalu rujuk buku teks biomedik terkini dan konsultasikan dengan dosen/supervisor.

1.3 Replikasi DNA dan Segregasi Kromosom

Replikasi DNA dalam Fase S

Replikasi DNA terjadi secara semikonservatif selama fase S dan dimulai di banyak origin of

replication (ARS pada ragi, oriC pada prokariot) yang dikendalikan oleh ORC (Origin Recognition Complex). Pre-replication complex dirakit pada G1 dengan R₊ Cdc6, Cdt1, dan helikase MCM2-7. Saat fase S dimulai, CDK dan DDK (Dbf4-dependent kinase) mengaktifkan MCM sehingga terbentuk replikasi forka dengan dua holoenzym DNA polymerase (DNA Pol α β γ δ ϵ ζ η θ ι κ λ μ ν ξ $\omicron$ π ρ σ τ υ ϕ χ ψ ω and, Pol β γ δ ϵ ζ η θ ι κ λ μ ν ξ $\omicron$ π ρ σ τ υ ϕ χ ψ ω and). Proses ini memerlukan PCNA sebagai sliding clamp, RFC sebagai clamp loader, dan primase Pol α untuk mensintesis primer RNA.

Telomer dan Replikasi Ujung

Masalah akhir replikasi (end-replication problem) diatasi oleh telomerase, suatu reverse transcriptase yang memperpanjang ujung 3' 2 kromosom linier dengan menambahkan repetisi TTAGGG menggunakan RNA template internal. Sel somatik kebanyakan kehilangan aktivitas telomerase sehingga telomer memendek setiap pembelahan dan berperan sebagai jam biologis yang membatasi proliferasi (replikasi batas Hayflick).

Segregasi Kromosom pada Mitosis

Mitosis memastikan dua salinan setiap kromosom dibagikan secara identik. Perakitan spindel mitosis dimediasi oleh γ -tubulin ring complex pada sentrosom. Kinetokor, struktur multi-protein pada sentromer, menangkap mikrotubulus spindel dan menghasilkan sinyal SAC melalui Mad/Bub kompleks untuk menghambat APC/C sampai setiap kinetokor melekat bipolar. Pada anafase, separase memotong cohesin (yang sebelumnya dilindungi oleh sororin) sehingga kromatid sister terpisah ke kutub berlawanan.

Korelasi Klinis Singkat

Aneuploidi hasil segregasi abnormal adalah ciri khas kanker. Sindrom seperti Robertsonian translocation dan mosaik trisomi menyebabkan gangguan perkembangan. Telomerase yang teraktivasi pada kebanyakan sel kanker menjadikannya target terapi potensial.

Poin Kunci

- Replikasi DNA bersifat semikonservatif dan dimulai dari banyak origin
- Telomerase menjaga ujung kromosom dan batas proliferasi
- Spindle Assembly Checkpoint menjamin segregasi akurat

> Disclaimer: Materi ini untuk tujuan pendidikan. Selalu rujuk buku teks biomedik terkini dan konsultasikan dengan dosen/supervisor.

Modul 2: Apoptosis dan Integrasi dengan Siklus Sel

2.1 Definisi dan Karakteristik Apoptosis

Definisi Apoptosis

Apoptosis adalah bentuk kematian sel terprogram (programmed cell death) yang sangat terkoordinasi dan membutuhkan energi, berbeda dengan nekrosis yang bersifat pasif akibat cedera akut. Istilah apoptosis diperkenalkan oleh Kerr, Wyllie, dan Currie pada 1972 berdasarkan ciri morfologis Yunani "kertas jatuh". Proses ini fisiologis pada embriogenesis, remodeling jaringan, eliminasi sel imun autoreaktif, dan homeostasi epitel. Namun, disregulasi apoptosis menyebabkan kanker (terlalu sedikit apoptosis), penyakit neurodegeneratif (terlalu banyak apoptosis), dan gangguan autoimun.

Ciri Morfologi dan Biokimia

Sel apoptosis mengalami pembulatan, kondensasi kromatin, fragmentasi nukleus, dan akhirnya pembentukan badan apoptosis (apoptotic bodies) yang difagositosis oleh makrofag atau sel tetangga tanpa memicu inflamasi. Pada membran plasma terjadi externalisasi fosfatidilserin dari sisi dalam ke sisi luar sebagai sinyal "eat-me" untuk fagositosis. Biokimiawinya ditandai oleh aktivasi caspase (cysteine-aspartic proteases), fragmentasi DNA menjadi pola oligonucleosomal "DNA ladder" sepanjang 180 bp, dan pelepasan sitokrom c dari mitokondria.

Perbedaan dengan Nekrosis dan Autofagi

Berbeda dengan nekrosis yang bersifat unregulated, merusak membran, melepaskan isi sel, dan memicu inflamasi, apoptosis menjaga homeostasis jaringan secara non-inflammasome. Autofagi adalah degradasi komponen sitoplasma melalui autophagosome-lisosom yang dapat bersifat sitoprotektif atau mengarah ke kematian sel tipe II; hubungannya dengan apoptosis kompleks dan tergantung konteks.

Korelasi Klinis Singkat

Apoptosis berlebihan berperan pada neurodegenerasi seperti Alzheimer dan Parkinson, sedangkan resistensi apoptosis menjadi ciri resistensi kemoterapi pada banyak kanker. Tes Annexin V-flow cytometry berbasis externalisasi fosfatidilserin digunakan di laboratorium klinis untuk mendeteksi apoptosis.

Poin Kunci

- Apoptosis adalah kematian sel terprogram fisiologis
- Ciri khas: pembulatan, fragmentasi DNA, caspase activation
- Tidak memicu inflamasi seperti nekrosis

> Disclaimer: Materi ini untuk tujuan pendidikan. Selalu rujuk buku teks biomedik terkini dan konsultasikan dengan dosen/supervisor.

2.2 Jalur Apoptosis Intrinsik dan Ekstrinsik

Dua Jalur Utama Apoptosis

Apoptosis dapat diaktifkan melalui dua jalur konvergen yang akhirnya bertemu pada caspase eksekusi. Jalur intrinsik (mitokondria) diinduksi oleh stres sel internal seperti kerusakan DNA, stres oksidatif, atau kehilangan faktor pertumbuhan. Jalur ekstrinsik (reseptor kematian) diaktifkan oleh ligan permukaan seperti FasL/CD95L, TNF- α , dan TRAIL yang berikatan dengan reseptor death receptor anggota superfamili TNF.

Jalur Intrinsik: Keluarga Bcl-2 dan Mitokondria

Keluarga protein Bcl-2 mengatur permeabilitas membran luar mitokondria melalui keseimbangan antara anggota pro-apoptosis (Bax, Bak, Bid, Bad, Bim) dan anti-apoptosis (Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1). Setelah sinyal stres, Bax/Bak oligomerisasi membentuk pori MOMP (mitochondrial outer membrane permeabilization) yang melepaskan sitokrom c ke sitosol. Sitokrom c kemudian berikatan dengan Apaf-1 dan dATP membentuk apoptosom, suatu platform yang merekrut dan mengaktifkan caspase-9. Caspase-9 memulai kaskade aktivasi caspase eksekusi (caspase-3, -7).

Jalur Ekstrinsik: Death Receptors dan DISC

Pada jalur ekstrinsik, ligan memicu trimerisasi reseptor kematian. Fas-FasL merekrut FADD (Fas-associated death domain) melalui interaksi DD. FADD selanjutnya merekrut procaspase-8 (atau -10) melalui DED (death effector domain) sehingga terbentuk DISC (death-inducing signaling complex). Caspase-8 yang teraktivasi dapat langsung memotong caspase-3 atau, pada sel tertentu, memotong Bid menjadi tBid untuk memperkuat sinyal intrinsik—mekanisme yang dikenal sebagai cross-talk.

Regulator dan IAP

Protein IAP (Inhibitor of Apoptosis Proteins) seperti XIAP menghambat caspase-3, -7, dan -9, sedangkan Smac/DIABLO yang dilepas dari mitokondria menetralkan IAP. p53 sebagai "penjaga genom" memicu apoptosis melalui transaktivasi gen pro-apoptosis termasuk PUMA dan NOXA.

Korelasi Klinis Singkat

Resistensi apoptosis melalui Bcl-2 overexpression dijumpai pada limfoma folikuler (t(14;18)). Agen seperti venetoclax (BCL-2 inhibitor) dan agonis TRAIL sedang dikembangkan sebagai terapi kanker bertarget.

Poin Kunci

- Jalur intrinsik: mitokondria !' sitokrom c !' apoptosom !' caspase-9
- Jalur ekstrinsik: death receptor !' DISC !' caspase-8
- Cross-talk via Bid menghubungkan kedua jalur

> Disclaimer: Materi ini untuk tujuan pendidikan. Selalu rujuk buku teks biomedik terkini dan konsultasikan dengan dosen/supervisor.

2.3 Caspase, Substrat, dan Integrasi dengan Siklus Sel

Kaskade Caspase

Caspase adalah protease sistein dengan substrat residu aspartat. Mereka disintesis sebagai zimogen (procaspase) yang memerlukan pembelahan proteolitik untuk aktivasi. Caspase inisiator (caspase-8, -9, -10) mengaktifkan caspase eksekusi (caspase-3, -6, -7), yang pada gilirannya membelah banyak substrat seluler untuk menghasilkan fenotip apoptosis. Caspase-3 dianggap sebagai eksekutor sentral apoptosis dengan puluhan substrat teridentifikasi.

Substrat Caspase dan Manifestasi Apoptosis

Caspase membelah substrat spesifik: PARP (poly ADP-ribose polymerase) yang fungsinya diperbaiki selama stres DNA; ICAD/DFF45 yang pembelahannya melepaskan CAD endonuclease untuk fragmentasi DNA; lamin untuk pembongkaran lamina nukleus; gelsolin dan ROCK1 untuk reorganisasi sitoskeleton dan pambadan; serta bid untuk cross-talk dengan mitokondria. Banyak substrat yang dibelah justru kehilangan fungsi, sehingga apoptosis secara efektif "membongkar" sel secara terprogram.

Integrasi Siklus Sel dan Apoptosis

Siklus sel dan apoptosis saling terkait erat melalui regulator bersama. p53 adalah titik integrasi sentral: respons terhadap kerusakan DNA memicu peningkatan p53 yang dapat menghentikan siklus sel di G1 melalui p21 (checkpoint) atau menginduksi apoptosis intrinsik melalui PUMA/NOXA/Bax. Pada sel dengan kerusakan DNA berat, sel condong ke apoptosis daripada perbaikan, mencegah proliferasi sel mutagenik. Myc yang mendorong proliferasi juga dapat mengaktifkan apoptosis jika faktor pertumbuhan tidak cukup, sebuah mekanisme tumor suppressive.

Deteksi Apoptosis di Laboratorium

Beberapa metode laboratorium untuk mendeteksi apoptosis antara lain: (1) Annexin V-FITC untuk externalisasi fosfatidilserin pada membran utuh; (2) TUNEL assay untuk fragmentasi DNA in situ; (3) western blot untuk caspase teraktivasi atau PARP ter-cleavage; (4) analisis morfologi dengan mikroskop fluoresen menggunakan Hoechst/DAPI; (5) pengukuran aktivitas caspase dengan substrat fluorogenik.

Korelasi Klinis Singkat

Imatinib pada CML menarget BCR-ABL tyrosine kinase, namun kemanjurannya sebagian juga karena mengembalikan sinyal apoptosis yang bergantung pada Bim. Pada infeksi virus, banyak virus menghasilkan protein anti-apoptosis (misal Bcl-2 homolog vBCL-2 pada ;2D herpesvirus) untuk memperpanjang hidup sel inang.

Poin Kunci

- Caspase bekerja dalam kaskade inisiator! eksekusi
- p53 menghubungkan checkpoint siklus sel dan apoptosis
- Multiple metode laboratorium tersedia untuk deteksi apoptosis

> Disclaimer: Materi ini untuk tujuan pendidikan. Selalu rujuk buku teks biomedik terkini dan konsultasikan dengan dosen/supervisor.

Daftar Pustaka / Referensi

1. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Molecular Biology of the Cell. Garland Science (2014).
2. Lodish H, Berk A, Kaiser CA, Krieger M, Bretscher A, Ploegh H, Martin KC, Yaffe MB, Amon A. Molecular Cell Biology. W.H. Freeman (2021).
3. Mescher AL. Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas. McGraw-Hill (2018).
4. Elmore S. Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. Toxicologic Pathology (2007).
5. Pucci B, Kasten M, Giordano A. Cell Cycle and Tumorigenesis: Lessons from Retinoblastoma. Seminars in Cancer Biology (2000).
6. Pollard TD, Earnshaw WC, Lippincott-Schwartz J. Cell Biology. Elsevier (2017).
7. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. Cell (2011).
8. Hardin J, Bertonni GP, Kleinsmith LJ. Becker's World of the Cell. Pearson (2017).

Disclaimer / Pernyataan Penting

Materi dalam dokumen ini disusun untuk tujuan pendidikan kedokteran berdasarkan kurikulum SKDI 2012. Informasi klinis harus selalu diverifikasi dengan sumber terkini (pedoman nasional, jurnal terindeks, konsultasi supervisor klinis). Penulis dan Malayan Saintifika tidak bertanggung jawab atas keputusan klinis yang diambil berdasarkan materi ini semata.