

**PENGARUH KEBERADAAN RESEPTOR
FAGOSITOSIS Integrin βv DAN Draper TERHADAP
LOKOMOTOR DAN MORTALITAS *Drosophila*
melanogaster YANG TERPAPAR ETANOL**

**INFLUENCE OF THE PRESENCE OF PHAGOCYTOSIS
RECEPTORS Integrin βv AND Draper ON THE
LOCOMOTOR AND MORTALITY OF *Drosophila*
melanogaster EXPOSED TO ETHANOL**

**JULIA CITRAPRASTIKA
N111 16028**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITASHASANUDDIN
MAKASSAR
2020**



Optimization Software:
www.balesio.com

**THE INFLUENCE OF THE PRESENCE OF PHAGOCYTOSIS RECEPTORS
Integrin β v AND Draper ON THE LOCOMOTOR AND MORTALITY OF
Drosophila melanogaster EXPOSED TO ETHANOL**

SKRIPSI

untuk melengkapi tugas-tugas dan memenuhi
syarat-syarat untuk mencapai gelar sarjana

**JULIA CITRA PRASTIKA
N111 16028**

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020**



**PENGARUH KEBERADAAN RESEPTOR FAGOSITOSIS Integrin β_v DAN
Draper TERHADAP LOKOMOTOR DAN MORTALITAS *Drosophila*
melanogaster YANG TERPAPAR ETANOL**

JULIA CITRA PRASTIKA

N111 16 028



Pembimbing Utama,

**Firzan Nainu, M.Biomed.Sc.,Ph.D., Apt.
NIP. 19820610 200801 1 012**

Pembimbing Pendamping,

**Dr. Risfah Yulianty, S.Si., M.Si., Apt.
NIP. 19780716 200312 2 001**

Pada tanggal, Juni 2020



SKRIPSI

PENGARUH KEBERADAAN RESEPTOR FAGOSITOSIS Integrin β
DAN Draper TERHADAP LOKOMOTOR DAN MORTALITAS
Drosophila melanogaster YANG TERPAPAR ETANOL

THE INFLUENCE OF THE PRESENCE OF PHAGOCYTOSIS
RECEPTORS Integrin β AND Draper ON THE LOCOMOTOR AND
MORTALITY OF *Drosophila melanogaster* EXPOSED TO ETHANOL

Disusun dan diajukan oleh :

JULIA CITRA PRASTIKA
N111 16 028

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
pada tanggal Juni 2020
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Panitia Penguji Skripsi

1. Ketua : Firzan Nainu, S.Si., M.Biomed., Ph.D., Apt.
2. Sekretaris : Dr. Risfah Yulianty, S.Si., M.Si., Apt.
3. Anggota : Usmar, S.Si., M.Si., Apt.
4. Anggota : Yulia Yusrini Djabir, S.Si., MBM.Sc., M.Si., Ph.D., Apt.



Mengetahui,
Dekan Fakultas Farmasi
Universitas Hasanuddin



Subehan, S.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt.
NIP. 19750925 200112 1 002



PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini benar-benar adalah hasil karya saya sendiri, tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa pernyataan saya ini tidak benar, maka skripsi dan gelar yang diperoleh batal demi hukum.

Makassar, Juni 2020

Yang menyatakan



Julia Citra Prastika
N111 16 028



UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah puji syukur kepada Allah *Subhanahu Wa Ta'ala* atas segala rahmat, karunia, hidayah, dan taufik-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi yang berjudul “Pengaruh keberadaan reseptor fagositosis Integrin β v dan Draper terhadap lokomotor dan mortalitas *Drosophila melanogaster* yang terpapar etanol” ini sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan studi program S1 pada program studi S1 Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini ada banyak pihak yang terlibat memberikan doa dan dukungan, bantuan bahkan nasehat yang tiada hentinya. Pada kesempatan yang indah ini, izinkan penulis mengucapkan dengan tulus rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Dosen Pembimbing penulis, Bapak Firzan Nainu, S.Si., M.Biomed., Ph.D., Apt. sebagai Pembimbing Utama dan Ibu Dr. Risfah Yulianty , S.Si., M.Si., Apt sebagai Pembimbing Pendamping yang telah meluangkan waktu, tenaga, pikiran dan ilmunya kepada penulis menyelesaikan skripsi ini.
2. Tim Penguji, Bapak Usmar, S.Si., M.Si., Apt. dan Ibu Yulia Yusrini Djibir, S.Si., MBM.Sc., M.Si., Ph.D., Apt. yang telah memberikan kritik dan saran dalam penyusunan skripsi ini.



dan Wakil Dekan Farmasi Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kontribusi dalam pengembangan mutu dan kualitas dari

Fakultas Farmasi sehingga kami dapat menikmati hasil dari apa yang telah dikerjakan.

4. Kedua orangtua, Ayahanda Sudirman dan Ibunda Sari Bulan yang senantiasa memberikan dukungan dan memotivasi, baik itu materi maupun doa yang tak henti-hentinya dihaturkan kepada penulis hingga bisa menyelesaikan tiap tahap dengan mudah. Terima kasih juga karena sudah selalu ada dalam setiap kondisi baik suka dan duka. Terima kasih telah memberikan cinta dan kasih sayang yang tulus serta menjadi pendengar setia penulis dalam mencurahkan isi hati terkait masalah yang dihadapi selama menyusun skripsi ini.
5. Penasehat Akademik yang terhormat Ibu Prof.Dr.rer.nat. Marianti A. Manggau, Apt. yang penulis anggap sebagai orangtua dikampus yang senantiasa memberikan bimbingan dan nasehat dari awal perkuliahan hingga penyelesaian tugas akhir.
6. Bapak/Ibu Dosen Fakultas Farmasi yang telah memberikan ilmu, nasehat, dan pengalaman selama penulis menjalani perkuliahan, juga kepada pegawai staf yang telah membantupenulis.
7. Laboran kak Dewi dan kak Eci yang telah membantu penulis dalam proses penelitian di laboratoriumBiofarmaka.
8. Teman-teman angkatan 2016 "NEOSTIGMINE" yang telah bersama-sama dengan penulis berjuang untuk meraih mimpi di Fakultas

nasi.



9. Teman kelompok penelitian UFRG, Nadila Pratiwi Latada, Reski Amalia Rosa, Sri Wahyuni M, Adila, Nur Annisah, Masita Rahmasari, Fadil Adam Dzaki, Kak Cristian Pakadang, dan kak Putu Grista yang selalu menyediakan waktu, tenaga, dan pikirannya untuk sama-sama berjuang dalam proses penelitian. Serta kak Tri Puspita Roska yang senantiasa memberikan dukungan semangat dalam proses penyelesaian skripsi ini.
10. Teman-teman Korps Asisten Farmakognosi-Fitokimia yang telah menemani menimba ilmu sebagai asisten laboratorium dan teman berbagipengalaman.
11. Teman-teman pengurus LD-Salsabil FF-UH, khususnya Bulkis, Vidya Amaliatul Jannah Yusuf, Nadila Pratiwi Latada, Reski Amalia Rosa, Sri Wahyuni M, Magfirah *Syukran jazakillahu khairan* yang selalu mengingatkan penulis untuk istiqomah hingga akhir. Serta adik-adik shalihah di kepengurusan LD SalsabilFF-UH.

Kepada pihak yang tidak sempat disebutkan namanya, semoga Allah *Subhanahu Wa Ta'ala* senantiasa memberikan Rahmat Nya kepada kita semua. Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan sehingga perlu saran dan kritik dari semua pihak. Kiranya skripsi ini dapat memberi manfaat untuk kita semua.

Makassar, Juni 2020.

Julia Citra Prastika



ABSTRAK

Julia Citra Prastika. “Pengaruh Keberadaan Reseptor Fagositosis Integrin β_v Dan Draper Terhadap Lokomotor Dan Mortalitas *Drosophila melanogaster* yang Terpapar Etanol” (dibimbing oleh Firzan Nainu dan RisfahYulianty).

Etanol merupakan salah satu senyawa yang dapat menginduksi terjadinya apoptosis. Ketika proses apoptosis terjadi, maka proses fagositosis akan segera diaktifkan untuk mencegah agar sel apoptosis tidak berkembang menjadi sel nekrotik yang berbahaya, pada penelitian ini reseptor fagositosis yang telah diidentifikasi dan diketahui adalah Integrin β_v dan Draper, proses keberadaan reseptor jenis ini pada permukaan sel makrofag merupakan faktor yang sangat penting untuk proses fagositosis sel apoptosis secara optimal. Tujuan penelitian ini Untuk mengetahui peran reseptor Integrin β_v dan Draper terhadap lokomotor dan mortalitas *D. melanogaster* setelah terpapar etanol. Pengamatan dilakukan pada *Drosophila melanogaster* dengan menggunakan *Drosophila melanogaster* jenis w^{1118} dan $itg\beta v^2;drp^{\Delta 5}$, jantan dan betina. Hasil penelitian ini menunjukkan Keberadaan reseptor fagositosis Integrin β_v dan Draper memiliki pengaruh terhadap Lokomotor lalat jantan yang diberikan etanol konsentrasi 85%, namun tidak berpengaruh pada konsentrasi lainnya, dan reseptor fagositosis Integrin β_v dan Draper memiliki pengaruh terhadap mortalitas *Drosophila melanogaster* setelah terpaparetanolpadakonsentrasi85%dan65%(Jantan)dan85%,65% dan 45% (betina).

Kata kunci : Etanol, w^{1118} dan $itg\beta v^2;drp^{\Delta 5}$, reseptor fagositosis, lokomotor, mortalitas



ABSTRACT

Julia Citra Prastika. *The Influence Of The Presence Of Phagocytosis Integrin βv and Draper Receptors on The Locomotor and Mortality Of *Drosophila melanogaster* Exposed To Ethanol.* (supervised by Firzan Nainu and Risfah Yulianty).

Ethanol is one of the compositions that can induce apoptotic distribution. When the apoptosis process occurs, the phagocytosis process will immediately be activated to prevent apoptosis from developing into dangerous necrotic cells, in this study phagocytosis receptors that have been proven to be supported and integrated with Integrin βv and Draper, this type of receptor response process in the choice of macrophage cells according A very important factor for the phagocytic process is optimal. The purpose of this study was to determine the role of Integrins βv and Draper receptors on locomotor and mortality of *D. melanogaster* after exposure to ethanol. But on *Drosophila melanogaster* using *Drosophila melanogaster* types w^{1118} and $itgbr^2;drpr^{\Delta 5}$, male and female. The results of this study indicate that the success of the phagocytosis receptors Integrin βv and Draper have an influence on the locomotor of male flies given ethanol concentration of 85%, but not in accordance with other plans, and the phagocytosis receptors Integrin βV and Draper have a relationship with mortality of *Drosophila melanogaster* after exposure to ethanol at 85% % and 65% (males) and 85%, 65% and 45%(females).

Keywords: Ethanol, w^{1118} and $itgbr^2;drpr^{\Delta 5}$, phagocytosis, locomotor, mortality



DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
1. Karakteristik lalat buah <i>Drosophilamelanogaster</i> dibandingkan dengan beberapa organisme model	10



DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
1. <i>Drosophila melanogaster</i> jantan dan betina	8
2. Pengamatan mikroskop <i>Drosophila melanogaster</i> jantan kanan dan betina kiri	8
3. Siklus hidup <i>Drosophila melanogaster</i>	9
4. Caspases yang terlibat dalam proses apoptosis	12
5. Proses Fagositosis, Signal dikenali sel Fagosit	13
6. Sel Fagosit mengenali sel yang mengalami apoptosis	14
7. Anggota keluarga dari Integrin manusia	16
8. Distribusi dan sifat pengikat ligan Integrin pada leukosit	17
9. Integrin dan Integrin yang diadaptasi	19
10. Data <i>Survival Assay</i> Konsentrasi 85% jenis w^{1118} dan $itgbr^2; drpr^{\Delta 5}$ jantan dan betina	26
11. Data <i>Survival Assay</i> Konsentrasi 65% jenis w^{1118} dan $itgbr^2; drpr^{\Delta 5}$ jantan dan betina	26
12. Data <i>Survival Assay</i> Konsentrasi 45% jenis w^{1118} dan $itgbr^2; drpr^{\Delta 5}$ jantan dan betina	27
13. Data <i>Survival Assay</i> Konsentrasi 25% jenis w^{1118} dan $itgbr^2; drpr^{\Delta 5}$ jantan dan betina	27
14. Data lokomotor Konsentrasi 85%, 65%, 45%, 25% jenis w^{1118} dan $itgbr^2; drpr^{\Delta 5}$ jantan	30
15. Data lokomotor Konsentrasi 85%, 65%, 45%, 25% jenis w^{1118} dan $itgbr^2; drpr^{\Delta 5}$ betina	30
16. Dokumentasi penelitian	40



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
1. Skema Kerjauji Lokomotor	38
2. Pengujian <i>survival assay</i> <i>Drosophila melanogaster</i>	40
3. Gambar penelitian	41
4. Data lokomotor Konsentrasi 85%, 65%, 45%, 25% jenis w^{1118} dan $itgbn^2; drpr^{\Delta 5}$ betina.	42
5. Data <i>survival assay</i> Konsentrasi 85% jenis w^{1118} dan $itgbn^2; drpr^{\Delta 5}$ jantan dan betina.	43
6. Data <i>survival assay</i> Konsentrasi 65% jenis w^{1118} dan $itgbn^2; drpr^{\Delta 5}$ jantan dan betina.	44
7. Data <i>survival assay</i> Konsentrasi 45% jenis w^{1118} dan $itgbn^2; drpr^{\Delta 5}$ jantan dan betina.	45
8. Data <i>survival assay</i> Konsentrasi 25% jenis w^{1118} dan $itgbn^2; drpr^{\Delta 5}$ jantan dan betina.	46



BAB I

PENDAHULUAN

LatarBelakang

Penyalahgunaan alkohol merupakan masalah di seluruh dunia, karena dapat menyebabkan timbulnya penyakit seperti demensia, hipertensi, *cardiomyopathy*, dan peningkatan resiko kanker (Chen *et al.* 2012). Beberapa penelitian telah membuktikan kaitan apoptosis sel dengan konsumsi alkohol yang berdampak pada kerusakan sel tingkat molekuler (Zheng *et al.* 2017; Kang *et al.* 2020; Rodroquez, 2015). Apoptosis adalah kematian sel yang terprogram, dan merupakan proses yang normal terjadi di dalam tubuh makhluk hidup. Apoptosis dapat dipicu oleh beberapa kondisi fisiologis tubuh saat seperti proses regenerasi sel dan saat proses perkembangan dan diferensiasi sel-sel sistem imun (Elmore, 2007). Namun kini, apoptosis telah diketahui terkait dengan patogenesis penyakit yang diinduksi oleh alkohol (Chen *et al.*2012).

Dalam mempelajari konsep fisiologis dan patologis penyakit terkait alkohol, penggunaan organisme model sangat diperlukan (Tabakoff and Hoffman, 2000). Salah satu di antara organisme model tersebut adalah lalat buah *Drosophila melanogaster* (Guarnieri and Heberlein, 2003; Engel *et al.* 2019). Hingga kini, organisme tersebut sering digunakan untuk

majari mekanisme timbulnya apoptosis (Steller, 2008). Inisiasi apoptosis pada sel sangat erat kaitannya dengan koordinasi dua sen utama apoptosis yaitu sinyal yang dilepaskan oleh sel (meliputi



find me signal, eat me signal, dan Don't eat me signal) serta keberadaan reseptor yang berada pada permukaan sel fagosit (misalnya sel makrofag) (Arandjelovic and Ravichandran, 2015).

Reseptor sel makrofag yang saat ini telah diketahui adalah reseptor MEGF-10 pada manusia, JEDI-1 pada tikus dan Draper pada *Drosophila melanogaster* (Stuart and Ezekowitz, 2008). Ketiga reseptor tersebut merupakan homolog satu sama lain dan keberadaan reseptor jenis ini pada permukaan sel makrofag merupakan faktor yang sangat penting untuk proses fagositosis sel apoptosis secara optimal (Hochreiter-Hufford and Ravichandra, 2013). Manaka *et al.*(2004) dan Tung *et al.* (2013) melaporkan bahwa Draper berinteraksi dengan ligan fosfatidilserin (PS) yang terdapat pada permukaan sel-sel yang mengalami apoptosis dan proses tersebut menginduksi terjadinya fagositosis oleh sel-sel hemosit (makrofag) pada *D. melanogaster*.

Selain reseptor MEGF-10/JEDI-1/Draper, baik manusia maupun lalat buah *D. melanogaster* juga memiliki reseptor lainnya, yaitu reseptor kelas Integrin, yang berperan penting dalam menjaga keseimbangan proses fisiologis sel. Pada manusia, integrin merupakan kelompok besar reseptor adhesi sel yang mengikat ligan matriks ekstraseluler, ligan permukaan sel, dan ligan yang terlarut dalam cairan tubuh. Integrin pada manusia sekurang-kurangnya terdiri dari 24 jenis heterodimer yang

in kombinasi 18 subunit α dan 8 subunit β (Takada, 2007). Kelas integrin juga ditemukan pula pada lalat buah *D. melanogaster*



dengan komponen berupa 5 subunit α dan 2 subunit β (Nagaosa, 2011). Keberadaan reseptor ini sangat penting untuk proses fagositosis sel-sel yang mengalami apoptosis baik secara normal maupun yang terinduksi akibat infeksi virus (Nainu *et al.* 2015).

Saat ini, konsep utama yang diyakini adalah proses fagositosis sel apoptosis memiliki peranan penting dalam proses regenerasi sel (Arandjelovic and Ravichandran, 2015). Namun, apabila proses apoptosis dan respon fagositosis terjadi secara berlebihan, hal ini dapat menyebabkan penurunan fungsi fisiologis secara drastis karena sel-sel mati hilang lebih cepat daripada proses regenerasi sel (Elliott and Ravichandran, 2016; Gordon and Pluddemaann, 2018) Sejalan dengan hal tersebut, Edwin (2018) menemukan bahwa keberadaan reseptor fagositosis Draper pada *D. melanogaster* secara signifikan menyebabkan kematian dini pada lalat buah ketika terpapar dengan etanol. Lalat buah mutan yang tidak memiliki reseptor Draper yang fungsional (*drpr^{Δ5}*) mengalami penurunan lokomotor yang lebih lambat dan masa hidup yang lebih panjang dibandingkan dengan lalat buah normal (jenis *wild-type*) setelah dipaparkan dengan etanol. Berdasarkan penelitian sebelumnya, maka penelitian ini akan dilakukan untuk melihat peran dua reseptor Draper dan Integrin βv dalam mempengaruhi lokomotor dan kelangsungan hidup (*survival*) *D. melanogaster* setelah dipaparkan dengan etanol. Hasil

penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran mengenai efek fagositosis sel apoptosis dan kaitannya dengan kondisipasi



yang ketergantungan etanol. Hal ini dapat dieksplorasi lebih lanjut untuk menemukan target pengobatan penyakit yang terkait etanol.

RumusanMasalah

Apakah keberadaan reseptor fagositosis Integrin βv dan Draper berpengaruh terhadap lokomotor dan mortalitas *D. melanogaster* yang terpapar etanol?

TujuanPenelitian

Untuk mengetahui peran reseptor Integrin βv dan Draper terhadap lokomotor dan mortalitas *D. melanogaster* setelah terpapar etanol.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

Alkohol

Alkohol adalah senyawa organik yang mengandung gugus fungsi hidroksil dan sering dikonsumsi dalam bentuk minuman oleh sebagian orang. Berdasarkan (*Global status report on alcohol and health 2014*) sebanyak 1.928.000 orang penduduk Indonesia mengalami gangguan kesehatan akibat konsumsi alkohol secara berlebihan, dan sebanyak 1.180.900 orang penduduk Indonesia mengalami ketergantungan alkohol. Bahaya mengonsumsi alkohol termasuk dalam lima besar faktor resiko untuk timbulnya penyakit, kecacatan dan kematian di seluruh dunia. Konsumsi alkohol dapat meningkatkan resiko terjadinya berbagai masalah kesehatan, seperti ketergantungan alkohol, sirosis hepar, kanker dan luka-luka yang disebabkan pengaruh langsung maupun tidak langsung dari intoksikasi alkohol. Terjadinya berbagai gangguan kesehatan akibat konsumsi alkohol dipicu oleh pengaruh alkohol terhadap tubuh yang menyebabkan terjadinya stres metabolik pada berbagai sistem dalam tubuh. Meskipun demikian, alkohol dalam bentuk minuman terutama *beer* dan *wine*, Alkohol dalam *beer* dan *wine* yang sering dikonsumsi dalam bentuk etanol, biasa disebut juga dengan etil alkohol, alkohol murni, alkohol absolut. Etanol merupakan minuman yang lazim dikonsumsi di

negara barat dalam kehidupan sehari-hari hingga abad ke- 19. memiliki berbagai respon dalam tubuh yang dapat membahayakan



tubuh, sehingga konsumsi etanol harus dikurangi atau bahkan dihentikan (WHO, 2011).



Ketertarikan manusia dengan etanol bisa disebabkan oleh faktor genetik karena ketergantungan yang tinggi nenek moyang manusia (primata) terhadap buah-buahan sebagai sumber utama makanan pada zaman dahulu. etanol diproduksi oleh khamir primate untuk mengenali buah mana yang telah masak dan siap untuk dikonsumsi, sehingga alkohol merupakan insting alamiah pada manusia (Dasgupta,2015).

Mengonsumsi alkohol telah menjadi bagian dari kehidupan sosial selama ribuan tahun, namun masyarakat merasa sulit untuk menahan penggunaannya. Yang lebih cenderung dalam minum lebih banyak alkohol adalah pria dibanding wanita, karena wanita tingkat metabolisme alkohol di lambung lebih rendah dibanding pria (WHO,2005)

Drosophilamelanogaster

Drosophila melanogaster atau biasa dikenal dengan sebutan lalat cuka (*vinegar fly*), merupakan spesies serangga dalam ordo Diptera dan family Drosophilidae. Hingga kini *D. melanogaster* telah diaplikasikan secara luas untuk menjelaskan fenomena biologis penting yang juga terdapat pada manusia, yang terdapat pada peran apoptosis dan fagositosis dalam perkembangan (Meier *et al.*, 2000; Nainu *et el.*, 2017; Nainu *et al.*, 2015; Nonaka *et al.*, 2017).

Drosophila melanogaster merupakan hewan tidak bertulang belakang (*invertebrate*) dengan berukuran sekitar 3 mm, *D. melanogaster*

kemiripan genetik dengan manusia sebesar 75% (Chen *et al.*, andey and Nichols, 2011; Reiter *et al.*, 2001).



Secara eksperimental, lalat buah memiliki beberapa keuntungan, pertama, lalat buah sangat mudah dipelihara dan membutuhkan biaya yang relatif murah jika dibandingkan dengan organisme model seperti zebrafish, mencit, dan tikus. Keunggulan eksperimental untuk penemuan obat termasuk genetik dan molekuler. memberikan pemahaman molekuler dan genetik yang mendalam tentang penyakit manusia dan secara signifikan akan meningkatkan penemuan dan penerapan terapi baru untuk mengobati penyakit-penyakit tersebut. Lalat buah hewan uji model ini digunakan untuk berbasis fenotif, skrining obat dan untuk identifikasi target obat dan mekanisme aksi. Ulasan ini juga akan menjelaskan bagaimana ini dan organisme model non-mamalia lainnya secara unik cocok untuk penemuan obat regeneratif berbasis obat terapi. (Giacomotto and Segalat, 2010; Pandey and Nichols, 2011; Strange, 2016).

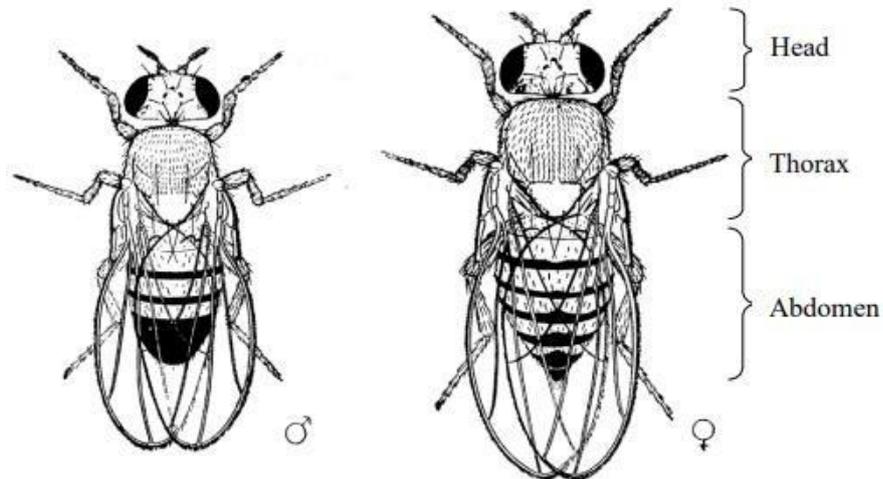
Taksonomi *Drosophilamelanogaster*

Drosophila melanogaster dapat diklasifikasikan sebagai berikut: (Lilies, 2014)

Kingdom : Animalia
 Filum : Arthropoda
 Kelas : Insecta
 Ordo : Diptera
 Famili : Drosophilidae
 : *Drosophila*
 : *Drosophilamelanogaster*



Morfologi *Drosophilamelanogaster*



Gambar 1. *Drosophila melanogaster* jantan dan betina (Demerec and Kaufman., 1960)

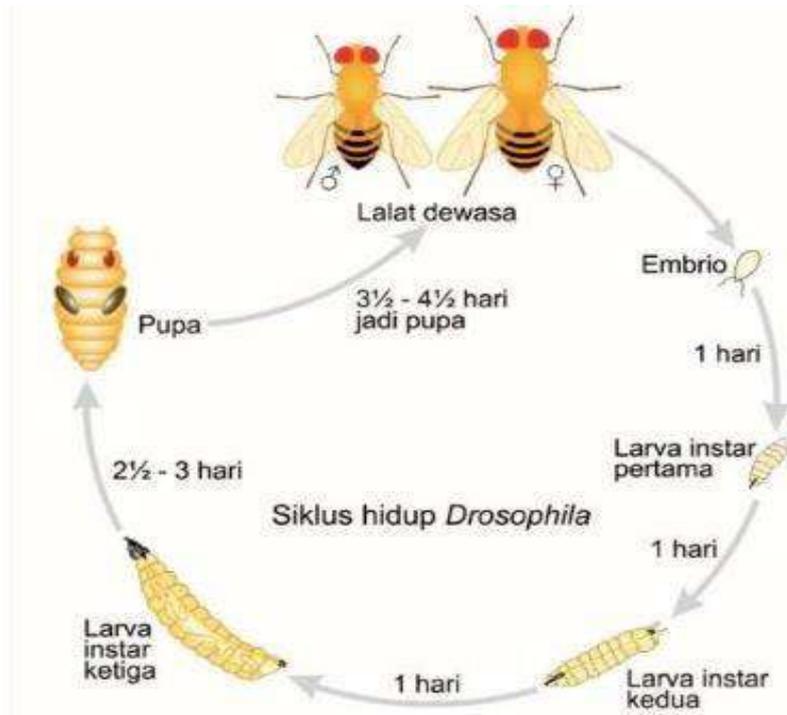
Lalat jantan dan betina dapat dibedakan satu sama lain. Dapat dilihat dari ujung perut memanjang pada betina, dan agak bulat pada pria. Lalat betina dapat dilihat dari pola tanda yang lebih gelap pada bagian segmen perutnya. Perut lalat betina memiliki 7 segmen yang mudah terlihat sedangkan pada lalat jantan terdapat 5 segmen (Demerec and Kaufman., 1960)



Gambar 2. Pengamatan mikroskop *Drosophila melanogaster* jantan kanan dan betina kiri (Yee, 2010)



II.2.2 Siklus hidup *Drosophila melanogaster*



Gambar 3. Siklus hidup *Drosophila melanogaster* (Nainu, 2018)

Dengan masa hidup sekitar 2-3 bulan pada mencit, lalat buah *Drosophila melanogaster* memiliki usia yang relatif lebih singkat jika dibanding mencit, tikus dan kelinci. (Markow, 2015; Reaume and Sokolowski., 2006).

Berawal pada tahap perkembangan embrio, setelah mengikuti pembuahan dan pembentukan zigot yang terjadi dalam membran sel telur. Selanjutnya sel telur menghasilkan larva, yang makan dan tumbuh kemudian menjadi pupa. Pupa selanjutnya berkembang menjadi imago

lalat dewasa.. Durasi siklus ini dipengaruhi oleh suhu, berkisar antara 8°F) sampai 25°C (77°F). Panjang rata-rata sel telur hingga larva selama 8 hari. Kehidupan pupa berkisar pada suhu 20°C



sekitar 6,3 hari, sedangkan pada 25°C adalah sekitar 4,2 hari. Jadi pada 25°C siklus hidup dapat selesai dalam 10 hari sedangkan 20°C yang diperlukan sekitar 15 hari. (Demerec and Kaufmann., 1996).

Tabel 1. Karakteristik lalat buah *Drosophila melanogaster* dibandingkan dengan beberapa organisme model

NO	Karakteristik	Lalat buah <i>Drosophila melanogaster</i>	Cacing gelang <i>Caenorhabditis elegans</i>	Zebrafish <i>Danio rerio</i>	Mencit <i>Mus musculus</i>
1	Ukuran tubuh	3 mm	1 mm	40 mm	10 cm
2	Ukuran genom	~180 MB	~100 MB	~1,4 GB	~2,6 GB
3	Jumlah kromosom	8	12	50	40
4	Jumlah gen	~13.600	~19.000	~25.000	~25.000
5	Siklus hidup	~10 hari (pada 25°C)	~3,5 hari (pada 20°C)	~3 bulan	~3-4 bulan
6	Masa hidup	90-120 hari	3-4 minggu	~3,5 tahun	~4 tahun
7	Pertumbuhan embrio	Diluar tubuh	Di dalam tubuh	Di luar tubuh	Di dalam tubuh
8	Kemampuan reproduksi	30-50 telur/hari	~300/tiga hari pada puncak reproduksi	~200/minggu	~5-6 ekor pada masa melahirkan
9	Homologi dengan manusia	~75%	~65%	~70%	~99%
10	Ketersediaan genotip mutan	++++	+++	+++	++
11	Ketersediaan jenis transgenic	++++	++++	+	+
12	Skринing forward genetics	++++	++++	+++	+
13	Skринing reverse genetics	++++	+++	++	+
	Label etik	Tidak membutuhkan	Tidak membutuhkan	Tidak membutuhkan	Membutuhkan

Nainu, 2018.



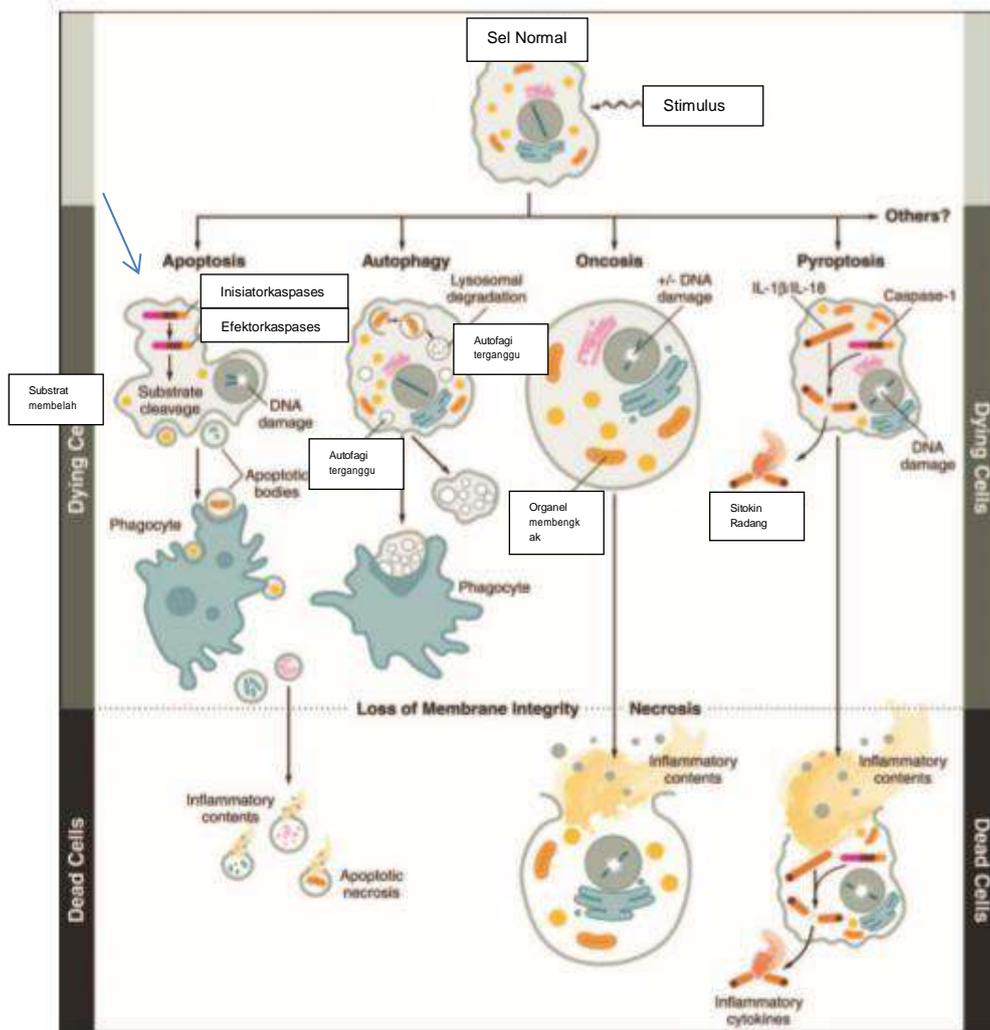
Apoptosis

Apoptosis atau yang umum biasa disebut dengan kematian sel, merupakan salah satu subjek yang paling banyak dipelajari di antara para ahli biologi sel. Memahami proses apoptosis dalam kondisi penyakit sangat penting karena tidak hanya memberikan wawasan tentang patogenesis suatu penyakit dan diarahkan bagaimana penyakit tersebut dapat diobati. (Wong.,2011).

Apoptosis terjadi secara normal selama perkembangan dan penuaan dan mekanis homeostasis. Mempertahankan sel yang masih sehat dalam jaringan, apoptosis sel terjadi pada mekanisme pertahanan seperti pada reaksi imun atau ketika sel dirusak oleh penyakit atau zat berbahaya (Elmore., 2007)

Apoptosis dan nekrosis dua proses yang dapat terjadi secara berurutan, dan juga bersamaan. Untuk menentukan apakah sel-sel mati dari apoptois pada dosis rendah, dan dapat menyebabkan tingkatan yang lebih tinggi karena paparan seperti panas, radiasi, hipoksia dapat menginduksi apoptosis sehingga dapat menyebabkan nekrosis pada dosis yang lebih tinggi. Sehingga dapat dikatakan apoptosis adalah proses yang normal yang seringkali bergantung pada energi yang melibatkan aktivasi kelompok sistein protease disebut “caspases” (Elmore, 2007)





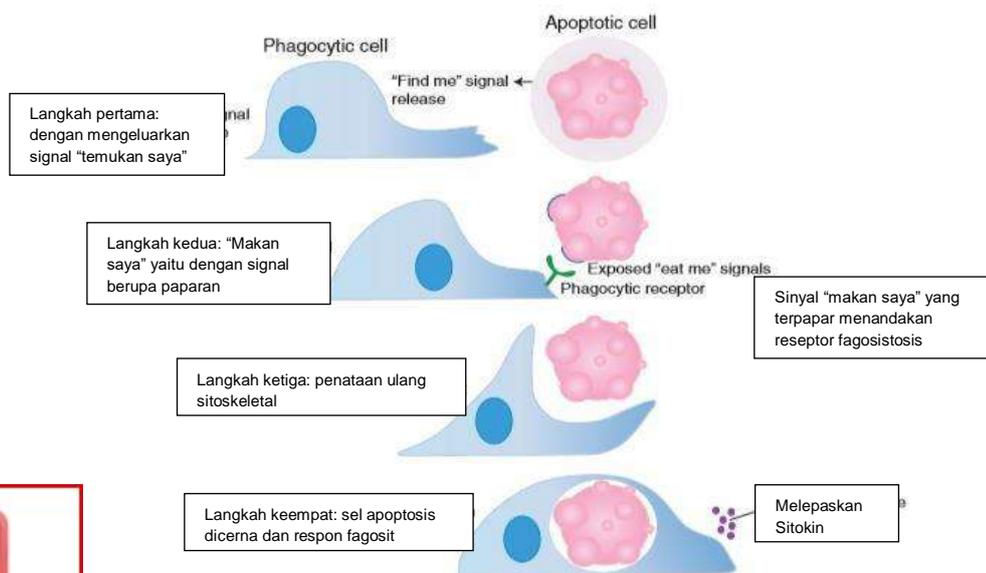
Gambar 4. *Caspases* yang terlibat dalam proses apoptosis (Fink and Cookson., 2005)

Caspases yang terlibat dalam apoptosis dapat dibagi lagi menjadi dua sub kelompok berdasarkan struktur dan aspek temporal aktivasi mereka selama kematian sel (Los and Schulze-Osthoff, 1999). *Caspases* efektor yang diaktifkan secara selektif memecah satu set protein target yang terbatas untuk menghasilkan fitur morfologis dan biokimiawi yang dengan apoptosis (gambar 4).



Awalnya, istilah apoptosis didefinisikan murni berdasarkan alasan morfologis oleh karena itu nama ini telah diterapkan pada apa pun yang tampak seperti apoptosis (Hockenbery, 1995). Namun, ketika mekanisme biokimia yang mengarah pada perubahan morfologi sel telah ditemukan, istilah apoptosis telah menjadi terkait dengan berbagai arti. Apoptosis didefinisikan sebagai mediator sel selain dengan fitur morfologi berikut: sitoplasma pembelahan kromatin, pembentukan badan apoptosis, pemeliharaan membran plasma utuh, dan paparan molekul permukaan yang menargetkan sel-sel untuk fagositosis. Lebih khusus, definisi molekuler apoptosis secara logis dapat didasarkan pada aktivitas proteolitik dari *caspases* tertentu (*caspases*-2, -3, -6, -7, -8, -9, dan -10) karena enzim ini memediasi proses kematian sel apoptosis. (Fink and Cookson., 2005)

Fagositosis



gambar 5. Proses Fagositosis, signal dikenali sel Fagosit (Hufford and Ravichandran., 2013)

Sel yang tidak diinginkan termasuk sel berlebih yang dihasilkan selama pengembangan, sel yang terinfeksi bakteri atau virus intraseluler, sel yang berubah atau ganas yang mampu mengalami tumorigenesis, dan sel yang rusak secara tidak dapat diperbaiki oleh agen sitotoksik. Pengangkatan sel-sel ini dengan cepat diperlukan untuk memelihara kesehatan dan homeostasis keseluruhan dan melindungi kekebalan tubuh, terlindungi dari patogen, atau kanker. Pelepasan sel-sel yang mati adalah langkah terakhir, jika tidak termasuk dalam kategori program optoptosis. (Ravichandran dan Lorenz.,2007).

Istilah “fagositosis” mengacu pada proses internalisasi oleh partikel yang lebih besar, seperti bakteri dan sel-sel mati / sekarat, ditelan dan diproses dalam vesikel terikat-membran yang disebut fagosom (Ravichandran dan Lorenz., 2007).

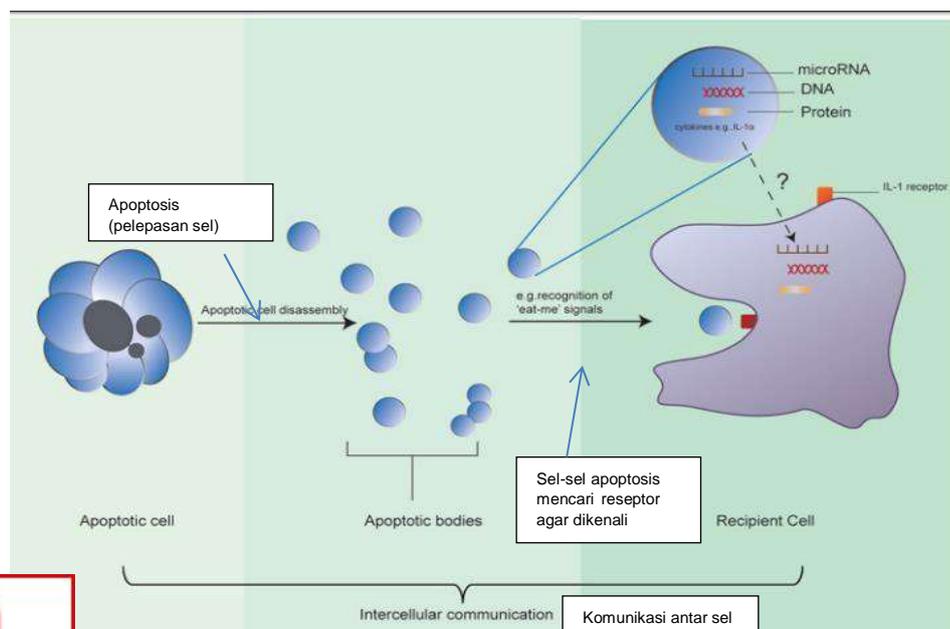


Fig. 6 . Proses sel Fagosit dengan bantuan reseptor yang berada pada sel fagosit, mengenali signal yang dikeluarkan melalui sel-sel yang mengalami apoptosis (Xu *et al.*, 2019)

Fagosit adalah sel yang mampu menelan, termasuk fagosit seperti makrofag, sel dendrit. Metazoa memiliki beberapa mekanisme untuk membersihkan sel-sel apoptosis (Gregory, 2009). Makrofag dan sel dendrit imatur siap menelan sel mati atau sekarat dalam jaringan seperti sum-sum tulang (di mana sejumlah besar sel baru dihasilkan), limpa (selama atau setelah respons imun), dan timus (pada hewan muda selama T- perkembangan limfosit). (Monks *et al.*2005).

Sel apoptosis, khususnya mengenali fagosit, melalui sinyal “find me”, pengenalan sel-sel apoptosis oleh sinyal “eatme” *phagocytosis*, proses internalisasi dan jalur pensinyalan yang digunakan untuk pengaturan ulang sitoskeletal, dan akhirnya pencernaan sel apoptosis dan respon fagositosis terhadap proses ini. Signal ini nantinya yang akan dikenali oleh sel fagosit agar proses apoptosis dapat berlangsung (Gambar5).

Reseptor IntegrinBv

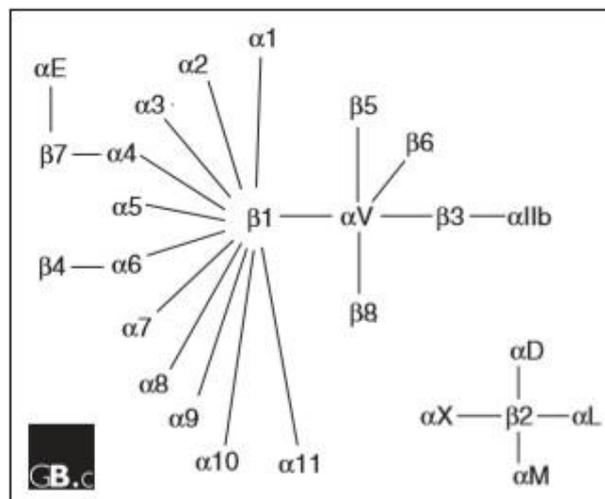
Integrin merupakan keluarga besar dari reseptor adhesi sel yang mengikat ligan matriks ekstraseluler, ligan permukaan sel, serta ligan larut. yang disebut sebagai heterodimer $\alpha\beta$ dan sekurang-kurangnya 18 subunit α dan 8 subunit β dikenal pada manusia. Anggota keluarga ini juga ditemukan pada mamalia, ayam, ikan, dan zebra, serta eukariota rendah, termasuk *spons*, *elegans nematode Caenorhabditis* (dua subunit α dan

unit β , menghasilkan dua Integrin) dan lalat buah *Drosophila*



melanogaster (lima α dan satu β , menghasilkan lima integrin) (Takada *et al.*, 2007).

Subunit α dan β memiliki struktur domain yang berbeda dengan domain ekstraseluler dari masing-masing subunit yang berkontribusi ke tempat pengikatan ligan heterodimer.



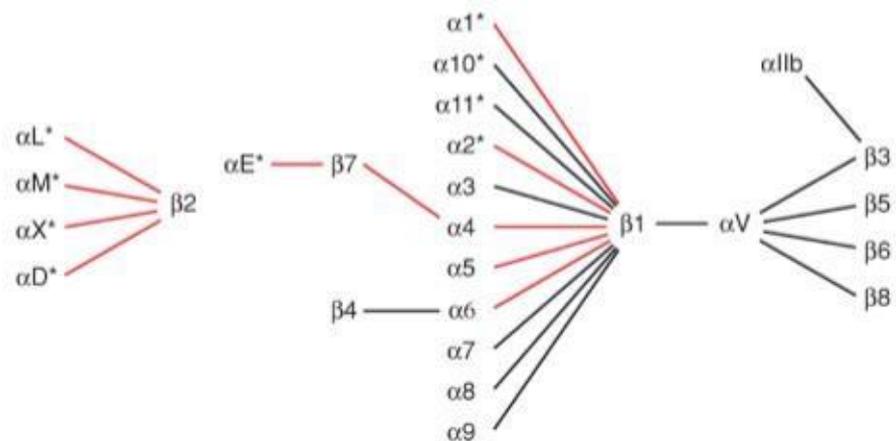
Gambar 7. Anggota keluarga dari integrin manusia. Subunit integrin mengikat satu sama lain untuk membentuk heterodimer dihubungkan oleh garis padat. Setiap integrin memiliki spesifitas ikatan dan jaringan sel dan distribusi sel yang berbeda. (Takada *et al.*, 2007)

Urutan asam arginine-glisin dan aspartate (RGD) diidentifikasi sebagai motif pengikat integrin secara umum, namun integrin juga spesifik untuk ligan protein tertentu. Ligan Integrin penting secara imunologis adalah molekul adhesi intraseluler (ICAMs), anggota keluarga immunoglobulin yang ada pada radang sel endothelium dan antigen sebagai penyaji sel. Pada ikatan ligan, integrin mentransmisikan sinyal ke

terior sel, juga dapat menerima sinyal intraseluler yang mengatur katan ligannya (Takada *et al.*, 2007)



Keragaman dalam komposisi subunit ini berkontribusi pada keragaman dalam pengenalan ligan. Sel imun mengekspresikan setidaknya 10 anggota keluarga Integrin yang termasuk dalam 18 aradigm 18 $\beta 2$, $\beta 7$ dan $\beta 1$ (gambar 7). Integrin $\beta 2$ dan $\beta 7$ diekspresikan secara eksklusif pada leukosit, sedangkan integrin $\beta 1$ diekspresikan pada berbagai sel diseluruh tubuh. Distribusi dan sifat pengikat pengikat ligan Integrin pada leukosit dapat dilihat pada tabel.



Gambar 8. Distribusi dan sifat pengikat ligan integrin pada leukosit (Luo et al., 2007)

Sebagai molekul adhesi. Integrin memiliki keunikan karena daya rekatnya dapat diatur secara dinamis melalui proses yang disebut pesinyalan atau pemberian sinyal luar-dalam. Dengan demikian, rangsangan yang diterima oleh reseptor permukaan sel untuk kemokin dan sitokin, dan antigen asing memulai sinyal intraseluler yang mengenai domain sitoplasma integrin dan mengubah daya rekat untuk ligan ekstraseluler. Selain itu, pengikatan ligan mentransduksi sinyal dari ekstraseluler ke sitoplasma melalui pesinyalan. Sifat dinamis dari

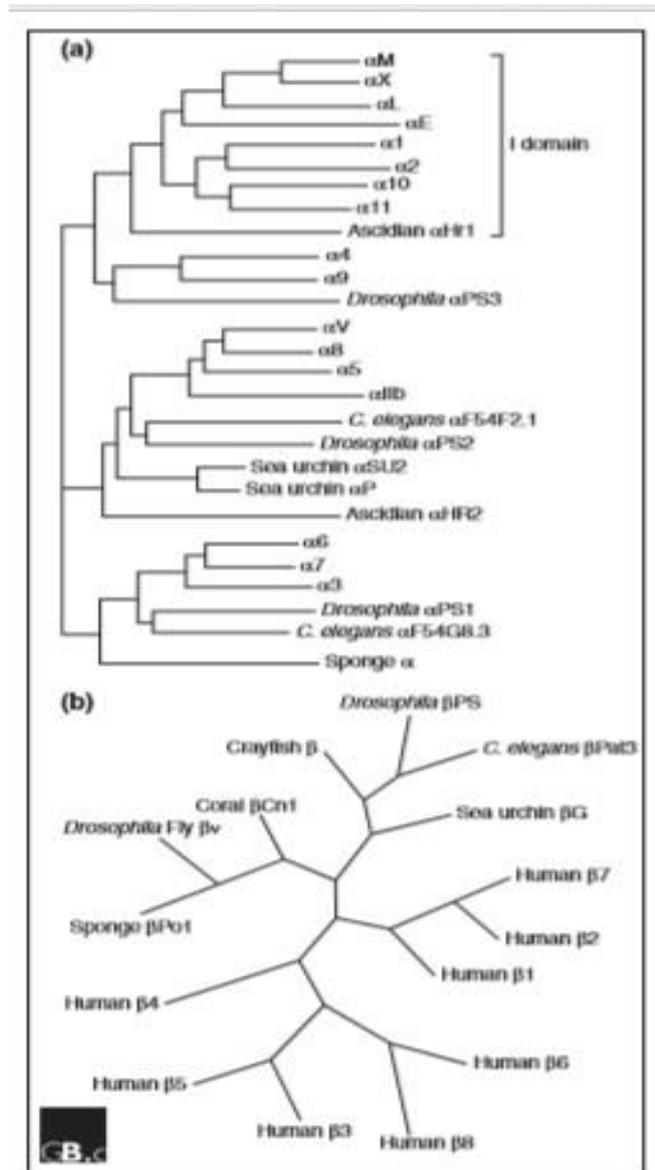


Integrin ini merupakan pusat fungsi yang tepat dalam sistem kekebalan tubuh. Mutasi atau molekul kecil yang menstabilkan keadaan tidak aktif atau keadaan perekat aktif menghalangi dinamika perekat integrin leukosit sampai menghambat migrasi leukosit dan respon imun normal. (Luo *et al.*, 2007).

Setengah dari subunit integrin α mengandung domain sekitar 200 asam amino yang dikenal sebagai domain yang disisipkan. Domain $\alpha 1$ berfungsi sebagai 19 heterodimer untuk memahami regulasi konformasi dan pengikatan ligan untuk semua integrin. Termasuk 12 domain berbeda, salah satunya adalah subunit β homolog dengan domain $\alpha 1$ (Luo *et al.*, 2007).

Integrin α dan β benar-benar berbeda, tanpa homologi yang dapat dideteksi di antara keduanya. Urutan identitas antara subunit α adalah 30% dan di antara subunit β 45%, menunjukkan bahwa baik α dan β terletak pada berbagai kromosom (Luo *et al.*, 2007).





Gambar 9. (a) Integrin α dan (b) integrin yang diadaptasi . (Takada *et al.*, 2007)

Subunit integrin α dan β berbeda, tanpa homologi yang terdeteksi di antara keduanya, urutan identitas antara subunit α adalah 30% dan di antara subunit β 45%, menunjukkan bahwa baik keluarga gen α dan β

yang dengan duplikasi gen (Gambar 8a)



Reseptor Draper

Salah satu protein yang berperan ketika proses fagositosis adalah Draper. Draper merupakan suatu reseptor transmembran yang diekspresikan oleh sel fagosit (makrofag) untuk menginisiasi fagositosis dengan target berupa sel apoptotik. Reseptor Draper sangat berperan penting dalam penghancuran sel-sel yang mengalami apoptosis. Reseptor ini banyak terdapat dalam sel glia (Manaka *et al.*, 2007).

Penghapusan lokus Draper dalam embrio menunjukkan peningkatan jumlah neuron apoptosis dalam sistem saraf pusat, menunjukkan peningkatan jumlah neuron apoptosis dalam sistem saraf pusat, menunjukkan keterlibatan molekul ini dalam fagositosis glial neuron apoptosis (Freeman *et al.*, 2003).

Pengujian Lokomotor

Negatif geotaxis adalah ukuran seberapa cepat seekor lalat dapat menaiki vertikal setelah vial dihentakkan ke bawah hingga *Drosophila* berada di dasar vial. Negatif geotaxis diukur dengan jarak yang bisa ditempuh seekor hewan dalam waktu yang ditentukan atau lamanya waktu yang dibutuhkan seekor *Drosophila* untuk mendaki jarak yang ditentukan. Pengujian ini untuk mengetahui apakah *Drosophila* dapat mengalami perubahan kecepatan lokomotor setelah diinduksi suatu obat (Linderman, 2012).



Pengujian Mortalitas

Siklus hidup *Drosophila melanogaster* dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu: suhu lingkungan, ketersediaan makanan, tingkat kepadatan botol pemeliharaan, dan intensitas cahaya. Menurut Demerec dan Kaufman (1961) menyatakan bahwa lalat *Drosophila melanogaster* sebaiknya disimpan pada suhu ruangan yang tidak kurang dari 20°C sampai dengan 25°C. *Drosophila melanogaster* juga memiliki siklus hidup yang lebih panjang pada lingkungan dengan suhu yang rendah. Menurut Dillion *et al* (2007) menyatakan bahwa sebaiknya menghindari penyimpanan *Drosophila melanogaster* pada suhu 30°C hal ini dikarenakan dapat menyebabkan kematian pada *Drosophila melanogaster*.

Metode ini banyak digunakan untuk mengetahui respon molekuler pada *Drosophila melanogaster* setelah diberi perlakuan pemberian alkohol dengan mempertahankan hidupnya dari kematian (Neyen *et al.*, 2014).

