

Potensi Rekayasa Genetik Bawang Putih terhadap Kandungan Senyawa Komponen Bioaktif *Allicin* dan Kajian Sifat Fungsionalnya

Genetic Engineering Potential of the Allicin Bioactive Compound Content in Garlic and the Study of Its Functional Properties

Erwin Fajar Hasrianda dan R. Haryo Bimo Setiarto

Pusat Riset Biologi, Badan Riset dan Inovasi Nasional (BRIN)
Jalan Raya Jakarta-Bogor Km 46, Komplek Cibinong Science Center, Cibinong, Bogor, Jawa Barat 16911
E-mail: erwinfajar@gmail.com

Diterima: 1 Maret 2022

Revisi: 28 Juli 2022

Disetujui: 28 Juli 2022

ABSTRAK

Bawang putih berasal dari daerah tropis dan subtropis di Asia Tengah dan menyebar ke bagian lain dunia melalui perdagangan dan kolonisasi. Bawang putih memiliki sifat farmasi yang tinggi dengan adanya lebih dari 33 senyawa komponen bioaktif mengandung belerang yang ampuh menghambat pertumbuhan bakteri, virus, dan jamur. Kandungan utama dalam umbi bawang putih adalah senyawa *allicin* yang mengandung sulfur (*thio-2-propene-1-sulfenic acid S-allyl ester*). *Allicin* diketahui memiliki berbagai fungsi biokimia, seperti antikoagulan, antihipertensi, antimikotik, antitumor, antioksidan, antipenuaan, detoksifikasi logam berat, fibrinolisis, hipolipidemik (penurun lemak) dan penguat sistem imun. Program pemuliaan tanaman yang menargetkan kultivar bawang putih dengan kandungan *allicin* lebih tinggi terus diupayakan oleh para ilmuwan untuk meningkatkan manfaatnya. Program ini dilakukan dengan pendekatan rekayasa genetika dan rekayasa jalur biosintesis dari senyawa penyusun *allicin*. Kajian molekuler tentang biosintesis, transportasi, dan regulasi senyawa *allicin* pada bawang putih dalam reviu ini tidak hanya memberikan wawasan tentang pengetahuan dasar kita, tetapi juga memfasilitasi rekayasa metabolisme bawang putih di masa depan menggunakan teknologi transgenik dan rekayasa genetika.

kata kunci: *allicin*, bioaktif, bawang putih, rekayasa genetik

ABSTRACT

*Garlic is native to the tropics and subtropics of Central Asia and spread to other parts of the world through trade and colonization. Garlic has high pharmaceutical properties, with more than 33 compounds containing bioactive sulfur compounds that inhibit the growth of bacteria, viruses, and fungi. The main ingredient in garlic bulbs is allicin, which contains sulfur (*thio-2-propene-1-sulfenic acid S-allyl ester*). Allicin has various biochemical functions, such as anticoagulant, antihypertensive, antimycotic, antitumor, antioxidant, antiaging, heavy metal detoxification, fibrinolysis, hypolipidemic (fat-lowering), and immune system booster. Scientists continuously pursue plant breeding programs targeting garlic cultivars with higher allicin content to increase their benefits. This program was carried out using a genetic engineering approach and engineering the biosynthetic pathway of the compound allicin. The molecular studies on the biosynthesis, transport, and regulation of garlic compound allicin in this review provide insight into our basic knowledge and facilitate future garlic metabolism engineering using transgenic and genetic engineering technologies.*

keywords: *allicin*, bioactive, garlic, genetic engineering

I. PENDAHULUAN

Genus *Allium* merupakan salah satu genus tumbuhan monokotil terbesar, terdiri dari lebih dari 920 spesies (Herden, dkk., 2016). Bawang putih (*Allium sativum L.*), yang termasuk dalam famili Alliaceae dan genus *Allium*, adalah salah satu tanaman umbi-umbian yang paling penting di dunia. Tanaman ini merupakan spesies apomixis obligat adiploid, oleh karena

itu, sistem reproduksinya diperoleh secara vegetatif melalui perbanyakan umbinya (Bikis, 2018). Tanaman *Allium* telah menarik minat manusia karena aroma, cita rasa, sifat obat, dan nilai ornamentalnya. Bawang putih (*Allium sativum*) adalah salah satu tanaman budidaya paling awal yang telah digunakan sebagai obat herbal lintas budaya. Deskripsi bawang putih tertua sebagai obat herbal ditemukan di Papirus

Ebers, yang merupakan teks medis Mesir tentang pengetahuan herbal yang ditulis pada abad ke-16 SM. Selain itu, dokumen medis kuno dari Yunani, Roma, Cina, dan India turut menggambarkan aplikasi medis dari bawang putih (Yoshimoto dan Saito, 2019).

Bawang putih disebut berasal dari daerah tropis dan subtropis di Asia Tengah dan menyebar ke bagian lain dunia melalui perdagangan dan kolonisasi (Etoh dan Simon, 2002). Saat ini, bawang putih telah ditanam di daerah beriklim sedang dan tropis di seluruh dunia. Banyak varietas telah dikembangkan agar sesuai dengan iklim yang berbeda-beda tersebut. Tanaman ini dikenal memiliki sifat obat yang tinggi dengan adanya lebih dari 33 senyawa komponen bioaktif mengandung belerang yang ampuh menghambat pertumbuhan bakteri, virus, dan jamur. Kandungan utama dalam umbi bawang putih adalah senyawa *allicin* (alisin) yang mengandung sulfur (*thio-2-propene-1-sulfenic acid S-allyl ester*) (Tattelman, 2005; Bikis, 2018). Selain itu tanaman ini juga memiliki berbagai efek pengobatan yang berhubungan dengan pelindung saraf, pelindung hati, efek anti-kelelahan, pencegahan dan pengobatan kanker, serta penyakit kardiovaskular (Yoshimoto dan Saito, 2019). Genus *Allium* terdiri dari bawang putih (*Allium sativum*), daun bawang (*A. porrum*), bawang merah (*A. cepa*), kucai (*A. schoenoprasum*) dan lebih dari 700 spesies lainnya, terdokumentasi berasal dari Afghanistan, Kazakhstan, Kirgistan, Pakistan, Tajikistan, Turkmenistan, Uzbekistan, dan Iran Utara (Block, 2010). Cavallito dan Bailey (1945) berhasil mengisolasi dan menggambarkan sifat-sifat *allicin*, senyawa yang bertanggung jawab atas bau menyengat khas bawang putih (Cavallito, dkk., 1945).

II. SENYAWA KOMPONEN BIOAKTIF PADA BAWANG PUTIH

Bawang putih mengandung banyak nutrisi yang penting untuk kesehatan terutama komponen makronutrien. Di samping itu, bawang putih kaya akan mineral esensial selenium yang bermanfaat bagi tubuh manusia. Bawang putih dikonsumsi dalam jumlah besar sebagai bumbu dapur dan pemberi citarasa alami dengan kandungan karbohidrat, serat, kalium, zat besi, dan vitamin C (Nicastro,

dkk., 2015). Bawang putih juga mengandung berbagai senyawa bioaktif, antara lain flavonoid, oligosakarida, dan arginin. Sebagian besar manfaat kesehatan bawang putih berdasarkan hasil penelitian berfokus pada komponen bioaktif yang mengandung belerang. Dengan demikian, reviu ini akan fokus pada potensi rekayasa genetik bawang putih terhadap kandungan senyawa komponen bioaktif *allicin* dan kajian sifat fungsionalnya.

Beberapa senyawa belerang memiliki aktivitas pencegahan infeksi mikroba yang potensial. Senyawa tersebut pertama-tama harus dihasilkan dari senyawa induk dalam bawang putih seperti *alliin* (alin). Penyimpanan bawang putih dari waktu ke waktu menghasilkan peningkatan *alliin* akibat adanya kenaikan transformasi-glutamilsistein. Karakterisasi terhadap sampel bawang putih segar yang dihancurkan dan ekstrak bawang putih tua kering untuk digunakan dalam uji klinis ditemukan bahwa *S-allylcysteine* (SAC) stabil selama 12 bulan pada suhu kamar. Selain itu, penghancuran bawang putih segar memiliki dampak minimal pada stabilitas alil tiosulfinat setelah tiga hari ketika bawang putih digunakan sebagai bumbu (Cruz-Villalon, dkk., 2001 ; Nicastro, dkk., 2015).

2.1. *Allicin* di Bawang Putih

Secara kimia, *allicin* adalah senyawa organosulfur volatil yang memberikan rasa unik dan sifat fungsional farmasi dari bawang putih. *Allicin* adalah senyawa utama pada sistem pertahanan bawang putih (Borlinghaus, dkk., 2014; Yamaguchi dan Kumagai, 2019). Senyawa ini terbukti dapat membunuh maupun menghambat proliferasi spektrum luas dari bakteri dan jamur (Borlinghaus, dkk., 2014). *Allicin* juga dapat menginduksi kematian sel dan menghambat proliferasi sel mamalia termasuk sel kanker (Powolny dan Singh, 2008; Yoshimoto dan Saito, 2019). *Allicin* juga diketahui memiliki berbagai fungsi biokimia, seperti antikoagulan, antihipertensi, antimikroba, antibiotik, antiparasit, antimikotik, antivirus, antitumor, antioksidan, antipenuaan, detoksifikasi logam berat, fibrinolisis, hipolipidemik (penurun lemak) dan penguat imun (Tattelman, 2005; Bikis, 2018). *Allicin* hampir secara eksklusif bertanggung jawab atas sifat antibiotik bawang

putih. Pertanyaan tentang mekanisme aktivitas antibiotik *allicin* kemudian muncul. Fakta bahwa suatu senyawa memiliki aktivitas antimikroba didasarkan pada dua syarat utama. Pertama, senyawa tersebut harus dapat mencapai target potensial, dan kedua, jika senyawa tersebut bersifat intraseluler harus dapat masuk ke dalam sel mikroba (Virtanen dan Matikkala, 1959). Dalam kasus bakteri, antibiotik harus menembus dinding sel bakteri dan membran sel. Selain kedua batas tersebut, lapisan lendir atau kapsul bakteri tertentu dapat membentuk lapisan resistensi ekstrak. Setelah kedatangan antibiotik di dalam sel, senyawa harus memiliki target yang ketika diserang, menyebabkan sel tidak aktif (kematian sel). Miron, dkk. (2004) menyelidiki permeabilitas membran fosfolipid buatan dan alami untuk *allicin* dan menunjukkan bahwa *allicin* mudah berdifusi melintasi membran ini.

Allicin (*diallylthiosulfinate*) adalah molekul pertahanan bawang putih (*Allium sativum* L.) terhadap berbagai aktivitas biologis yang mengancam (Cavallito dan Bailey, 1945). *Allicin* diproduksi pada kerusakan jaringan dari asam amino *alliin* non proteinogenik (*S-allylcysteine sulfoxide*) dalam reaksi yang dikatalisis oleh enzim *allinase*. Pemahaman saat ini tentang jalur biosintetis *allicin* juga dibahas dalam reviu ini. *Allicin* adalah spesies sulfur reaktif (RSS) yang mengalami reaksi redoks dengan gugus tiol dalam *glutathione* dan protein yang dianggap penting untuk aktivitas biologisnya (Morgan, dkk., 2012). *Allicin* secara fisiologis aktif dalam sel mikroba, tumbuhan dan mamalia. Dengan cara yang bergantung pada dosis, *allicin* dapat menghambat proliferasi bakteri dan jamur atau membunuh sel secara langsung, termasuk strain resisten antibiotik seperti *Staphylococcus aureus* (MRSA) yang resisten terhadap *methicillin*. Penelitian lebih lanjut, pada *cell line* mamalia, termasuk sel kanker, *allicin* menginduksi kematian sel dan menghambat proliferasi sel. Pada tanaman, *allicin* menghambat perkembahan biji dan melemahkan perkembangan akar. Mayoritas efek *allicin* diyakini dimediasi melalui mekanisme yang bergantung pada reaksi reduksi-oksidasi (redoks). Dalam konsentrasi subletal, *allicin* memiliki berbagai khasiat yang meningkatkan kesehatan, misalnya efek penurun kolesterol

dan tekanan darah yang menguntungkan bagi sistem kardiovaskular (Freeman, dkk., 1995). *Allicin* memiliki aplikasi yang luas dan menarik dalam bidang kesehatan, pangan maupun pertanian yang dibahas dalam reviu ini.

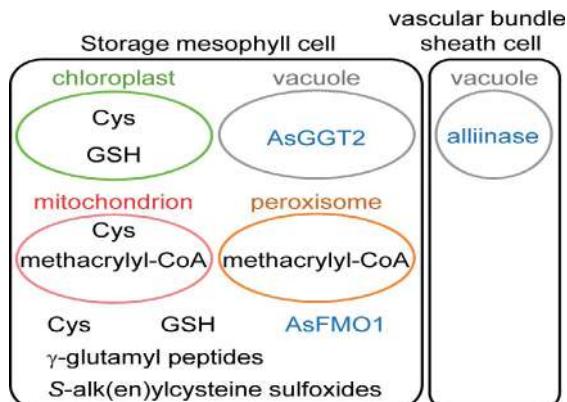
2.2. Pembentukan *Allicin* di Bawang Putih

Kandungan *allicin* dalam berat kering bawang putih berkisar antara 1 dan 4 mg/g. Wang, dkk., (2014) melaporkan bahwa kandungan jumlah *allicin* pada bawang putih berkisar antara 0,81 hingga 3,01 persen (Wang, dkk., 2014; Sayadi, dkk., 2020). Senyawa ini mengandung belerang yang bertanggung jawab atas bau dan rasa khas bawang putih yang baru dipotong dan dihancurkan (Borlinghaus, dkk., 2014). *Allicin* bersifat sangat tidak stabil dan cepat terurai menjadi senyawa lain, seperti *diallyl disulfide* (Weiner, dkk., 2009; Sayadi, dkk., 2020). Senyawa *allicin* dihasilkan melalui proses hidrolisis enzimatik *S-alk(en)yl-L-cysteine sulfoxides* oleh *allinase* (Yoshimoto dan Saito, 2019).

Sejauh ini diketahui ada 60 gen *allinase* di bawang putih, dua di asparagus (*Asparagus officinalis*), dua di tanaman rerumputan dikotil dengan jenis *Arabidopsis thaliana*, dan dua di padi (*Oryza sativa*). Dari 60 gen *allinase* dalam bawang putih, 24 adalah gen duplikat yang sebagian besar didistribusikan di 10 wilayah genom. Sebanyak 38 gen *allinase* diekspresikan dalam berbagai jaringan, dan 21 menunjukkan perubahan ekspresi dinamis dalam umbi bawang putih yang sedang berkembang. Sebanyak empat gen duplikat tandem (Asa5G05557.1, Asa5G05559.1, Asa5G05560.1, dan Asa5G05561.1) diketahui menghasilkan transkrip ekspresi gen yang sangat melimpah di jaringan umbi bawang putih. Ekspresinya juga terus meningkat selama pertumbuhan dan ekspansi umbi. Hal ini menunjukkan bahwa keempat gen ini berperan besar atas biosintesis *allicin* pada konsentrasi tinggi dalam umbi bawang putih. Lebih lanjut, gen-gen ini menunjukkan kesamaan urutan yang sangat tinggi dan pola ekspresi yang serupa. Gen-gen ini juga menunjukkan kesamaan fungsional dan peningkatan akumulasi *allinase* dalam bawang putih karena pola ekspresi mereka yang sinkron satu sama lain (Sun, dkk., 2020). *Allicin* bersifat tidak stabil dan akan terurai lebih lanjut menjadi

ajoene, vinyldithiins, dan sulfida termasuk dialil sulfida (DAS), dialil disulfida (DADS), dan dialil trisulfida (DATS) (Gebhardt, dkk., 1994).

Di alam, *allicin* diproduksi setelah kerusakan jaringan bawang putih yang disertai oleh reaksi enzimatik. Jika sel umbi bawang putih dirusak oleh hama atau dihancurkan dengan menggiling atau memotong, maka akan menginduksi pelepasan enzim vacuolar *alliinase* (*alliin*: *lyase* EC. 4.4.1.4) yang dalam beberapa detik, dapat mengubah *alliin* menjadi *allicin* (Moura dan Houten, 2010). Enzim ini tergolong ke dalam kelompok enzim liase, kelas karbon-sulfuriase. Dengan dibantu asam sulfenat (R-SOH), enzim ini akan mengubah *alliin* menjadi *allicin*. Piruvat dan ion ammonium adalah produk sampingan dari reaksi ini. Setelah itu, dua molekul asam sulfenat akan mengembun, membentuk *allicin*. Tanpa adanya reaksi yang dipicu perusakan sel ini, maka *allicin* tidak ada di dalam umbi utuh bawang (Gunther, 2013; Ovesná, dkk., 2015).



Gambar 1. Dugaan Skema Lokalisasi Subseluler dari Enzim dan Senyawa dalam Biosintesis serta Jalur Reaksi Senyawa *S-Alk(En) Ylcysteine Sulfoxides* di Bawang Putih.

Keterangan: Enzim ditunjukkan warna biru dan senyawa warna hitam.

Lokalisasi senyawa diduga bersumber dari informasi pada tanaman bawang merah dan *Arabidopsis thaliana* (Yoshimoto dan Saito, 2019).

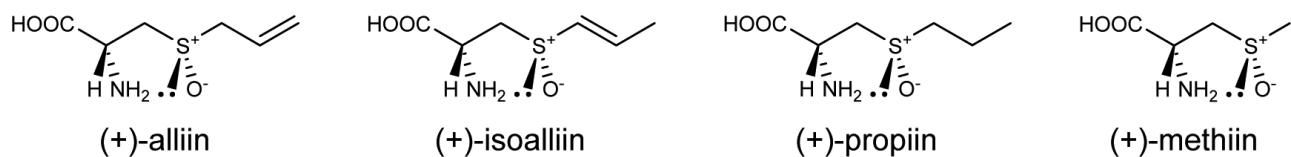
Ketika jaringan rusak, *alliinase* juga memotong ikatan C-S dari senyawa *S-alk(en) Ylcysteine Sulfoxides*. Asam sulfenat yang terbentuk secara kimiawi tidak stabil dan mengalami reaksi spontan untuk menghasilkan berbagai senyawa yang mengandung belerang.

Berbagai senyawa dengan kandungan belerang menimbulkan rasa dan sifat obat dari tanaman *Allium* (Rose, dkk., 2005). Lokalisasi dalam sel dari enzim untuk biosintesis *alliin* pada bawang putih telah dipelajari dengan menganalisis lokalisasi subseluler menggunakan teknik fusi protein *green fluorescent protein (GFP)*. Pada kondisi sel *Allium* yang tak terluka, *alliin* (*S-alk(en)ylcysteine sulfoxides*) disimpan dalam sitosol atau sitoplasma dari sel mesofil tanaman. Pada kondisi ini secara fisik allin terpisah dari *alliinase* yang disimpan dalam vakuola sel. Ketika terjadi kerusakan jaringan, penghancuran atau pemotongan, enzim vacuolar *alliinase* akan berkontak dan menghidrolisis *S-alk(en) Ylcysteine Sulfoxides* untuk menghasilkan asam sulfenat yang selanjutnya diubah menjadi berbagai senyawa bioaktif yang mengandung sulfur melalui reaksi spontan dan memutuskan ikatan C-S mereka. Senyawa mengandung sulfur yang terbentuk menunjukkan bioaktivitas yang terkait dengan pertahanan patogen (Grzam, dkk., 2007; Yoshimoto, dkk., 2015a; Yoshimoto dan Saito, 2019; Lancaster dan Collin, 1981; Sayadi, dkk., 2020). Analisis sel yang telah dilakukan menunjukkan bahwa *glutathione* terletak di sitosol dan kloroplas, sedangkan *S-alk(en)ylcysteine sulfoxides* dan *γ-glutamyl* peptida intermediet terlokalisasi di sitosol dalam sel tanaman bawang (Lancaster dan Collin, 1981; Yoshimoto dan Saito, 2019).

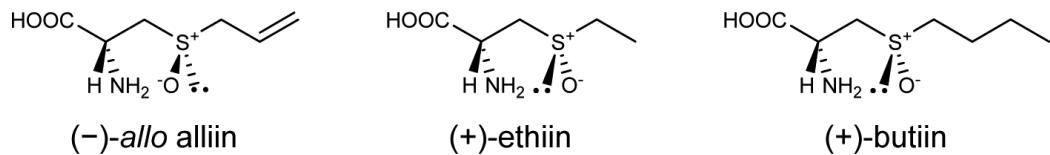
2.3. *Alliin*

Empat senyawa *sulfoxide* utama dari biosintesis ini telah berhasil diidentifikasi di tanaman *Allium* oleh para ilmuwan (Jones, dkk., 2004; Rose, dkk., 2005; Sun, dkk., 2020). Keempat senyawa ini telah diidentifikasi sebagai *S-alk(en)ylcysteine sulfoxides* utama yang terakumulasi dalam tanaman *Allium* dan merupakan sumber utama senyawa obat dan rasa (Yoshimoto dan Saito, 2019). Dari keempat senyawa tersebut, *alliin* adalah sulfoksida *S-alk(en)yl-L-cysteine* yang paling melimpah dalam bawang putih sehingga dianggap sebagai substrat utama dari senyawa *allicin* (Sun, dkk., 2020). Studi lanjutan berhasil mengidentifikasi tambahan tiga senyawa dalam bawang putih yaitu *S-methylcysteine sulfoxide (methiin)*, *S-1-propenylcysteine sulfoxide (isoalliin)*, dan *S-n-propylcysteine sulfoxide (propiin)* (Yoshimoto

major S-alk(en)ylcysteine sulfoxides



minor S-alk(en)ylcysteine sulfoxides



Gambar 2. Struktur kimia dari senyawa *S-alk(en)ylcysteine sulfoxides* dalam genus *Allium* (Yoshimoto dan Saito, 2019)

Keterangan : *S-alk(en)ylcysteine sulfoxides* utama termasuk (+)-*alliin* [(RCSS)-*S- allylcysteine sulfoxide*], (+)-*isoalliin* [(RCSS)-*S-1-propenylcysteine sulfoxide*], (+)-*propiin* [(RCSS)-*Sn-propilsistein sulfoksida*], dan (+)-*methiin* [(RCSS)-*S-metilsistein sulfoksida*]. *S-alk(en)ylcysteine sulfoxides* minor termasuk (-)-*allo alliin* [(RCRS)-*S-allylcysteine sulfoxide*], (+)-*ethiin* [(RCSS)-*S- ethylcysteine sulfoxide*], dan (+)-*butiin* [(RCSS)-*Sn-butilsistein sulfoksida*]

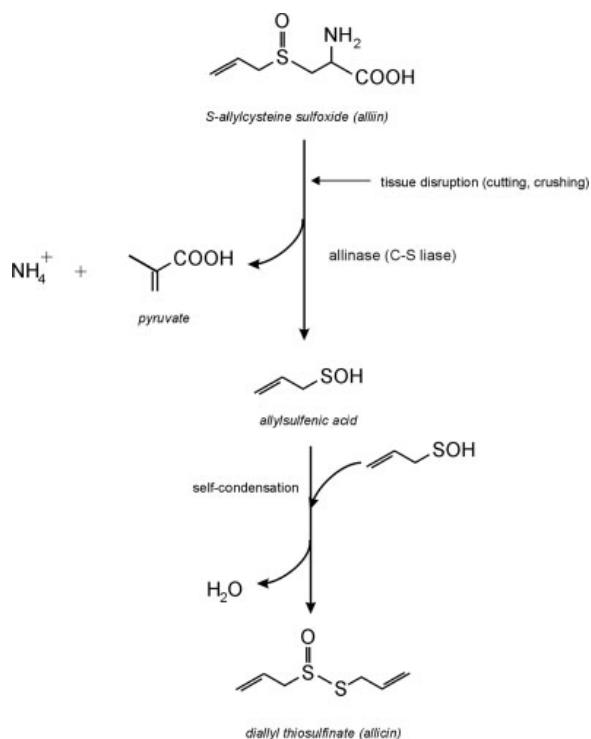
dan Saito, 2019). *Alliin S-alk(en)yl-L-cysteine sulfoxides* adalah substrat alami dari enzim *alliinase* (EC 4.4.1.4) sebelum kemudian terhidrolisis menjadi piruvat, amonia, dan *allicin* (Weiner, dkk., 2009; Sayadi, dkk., 2020).

Alliin (S-allylcysteine sulfoxide) adalah ASCO utama yang ditemukan dalam bawang putih. *Isoalliin (trans-(+)-S-(propen-1-yl)-L-cysteine sulfoxide)* adalah ASCO yang dominan dalam bawang. *Propiin ((+)-S-propyl-L-cysteine)* dan *methiin ((+)-S-methyl-L-cysteine sulfoxide)* juga berkontribusi pada kandungan ASCO bawang. Setelah kerusakan atau penghancuran umbi bawang putih, enzim *alliinase* dilepaskan dari vakuola sel dan mengkatalisis pembelahan ASCO menjadi asam sulfenat (Granroth, 1970). Asam sulfenat sangat reaktif dan dengan cepat menghasilkan senyawa tiosulfinat melalui reaksi kondensasi. Tiosulfinat bawang putih utama yang dihasilkan adalah *allicin (thio-2-propene-1-sulfenic acid S-allyl ester)* (Small, dkk., 1947). *Allicin* dan metabolitnya yang larut dalam minyak sebagian besar bertanggung jawab atas bau bawang putih.

Dalam bawang putih, pembelahan *isoalliin*, senyawa prekursor lain, dan kondensasi berikutnya dari asam sulfenat menghasilkan pembentukan senyawa tiopropanal S-oksida, tiosulfonat, bis-sulfin, sulfida, termasuk DAS,

DADS, DATS, *zweiebelanes*, dan *cepaene*, yang semuanya berkontribusi pada rasa dan aroma bawang putih (Slusarenko, dkk., 2008). Selain *S-alk(en)ylcysteine sulfoxides*, tanaman *Allium* juga mengandung peptida γ -*glutamyl* seperti γ -*glutamyl-S-alk(en) ylcysteines, γ -*glutamyl-S-alk(en)ylcysteine sulfoxides*, dan *S-alk(en) ylglutathione*, sebagai senyawa alami yang mengandung sulfur (Granroth, 1970; Yoshimoto dan Saito, 2019). Senyawa ini telah diusulkan untuk menjadi senyawa antara dari biosintetik *S-alk(en)ylcysteine sulfoxides* sekaligus juga berfungsi sebagai cadangan sulfur dan nitrogen (Jones, dkk., 2004; Rose, dkk., 2005).*

Alliin, yang juga dikenal sebagai *thiosulfinates* bertanggung jawab atas aroma khas bawang putih. Sementara itu senyawa *isoalliin* banyak terdapat pada bawang merah. Dalam sel utuh, senyawa *sulfoxides* disimpan dalam sitoplasma sel, sedangkan enzim hidrolitik *alliinase* berada di vakuola (Ovesná, dkk., 2015; Yoshimoto dan Saito, 2019). Pada bawang putih, *alliin* terindikasi secara aktif dibiosintesis dari *glutathione* terutama di jaringan daun sebelum dan selama tahap awal pembentukan umbi. Hal ini didukung dengan fakta bahwa keberadaan kloroplas diperlukan untuk biosintesis *alliin* dari *glutathione* (Lancaster dan Collin, 1981; Yoshimoto dan Saito, 2019). *Alliin* yang telah



Gambar 3. Skema Konversi *Alliin* menjadi *Allicin* yang Dikatalisis oleh Enzim *Allinase* (Moura dan Houten, 2010).

disintesis dalam jaringan daun kemudian diangkut ke umbi yang sedang berkembang melalui sistem vaskular tanaman. Oleh karena itu, umbi bawang putih yang matang akan mengakumulasi *alliin* dalam jumlah besar. Umbi bawang putih matang juga turut mengakumulasi *y-glutamyl-S-allylcysteine* yang akan disimpan di daun. Kemudian selama perkembahan, *y-glutamyl-S-allylcysteine* dalam sel daun akan diubah menjadi *alliin* melalui konversi enzimatik dua langkah termasuk penghilangan gugus *y-glutamil* dan *S-oksigenasi*. *Alliin* yang terbentuk selanjutnya diangkut ke daun, sehingga senyawa ini dapat berfungsi melindungi kecambah dari serangan mikroorganisme dan hewan herbivora (Ichikawa, dkk., 2006; Yoshimoto, dkk., 2015a; Yoshimoto dan Saito, 2019). Biosintesis *S-alk(en)ylcysteine sulfoxides* baik pada bawang putih maupun bawang merah dipengaruhi oleh perubahan ketersediaan nutrisi belerang di tanaman. Konsentrasi *alliin* dalam umbi bawang putih akan meningkat secara nyata dengan pemupukan unsur belerang di dalam tanah. Demikian pula, jumlah senyawa *S-alk(en)ylcysteine sulfoxides* dan *y-glutamyl peptide* intermediet dalam umbi bawang merah

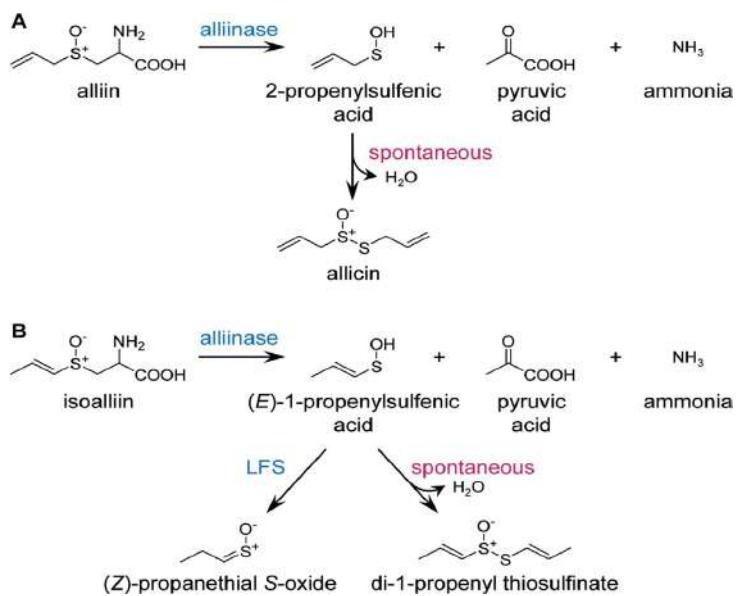
meningkat dengan pemupukan belerang dalam tanah (Bloem, dkk., 2010; Yoshimoto dan Saito, 2019).

2.4. Allinase

Allinase adalah enzim penting yang terdapat pada spesies *Allium* dan menjadi enzim kunci dalam jalur biosintesis *allicin*. Aktivitas enzim ini bergantung pada kondisi reaksi, seperti pH, suhu dan konsentrasi ion (Ovesná, dkk., 2015). Enzim ini mengubah prekursor senyawa sulfat, *cysteine sulfoxides* menjadi zat aktif biologis yang disebut *allicin*. *Allicin* kemudian berperan memfasilitasi pertahanan bawang putih dari hama, herbivora, mikroba patogen dan menghasilkan senyawa yang meningkatkan kesehatan manusia. Protein ini ada di semua jaringan bawang putih.

Suhu, pH, waktu, proses, dan matriks bahan pangan dapat memengaruhi aktivitas *allinase* dan stabilitas senyawa bioaktif. Pemanasan menghasilkan denaturasi *allinase*, yang menyebabkan penurunan metabolit *allicin* dalam bawang putih. Penurunan senyawa belerang ini dikaitkan dengan penurunan bau bawang putih dan pengurangan potensi antikanker dan antimikroba bawang putih (Milner, 2001).

Belakangan terungkap bahwa rumitnya jalur biosintetik, tingkat ekspresi gen, dan aktivitas enzim adalah hal yang berperan memengaruhi kandungan *allicin* pada spesies *Allium* (Sayadi, dkk., 2020). Kloning *allinase* dalam jaringan *A. sativum* diidentifikasi diekspresikan pada umbi dan daun dengan aktivitas *allinase* yang tinggi, tetapi tidak pada akarnya (Rabimkov, dkk., 1994). Kemudian baru-baru ini Sayadi, dkk. (2020) telah melakukan penelitian terkait identifikasi dan sekuensing terhadap gen *allinase* serta penentuan kandungan *allicin* dari spesies *Allium*. Penelitian tersebut berfokus pada gen *allinase* dan dua gen *iso-allinase* (ISA1 dan ISA2). Dari penelitian tersebut sebuah fragmen yang berupa sekitar 1500 bp gen *allinase* telah berhasil diamplifikasi. Urutan fragmen tersebut kemudian disimpan di NCBI GenBank. Keberadaan gen *iso-allinase* juga telah berhasil diidentifikasi. Tiga isoform enzim diidentifikasi sebagai *allinase*, ISA1, dan ISA2. Namun mereka juga mencatat bahwa analisis data primer untuk akar menunjukkan bahwa tingkat



Gambar 4. Skema Hidrolisis S-Alk(En) Ylcysteine Sulfoxides oleh Alliinase.

Keterangan :

- (A) Hidrolisis *alliin* dalam bawang putih. Produk asam 2-propenylsulfenat secara spontan akan mengembun sendiri untuk kemudian menghasilkan *allicin*.
- (B) Hidrolisis *isoalliin* dalam bawang merah. *(E)-1-Propenylsulfenic acid* yang terbentuk dari *isoalliin* diubah menjadi *(Z)-propanethial S-oxide*, yang umumnya dapat menyebabkan produksi air mata di manusia, oleh *lachrymatory factor synthase* (LFS) atau secara spontan akan mengembun sendiri dan menghasilkan *di-1-propenyl thiosulfinate* (Yoshimoto dan Saito, 2019).

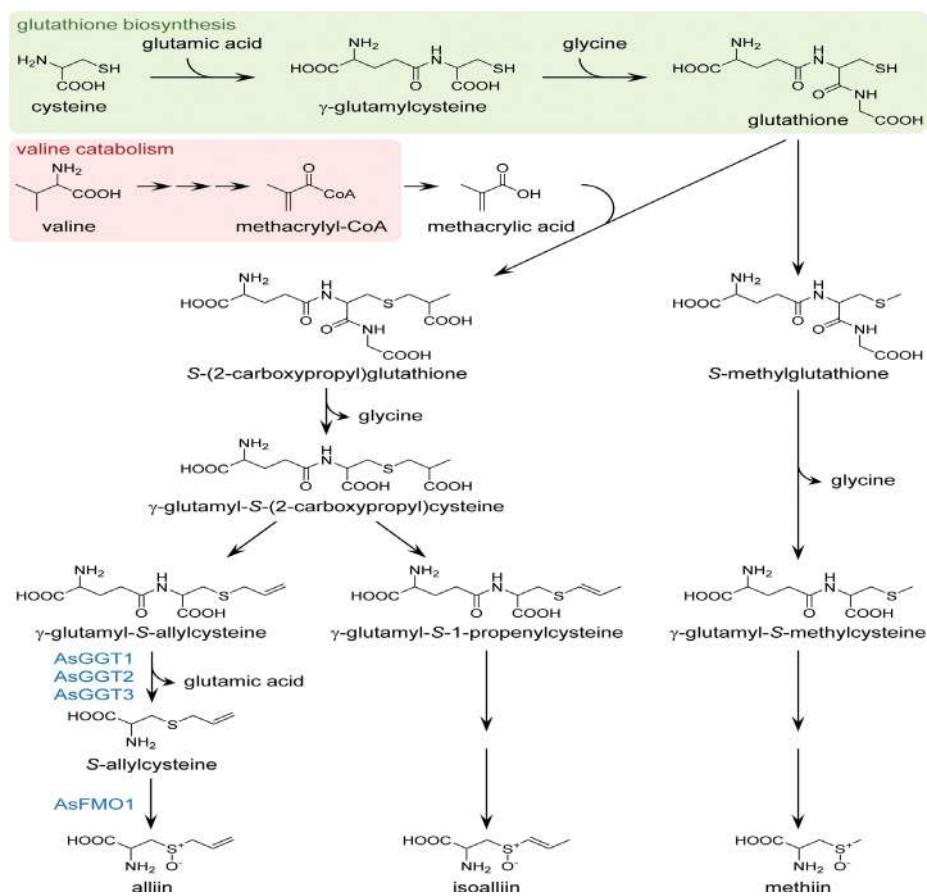
ekspresi gen tidak cocok dan tidak konsisten dengan jumlah *allicin* di semua spesies (Sayadi, dkk., 2020). Karena itu informasi mendetail terkait genom yang menyandi *alliinase* masih belum sepenuhnya terungkap.

2.5. Biosintetik Pathway Allicin

Allicin adalah tiosulfinat, dan strukturnya ditentukan oleh Stoll dan Seebeck (1948). Di alam, *allicin* diproduksi setelah kerusakan jaringan tanaman bawang putih oleh reaksi enzimatik. Prekursor *allicin* adalah asam amino *non-proteinogenic* *alliin* (*S-allyl-L-cysteine sulfoxide*) (Cruz-Villalon, 2001). *alliin* dan S-alkil-L-sistein sulfoksid lainnya dihidrolisis oleh enzim *alliinase*, dan dalam kasus *alliin* reaksi ini mengarah pada produksi dehidroalanin dan asam alil sulfenat. Dua molekul asam alil sulfenat mengembun secara spontan menjadi satu molekul *allicin*. *alliin* ditemukan dalam bawang putih (*Allium sativum*) dan ramsons (*Allium ursinum*). Menariknya, bawang merah (*Allium cepa*) tidak mensintesis *alliin*, tetapi isomernya *isoalliin* (*trans*-(+)-*S*-(1-propenyl)-*L*-cysteine sulfoxide). Granroth (1970) melaporkan

dua kemungkinan jalur biosintetik berdasarkan eksperimen pelabelan radioaktif, yang hingga kini belum diperbaiki. Temuannya ditunjukkan dalam Gambar 5.

Granroth (1970) mampu menunjukkan bahwa ikatan rangkap pada *isoalliin* berasal dari asam metakrilat, tetapi hal ini tidak berlaku untuk *alliin*, sehingga sumber ikatan rangkap *alliin* masih belum diketahui. Bawang merah mampu menghasilkan *alliin* jika diberi prekursor *allyl mercaptan* atau ekstrak bawang putih rebus. Granroth (1970) juga menunjukkan bahwa tidak hanya sistein tetapi juga serin dapat menjadi sumber bagian asam amino *alliin*. Hal ini dicapai dengan memberi prekursor bawang putih dengan serin berlabel 14C dan berbagai tiol. Dalam setiap kasus Granroth melaporkan sulfoksid S-alkil-L-sistein berlabel 14C, dengan gugus alkil yang sesuai dengan tiol yang disediakan. Di laboratorium *allicin* dapat disintesis dengan cara oksidasi dialil disulfida (DADS) dengan hidrogen peroksida, *magnesium monoperoxyphthalate* atau asam kloroperbenzoat. Oksidasi DADS oleh hidrogen

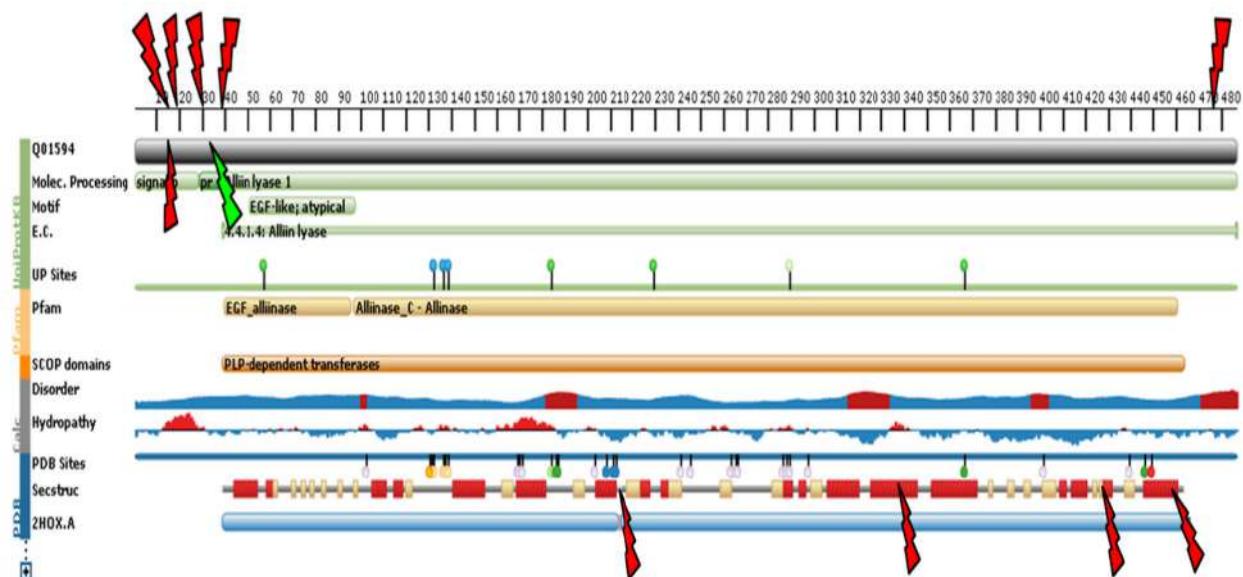


Gambar 5. Jalur Biosintetik *Alliin*, *Isoalliin*, dan *Methiin* dalam Bawang Putih (Yoshimoto dan Saito, 2019).

perokksida ditunjukkan pada Gambar 5. Prekursor *alliin* adalah asam amino *non-proteinogenic alliin* (*S-allyl-L-cysteine sulfoxide*) (Cavallito, dkk., 1945). *Alliin* dan S-alkil-L-sistein sulfoksida lainnya yang dihidrolisis oleh enzim *alliinase* (Borlinghaus, dkk., 2014; Granroth, 1970; Stoll dan Seebeck, 1947) akan mengakibatkan produksi *dehydroalanine* dan *allyl* asam sulfenat. Dua molekul asam *allyl* sulfenat kemudian mengembun secara spontan untuk menjadi satu molekul *alliin*. Jalur biosintesis ini diungkap menggunakan eksperimen dengan cara pelabelan radioaktif. Informasi ini pertama kali dilaporkan oleh Granroth dan hipotesisnya bertahan sampai sekarang (Borlinghaus, dkk., 2014; Granroth, 1970).

Hasil percobaan *radiotracer* yang telah dilakukan sebelumnya mengindikasikan bahwa *S-alk(en)ylcysteine sulfoxides* dibiosintesis dari *glutathione*. Biosintesis *S-alk(en)ylcysteine sulfoxides* dan konversinya akan menjadi berbagai senyawa yang mengandung sulfur pada bawang putih (Suzuki, T., Sugii, M., dan

Kakimoto, 1962; Yoshimoto dan Saito, 2019). Di sisi lain, *glutathione*, *glutathione* konjugat, dan peptida γ -glutamil diketahui adalah sebagai intermediet biosintetik dari *S-alk(en)ylcysteine sulfoxides*. Hal ini menunjukkan bahwa *S-(2-karboksipropil) glutathione* adalah zat antara biosintetik *alliin*, *isoalliin*, dan *propiin*. Keterlibatan konjugat *glutathione* dan *glutathione* dalam biosintesis *S-alk(en)ylcysteine sulfoxides* juga didukung oleh temuan bahwa tanaman bawang putih dan bawang merah yang diberi [¹⁴C] valin menghasilkan *S-(2-carboxypropyl) glutathione* γ -glutamyl-S-1-propenylcysteine –berlabel-¹⁴C dan γ -glutamyl-S-allylcysteine (γ -glutamyl-S-2-propenylcysteine). Hal ini mengindikasikan mereka adalah prekursor *isoalliin* dan *alliin* (Granroth, 1970; Suzuki, T., Sugii, M., dan Kakimoto, 1962; Yoshimoto dan Saito, 2019). Singkatnya, jalur biosintetik yang diusulkan untuk *S-alk(en)ylcysteine sulfoxides* dari *glutathione* meliputi: (i) konjugasi S dari *glutathione*; (ii) penghilangan gugus *glycyl*; (iii) modifikasi gugus *S-alk(en)yl*; (iv) penghilangan gugus γ -glutamil; dan (v) S-oksigenasi. Sebagian besar reaksi ini



Gambar 6. Diagram Skema Struktur DNA *Alliinase* Bawang Putih Menunjukkan Perubahan Asam Amino yang Telah Ditemukan dan Dipetakan (ALLN1_ALLSA). (Ovesná, dkk., 2015).

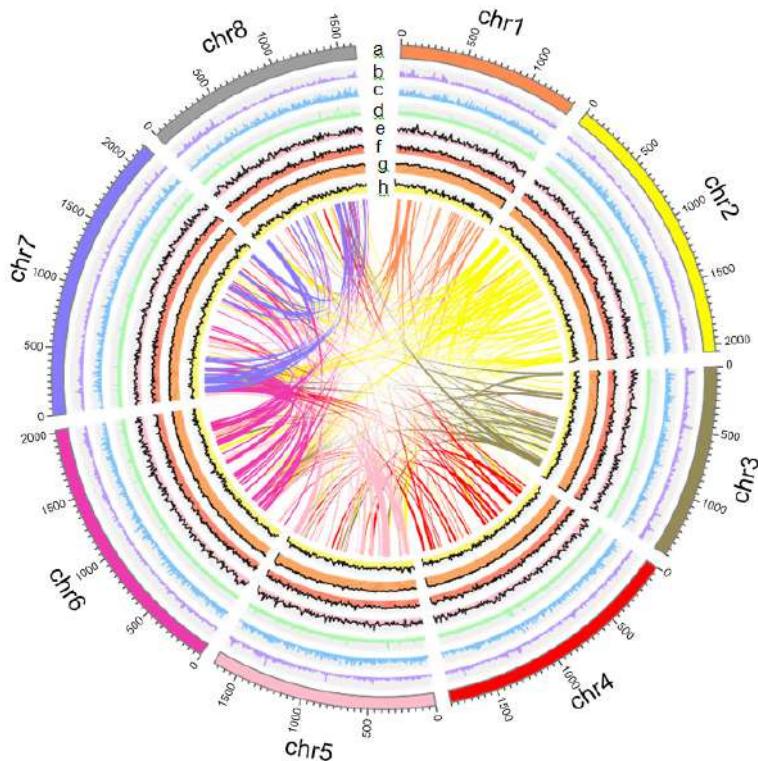
Keterangan : Panah merah – perubahan asam amino, panah hijau – penyisipan serin setelah Asn33

mungkin dikatalisis oleh enzim tertentu. Sampai saat ini, hanya enzim untuk menghilangkan gugus γ -glutamil dan enzim yang mengkatalisis S-oksigenasi yang telah diidentifikasi pada tingkat molekuler (Yoshimoto dan Saito, 2019).

Shaw, dkk., (2005) melaporkan bahwa γ -glutamyl transpeptidases (GGTs) adalah enzim yang berperan penting mengkatalisis penghapusan gugus γ -glutamil dari tahapan biosintetik antara, dan S-oxygenase. Enzim ini mengkatalisis proses konversi intermediet sulfida menjadi sulfoksid di tanaman bawang putih. Baru-baru ini, gen yang mengkode GGTs telah berhasil diidentifikasi. Karakteristik gen ini dan protein yang dikodekan dari untai DNA ini telah menjadi informasi penting untuk memahami biosintesis *alliin* pada bawang putih (Shaw, dkk., 2005; Yoshimoto dan Saito, 2019). Lebih jauh, terungkap bahwa pada tanaman bawang putih dengan daun hijau, mRNA AsGGT1 berlimpah di daun dan akar berdaun hijau, mRNA AsGGT2 terdeteksi terutama di akar, mRNA AsGGT3 terakumulasi di daun dan akar, dan mRNA AsFMO1 ditemukan di semua jaringan yang diuji dengan tingkat kandungan yang sama. Hasil ini mengindikasikan bahwa gen AsGGT1 adalah GGT terpenting untuk sintesis *alliin* pada tahap ini (Yoshimoto dan Saito, 2019).

AsGGT1 diketahui memiliki tingkat kemiripan tertinggi dari senyawa *y-glutamyl-S-allylcysteine* (Yoshimoto, dkk., 2015b). Oleh karena itu masuk akal untuk menyimpulkan bahwa AsGGT1 bertanggung jawab atas konversi *y-glutamyl-S-allylcysteine* menjadi *S-allylcysteine* dalam jaringan bawang putih. Sementara itu akumulasi mRNA AsFMO1 spesifik jaringan yang luas juga dapat sebagai indikasi bahwa *S-allylcysteine* diangkut di antara jaringan sebelum diubah menjadi *alliin* oleh AsFMO1 (Yoshimoto dan Saito, 2019). mRNA AsFMO1 pada bawang putih kemungkinan besar terlokalisasi di sitosol, seperti yang ditunjukkan oleh lokalisasi sitosolik dari AsFMO1 yang menyatu dengan GFP, dan menghasilkan (+)-*alliin* di sitosol tempat mRNA AsFMO1 terakumulasi (Yoshimoto, dkk., 2015b, 2015a).

Urutan asam amino *Allium alliinase* dan cDNA pertama telah diterbitkan oleh Van Damme, dkk. (1992) yang melaporkan bahwa urutan pengkodean basa nukleotidanya memiliki panjang sekitar 2.200 nukleotida, yang mengkode 486 asam amino polipeptida (Ovesná, dkk., 2015). Ovesná, dkk. (2015) telah berhasil mengungkap varian urutan nukleotida dan menemukan 9 salinan gen dari gen *alliinase* yang ada di kultivar bawang putih Ceko. Jumlah minimum salinan gen *alliinase*



Gambar 7. Karakteristik Genom Bawang Putih (Sun, dkk., 2020)

- a : panjang kromosom;
- b : kepadatan gen per kromosom;
- c : distribusi kandungan basa G-C per kromosom;
- d : kandungan transposable elemen (TE) per kromosom.
- e : LINE;
- f : DNA;
- g : Tripsin; dan
- h : LTR_Copia retrotransposon per kromosom.

garis dalam menunjukkan blok *syntenic* pada genom .

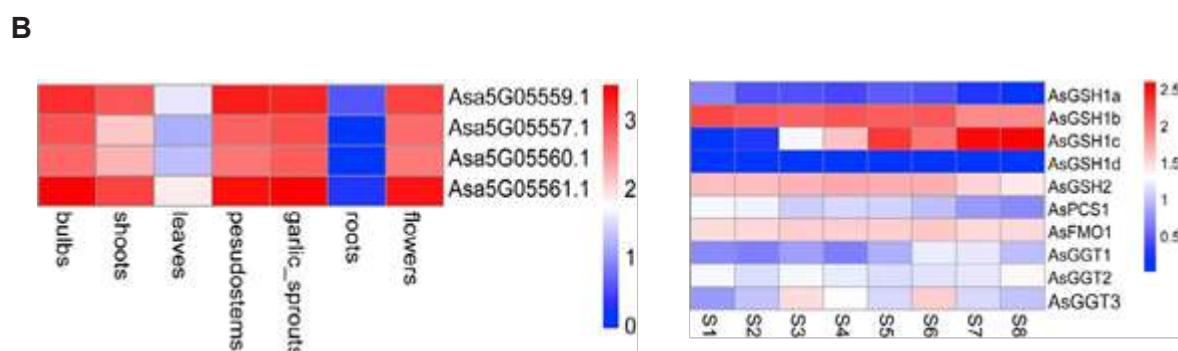
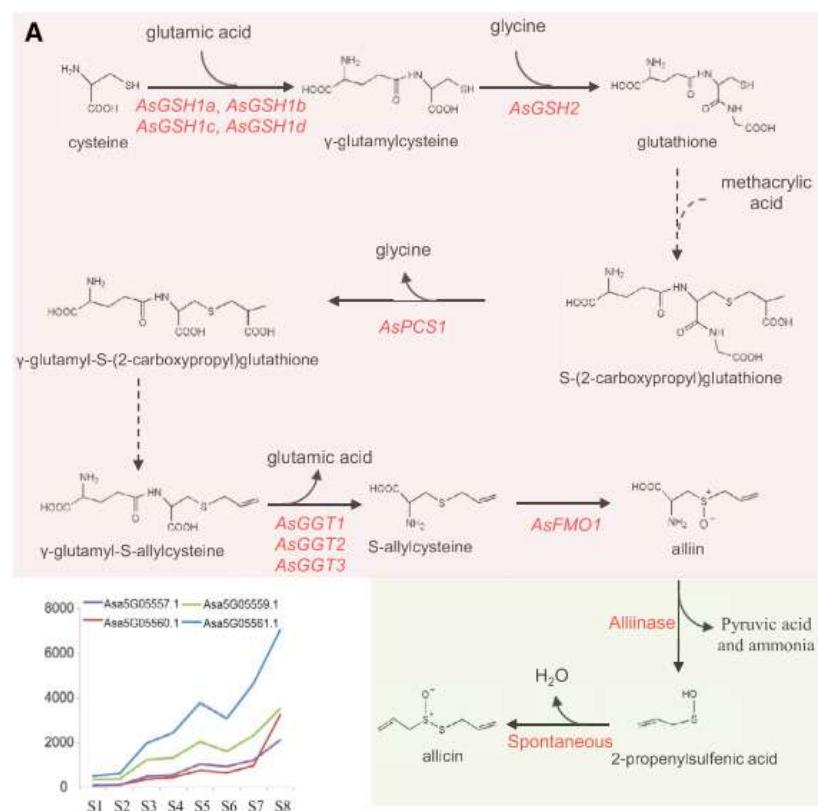
dalam genom diploid dari kultivar yang diselidiki adalah sejumlah empat belas salinan. Sebagai referensi, penelitian tersebut menggunakan database NCBI dengan kode [GenBank: Z12622, S73324 dan FJ786257,1]. Struktur urutan pengkodean untuk *allinase* (*S-alk(en)yl-L-cysteine sulfoxidelyase*, EC 4.4.1.4) terdiri dari 5 ekson dan 4 intron secara teratur, terlepas dari jenis bawang putih yang diuji.

Dilaporkan juga bahwa cDNA yang mengkodekan untai basa nukleotida *allinase* telah berhasil dikloning dari beberapa tanaman bawang putih. Dari sini diketahui tanaman bawang putih umumnya mengkode ~480 polipeptida asam amino, termasuk ~30 asam amino pemberi *signal peptide* di vakuola sel tanaman (Yoshimoto dan Saito, 2019).

Pengurutan genom lengkap dari tanaman bawang putih sejauh ini terhalang oleh besarnya ukuran dan/atau kompleksitas genom bawang putih yaitu jumlah pengulangan yang besar dan rasio heterozigositas yang tinggi. Sun, dkk., (2020) melaporkan telah berhasil mensekuens secara utuh keseluruhan DNA dari bawang putih. Pada penelitian tersebut mereka melaporkan telah berhasil mengidentifikasi 57.561 buah gen, dengan panjang gen rata-rata, panjang urutan pengkodean, dan jumlah ekson masing-masing adalah 5.202,8 bp, 797,1 bp, dan 3,64, 1.375 gen yang kesemuanya sudah disimpan dalam *database* global. Sun, dkk., (2020) juga menyelidiki ekspresi gen prediksi berbagai jaringan bawang putih, termasuk kecambah, pucuk, umbi, bunga, akar, batang semu, dan daun. Mereka berhasil mengidentifikasi 34.439

gen yang menunjukkan ekspresi konstitutif (28.394) atau spesifik (964) dalam jaringan yang diperiksa. Menariknya, 847 (87,9 persen) dari 964 gen spesifik jaringan diekspresikan secara eksklusif dalam umbi bawang putih. Dari 515 gen yang terkait dengan berat umbi, sembilan diekspresikan secara khusus dalam umbi (Sun, dkk., 2020). Di antara enam ortolog yang diidentifikasi dan empat gen biosintetik *alliin* yang dilaporkan, *AsGSH1b*, *AsGSH2*, *AsPCS1*, *AsFMO1*, dan *AsGGT2* menunjukkan ekspresi konstitutif pada kecambah, jaringan pucuk, umbi, bunga, akar, batang semu, dan

daun. Hal ini menunjukkan dugaan bahwa mereka memiliki peran penting dalam jalur biosintesis *alliin*. Sebagai perbandingan, di *Arabidopsis thaliana*, gen *g-glutamylcysteine synthetase* (*GSH1*) berperan mengkatalisis biosintesis *g-glutamylcysteine* dari asam glutamat dan sistein, dan *glutathione synthetase* (*GSH2*) menambahkan glisin ke situs terminal-C *g-glutamilsistein* untuk menghasilkan *alliin*. Temuan ini merupakan pengungkapan lebih mendetail tentang jalur biosintesis *alliin* pada tanaman bawang putih (Sun, dkk., 2020).



Gambar 8. (A) Jalur Biosintesis *Allicin* dalam Bawang Putih yang Telah Berhasil Diungkap, (B) Pola Ekspresi Jaringan dari Empat Gen *Alliinase* yang Diketahui, (C) Pola Ekspresi di Jaringan Tanaman dari Kandidat Gen pada Biosintesis *Alliin* (Sun, dkk., 2020)

III. MANFAAT ALLICIN

3.1. Peran *Allicin* Bawang Putih untuk Mencegah Penyakit Kardiovaskular dan Penurunan Kadar Lipid Darah

Penyakit yang berhubungan dengan aterosklerosis seperti jantung iskemik, stroke, dan penyakit arteri perifer berhubungan dengan peningkatan serum kadar lipid darah (Dwivedi, dkk., 1998). Hiperlipidemia merupakan salah satu faktor risiko utama terjadinya aterosklerosis. Sifat antihiperlipidemia bawang putih dan bawang merah telah dipelajari dengan sangat rinci. *Allicin* yang diekstraksi dari bawang putih memiliki efek penurun lipid pada pemberian makan jangka panjang pada tikus yang sehat. Gebhardt, dkk. (1994) melaporkan penurunan yang signifikan dalam total serum lipid, fosfolipid dan kolesterol pada hewan yang diberi *allicin* dibandingkan dengan hewan kontrol. Studi lain membandingkan efek minyak esensial bawang putih dan bawang merah (setara dengan 1 g/kg/hari umbi mentah) dengan agen antihiperlipidemik, Clofibrate, pada kelinci yang diberi diet yang mengandung 0,2 g kolesterol/kg/hari. Pada akhir 3 bulan, kolesterol serum secara statistik berkurang pada hewan yang menerima bawang putih. Ekstrak bawang putih setara dengan 2 g/kg/hari bawang putih mentah menunjukkan penurunan yang signifikan pada *low density lipoprotein* (LDL) dan *very low density lipoprotein* (VLDL) yang disertai dengan peningkatan *high density lipoprotein* (HDL) yang lebih signifikan (Gebhardt, dkk., 1994). Dalam penelitian selanjutnya, peningkatan kadar HDL ditunjukkan pada tikus yang diberi makan bubuk bawang putih beku-kering. Tidak ada perubahan HDL yang dicatat ketika diet yang sama dilengkapi dengan bubuk bawang putih (Ried, dkk., 2013).

Secara khusus, peristiwa oksidatif umum seperti oksidasi *low density lipoprotein* (LDL) sering berkorelasi dengan aterosklerosis. Meskipun *allicin* secara kimia merupakan oksidan, ia bertindak dalam dosis yang lebih rendah sebagai antioksidan pada tingkat fisiologis (Bozin, dkk., 2008). Pengamatan ini dapat dijelaskan dengan fakta bahwa kondisi oksidatif ringan menginduksi ekspresi yang disebut enzim detoksifikasi fase II, misalnya dengan aktivasi faktor transkripsi sensitif

redoks dan membangun perlindungan terhadap gangguan oksidatif lebih lanjut dan lebih kuat (Vaidya, dkk., 2009). Salah satu contoh untuk oksidasi faktor transkripsi sensitif redoks oleh *allicin* elektrofil adalah sistem Nrf2/Keap1 yang mengatur ekspresi berbagai enzim antioksidatif (antara lain *glutathione*-biosintesis) (Li, dkk., 2012a). Fakta bahwa *allicin* dapat menginduksi sistem Nrf2/Keap1 telah ditunjukkan dalam berbagai penelitian (Li, dkk., 2012b). Aktivasi Nrf2 oleh *allicin* tidak hanya penting dalam konteks penyakit kardiovaskular, tetapi juga untuk berbagai peristiwa terkait kesehatan lainnya seperti penyakit neurodegeneratif. Dalam konteks ini, ditunjukkan bahwa *allicin* melemahkan defisit kognitif dan memori terkait usia dengan mengaktifkan sistem Nrf2 (Niture, dkk., 2013).

“Hipotesis reseptor LDL” kolesterol adalah pusat untuk aterosklerosis yang dapat terjadi karena daya tarik dan aktivasi makrofag oleh LDL teroksidasi, kemudian menyebabkan plak di arteri (Brown dan Glodstein, 1984). Kolesterol dianggap sebagai faktor risiko aterosklerosis dan juga untuk gangguan iskemik seperti angina pektoris, infark jantung, atau stroke (Grobbee dan Bots, 2003). Salah satu strategi, untuk mengganggu perkembangan deposisi plak di arteri adalah pengurangan biosintesis kolesterol endogen, biasanya dengan aplikasi statin (Eilat, dkk., 1995). Sementara statin dengan cara klasik secara kompetitif menghambat enzim 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim-A-reduktase (HMG-CoA reduktase), *allicin* juga menunjukkan kemampuan untuk menekan biosintesis kolesterol yang dianggap sebagai penghambat enzim *squalene-monoxygenase* dan asetil-KoA sintetase (Sela, dkk., 2004). Selanjutnya, karena koenzim A mengandung gugus tiol, dapat diasumsikan bahwa *allicin* bereaksi dengan KoA non asetat secara langsung, dengan konsekuensi bahwa KoA tidak tersedia untuk proses biosintesis. Ini akan mengurangi laju biosintesis jalur yang bergantung pada CoA (termasuk biosintesis sterol) dengan cara yang bergantung pada konsentrasi (Rahman dan Lowe, 2006). Dampak *allicin* pada metabolisme kolesterol ditunjukkan dengan kemampuan senyawa *allicin* yang terbukti menghambat dua enzim penting dari jalur biosintesis kolesterol. Pada satu sisi, Gupta dan Porter (2001)

menunjukkan bahwa *allicin* menghambat *squalene-monoxygenase* sementara Focke, dkk. (1990) menunjukkan penghambatan asetil-KoA sintetase, langkah yang sangat awal dalam biosintesis kolesterol. Secara struktur kimiawi, seseorang dapat mengasumsikan reaksi langsung *allicin* dengan gugus tiol koenzim A.

Faktor penting lebih lanjut dari gangguan kardiovaskular adalah agregasi trombosit, yang juga penting untuk iskemia jantung dan otak (Focke, dkk., 1990). Agregasi trombosit adalah proses biokimia yang kompleks. Prasyaratnya adalah aktivasi reseptor GPIIb/IIIa oleh tromboksan A2 yang menyebabkan pengikatan fibrinogen. Inhibitor agregasi platelet klasik seperti asam asetil-salisilat (aspirin) menghambat biosintesis tromboksan endogen dan dengan demikian aktivasi reseptor GPIIb/IIIa. Menariknya, tiosulfinat seperti *allicin* adalah penghambat agregasi trombosit yang kuat (Grobbee dan Bots, 2003). Sementara konsentrasi akhir 0,4 mM *allicin* menghambat agregasi trombosit hingga sekitar 90 persen, konsentrasi sebanding 0,36 mM aspirin menunjukkan kurang dari setengah aktivitas ini (~35 persen penghambatan). Dampak *allicin* yang terakhir, tetapi tidak kecil pada faktor-faktor yang berkontribusi terhadap penyakit kardiovaskular adalah hipertensi (Brown dan Glodstein, 1984).

Allicin bertindak sebagai antihipertensi dan alasannya, sekali lagi, dapat ditemukan dalam reaktivitas *allicin*. Sejak *allicin* terdekomposisi dengan cepat menjadi produk degradasinya, telah ditunjukkan bahwa kaskade reaksi kompleks dengan tiol (khususnya *glutathione*) menghasilkan pelepasan hidrogen sulfida (H_2S). H_2S adalah molekul gas kuat yang diketahui berkaitan dengan regulasi tekanan darah (Eilat, dkk., 1995). H_2S menurunkan tekanan darah dengan relaksasi sel otot polos di sekitar pembuluh darah yang dapat mengembang dan menghasilkan tekanan darah yang lebih rendah (Grobbee dan Bots, 2003). Dapat disimpulkan bahwa *allicin* melawan penyakit kardiovaskular dengan berbagai cara. *Allicin* dan produk lanjutannya sangat berperan untuk mencegah gangguan kardiovaskular (Rahman dan Lowe, 2006). Upaya lebih lanjut diperlukan untuk memahami secara lebih rinci dasar molekuler

dari aksi *allicin*. Konsumsi bawang putih dapat mengurangi kolesterol serum pada hewan percobaan dengan cara yang bergantung pada dosis. Hal ini mungkin karena penurunan sintesis maupun peningkatan ekskresi kolesterol melalui saluran usus.

Penelitian Rahman dan Lowe (2006) menyatakan bahwa konsumsi bawang putih meningkatkan kadar HDL yang dapat membantu menghilangkan kelebihan kolesterol dari jaringan arteri (Rahman dan Lowe, 2006). Ekstrak bawang putih tua 'Kyolic' berperan mengurangi perkembangan lapisan lemak, akumulasi kolesterol dinding pembuluh darah dan perkembangan plak fibro-lemak pada neointima kelinci yang diberi kolesterol, yang memberikan perlindungan dari timbulnya aterosklerosis (Rahman dan Lowe, 2006). Dalam studi lain, efek dari ekstrak bawang putih tua dan salah satu senyawa utamanya, *S-allylcysteine*, pada sel cedera yang diinduksi LDL teroksidasi saat ini banyak dipelajari. Hasil penelitian Brown dan Glodstein (1984) menunjukkan bahwa senyawa ini dapat melindungi sel endotel vaskular dari cedera yang disebabkan oleh LDL teroksidasi, dan menunjukkan bahwa mereka mungkin berguna untuk pencegahan aterosklerosis.

3.2. Senyawa *Allicin* Bawang Putih sebagai Antioksidan

Promosi tumor melibatkan paparan radikal oksigen. Berbagai antioksidan, pengikat radikal bebas, stimulator superokksida dismutase maupun glutathion peroksidase, dan penghambat sikloksigenase (COX), serta *lipoxygenase* (LOX) ditemukan memengaruhi stres oksidatif dan pembentukan spesies molekuler yang terlibat dalam tumor serta promosi oleh 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) (Li, dkk., 2012a). Minyak bawang putih merangsang aktivitas glutathion peroksidase dan menghambat penurunan rasio intraseluler *glutathione* tereduksi menjadi teroksidasi yang diproduksi oleh TPA dalam sel epidermis. Minyak bawang putih juga ditemukan untuk menghambat LOX, enzim yang diperlukan dalam metabolisme AA yang dirangsang TPA (Li, dkk., 2012b). Bozin, dkk. (2008) mempelajari sifat antioksidan dari tiga preparat bawang putih dan senyawa organosulfur dalam bawang putih. Mereka mengamati bahwa ekstrak bawang putih

tua, menunjukkan aktivitas penangkapan radikal bebas. Senyawa organosulfur yang diuji, dua senyawa utama dalam ekstrak bawang putih tua, *S-allylcysteine* (SAC) dan *S-allylmercapto-L-cysteine*, memiliki aktivitas penangkapan radikal bebas tertinggi (Prakash, dkk., 2007).

Penelitian Naito, dkk. (1981) menunjukkan bahwa pemberian oral SAC dan analognya efektif untuk pembersihan radikal bebas, dan senyawa ini memainkan peran penting dalam aktivitas antioksidan ekstrak bawang putih tua. Dirsch, dkk. (1998) telah menyelidiki kemampuan *ajoene*, komponen utama dari bawang putih yang dihancurkan untuk menginduksi apoptosis pada garis sel leukemia *promyelocytic* manusia HL-60. Oommen, dkk. (2004) melaporkan bahwa *ajoene* menginduksi apoptosis pada sel leukemia manusia, tetapi tidak pada sel darah mononuklear perifer dari donor sehat. Efeknya bergantung pada dosis dan waktu. *Ajoene* meningkatkan produksi peroksid intraseluler dengan cara yang bergantung pada dosis dan waktu, yang sebagian dapat diblokir oleh *precircubation* sel leukemia manusia dengan antioksidan *N-acetylcysteine*. *N-acetylcysteine* juga memblokir apoptosis yang diinduksi *ajoene* yang menunjukkan bahwa produksi peroksid berperan penting dalam apoptosis sel. Selain itu, *ajoene* ditunjukkan untuk mengaktifkan translokasi nuklir dari faktor transkripsi kB, suatu efek yang dibatalkan dalam sel yang memuat N-asetilsistein. Hasil ini menunjukkan bahwa *ajoene* dapat menginduksi apoptosis pada sel leukemia manusia melalui stimulasi produksi peroksid dan aktivasi faktor nuklir kB (Herman-Antosiewicz, dkk., 2004).

3.3. Fungsi *Allicin* dalam Penghambatan Enzim

Wills (1956) menggunakan *allicin* untuk menghambat aktivitas beberapa enzim secara *in vitro*. Enzim yang aktivitasnya dihambat diantaranya adalah enzim penting untuk metabolisme primer seperti suksinat dehidrogenase, heksokinase, triosefosfat dehidrogenase maupun alkohol dehidrogenase. Beberapa enzim yang tidak mengandung gugus tiol juga dapat dihambat aktivitasnya oleh *allicin*. Sementara itu beberapa enzim yang mengandung gugus tiol tidak dapat dihambat aktivitasnya. Penemuan ini menunjukkan

bahwa tidak hanya sistein yang merupakan target potensial untuk *allicin*. Beberapa jenis enzim meskipun mengandung gugus tiol tidak diinaktivasi oleh *allicin* dapat dijelaskan oleh nilai *pKa* yang merugikan dari sistein ini yang bergantung pada lingkungan mikro di dalam protein, sehingga reaktivitas sistein ini dengan *allicin* sangat lemah. Rabinkov, dkk. (1998) menyelidiki reaksi sistein dengan *allicin* menggunakan *Reversed Phased-High Performance Liquid Chromatography* (RP-HPLC) dan analisis spektroskopi *Nuclear Magnetic Resonance* (NMR) dari produk yang dihasilkan. Ditunjukkan bahwa *allicin* bereaksi dengan gugus sulfidril dari sistein melalui reaksi seperti perubahan disulfida. Dengan mendemonstrasikan bahwa enzim yang dihambat secara ireversibel oleh *allicin* dapat diselamatkan oleh reduktor kuat. Gagasan tentang reaksi seperti pertukaran disulfida dipindahkan ke model kerja penghambatan enzim oleh *allicin* melalui mekanisme yang sama (Rabinkov, dkk., 1998).

3.4. Aktivitas Antimikroba *Allicin* Bawang Putih

Isolasi dan pengujian senyawa organosulfur dari bawang putih untuk aktivitas antimikroba dilakukan pada tahun 1940-an (Adetumbi dan Lau, 1983). Baik DADS, yang secara langsung dibentuk oleh dekomposisi *allicin*, maupun *diallylpolysulfanes* tidak menunjukkan aktivitas antimikroba yang luar biasa, kecuali digunakan dalam konsentrasi yang sangat tinggi. Koch dan Lawson (1996) menentukan konsentrasi minimal senyawa organosulfur yang ditemukan dalam bawang putih yang dihancurkan yang diperlukan untuk menghambat pertumbuhan *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus*. Menurut hasil mereka, sekitar 35x lebih banyak DADS (6,15 mM) diperlukan untuk menghambat pertumbuhan kedua bakteri ini dibandingkan dengan *allicin* (0,17 mM) (Koch dan Lawson, 1996). Fakta bahwa DADS, sebagai salah satu produk dekomposisi langsung *allicin*, memiliki aktivitas antimikroba yang jauh lebih rendah menunjukkan bahwa kelompok tiosulfinat memainkan peran penting dalam aktivitas tersebut karena hilang selama reduksi *allicin* menjadi DADS. Senyawa tiosulfinat sebagai

“kelas senyawa baru di mana agen antibakteri bawang putih (*allicin*) mewakili prototipenya” dan secara kimiawi mensintesis tiosulfinat berbeda, termasuk *allicin* itu sendiri (Cutler dan Wilson, 2004).

Turunan tiosulfinat berbeda dalam gugus alkil yang terikat pada gugus tiosulfinat dalam panjang rantai maupun dalam percabangan. Nagy (2013) menguji ini pada dua puluh isolat bakteri yang berbeda dengan menjelaskan konsentrasi minimal yang diperlukan untuk efek bakteriostatik dalam kultur cair. Dengan demikian, dua pengamatan umum dapat dilakukan. Pertama, percabangan gugus alkil menghasilkan aktivitas yang lebih rendah. Misalnya, dua kali lebih banyak turunan isopropil tiosulfinat (konsentrasi efektif berkisar antara 10 hingga > 1200 M) diperlukan untuk efek bakteriostatik daripada turunan n-propil tiosulfinat (berkisar dari 10 hingga 600 M). Dari semua turunan yang diuji, gugus alkil yang paling bercabang yang terikat pada tiosulfinat, tert-butil-ethyl tiosulfinat, menunjukkan aktivitas terlemah dari semua tiosulfinat (berkisar dari 60 hingga > 1200 M). *Thiosulfinate* yang paling efektif ternyata *n-pentyl-thiolsulfinate* (berkisar 0,7–130 M) yang sedikit lebih efektif daripada *allicin* (berkisar 50–150 M) dan lebih jauh lebih stabil daripada *allicin* karena kurangnya ikatan rangkap (Nagy, 2013). Kedua, efek bakteriostatik tiosulfinat terhadap bakteri Gram positif menjadi lebih kuat dengan bertambahnya panjang rantai karbon tetapi lebih lemah terhadap bakteri Gram negatif (Houshmand, dkk., 2013).

Ketika *allicin* berada di dalam sel, efisiensi antibiotik bergantung pada pencapaian dan reaksi dengan targetnya dan pada pentingnya target tersebut ke sel. Dalam sebuah studi menggunakan logika yang telah teruji oleh waktu, Cavallito, dkk. (1945) menyelidiki aspek kimia dari beberapa senyawa antimikroba yang berasal dari tumbuhan. Ditemukan bahwa prinsip aktif *Allium sativum*, *Erythronium americanum*, *Asarum reflexum*, *Arctium minus*, *Ranunculus acris*, *Ranunculus bulbosus* dan spesies *Brassica* serta antibiotik yang berasal dari tumbuhan non penisilin, citrinin, *gliotoxin*, *clavacin* dan *pyocyanines* bereaksi dengan sistein. *Pretreatment* antibiotik ini dengan sistein

menyebabkan hilangnya total aktivitas melawan bakteri. Antibiotik yang berbeda dikategorikan ke dalam kelompok tergantung pada reaktivitasnya dengan residu sistein. Antibiotik diuji dengan residu sistein yang berbeda dalam lingkungan mikro kimianya.

Singkatnya, antibiotik tertentu (kelompok I, misalnya, *allicin*) bereaksi dengan setiap residu sistein secara independen dari kelompok tetangga, selama kelompok –SH tersedia secara bebas. Kelompok antibiotik lain (kelompok III, misalnya, penisilin) menunjukkan peningkatan kinetika reaksi dengan sistein jika gugus amino lain berdekatan dengan residu sistein, tetapi kinetika reaksi jauh lebih lambat jika tidak (Adetumbi dan Lau, 1983). *Pyocyanines* (antibiotik kelompok II) ternyata berada di antara keduanya, karena mereka menunjukkan kinetika reaksi menengah dengan sistein yang diuji. Eksperimen-eksperimen ini secara profetis signifikan mengingat keadaan pengetahuan saat ini tentang efek asam amino di sekitarnya pada nilai pKa mikro dan karenanya reaktivitas residu sistein dalam protein terhadap oksidasi (Adetumbi dan Lau, 1983). Selanjutnya, kelompok Cavallito, dkk., (1945) berspekulasi bahwa efisiensi *allicin* yang lebih rendah dibandingkan dengan penisilin dan antibiotik lain dapat dijelaskan bergantung pada reaktivitasnya dengan residu sistein. Karena *allicin* mudah bereaksi dengan semua residu sistein bebas yang tersedia. *Allicin* disangga oleh protein dan tiol dengan berat molekul rendah, terlepas dari pentingnya mereka untuk viabilitas seluler. Di sisi lain, berspekulasi bahwa spesifitas penisilin untuk residu sistein di sekitar gugus amino akan menyebabkan lebih sedikit limbah penisilin pada target yang tidak penting, sehingga membuatnya lebih efisien daripada *allicin*. Beberapa studi kasus kemudian melaporkan reaktivitas *allicin* dengan enzim yang mengandung tiol.

Bergantung pada organisme dan antibiotik yang digunakan, efektivitas antibiotik konvensional seperti –laktam (penisilin dan turunannya seperti ampisilin) atau antibiotik glikosidik seperti kanamisin sebanding dengan *allicin*. Namun, *allicin* aktif melawan spektrum mikroorganisme yang lebih luas daripada kebanyakan antibiotik yang umum digunakan. *Allicin* aktif melawan bakteri Gram positif dan Gram

negatif. Sementara itu penisilin praktis tidak efektif melawan bakteri Gram negatif (Curtis, dkk., 2004). *Allicin* juga aktif melawan bakteri patogen pada manusia yang resisten terhadap antibiotik tertentu. Kasus yang menonjol adalah *Staphylococcus aureus* (MRSA) yang resisten *methicillin*—penyebab utama banyak infeksi di rumah sakit. Telah ditunjukkan bahwa patogen penting ini secara efektif dihambat oleh *allicin* (Fujisawa, dkk., 2009). Dalam beberapa studi kasus aktivitas antimikroba *allicin* telah diselidiki dengan menggunakan ekstrak bawang putih yang mengandung *allicin* murni. Secara umum, aktivitas antimikroba ekstrak bawang putih berkorelasi dengan kandungan *allicin*. Jika pembentukan *allicin* dihambat selama ekstraksi, atau jika *allicin* dihilangkan, ekstrak kehilangan aktivitas antimikrobanya. Namun, Fujisawa, dkk. (2009) melaporkan bahwa ekstrak bawang putih yang mengandung *allicin* dua kali lebih efektif daripada *allicin* sintetis dalam menghambat *S. aureus*. Temuan ini menunjukkan baik efek sinergis *allicin* dengan komponen lain dalam ekstrak, atau tambahan senyawa antimikroba lainnya. Jadi, dalam setiap studi kasus aktivitas *allicin*, sumber *allicin* harus dipertimbangkan. Beberapa bakteri yang diuji dengan ekstrak bawang putih maupun *allicin* murni tercantum dalam Tabel 1.

3.5. Peran *Allicin* Bawang Putih Sebagai Antijamur

Dalam perjalanan waktu evolusi tanaman bawang putih mengembangkan sistem *alliin*/*alliinase* yang bertanggung jawab untuk produksi *allicin* di jaringan yang baru terluka, sebagai senjata kimia melawan musuh biotik. Karena *allicin* diproduksi dari substrat yang telah dibentuk sebelumnya, tanpa pengeluaran lebih lanjut dari energi seluler atau metabolisme secara pasif. Pada serangan oleh mikroba patogen, *allicin* termasuk dalam kelas yang disebut “fitoanticipin” (Fry, dkk., 2005). Sebaliknya, senyawa pertahanan yang diproduksi oleh tanaman *de novo* setelah serangan, bergantung pada pengeluaran energi seluler dan biasanya ekspresi gen *de novo* (secara aktif), disebut fitoaleksin (*ibid*). Selain bakteri, banyak spesies jamur merupakan patogen potensial yang harus dihadapi tanaman bawang putih. Di luar sifat antibakteri kuat yang terdokumentasi dengan

baik, *allicin* juga menunjukkan efek toksik terhadap sel jamur dan mampu menghambat perkembangan spora dan pertumbuhan hifa *in vivo* dan *in vitro*. Beberapa upaya telah dilakukan dengan mengembangkan *allicin* untuk aplikasi dalam terapi medis dan perlindungan tanaman pertanian (Shadkhan, dkk., 2004).

Allicin menunjukkan aktivitas yang menjanjikan baik secara *in vitro* dan *in vivo* terhadap banyak spesies jamur patogen tanaman, termasuk hama (Kim, dkk., 2012). *Botrytis cinerea*, *Plectosphaerella cucumerina*, *Alternaria brassicicola* dan *Magnaporthe grisea* sangat dihambat secara *in vitro* oleh *allicin* dalam jus bawang putih segar dalam uji difusi cawan petri menggunakan agar biji spora. Dalam penelitian lebih lanjut, desinfeksi benih ternyata menjadi aplikasi *allicin* yang efisien dan potensial. Ditunjukkan bahwa benih wortel yang terinfeksi *Alternaria spp.*, didesinfeksi dengan perlakuan jus bawang putih pada tingkat yang sebanding dengan produk desinfeksi benih komersial. Dalam pengujian lain, perkembangan dan perkembangan bibit dari benih gandum yang terinfeksi patogen ditingkatkan dengan pengobatan dengan jus bawang putih. Dengan demikian, *allicin* tampaknya memiliki potensi dalam program desinfeksi benih baik di pertanian ekologis maupun di bawah kondisi teknologi rendah seperti di negara berkembang (Shadkhan, dkk., 2004).

Selain aplikasi berorientasi pertanian, infeksi jamur pada manusia dan hewan menjadi fokus perhatian. Dengan demikian dapat diklaim bahwa *allicin* menjadi dasar strategi untuk mengobati aspergillosis di paru-paru. Hal ini karena *allicin* sangat mudah menguap dan dengan demikian dapat dikirim ke paru-paru dengan inspirasi. *Allicin* juga dapat dengan mudah dioleskan pada infeksi jamur pada kulit dan oleh karena itu dilakukan upaya untuk menggunakan *allicin* dalam terapi infeksi jamur *Candida* (Khodavandi, dkk., 2011). Aktivitas *allicin* sebanding dengan agen antimikotik flukonazol yang sering digunakan. Ada minat yang muncul dalam memahami dasar molekuler dari sifat fungisida *allicin*. Berbagai penelitian tentang efek *allicin* pada ragi roti menunjukkan bahwa ia bekerja secara sinergis dengan zat antifungi lain yang dikenal seperti tembaga.

Tabel 1. Aktivitas Antibakteri Senyawa *Allicin* pada Bawang putih

Jenis Bakteri	Sampel <i>Allicin</i>	Kadar Allicin	Metode Uji Aktivitas Antibakteri	Literatur
<i>Bacillus</i> spp. (bakteri gram positif)	Ekstrak <i>allicin</i> alami dari bawang putih sintetis	80 μ M 30–150 μ M	Penghambatan pertumbuhan lengkap dalam kultur cair	Cavallito dan Bailet, 1944
<i>Streptococcus</i> spp. (bakteri gram positif)	Ekstrak <i>allicin</i> alami dari bawang putih sintetis	80 μ M 60–200 μ M	Penghambatan pertumbuhan lengkap dalam kultur cair	Small, dkk., 1947 Cavallito dan Bailet, 1944
<i>methicillin sensitive Staphylococcus aureus</i> NBRC 12732 (bakteri gram positif)	Sintesis dan ekstrak bawang putih	2.2×10^{-3} –0,92 μ mol	Zona hambat pertumbuhan, melalui kertas cakram filter yang direndam ekstrak bawang putih dan diletakkan di bagian atas agar	Small, dkk., 1947 Fujisawa, dkk., 2009
<i>methicillin resistant Staphylococcus aureus</i> (clinical isolates) (bakteri gram positif)	Ekstrak bawang putih	0,04–0,62 μ mol	Zona hambat pertumbuhan, dipipet ke dalam sumur cakram yang dilubangi dari agar	Cutler dan Wilson, 2004
<i>Salmonella typhimurium</i> (bakteri gram negatif)	Ekstrak <i>allicin</i> alami dari bawang putih Sintesis enzimatis dari <i>alliin</i>	80 μ M 200–500 μ M	Penghambatan pertumbuhan lengkap dalam kultur cair	Cavallito dan Bailet, 1944
<i>Agrobacterium tumefaciens</i> (bakteri gram negatif)	Ekstrak bawang putih	1,72 μ mol	Zona hambat pertumbuhan, dipipet ke dalam sumur cakram yang dilubangi dari agar	Curtis, dkk., 2004
<i>Escherichia coli</i> K12 (bakteri gram negatif)	Ekstrak bawang putih	0,52–1,72 μ mol	Zona hambat pertumbuhan, melalui kertas cakram filter yang direndam ekstrak bawang putih dan diletakkan di bagian atas agar	Curtis, dkk., 2004
<i>Pseudomonas syringae</i> (various pathovars) (bakteri gram negatif)	Ekstrak bawang putih	1,72 μ mol	Zona hambat pertumbuhan, dipipet ke dalam sumur cakram yang dilubangi dari agar	Curtis, dkk., 2004
<i>Vibrio cholerae</i> (bakteri gram negatif)	Ekstrak <i>allicin</i> alami dari bawang putih	80 μ M	Penghambatan pertumbuhan lengkap dalam kultur cair	Cavallito dan Bailet, 1944

Selanjutnya, toksitas sinergis *allicin* dengan amfoterisin B menunjukkan kemungkinan dampak *allicin* pada membran plasma jamur. Suatu bentuk kematian sel terprogram yang disebut apoptosis, di mana sel menggunakan program bunuh diri genetik, telah dikenal selama bertahun-tahun pada organisme multiseluler di mana ia digunakan dalam pergantian jaringan

dan menghindari respons peradangan yang biasanya terjadi ketika sel rusak (Gruhlke, dkk., 2010).

Banyak rangsangan yang dapat mendorong sel ke dalam program kematian sel apoptosis, antara lain stres oksidatif. Penggunaan ragi sebagai model untuk apoptosis adalah perkembangan yang relatif baru. Kesamaan

dengan proses apoptosis pada sel hewan membenarkan transferabilitas istilah “apoptosis” dari hewan ke ragi. *Allicin* menyebabkan oksidasi *glutathione* yang menghasilkan pergeseran potensial redoks seluler ke kisaran yang berkorelasi, menurut Schafer dan Buettner (2001), dengan induksi apoptosis. Menggunakan uji sitologi, biokimia dan genetik menegaskan bahwa *allicin* mendorong sel ragi ke dalam apoptosis melalui “rute oksidatif” (Gruhlke, dkk., 2012). Efek global *allicin* pada transkriptom ragi dilaporkan oleh Yu, dkk. (2010). Dari percobaan *micro-array* dilaporkan bahwa *allicin* mengganggu ekspresi gen yang mengkode enzim metabolisme asam amino (metionin), penyerapan zat besi, rantai pernafasan, metabolisme tiamin dan degradasi protein proteasomal. Hasil ini dijelaskan oleh aksi *allicin* pada beberapa faktor transkripsi ragi yang berbeda (YAP1, MSN2/4, RPN4, SKN7) (ibid.). *Allicin* menunjukkan spektrum efek yang luas pada berbagai spesies jamur yang memungkinkan aplikasi *allicin* dalam terapi farmasi dan pertanian menjadi suatu peluang yang menarik. Berdasarkan efek *allicin* pada *Saccharomyces cerevisiae*, jelas bahwa efek redoks *allicin* tampaknya menjadi pusat, tetapi bukan penjelasan eksklusif dari aktivitas fungisida *allicin* (Ogita, dkk., 2010).

3.6. Peran *Allicin* Bawang Putih sebagai Immunomodulator

Allicin adalah agen antimikroba yang kuat secara *in vitro*. Selain dampak langsung pada bakteri patogen, aspek lebih lanjut dari aktivitasnya adalah pengaruh pada sistem kekebalan endogen. Jika *allicin* terbukti mampu memengaruhi jalur pensinyalan yang berkorelasi dengan daya imun dalam sel, maka ini membuka kemungkinan baru untuk pengembangan terapeutik berbahan *allicin*. Dalam kasus *allicin* merangsang aktivitas sel imun, *allicin* dapat meningkatkan pertahanan tubuh terhadap bakteri patogen. Penurunan imun mungkin terjadi sehubungan dengan adanya alergi atau gangguan autoimun. Sejauh ini diketahui ada banyak bukti yang menunjukkan bahwa *allicin* memang bekerja pada berbagai proses yang berkorelasi dengan sistem imun (Feldberg, dan Chang, 1988).

Pengamatan awal adalah bahwa *allicin* menghambat migrasi granulosit neutrofilik ke

dalam epitel, yang merupakan proses penting selama peradangan. Efek anti-inflamasi dalam pengertian umum memang telah diamati, misalnya, pada model tikus Morbus Bechterew, penyakit rheumatoid degeneratif pada tubuh vertebrata (Gu, dkk., 2013). Selanjutnya, *allicin* bekerja pada limfosit sel T dengan menghambat kemotaksis yang diinduksi *SDF1α-chemokine* dan efek ini berkorelasi dengan gangguan dinamika sitoskeleton aktin. Akhirnya, telah ditunjukkan bahwa *allicin* menghambat migrasi transendotel neutrofil (ibid.). Harus disebutkan bahwa *allicin* telah terbukti memiliki efek pada sitoskeleton dalam sistem biologis yang berbeda. Sebagai contoh, telah ditunjukkan pada fibroblas tikus (NIH-3T3) bahwa *allicin* menyebabkan depolimerisasi tubulin-sitoskeleton dalam beberapa menit pada konsentrasi rendah (2 M), sedangkan dengan konsentrasi ini sitoskeleton aktin tetap tidak terpengaruh (Gu, dkk., 2013). Senyawa kunci dalam aktivasi limfosit adalah protein p21ras yang memicu inaktivasi RAS-GTPase dengan meningkatkan aktivitas enzimatiknya. Menariknya, p21ras menjadi target langsung *allicin* karena tampaknya mengalami *thioallylation* oleh *allicin* sehingga menjadi aktif. Selanjutnya, aktivasi ini menghasilkan peningkatan fosforilasi ERK1/2 kinase (ibid.), yang penting MAP kinase terlibat dalam jalur pensinyalan yang berbeda (Patya, 2004). *Allicin* merangsang limfosit dengan memengaruhi p21ras yaitu *thioallylation* yang berarti pengikatan asam alil sulfenat ke tiol sistein118 menyebabkan aktivasi p21ras dan selanjutnya merangsang fosforilasi ERK1/2. Proses ini sangat penting untuk aktivasi limfosit (Patya, 2004).

Regulator sentral lain dari respons imun terkoordinasi adalah sitokin TNF α . Penurunan sekresi TNF α secara besar-besaran memengaruhi regulasi respons imun. Untuk alasan itu menarik bahwa *allicin* menghambat pelepasan sitokin pro inflamasi yang bergantung pada TNF α di epitel usus. Namun, ini mencerminkan efek *allicin* pada faktor-faktor hilir TNF α (Lang, dkk., 2004). Sejak TNF α disekresikan oleh makrofag, efek *allicin* pada makrofag diperiksa sehubungan dengan bagaimana *allicin* memengaruhi ekspresi TNF α itu sendiri. Sangat menarik bahwa stimulasi makrofag oleh lipopolisakarida (LPS) setelah pra inkubasi dengan adanya

allicin meningkatkan aktivitas promotor TNF α , menunjukkan peran pemicu TNF α untuk *allicin* dalam sel yang distimulasi LPS (Haase, dkk., 2012). Lebih lanjut, *allicin* menghambat aktivitas fosfatase, berhubungan dengan peningkatan fosforilasi ERK1/2 (ibid.), yang merupakan komponen utama dari sistem pensinyalan yang mentransfer sinyal ekstraseluler ke sistem pensinyalan intraseluler. Selanjutnya, pelepasan *Reactive Nitrogen Species* (RNS) oleh makrofag yang dirangsang LPS ditekan oleh *allicin*. Sangat menarik jika *allicin* dapat memengaruhi peradangan baik secara langsung dengan memberikan efek antimikroba dan dengan mengubah sinyal sel imun. Ini akan informatif untuk mempelajari lebih lanjut efek *allicin* pada sel-sel kekebalan pada tingkat molekuler dan secara sistematis berdampak pada perkembangan proses inflamasi dan penyakit (Haase, dkk., 2012).

3.7. Peran *Allicin* Bawang Putih sebagai Antikanker

Terdapat suatu hubungan antara fungsi sistem kekebalan dan kanker. Induksi apoptosis sangat penting untuk efek antikanker *allicin*. *Allicin* juga menyebabkan pergeseran redoks dalam kultur sel manusia. Hal ini mengarah pada eksekusi kematian sel, baik secara *caspase-dependent* dan *caspase-independent* (Carmona-Gutierrez, dkk., 2010). Selain aktivitas *caspase*, faktor penginduksi apoptosis (AIF), yang berkontribusi pada urutan DNA apoptosis, terlibat dalam kematian sel yang diinduksi *allicin* (ibid.). Bat-Chen, dkk., (2010) menunjukkan bahwa Nrf2 terlibat dalam apoptosis yang diinduksi *allicin*. Nrf2 sebagian besar digambarkan sebagai faktor anti-apoptosis yang mengatur ekspresi protein anti-apoptosis dari keluarga Bcl-2 seperti Bcl-2 dan Bcl-xL. Nrf2 juga memiliki fungsi pro-apoptosis dalam keadaan tertentu (ibid.). ERK1/2 peta kinase terbukti dipengaruhi oleh *allicin* dalam sel imun. Kinase jenis ini penting untuk induksi apoptosis oleh *allicin* (Bat-Chen, dkk., 2010).

Meskipun reviu ini hanya memberikan gambaran singkattentang dampak *allicin* pada sel kanker, beberapa faktor utama yang ditargetkan oleh *allicin* dapat diuraikan. Satu masalah yang memperburuk aplikasi klinis *allicin* adalah ketidakstabilan struktur kimianya. Segera setelah

allicin dimetabolisme oleh tubuh, atau paling lambat dalam sistem peredaran darah. *Allicin* akan bereaksi dengan tiol yang dapat diakses dan khususnya dengan jumlah *glutathione* yang tinggi dan juga diurai menjadi senyawa lain. Hal ini membuat aplikasi *allicin* sebagai obat antikanker saat ini tidak memungkinkan. Namun, potensi penggunaan bawang putih dalam konteks nutrisi, dengan manfaat kesehatan tidak hanya untuk pencegahan atau terapi kanker, tetapi juga untuk bidang medis lain sangat dianjurkan (Miron, dkk., 2008). Upaya canggih untuk menghindari masalah stabilitas adalah penggabungan *alliinase* ke sistem pengiriman dan memasok substrat *alliin* yang stabil, sehingga memungkinkan produksi *allicin* *in situ* pada posisi epitop tertentu. Dalam hal ini, menempelkan *alliinase* melalui antibodi terhadap sel kanker berhasil menunjukkan bukti prinsip yang menjanjikan.

IV. PERKEMBANGAN TEKNIK REKAYASA GENETIKA DI TANAMAN BAWANG PUTIH

Pada dasarnya metode reproduksi aseksual dan seksual bawang putih dapat terjadi, namun kultivar bawang putih komersial hanya diperbanyak secara vegetatif. Peningkatan variasi genetik yang dapat tercipta melalui persilangan konvensional sangatlah rendah, atau bahkan tidak ada. Untuk alasan ini, seleksi tanaman mutan, variasi somaklonal atau rekayasa genetika adalah satu-satunya pilihan untuk pemuliaan kultivar bawang putih komersial. Di sisi lain, kurangnya fertilitas dari bawang putih telah membatasi keragaman genetik yang berguna untuk program pemuliaan. Ini terutama pada sifat-sifat yang penting secara ekonomi, seperti toleransi terhadap cekaman biotik dan abiotik, awal, hasil, dan kualitas panen (Bikis, 2018). Terdapat beberapa teknik pemuliaan tanaman dengan pendekatan rekayasa genetika yang telah berhasil dilakukan di bawang putih. Teknik seperti variasi somaklonal dan rekayasa genetika dapat memainkan peran penting dalam perbaikan genetik bawang putih karena menghasilkan variabilitas genetik. Menggunakan pendekatan pemuliaan secara variasi somaklonal, menunjukkan bahwa beberapa somaklon mampu mengandung tiga kali lebih banyak senyawa *allicin* (14,5 mg g $^{-1}$) daripada tanaman kontrol (3,8 mg g $^{-1}$) (Bikis, 2018).

Rekayasa genetika adalah teknik menghilangkan, memodifikasi atau menambahkan gen ke molekul DNA dari organisme target untuk mengubah informasi yang dikandungnya. Tercatat pada tahun 1998 protokol transformasi bawang putih dilaporkan untuk pertama kalinya (Bikis, 2018). Dilaporkan bahwa Barandiaran dkk. (1998) telah berhasil menggunakan teknologi rekayasa genetika *particle bombardment* dalam mentransformasi susunan gen pada jaringan daun, umbi, anak umbi dan kalus dari kultivar *Morado de Cuenca* dengan empat construct vektor (pDE4, pCW101, pAct1-D dan pAHC25). Dari vektor-vektor ini, vektor yang membawa gen reporter uidA (gusA) (mengkode untuk *-glucuronidase*) di bawah kendali promotor 35S dari virus mozaik kembang kol (CaMV35S) dan terminator dari gen sintase nopaline (NOS), memungkinkan ekspresi gen-gen uidA pada 43,3 persen eksplan daun, 76,7 persen umbi, 23,3 persen jaringan anak umbi dan 13 persen kalus. Ekspresi sementara dari gen uidA hanya dapat dideteksi setelah merawat jaringan dengan inhibitor nuklease (asam aurintrikarboksilat). Namun sayangnya, regenerasi tanaman transgenik tidak dapat dicapai dengan menggunakan protokol ini.

Selanjutnya Ferrer, dkk. (2000) menggunakan biolistik untuk memperkenalkan gen pelaporan uidA. Ekspresi maksimum uidA diamati pada kalus dan daun. Kalus dibombardir dengan plasmid pBI22.23 yang mengandung gen hpt dan gen pelaporan gusA. Pada saat yang berbeda, Park, dkk. (2002) dilaporkan berhasil memperoleh tanaman transgenik yang tahan terhadap herbisida klorsulfuron setelah merekayasa kalus kultivar Danyang dengan plasmid pC1301-ALS, yang mengandung gen gus, hpt dan als (pengkode untuk asetolaktat sintase), di bawah kendali promotor CaMV35S. Dari 1900 kalus, 12 tumbuh dan beregenerasi menjadi tanaman yang tahan terhadap klorsulfuron (3 mg L⁻¹), yang membentuk umbi dan mencapai kematangan. Menggunakan uji *Southern blot* dan *Northern blot* kemudian terkonfirmasi atas kesuksesan ekspresi dan integrasi transgen ke dalam genom bawang putih di percobaan ini. Penggunaan agen mutasi *Agrobacterium tumefaciens* juga turut diterapkan guna menghasilkan kultivar unggulan bawang putih yang dikehendaki. Tercatat Kondo,

dkk., (2000) adalah yang pertama berhasil menyusun protokol transformasi bawang putih menggunakan *A. tumefaciens*. Mereka menginfeksi kalus morfogenetik tanaman dengan menggunakan strain bakteri EHA101 yang membawa plasmid pIG121, yang pada gilirannya mengandung gen nptII, hph dan uidA yang dilengkapi dengan promotor CaMV35S. Mutan yang dihasilkan kemudian ditanam pada media kultur selektif selama lima bulan. Dengan menggunakan protokol ini menjadi dimungkinkan untuk meregenerasi 15 tanaman transgenik dari 1000 kalus yang diperoleh.

V. KESIMPULAN

Bawang putih adalah tanaman dengan nilai ekonomis tinggi yang memiliki berbagai manfaat fungsional untuk kesehatan yaitu sebagai dengan keberadaan kandungan senyawa *allicin*. Program pemuliaan tanaman yang menargetkan kultivar bawang putih dengan kandungan *allicin* lebih tinggi terus diupayakan oleh para ilmuwan untuk meningkatkan manfaatnya. Program ini dapat dikembangkan lebih lanjut dengan pendekatan rekayasa genetika dan rekayasa jalur biosintesis dari senyawa penyusun *allicin*. Belakangan berbagai gen, enzim dan pathway yang bertanggung jawab atas produksi *allicin* pada bawang putih telah berhasil diungkap oleh para ilmuwan dari berbagai penjuru dunia. Untai DNA utuh dari tanaman ini kini juga telah tersedia dan dapat diakses di *database* global. Selanjutnya, dalam pengembangan transformasi genetika lanjutan di bawang putih, tanaman model *Arabidopsis thaliana* dapat digunakan untuk membantu dalam pemahaman molekuler dari proses biosintesis yang saat ini belum diketahui. Selain itu, teknologi *omics* dan biologi sistem akan menjadi pendekatan yang kuat untuk mengidentifikasi komponen yang terlibat dalam proses ini. Pemahaman molekuler tentang biosintesis, transportasi, dan regulasi senyawa ini tidak hanya akan memberikan wawasan tentang pengetahuan dasar kita, tetapi juga memfasilitasi rekayasa metabolisme tanaman pada masa depan menggunakan teknologi transgenik dan rekayasa genetika. Dengan beragam informasi yang telah terungkap ini, harapannya menjadikan kegiatan pemuliaan bawang putih dengan kadar *allicin* yang tinggi dapat menjadi mungkin untuk terwujud.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Pusat Riset Rekayasa Genetika dan Pusat Riset Mikrobiologi Terapan, BRIN yang telah memfasilitasi penulisan naskah ini. Dalam naskah ini, semua penulis sebagai kontributor utama.

DAFTAR PUSTAKA

- Adetumbi, M.A dan B.H. Lau. 1983. *Allium sativum* (Garlic)-A Natural Antibiotic. *Medical hypotheses* 12:227–37.
- Bat-Chen, W., T. Golan, I. Peri, Z. Ludmer, and B. Schwartz. 2010. Allicin Purified from Fresh Garlic Cloves Induces Apoptosis in Colon Cancer Cells via Nrf2. *Nutr. Cancer*, 62, 947–957.
- Barandiaran, X., A. Di Pietro and J. Martin. 1998. Biostatic Transfer and Expression of a uidA Reporter Gene in Different Tissue of Allium sativum L. *Plant Cell. Rep.*, Vol. 17, pp. 737–741, ISSN 0721-7714.
- Bikis, D. 2018. Review on the Application of Biotechnology in Garlic (*Allium sativum*) Improvement. *International Journal of Research Studies in Agricultural Sciences*, 4 (11): 23–33.
- Block, E. 2010. Garlic and Other Alliums—The Lore and The Science. RSC publishing: Cambridge, UK.
- Bloem, E., S. Haneklaus, and E. Schnug. 2010. Influence of Fertilizer Practices on S-Containing Metabolites in Garlic (*Allium sativum* L.) under Field Conditions. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58 (19): 10690–10696. <https://doi.org/10.1021/jf102009j>.
- Borlinghaus, J., F. Albrecht, M. C. H. Gruhlke, I. D. Nwachukwu, and A. J. Slusarenko. 2014. Allicin: Chemistry and Biological Properties. *Molecules*, 19(8): 12591–12618. <https://doi.org/10.3390/molecules190812591>.
- Bozin, B., N. Mimica-Dukic, I. Samoilik, A. Goran, and R. Igic. 2008. Phenolics as antioxidants in garlic (*Allium sativum* L., Alliaceae). *Food Chem.* 111: 925–929.
- Brown, M.S. and J.L. Goldstein. 1984. How LDL receptors influence cholesterol and arteriosclerosis. *Sci. Am.* 251: 58–66.
- Cavallito, C. J., J. H. Bailey, and J. S. Buck. 1945. The Antibacterial Principle of *Allium sativum*. III. Its Precursor and “Essential Oil of Garlic.” *Journal of the American Chemical Society*, 67(6): 1032–1033. <https://doi.org/10.1021/ja01222a501>.
- Carmona-Gutierrez, D., T. Eisenberg, S. Büttner, C. Meisinger, G. Kroemer, and F. Madeo. 2010. Apoptosis in yeast: Triggers, pathways, subroutines. *Cell Death Differ* (17): 763–773.
- Cruz-Villalon, G. 2001. Synthesis of allicin and purification by solid-phase extraction. *Anal. Biochem.* 290: 376–378.
- Curtis, H., U. Noll, J. Störmann and A.J. Slusarenko. 2004. Broad-spectrum activity of the volatile phytoanticipin allicin in extracts of garlic (*Allium sativum* L.) against plant pathogenic bacteria, fungi and Oomycetes. *Physiol. Mol. Plant Pathol.* 65: 79–89.
- Cutler, R.R. and P. Wilson. 2004. Antibacterial activity of a new, stable, aqueous extract of allicin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Br. J. Biomed. Sci.* 61: 71–74.
- Dwivedi, C., L.M. John, D.S. Schmidt and F.N. Engineer. 1998. Effects of oil-soluble organosulfur compounds from garlic on doxorubicin-induced lipid peroxidation. *Anti-cancer drugs*. 9: 291–4.
- Etoh, T., dan P. Simon. 2002. Diversity, fertility and seed production of garlic. In: Rabinowitch HD and Currah L, editor. *Allium Crop Science: Recent Advances*. CAB Intl., Wallingford, UK; 101–117.
- Feldberg, R. and S. Chang. 1988. In vitro mechanism of inhibition of bacterial cell growth by allicin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 32: 1763–1768.
- Ferrer, E., C. Linares and J. M. Gonzalez 2000. Efficient transient expression of the beta-glucuronidase reporter gene in garlic *Allium sativum* L.). *Agronomie* 20(8): 869–874.
- Freeman F, and Y. Kodera. 1995. Garlic chemistry: stability of S-(2- propenyl) 2-propene-l-sulfinothioate (allicin) in blood, solvents and simulated physiological fluids. *J Agric Food Chem* 43:2332-2338.
- Fry, F.H., N. Okarter, C. Baynton-Smith, M.J. Kershaw, N.J. Talbot and C. Jacob. 2005. Use of a substrate/alliinase combination to generate antifungal activity in situ. *J. Agric. Food Chem.* 53: 574–580.
- Fujisawa, H., K. Watanabe, K. Suma, K. Origuchi, H. Matsufuji, T. Seki and T. Ariga. 2009. Antibacterial potential of garlic-derived allicin and its cancellation by sulfhydryl compounds. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 73: 1948–1955.
- Gebhardt, R., H. Beck and K.G. Wagner. 1994. Inhibition of cholesterol biosynthesis by allicin and ajoene in rat hepatocytes and HepG2 cells. *Biochim. Biophys. Acta*. 1213: 57–62.
- Granroth, B. 1970. Biosynthesis and Decomposition of Cysteine Derivatives in Onion and Other *Allium* Species. In *Helsingfors Suomalainen Tiedeakat Toimituksia Ser A Ii Chem*: Vol. v. 1970, 1.
- Grobbee, D.E. and M.L. Bots. 2003. Statin treatment and progression of arteriosclerotic plaque burden. *Drugs*. 63: 893–911.

- Gruhlke, M.C.H. and A.J. Slusarenko. 2012. The biology of reactive sulfur species (RSS). *Plant Physiol. Biochem.* 59: 98–107.
- Grzam, A., M. N. Martin, R. Hell, and A. J. Meyer. 2007. γ -Glutamyl Transpeptidase GGT4 Initiates Vacuolar Degradation of Glutathione S-Conjugates in Arabidopsis. *FEBS Letters*, 581(17): 3131–3138. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.febslet.2007.05.071](https://doi.org/10.1016/j.febslet.2007.05.071).
- Gu, X., H. Wu and P. Fu. 2013. Allicin attenuates inflammation and suppresses HLA-B27 protein expression in ankylosing spondylitis mice. *Biomed Res. Int.* 171573: 1–17.
- Gunther, W. H. H. 2013. Garlic and other Alliums – The Lore and The Science. *Journal of Sulfur Chemistry*, 34(1–2): 208–208. [https://doi.org/https://doi.org/10.1080/17415993.2012.712123](https://doi.org/10.1080/17415993.2012.712123).
- Haase, H., N. Hieke, L.M. Plum, M.C.H. Gruhlke, A.J. Slusarenko and L. Rink. 2012. Impact of allicin on macrophage activity. *Food Chem.* 134: 141–148.
- Herden, T., P. Hanelt, and N. Friesen. 2016. Phylogeny of *Allium* L. subgenus *Anguinum* (G. Don. ex W.D.J. Koch) N. Friesen (Amaryllidaceae). *Molecular Phylogenetics and Evolution*, 95: 79–93. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ympev.2015.11.004](https://doi.org/10.1016/jympev.2015.11.004).
- Houshmand, B., F. Mahjour and O. Dianat. 2013. Antibacterial effect of different concentrations of garlic (*Allium sativum*) extract on dental plaque bacteria. *Indian journal of dental research: official publication of Indian Society for Dental Research*. 24: 71–75.
- Ichikawa, M., N. Ide, J. Yoshida, H. Yamaguchi, and K. Ono. 2006. Determination of Seven Organosulfur Compounds in Garlic By High-Performance Liquid Chromatography. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54(5): 1535–1540. <https://doi.org/10.1021/jf051742k>.
- Jones, M. G., J. Hughes, A. Tregova, J. Milne, A. B. Tomsett, and H. A. Collin. 2004. Biosynthesis of the Flavour Precursors of Onion and Garlic. *Journal of Experimental Botany*, 55 (404): 1903–1918. <https://doi.org/10.1093/jxb/erh138>.
- Khodavandi, A., F. Alizadeh, N.S. Harmal, S.M. Sidik, F. Othman, Z. Sekawi, M.A.F. Jahromi, K.P. Ng and P.P. Chong. 2011. Comparison between efficacy of allicin and fluconazole against *Candida albicans* in vitro and in a systemic candidiasis mouse model. *FEMS Microbiol. Lett.* 315: 87–93.
- Kim, Y.-S., K.S. Kim, I. Han, M.H. Kim, M.H. Jung and H.K. Park. 2012. Quantitative and qualitative analysis of the antifungal activity of allicin alone and in combination with antifungal drugs. *PLoS One*. 7: e38242.
- Koch, H.P. and L.D. Lawson. 1996. *Garlic: The Science and Therapeutic Application of Allium sativum L. and Related Species*. Williams & Wilkins: Baltimore, MD, USA.
- Kondo, T., Hasegawa, H., & Suzuki, M. (2000). Transformation and regeneration of garlic (*Allium sativum* L.) by *Agrobacterium*-mediated gene transfer. *Plant Cell Reports*, 19(10), 989–993. <https://doi.org/10.1007/s002990000222>
- Lancaster, J. E., and H. A. Collin. 1981. Presence of Alliinase in Isolated Vacuoles and of Alkyl Cysteine Sulfoxides in the Cytoplasm of Bulbs of Onion (*Allium cepa*). *Plant Science Letters*, 22 (2): 169–176. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0304-4211\(81\)90139-5](https://doi.org/10.1016/0304-4211(81)90139-5).
- Lang, A., M. Lahav, E. Sakhnini, I. Barshack, H.H. Fidder, B. Avidan, E. Bardan, R. Hershkoviz, S. Bar-Meir and Y. Chowers. 2004. Allicin inhibits spontaneous and TNF-alpha induced secretion of proinflammatory cytokines and chemokines from intestinal epithelial cells. *Clin. Nutr.* 23: 1199–1208.
- Miron, T., T. Bercovici, A. Rabinkov, M. Wilchek and D. Mirelman. 2004. Allicin: Preparation and applications. *Anal. Biochem.* 331: 364–369.
- Miron, T., M. Wilchek, A. Sharp, Y. Nakagawa, M. Naoi, Y. Nozawa and Y. Akao. 2008. Allicin inhibits cell growth and induces apoptosis through the mitochondrial pathway in HL60 and U937 cells. *J. Nutr. Biochem.* 19: 524–535.
- Morgan, B., D. Ezeriņa and T. Amoako. 2012. Multiple glutathione disulfide removal pathways mediate cytosolic redox homeostasis. *Nat. Chem. Biol.* 9: 119–125.
- Moura, M. De, and B. Van Houten. 2010. Review Article. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 405 (April): 391–405. <https://doi.org/10.1002/em>.
- Nagy, P. 2013. Kinetics and mechanisms of thiol-disulfide exchange covering direct substitution and thiol oxidation-mediated pathways. *Antioxid. Redox Signal.* 18: 1023–1041. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.4973>
- Naito, S., N. Yamaguchi, and Y. Yokoo. 1981. Fractionation of antioxidant extracted from garlic. Studies on natural antioxidants Part III. *Jap Soc Food Sci Technol* (28): 465–470.
- Nicastro, H. L., S. A. Ross, and J. A. Milner. 2015. Garlic and onions: Their cancer prevention properties. *Cancer Prevention Research*, 8(3): 181–189. <https://doi.org/10.1158/1940-6207-CAPR-14-0172>
- Niture, S.K. and A.K.Jaiswal. 2013. Nrf2-induced

- antiapoptotic Bcl-xL protein enhances cell survival and drug resistance. *Free Radic Biol Med.*, 57: 119–131.
- Ogita, A., M. Yutani, K. Fujita and T. Tanaka. 2010. Dependence of vacuole disruption and independence of potassium ion efflux in fungicidal activity induced by combination of amphotericin B and allicin against *Saccharomyces cerevisiae*. *J. Antibiot. (Tokyo)*. 63: 689–692.
- Oommen, S., R.J. Anto, G. Srinivas and D. Karunagaran. 2004. Allicin (from garlic) induces caspase-mediated apoptosis in cancer cells. *Eur. J. Pharmacol.* 485: 97–103.
- Ovesná, J., K. Mitrová, and L. Kučera. 2015. Garlic (*A. sativum* L.) *alliinase* Gene Family Polymorphism Reflects Bolting Types and Cysteine Sulfoxides Content. *BMC Genetics*, 16 (1): 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12863-015-0214-z>.
- Patya, M. 2004. Allicin stimulates lymphocytes and elicits an antitumor effect: A possible role of p21ras. *Int. Immunol.* 16: 275–281.
- Park M. Y., Lee H. Y., Kim Z. T., Kim M., Park J. H., & Choi, Y. D. 2002. Generation of Chlorsulfuron Resistant Transgenic Garlic Plant (*Allium sativum* L.) by Particle Bombardment. *Mol. Breed.*, ISSN 1380-3743. Vol. 9, pp. 171–181
- Powolny, A. A., and S. V. Singh. 2008. Multitargeted Prevention and Therapy of Cancer by Diallyl Trisulfide and Related *Allium* Vegetable-Derived Organosulfur Compounds. *Cancer Letters*, 269(2): 305–314. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.05.027>.
- Prakash, D., B.N. Singh and G. Upadhyay. 2007. Antioxidant and free radical scavenging activities of phenols from onion (*Allium cepa*). *Food Chem.* 102: 1389–1393.
- Rabimkov, A., X. Zhu, G. Grafi, G. Galili, and D. Mirelman. 1994. *Alliin Lyase (Alliinase)* from Garlic (*Allium sativum*). *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 48(3): 149–171. <https://doi.org/10.1007/bf02788739>.
- Rabinkov, A., T. Miron, L. Konstantinovski, M. Wilchek, D. Mirelman, L. Weiner. 1998. The mode of action of alli- cin: trapping of radicals and interaction with thiol containing proteins. *Biochim Biophys Acta* 1379:233–244.
- Rahman, K. and G. Lowe. 2006. Garlic and cardiovascular disease: A critical review. *J. Nutr.* 136: 736–740.
- Ried, K., C. Toben and P. Fakler. 2013. Effect of garlic on serum lipids: An updated meta-analysis. *Nutr. Rev.* 71: 282–299.
- Rose, P., M. Whiteman, K. Moore, and Y. Zhun. 2005. Bioactive S-alk(en)yl Cysteine Sulfoxide Metabolites in the Genus *Allium*: The Chemistry of Potential Therapeutic Agents. *Nat. Prod. Rep.*, 22: 351–368. <https://doi.org/10.1039/b417639c>.
- Sayadi, V., G. Karimzadeh, S. R. Monfared, and M. R. Naghavi. 2020. Identification and Expression Analysis of S-Alk (En)YI-L-Cysteine Sulfoxide Lyase Isoform Genes and Determination of Allicin Contents In *Allium* Species. *PLoS ONE*, 15(2): 1–16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228747>.
- Schafer, F.Q., and G.R. Buettner. 2001. Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple. *Free Radic Biol Med* (30), 1191–1212.
- Shadkchan, Y., E. Shemesh, D. Mirelman, T. Miron, A. Rabinkov, M. Wilchek and N. Osherov. 2004. Efficacy of allicin, the reactive molecule of garlic, in inhibiting *Aspergillus* spp. in vitro, and in a murine model of disseminated aspergillosis. *J. Antimicrob. Chemother.* 53: 832–836.
- Shaw, M. L., M. D. Pither-Joyce, , and J. A. McCallum. 2005. Purification and Cloning of A Γ -Glutamyl Transpeptidase from Onion (*Allium cepa*). *Phytochemistry*, 66(5): 515–522. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2005.01.017>.
- Slusarenko, A.J., A. Patel, D. Portz. 2008. Control of plant diseases by natural products: Allicin from garlic as a case study. *Eur. J. Plant Pathol.*, 121: 313–322.
- Stoll, A., and E. Seebeck. 1947. Über Alliin, die genuine Muttersubstanz des Knoblauchöls. *Experientia*, 3(3): 114–115. <https://doi.org/10.1007/BF02137698>
- Sun, X., S. Zhu, N. Li, Y. Cheng, J. Zhao, X. Qiao, L. Lu, S. Liu, Y. Wang, C. Liu, B. Li, W. Guo, S. Gao, Z. Yang, F. Li, Z. Zeng, Q. Tang, Y. Pan, M. Guan, T. Liu. 2020. A Chromosome-Level Genome Assembly of Garlic (*Allium sativum*) Provides Insights into Genome Evolution and Allicin Biosynthesis. *Molecular Plant*, 13(9): 1328–1339. <https://doi.org/10.1016/j.molp.2020.07.019>
- Suzuki, T., M. Sugii, and T. Kakimoto. 1962. Metabolic Incorporation of L-Valine-[14C] into S-(2-Carboxypropyl) Glutathione and S-(2-Carboxypropyl) cysteine in Garlic.. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 10(4): 328–331. <https://doi.org/10.1248/cpb.10.328>
- Tattelman, E. 2005. Health Effects of Garlic. *American Family Physician*, 72 (1): 103–106.
- Vaidya, V., K.U. Ingold and D. Pratt. 2009. A garlic: Source of the ultimate antioxidants-sulfenic acids. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 48: 157–160.
- Virtanen, A.L., and E.J. Matikkala. 1959. *Acta Chem.*

Scand:13, 1898–1900.

- Wang, H., X. Li, D. Shen, Y. Oiu, and J. Song. 2014. Diversity Evaluation of Morphological Traits and Allicin Content in Garlic (*Allium sativum* L.) from Cina. *Euphytica*, 198(2):243–254. <https://doi.org/10.1007/s10681-014-1097-1>
- Weiner, L., I. Shin, L. J. W. Shimon, T. Miron, M. Wilchek, D. Mirelman, F. Frolow, and A. Rabinkov. 2009. Thiol-disulfide Organization in Alliin Lyase (alliinase) from Garlic (*Allium sativum*). *Protein Science*, 18 (1): 196–205. <https://doi.org/10.1002/pro.10>.
- Wills, E.D. 1956. Enzyme inhibition by allicin, the active principle of garlic. *Biochem. J.* 63: 514–520.
- Yamaguchi, Y., and H. Kumagai. 2019. Characteristics, Biosynthesis, Decomposition, Metabolism and Functions of The Garlic Odour Precursor, S-Allyl-L-Cysteine Sulfoxide (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*: 1528–1535. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.8385>.
- Yoshimoto, N., M. Onuma, S. Mizuno, Y. Sugino, R. Nakabayashi, S. Imai, T. Tsuneyoshi, S. I. Sumi, and K. Saito. 2015a. Identification of a Flavin-Containing S-Oxygenating Monooxygenase Involved in Alliin Biosynthesis in Garlic. *Plant Journal*, 83 (6):941–951. <https://doi.org/10.1111/tpj.12954>.
- Yoshimoto, N., M. Onuma, S. Mizuno, Y. Sugino, R. Nakabayashi, S. Imai, T. Tsuneyoshi, S. I. Sumi, and K. Saito. 2015b. Identification of a Flavin-Containing S-Oxygenating Monooxygenase Involved in Alliin Biosynthesis in Garlic. *Plant Journal*, 83(6): 941–951. <https://doi.org/10.1111/tpj.12954>
- Yoshimoto, N., and K. Saito. 2019. S-Alk(en)ylcysteine Sulfoxides in The Genus *Allium*: Proposed Biosynthesis, Chemical Conversion, And Bioactivities. *Journal of Experimental Botany*, 70(16): 4123–4137. <https://doi.org/10.1093/jxb/erz243>.
- Yu, L., N. Guo, R. Meng, B. Liu, X. Tang, J. Jin, Y. Cui, and X. Deng. 2010. Allicin-Induced Global Gene Expression Profile of *Saccharomyces cerevisiae*. *Appl. Microbiol. Biotechnol* (88):219–229.

BIODATA PENULIS:

Erwin Fajar Hasrianda dilahirkan di Jakarta, 28 Juli 1986. Penulis menempuh pendidikan S1, Fakultas Pertanian, Universitas Sultan Ageng Tirtayasa pada tahun 2004, kemudian melanjutkan pendidikan S2 bidang *Plant Breeding and Genetics* pada tahun 2014, di *Wageningen University*, Belanda.

R. Haryo Bimo Setiarto dilahirkan di Bogor, 27 Januari 1988. Penulis menempuh pendidikan S1 Biokimia FMIPA IPB pada tahun 2005, kemudian melanjutkan pendidikan S2 Ilmu Pangan Pascasarjana IPB tahun 2013, dan pendidikan S3 Ilmu Pangan Pascasarjana IPB tahun pada 2017.

PETUNJUK PENULISAN “PANGAN”

ISI DAN KRITERIA UMUM

Pangan, terbit 3 (tiga) kali setahun, adalah jurnal nasional terakreditasi dengan peringkat 2 oleh Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi RI nomor 28/E/KPT/2019. Jurnal Pangan mempublikasikan artikel ilmiah (*research article*), kajian (*review*) tentang pangan, baik sains maupun terapan dan tulisan lainnya yang berkaitan dengan pangan. Redaksi menerima tulisan dari semua bidang ilmu yang terkait dengan komoditi pangan dari segala sumber. Komoditi pangan yang dimaksud adalah beras, jagung, kedelai, gula, minyak goreng, tepung terigu, bawang merah/putih, cabe daging sapi, daging ayam ras, dan telur ayam. Ruang lingkup penulisan meliputi aspek-aspek yang berkaitan dengan produksi, pengolahan, penyimpanan, transportasi, pemasaran, perdagangan, konsumsi dan gizi, sarana, teknologi, jasa, pendanaan, dan kebijakan. Tulisan yang dikirim ke redaksi adalah tulisan yang belum pernah dipublikasikan atau tidak sedang diajukan pada majalah/jurnal lain.

Tulisan ditulis dalam bahasa Indonesia sesuai kaidah bahasa yang digunakan. Tulisan harus selalu dilengkapi dengan Abstrak dwibahasa (Indonesia dan bahasa Inggris). Tulisan yang diajukan harus disertai biodata penulis yang berisi nama lengkap penulis, tempat tanggal lahir, jabatan penulis, instansi penulis beserta alamatnya, riwayat pendidikan penulis, dan alamat email. Tulisan yang isi dan formatnya tidak sesuai dengan pedoman penulisan “Pangan” akan ditolak oleh Redaksi dan Redaksi tidak berkewajiban untuk mengembalikan tulisan tersebut.

KATEGORI TULISAN

Artikel Ilmiah (Research Article) (sekitar 8-20 halaman jurnal). Artikel yang diajukan berisi kemajuan utama (*major advance*) yang merupakan *original research findings*. Artikel ilmiah harus mencakup abstrak, pandahuluan, bagian-bagian dengan sub-judul (*sub-heading*) ringkas, dan maksimum 40 referensi. Materi dan metode harus dimasukkan guna menunjang material *online*, yang juga harus memasukkan informasi lain yang dibutuhkan untuk mendukung kesimpulan.

Kajian (Review) (sekitar 8-20 halaman jurnal) mendeskripsikan perkembangan baru kesignifikanan interdisiplin dan menyorot pertanyaan-pertanyaan yang belum teresolusi serta arahnya di masa mendatang. Semua *review* akan melalui proses pengkajian oleh *peer-reviewer*. *Review* yang dikirim harus memuat abstrak, pandahuluan, bagian-bagian dengan sub-judul (*sub-heading*) ringkas, dan maksimum 40 referensi.

Tulisan selain artikel ilmiah dan kajian yang berkaitan dengan pangan (sekitar 2-8 halaman jurnal) menyajikan hal-hal seperti kebijakan-kebijakan baru dan penting dengan kesignifikanan yang luas, baik skala nasional maupun internasional, komentar terhadap masalah pangan, diseminasi undang-undang, Peraturan Pemerintah, Inpres, Keppres, bedah buku, wawancara.

Tulisan yang dikirim diprioritaskan yang berskala nasional dan internasional.

SELEKSI NASKAH

Pertama, Proses pengajuan dan *review* tulisan dilakukan baik lewat *hardcopy* maupun *softcopy*.

Kedua, Tulisan yang dipertimbangkan untuk di *review* adalah yang memenuhi persyaratan penulisan sesuai petunjuk penulisan.

Ketiga, Semua tulisan yang telah memenuhi tata cara penulisan akan diberikan penilaian tentang kepantasan pemuatannya oleh Dewan Editor (*Board of Reviewing Editors*).

Keempat, Tulisan yang layak diterbitkan akan diproses lebih lanjut. Waktu yang dibutuhkan untuk proses penelaahan oleh dewan editor dan mitra bestari paling lama 8 minggu setelah tulisan diterima.

Kelima, Tulisan yang tidak dapat diterbitkan akan diberitahukan kepada penulis via e-mail.

FORMAT PENULISAN

Umum. Seluruh bagian dari tulisan termasuk judul, abstrak, judul tabel dan gambar, catatan kaki dan daftar acuan diketik satu spasi pada *electronic file* dan *print out* dalam kertas ukuran A4. Pengetikan dilakukan dengan menggunakan huruf (*font*) *Arial* berukuran 11 point dengan jarak spasi 1 (spasi) dan jarak antar paragraph 6 point.

Setiap halaman diberi nomor serta secara berurutan termasuk halaman gambar dan tabel. Hasil penelitian atau ulas balik/tinjauan ditulis minimal 8 lembar dan maksimal 20 lembar, termasuk gambar dan tabel. Selanjutnya susunan naskah dibuat sebagai berikut :

Tulisan ilmiah dari hasil penelitian harus mempunyai struktur sebagai berikut :

Judul (Titles) makalah ilmiah bahan publikasi hasil riset semestinya menonjolkan fenomena yang diteliti (objek

riset). Judul bukan metode dan juga bukan kegiatan (proyek). Judul tidak terlalu panjang dimana fungsi aneka kata kunci terkait jelas. Judul dibuat dalam dua bahasa yaitu bahasa Indonesia dan bahasa Inggris serta ditulis dengan jenis huruf *Times New Roman* ukuran 16 point. Pada bagian bawah judul dicantumkan identitas penulis yang memuat nama penulis, lembaga dan alamat lembaga serta alamat e-mail.

Abstrak (abstracts) menjelaskan kepada pembaca umum kenapa riset dilakukan dan kenapa hasilnya penting. Abstrak tidak lebih dari 200 kata, mengemukakan poin-poin utama tulisan dan *outline* hasil atau kesimpulan. Abstrak ditulis dalam satu paragraf dan mengandung poin-poin sebagai berikut : (i) Alasan riset dilakukan (*the purpose and objective of the study; the central question*); (ii) Pernyataan singkat apa yang telah dilakukan (*what was done; the method*); (iii) Pernyataan singkat apa yang telah ditemukan (*what was found; the result*); dan (iv) Pernyataan singkat tentang kesimpulan (*what was concluded; discussion*). Abstrak harus ditulis dalam dwibahasa (Indonesia dan Inggris). Abstrak juga harus disertai dengan kata kunci (*keywords*) antara 3-6 kata dan ditulis dalam dwibahasa.

Pendahuluan, berisi penjelasan padat dan ringkas tentang latar belakang penelitian, tujuan penulisan atau menggambarkan apa yang akan disampaikan dalam tulisan secara jelas namun tidak terlalu berlebihan. Pendahuluan harus didukung oleh sumber pustaka yang memadai khususnya pustaka primer dan jelas menunjukkan perkembangan dari materi penulisan.

Metodologi berisikan disain penelitian yang digunakan, populasi, sampel, sumber data, instrumen, analisis dan teknik analisis yang digunakan.

Hasil dan pembahasan Hasil adalah temuan penelitian yang disajikan apa adanya tanpa pendapat penulis dan pembahasan menjelaskan dengan baik serta argumentatif tentang temuan penelitian serta relevansinya dengan penelitian terdahulu.

Kesimpulan menjawab tujuan penelitian tanpa melampauinya. Bila ada rekomendasi penelitian, dapat dimasukkan dalam subbab kesimpulan.

Daftar Pustaka, bagian ini berisi sumber rujukan yang digunakan dalam penulisan ilmiah tersebut. Ditulis dengan menggunakan sistem Chicago dan disusun menurut abjad. Daftar pustaka ditulis dengan menggunakan jenis huruf arial ukuran 10 point.

Biodata Penulis berisi nama lengkap penulis, tempat tanggal lahir, jabatan dan instansi penulis, riwayat pendidikan serta alamat email. Biodata penulis ditulis dengan menggunakan jenis huruf arial ukuran 10 point.

Tulisan ilmiah dari hasil penelitian, apabila penulis perlu menyampaikan ucapan terimakasih dapat dimasukkan dalam tulisan dan diletakkan sebelum daftar pustaka.

Tulisan ilmiah yang berbentuk kajian (bukan hasil penelitian murni) memiliki struktur seperti diatas namun tidak harus mencantumkan metode penelitian dalam subbab tersendiri.

Tulisan lain yang berkaitan dengan pangan, struktur penulisannya disesuaikan dengan isi.

Contoh Penulisan Daftar Pustaka :

Buku

Sawit, M. Husein dan Erna Maria Lakollo. 2007. *Rice Import Surge in Indonesia*. Bogor : ICASEPS and AAI.

Terjemahan

Kotler, Philip. 1997. *Manajemen pemasaran : Analisis, perencanaan, implementasi* (Hendra Teguh & Ronny Antonius Rusli, Penerjemah.). Jakarta: Prenhallindo.

Seminar

Notohadiprawiro, T. dan J.E. Louhenapessy. 1992. Potensi Sagu Dalam Penganekaragaman Bahan Pangan Pokok Ditinjau Dari Persyaratan Lahan. Makalah disampaikan pada *Simposium Sagu Nasional*. 12-13 Oktober. Ambon.

Bab dalam Buku

Suismono dan Suyanti. 2008. Sukun sebagai Sumber Pangan Pokok Harapan dalam Panganekaragaman Konsumsi Pangan. *Di dalam* Wisnu Broto dan S. Prabawati (eds) *Teknologi Pengolahan untuk Panganekaragaman Konsumsi Pangan*. BB Pascapanan.

Artikel Jurnal

Morthy S.N. 1983. Effect of Some Physical and Chemical Treatment on Cassava Flour Quality. *Journal of Food Science and Technology*. Vol. 20. Nov/Dec : 302-305.

Surat Kabar

Santoso, D. A.. 2009. Kedaulatan vs Ketahanan Pangan. *Kompas*, 13 Januari 2009.

Prosiding

Manurung, S.O. dan S. Partohardjono. 1984. Prospek Penggunaan Sitozim Sebagai Komponen Teknologi Untuk Meningkatkan Hasil Padi. *Prosiding Simposium Padi*. Bogor : Puslitbangtan.

Publikasi Dokumen Pemerintah

Biro Pusat Statistik. 1990. Struktur Ongkos Usaha Tani Padi dan palawija. Jakarta : BPS.

Skripsi/tesis/disertasi

Brotodjojo, R.R.R. 2007. *Host searching behaviour of a generalist egg parasitoid – responses to alternative hosts with different physical characteristics*. PhD Thesis at The University of Queensland, 180h.

Situs Web

Khomsan A. 2006. *Beras dan Diversifikasi Pangan*. <http://kompas.com/kompas-cetak/0612/21/opini/3190395.htm> [diakses 09 Feb 2008]

Tabel harus disusun secara jelas dan sesingkat mungkin. Penyusunan tabel harus memperhatikan hal-hal sebagai berikut : (i) tabel harus dapat dibaca dan dipahami secara tersendiri tanpa mengacu atau mengaitkannya dengan uraian pada teks, (ii) judul tabel harus dapat menggambarkan pemahaman terhadap isi tabel, (iii) pencantuman tabel sedekat mungkin dengan uraiannya pada teks, bila letak tabel berbeda halaman misalnya dua atau tiga halaman setelah uraian pada teks maka uraian dalam teks harus mencantumkan nomor tabel, dan bila agak jauh (melebihi tiga halaman) maka cantumkanlah nomor tabel dan halaman tabel. Penyusunan tabel harus memenuhi beberapa persyaratan yaitu : (i) Tabel dicantumkan pada kertas teks dan simetris terhadap ruang ketikan kiri dan kanan, (ii) Tabel diberi nomor urut dengan angka arab dan diikuti dengan judul tabel yang diletakkan simetris di atas tabel. Bila judul tabel lebih dari satu baris, maka baris kedua dan selanjutnya dimulai sejajar dengan huruf pertama judul tabel pada baris pertama, (iii) Tabel yang terdiri kurang dari satu halaman dapat diletakkan langsung dibawah teks pada naskah yang bersangkutan, dan bila lebih dari satu halaman teks dapat dilakukan dengan dilanjutkan pada halaman berikutnya dengan mencantumkan nomor tabel dan kata lanjutan tanpa disebutkan judul tabelnya atau diletakkan pada lampiran, (iv) tabel yang memuat kutipan dari data sekunder harus mencantumkan sumber kutipan pada bagian bawah kiri sesudah tabel, (v) tabel dibuat satu dimensi tanpa garis batas yang memisahkan antar kolom.

Gambar yang disajikan harus berkaitan dengan uraian pada naskah. Gambar dapat dibentuk bagan/diagram, grafik, peta maupun foto. Penyusunan gambar harus memperhatikan beberapa hal seperti halnya tabel, namun judul gambar diletakkan dibagian bawah gambar tersebut.

PENGIRIMAN

Penulis dapat mengirimkan tulisan dalam bentuk *softcopy* melalui email ke :
redaksi@jurnalpangan.com

Penulis juga dapat mengirimkan tulisan dalam bentuk *compact disk* (CD) yang harus disiapkan dengan Program Microsoft Word dan dikirim ke :

Redaksi Jurnal Pangan

Perum BULOG, Pusat Renstra, dan Manrisk, Lt 11 Gedung BULOG 1
Jl. Gatot Subroto Kav 49, Jakarta Selatan, 12950.
Telp . (021) 5252209 ext. 2123, 2131, 2103

Pengiriman naskah harus disertai dengan surat resmi dari penulis penanggung jawab/korespondensi (*corresponding outhor*), yang harus berisikan dengan nama jelas penulis korespondensi, alamat lengkap untuk surat menyurat, nomor telephone dan faks, serta alamat email dan telephon genggam jika memiliki. Penulis korespondensi bertanggungjawab atas isi naskah dan legalitas pengiriman naskah yang bersangkutan. Naskah juga sudah harus diketahui dan disetujui oleh seluruh anggota penulis dengan pernyataan tertulis.

Halaman ini sengaja dikosongkan
