

**SKRIPSI**

**PENGARUH KEBERADAAN RESEPTOR  
FAGOSITOSIS Integrin  $\beta$ v TERHADAP  
LOKOMOTOR DAN SURVIVAL  
*Drosophila melanogaster* YANG  
TERPAPAR ETANOL**

**THE INFLUENCE OF PHAGOCYTOSIS  
RECEPTORS Integrin  $\beta$ v ON  
THE LOCOMOTOR AND SURVIVAL OF  
ETHANOL-TREATED *Drosophila melanogaster***

Disusun dan diajukan oleh

**SRI WAHYUNI M.  
N111 16 052**



**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

**PENGARUH KEBERADAAN RESEPTOR FAGOSITOSIS Integrin  $\beta$ v  
TERHADAP LOKOMOTOR DAN SURVIVAL *Drosophila melanogaster*  
YANG TERPAPAR ETANOL**

**THE INFLUENCE OF PHAGOCYTOSIS RECEPTORS Integrin  $\beta$ v ON  
THE LOCOMOTOR AND SURVIVAL OF ETHANOL-TREATED  
*Drosophila melanogaster***

SKRIPSI

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

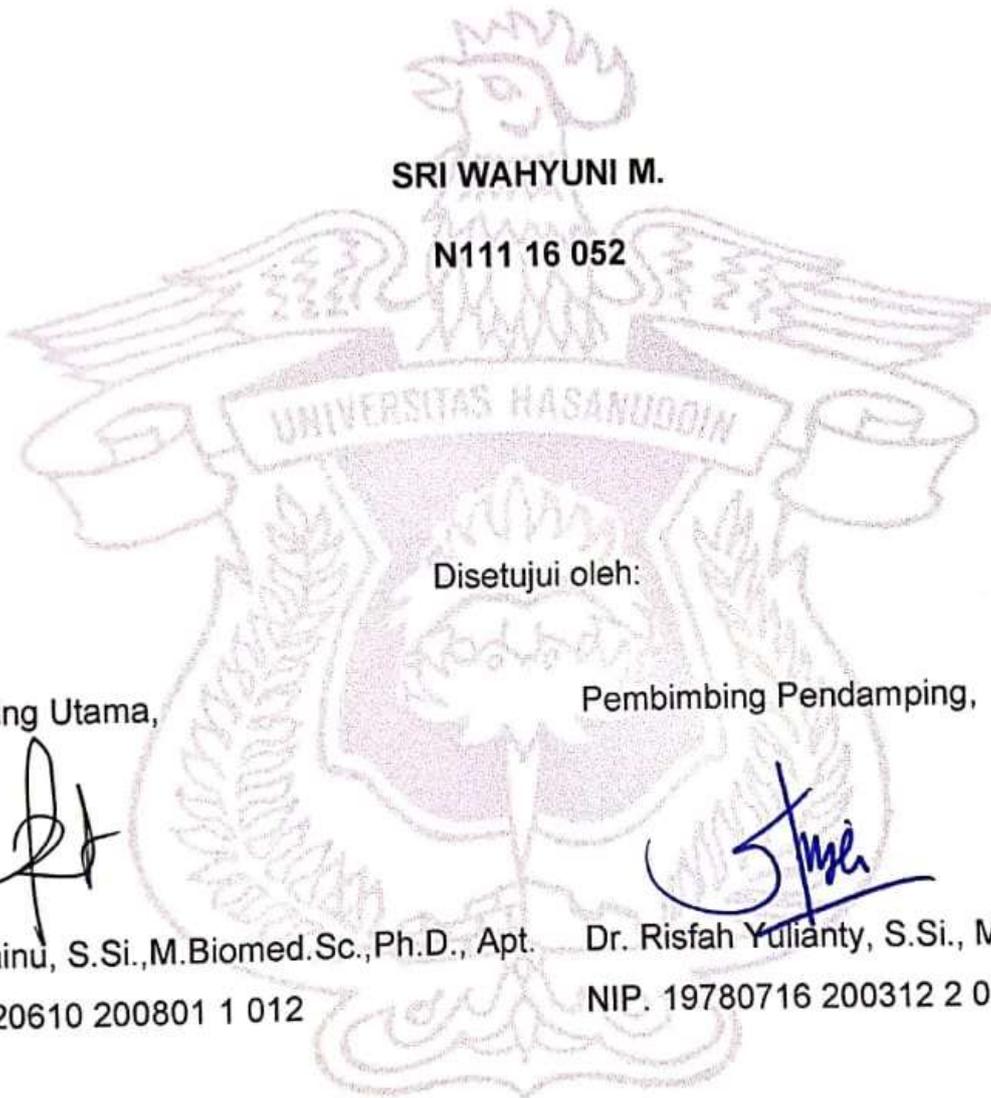
**SRI WAHYUNI M.  
N111 16 052**

**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

**PENGARUH KEBERADAAN RESEPTOR FAGOSITOSIS Integrin  $\beta$   
TERHADAP LOKOMOTOR DAN SURVIVAL *Drosophila melanogaster*  
YANG TERPAPAR ETANOL**

**SRI WAHYUNI M.**

**N111 16 052**



Disetujui oleh:

Pembimbing Utama,

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'F. Nainu', written over the watermark.

Firzan Nainu, S.Si.,M.Biomed.Sc.,Ph.D., Apt.

NIP. 19820610 200801 1 012

Pembimbing Pendamping,

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'R. Yulianty', written over the watermark.

Dr. Risfah Yulianty, S.Si., M.Si., Apt.

NIP. 19780716 200312 2 001

Pada tanggal 12 Juli.....2021

## LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

**PENGARUH KEBERADAAN RESEPTOR FAGOSITOSIS Integrin  $\beta$ v  
TERHADAP LOKOMOTOR DAN SURVIVAL *Drosophila melanogaster*  
YANG TERPAPAR ETANOL**

**THE INFLUENCE OF PHAGOCYTOSIS RECEPTORS Integrin  $\beta$ v ON  
THE LOCOMOTOR AND SURVIVAL OF ETHANOL-TREATED  
*Drosophila melanogaster***

Disusun dan diajukan oleh

**SRI WAHYUNI M.  
N111 16 052**

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Skripsi  
Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin  
pada tanggal 23 Juli 2021  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan.

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,



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

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



Pt. Ketua Program Studi S1 Farmasi  
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin



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

## PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini.

Nama : Sri Wahyuni M.

NIM : N111 16 052

Program Studi : Farmasi

Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa Skripsi dengan judul Pengaruh Keberadaan Reseptor Fagositosis Integrin  $\beta_v$  Terhadap Lokomotor Dan Survival *Drosophila melanogaster* Yang Terpapar Etanol adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari Skripsi karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 12 Juli 2021

Yang menyatakan



Sri Wahyuni M.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah puji syukur kepada Allah *Subhanahu Wa Ta'ala* atas segala rahmat, hidayah, dan taufik-Nya. Allah Yang Maha Mengetahui, pemilik segala ilmu, karena atas petunjuk-Nya maka skripsi ini dapat diselesaikan.

Sungguh banyak kendala yang penulis hadapi dalam penyusunan skripsi ini, namun berkat dukungan dan bantuan berbagai pihak, akhirnya penulis dapat melewati kendala-kendala tersebut dan mendapatkan banyak pelajaran. Oleh karena itu, penulis dengan tulus menghaturkan banyak terima kasih dan penghargaan yang setinggi tingginya kepada:

1. Dosen Pembimbing penulis, Bapak Firzan Nainu, S.Si., M. Biomed., Sc.,Ph.D.,Apt., sebagai Pembimbing Utama sekaligus sebagai Dosen Pembimbing Akademik yang penulis anggap sebagai orangtua di kampus yang telah memberikan nasehat, bimbingan dengan penuh kesabaran, memberikan inspirasi dan motivasi dari awal perkuliahan hingga penyelesaian tugas akhir; dan Ibu Dr. Risfah Yulianty, S.Si., M.Si., Apt., sebagai Pembimbing Pendamping yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikirannya kepada penulis dalam menyelesaikan penyusunan skripsi ini.
2. Ibu Dosen Penguji Prof. Dr. Elly Wahyudin, DEA., Apt dan Prof. Dr. Sartini, M.Si., Apt., yang telah memberikan saran yang sangat membantu penulis dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini.

3. Dekan dan Wakil Dekan Fakultas Farmasi yang telah memberikan kontribusi dalam pengembangan mutu dan kualitas kinerja sehingga dapat menikmati hasil dari apa yang telah dikerjakan.
4. Bapak dan Ibu Dosen Fakultas Farmasi yang telah memberikan ilmu dan nasehat kepada penulis selama proses perkuliahan.

Demikian pula kepada seluruh Pegawai dan Staf Akademik Fakultas Farmasi atas segala fasilitas dan pelayanan yang diberikan selama penulis menempuh studi hingga menyelesaikan penelitian ini.

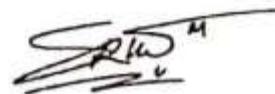
Terkhusus untuk teman-teman Angkatan 2016 (NEOSTIGMINE), atas segala dukungan dan pengalaman berharganya bersama melewati perkuliahan, praktikum, kepanitiaan, dan mengikuti lomba membawa nama baik Fakultas Farmasi meraih prestasi, serta sahabat seperjuangan tugas akhir Sri Novianti, Magfirah, Mustika, Nurfauziyah Bakhtiar, Isvi Nur Aulia dan lainnya. Teman kelompok penelitian UFRG (*Unhas Fly Research Group*), Reski Amalia R., Nadila Pratiwi L., Julia Citra P., Adila, Khansa, Reski Amelia K., Nur Rahmah, Nur Islamiyah S., Dhandy Kashar P., dan LM.Alif Fauzan Tamar. Serta Kak Nur Rahmah Rumata, Tri Puspita Roska, Ahmad Mu'arif telah memberikan semangat dalam penyelesaian skripsi ini. Keluarga Korps Asisten Laboratorium Farmakognosi-Fitokimia bersama mengasah kemampuan berbagi ilmu sebagai Asisten Laboratorium serta sahabat dan Adik-Adik Pengurus Lembaga Dakwah Salsabil FF-UH, khususnya Bulkis dan Vidya Amaliatul Jannah Yusuf yang selalu mengingatkan penulis istiqomah dalam kebaikan hingga akhir. Teman-

teman Posko KKN Tematik DSG (Desa Sehat Gowa) Desa Tanah Karaeng dalam pengabdian ilmu kepada masyarakat, serta teman-teman TUGOFTREE atas semangatnya dan teman-teman Pengurus UKM PRC (*Pharmacy Rescue Committee*) pada periode 2018-2021 dan KEMAFAR UH atas ilmu, pengalaman dan kebersamaannya mengemban amanah dalam berorganisasi.

Akhirnya semua ini tiada artinya tanpa dukungan material maupun do'a Ayahanda tercinta Muhlis yang dihaturkan kepada penulis dan untuk Ibunda almarhumah Nurhayati semoga senangtiasa mengalir pahala disisi Allah atas segala kebaikan yang diberikan semasa hidup. Terima kasih pula untuk saudara-saudara penulis Maddolangan dan Syarifuddin dan keluarga besar lainnya yang telah memberikan dukungan dan membantu banyak hal. Terakhir terima kasih untuk diri penulis atas usaha kerasnya belajar, berproses dan sabar menghadapi masalah sehingga bisa sampai ditahap ini.

Dan kepada semua pihak yang telah membantu dan tidak sempat disebutkan oleh penulis, semoga Allah *Subhanahu wa ta'ala* senantiasa memberikan balasan terbaik. Kiranya skripsi ini dapat bermanfaat bagi pengemban ilmu pengetahuan dan masukan bagi pembaca. Aamiin....

Makassar, ...12 Juli...2021



Sri Wahyuni M.

## ABSTRAK

**Sri Wahyuni M.** *Pengaruh Keberadaan Reseptor Fagositosis Integrin  $\beta$ v Terhadap Lokomotor Dan Survival Drosophila melanogaster Yang Terpapar Etanol* (dibimbing oleh Firzan Nainu dan Risfah Yulianty)

Etanol telah dilaporkan dapat menginduksi apoptosis pada sel manusia maupun sel *Drosophila*. Keberadaan sel-sel apoptosis tersebut dapat mengaktifkan proses eliminasi melalui fagositosis. Reseptor fagositosis, salah satunya adalah reseptor kelas integrin, berperan penting untuk mengenali sel-sel apoptosis. Dengan demikian, ketiadaan reseptor fagositosis dapat mempengaruhi proses eliminasi sel apoptosis. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peran reseptor integrin  $\beta$ v terhadap karakteristik fenotip meliputi mortalitas dan lokomotor *D. melanogaster* setelah terpapar etanol pada konsentrasi 5, 25, 45, 65 dan 85%. Pengamatan mortalitas dan lokomotor dilakukan pada *D. melanogaster w<sup>1118</sup>* (*wildtype*) dan mutan integrin  $\beta$ v jantan dan betina. Hasil penelitian menunjukkan bahwa paparan etanol mempengaruhi waktu mortalitas *D. melanogaster* jantan namun tidak pada betina *D. melanogaster w<sup>1118</sup>* (*wildtype*) dan mutan integrin  $\beta$ v. Mutan integrin  $\beta$ v mengalami kematian lebih cepat dibanding *w<sup>1118</sup>*. Perbedaan mortalitas antara *wildtype* dan mutan terlihat jelas pada *D. melanogaster* jantan daripada betina. Dengan demikian mengindikasikan bahwa reseptor integrin  $\beta$ v sangat penting untuk mempertahankan masa hidup dan lokomotor *D. melanogaster*. Hal ini mungkin dapat ditranslasikan dalam pengobatan masa depan untuk menemukan terapi pengobatan yang aman dan efektif terkait posisi imunodefisiensi dalam pengobatan.

Kata kunci : Etanol, lokomotor, mortalitas, mutan integrin  $\beta$ v, reseptor fagositosis.

## ABSTRACT

**SRI WAHYUNI M.** *The Influence Of Phagocytosis Receptors Integrin  $\beta v$  On The Locomotor And Survival Of Ethanol-Treated *Drosophila melanogaster* (Supervised by Firzan Nainu dan Risfah Yulianty).*

Ethanol has been reported to induce apoptosis in both human and *Drosophila* cells. The presence of these apoptotic cells can activate the process of elimination through phagocytosis. Phagocytic receptors, one of which is an integrin class receptor, plays an important role in recognizing apoptotic cells. Thus, the absence of phagocytic receptors can affect the process of elimination of apoptotic cells. This study aims to determine the role of the  $\beta v$  integrin receptor on phenotypic characteristics including mortality and locomotor *D. melanogaster* after exposure to ethanol at concentrations of 5, 25, 45, 65 and 85%. Mortality and locomotor observations were carried out on *D. melanogaster w<sup>1118</sup>* (wildtype) and male and female  $\beta v$  integrin mutants. The results showed that ethanol exposure affected the mortality time of male *D. melanogaster* but not female *D. melanogaster w<sup>1118</sup>* (wildtype) and the  $\beta v$  integrin mutant. The  $\beta v$  integrin mutant died more rapidly than *w<sup>1118</sup>*. The difference in mortality between wildtype and mutants was evident in male *D. melanogaster* than in female. This indicates that the  $\beta v$  integrin receptor is critical for survival and locomotor *D. melanogaster*. This may be translated into future medicine to find safe and effective treatment therapies regarding the position of immunodeficiency in treatment.

Key words : Ethanol, *w<sup>1118</sup>*, mortality,  $\beta v$  integrin mutant, phagocytic receptor, locomotor.

## DAFTAR ISI

	Halaman
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
II.1 Alkohol	6
II.2 Metabolisme Alkohol	8
II.3 Lalat Buah <i>Drosophila melanogaster</i>	9
II.3.1 Taksonomi <i>Drosophila melanogaster</i>	10
II.3.2 Morfologi <i>Drosophila melanogaster</i>	11
II.3.3 Siklus hidup <i>Drosophila melanogaster</i>	13
II.4 Apoptosis	15
II.5 Fagositosis	17
II.6 Reseptor Draper	19
II.7 Resptor Integrin $\beta v$	20
II.8 Pengujian Survival	24
II.9 Pengujian Lokomotor	24

BAB III METODE PENELITIAN	26
III.1 Alat dan Bahan	26
III.1 Cara Kerja	26
III.2.1 Penyiapan Hewan Uji	26
III.2.2 Pembuatan Pakan <i>Drosophila melanogaster</i>	26
III.2.3 Paparan Etanol dan Pengamatan Waktu Mortalitas <i>Drosophila melanogaster</i>	27
III.2.4 Pengujian Lokomotor <i>Drosophila melanogaster</i> Setelah Paparan Etanol	28
III.1 Analisis Data	29
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	30
IV.1 Pengamatan Waktu Mortalitas <i>Drosophila melanogaster</i>	30
IV.2 Data Hasil Uji Lokomotor <i>Drosophila melanogaster</i>	33
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	38
V.1 Kesimpulan	38
V.2 Saran	38
DAFTAR PUSTAKA	39
LAMPIRAN	44

## DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
1. Karakteristik lalat buah <i>D.melanogaster</i>	14
2. Hasil data survival Drosophila <i>w<sup>1118</sup></i> ( <i>wildtype</i> ) jantan	50
3. Hasil data Drosophila <i>w<sup>1118</sup></i> ( <i>wildtype</i> ) betina	50
4. Hasil data survival Drosophila mutan integrin $\beta v$ jantan	51
5. Hasil data survival Drosophila mutan integrin $\beta v$ betina	51
6. Hasil data survival Drosophila <i>w<sup>1118</sup></i> ( <i>wildtype</i> ) dan mutan integrin $\beta v$ jantan	52
7. Hasil data survival Drosophila <i>w<sup>1118</sup></i> ( <i>wildtype</i> ) dan mutan integrin $\beta v$ betina	52

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
Gambar 1. <i>Drosophila melanogaster</i> jantan dan betina: betina (atas), jantan (bawah)	9
Gambar 2. Lalat betina dewasa dengan tiga wilayah bagian tubuh utama	11
Gambar 3. Perbedaan <i>D.melanogaster</i> betina (bagian atas); Jantan (bagian bawah)	11
Gambar 4. Siklus hidup lalat buah <i>D.melanogaster</i>	13
Gambar 5. Ringkasan komponen utama dari jalur intrinsik dan ekstrinsik apoptosis	17
Gambar 6. Proses fagositosis oleh sel apoptosis	19
Gambar 7. Integrin manusia membentuk integrin heterodimerik 18 $\alpha$ subunit dan 8 Subunit $\beta$	21
Gambar 8. Pohon filogenetik dari subunit integrin	23
Gambar 9. Data survival assay kontrol sehat dan etanol konsentrasi 85, 65,45, 25, dan 5% pada <i>D. melanogaster</i> jantan jenis <i>wildtype</i> <i>w<sup>1118</sup></i> dan mutan integrin $\beta v$	30
Gambar 10. Data survival assay kontrol sehat dan etanol konsentrasi 85, 65,45, 25, dan 5% pada <i>D. melanogaster</i> betina jenis <i>wildtype</i> <i>w<sup>1118</sup></i> dan mutan integrin $\beta v$	31

Gambar 11. Data lokomotor kontrol sehat dan etanol konsentrasi 85, 65,45, 25, dan 5% pada <i>D. melanogaster</i> jantan dan betina <i>wildtype w<sup>1118</sup></i>	34
Gambar 12. Data lokomotor kontrol sehat dan etanol konsentrasi 85, 65,45, 25, dan 5% <i>D. melanogaster</i> jantan dan betina mutan integrin $\beta$ v	34
Gambar 13. Data lokomotor kontrol sehat dan etanol konsentrasi 85, 65,45, 25, dan 5% <i>D. melanogaster</i> jantan <i>w<sup>1118</sup></i> dan mutan integrin $\beta$ v	35
Gambar 14. Data lokomotor kontrol sehat dan etanol konsentrasi 85, 65,45, 25, dan 5% <i>D. melanogaster</i> betina <i>w<sup>1118</sup></i> dan mutan integrin $\beta$ v	35
Gambar 15. Mikroskop Zoom Stereo untuk memisahkan <i>D.melanogaster</i> jantan dan betina	47
Gambar 16. Tabung gas CO <sub>2</sub> untuk pembiusan <i>D.melanogaster</i>	47
Gambar 17. Magnetic Stirer untuk pembuatan pakan <i>D.melanogaster</i>	47
Gambar 18. Bahan pakan <i>D.melanogaster</i> yang telah ditimbang	47
Gambar 19. Proses pembuatan pakan <i>D.melanogaster</i>	47
Gambar 20. Pakan <i>D.melanogaster</i> yang siap digunakan	47
Gambar 21. Etanol PA 96% yang akan diencerkan dalam beberapa konsentrasi	48
Gambar 22. Etanol yang telah diencerkan menjadi konsentrasi 85%,65%,45%,25%, dan 5% untuk digunakan dalam pengujian	48

Gambar 23. <i>D.melanogaster</i> $w^{1118}$ (wildtype) dan mutan integrin $\beta v$ yang dikultur	48
Gambar 24. <i>D.melanogaster</i> $w^{1118}$ (Wildtype) dan mutan integrin $\beta v$ umur 4-7 hari	48
Gambar 25. Pemisahan <i>D.melanogaster</i> jantan dan betina dibawah Mikroskop Zoom Stereo	48
Gambar 26. <i>D.melanogaster</i> $w^{1118}$ (Wildtype) dan mutan integrin $\beta v$ jantan dan betina dibawah pembesaran Mikroskop Zoom Stereo	48
Gambar 27. Pengamatan uji Survival <i>D.melanogaster</i> $w^{1118}$ (Wildtype)	49
Gambar 28. Pengamatan uji Survival <i>D.melanogaster</i> mutan integrin $\beta v$	49
Gambar 29. Pengamatan uji Lokomotor <i>D.melanogaster</i> $w^{1118}$ (Wildtype)	49
Gambar 30. Pengamatan uji Lokomotor <i>D.melanogaster</i> mutan integrin $\beta v$	49

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
I. Skema Kerja Survival Assay	44
II. Skema Kerja Uji Lokomotor	44
III. Komposisi Flyfood (Pakan) <i>Drosophila melanogaster</i>	46
IV. Dokumentasi Penelitian	47
V. Data Statistik	50

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **I.1 Latar Belakang**

Alkohol terutama etanol (EtOH atau CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH) telah menjadi bagian dari kehidupan sosial masyarakat di seluruh dunia selama ribuan tahun yang lalu (Guo and Jun, 2010). Berdasarkan laporan status global tentang alkohol dan kesehatan dari WHO (World Health Organization) tahun 2018, sekitar 3 juta kematian tercatat diakibatkan oleh konsumsi etanol yang berlebihan, lebih tinggi dibandingkan tingkat kematian yang disebabkan oleh penyakit seperti TBC, HIV / AIDS dan diabetes (Hammer et al., 2018). Penyalahgunaan etanol dapat menyebabkan bahaya kesehatan yang menimbulkan penyakit yang mengancam jiwa baik secara fisik maupun mental seperti timbulnya penyakit demensia, hipertensi, cardiomyopathy, dan peningkatan resiko kanker (Chen et al., 2012).

Beberapa penelitian telah membuktikan kaitan konsumsi alkohol dengan inisiasi kerusakan sel tingkat molekuler yang berujung pada inisiasi kematian sel secara apoptosis (Kang et al., 2020; Rodriguez et al., 2015). Apoptosis adalah proses kematian sel yang terprogram dan dapat terjadi dalam kondisi fisiologis dan patologis (Wong, 2011). Apoptosis terjadi secara normal selama perkembangan dan penuaan dan sebagai mekanisme homeostatis mempertahankan populasi sel di jaringan. Apoptosis juga terjadi sebagai mekanisme pertahanan seperti pada reaksi

kekebalan atau saat sel rusak oleh penyakit atau agen berbahaya (Elmore, 2007). Kematian sel atau apoptosis umumnya dikaitkan dengan patogenesis penyakit yang diinduksi oleh alkohol dan selama dekade terakhir ini, studi dari beberapa model eksperimental dan biopsi manusia telah ketat berkorelasi induksi apoptosis dengan ethanol (Chen et al., 2012).

Inisiasi proses apoptosis pada sel sangat erat kaitannya dengan koordinasi dua komponen 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, dengan homolog berupa 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 yang merupakan faktor yang sangat penting untuk proses fagositosis sel apoptosis secara optimal (Hochreiter-Hufford and Ravichandran, 2013).

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* (Ulrike Heberlein And, 2002; Engel et al., 2019). Hingga kini, organisme tersebut sering digunakan untuk mempelajari mekanisme timbulnya apoptosis dan mekanisme fagositosis (Steller, 2008).

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 (Takada, Ye and Simon, 2007).

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 dihasilkan kombinasi 18 subunit  $\alpha$  dan 8 subunit  $\beta$  (Takada, Ye and Simon, 2007). Kelas reseptor integrin juga ditemukan pula pada lalat buah *D. melanogaster* dengan komponen berupa 5 subunit  $\alpha$  dan 2 subunit  $\beta$  (Nagaosa et al., 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 Plueddemann (2018). Sejalan dengan hal tersebut, pada penelitian Edwin (2018) menemukan bahwa keberadaan reseptor fagositosis integrin pada *D. melanogaster* secara signifikan menyebabkan kematian dini pada lalat buah ketika terpapar dengan alkohol. Lalat mutan atau lalat buah normal jenis (*wildtype*) diketahui memiliki masa lokomotor yang lebih panjang setelah dipaparkan dengan alkohol. Selain itu berdasarkan penelitian Prastika J.C, (2020) reseptor fagositosis Integrin  $\beta v$  dan Draper memiliki pengaruh terhadap mortalitas *Drosophila melanogaster* setelah terpapar etanol.

Berdasarkan penelitian sebelumnya, maka penelitian ini akan dilakukan untuk melihat peran Integrin  $\beta v$  dalam mempengaruhi lokomotor dan mortalitas *D. melanogaster* setelah dipaparkan dengan alkohol. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran mengenai efek negatif fagositosis sel apoptosis dan kaitannya dengan kondisi pasien yang ketergantungan alkohol Hal ini dapat dieksplorasi lebih lanjut untuk menemukan target pengobatan penyakit yang terkait dengan alkohol.

## **I.2 Rumusan Masalah**

1. Bagaimana pengaruh keberadaan reseptor fagositosis mutan integrin  $\beta v$  terhadap mortalitas *D.melanogaster* yang terpapar etanol?
2. Bagaimana pengaruh keberadaan reseptor fagositosis mutan integrin  $\beta v$  terhadap lokomotor *D.melanogaster* yang terpapar etanol?

## **II. Tujuan Penelitian**

1. Untuk mengetahui pengaruh keberadaan reseptor fagositosis mutan integrin  $\beta v$  terhadap mortalitas *D.melanogaster* yang terpapar etanol?
2. Untuk mengetahui pengaruh keberadaan reseptor fagositosis mutan integrin  $\beta v$  terhadap lokomotor *D.melanogaster* yang terpapar etanol?

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **II.1 Alkohol**

Minuman beralkohol menurut Peraturan Presiden Republik Indonesia No. 74 Tahun 2013 adalah minuman yang mengandung etil alkohol atau etanol ( $C_2H_5OH$ ) yang diproses dari bahan hasil pertanian yang mengandung karbohidrat dengan cara fermentasi dan destilasi atau fermentasi tanpa destilasi. Alkohol terdiri dari tiga anggota keluarga yang berbeda yaitu metil alkohol (metanol), isopropil alkohol dan etil alkohol (etanol,  $EtOH$  atau  $CH_3CH_2OH$ ). Dua bentuk alkohol yang pertama adalah beracun dan dilarang dikonsumsi. Namun, etanol, atau yang biasa disebut alkohol, dengan berat molekul 46,07 gr/mol memiliki gugus fungsi hidroksil ( $-OH$ ) yang merupakan bahan bersifat memabukkan dalam bir, anggur, dan bentuk minuman keras lainnya telah menempati tempat penting dalam sejarah umat manusia selama beberapa abad yang lalu (Guo and Jun, 2010). Alkohol (etanol) merupakan cairan yang mudah menguap, jernih, tidak berwarna; bau khas dan menyebabkan rasa terbakar pada lidah, mudah menguap walaupun pada suhu rendah dan mendidih pada suhu  $78^{\circ}C$  serta mudah terbakar dan memiliki kelarutan yang dapat bercampur dengan air dan praktis bercampur dengan semua pelarut organik (Kementerian Kesehatan RI, 2020).

Dalam dunia medis, etanol sering digunakan sebagai pelarut obat, desinfektan, pengawet dan merupakan antidotum keracunan metanol dan etilen glikol. Dalam dunia farmasi etanol digunakan secara luas sebagai pelarut. Saat ini, alkohol banyak dikonsumsi dan seperti obat-obatan penenang lainnya, alkohol dalam jumlah rendah hingga sedang meredakan kecemasan dan menumbuhkan perasaan kesejahteraan atau bahkan euforia. Namun, alkohol juga merupakan obat yang paling sering disalahgunakan di dunia, terutama di Indonesia (Katzung, 2018). Konsumsi alkohol dan masalah yang terkait dengan alkohol sangat bervariasi di seluruh dunia, tetapi beban penyakit dan kematian tetap signifikan di banyak negara.

Etanol adalah molekul kecil yang larut dalam air yang diserap dengan cepat dari saluran pencernaan. Setelah konsumsi etanol, konsentrasi etanol darah puncak dicapai dalam waktu 30 menit. Kehadiran makanan di perut menunda penyerapan memperlambat pengosongan lambung. Distribusi cepat, dengan tingkat jaringan mendekati konsentrasi dalam darah. Wanita memiliki konsentrasi puncak yang lebih tinggi dibandingkan pria, sebagian karena wanita memiliki kadar air total tubuh yang lebih rendah dan sebagian karena perbedaan metabolisme jalur pertama. Di sistem saraf pusat (SSP), konsentrasi etanol meningkat dengan cepat, karena otak menerima sebagian besar dari total darah aliran dan etanol dengan mudah melintasi membran biologis. Lebih dari 90% alkohol yang dikonsumsi dioksidasi di hati; sebagian besar sisanya dikeluarkan melalui

paru-paru dan urin. Dengan dosis etanol secara oral yang setara, wanita memiliki konsentrasi puncak yang lebih tinggi daripada pria. Hal ini disebabkan karena wanita memiliki total kadar air tubuh yang lebih rendah dari pria dan karena perbedaan dalam *first-pass* metabolisme (Katzung, 2018).

## II.2 Metabolisme Alkohol

Metabolisme etanol menjadi senyawa asetaldehid dalam tubuh dibagi menjadi 2 jalur, yaitu melalui jalur asetaldehid dan melalui jalur Microsomal Ethanol-Oxidizing System (MEOS). Acetaldehid lalu dioksidasi menjadi asetat oleh proses jalur yang ketiga. Jalur utama untuk asetaldehid melibatkan antidiuretik hormon (ADH), golongan sitosolik enzim yang mengkatalisis konversi etanol menjadi asetaldehid. Alkohol terletak terutama di hati, namun sejumlah kecil ditemukan di organ lain seperti otak dan lambung (Katzung 2012). Selama konversi etanol oleh ADH menjadi acetaldehid, ion tersebut ditransfer dari etanol ke kofaktor nicotinamide adenine dinucleotide (NAD<sup>+</sup>) untuk membentuk NADH. Oksidasi etanol yang dihasilkan melebihi reduksi ekuivalen di hati. Kelebihan produksi NADH berkontribusi pada gangguan etanol pada alkoholisme kronis, dan merupakan penyebab dari asidosis laktat maupun hipoglikemia pada keracunan etanol akut (Thornber and Shaw, 1977).

Konsumsi alkohol (etanol) dapat menyebabkan berbagai jenis gangguan kesehatan fisik maupun psikis, baik dalam jangka pendek maupun jangka panjang dan dapat menyebabkan kematian (Tritama,

2015). Oleh karena itu, konsumsi alkohol sangat tidak dianjurkan, dan harus dikurangi atau dihentikan.

### II.3 Lalat Buah *Drosophila melanogaster*



**Gambar 1.** *Drosophila melanogaster* jantan dan betina: betina (atas), jantan (bawah) (Chyb and Gompel, 2013)

Sejak pertama kali digunakan di laboratorium setelah Thomas Hunt Morgan memperkenalkan penggunaannya sebagai organisme model dalam riset genetika pada awal tahun 1900-an hingga hari ini, *D. melanogaster* telah menjadi pusat terobosan besar dalam genetika. Lalat buah *D. melanogaster*, yang juga biasa dikenal dengan nama sebutan lalat buah atau lalat cuka (*vinegar fly*), merupakan spesies serangga dalam ordo Diptera dan famili Drosophilidae (Markow, 2015). Lalat *D. melanogaster* ini telah menjadi pusat perhatian secara luas untuk menjelaskan berbagai fenomena biologis penting yang juga terdapat pada manusia, mulai dari peran apoptosis dan fagositosis dalam perkembangan dan imunitas (Meier *et al.*, 2000; Nainu *et al.*, 2017; Nainu *et al.*, 2015; Nonaka *et al.*, 2017).

*D. melanogaster* merupakan hewan yang tidak bertulang belakang (*invertebrate*) dengan ukuran tubuh sekitar 3 mm. Genom serangga famili Drosophilidae ini berukuran sekitar 180 MB (megabasa) yang tersebar pada empat kromosom (Adams *et al.*, 2000). Walaupun memiliki genom yang

sederhana, lalat buah *D. melanogaster* diperkirakan memiliki kemiripan hologi dengan manusia sebesar 75 % (Pandey and Nichols, 2011;Reiter *et al.*, 2001) Hal inilah yang mendasari potensi penggunaan lalat buah *D. melanogaster* sebagai organisme model dalam riset mekanisme penyakit (Nainu, 2018).

Secara eksperimental terdapat banyak alasan mengapa *Drosophila* digunakan sebagai hewan model uji dengan beberapa keuntungan antara lain: sangat mudah dipelihara dan membutuhkan biaya yang sangat murah jika dibandingkan dengan organisme model seperti zebrafish, mencit, dan tikus (Giacomotto & Segalat, 2010; Pandey & Nichols, 2011; Strange, 2016) penggunaan lalat buah *D. melanogaster* dalam penelitian tidak membutuhkan pengurusan kode etik (Panchal & Tiwari, 2017; Pandey & Nichols, 2011), sehingga sangat mengefisienkan waktu peneliti.

### **II.3.1 Taksonomi *Drosophila melanogaster***

*Drosophila melanogaster* dapat diklasifikasikan sebagai berikut: (Perveen, 2018)

Kindom : Animalia

Filum : Arthropoda

Kelas : Insecta

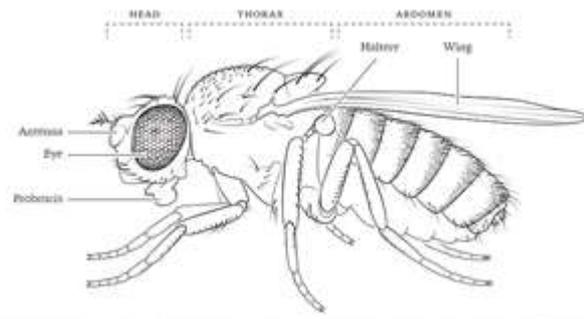
Ordo : Diptera

Family : Drosophilidae

Genus : *Drosophila*

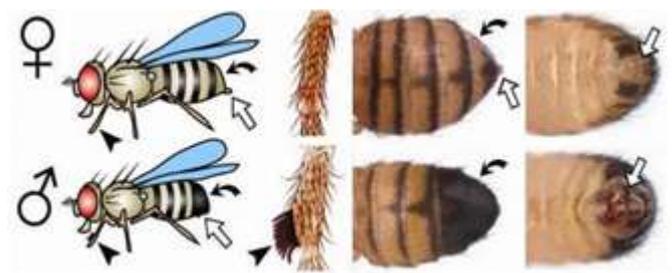
spesies : *D.melanogaster*

### II.3.2 Morfologi *Drosophila melanogaster*



**Gambar 2.** Lalat betina dewasa dengan tiga wilayah bagian tubuh utama: kepala, dada, dan perut (Mohr and Stepanie, 2018)

Tubuh lalat *D. melanogaster* dewasa diatur menjadi tiga wilayah utama, yaitu kepala (head), dada (thorax), dan perut (abdomen). *Drosophila* memiliki dua sayap (satu pasang) dan sepasang tali pengikat (haltere), struktur berbentuk stik drum di dasar sayap dianggap membantu keseimbangan lalat. Bulu sensorik hadir secara spesifik dan pola teratur pada sebagian besar bagian tubuh, dari kepala hingga tarsi (jari kaki). Pada bagian kepala meliputi antena, mata, dan belalai (mulut) (Mohr and Stepanie, 2018)



**Gambar 3.** Perbedaan *D. melanogaster* betina (bagian atas); Jantan (bagian bawah) tampak punggung lima segmen dan perut membulat; (Strangward et al., 2020)

Untuk membedakan fenotip lalat jantan dan betina dapat dilihat dibawah mikroskop dengan cara membiusnya didalam botol kultur dengan memaparkan gas karbon dioksida yang membuat kehilangan kesadaran karena kekurangan oksigen yang kemudian diletakkan diatas bantalan

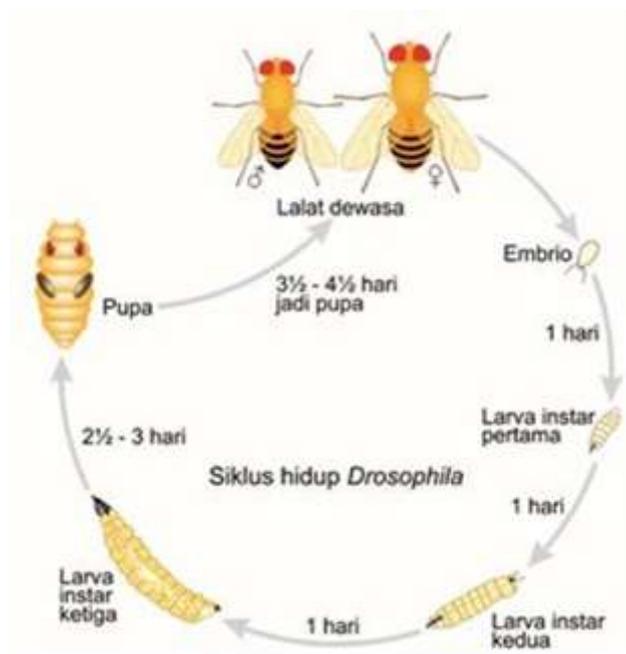
plastik lapisan putih berpori yang terhubung ke sumber karbon dioksida sehingga dapat terlihat seperti bentuk, warna mata atau bentuk fenotip lainnya dibawah mikroskop. Selain itu lalat jantan lebih kecil dan lebih berpigmen gelap di ujung posterior; dan memiliki potongan bulu tebal yang disebut “Sisir seks” di setiap kaki depan, suatu ciri yang tidak terdapat pada lalat betina. Lalat buah juga memiliki perbedaan yang mudah diamati dalam bentuk dan warna alat kelamin luar mereka (Mohr and Stephanie, 2018) lihat gambar 1 dan gambar 3.

Selain organ otak, *Drosophila* memiliki otot, sepasang ginjal, hati, jaringan tubular bercabang yang tidak seperti paru-paru manusia atau pembuluh darah, cairan yang bersirkulasi sebanding dengan darah atau getah bening, sistem pencernaan, dan bahkan jantung, lengkap dengan detak jantung ritmis, dimana lalat dewasa memiliki organ atau jenis sel yang sebanding organ manusia. Otak lalat dewasa memiliki lebih dari 100.000 neuron membentuk sirkuit rahasia dan neuropil yang memediasi perilaku kompleks, termasuk ritme tidur, makan, gerakan dan lainnya (Pandey and Nichols, 2011).

Dengan sejumlah kondisi kesamaan, *Drosophila* semakin banyak digunakan sebagai “model penyakit” dengan penyakit manusia, termasuk gangguan perkembangan, kanker, diabetes, dan penyakit neurodegeneratif seperti penyakit Parkinson untuk ditemukan gen tambahan atau perawatan terapeutik yang mungkin memperbaiki spesifik penyakit manusia, dan

bahkan sebagai sistem yang muncul untuk digunakan di bidang penemuan obat baru di era ini (Nainu, 2018).

### II.3.3 Siklus hidup *Drosophila melanogaster*



**Gambar 4. Siklus hidup lalat buah *D.melanogaster* (Nainu, 2018)**

Lalat *D. melanogaster* memiliki siklus hidup pendek dan sangat cepat. Umur lalat buah dewasa dapat hidup selama beberapa bulan atau lebih di bawah kondisi laboratorium standar. *D. melanogaster* sebagai organisme model, terdiri dari beberapa tahap fase perkembangan dimulai dari: embrio (telur), fase remaja (larva), pupa dan fase dewasa yang masing-masing dengan keunggulan spesifiknya sendiri (Markow, 2015). Dalam kondisi lingkungan biasa seekor lalat *D. melanogaster* bisa memulai hidup sebagai telur yang dibuahi pada satu hari, penetasan telur terjadi setelah 12-15 jam pada suhu 25°C (77°F) (Perveen, 2018). Dalam kondisi hangat, lembab lalat *D. melanogaster* bermetamorfosis menjadi lalat dewasa dalam waktu

10 sampai 12 hari (Mohr and Stepanie, 2018). Siklus hidup *D. melanogaster* dapat dilihat pada Gambar 3.

Secara genetik hal ini berbeda dengan model hewan pengerat tradisional yang lain seperti mencit dan tikus yang keturunannya diproduksi setiap 3 sampai 4 bulan. Hewan-hewan ini semua mengambil lebih banyak ruang, memiliki siklus hidup yang lebih lama, dan memproduksi jauh lebih sedikit (Mohr and Stepanie, 2018).

**Tabel 1. Karakteristik alat buah *D.melanogaster* dibandingkan dengan beberapa organisme model**

NO	Karakteristik	Lalat buah <i>D.melanogaster melanogaster</i>	Cacing gelang <i>Caenorhabditis elegans</i>	Zebra fish <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	Skrining <i>forward genetics</i>	++++	++++	+++	+

13	Skrining <i>reverse genetics</i>	++++	+++	++	+
14	Kode etik	Tidak membutuhkan	Tidak membutuhkan	Tidak membutuhkan	Membutuhkan

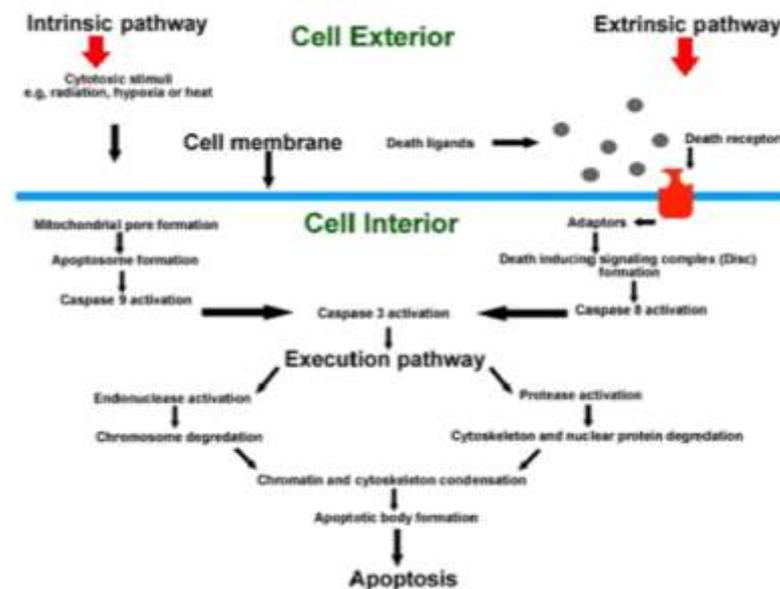
Sumber: Nainu, F. 2018. Penggunaan *D.melanogaster* Sebagai Organisme Model Dalam Penemuan Obat. Jurnal Farmasi Galenika. 4(1):50-67.

## II.4 Apoptosis

Apoptosis (juga dikenal sebagai kematian sel terprogram) merupakan proses aktif yang diatur dengan sangat baik yang ditandai oleh perubahan morfologis dan biokimia. Rangkaian mekanisme apoptosis ini mutlak dibutuhkan karena apoptosis merupakan gabungan komponen baik dalam proses fisiologis maupun patologis. Apoptosis dapat distimulasi oleh kondisi fisiologis dan patologis serta memegang peranan penting dalam menjaga homeostasis normal dan mengakibatkan beberapa penyakit. Kematian sel, khususnya apoptosis merupakan salah satu proses yang penting karena apoptosis tidak hanya menggambarkan adanya suatu penyakit, namun juga dapat memberikan petunjuk cara pengobatan penyakit. Penyebab apoptosis terbagi atas dua, yakni penyebab fisiologis, seperti pada perkembangan embrionik saat pembentukan jaringan, kehancuran sel epitel normal yang diiringi penggantian proliferasi sel kulit baru sedangkan penyebab patologis diantaranya obat anti kanker, kematian sel CD-4 dalam *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS), virus yang memicu kematian sel seperti Hepatitis B atau C, radiasi, hipoksia, degenerasi sel seperti Alzheimer dan Parkinson, serta kematian sel akibat infark miokardium (Sari, 2018)

Apoptosis terjadi secara normal selama perkembangan, penuaan dan sebagai mekanisme mempertahankan homeostatis populasi sel di jaringan. Apoptosis juga terjadi sebagai mekanisme pertahanan seperti pada reaksi kekebalan atau fungsi sel rusak oleh penyakit atau agen berbahaya. Apoptosis dianggap sebagai komponen penting dari berbagai proses termasuk pergantian sel normal, perkembangan yang tepat dan fungsi terhadap kekebalan, atrofi yang bergantung pada statistik, perkembangan embrio dan kematian sel yang disebabkan oleh bahan kimia. Apoptosis yang tidak tepat (terlalu sedikit atau terlalu banyak) merupakan salah satu dalam banyak kondisi manusia termasuk penyakit fungsi liver, kerusakan iskemik, gangguan autoimun dan banyak jenis kanker (Elmore, 2007).

Apoptosis dipicu oleh berbagai jalur sinyal dan diatur oleh ligan ekstrinsik dan intrinsik yang kompleks. Terdapat dua jalur apoptosis utama yakni melibatkan fungsi caspase dan tanpa caspase (D'Arcy, 2019). Mitokondria yang bertindak sebagai *crosstalk organelles* yakni organel yang berperan pada kedua jalur apoptosis yang berbeda tersebut. Jalur apoptosis terbagi dua yaitu caspase dependen dan independend. Sinyal apoptosis jalur caspase dependen bisa terjadi secara intraseluler dan ekstraseluler. Jalur ekstrinsik (ekstraseluler) diinisiasi stimulasi reseptor kematian sedangkan jalur intrinsik diinisiasi oleh pelepasan pada sinyal dari mitokondria dalam sel (Sari, 2018).



**Gambar 5.** Ringkasan komponen utama dari jalur intrinsik dan ekstrinsik apoptosis (D'Arcy, 2019)

Jalur intrinsik apoptosis adalah dimulai oleh sel itu sendiri sebagai respons terhadap kerusakan. Jalur ekstrinsik dimulai melalui reseptor kematian yang dirangsang oleh sel-sel sistem kekebalan. Kedua jalur berkumpul ketika caspase 3 diaktifkan dan mengakibatkan kematian sel (D'Arcy, 2019) (lihat gambar 5).

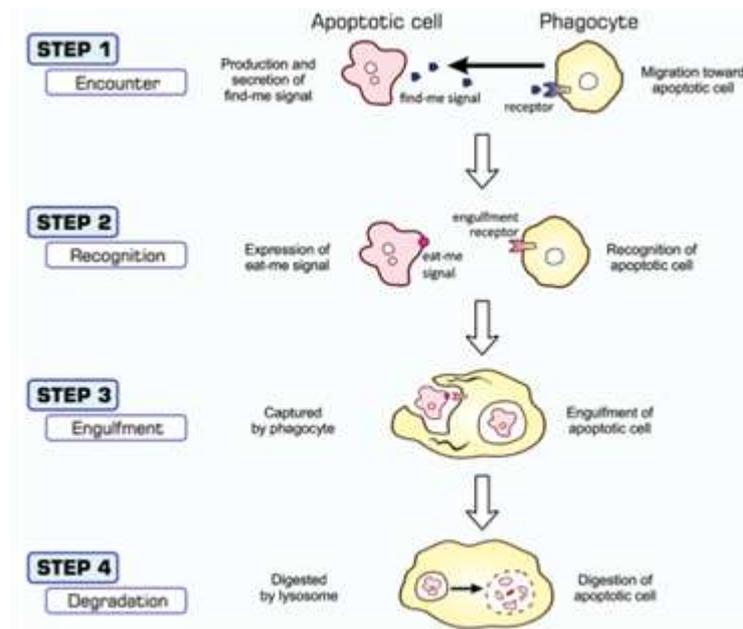
## II.5 Fagositosis

Fagositosis adalah proses dimana partikel dikenali. Fagositosis merupakan suatu mekanisme yang kompleks dalam kehidupan organisme multisel (Melcarne *et. al*, 2019). Fagositosis berkontribusi pada pertahanan inang dan penyakit autoimun dan menarik untuk mempelajari struktur dan fungsi reseptor (Arandjelovic and Ravichandran, 2015).

Fagositosis adalah mekanisme yang memainkan peran kunci dalam pertahanan inang dan homeostasis jaringan pada organisme multisel.

Berbagai reseptor permukaan yang diekspresikan pada jenis sel yang berbeda yang memungkinkan pembedaan sehingga memungkinkan fagositosis tatisti dan sel apoptosis. Proses fagositosis dapat dibagi menjadi empat tatist utama: 1) pengikatan fagosit ke partikel target, 2) internalisasi partikel dan pembentukan fagosom, melalui remodeling tatisti plasma, 3) pematangan fagosom, dan 4) perusakan partikel pada fagolisosom (Melcarne, *et.al*, 2019).

Sel yang mengalami apoptosis mengeluarkan zat yang menarik fagosit, sering disebut sinyal temukan saya (*find-me*), dan secara bersamaan mengekspresikan sinyal makan saya (*eat-me*) di permukaannya. Fagosit yang mendekati sel apoptosis mengenali dan mengikat sinyal makan-saya menggunakan reseptor engulfment, dan aktifkan jalur pensinyalan untuk induksi fagositosis. Puncak dari sinyal ini transduksi adalah generasi pseudopodia yang membantu fagosit mengelilingi dan memasukkan sel apoptosis. Bahan yang ditelan sebagai fagosom, yang kemudian menyatu dengan lisosom untuk degradasi (gambar 6) .



**Gambar 6. Proses fagositosis oleh sel apoptosis (Nainu, Shiratsuchi, A. and Nakanishi, 2017)**

Fagositosis biasanya dimulai oleh reseptor khusus yang mengikat molekul yang terpapar di permukaan makhluk hidup atau sel apoptosis. Setelah pengenalan ligan, reseptor fagositik langsung atau secara tidak langsung terlibat jalur pensinyalan hilir yang memulai pengambilan partikel (Melcarne and Dkk, 2019). Sejauh ini ada tiga reseptor pada hewan *D.melanogaster* yang telah diidentifikasi untuk proses fagositosis sel makrofag yaitu Integrins (Nagaosa *et al.*, 2011);(Nonaka *et al.*, 2013), Croquemort (Franc *et al.*, 1999) dan Draper (Manaka *et al.*, 2004).

## II.6 Reseptor Draper

Draper adalah salah satu reseptor yang bertanggung jawab pada fagositosis sel apoptosis di *Drosophila* (Fujita *et al.*, 2012). Draper bertanggung jawab dan terlibat dalam proses fagositosis sel apoptosis oleh hemosit / makrofag *Drosophila* (Manaka *et al.*, 2004). Reseptor Draper

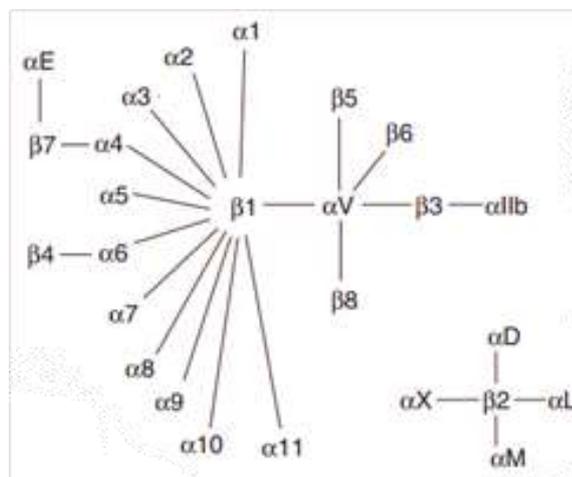
juga sangat berperan penting dalam penghancuran sel-sel yang mengalami apoptosis pada sistem imun dari embrio *D. melanogaster* yang dikode oleh gen *drpr*. Reseptor ini banyak terdapat pada sel glia yang akan menelan akson dan mengalami apoptosis. Glia adalah sel kekebalan dari sistem saraf yang menelan sel sekarat atau patogen yang menyerang dan membantu melindungi jaringan saraf. Sel glia ini memediasi banyak respons otak terhadap cedera saraf dan penyakit degeneratif (Freeman *et al.*, 2003).

## **II.7 Resptor Integrin $\beta$ v**

Integrin adalah molekul adhesi sel yang memediasi sel-sel, matriks sel-ekstraseluler, dan sel-interaksi patogen. Integrin memainkan peran penting untuk sistem kekebalan dalam perdagangan leukosit dan migrasi pembentukan sinaps imunologi dan fagositosis. Integrins dinamai demikian karena mengintegrasikan lingkungan ekstraseluler dan intraseluler dengan mengikat ligan di luar komponen sel dan sitoskeletal dan molekul pensinyalan di dalam sel (Luo, V.Carman and and A. Springer Timothy, 2007)

Integrin adalah keluarga besar reseptor adhesi sel yang mengikat ligan matriks ekstraseluler, ligan permukaan sel, dan ligan larut. Anggota keluarga ini memiliki heterodimer  $\alpha\beta$  dan setidaknya 18 subunit  $\alpha$  dan delapan subunit  $\beta$  dikenal pada manusia, menghasilkan 24 heterodimer. Keluarga integrin ini ini telah ditemukan pada mamalia, ayam dan ikan, serta eukariota rendah, termasuk diantaranya spons, nematoda

*Caenorhabditis elegans* yaitu terdiri atas (dua subunit  $\alpha$  dan satu  $\beta$ , menghasilkan dua integrin) dan lalat buah *D. melanogaster* (lima  $\alpha$  dan satu  $\beta$ , menghasilkan lima integrin). Subunit  $\alpha$  dan  $\beta$  ini memiliki struktur domain yang berbeda, dengan domain ekstraseluler dari setiap kontribusi subunit menempel pada situs pengikatan ligan dari heterodimer (Takada, Ye and Simon, 2007)



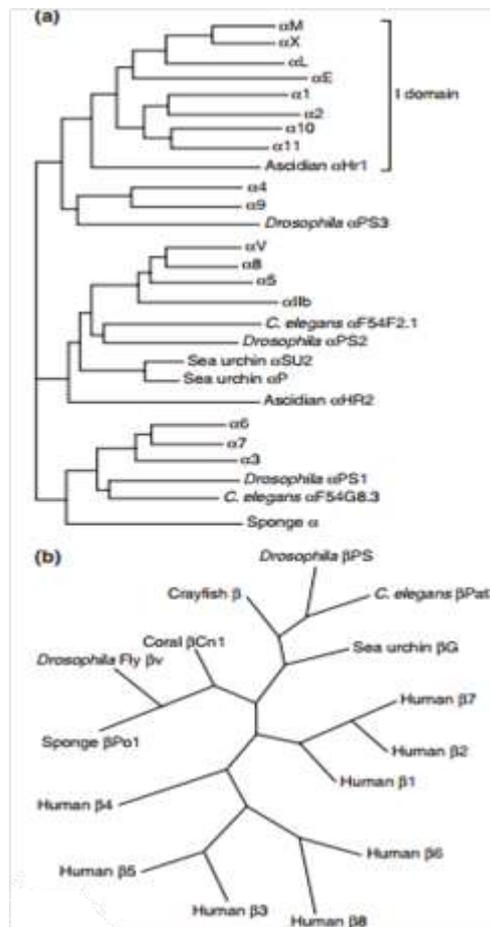
**Gambar 7. Integrin manusia membentuk integrin heterodimerik 18  $\alpha$  subunit dan 8 Subunit  $\beta$  yang menghasilkan 24 integrin yang berbeda (Takada, Ye and Simon, 2007)**

Subunit integrin yang mengikat satu sama lain membentuk sebuah heterodimer yang dihubungkan dengan garis padat. Setiap integrin memiliki perbedaan spesifisitas pengikatan ligan dan distribusi jaringan dan sel (Takada, Ye and Simon, 2007) gambar 7.

Urutan asam *arginin-glisin-aspartat* (RGD) diidentifikasi sebagai motif pengikat integrin umum, tetapi integrin individu juga spesifik untuk ligan protein tertentu. Ligan integrin yang penting secara imunologis adalah antar sel molekul adhesi (ICAMs), anggota integrin-integrin hadir pada sel endothelium dan antigen. Pada pengikatan ligan, integrin mentransduksi

sinyal ke dalam sel menerima sinyal intraseluler yang mengatur afinitas pengikatan ligannya (Takada, Ye and Simon, 2007).

Integrin  $\alpha$  dan subunit  $\beta$  benar-benar berbeda, tanpa homologi yang terdeteksi diantara mereka; identitas urutan antara subunit  $\alpha$  adalah tentang 30% dan di antara subunit  $\beta$  45%, menunjukkan bahwa  $\alpha$  dan keluarga gen  $\beta$  berevolusi dengan duplikasi gen (Gambar 7). Di manusia, gen untuk subunit  $\alpha$  dan  $\beta$  terletak di berbagai kromosom. Namun, gen untuk integrin diekspresikan dalam leukosit (subunit  $\alpha_L$ ,  $\alpha_M$ ,  $\alpha_D$ , dan  $\alpha_X$ ) dikelompokkan di 16p11, sedangkan untuk yang diekspresikan dalam trombosit dan sel endotel, gen  $\alpha_{IIb}$  dan  $\beta_3$  berada di 17q21.32, dan  $\alpha_6$ ,  $\alpha_4$ , dan Kluster  $\alpha_V$  pada 2q31. I-domain Subunit integrin  $\alpha$  terkait erat satu sama lain (Gambar 8a). Dalam I domain integrin, memainkan peran sentral dalam pengikatan ligan dan adhesi antar sel. Pada mamalia, beberapa integrin terbatas adalah pada jenis sel atau jaringan tertentu:  $\alpha_{IIb}\beta_3$  pada trombosit;  $\alpha_6\beta_4$  menjadi keratinosit;  $\alpha_E\beta_7$  ke sel T, sel dendritik dan sel mast di jaringan mukosa;  $\alpha_4\beta_1$  ke leukosit;  $\alpha_4\beta_7$  sampai subset a dari sel memori T; dan integrin  $\beta_2$  ke leukosit. Integrin lain didistribusikan secara luas, seperti:  $\alpha_V\beta_3$ , yang diekspresikan pada endotelium (Takada, Ye and Simon, 2007).



**Gambar 8. Pohon filogenetik dari subunit integrin. Pohon untuk subunit (a) integrin  $\alpha$  dan (b) integrin  $\beta$  yang telah diadaptasi (Takada, Ye and Simon, 2007)**

Setelah mengikat ligan ekstraseluler, integrin menghasilkan sinyal intraseluler dan, sebaliknya, fungsinya bisa diatur oleh sinyal dari dalam sel. Ligasi ekstraseluler integrin memicu berbagai macam transduksi sinyal peristiwa yang memodulasi perilaku sel seperti adhesi, proliferasi, kelangsungan hidup atau apoptosis, bentuk, polaritas, motilitas, haptotaxis, ekspresi gen, dan diferensiasi, sebagian besar melalui efek pada sitoskeleton (Takada, Ye and Simon, 2007).

Sebagai molekul adhesi, integrin bersifat unik karena kelengketannya dapat bersifat dinamis diatur melalui proses yang disebut pensinyalan atau

priming dari dalam ke luar. Dengan demikian, rangsangan diterima oleh reseptor permukaan sel untuk kemokin, sitokin, dan antigen asing memulai intraseluler sinyal yang mempengaruhi domain sitoplasma integrin dan mengubah kelengketan ekstraseluler ligan. Selain itu, pengikatan ligan mentransduksi sinyal dari domain ekstraseluler ke sitoplasma dalam arah klasik luar-ke (pensinyalan luar-dalam). Properti dinamis integrin ini sangat penting untuk fungsi pada sistem kekebalan (Luo, V.Carman and and A. Springer Timothy, 2007).

## **II.8 Pengujian Survival**

Lalat buah *D.melanogaster*, telah muncul sebagai organisme model terkemuka untuk mengeksplorasi mekanisme molekuler dari perilaku yang berhubungan dengan etanol. Pengujian yang sesuai untuk menilai sensitivitas etanol dan toleransi cepat pada lalat adalah dengan melihat waktu kematian. Metode ini banyak digunakan untuk mengetahui respon molekuler pada *D.melanogaster* setelah diberi perlakuan pemberian alcohol dengan mempertahankan hidupnya dari kematian (Sandhu *et al.*, 2015)

## **II.9 Pengujian Lokomotor**

*Geotaxis negative* adalah ukuran seberapa cepat lalat mampu memanjat secara vertikal setelah vial dihentakkan ke bawah hingga *Drosophila* berada di dasar vial. *Negative geotaxis* diukur dengan jarak yang bisa ditempuh hewan *Drosophila* mampu memanjat dalam waktu yang ditentukan atau lamanya waktu yang dibutuhkan hewan untuk mendaki

jarak tertentu setelah diberikan perlakuan berupa paparan etanol (Linderman *et al.*, 2012).

*D. melanogaster* adalah organisme yang sangat serbaguna yang mampu berperilaku bawaan dan tingkat tinggi. Perilaku ini tidak hanya menawarkan cara untuk menguji apakah hewan tersebut terganggu secara fisiologis (misalnya, makan, bergerak), tetapi juga berfungsi untuk menilai perubahan dalam fungsi yang dimediasi secara terpusat (Neckameyer and Bhatt, 2016).