

MEKANISME REGULASI SEL*Cell Regulation Mechanisms***Suharni¹, Nurul Afifa², Shafa Aqila³****^{1,2,3}Universitas Baiturrahmah, Indonesia****Email: Suharni@fk.unbrah.ac.id****Abstract**

The cell cycle is a fundamental biological process that regulates growth, DNA replication, and cell division in a coordinated manner. Cell cycle regulation plays a crucial role in maintaining tissue homeostasis, genome stability, and preventing uncontrolled cell proliferation. Disruptions in cell cycle regulatory mechanisms are known to contribute to various diseases, particularly cancer, through the loss of checkpoint control and excessive activation of proliferation pathways. Therefore, studying cell cycle regulatory mechanisms is crucial to strengthen biological understanding and its clinical implications in the development of molecularly targeted therapies. This study employed a literature review method with a descriptive-analytical approach. Data were obtained from international scientific articles published in reputable databases and analyzed qualitatively to examine the molecular mechanisms of cell cycle regulation, the role of cyclin-CDK complexes, checkpoint systems, CDK inhibitors, and their association with physiological and pathological conditions. The results indicate that cell cycle regulation is primarily controlled by the activity of cyclin-CDK complexes, which operate in a phase-specific and coordinated manner. Checkpoint systems at the G1/S, G2/M transitions, and spindle assembly function as surveillance mechanisms to ensure accurate DNA replication and chromosome division. Regulatory pathways such as Rb-E2F and p53 play a crucial role in arresting the cell cycle upon DNA damage or cellular stress. Furthermore, it has been discovered that the ubiquitin-proteasome-based protein degradation system also plays a role in regulating the stability of cell cycle regulators, thus refining the classical regulatory model that previously focused solely on cyclin-CDK activation. Cell cycle regulation is a highly controlled, dynamic, and integrated biological process, with cyclin-CDK complexes and checkpoint systems playing a central role in determining the continuation of cell proliferation. A comprehensive understanding of these regulatory mechanisms provides a crucial contribution to the development of therapeutic strategies, particularly in the treatment of cancer and other proliferative disorders, through approaches based on cell cycle pathway control.

Keywords: Cell cycle, Cyclins, CDKs, Molecular regulation, cancer.

Abstrak

Siklus sel merupakan proses biologis fundamental yang mengatur pertumbuhan, replikasi DNA, dan pembelahan sel secara terkoordinasi. Regulasi siklus sel berperan penting dalam menjaga homeostasis jaringan, kestabilan genom, serta mencegah proliferasi sel yang tidak terkendali. Gangguan pada mekanisme regulasi siklus sel diketahui berkontribusi terhadap berbagai penyakit, terutama kanker, melalui hilangnya kontrol checkpoint dan aktivasi berlebihan jalur proliferasi. Oleh karena itu, kajian mengenai mekanisme regulasi siklus sel menjadi penting untuk memperkuat pemahaman biologis serta implikasi klinisnya dalam pengembangan terapi berbasis target molekuler. Penelitian ini menggunakan metode studi literatur dengan pendekatan deskriptif-analitis. Data diperoleh dari artikel ilmiah internasional yang dipublikasikan pada basis data

bereputasi dan dianalisis secara kualitatif untuk mengkaji mekanisme molekuler regulasi siklus sel, peran kompleks siklin-CDK, sistem checkpoint, inhibitor CDK, serta keterkaitannya dengan kondisi fisiologis dan patologis. Hasil kajian menunjukkan bahwa regulasi siklus sel dikendalikan secara utama oleh aktivitas kompleks siklin-CDK yang bekerja secara fase-spesifik dan terkoordinasi. Sistem checkpoint pada transisi G1/S, G2/M, dan spindle assembly berfungsi sebagai mekanisme pengawasan untuk memastikan replikasi DNA dan pembelahan kromosom berlangsung akurat. Jalur regulator seperti Rb-E2F dan p53 berperan penting dalam menghentikan siklus sel ketika terjadi kerusakan DNA atau stres seluler. Selain itu, ditemukan bahwa sistem degradasi protein berbasis ubiquitin-proteasome turut berperan dalam mengatur stabilitas regulator siklus sel, sehingga memperhalus model regulasi klasik yang sebelumnya hanya berfokus pada aktivasi siklin-CDK. Regulasi siklus sel merupakan proses biologis yang sangat terkontrol, dinamis, dan terintegrasi, dengan peran sentral kompleks siklin-CDK dan sistem checkpoint dalam menentukan kelanjutan proliferasi sel. Pemahaman yang komprehensif mengenai mekanisme regulasi ini memberikan kontribusi penting bagi pengembangan strategi terapeutik, khususnya dalam penanganan kanker dan gangguan proliferasi lainnya, melalui pendekatan berbasis pengendalian jalur siklus sel.

Kata Kunci : Siklus sel, Cyclin, CDK, Regulasi molekuler, kanker.

PENDAHULUAN

Siklus sel merupakan rangkaian peristiwa yang memungkinkan sel tumbuh, mereplikasi DNA, dan membelah menjadi dua sel anak secara identik. Keakuratan proses ini krusial untuk mempertahankan *homeostasis* jaringan dan mencegah transformasi maligna. Regulasi mekanisme ini melibatkan *checkpoint* sel, kompleks *cyclin-CDK*, serta jalur sinyal yang sensitif terhadap kerusakan DNA dan kondisi fisiologis.^{1,2}

Pembelahan sel yang berlangsung tanpa kontrol dapat menyebabkan akumulasi kesalahan genetik dan instabilitas genom. Oleh karena itu, setiap fase dalam siklus sel dilengkapi dengan mekanisme pengawasan ketat yang memastikan bahwa replikasi DNA berlangsung sempurna sebelum sel memasuki fase pembelahan. Ketidakseimbangan dalam regulasi ini berpotensi menimbulkan mutasi permanen, aberasi kromosom, hingga transformasi sel normal menjadi sel kanker.²

Secara konseptual, regulasi siklus sel modern dipahami bukan sebagai mekanisme “saklar hidup-mati” (ON/OFF), melainkan sebagai jaringan sinyal kompleks yang mengintegrasikan berbagai faktor, termasuk ketersediaan nutrisi, faktor pertumbuhan eksternal, integritas DNA, stres oksidatif, serta status metabolik sel. Integrasi sinyal ini memungkinkan sel untuk mengambil keputusan proliferasi secara adaptif, apakah melanjutkan pembelahan, menghentikan sementara siklus untuk perbaikan DNA, memasuki fase istirahat (G0), atau bahkan mengaktifkan mekanisme kematian sel terprogram (apoptosis).³

Kemajuan penelitian dalam dua dekade terakhir menunjukkan bahwa regulasi siklus sel melibatkan osilasi aktivitas kompleks siklin-CDK, modulasi inhibitor CDK, serta kontrol degradasi protein melalui sistem ubiquitin-proteasom. Selain itu, *checkpoint* sel berfungsi sebagai “sistem keamanan biologis” yang mencegah progresi siklus bila ditemukan kerusakan genetik atau kesalahan dalam segregasi kromosom. Dengan demikian, kestabilan genom dipertahankan melalui koordinasi yang sangat presisi antara aktivator dan inhibitor molekuler.⁴

Pemahaman mendalam mengenai mekanisme regulasi ini memiliki implikasi klinis yang luas. Disregulasi jalur siklus sel merupakan salah satu ciri utama kanker, di mana mutasi pada gen supresor tumor seperti *TP53* atau deregulasi jalur Rb–E2F menyebabkan sel kehilangan kontrol proliferasi. Oleh karena itu, studi mengenai regulasi siklus sel tidak hanya penting dalam biologi dasar, tetapi juga menjadi landasan dalam pengembangan terapi target modern seperti inhibitor CDK4/6.⁵

METODE

Penelitian ini menggunakan metode studi literatur (*literature review*) dengan pendekatan deskriptif-analitis. Metode ini dipilih untuk menghimpun, menelaah, dan mensintesis temuan-temuan ilmiah yang relevan mengenai mekanisme regulasi siklus sel, sehingga diperoleh pemahaman konseptual yang komprehensif, sistematis, dan terintegrasi mengenai kontrol molekuler siklus sel serta implikasinya dalam kondisi fisiologis dan patologis.

Sumber data dalam penelitian ini berupa artikel ilmiah internasional yang diperoleh dari basis data bereputasi, meliputi ScienceDirect, Nature Publishing Group, SpringerLink, Wiley Online Library, MDPI, Frontiers, dan PubMed. Seluruh artikel yang digunakan merupakan publikasi *peer-reviewed* dan ditulis dalam bahasa Inggris, dengan rentang publikasi tahun 2021–2026 guna memastikan kebaruan dan relevansi informasi ilmiah terkini. Selain itu, beberapa sumber fundamental yang menjadi rujukan klasik dalam bidang regulasi siklus sel tetap digunakan untuk memperkuat landasan teoretis.

Penelusuran literatur dilakukan secara sistematis dengan menggunakan kombinasi kata kunci berikut: “cell cycle regulation”, “cyclin”, “cyclin-dependent kinase (CDK)”, “cell cycle checkpoint”, “G1/S transition”, “G2/M transition”, “Rb-E2F pathway”, “p53 pathway”, “CDK inhibitors”, serta “ubiquitin proteasome in cell cycle”. Pencarian difokuskan pada artikel yang membahas mekanisme molekuler, sistem checkpoint, regulasi kompleks siklin–CDK, serta keterkaitan regulasi siklus sel dengan kanker dan gangguan proliferasi sel.

Kriteria Inklusi

Artikel dimasukkan dalam kajian ini apabila memenuhi kriteria berikut:

1. Membahas regulasi siklus sel secara eksplisit;
2. Mengkaji mekanisme molekuler seperti peran siklin, CDK, checkpoint, protein Rb, p53, atau inhibitor CDK;
3. Merupakan artikel jurnal ilmiah atau bab buku akademik yang telah melalui proses *peer-review*;
4. Relevan dengan konteks biologi sel, biomedis, onkologi, atau patologi molekuler;
5. Diterbitkan dalam rentang waktu 2021–2026 atau merupakan sumber dasar yang diakui secara luas dalam literatur ilmiah.

Prosedur Seleksi Artikel

Proses seleksi artikel dilakukan melalui beberapa tahap sistematis sebagai berikut:

1. Identifikasi awal, yaitu pengumpulan artikel berdasarkan hasil pencarian dengan kata kunci yang telah ditentukan;
2. Penyaringan judul dan abstrak, untuk memastikan kesesuaian topik dengan fokus kajian mengenai regulasi siklus sel;
3. Penelaahan teks lengkap (full-text review), untuk mengevaluasi kesesuaian artikel terhadap kriteria inklusi;
4. Penetapan artikel terpilih, yaitu artikel yang memenuhi seluruh kriteria dan selanjutnya dianalisis secara mendalam.

Artikel yang tidak membahas regulasi siklus sel secara mekanistik, hanya menyinggung proliferasi sel secara umum tanpa pembahasan molekuler, atau tidak relevan dengan konteks biologis dan biomedis, dikeluarkan dari kajian.

Analisis data dilakukan secara kualitatif dengan cara membandingkan dan mensintesis temuan-temuan utama dari artikel terpilih. Setiap artikel dianalisis berdasarkan fokus penelitian, mekanisme apoptosis yang dibahas, serta kontribusinya terhadap pemahaman regulasi siklus sel. Hasil analisis kemudian disusun secara naratif dan terintegrasi untuk mendukung pembahasan mengenai jalur intrinsik, jalur ekstrinsik, peran caspase, dan relevansi apoptosis dalam kondisi fisiologis maupun patologis.

HASIL

Hasil kajian literatur menunjukkan bahwa regulasi siklus sel merupakan sistem kontrol molekuler yang sangat terkoordinasi dan konservatif pada sel eukariotik, dengan kompleks siklin-CDK sebagai pengendali utama progresi setiap fase. Hampir seluruh studi yang dianalisis menegaskan bahwa transisi antar fase siklus sel tidak terjadi secara spontan, melainkan bergantung pada aktivasi bertahap kompleks siklin-CDK yang spesifik fase serta modulasi oleh inhibitor CDK dan mekanisme degradasi protein terarah.

Temuan literatur juga menunjukkan bahwa sistem checkpoint berperan sebagai lapisan pengawasan kritis dalam menjaga kestabilan genom. Checkpoint G1/S, G2/M, dan spindle assembly checkpoint secara konsisten dilaporkan sebagai mekanisme yang memastikan replikasi DNA dan segregasi kromosom berlangsung akurat sebelum sel melanjutkan ke tahap berikutnya. Aktivasi jalur p53–p21, regulasi protein Rb-E2F, serta kontrol APC/C dalam mitosis merupakan komponen sentral yang sering dilaporkan dalam berbagai studi molekuler.⁶

Selain itu, hasil kajian menunjukkan bahwa regulasi siklus sel tidak bekerja secara linear atau tunggal. Sebaliknya, sistem ini terintegrasi dengan jalur respons kerusakan DNA, sinyal pertumbuhan, status metabolik sel, dan mekanisme stres seluler. Dalam kondisi patologis, seperti kanker, gangguan pada satu atau lebih komponen regulator misalnya overekspresi siklin, hiperaktivasi CDK, atau inaktivasi p53 dan Rb menyebabkan hilangnya kontrol checkpoint dan proliferasi sel yang tidak terkendali.⁷

Secara keseluruhan, literatur terkini menegaskan bahwa regulasi siklus sel merupakan jaringan dinamis yang mengintegrasikan aktivator dan inhibitor molekuler secara presisi, sehingga menentukan apakah sel akan melanjutkan proliferasi, menghentikan siklus untuk perbaikan, memasuki fase istirahat, atau mengalami eliminasi melalui mekanisme kematian sel terprogram. Kompleksitas interaksi ini menunjukkan bahwa kontrol proliferasi sel bukan sekadar proses

mekanistik sederhana, melainkan sistem adaptif yang menentukan keseimbangan antara pertumbuhan jaringan dan stabilitas genom.

PEMBAHASAN

1. Mekanisme Dasar Regulasi Siklus Sel

Siklus sel merupakan proses biologis yang esensial bagi kehidupan sel eukariotik yang terdiri dari serangkaian tahapan terkoordinasi: fase *G1* (pertumbuhan dan persiapan replikasi), *S* (replikasi DNA), *G2* (persiapan mitosis), dan *M* (mitosis dan sitokinesis). Regulasi yang tepat atas tahapan ini penting untuk memastikan bahwa sel hanya membelah ketika kondisi internal dan eksternal mendukung serta DNA telah direplikasi dengan benar.^{1,8}

Kompleks protein *cyclin-dependent kinase* (CDK) yang berpasangan dengan siklin tertentu adalah inti dari mesin pengatur siklus sel. Aktivitas CDK bergantung pada jenis siklin yang berikatan, yang ekspresinya berfluktuasi sesuai fase siklus sel. Misalnya, kompleks Cyclin D-CDK4/6 aktif pada fase *G1*, sedangkan Cyclin B-CDK1 penting untuk transisi *G2/M*. Aktivasi CDK ini memfasilitasi fosforilasi target-target kunci yang memicu progresi melalui tahapan siklus sel berikutnya. Perubahan dinamis ini memastikan adanya kontrol temporal yang ketat terhadap proliferasi sel.⁹

Selain kompleks siklin CDK, regulator lain seperti *CDK inhibitors* (CKI) juga berperan penting dengan menghambat aktivitas CDK saat kondisi tidak tepat untuk pembelahan sel. Protein seperti p21 dan p16 dapat menghentikan progresi siklus sel saat diperlukan, misalnya ketika terdapat stres atau kerusakan DNA²

2. Peran Checkpoint dalam Menjaga Kestabilan Siklus Sel

Checkpoint bertindak sebagai *quality control* untuk memastikan tahapan penting dalam siklus sel hanya dilanjutkan bila syarat tertentu terpenuhi. Ada tiga checkpoint utama yang secara kritis memonitor progresi siklus:

- G1/S* Checkpoint memastikan pertumbuhan sel memadai dan tidak ada kerusakan DNA sebelum memasuki fase replikasi DNA.
- G2/M* Checkpoint mengevaluasi apakah replikasi DNA telah selesai tanpa cacat sebelum mitosis dimulai.
- Spindle Assembly Checkpoint (SAC) menjamin keterikatan kromosom yang benar pada spindle sebelum anafase terjadi.

Checkpoint ini berperan sebagai penghalang penting terhadap proliferasi sel yang abnormal, khususnya di bawah kondisi genotoksik atau stres lingkungan. Jika ditemukan kerusakan DNA, sinyal checkpoint akan menghentikan progresi siklus sel sambil memicu mekanisme perbaikan molekuler atau cek-sekaligus menahan proliferasi lebih lanjut hingga kondisi sel terkendali.^{6,8,10}

3. Integrasi Regulasi Molekuler: Cyclin-CDK, CKI, dan Sistem Degradasi

Regulasi siklus sel tidak hanya melibatkan aktivasi dan inhibisi simple, tetapi juga integrasi kompleks berbagai jalur molekuler. Aktivitas CDK ditentukan tidak hanya oleh keberadaan siklin, tetapi juga oleh modifikasi pasca-terjemahan seperti fosforilasi/defosforilasi serta degradasi terarah melalui sistem ubiquitin-proteasome yang dikendalikan protein seperti APC/C dan SCF.

CKI seperti p21 dapat menghentikan kompleks siklin-CDK di fase tertentu untuk memberikan waktu perbaikan DNA atau merespons sinyal pertumbuhan/non-pertumbuhan eksternal. Ini menunjukkan bahwa siklus sel merupakan jaringan

kontrol adaptif yang tidak hanya bereaksi terhadap kondisional internal, tetapi juga sinyal lingkungan.⁹

4. Dereglasi Regulasi Siklus Sel dalam Patologi

Ketika kontrol regulasi siklus sel terganggu, hasilnya sering kali adalah proliferasi sel yang tidak terkontrol dan stabilitas genom yang rendah dua ciri khas tumor ganas. Mutasi dalam komponen regulator seperti *CDK*, siklin, atau faktor supresor tumor seperti *Rb* dan *p53* dapat menghilangkan checkpoint kritis dan mempercepat progresi melalui tahapan siklus sel tanpa pengawasan yang benar.¹¹ Contohnya, disregulasi jalur Cyclin D-*CDK4/6*-*Rb* telah ditemukan pada banyak jenis kanker, termasuk melanoma, dan menjadi target pengembangan terapi kombinasi klinis menggunakan inhibitor *CDK4/6* untuk menahan proliferasi sel tumor. Kendati demikian, resistensi terhadap terapi ini tetap menjadi tantangan klinis saat ini, sehingga penelitian terus berfokus pada pemahaman jalur regulator yang lebih rinci dan cara mengatasinya.⁸

Analisis literatur menunjukkan bahwa tren riset modern bergerak ke arah pendekatan *integratif* yang menggabungkan proteomik resolusi tinggi, bioinformatika, dan model komputasional untuk memahami dinamika siklus sel secara sistemik dan prediktif. Integrasi ini tidak hanya memperkaya pemahaman mekanistik tetapi juga membuka peluang translasi menuju terapi baru yang menargetkan rentetan regulator siklus sel secara lebih spesifik dan personalisasi.

KESIMPULAN

Berdasarkan kajian literatur yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa regulasi siklus sel merupakan mekanisme biologis yang sangat terorganisir, dinamis, dan terintegrasi, dengan kompleks siklin *CDK* sebagai pengendali utama progresi fase sel. Sistem checkpoint terutama pada transisi *G1/S*, *G2/M*, dan spindle assembly berperan penting dalam menjaga kestabilan genom dengan memastikan bahwa replikasi DNA dan pembelahan sel berlangsung secara akurat dan terkontrol. Interaksi antara regulator utama seperti *Rb-E2F*, *p53*, inhibitor *CDK*, serta sistem degradasi protein berbasis ubiquitin menunjukkan bahwa kontrol proliferasi sel melibatkan jaringan molekuler yang kompleks dan saling bergantung.

Disregulasi mekanisme ini terbukti berkontribusi terhadap berbagai kondisi patologis, khususnya kanker, melalui hilangnya kontrol checkpoint, hiperaktivasi *CDK*, atau inaktivasi gen supresor tumor. Pemahaman mendalam mengenai mekanisme regulasi siklus sel memberikan landasan penting bagi pengembangan terapi berbasis target molekuler, termasuk penggunaan inhibitor *CDK* dalam praktik klinis. Namun, karena regulasi siklus sel berinteraksi erat dengan jalur respons kerusakan DNA, mekanisme kematian sel, dan sinyal pertumbuhan seluler lainnya, strategi terapeutik di masa depan perlu mempertimbangkan pendekatan yang lebih integratif dan sistemik untuk mencapai efektivitas yang optimal.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada para peneliti yang karyanya menjadi dasar dalam penyusunan kajian literatur ini. Penelitian ini tidak menerima pendanaan khusus dari lembaga mana pun.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sandy O., Dini A, Mudmawati S, Rahayu RM, Anggraini SN. PT. Media Akademik Publisher PERKEMBANGAN PENELITIAN SIKLUS SEL

- DALAM BIDANG BIOLOGI SEL MODERN: SUATU TINJAUAN LITERATUR. *JMA*. 2025;3(11):3031–5220. doi:10.62281
2. Glaviano A, Singh SK, Lee EHC, Okina E, Lam HY, Carbone D, et al. Cell cycle dysregulation in cancer. *Pharmacol Rev*. 2025 Mar;77(2):100030. doi:10.1016/j.pharmr.2024.100030
 3. Nilmani, D'costa M, Bothe A, Das S, Udhaya Kumar S, Gnanasambandan R, et al. CDK regulators—Cell cycle progression or apoptosis—Scenarios in normal cells and cancerous cells. In. 2023. p. 125–77. doi:10.1016/bs.apcsb.2022.11.008
 4. Baek K, Scott DC, Henneberg LT, King MT, Mann M, Schulman BA. Systemwide disassembly and assembly of SCF ubiquitin ligase complexes. *Cell*. 2023 Apr;186(9):1895-1911.e21. doi:10.1016/j.cell.2023.02.035
 5. Konagaya Y, Rosenthal D, Ratnayake N, Fan Y, Meyer T. An intermediate Rb–E2F activity state safeguards proliferation commitment. *Nature*. 2024 Jul 11;631(8020):424–31. doi:10.1038/s41586-024-07554-2
 6. McAinsh AD, Kops GJPL. Principles and dynamics of spindle assembly checkpoint signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2023 Aug 24;24(8):543–59. doi:10.1038/s41580-023-00593-z
 7. Zhang H, Xu J, Long Y, Maimaitijiang A, Su Z, Li W, et al. Unraveling the Guardian: p53's Multifaceted Role in the DNA Damage Response and Tumor Treatment Strategies. *Int J Mol Sci*. 2024 Dec 1;25(23):12928. doi:10.3390/ijms252312928
 8. Almalki SG. The pathophysiology of the cell cycle in cancer and treatment strategies using various cell cycle checkpoint inhibitors. *Pathol Res Pract*. 2023 Nov;251:154854. doi:10.1016/j.prp.2023.154854
 9. Pellarin I, Dall'Acqua A, Favero A, Segatto I, Rossi V, Crestan N, et al. Cyclin-dependent protein kinases and cell cycle regulation in biology and disease. *Signal Transduct Target Ther*. 2025 Jan 13;10(1):11. doi:10.1038/s41392-024-02080-z
 10. Song G, Liu J, Tang X, Zhong J, Zeng Y, Zhang X, et al. Cell cycle checkpoint revolution: targeted therapies in the fight against malignant tumors. *Front Pharmacol*. 2024 Oct 11;15. doi:10.3389/fphar.2024.1459057
 11. Peng Y, Liu J, Inuzuka H, Liu J, Wei W. Targeting the cell-cycle machinery for cancer therapy. *Trends Cell Biol*. 2025 Sep. doi:10.1016/j.tcb.2025.08.008