

INTISARI

Sistem transkripsi DNA pada sel eukariot sangat dipengaruhi oleh mekanisme asetilasi dan deasetilasi. Adanya kedua proses tersebut akan mempengaruhi aksesibilitas dari kromatin. Proses ini diatur oleh dua macam enzim yaitu adalah Histon Asetiltransferase (HAT) dan Histon Deasetilase (HDA), dimana keduanya bekerja seimbang pada sel normal. Namun pada berbagai macam penyakit terkait epigenetik, seperti penyakit hematologi, psikiatri, genetik, dan kanker, ditemukan ketidakseimbangan antar kedua enzim tersebut. Oleh karena tingkat prevalensi penyakit tersebut cukup tinggi di masyarakat, maka perkembangan obat dengan target mekanisme epigenetik perlu dilakukan.

Pada penelitian ini, mekanisme epigenetik yang dituju adalah deasetilasi. Senyawa yang mampu menghambat enzim HDA atau dikenal sebagai HDA inhibitor (HDAI) berpotensi untuk terapi penyakit epigenetik. HDAI paling poten yang dikenal adalah Trichostatin A (TSA). Namun TSA merupakan HDAI spektrum luas yang belum diketahui spesifitasnya. Oleh karena itu, perlu adanya penelitian lebih lanjut untuk mengetahui HDAI lain yang lebih spesifik.

Dialil disulfida merupakan komponen yang terkandung dalam bawang putih dan diketahui mampu meningkatkan asetilasi histon dengan menghambat aktivitas HDA. Namun perlu diketahui potensi dialil disulfida dalam menghambat HDA, karena HDA memiliki berbagai macam sub tipe, di mana dalam penelitian ini akan dilakukan uji aktivitas pada sub tipe HDA 2 dan 8.

Penelitian ini dilakukan secara *in vitro* dengan menggunakan *Fluorogenic HDA Assay Kit* melalui dua langkah, yaitu inkubasi substrat lisin ter-asetilasi dengan enzim HDA dan pembacaan intensitas senyawa fluorofor yang dihasilkan sebagai residu dari reaksi antara HDA *developer* dengan lisin. Nilai intensitas fluoresensi yang dihasilkan, digunakan untuk mendapat nilai penghambatan (dalam %) dan IC_{50} dialil disulfida sehingga dapat diketahui potensi penghambatannya pada HDA 2 dan 8.

Pada penelitian ini diketahui bahwa dialil disulfida memiliki kemampuan menghambat HDA 2, namun tidak poten. Pada seri konsentrasi 12,5; 25; 50; 100; 200; 400; 800 μ M menghasilkan rentang persen penghambatan HDA 2 sebesar 35,21 – 54,73 % dan nilai IC_{50} yang dihasilkan adalah 294,94 μ M. Nilai IC_{50} tersebut sangat jauh jika dibandingkan dengan nilai IC_{50} TSA sebagai HDAI poten yaitu 1,8 nM. Seri konsentrasi 25, 100, 400, 1600, 6400 μ M menghasilkan rentang persen penghambatan HDA 8 sebesar 85,54 – 100,45 % sehingga potensi dialil disulfida dalam menghambat enzim HDA 8 belum diketahui.

Kata kunci: dialil disulfida, histon deasetilase, histon deasetilase inhibitor, dan efek penghambatan.

ABSTRACT

DNA transcription system in eukaryotic cells is strongly influenced by the mechanism of acetylation and deacetylation. The existence of these two processes will affect the accessibility of chromatin. These processes are regulated by two kinds of enzymes, there are Histone Acetyltransferase (HAT) and Histone Deacetylase (HDA), which both work balanced on normal cells. But in many diseases related with epigenetic, such as hematological diseases, psychiatry, genetics, and cancer, found an imbalance between these enzymes. Diseases related with epigenetic have high prevalence in society, so development of new drugs targeting epigenetic mechanisms need to be done.

In this study, the epigenetic mechanisms which are focused is deacetylation. A compound that can inhibit HDA enzymes known as HDA inhibitor (HDAI). HDAI potential for epigenetic disease therapy because it is able to encode inhibitor genes. The most potent HDAI known is Trichostatin A (TSA). But TSA is a broad spectrum HDAI that have unknown specificity. Therefore, need further researches to look for other more specific HDAI.

Diallyl disulfide is a component contained in garlic and known to increase histone acetylation by inhibiting the activity of HDA. But the potency of diallyl disulfide in inhibiting HDA is unknown, because HDA enzymes have a wide variety of subtypes, which is this research will be conducted the activities on the subtype HDA 2 and 8.

This research will be operated in vitro using HDA Fluorogenic Assay Kit in two steps, incubation acetylated lysine substrate with HDA enzyme and readout intensity of fluorophore compounds, which is produced as a residue from the reaction between HDA developer with lysine. The intensity value used to get the value of inhibition (in %) and IC_{50} of diallyl disulfide so the selectivity in the HDA 2 and 8 can be known.

This research discovered that diallyl disulfide has the ability to inhibit the HDA 2, but not potent. In the series of concentration 12.5; 25; 50; 100; 200; 400; 800 μ M resulted in HDA 2 inhibition percent range is 35.21 to 54.73 % and the IC_{50} is 294.94 μ M. IC_{50} of DADS so much higher than IC_{50} of TSA as a potent HDAI which is 1.8 nM. In the series of concentrations 25, 100, 400, 1600, 6400 μ M resulted in HDA 8 inhibition percent range is 85.54 to 100.45 %, so the potential of diallyl disulfide in inhibiting the enzyme HDA 8 is not known.

Keywords: diallyl disulfide, histone deacetylase, histone deacetylase inhibitors, and inhibitory value.