DASAR-DASAR

Patobiologi Molekuler

I

APOPTOSIS & ONKOGENESIS

I NYOMAN MANTIK ASTAWA

I NYOMAN MANTIK ASTAWA lahir pada tanggal 19 Oktober 1960. Penulis adalah dosen tetap pada Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Udayana sejak tahun 1988. Pendidikan S1 mula-mula ditempuh pada Program Studi Kedokteran Hewan Universitas Udayana dari tahun 1980–1984 dan berlanjut di Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga, Surabaya (1984–1986). Pendidikan S3 ditempuh di School of Veterinary Studies and Biomedical Sciences, Murdoch University, Perth, Western Australia (1991–1995) di bidang Virologi dan Imunologi.

Saat ini, penulis mengajar mata Kuliah Virologi, Ilmu Penyakit Viral, dan Imunologi di Program S1 dan Pendidikan Profesi Dokter Hewan, FKH Universitas Udayana (Unud) dan mengajar Imunologi Lanjut dan Virologi Molekuler pada Program S2 Ilmu Kedokteran Hewan, FKH Unud. Selain itu, penulis juga mengajar Imunologi Diagnostik pada program S3 Ilmu Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana. Bersama mahasiswa S1, S2, dan S3, penulis juga melakukan penelitian di bidang Virologi, Imunologi dan Biologi Molekuler yang berhubungan dengan penyakit, baik penyakit infeksi maupun non infeksi. Penulis juga aktif melakukan penelitian yang berbasis Patobiologi Molekuler bersama mahasiswa Program S3 Ilmu Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana.

Airlangga University Press
Kampus C Universitas Airlangga
Mulyorejo, Surabaya 60115
Telp. 0031 [illegible]
Fax. 0031 [illegible]
E-mail: [illegible]

Perpustakaan Nasional RI. Data Katalog Dalam Terbitan (KDT)

Astawa, INM.
Dasar-Dasar Patobiologi Molekuler I: Apoptosis & Onkogenesis/I Nyoman Mantik Astawa. -- Surabaya: Airlangga University Press, 2018.
xx, 310 hlm. ; 23 cm

ISBN 978-602-473-026-0

1. Patobiologi Molekular Kanker. I. Judul.

616.994

Penerbit
AIRLANGGA UNIVERSITY PRESS
No. IKAPI: 001/JTI/95
No. APPTI: 001/KTA/APPTI/X/2012
AUP 765.7/07.18 (0.3)
Cover: Eriej Layout: Tahir

Kampus C Unair, Mulyorejo Surabaya 60115
Telp. (031) 5992246, 5992247
Fax. (031) 5992248
E-mail: adm@aup.unair.ac.id

Dicetak oleh:
Pusat Penerbitan dan Percetakan Universitas Airlangga (AUP)
(OC 001/01.18/AUP-BSE)

Cetakan pertama — 2018

Dilarang mengutip dan/atau memperbanyak tanpa izin tertulis dari Penerbit sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apa pun.

Pasal 113 Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta:

(1) Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).

(2) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).

(3) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).

(4) Setiap Orang yang memenuhi unsur sebagaimana dimaksud pada ayat (3) yang dilakukan dalam bentuk pembajakan, dipidana dengan pidana penjara paling lama 10 (sepuluh) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp4.000.000.000,00 (empat miliar rupiah).

DASAR-DASAR

Patobiologi Molekuler

I

APOPTOSIS & ONKOGENESIS

Prof. Drh. I NYOMAN MANTIK ASTAWA, Ph.D.

Airlangga University Press
Pusat Penerbitan dan Percetakan UNAIR

Prakata

Perkembangan pesat biologi molekuler dewasa ini telah memungkinkan penelaahan berbagai penyakit pada manusia dan hewan di tingkat molekuler. Pengetahuan tentang penyakit pada tingkat molekuler berdampak pula pada perkembangan berbagai teknik diagnosis, cara penanganan, dan pengobatan penyakit.

Buku ini mengulas dasar-dasar proses terjadinya penyakit pada tingkat molekuler terutama tentang sel, sistem sinyal dan siklus sel, reparasi DNA, apoptosis dan onkogenesis. Pada dasarnya, buku ini diharapkan dapat memberikan dasar-dasar pengetahuan pada mahasiswa S1, S2, dan S3 biomedik, serta para praktisi medis penelitian. Di samping itu, buku ini merupakan revisi dari edisi sebelumnya yang berjudul "Dasar-Dasar Patobiologi Molekuler". Revisi yang dilakukan meliputi penyuntingan bahasa dan ilustrasi, serta penambahan berbagai hal yang baru sesuai dengan perkembangan ilmu kedokteran yang terjadi dengan cepat. Untuk selanjutnya, buku ini akan diterbitkan berseri dan seri selanjutnya berjudul *Dasar-Dasar Patobiologi Molekuler II: Inflamasi* yang saat ini masih dalam tahap penyusunan.

Seperti edisi sebelumnya, buku ini terdiri atas lima bab, yaitu Bab I tentang sel dan organel, Bab II tentang sistem signal dan siklus sel, Bab II tentang reparasi DNA, Bab IV tentang apoptosis, dan Bab V tentang onkogenesis. Topik yang diulas dalam masih terbatas pada proses molekuler dasar yang berkaitan dengan proses terjadinya penyakit dengan penekanan pada Apoptosis dan Onkogenesis yang keduanya saling berkaitan. Namun, untuk dapat memberikan pemahaman lebih komprehensif pada para pembaca, pengetahuan tentang fungsi sel dan berbagai kerusakan pada tingkat asam nukleat juga dibahas dalam buku ini.

Perkembangan ilmu Biomedis yang begitu cepat menuntut kita semua untuk memahami berbagai perkembangan penyakit sehingga kita tidak tertinggal jauh dari negara lain. Penulis menyadari bahwa ke depannya masih banyak proses molekuler yang perlu diulas, terutama yang berkaitan langsung dengan berbagai penyakit diabetes, aterosklerosis, penyakit infeksi (virus, bakteri, dan parasit), inflamasi, gangguan saraf, dan penyakit lainnya. Karena itu, untuk

menyempurnakan isi buku ini, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun sehingga pada edisi berikutnya isi buku dapat lebih disempurnakan. Akhirnya penulis mengharapkan semoga buku ini bermanfaat bagi yang memerlukannya dan penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu dalam penulisan buku ini.

Denpasar, Maret 2018
Penulis

Daftar Isi

Prakata v
Daftar Gambar xiii
Daftar Tabel xix

Bab 1 Sel dan Organel 1

1.1 Sel dan Strukturnya 1
1.2 Membran Sel 4
1.3 Pertautan antar Sel 6
1.3.1 Jenis Pertautan antar Sel 6
Pertautan Ketat 6
Desmosom 7
Pertautan Celah 7
1.3.2 Molekul Pertautan antar Sel 10
Selektin 10
Kaderin 11
Integrin 12
Superfamili Imunoglobulin 13
Peran Katenin 14
1.3.3. Peran Pertautan Antar Sel dalam Hambatan Kontak 16
1.4 Sistem Transportasi Molekul Intra dan Antar Sel 17
1.4.1 Sistem Transportasi Pasif 18
Osmosis 18
1.4.2 Sistem Transportasi Aktif 19
Pompa Natrium/Kalium 19
Transportasi Vesikula 21
1.5 Sitoplasma dan Organelnya 25
1.5.1 Retikulum Endoplasma 25
1.5.2 Lisosom 26
1.5.3 Ribosom 28

1.5.4 Vakuola dan Vesikula 28
1.5.5 Aparat Golgi 29
1.5.6 Mitokondria 31
1.6 Sitoskeleton 33
1.6.1 Mikrofilamen 34
1.6.2 Filamen Intermediet 34
1.6.3 Mikrotubulus 35
1.6.4 Sentrosom dan Sentriol 36
1.6.5 Silia dan Flagela 37
1.7 Nukleus dan Nukleolus 38
1.8 Kromosom, Kromatin, DNA, dan Gen 40
1.9 Transkripsi dan Translasi Gen 40
1.9.1 Protein Regulator Transkripsi 42
Motif *Zinc Finger* 42
Motif *Leucine Zipper* 44
Motif *helix-turn-helix* (HTH) 44
Motif α-*helix loop* α-*helix* 45
1.9.2 Pengaturan Transkripsi oleh Protein Regulator 47
Operon Induksi 49
Operon Represi 50
Pengaturan Transkripsi pada Sel Eukariot 51
Translasi mRNA menjadi Protein 52
Daftar Pustaka 55

Bab 2 Sistem Sinyal dan Siklus Sel 61

2.1 Gambaran Umum Siklus Sel 61
2.1.1 Fase Interfase 62
2.1.2 Fase Mitosis 63
Profase 63
Metafase 64
Anafase 64
Telofase 64
Sitokinesis 65
2.2 Faktor Pemicu dan Penghambat Pembelahan Sel 66
2.2.1 Faktor Pemicu Pembelahan Sel 66

2.2.2 Reseptor Faktor Pertumbuhan 68
2.2.3 Faktor Penghambat Pembelahan Sel 69
2.3 Enzim Kinase dan Fosfatase 69
2.3.1 Protein Kinase A 70
2.3.2 Protein Kinase B 71
2.3.3 Protein Kinase C dan CAM-K 72
2.3.4 Protein Kinase G 74
2.3.5 *Cyclin Dependent Kinase* 76
Kerja CDK 76
Penghambat Kerja CDK 78
Siklin Virus 78
2.3.6 Fosfatase 78
2.4 Sistem Sinyal Pemicu dan Penghambat Pembelahan Sel 79
2.4.1 Jalur Sistem Sinyal MAPK 79
Fungsi MAPK dalam Inti Sel 85
Pengaturan Faktor Transkripsi oleh Faktor Stres 86
2.4.2 Jalur Sistem Sinyal PI3K 87
Peran PI3K dalam Onkogenesis 93
Pengaturan Apoptosis 93
Pengaturan Sinyal Insulin 95
2.4.3 Jalur Sistem Sinyal Wnt 96
Jalur Wnt/β-katenin 98
Jalur Wnt Nonkanonikal PCP 100
Jalur Wnt Nonkanonikal Kalsium 101
Perannya dalam Proliferasi dan Diferensiasi Sel 102
Perannya sebagai Pemicu Kanker 102
2.4.4 Jalur Sistem Sinyal TGF-β 103
2.4.5 Jalur Sistem Sinyal JAK-STAT 107
2.5 Transduksi Sinyal Pemicu Proliferasi Sel 109
2.6 Replikasi DNA dan Pengaturannya 113
2.6.1 Persiapan Replikasi DNA 113
2.6.2 Sintesis DNA dan Penghentiannya 115
2.7 Transduksi Sinyal Pengatur Mitosis dan Sitokinesis 118
2.7.1 Peran Siklin, CDK, dan Penghambatnya 118
2.7.2 Mekanisme Molekuler Mitosis dan Sitokinesis 120
Daftar Pustaka 124

Bab 3 Reparasi DNA 137

3.1 Struktur DNA 137
3.2 Kerusakan DNA dan Penyebabnya 139
3.2.1 Depurinasi, Deaminasi, Alkilasi, dan Oksidasi Basa 142
3.2.2 Dimer Pirimidin 145
3.2.3 Patahan Untai DNA 146
3.3 Respons Umum Sel atas Kerusakan DNA 146
3.3.1 Aktivasi Sistem Cekpoin dan Penjedaan Siklus Sel .. 146
3.3.2 Pengembalian Siklus Sel Pasca Reparasi DNA 149
3.4 Reparasi DNA 150
3.4.1 Reparasi Langsung 151
3.4.2 Reparasi Eksisi Basa 152
3.4.3 Reparasi Eksisi Nukleotida 153
3.4.4 Reparasi Pasangan Basa Timpang 156
3.4.5 Reparasi Garpu Replikasi DNA yang Terhenti 161
3.4.6 Reparasi DNA melalui Rekombinasi Homolog 165
3.4.7 Penyambungan Ujung DNA secara Nonhomolog .. 169
Pemrosesan akhir 172
Daftar Pustaka 173

Bab 4 Apoptosis 179

4.1 Faktor Pemicu Apoptosis 180
4.1.1 Apoptosis yang Dipicu oleh Reseptor TNF 180
4.1.2 Peran Reseptor Kematian dan Ligannya 181
4.2 Enzim Kaspase 183
4.3 Aktivasi Kaspase 186
4.3.1 Peran *Death Inducing Signal Complex* 187
4.3.2 Peran PIDDsom 188
4.3.3 Peran Apoptosom 189
4.3.4 Peran Inflamasom 190
4.4 Penghambat Aktivitas Kaspase 192
4.5 Mekanisme Apoptosis 192
4.5.1 Peran Mitokondria 194
4.5.2 Peran Protein Keluarga Bcl-2 194
4.5.3 Apoptosis Jalur Ekstrinsik 196

4.5.4 Apoptosis Jalur Intrinsik 198
4.5.5 Apoptosis Jalur Perforin/Granzyme 201
4.5.6 Kerja Kaspase Eksekusioner 203
4 5.7 Peran Endo G Nuklease 205
4.5.8 Anoikis 206
4.6 Inflamasi, Apoptosis, Nekroptosis, dan Nekrosis 208
4.7 Peran Apoptosis dalam Penyakit 211
Daftar Pustaka 211

Bab 5 Onkogenesis 221

5.1 Tumorogenesis dan Karsinogenesis 221
5.1.1 Perubahan Sel Normal menjadi Sel Tumor 222
5.1.2 Tahapan Karsinogenesis 223
5.2 Faktor Genetik Pemicu Kanker 225
5.2.1 Perubahan Epigenetik 226
5.3 Sifat-sifat Sel Kanker 229
5.3.1 Imortalitas 229
5.3.2 Ketergantungan pada Faktor Pertumbuhan yang Menurun 231
5.3.3 Metastasis 231
Perubahan fenotipe sel epitel menjadi sel mesenkim .. 232
Sifat-sifat sel epitel dalam jaringan 234
Faktor pengatur EMT onkogenik 235
Peran *Matrix Metalloproteinase* 237
Perubahan Ikatan antar Sel pada EMT 238
5.3.4 Hilangnya Kontrol Siklus Sel 239
5.3.5 Ketahanan terhadap Apoptosis yang Meningkat 242
5.3.6 Instabilitas Genetik yang Meningkat 242
5.3.7 Angiogenesis 243
5.4 Peran Protoonkogen dalam Karsinogenesis 244
5.4.1 Gen Faktor Pertumbuhan dan Reseptornya 245
5.4.2 Gen Penyandi G-Protein 246
5.4.3 Serin/Treonine Kinase 248
5.4.4 Tirosin Kinase bukan Reseptor 250
5.4.5 Faktor Transkripsi 252

5.5 Peran Gen Supresor Tumor 253
5.5.1 Retinoblastoma..... 254
5.5.2 Protein p53..... 255
5.5.3 *Adenomatous Polyposis Coli* 256
5.5.4 PTEN 258
5.5.5 *Transforming Growth Factor*-β..... 259
TGF-β sebagai supresor tumor 260
TGF-β sebagai pemicu karsinogenesis..... 261
5.6 Peran Virus dalam Onkogenesis 263
5.6.1 Onkogenesis pada Infeksi Virus..... 264
5.6.2 Peran LTR Gen Retrovirus pada Onkogenesis 265
5.6.3 Virus yang Menginduksi Onkogenesis..... 266
Daftar Pustaka..... 268
Glosarium..... 277
Indeks..... 301

Daftar Gambar

Gambar 1.1 Berbagai jenis sel yang ditemukan pada hewan mamalia.... 2
Gambar 1.2 Struktur sel eukariot hewan mamalia..... 4
Gambar 1.3 Struktur lipid dua lapis pada membran sel. 5
Gambar 1.4 Struktur pertautan ketat antar sel yang tersusun atas berbagai molekul adesi (okludin, klaudin dan JAM) dan protein plak keluarga *zonula occluden* (ZO)..... 7
Gambar 1.5 Desmosom dan molekul penyusunnya 8
Gambar 1.6 Struktur pertautan celah..... 9
Gambar 1.7 Ilustrasi pertautan sel epitel usus yang terdiri atas pertautan ketat, pertautan celah dan desmosom..... 9
Gambar 1.8 Contoh ikatan selektin dengan ligannya melalui molekul oligosakarida 10
Gambar 1.9 Struktur dan fungsi kaderin 11
Gambar 1.10 Struktur dan fungsi integrin..... 12
Gambar 1.11 Peran VCAM, ICAM, dan molekul adesi lainnya dalam migrasi leukosit ke jaringan..... 14
Gambar 1.12 Ikatan molekul dimer kaderin dengan katenin yang menghubungkannya dengan sitoskeleton aktin melalui molekul α- dan β-katenin..... 15
Gambar 1.13 Sistem sinyal kontak antar sel yang menghambat proliferasi sel 17
Gambar 1.14 Sistem transportasi pasif berdasarkan tekanan osmosis dan efeknya terhadap sel darah merah 19
Gambar 1.15 Model urutan kerja sistem pompa natrium/kalium..... 20
Gambar 1.16 Skema kerja pompa Kalium-Natrium 21
Gambar 1.17 Fagositosis dan pinositosis 22
Gambar 1.18 Endositosis virus berperantara reseptornya pada permukaan sel 23
Gambar 1.19 Mekanisme eksositosis dalam pengeluaran senyawa dari dalam ke luar sel..... 24

Gambar 1.20 Retikulum endoplasma kasar 25
Gambar 1.21 Peran lisosom dalam digesti partikel mitokondria (autofagi) dan fagositosis 27
Gambar 1.22 Struktur ribosom yang terdiri atas dua subunit yaitu subunit besar (atas) dan subunit kecil (bawah) 28
Gambar 1.24 Peran retikulum endoplasma dan aparat Golgi dalam pembentukan lisosom dan modifikasi protein 30
Gambar 1.23 Struktur dan fungsi aparat Golgi 30
Gambar 1.25 Struktur mitokondria 32
Gambar 1.26 Struktur dan komponen penyusun sitoskeleton 33
Gambar 1.27 Mikrofilamen 34
Gambar 1.28 Struktur Filamen Intermediet 35
Gambar 1.29 Struktur mikrotubulus dan subunit penyusunnya 36
Gambar 1.30 Struktur Sentriol 37
Gambar 1.32 Struktur internal flagela pada sperma manusia 38
Gambar 1.31 Struktur dasar silia/flagella 38
Gambar 1.33 Nukleus dan selaput penutupnya 39
Gambar. 1.34 Struktur kromosom dan kromatin 41
Gambar 1.35 Tahapan transkripsi DNA menjadi mRNA 42
Gambar 1.36 Protein regulator transkripsi dengan motif *zinc finger* 44
Gambar 1.37 Dimer protein regulator transkripsi dengan motif *leucine zipper* yang berikatan dengan DNA 45
Gambar 1.38 Ikatan protein motif *helix–turn–helix* dengan DNA 46
Gambar 1.39 Dimer protein dengan motif *helix–loop–helix* yang berikatan dengan DNA 46
Gambar 1.40 Skema operon induksi dan represi 48
Gambar 1.41 *Lac-operon* pada *E. coli* 49
Gambar 1.42 Skema kerja trp operon 50
Gambar 1.43 Skema pengaturan transkripsi pada sel eukariot 52
Gambar 1.44 Proses transkripsi dan translasi sel eukariot 54
Gambar 2.1 Fase siklus sel 62
Gambar 2.2 Fase pembelahan sel secara mitosis 65
Gambar 2.3 Peran protein kinase A (PKA) dalam aktivasi reseptor glukagon 71
Gambar 2.4 Sistem sinyal PI3K yang melibatkan enzim PKB/Akt 72
Gambar 2.5. Jalur sistem sinyal yang melibatkan enzim PKC 73

Gambar 2.6 Sistem sinyal PKG yang melibatkan c-GMP pada sel otot dan adiposit 75
Gambar 2.7 Keragaman fungsional enzim *Cyclin-dependent Kinase* (CDK) dalam pengaturan siklus sel 77
Gambar 2.8 Jalur sistem sinyal MAPK 81
Gambar 2.9 Aktivasi sistem sinyal MAPK oleh mitogen ekstra sel, seperti faktor pertumbuhan 82
Gambar 2.10 Jalur sistem sinyal JNK yang dipicu oleh stres oksidatif, inflamasi dan hipoksia 83
Gambar 2.11 Jalur sistem sinyal p38 84
Gambar 2.12 Aktivasi jalur PI3K dan dampaknya pada aktivitas sel 89
Gambar 2.13 Sistem sinyal PI3K klas I 91
Gambar 2.14. Sistem sinyal PI3K klas II dan III. Enzim PI3K klas II dan klas III mengubah PI menjadi PIP 92
Gambar 2.15 Jalur sistem sinyal PI3K dalam pengaturan apoptosis melalui jalur mitokondria 94
Gambar 2.16 Peran jalur PI3K dalam pengaturan insulin dan metabolisme glukosa 96
Gambar 2.17 Domain pada protein Dsh yang berperan dalam perekrutan berbagai protein 98
Gambar 2.18 Jalur sistem sinyal Wnt/β-katenin 99
Gambar 2.19 Jalur sistem sinyal Wnt nonkanonikal (*planar cell polarity*/ PCP) 100
Gambar 2.20 Jalur sistem sinyal Wnt nonkanonikal kalsium 102
Gambar 2.21 Kerja sistem sinyal TGF-β terhadap berbagai aktivitas sel 105
Gambar 2.22 Sistem sinyal TGF-β yang menghambat proliferasi sel 106
Gambar 2.23 Peran TGF-β dalam proliferasi sel mesenkim pemicu fibrosis pada proses inflamasi kronis 106
Gambar 2.24 Jalur sistem sinyal JAK-STAT 108
Gambar 2.25 Sistem sinyal ERK1/2 dan Wnt sebagai pemicu proliferasi sel 110
Gambar 2.26 Peran pRb dan E2F dalam pengaturan siklus sel 112
Gambar 2.27 Pembentukan replisom yang berfungsi untuk merintis replikasi DNA 114
Gambar 2.29 Garpu replikasi DNA 116

Gambar 2.28 Pembentukan garpu replikasi DNA pada berbagai titik ORI .. 116
Gambar 2.30 Struktur kohesin yang menyatukan 2 untai kromatid 117
Gambar 2.31 Grafik molekul ekspresi siklin dan CDK serta perannya dalam pengaturan siklus sel pada sel kamir 119
Gambar 2.32 Molekul yang terlibat dalam siklus dan sistem sinyal sel pada hewan mamalia 121
Gambar 2.33 Rangkungan siklus sel dan berbagai protein yang terlibat dalam pembelahan sel 122
Gambar 3.1 Struktur dan bentuk nukleotida serta ikatan hidrogen antara A dan T serta G dan C pada molekul DNA 137
Gambar 3.2 Model DNA heliks ganda yang terbentuk oleh pasangan nukleotida 138
Gambar 3.3 Struktur kromatin dan kromosom yang tersusun atas DNA heliks ganda dan histon..... 140
Gambar 3.4 Metilasi dan Asetilasi gen 140
Gambar 3.5 Kerusakan DNA yang disebabkan oleh berbagai faktor perusak DNA..... 142
Gambar 3.6 Depurinasi, deaminasi, oksidasi dan alkilasi basa yang bersifat mutagenik pada DNA 144
Gambar. 3.7 Dimer pirimidin yang disebabkan oleh sinar ultraviolet..... 145
Gambar 3.8 Patahan pada salah satu atau kedua untai dalam molekul DNA heliks ganda 145
Gambar 3.9 Aktivasi sistem cek poin G2 pada kerusakan DNA 148
Gambar 3.10 Pengembalian siklus sel pada fase G2 setelah reparasi DNA..... 149
Gambar 3.11 Reparasi langsung lesi DNA yang disebabkan oleh dimer timin 151
Gambar 3.12 Skema reparasi eksisi basa pada sel mamalia 152
Gambar 3.13 Reparasi eksisi nukleotida pada sel prokariot 154
Gambar 3.14 Mekanisme molekuler reparasi DNA melalui GG-NER dan TC-NER pada sel mamalia..... 155
Gambar 3.15 Reparasi basa timpang pada *Escherichia coli*..... 157
Gambar 3.16 Reparasi basa timpang pada sel mamalia..... 159
Gambar 3.17 Reaktivasi garpu replikasi yang terhenti melalui pertukaran acuan pada sel eukariot dalam dua model, yaitu model struktur kaki ayam (A) dan model simpang empat (B) 160

Gambar 3.18 Reaktivasi garpu replikasi melalui rekombinasi homolog... 162
Gambar 3.19 Reaktivasi garpu replikasi yang berhenti karena patahan DNA pada sel mamalia 164
Gambar 3.20 Skema reparasi patahan DNA pada kedua untai heliks ganda melalui rekombinasi homolog..... 168
Gambar 3.21 Penyambungan ujung patahan DNA dengan penyambungan secara nonhomolog 171
Gambar 4.1 Peran TNFR-1, FAS dan DcR dalam apoptosis dan inflamasi..... 183
Gambar 4.2 Struktur prokaspase inisiator yang memiliki CARD (kaspase-2 dan 3) atau dua DED (kaspase-8) 185
Gambar 4.3 Diagram tetramerisasi dan aktivasi prokaspase-8..... 186
Gambar 4.4 Diagram aktivasi kaspase inisiator melalui pembentukan DISC 188
Gambar 4.5 PIDDsom dan komponen penyusunnya 189
Gambar 4.6 Apoptosom dan komponen penyusunnya 189
Gambar 4.7 Aktivasi kaspase melalui inflamasom 191
Gambar 4.8 Perubahan morfologi sel yang mengalami apoptosis..... 193
Gambar 4.9 Peran mitokondria dalam apoptosis 194
Gambar 4.10 Protein keluarga Bcl-2 yang terlibat dalam pengaturan apoptosis dan kehidupan sel..... 195
Gambar 4.11 Skema hubungan kerja ketiga kelompok protein keluarga Bcl-2 196
Gambar 4.12 Skema kerja apoptosis jalur ekstrinsik..... 197
Gambar 4.13 Skema kerja p53 dalam memicu apoptosis..... 198
Gambar 4.14 Molekul yang terlibat dalam apoptosis sel akibat kerusakan DNA..... 199
Gambar 4.15 Apoptosis jalur intrinsik yang dipicu oleh kerusakan DNA.. 200
Gambar 4.16 Model cara kerja apoptosis jalur Granzyme B 202
Gambar 4.17 Fragmentasi internukleosom dari DNA selama proses apoptosis 204
Gambar 4.18 Aktivasi Bcl-2 proapoptosis yang memicu pelepasan mediator apoptosis dari mitokondria 206
Gambar 4.19 Ikatan integrin dengan matriks ekstrasel yang mengaktifkan sistem sinyal pro kehidupan sel 207

Gambar 4.20 Apoptosis yang dipicu oleh lepasnya ikatan integrin dengan ligannya dalam matriks ekstrasel 208
Gambar 4.21 Kematian dan proliferasi sel yang diaktivasi oleh TNF dan reseptornya 209
Gambar 4.22 Perbandingan perubahan morfologi sel yang mati dengan cara apoptosis dan nekrosis 210
Gambar 5.1 Model Perkembangan genetik karsinoma kolon 222
Gambar 5.2 Perkembangan sel tumor menjadi sel kanker 223
Gambar 5.3 Tahapan perkembangan kanker kulit pada tikus percobaan 224
Gambar 5.4 Modifikasi histon yang memengaruhi ekspresi gen 228
Gambar 5.5 Pengaturan panjang telomer oleh enzim telomerase 230
Gambar 5.6 Tahapan metastasis pada kanker 232
Gambar 5.7 Transisi Epitel-mesenkim yang mengubah sel epitel menjadi berbagai jenis sel mesenkim..... 233
Gambar 5.8 Peran berbagai sistem sinyal dalam EMT dan metastasis sel kanker 238
Gambar 5.9 Perubahan ekspresi berbagai molekul adesi pada EMT dan MET 239
Gambar 5.10 Diagram kerja siklin dalam mengatur siklus sel 241
Gambar 5.11 Peran VEGF dalam angiogenesis kanker..... 244
Gambar 5.12 Aktivasi reseptor pertumbuhan oleh mitogen (faktor pertumbuhan) 246
Gambar 5.13 Pengaturan protein Ras oleh GEF dan GAP..... 247
Gambar 5.14 Peran jalur sistem sinyal PI3K/Akt dalam karsinogenesis.. 249
Gambar 5.15 Kromosom Philadelphia dan perannya dalam leukemia 251
Gambar 5.16 Model sistem sinyal Wnt/β-katenin pada sel normal dan sel kanker 257
Gambar 5.17 PTEN dan perannya dalam pembentukan sel kanker..... 259
Gambar 5.18 Peran LTR dalam onkogenesis retrovirus..... 266

Daftar Tabel

Tabel 1.1 Sandi genetik dan asam amino yang disandinya..... 43
Tabel 1.2 Sekuen DNA yang diikat oleh berbagai protein regulator transkripsi..... 47
Tabel 1.3 Beberapa contoh kodon pada DNA, kodon pada mRNA dan antikodon pada tRNA, serta asam amino yang disandinya..... 53
Tabel 2.1 Rangkuman Fase dan stadium pembelahan sel 66
Tabel 2.2 Fungsi faktor pertumbuhan terpenting dalam tubuh 68
Tabel 2.3 Pasangan siklin dan *cyclin dependent kinase* (CDK) yang terlibat dalam siklus sel..... 77
Tabel 2.4 Komponen sistem sinyal Wnt/ β-katenin 99
Tabel 4.1 Kaspase yang terlibat dalam apoptosis dan inflamasi 184
Tabel 4.2 Profil ikatan di antara protein keluarga Bcl-2 196
Tabel 5.1 Gen supresor tumor yang sering memicu kanker pada manusia 254
Tabel 5.2 Mutasi dan delesi sistem sinyal TGF-β 262
Tabel 5.3 Virus pemicu tumor pada manusia..... 268