



**MODUL MATA KULIAH BIOLOGI SEL  
(NCA 103)**

Topik :

**APOPTOSIS SEL**

DISUSUN OLEH :

Dr. TITTA NOVIANTI, S.Si., M.Biomed.

Universitas  
**Esa Unggul**  
UNIVERSITAS ESA UNGGUL

2020

## APOPTOSIS SEL

### A. Kemampuan Akhir Yang Diharapkan

Setelah mempelajari modul ini, diharapkan mahasiswa mampu :

1. Menjelaskan pengertian apoptosis dan tujuan apoptoss
2. Menganalisis proses apoptosis dan perbedaannya dengan lisis sel

### B. Uraian

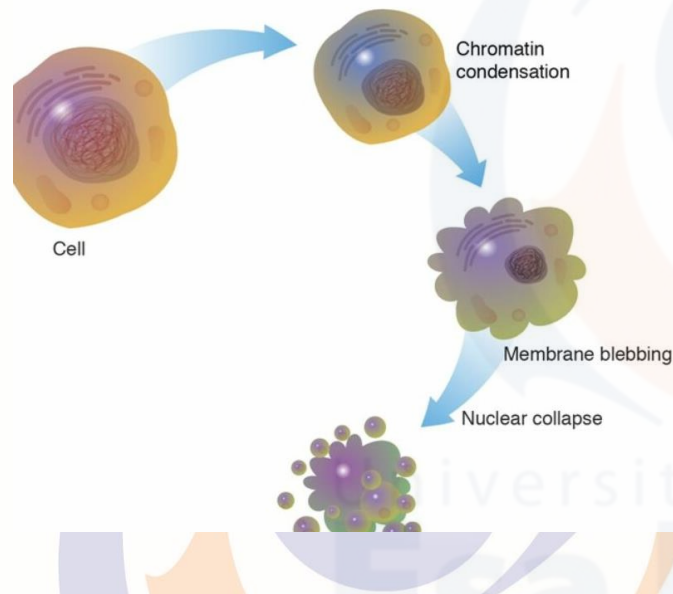
#### 1. Pengertian

Apoptosis adalah kematian sel secara terprogram yang terjadi secara normal selama proses perkembangan dan penuaan semua jaringan tubuh. Apoptosis merupakan mekanisme homeostatis sel untuk memelihara populasi sel dalam jaringan tubuh dan dalam mekanisme pertahanan tubuh. Ada 2 jalur apoptosis yaitu jalur ekstrinsik dan jalur intrinsik. Jalur ekstrinsik melibatkan Fas, sedangkan jalur intrinsik melibatkan sitokrom c yang dirilis dari mitokondria.

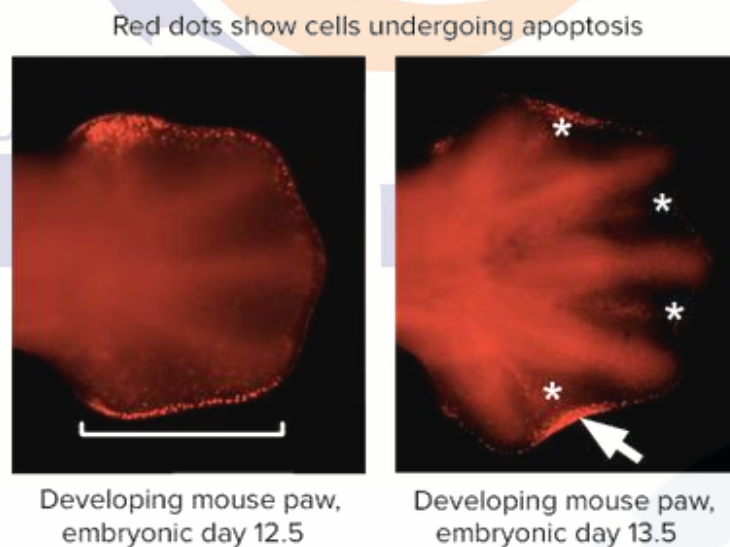
Mitokondria memegang peran kunci dalam proses regulasi kematian sel. Hal ini karena adanya sitokrom c yang berada di space membran mitokondria. Sitokrom c ini dalam keadaan normal tidak boleh keluar dari mitokondria. Perannya penting pada foforilasi oksidatif dari reaksi berantai dalam produksi ATP.

Apoptosis adalah mekanisme kematian sel yang terprogram yang penting dalam berbagai proses biologi. Berbeda dengan nekrosis, yang merupakan bentuk kematian sel sebagai akibat sel yang terluka akut, apoptosis terjadi dalam proses yang diatur sedemikian rupa yang secara umum memberi keuntungan selama siklus kehidupan suatu organisme. Contohnya adalah pada diferensiasi jari manusia selama perkembangan embrio membutuhkan sel-sel di antara jari-jari untuk apoptosis sehingga jari-jari dapat terpisah.

Sejak awal tahun 1990, penelitian mengenai apoptosis berkembang dengan pesat. Penelitian mengenai apoptosis dimulai dengan studi pada *Caenorhabditis elegans*. Cacing dewasa memiliki 1000 sel, di mana selama perkembangannya ada 131 sel yang mati.



Gambar 1. Sel yang mengalami apoptosis



Gambar 2. Perkembangan dan pertumbuhan jari tangan akibat apoptosis

## 2. Peranan apoptosis

Apoptosis memiliki peranan penting dalam fenomena biologis, proses apoptosis yang tidak sempurna dapat menyebabkan timbulnya penyakit yang sangat bervariasi. Terlalu banyak apoptosis menyebabkan sel mengalami kekacauan, sebagaimana terlalu sedikit apoptosis juga menyebabkan proliferasi sel yang tidak terkontrol (kanker).

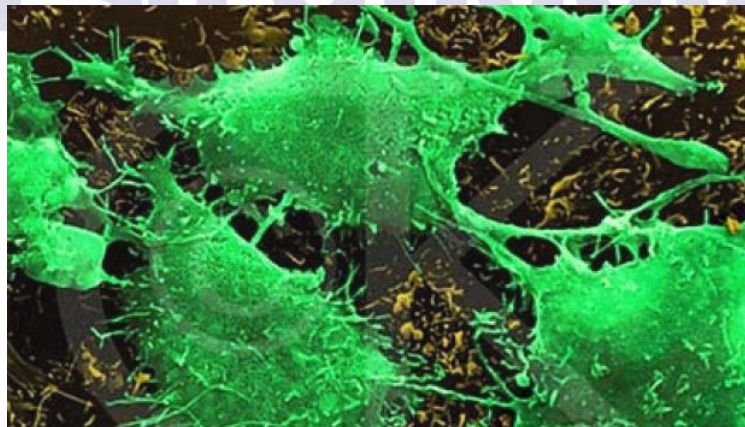
Beberapa contoh penyakit yang ditimbulkan karena apoptosis yang tidak sempurna antara lain:

- a. Penyakit autoimun disebabkan karena sel T/B yang autoreaktif terus menerus.

- b. Neurodegeneration, seperti pada penyakit Alzheimer dan Parkinson, akibat dari apoptosis prematur yang berlebihan pada neuron di otak. Neuron yang tersisa tidak mempunyai kemampuan untuk meregenerasi sel yang hilang.
- c. Stroke iskemik, aliran darah ke bagian-bagian tertentu dari otak dibatasi sehingga dapat menyebabkan kematian sel saraf melalui peningkatan apoptosis.
- d. Kanker, sel tumor kehilangan kemampuannya untuk melaksanakan apoptosis sehingga proliferasi sel meningkat.



Gambar 3. Degeneratif sel saraf pada penderita Alzheimer, karena apoptosis berlebihan



Gambar 4. Sel kanker yang tidak mengalami apoptosis sehingga terus tumbuh dan membelah diri

Apoptosis memiliki fungsi antara lain pada :

- a. Sel yang rusak atau terinfeksi

Apoptosis dapat terjadi secara langsung ketika sel yang rusak tidak bisa diperbaiki lagi atau terinfeksi oleh virus. Keputusan untuk melakukan apoptosis dapat berasal dari sel itu sendiri, dari jaringan di sekitarnya, atau dari sel yang merupakan bagian sistem imun.

Jika kemampuan sel untuk ber-apoptosis rusak atau jika inisiasi apoptosis dihambat, sel yang rusak dapat terus membelah tanpa batas, berkembang menjadi kanker.

b. Respon terhadap stress atau kerusakan DNA

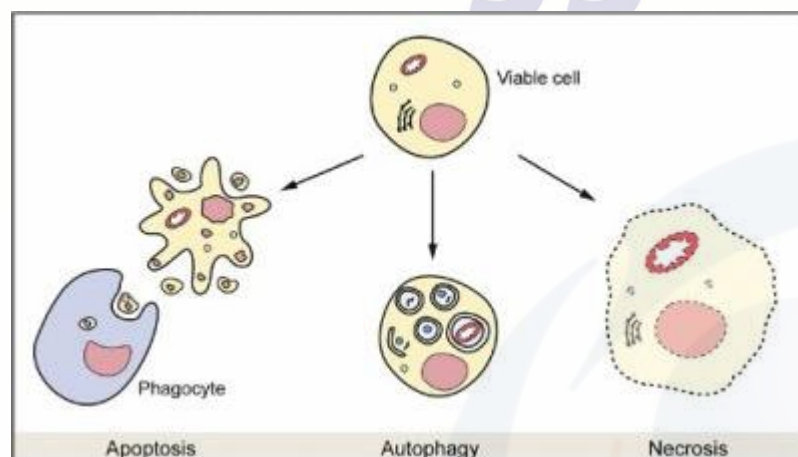
Kondisi stress sebagaimana kerusakan DNA sel yang disebabkan senyawa toksik atau pemaparan sinar ultraviolet atau radiasi ionisasi (sinar gamma atau sinar X), dapat menginduksi sel untuk memulai proses apoptosis. Contohnya pada kerusakan genom dalam inti sel, adanya enzim PARP-1 memacu terjadinya apoptosis. Enzim ini memiliki peranan penting dalam menjaga integritas genom, tetapi aktivasinya secara berlebihan dapat menghabiskan ATP, sehingga dapat mengubah proses kematian sel menjadi nekrosis (kematian sel yang tidak terprogram).

c. Homeostasis

Homeostasis adalah suatu keadaan keseimbangan dalam tubuh organisme yang dibutuhkan organisme hidup untuk menjaga keadaan internalnya dalam batas tertentu. Homeostasis tercapai saat tingkat mitosis (proliferasi) dalam jaringan seimbang dengan kematian sel.

Jika keseimbangan ini terganggu dapat terjadi :

1. sel membelah lebih cepat dari sel mati.
2. sel membelah lebih lambat dari sel mati.



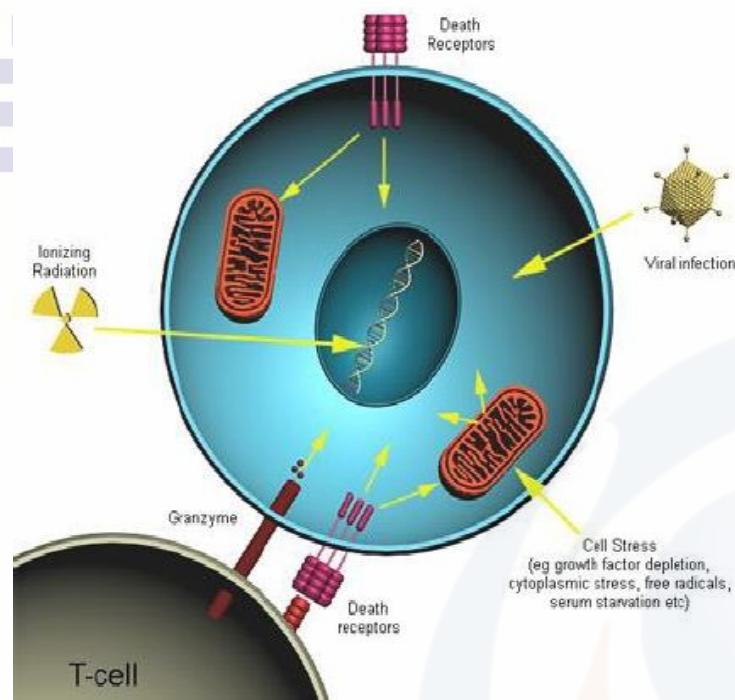
Gambar 5. Perbedaan sel apoptosis dan nekrosis sel

### 3. Signal Penginduksi Apoptosis

Apoptosis tidak memerlukan suatu proses transkripsi atau translasi. Molecular machine yang dibutuhkan untuk kematian sel dianggap mengalami dormansi dan hanya memerlukan aktivasi yang cepat. Signal yang menginduksi apoptosis bisa berasal dari ekstraseluler dan intraseluler. Signal ekstraseluler contohnya hormon. Hormon tiroksin menginduksi apoptosis pada ekor tadpole.

Apoptosis juga bisa dipicu oleh kurangnya signal yang dibutuhkan sel untuk bertahan hidup seperti growth factor. Sel lain, sel berhubungan dengan sel yang berdekatan juga bisa memberikan signal untuk apoptosis. Signal intraseluler misalnya radiasi ionisasi, kerusakan karena oksidasi radikal bebas, dan gangguan pada siklus sel. Kedua jalur penginduksi tersebut bertemu di dalam sel, berubah menjadi famili protein pengeksekusi utama yang dikenal sebagai caspase.

Sel yang berbeda memberikan respon yang berbeda terhadap penginduksi apoptosis. Misalnya sel splenic limfosit akan mengalami apoptosis saat terpapar radiasi ionisasi, sedangkan sel myocytetidak mengalami apoptosis untuk pemaparan yang sama.



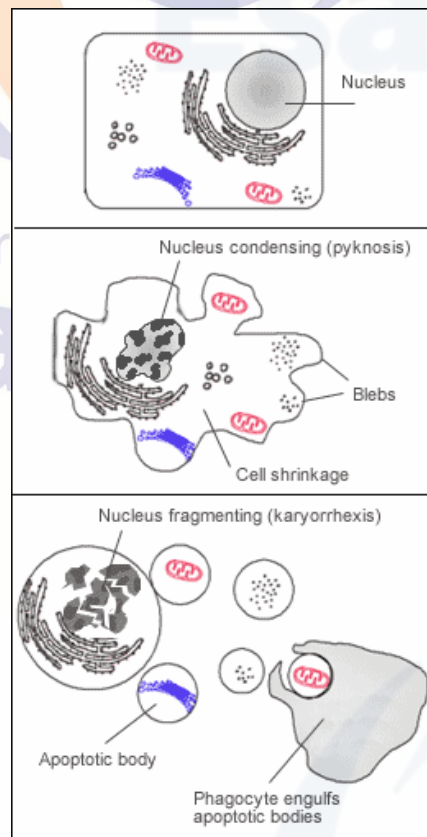
Gambar 6. Beberapa factor penyebab apoptosis

#### 4. Regulator Molekuler dari Apoptosis

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).

Mekanisme apoptosis sangat kompleks dan rumit. Secara garis besarnya apoptosis dibagi menjadi 4 tahap, yaitu :

1. Adanya signal kematian (penginduksi apoptosis).
2. Tahap integrasi atau pengaturan (transduksi signal, induksi gen apoptosis yang berhubungan, dll)
3. Tahap pelaksanaan apoptosis (degradasi DNA, pembongkaran sel, dll)
4. Fagositosis.



Gambar 7. Proses apoptosis dan fagositosis

Perubahan gradien proton menyebabkan oksidasi dan forofilasi di mitokondria perubahan kekuatan ion menyebabkan pembekakan matriks. Karena sisi bagian dalam sangat kusut dan memiliki luas permukaan jauh lebih besar dibanding selaput yang luar, bengkak pada matriks mengarah rusaknya sisi luar, sehingga sitokrom c dan Apaf-1 keluar masuk sitoplasma. Jalur ini biasa diaktifkan dalam respon stimulus letal yang lain seperti pengrusakan DNA, stress oksidatif, dan hipoksia.

Mitochondria mengandung faktor pro-apoptosis seperti sitokrom c dan AIF (apoptosis inducing factors). Keduanya merupakan substrat yang berbahaya, akan tetapi tersimpan aman dalam mitochondria. Saat keduanya dilepaskan ke sitoplasma dapat mengaktifkan jalur aktivasi caspase. Pelepasannya diatur oleh famili Bcl-2 yang terikat dengan mitochondria, yaitu Bax dan Bad. Sitokrom c adalah protein heme yang berperan sebagai pembawa elektron yang larut dalam air dalam fosforilasi oksidatif mitochondria.

Bila terjadi kumputan elektron melalui sitokrom c oksidase atau kompleks IV, adanya perubahan kekuatan ion menyebabkan gelombang matriks. Saat membran dalam mitochondria memiliki permukaan yang lebih luas dibanding membran luar maka gelombang matriks menyebabkan nonspecific inner membrane permeability transition pore terbuka sehingga sitokrom c keluar ke sitoplasma.

Sitokrom c yang keluar ke sitoplasma kemudian berikatan dengan Apaf-1 membentuk CARD (Caspase Recruitment domain). Beberapa CARD bergabung membentuk kompleks apoptosome kemudian mengikat pro-caspase 9 dan mengaktifkannya menjadi caspase 9 (caspase inisiator). Caspase 9 ini akan mengaktifkan procaspase-3 menjadi caspase 3 yang merupakan caspase efektor yang melaksanakan apoptosis.

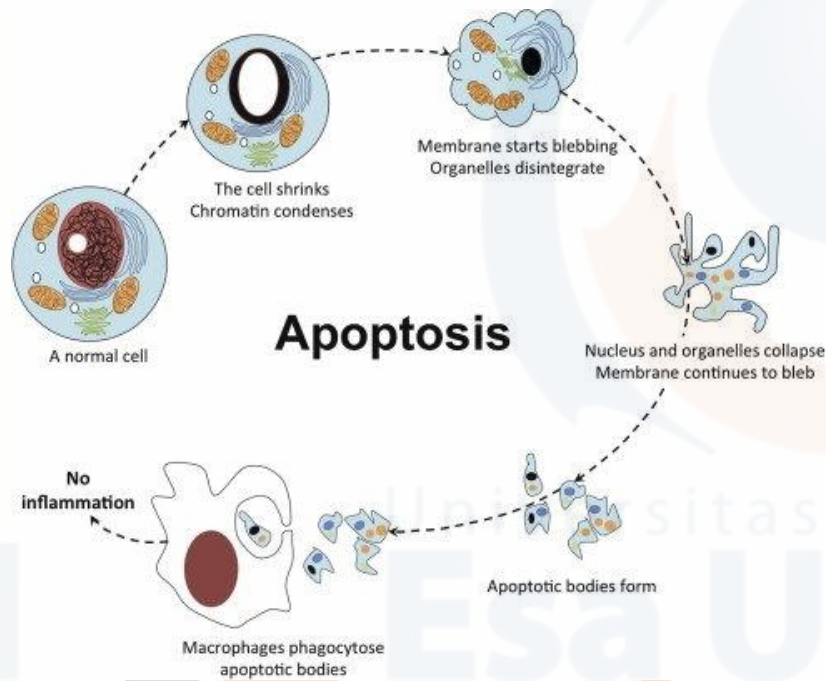
Apoptosis diperantarai oleh famili protease yang disebut caspase, yang diaktifkan melalui proteolisis dari bentuk prekursor inaktifnya (zymogen). Caspase merupakan endoprotease yang memiliki sisi aktif Cys (C) dan membelah pada terminal C pada residu Asp, oleh karena itu dikenal sebagai Caspases (Cys 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.

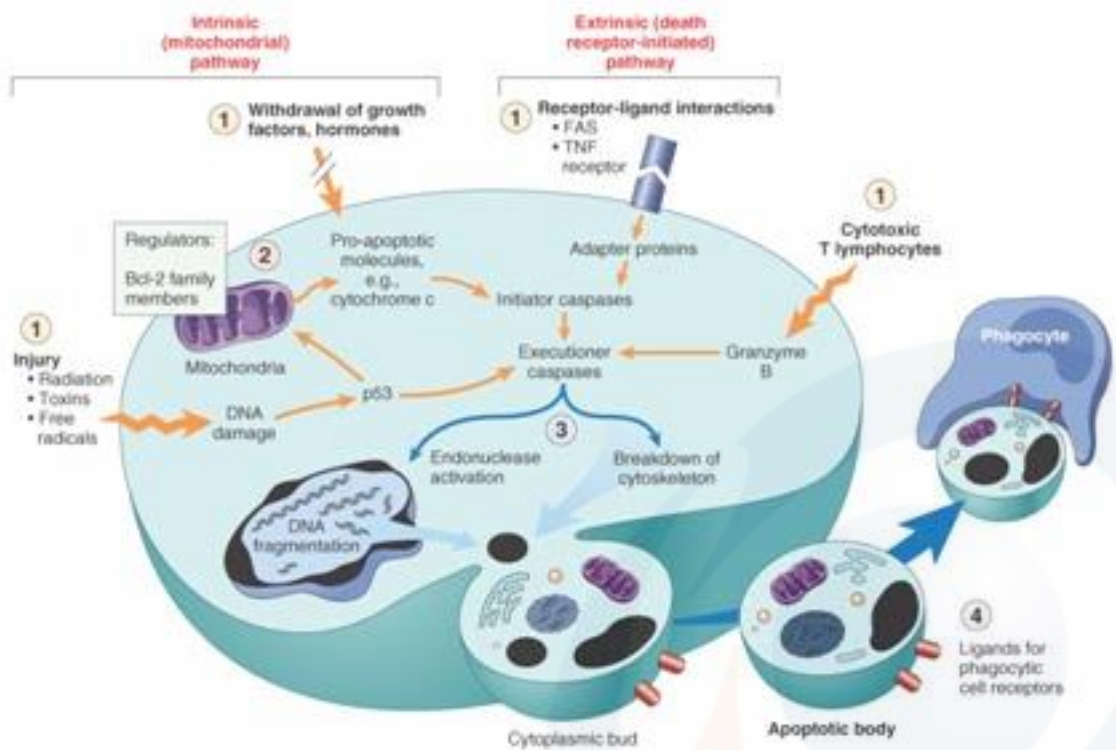
Target Caspase Apoptosis melibatkan:

1. memadatkan inti sel
2. memadatkan dan membagi-bagi sitoplasma ke dalam selaput ikat badan apoptotik
3. rusaknya kromosom ke dalam fragmen yang berisi berbagai nukleosom.





Gambar 8. Proses terjadinya perubahan sel menuju apoptosis



Gambar 9. Proses intrinsic dan ekstrinsik proses apoptosis

#### **4. Masa depan Terapi apoptosis**

##### **a) Apoptosis dan Proliferasi**

Sampai saat ini, karakter kanker yang paling sering digunakan oleh para peneliti dalam memformulasikan upaya kuratif (pengobatan) dan preventif (pencegahan) kanker adalah apoptosis dan proliferasi. Pada kasus kanker, jumlah sel berapoptosis menjadi sangat rendah sedangkan proliferasi selnya melonjak sangat tinggi. Fenomena ini yang oleh peneliti dicoba untuk diubah dengan harapan dapat mengembalikan sel pada kondisi normalnya.

Seperti yang dituliskan dalam artikel review Zeneca Pharmaceuticals, apoptosis ialah proses kematian sel yang terprogram atau proses perusakan yang terkontrol terhadap diri sel itu sendiri yang mana proses tersebut melibatkan sinyal selular yang khusus atau spesifik. Apoptosis memiliki peran yang sangat penting dalam embryogenesis, penggantian jaringan yang rusak, perkembangan sistem imun, dan perlindungan melawan perkembangan tumor (tumorigenesis). Peran penting apoptosis dalam embryogenesis tampak pada setiap jari tangan dan kaki kita yang terpisah dengan sempurna. Apabila apoptosis tidak sempurna, maka jari tangan/kaki kita akan tetap bertautan seperti contoh pada gambar di bawah ini. Terkait dengan apoptosis pada embryogenesis ini, banyak artikel yang menyebutnya dengan “bunuh diri massal”.

Pada kondisi normal, apoptosis akan aktif apabila ada serangan virus atau terkena zat toksik atau yang bersifat racun, yang pastinya sangat membahayakan kesehatan. Dalam rangka penyelamatan sel yang lebih banyak, maka sel yang terinfeksi virus atau yang terkena zat toksik tersebut memilih untuk mengakhiri hidupnya sebab apabila ia bertahan tentunya akan membawa dampak yang lebih buruk. Selain itu, apoptosis terjadi karena ada komunikasi antar sel. Sel yang satu dapat “memberitahukan” pada sel yang lain bahwa apoptosisnya diperlukan untuk menjaga jumlah mereka dalam jaringan yang memang harus selalu “pas”. Maka, matilah sel tersebut demi “keutuhan bersama”.

##### **b) Terapi kanker**

Pada kasus kanker, apoptosis menurun sangat drastis bahkan boleh dikata bahwa sel kanker ini bersifat immortal. Immortalitas kanker disebabkan oleh hilangnya mekanisme DNA repair dalam sel. Dengan tidak adanya kemampuan koreksi DNA sebelum sel tersebut membelah, sel menganggap dirinya layak untuk direplikasi. Checkpoint sudah tak ada artinya lagi di sini, akibatnya sel, walaupun membawa abnormalitas di dalamnya, akan melewati fase-fase dalam siklus sel secara keseluruhan kemudian membelah.

Berseberangan dengan apoptosis, proliferasi pada kasus kanker meningkat sangat tajam. Dengan regulasi sel seperti yang telah disebutkan di atas, proliferasi akan terjadi tak terkendali hingga sel kanker berhasil membentuk klonal (kelompok) yang mana dari klonal tersebut akan ada sel yang lepas dari induknya untuk mencoba “hidup mandiri” dengan “merantau” ke jaringan lain. Jadilah kanker sekunder yang dalam bahasa sehari-hari sering disebut kanker anakan.

Semakin dini kanker ditemukan, semakin besar peluang untuk sembuh. Dari sini kita dapat mengetahui betapa pentingnya regular medical check up itu yakni untuk mengetahui adanya penyakit-penyakit yang barangkali keberadaannya masih belum disadari namun akan membawa efek sangat merugikan di kemudian hari. Upaya penyembuhan (kuratif) kanker menggunakan banyak metode yang antara lain:

1. Kemoterapi : terapi ini menggunakan obat-obatan misalnya saja golongan siklofosamid, methotreksat, dan 5-fluorasil. Pada dasarnya kinerja obat-obatan tersebut sama yaitu menghambat proliferasi sel sehingga sel tidak jadi memperbanyak diri. Kemoterapi bisa diberikan secara tunggal ( satu macam obat saja) atau kombinasi, dengan harapan bahwa sel-sel yang resisten terhadap obat tertentu juga bisa merespon obat yang lain sehingga bisa diperoleh hasil yang lebih baik. Dampaknya pada pasien biasanya rambut rontok, selera makan menurun, rasa lemah dan letih.



Gambar 10. Terapi proton

2. Terapi hormon : terapi ini digunakan untuk jenis kanker yang berkaitan dengan hormon misalnya kanker payudara (berkaitan dengan hormon estrogen) pada wanita dan kanker prostat (berkaitan dengan hormon androgen) pada pria. Terapi hormon pada dasarnya berusaha menghambat sintesis steroid sehingga sel tidak

dapat membelah. Terapi ini membawa dampak negatif bila diaplikasikan pada wanita yang masih dalam usia subur karena dapat menghambat siklus menstruasi.



Gambar 11. Terapi hormone

3. Radioterapi: terapi ini menggunakan sinar-X dengan dosis tertentu sehingga dapat merusak DNA dan “memaksa” sel untuk berapoptosis. Efek negatif yang ditimbulkan hampir sama dengan kemoterapi. Ketiga terapi di atas memiliki kelemahan yang relatif sama. Karena kerjanya yang tidak spesifik, jadilah mereka menyerang agak sporadis pada seluruh sel tanpa bisa membedakan mana yang sel kanker dan mana yang sel normal. Dampak negatif ditimbulkan karena ketakspezifikan ini. Oleh karena itu, para peneliti berusaha mengembangkan metode terapi kanker yang spesifik.



Gambar 12. Radioterapi yang menyebabkan apoptosis pada sel kanker dan sel sehat

4. Terapi proton seperti halnya radioterapi, bekerja dengan cara mengarahkan partikel ion energetik yakni proton menuju tumor sasaran. Partikel proton ini merusak DNA sel sehingga menyebabkan kematian sel tumor. Karena laju pembelahan sel yang tinggi serta kemampuannya menjadi berkurang untuk memperbaiki kerusakan DNA, sel kanker peka terhadap serangan partikel proton ini pada DNA sel kanker.

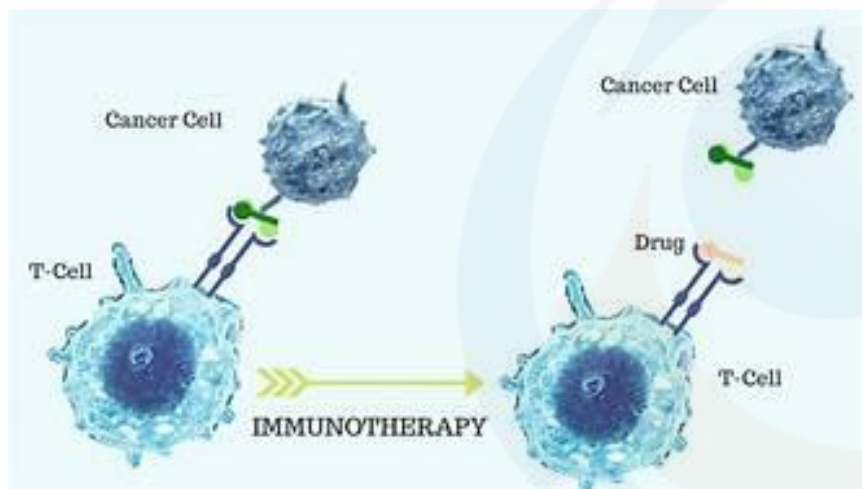


Gambar 13. Terapi proton dengan menggunakan peluru proton untuk apoptosis sel kanker

5. Imunoterapi

Terapi kanker dengan menggunakan imun berlandaskan pemeriksaan imun, yakni fungsi fisiologi sistem imun untuk mengenali dan menghancurkan klonal sel yang telah berubah sifat sebelum sel tersebut tumbuh menjadi tumor serta membunuh sel tumor jika sel tumor tersebut telah terbentuk.

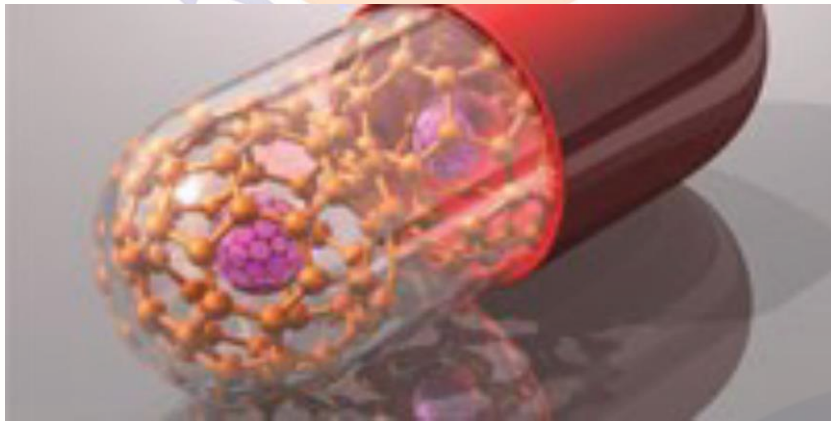
Sistem imun tersusun dari berbagai tipe sel, diantaranya, sel dendrit yang disebut sebagai sel penghadir antigen yang bekerja menangkap antigen dan menunjukkan mereka ke sel-sel lain yang disebut sel efektor (misal, limfosit T sitotoksik). Jika molekul yang hadir “dilabeli” sebagai bahaya, maka sistem imun menyusun respon spesifik untuk menghilangkan bahaya tersebut.



Gambar 11. Imunoterapi yang menyebabkan sel kanker mengalami apoptosis

## 6. Nanomedis

Nanomedis adalah aplikasi medis dari teknologi nano. Ini mencakup bidang semisal transpor obat partikel nano dan aplikasi masa depan yang mungkin dari teknologi nano molekuler dan vaksinologi nano. Masalah saat ini untuk nanomedis, mencakup pemahaman terkait dengan toksik dan dampak lingkungan material skala nano. Partikel nano cadmium selenide (kuantum dot) memancarkan cahaya ketika terpapar cahaya ultra ungu. Ketika diinjeksikan, partikel nano cadmium selenide tersebut menembus sel kanker. Ahli bedah dapat melihat tumor yang berpendar, dan menggunakannya sebagai pemandu untuk pengambilan sel tumor dengan lebih akurat. Chip uji sensor mengandung ribuan kawat nano (nanowire) mampu mendeteksi protein dan biomarker lain yang ditinggalkan sel kanker, memungkinkan pendeteksian dan diagnosis kanker tahap dini dari beberapa tetes sampel darah.



Gambar 12. Nanomedicine

### C. Referensi

Tribelli PM, Lopez NI. 2011. Poly(3-hydroxybutyrate) influences biofilm formation and motility in the novel Antarctic species *Pseudomonas extremaustralis* under cold conditions. *Extremophiles*. DOI: 10.1007/s00792-011-0384-1.

Madigan MT. 2009. *Brock Biology of Microorganisms Twelfth Edition*. Pearson Benjamin Cummings.

Nikiyan H, Vasilchenko A, Deryabin D. 2010. Humidity-Dependent Bacterial Cells Functional Morphometry Investigations Using Atomic Force Microscope. *Int J Microbiol*. Vol 2010. doi:10.1155/2010/704170.

Maier RM, Pepper IL, Gerba CP. 2009. *Environmental Microbiology, 2nd Edition*. Elsevier. hlm. 91.

Marler B. 2010. Clostridium Botulinum (Botulism).

1 [http://www.foodborneillness.com/botulism\\_food\\_poisoning/](http://www.foodborneillness.com/botulism_food_poisoning/).

Universitas  
**Esa Unggul**