



**MODUL MATA KULIAH NUTRIGENETIKA DAN NUTRIGENOMIKA
(IBP 631)**

Topik :

Pendahuluan, pengertian dan sejarah perkembangan
nutrigenetik dan nutrigenomik

DISUSUN OLEH :

Dr. TITTA NOVIANTI, S.Si., M.Biomed.

UNIVERSITAS ESA UNGGUL

2020

PENGANTAR

A. Kemampuan Akhir Yang Diharapkan

Setelah mempelajari modul ini, diharapkan mahasiswa mampu :

1. Menguraikan visi dan misi Universitas Esa Unggul
2. Merinci topik-topik perkuliahan Ilmu Dasar Keperawatan
3. Mengidentifikasi buku referensi serta komponen dan proporsi penilaian mata kuliah Ilmu Dasar Keperawatan

B. Uraian dan Contoh

1. Visi dan Misi

Universitas Esa Unggul mempunyai visi menjadi perguruan tinggi kelas dunia berbasis intelektualitas, kreatifitas dan kewirausahaan, yang unggul dalam mutu pengelolaan dan hasil pelaksanaan Tridarma Perguruan Tinggi.

Untuk mewujudkan visi tersebut, maka Universitas Esa Unggul menetapkan misi-misi sebagai berikut :

- a. Menyelenggarakan pendidikan tinggi yang bermutu dan relevan
- b. Menciptakan suasana akademik yang kondusif
- c. Memberikan pelayanan prima kepada seluruh pemangku kepentingan

2. Topik Perkuliahan

Mata kuliah Nutrigenetika dan nutrigenomika merupakan mata kuliah pilihan di Program Studi Bioteknologi. Merupakan mata kuliah pilihan bagi mahasiswa yang ingin mempelajari peran nutrisi bagi Kesehatan dan bagaimana kaitannya dengan ekspresi gen yang terjadi. Mata kuliah ini akan memperkaya mahasiswa baik yang berminat di bioteknologi kedokteran maupun yang berminat di bidang Bioteknologi pangan.

Pada Mata Kuliah Nutrigenetika dan nutrigenomika ini, akan dibahas dari mulai sejarah perkembangan Nutrigenetika dan nutrigenomika. Bagaimana proses transduksi sinyal dari stimulasi nutrisi sehingga terjadi ekspresi gen dan ekspresi protein. Transduksi sinyal ini akan mempengaruhi on-off nya ekspresi gen, walaupun secara bertahap akan terjadi mutasi gen.

Pada mata kuliah ini mahasiswa akan memahami mengapa setiap orang memiliki ekspresi gen dan protein yang berbeda, serta adaptasi terhadap nutrisi yang berbeda. Juga akan dibahas peran nutrisi sebagai obat, kaitannya dengan epigenetik, dan mikroba dalam usus.

Topik mata kuliah Bioteknologi Kedokteran ini terbagi menjadi 2 bagian, yakni bagian ke-1 terdiri dari topik-topik tentang pengertian dan sejarah nutrigenetika dan nutrigenomika, berbagai bahan bioaktif pada sumber makanan di Indonesia. Stimulasi nutrisi terhadap proses genomik dan proteomik yang diselesaikan sebelum ujian tengah semester (UTS), sedangkan topik-topik tentang kaitannya epigenetik, mikroba dan bagaimana teknik penelitian dengan bioassay pada nutrigenetika dan nutrigenomika diberikan setelah UTS atau sebelum ujian akhir semester (UAS).

Adapun topik-topik perkuliahan sebelum UTS adalah :

- Topik 1 – Kontrak Pembelajaran, Pendahuluan, pengertian dan sejarah perkembangan nutrigenetik dan nutrigenomik
- Topik 2 - Berbagai metabolit sekunder dalam nutrisi bahan pangan Indonesia dan kegunaannya bagi kesehatan
- Topik 3 - Pengertian Nutrigenomik dan perannya bagi Kesehatan
- Topik 4 - Pengertian nutrigenetik dan perannya bagi Kesehatan
- Topik 5 – Struktur sel dan transduksi sinyal
- Topik 6 - Transkriptomik dan proteomik
- Topik 7 - Metabolomic

Untuk topik-topik perkuliahan sebelum UAS adalah :

- Topik 8 - Peran epigenetik dalam nutrigenetik dan nutrigenomik
- Topik 9 – Peran mikroba dalam nutrigenetik dan nutrigenomik
- Topik 10 – Kaitan nutrasetikal dengan nutrigenomik dan nutrigenetik
- Topik 11 – Metoda Bioassay untuk penelitian nutrigenetik dan nutrigenomik
- Topik 12 – Peran big data dalam mendukung keilmuan Nutrigenetik dan nutrigenomik
- Topik 13 – Aplikasi bioinformatika dalam mendukung keilmuan nutrigenetika dan nutrigenomika
- Topik 14 - Masa depan nutrigenetik dan nutrigenomik

3. Buku Referensi dan Komponen Penilaian

Mata kuliah Nutrigenetika dan nutrigenomika memiliki tujuan perkuliahan yang harus diwujudkan dalam satu semester perkuliahan. Adapun tujuan perkuliahan yang dimaksud adalah :

Setelah selesai pembelajaran diharapkan mahasiswa mampu :

- a. Menganalisis pengertian dan sejarah perkembangan nutrigenetika dan nutrigenomika
- b. Memahami dan menganalisis berbagai metabolit sekunder dalam nutrisi bahan pangan Indonesia dan kegunaannya bagi kesehatan
- c. Memahami Nutrigenomik dan nutrigenomic serta perannya bagi Kesehatan
- d. Menganalisis Struktur sel dan proses transduksi sinyal dari nutrisi sehingga menghasilkan proses transkriptomik dan proteomik serta mempengaruhi Metabolomic
- e. Memahami Peran epigenetik dan mikroba terhadap nutrigenetik dan nutrigenomik
- f. Menganalisis Kaitan nutraseutikal dengan nutrigenomik dan nutrigenetik
- g. Memahami metoda Bioassay, big data , bioinformatika untuk perkembangan keilmuan nutrigenetik dan nutrigenomik
- h. Menganalisis Masa depan nutrigenetik dan nutrigenomik

Untuk mencapai tujuan tersebut, mata kuliah nutrigenetika dan nutrigenomika ini menggunakan berbagai buku referensi, artikel journal penelitian yang berkaitan dengan keilmuan di bidang Nutrigenetika dan nutrigenomika. Untuk penilaian akhir, komponen nilai yang digunakan terdiri dari kehadiran, UTS, UAS dan penugasan. Dalam kuliah *online* komponen penugasan ditambah dengan kuis, sedangkan komponen kehadiran tidak diperhitungkan karena ditekankan pada aspek aktivitas di *website*. Adapun proporsi penilaiannya sebagai berikut :

- a. UTS = 20 %
- b. UAS = 30 %
- c. Kuis = 20 %
- d. Tugas = 20 %
- e. Kehadiran = 10 %

PENGERTIAN DAN SEJARAH NUTRIGENETIKA DAN NUTRIGENOMIKA

Kemampuan Akhir Yang Diharapkan

Setelah mempelajari modul ini, diharapkan mahasiswa mampu :

1. Menjelaskan pengertian Nutrigenetika dan Nutrigenomika sejarah
2. Menjelaskan sejarah dan perkembangan nutrigenetika dan nutrigenomika

Uraian

1. Pendahuluan

Kebutuhan akan makanan merupakan kebutuhan primer setiap individu dan mengharapakan agar tetap sehat dan dapat beraktivitas. Makanan yang kita konsumsi mengandung berbagai senyawa dan molekul nutrisi serta zat kimia yang masing-masing berperan mengatur proses biologis yang berbeda pada tubuh. Menurut Hippocrates seorang dokter terkenal di jaman Yunani, nutrisi memiliki peran dominan untuk menjaga kesehatan tubuh. Seiring berjalannya waktu dan seiring berkembangnya ilmu pengetahuan, pemahaman tentang diet dan pengaruhnya terhadap kesehatan berkembang menjadi fakta yang meyakinkan dunia kesehatan.

Gambar 1. Berbagai Nutrisi dan bahan makanan berupa sayuran dan buah-buahan



Nenek moyang bangsa Indonesia sangat meyakini bahwa makanan yang kita makan memiliki khasiat terhadap kesehatan tubuh. Berbagai ramuan herbal dan jamu yang diyakini memiliki khasiat sebagai obat dan mencegah penyakit telah dibuat dan ramuannya telah diturunkan secara turun temurun. Sehingga Indonesia terkenal akan ramuan jamunya yang menyehatkan. Indonesia kaya akan beragam tanaman dan rempah-rempah yang tersebar di pulau besar dan kecil. Tanaman tersebut tersebut banyak yang memiliki kandungan nutrisi

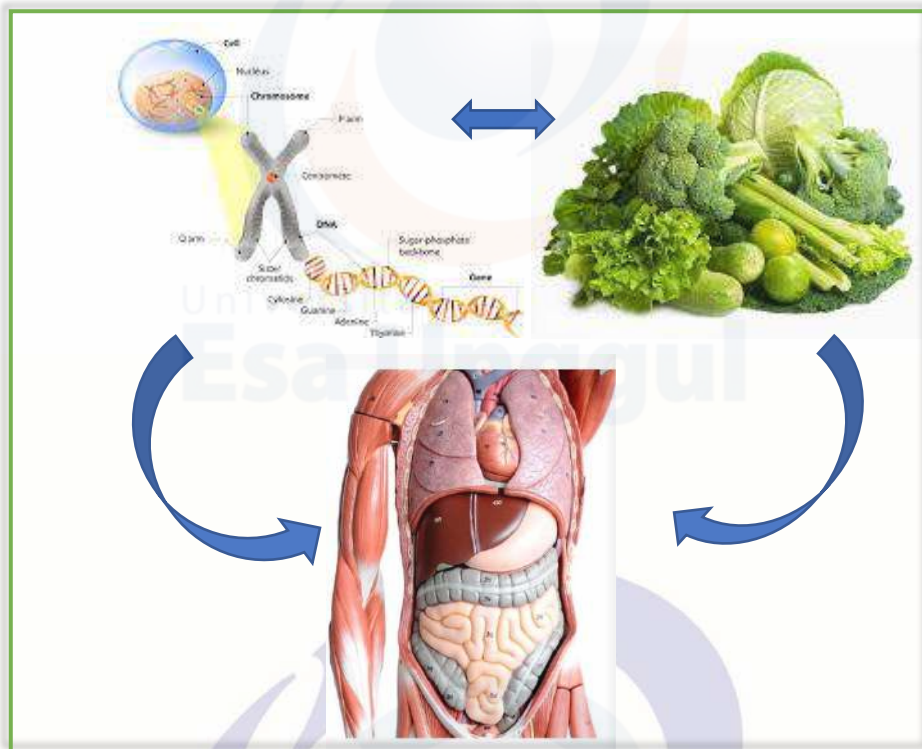
yang dipercaya menyehatkan tubuh. Tanaman kunyit, jahe, jambu klutuk, pegagan, cengkeh, sambiloto dan masih banyak lagi herbal lainnya, memiliki khasiat bagi Kesehatan.



Gambar 2. Herbal dan jamu khas Indonesia yang dipercaya memiliki khasiat menyehatkan tubuh

1. Peran nutrisi bagi Kesehatan

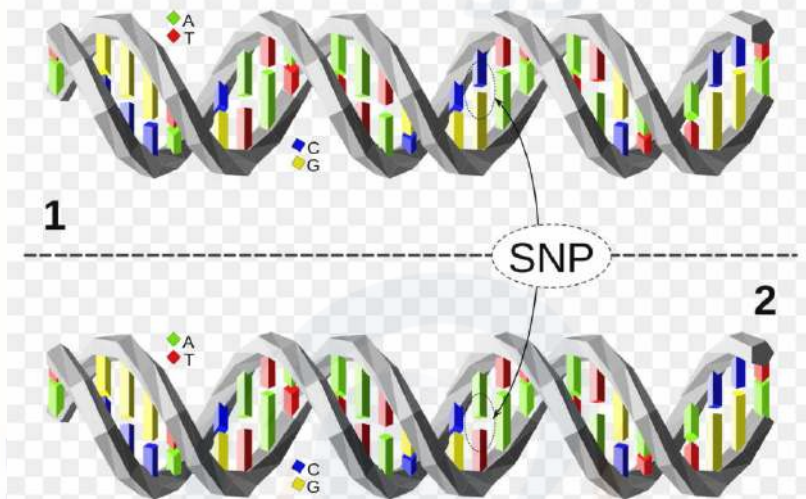
Kandungan senyawa kimia alami dalam tanaman sebagai sumber makanan akan berinteraksi dengan sel tubuh dan memodulasi mekanisme molekul pada sel tubuh organisme, sehingga memengaruhi fungsi fisiologis organisme. Fungsi fisiologis tubuh ini termasuk bagaimana nutrisi dapat mengatur kerja sel dan organ tubuh. Nutrisi mampu mengatur tubuh untuk membentuk system kekebalan tubuh sehingga agen penginfeksi (virus, bakteri dan mikroorganisme lainnya) akan lisis dan dorman. Nutrisi mampu menstimulasi sel memperbaiki sel atau jaringan yang rusak. Bahkan beberapa nutrisi mampu menghancurkan jaringan yang tumbuh tidak terkendali, seperti sel kanker. Proses modulasi proses fisiologi tubuh ini sangat rumit karena terjadi pada tingkat seluler dan melibatkan molekul, gen, enzim, dan protein lainnya. Stimulasi nutrisi secara terus menerus akan mengubah susunan materi genetic yang terjadi secara lambat sehingga akan merubah ekspresi gen pada individu untuk memperbaiki kualitas fungsi fisiologi tubuh. Mekanisme secara molekuler tersebut akan dibahas pada bab lain dalam buku ini sehingga kita akan memahami bagaimana nutrisi akan memengaruhi ekspresi gen dan ekspresi protein.



Gambar 3. Makanan yang kita konsumsi sangat berkaitan dengan materi genetic yang dimiliki dan keduanya sangat berpengaruh terhadap proses fisiologi tubuh

2. Nutrigenetika dan nutrigenomic

Materi genetik yang ada dalam sel tubuh kita sejak lahir memiliki struktur gen yang berbeda dengan struktur gen pada orang lain. Perbedaan struktur tersebut akan menghasilkan ekspresi gen yang berbeda pula. Perbedaan ekspresi gen, ekspresi protein, struktur enzim, dan kandungan molekul yang berbeda akan mengakibatkan perbedaan diet atau kebutuhan nutrisi yang berbeda untuk setiap individu. Karena gen yang dimiliki setiap individu memiliki Small Nuclei Polypeptida (SNP) yang berbeda karena adanya hasil proses pindah silang saat proses miosis sel gamet sehingga setiap individu memiliki kekhasan SNP. Perbedaan SNP ini akan menghasilkan variasi genetic dan fenotip setiap individu. Mekanisme ini mendorong revolusi di bidang nutrisi dan Kesehatan sehingga memengaruhi program diet seseorang secara personaly berdasarkan kandungan genetika yang dimilikinya.



Gambar 4. Perbedaan antara materi genetic setiap individu akibat adanya perbedaan Small Nuclei Polymorfisme (SNP) yang dimilikinya

Studi analisis gen, protein, dan metabolit yang komprehensif dan integratif sangat penting untuk mempelajari peranan nutrisi pada metabolisme setiap individu. Pendekatan yang terintegrasi dengan memperhatikan factor nutrisi dan genetika akan menghasilkan masa depan yang menjanjikan di dunia kesehatan untuk memperbaiki tingkat kesehatan dan mencegah timbulnya penyakit baru. Sehingga muncul ilmu pengetahuan modern yang berkaitan antara rekomendasi diet, epidemiologi, dan genomic.

Melakukan studi epidemiologis suatu penyakit pada skala-populasi tanpa ilmu genetika, dapat mengakibatkan kesimpulan ilmiah yang keliru serta memberikan rekomendasi dan informasi nutrisi yang salah. Misal, jika ingin meneliti epidemiologi penyakit diabetes pada masyarakat kelas menengah ke atas di suatu kota, dengan variabel perilaku diet, maka akan menghasilkan kesimpulan yang salah tanpa didukung informasi mengenai factor genetika. Maka, penelitian lintas bidang ilmu secara komprehensif tentang hubungan antara gen dan diet di bidang nutrisi harus dikembangkan dengan memanfaatkan berbagai teknologi dan perangkat lunak serta penelitian di laboratorium dan di masyarakat.

Analisis hubungan antara genom dan diet dipelajari dalam bidang nutrigenomik dan nutrigenetik. Nutrigenomik dan nutrigenetik, merupakan dua bidang dengan pendekatan berbeda untuk menjelaskan interaksi antara diet dan gen dengan tujuan untuk mengoptimalkan kesehatan melalui personalisasi diet, serta menggambarkan hubungan yang kompleks antara molekul nutrisi, polimorfisme genetik, dan sistem biologis secara keseluruhan.

Bidang kajian nutrigenetik dan nutrigenomik merupakan dua bidang dengan pendekatan berbeda untuk menjelaskan interaksi antara diet dan gen dengan tujuan mengoptimalkan kesehatan melalui personalisasi diet, memberikan pendekatan yang kuat untuk mengungkap hubungan kompleks antara molekul nutrisi, polimorfisme genetik, dan sistem biologis secara keseluruhan. Oleh karena itu ilmu nutrigenomik dan nutrigenetik merupakan bidang yang harus dipelajari oleh seorang ahli genetika manusia, ahli gizi, dan nutrisionist sebagai wajah nutrisi yang baru, sehingga tujuan mengoptimalkan kesehatan individu melalui intervensi nutrisi dapat tercapai.

Ilmu genetika, nutrisi, dan lingkungan merupakan ilmu dasar yang wajib dipelajari mengembangkan ilmu kesehatan dan mempelajari segala macam penyakit. Gen menentukan kerentanan terhadap suatu penyakit dan faktor lingkungan seperti diet/nutrisi dan olahraga menentukan siapa yang tahan dan rentan terhadap penyakit. Nutrisi adalah faktor lingkungan yang sangat penting. Kemajuan metodologi dalam biologi molekuler dan genetika telah memfasilitasi studi penyakit yang diturunkan pada tingkat DNA serta studi nutrisi pada tingkat molekuler.

3. Sejarah perkembangan nutrigenetika dan nutrigenomika

Istilah *nutrigenetic* diperkenalkan oleh Brennan pada tahun 1975. Nutrigenetik memiliki arti materi genetika dalam tubuh suatu organisme akan memengaruhi kebiasaan makan, pola konsumsi makan, serta membatasi zat-zat nutrisi yang diperlukan tubuh. Nutrigenetik, merupakan kajian bagaimana susunan genetik individu akan mengatur respon terhadap diet nutrisi tertentu sesuai dengan polimorfisme genetik yang dimilikinya. Nutrigenetika merupakan kajian yang akan mengidentifikasi dan mengkarakterisasi varian gen yang terkait dengan respons diferensial terhadap nutrisi, dan variasi gen ini berkaitan dengan kondisi penyakit yang diderita. Oleh karena itu, kedua disiplin ilmu Genetika dan Gizi bertujuan untuk mengungkap interaksi yang rumit antara diet dan variasi genom yang dimiliki. Nutrigenetik akan menghasilkan informasi penting yang akan membantu dokter dalam mengidentifikasi diet optimal untuk individu tertentu, yaitu nutrisi secara personal dan menghasilkan diet optimal bagi individu. Meskipun tujuan langsung berbeda, tujuan jangka panjang untuk

meningkatkan kesehatan dan mencegah penyakit dengan gizi memerlukan penggabungan kedua disiplin ilmu dengan kajian spesifik kedua bidang ilmu yang berbeda.

Sedangkan nutrigenomik memiliki pengertian nutrisi atau makanan yang kita konsumsi dapat mempengaruhi perubahan respon genetik dan bahkan mempengaruhi perubahan materi genetik untuk waktu yang lama. Nutrigenomik mempelajari pengaruh bahan makanan terhadap ekspresi genetik, serta sifat fenotipe yang dihasilkan akibat respon seluler dan/atau sifat genetik yang dimiliki. Nutrigenomik menggambarkan bagaimana struktur genom secara fungsional distimulasi oleh nutrisi, sehingga molekul nutrisi akan memengaruhi jalur metabolisme dan kontrol homeostatik.

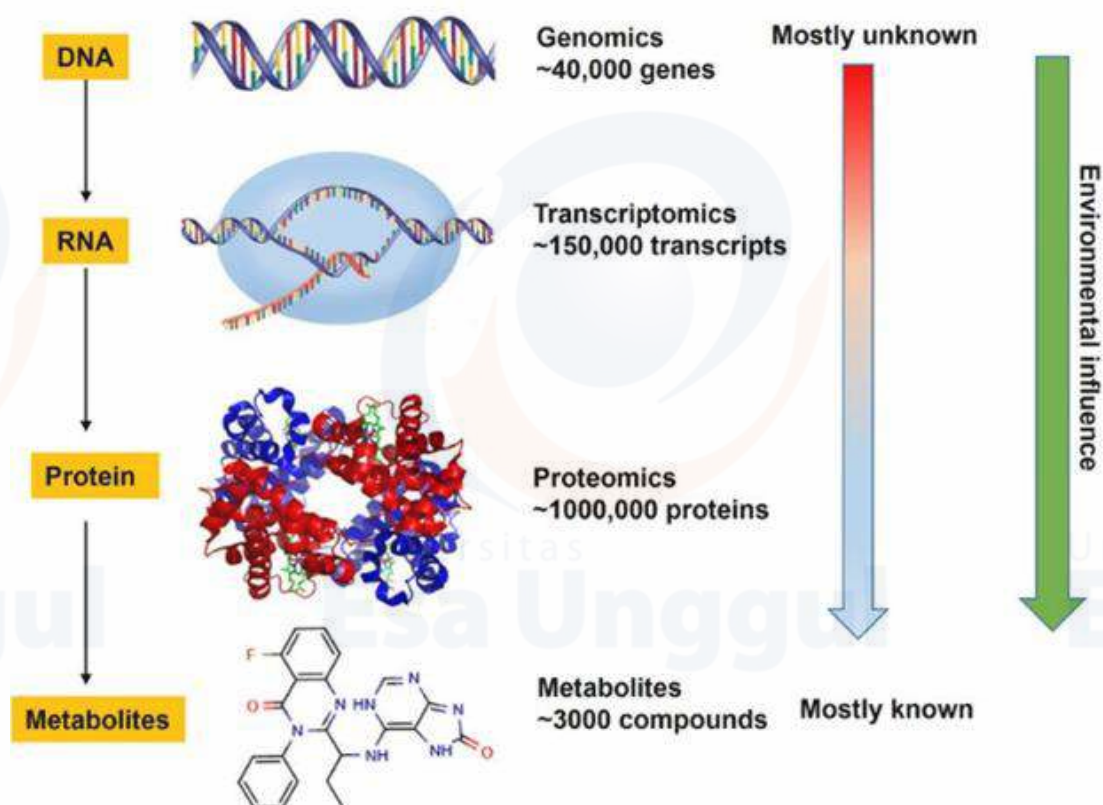


Gambar 5. Nutrigenomik merupakan bidang yang mengkaji pengaruh makanan terhadap perubahan materi genetik, sedangkan nutrigenetik merupakan proses adaptasi individu terhadap makanan yang dikonsumsi karena kandungan gen yang dimilikinya

Penelitian di bidang nutrigenetika dan nutrigenomika masih terus dikembangkan agar diperoleh informasi yang tepat bagi perubahan kualitas hidup manusia dikarenakan semakin banyak berkembang berbagai penyakit baru akibat mutasi gen virus atau bakteri, serta perilaku manusia yang tidak memperhatikan faktor kesehatan. Berbagai pengembangan penelitian di bidang nutrigenetika dan nutrigenomika antara lain:

- (a) pengembangan konsep dan penelitian tentang variasi genetik yang dimiliki individu atau ras suatu populasi terhadap diet makanan, yang dibahas dalam bidang nutrigenetika
- (b) studi tentang peran berbagai herbal, nutrisi dalam ekspresi gen sebagai upaya terapi penyakit dan pencegahan terhadap penyakit, sebagai studi di bidang nutrigenomik.

Bidang Nutrigenetika dan nutrigenomik merupakan bidang baru yang dapat memberikan ide revolusioner di bidang nutrisi dan kesehatan. Diharapkan dapat dikembangkan makanan baru atau pola diet baru yang berkaitan erat dengan genotipe yang spesifik untuk setiap individu atau ras tertentu pada populasi manusia untuk peningkatan kesehatan dan pencegahan terhadap penyakit kronis. Eksploitasi informasi genomik ini didukung dengan teknologi 'omic' (genomic, proteomik, metabolomic) yang menyeluruh sehingga memungkinkan akuisisi pengetahuan baru untuk memperoleh pemahaman lebih baik tentang interaksi gen-nutrisi. Tujuan akhir pengembangan bidang ini adalah strategi nutrisi secara personal untuk kesehatan yang optimal dan pencegahan penyakit.



Gambar 6. Jalur omic pada uji analisis kandungan metabolit sekunder tanaman berdasarkan kandungan gen, protein dan komponen metabolit

Ada tiga faktor utama yang mendukung pengembangan bidang kajian nutrigenetik dan nutrigenomik antara lain:

1. Keanekaragaman genom yang diwariskan antara kelompok etnis dan individu yang akan memengaruhi keberagaman hayati dan metabolisme nutrisi
2. Setiap individu memiliki perbedaan dalam ketersediaan dan pilihan makanan yang berkaitan dengan persepsi budaya, ekonomi, geografis, kebiasaan, dan rasa.

3. Kondisi malnutrisi (defisiensi atau kelebihan suatu nutrisi) yang memengaruhi ekspresi gen dan stabilitas genom; dan menyebabkan mutasi gen sehingga terjadi kelainan ekspresi gen dan menyebabkan kelainan fenotipe yang akan merugikan individu selama hidupnya.



Gambar 7. Kondisi malnutrisi pada anak akibat kekurangan makanan atau kelebihan makanan

Hipotesis mendasar yang mendasari ilmu nutrigenetik dan nutrigenomik adalah sebagai berikut:

1. Nutrisi dapat memberikan dampak pada kesehatan secara langsung karena pengaruh ekspresi gen dalam jalur metabolisme kritis dan/atau secara tidak langsung dengan mempengaruhi kejadian mutasi genetik pada urutan dasar atau kromosom tingkat yang pada gilirannya menyebabkan perubahan dalam dosis gen dan ekspresi gen
2. Efek kesehatan tergantung pada varian genetik yang diwarisi yang mengubah penyerapan dan metabolisme nutrisi akibat interaksi enzim dengan molekul kofaktor serta aktivitas reaksi biokimiawi yang terjadi
3. Hasil kesehatan yang lebih baik akan tercapai jika kebutuhan nutrisi dan preferensi makanan sesuai dengan karakteristik genetik setiap individu dan status kesehatan.

Nutrigenetics secara khusus menyelidiki kandungan genetika yang dimiliki dari pewarisan dan/atau kandungan genetika yang dimiliki akibat mutasi, berkaitan erat dengan nutrisi dan metabolisme mikronutrien terhadap kesehatan. Saat ini adalah era hampir seluruh informasi genetika mudah diperoleh untuk menentukan genom individu yang memberi gambaran spektrum mutasi kritis yang terjadi misalnya mutasi nukleotida tunggal, insersi-

delesi, mutasi sekuen, inversi atau mutasi lainnya pada gen kritis yang terlibat proses metabolisme dan jalur nutrisi yang membutuhkan mikronutrien sebagai kofaktor.

4. Masa depan yang menjanjikan

Setiap individu tentunya ingin tetap sehat dan terhindar dari segala penyakit. Nutrigenetika dan nutrigenomik sangat menjanjikan untuk memberikan saran nutrisi yang lebih baik kepada masyarakat umum, subkelompok genetik, dan individu. Nutrigenetika dan nutrigenomik memerlukan pemahaman yang mendalam tentang nutrisi, genetika dan biokimia dan teknologi 'omic' yang baru dan terus dikembangkan oleh para peneliti. Para peneliti akan berupaya mengembangkan dan meneliti konsep dasar, istilah teknis, dan teknologi yang terlibat dalam nutrigenetik dan nutrigenomik, sehingga dapat diterapkan untuk mengoptimalkan kesehatan, mencegah dan mengobati penyakit. Pengetahuan di bidang nutrigenetika dan nutrigenomika ini akan berpotensi mengubah nutrisi dan praktik diet sehingga berimplikasi terhadap transformasi pola diet. Gambaran terkini dari berbagai aspek nutrigenetik dan nutrigenomik akan relevan bagi para praktisi kesehatan untuk mencari pemahaman yang lebih optimal tentang nutrisi dan penerapan potensial untuk praktik diet.



Gambar 8. Personalized diet berdasarkan data genomic atau data AI (artificial Intelligence) yang dimilikinya

Tujuan utamanya adalah untuk mencocokkan kombinasi asupan nutrisi dengan status genom individu saat ini, sehingga terjadi pemeliharaan genom, ekspresi gen, metabolisme, dan fungsi sel. Diharapkan optimalisasi praktek diet ini berimplikasi pada metabolisme tubuh secara normal dan terjadi homeostatis fisiologis tubuh berkelanjutan, sehingga dihasilkan rekomendasi nutrisi personal yang lebih baik. Tantangan utama adalah sumber daya manusia yang akan melakukan penelitian dan pengembangan di bidang ini serta berbagai dukungan dari pemerintah, industry, akademik, dan masyarakat sehingga dihasilkan rekomendasi diet yang optimal.



Gambar 9. Kebutuhan diet seseorang berdasarkan data genomic yang dimilikinya

B. Daftar Pustaka

1. David M. Mutch and Gary Williamson, Walter Wahli. 2005. Nutrigenomics and nutrigenetics: the emerging faces of nutrition. The FASEB Journal. Vol. 19 (5) : 1602-1616
2. Artemis P. Simopoulos. 2010. Nutrigenetics/Nutrigenomics. The Center for Genetics, Nutrition and Health, Washington, DC 20009; Annu. Rev. Public Health.31:53–68



**MODUL MATA KULIAH NUTRIGENETIKA DAN NUTRIGENOMIKA
(IBP 631)**

Topik :

**NUTRIGENETIK DAN NUTRIGENOMIK SERTA PERANNYA BAGI
KESEHATAN**

DISUSUN OLEH :

Dr. TITTA NOVIANTI, S.Si., M.Biomed.

UNIVERSITAS ESA UNGGUL

2020

Nutrigenomik dan perannya bagi Kesehatan

A. Kemampuan Akhir Yang Diharapkan

Setelah mempelajari modul ini, diharapkan mahasiswa mampu :

1. Menjelaskan pengertian nutrigenomic
2. Menganalisis kaitan nutrigenomic dengan peningkatan Kesehatan

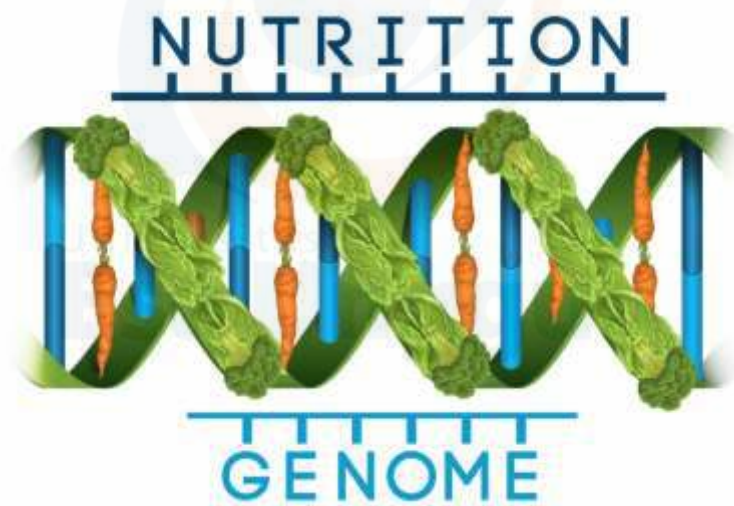
B. Uraian

1. Pendahuluan

Nutrigenomik merupakan suatu studi ilmiah yang mempelajari dinamika, regulasi dan cara senyawa bioaktif pada suatu makanan tertentu berinteraksi dengan gen spesifik. Nutrigenomik bertujuan mengetahui secara dini perubahan ekspresi gen yang akan terjadi setelah makanan masuk ke dalam tubuh. Nutrigenomik juga dikaitkan dengan kejadian berbagai penyakit yang dapat disebabkan oleh makanan atau bahkan disembuhkan dengan konsumsi makanan tertentu.

Menurut Hippocrates, makanan yang kita makan akan mengubah informasi genetik yang di ekspresikan sehingga memberikan profil metabolisme yang berbeda dan berdampak pada pola makan dan kesehatan. Pada abad ke 20, penanganan suatu penyakit berdasarkan sifat genetik dan sifat molekular biologi dengan menggunakan model sistem sehingga memudahkan pemahaman alur reaksi molekuler.

Selama abad 20, ilmu gizi terfokus pada kebutuhan akan vitamin, mineral serta mempelajari berbagai penyakit akibat kekurangan zat gizi. Seiring dengan berjalannya waktu, bermunculan berbagai penyakit akibat kelebihan zat gizi (overnutrisi), seperti obesitas dan diabetes melitus tipe II. Ilmu kedokteran modern dan ilmu gizi mulai merubah studinya sesuai dengan tuntutan zaman, focus pada pencegahan insidens penyakit yang berhubungan dengan diet. Penelitian ilmu gizi mulai mengarah kepada bagaimana zat makanan bekerja di tingkat molekuler. Para peneliti mempelajari interaksi antara zat makanan pada tingkat gen, protein, dan metabolisme. Oleh karena itu penelitian di bidang gizi mulai bergeser dari epidemiologi dan fisiologi ke biologi molekuler dan genetik, maka lahirlah bidang nutrigenomik dan nutrigenetik.



Gambar 1. Nutrisi dan genetic berkaitan sangat erat

2. Nutrisi dan genetic

Setiap orang memiliki gen yang berbeda-beda, setidaknya satu gen pada seseorang akan berbeda dengan orang lain sebesar 0,1% untuk gen yang sama. Dalam nutrigenomik, makanan yang masuk ke dalam tubuh dianggap sebagai sinyal kimia yang dapat mempengaruhi aktivitas gen pada tubuh. Tipe variabilitas genetik yang paling umum adalah single nucleotide polymorphism (SNP), suatu substitusi basa tunggal di dalam sekuen DNA (asam deoksiribonukleat).



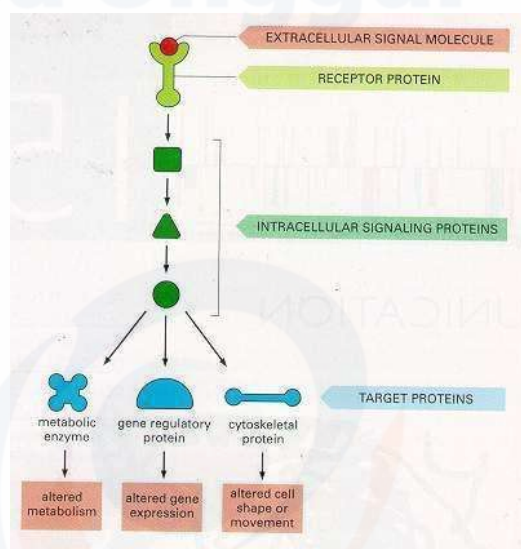
Gambar 2. Single nucleotide polymorpisme yang menyebabkan terjadinya variasi genetika

Setiap manusia memiliki sifat dan bentuk fisik yang berbeda-beda dikarenakan memiliki kandungan gen yang berbeda. Sehingga berdampak pada proses metabolisme, sensitivitas serta daya pencernaan berbeda setiap individu. Sehingga ada seseorang yang sering makan banyak namun tidak mudah gemuk,

ada juga yang sebaliknya. Atau ada orang yang sering mengonsumsi suatu bahan makanan tertentu namun tidak mengalami efek samping akibat makanan tersebut, tapi ada juga yang baru makan sedikit saja langsung merasakan efek sampingnya. Suatu bidang ilmu baru muncul yang mengaitkan diet atau nutrisi serta hubungannya dengan gen dan DNA yang mengatur fungsi tubuh, disebut sebagai nutrigenomik dan nutrigenetik.

Makanan yang kita makan tersusun atas molekul kimia yang mampu menginduksi ekspresi gen. Komposisi kebutuhan gizi berbasis profil genotip akan memberikan pengetahuan tentang jenis-jenis pangan apa saja yang sesuai untuk dikonsumsi. Pengetahuan ini penting untuk menjaga kesehatan dan menghindarkan dari potensi penyakit kronis yang mungkin menyerang sehingga kebutuhan terhadap obat juga dapat dikurangi. Efek dari variasi genetik ini dipengaruhi oleh lokasi gen dan ekspresi protein dari gen tersebut dan berefek terhadap proses metabolisme gen-gen terkait (genes cascade).

Dalam nutrigenomik, zat makanan dipandang sebagai sinyal yang dapat berinteraksi dengan promotor gen tertentu sehingga ekspresi gen tersebut dapat meningkat atau berkurang. Sekali zat makanan berinteraksi dengan gen, ia akan merubah gen, ekspresi protein, dan produk metabolit sesuai dengan tingkat sinyal zat makanan tersebut. Sehingga, diet yang berbeda akan menimbulkan perbedaan pada pola gen, ekspresi protein dan produk metabolit. Dalam jangka waktu yang lama, makanan akan mengubah struktur gen sehingga dapat menimbulkan berbagai gangguan pada tubuh atau bahkan memperbaiki kualitas gen.



Gambar 3. Stimulasi nutrisi sebagai sinyal kimia pada transduksi sel

Sejak Human Genome Project mengumumkan bahwa referensi urutan gen manusia telah berhasil dipetakan, maka pengetahuan mengenai tubuh manusia secara molekuler semakin terbuka. Pengetahuan tersebut mencakup informasi genetika, pengetahuan tentang interaksi antara gen dengan zat makanan dan lingkungannya, serta pola ekspresi gen yang berkaitan dengan timbulnya penyakit kronis. Informasi ini sangat penting, untuk upaya terapi pada berbagai macam penyakit dengan pendekatan secara nutrigenomik dan nutrigenetik. Genomik dan bidang ilmu omik lainnya telah berkontribusi pada pemahaman mekanisme seluler dan molekuler yang berkaitan dengan diet pada penyakit tertentu.



Gambar 4. Human Genome Project, pemetaan genome manusia dengan sekuensing

Beberapa penyakit yang dapat dipengaruhi oleh gen adalah penyakit kronis seperti obesitas, diabetes tipe-2, hipertensi, dan kanker. Selain itu juga terhadap alergi, inflamasi, kelainan otak dan defisiensi vitamin dan mineral. Pada tahun 2001, para ilmuwan melakukan *Human Genome Project* dan menyatakan bahwa gen manusia telah berhasil dipetakan, sehingga dapat diketahui interaksi antara gen dengan makanan dan lingkungan, serta interaksi gen yang berhubungan dengan berbagai penyakit kronis

Nutrigenomik dianggap sebagai kebutuhan zat gizi setiap individu berdasarkan gen yang dimilikinya. Terdapat 5 prinsip yang melandasi ilmu ini, yaitu

- Zat makanan berpengaruh pada gen manusia, walaupun pengaruhnya terjadi langsung maupun tak langsung.
- Pada kondisi tertentu, diet atau zat makanan yang dimakan adalah faktor risiko penyebab timbulnya suatu penyakit.

- c. Zat gizi yang terdapat pada makanan mempunyai pengaruh besar untuk membuat tubuh sehat atau pun sakit, hal ini tergantung dengan susunan genetik masing-masing individu.
- d. Beberapa gen dalam tubuh, yang jumlah serta strukturnya diatur dan dipengaruhi oleh diet, dapat mempengaruhi tingkat keparahan suatu penyakit kronis.
- e. Konsumsi makanan yang didasarkan dari kebutuhan masing-masing individu, ternyata dapat digunakan untuk mencegah, mengatasi, serta menyembuhkan berbagai penyakit kronis.

3. Nutrigenomik dan penyakit

Pada studi nutrigenomik memerlukan pengujian dengan analisis DNA dengan biaya yang relatif mahal, meskipun demikian telah ada beberapa riset nutrigenomik yang membuktikan bahwa antara peran gen dalam DNA, diet yang dikonsumsi, dan penyakit-penyakit tertentu mempunyai keterkaitan yang sangat kuat. Pengetahuan tentang nutrigenomik kini akan membantu kita untuk mengetahui makanan dan minuman apa yang cocok untuk gen tubuh kita, sehingga penyakit obesitas, diabetes, jantung, kanker, osteoporosis, alzheimer, dan penyakit karena penuaan dapat dihindari. Kajian nutrigenomik memberitahu makanan apa yang kita butuhkan dan makanan apa yang harus kita hindari, apabila dikaji berdasarkan data base gen yang berasosiasi dengan suatu penyakit.

Nutrigenomik meliputi pembelajaran yang luas dengan dua tujuan utama, yaitu menganalisis karakter dari masing-masing individu. Sedangkan tujuan kedua adalah menggunakan informasi tersebut dalam pencegahan penyakit yang berhubungan dengan gaya hidup dengan efektifitas dari konsumsi dan komponen makanan. Nutrisi berbasis genomik dapat meningkatkan pengetahuan untuk melakukan diet dan pemilihan gaya hidup yang mungkin dapat mengubah kerentanan terhadap penyakit dan meningkatkan potensi kesehatan..

Susunan DNA tertentu juga memiliki ketahanan terhadap penyakit tertentu. Oleh karena itu, perkembangan ilmu nutrigenomik merupakan momen yang krusial untuk merevolusi pemahaman manusia terhadap apa yang dimakannya. Beberapa komponen nutrisi esensial juga dapat mempengaruhi perubahan aktivitas gen dan kesehatan, seperti karbohidrat, asam amino, asam lemak, kalsium, zinc, selenium, folate dan Vitamin A, C & E, dan juga komponen bioaktif non-esensial mempengaruhi secara signifikan terhadap kesehatan.

Komponen bioaktif makanan (essensial dan non-essensial) telah diketahui mampu memodifikasi sejumlah proses seluler dalam meningkatkan kesehatan seseorang dan mencegah suatu penyakit, contohnya memicu metabolisme zat-zat dalam tubuh, meningkatkan keseimbangan hormon, pensinyalan dalam sel-sel, kontrol siklus sel, apoptosis dan angiogenesis. Komponen bioaktif ini juga dapat berperan secara simultan dalam proses seluler tersebut.

Nutrigenomik sebenarnya masih menjadi kontroversi dalam bidang medis, karena melibatkan gen masing-masing individu. Hal ini bisa menjadi suatu terobosan baru yang dapat membantu serta mengatasi berbagai penyakit kronis seperti penyakit jantung, kanker, dan diabetes melitus. Namun di sisi lain, nutrigenomik masih harus diteliti lebih lanjut apakah dapat diterapkan dengan baik, karena masing-masing individu yang berbeda maka kebutuhannya berbeda pula. Walaupun begitu, untuk saat ini menerapkan pola hidup sehat seperti mengatur waktu, jenis, serta porsi makan, melakukan olahraga rutin, serta istirahat yang cukup merupakan saran yang terbaik dan dapat dilakukan oleh semua orang.



Gambar 5. Diet sayuran cegah penyakit kronis

a. Nutrigenomik dan anti penuaan

Nutrigenomik juga dapat diaplikasikan sebagai salah satu cara untuk menunda terjadinya penuaan. Di era globalisasi ini bagi sebagian besar wanita proses penuaan merupakan masalah yang sangat besar, terutama karena pola makan dan aktivitas yang buruk dapat mengakibatkan penuaan dini. Penuaan ini terjadi karena adanya perubahan secara molekular, seluler dan tingkatan organisme.

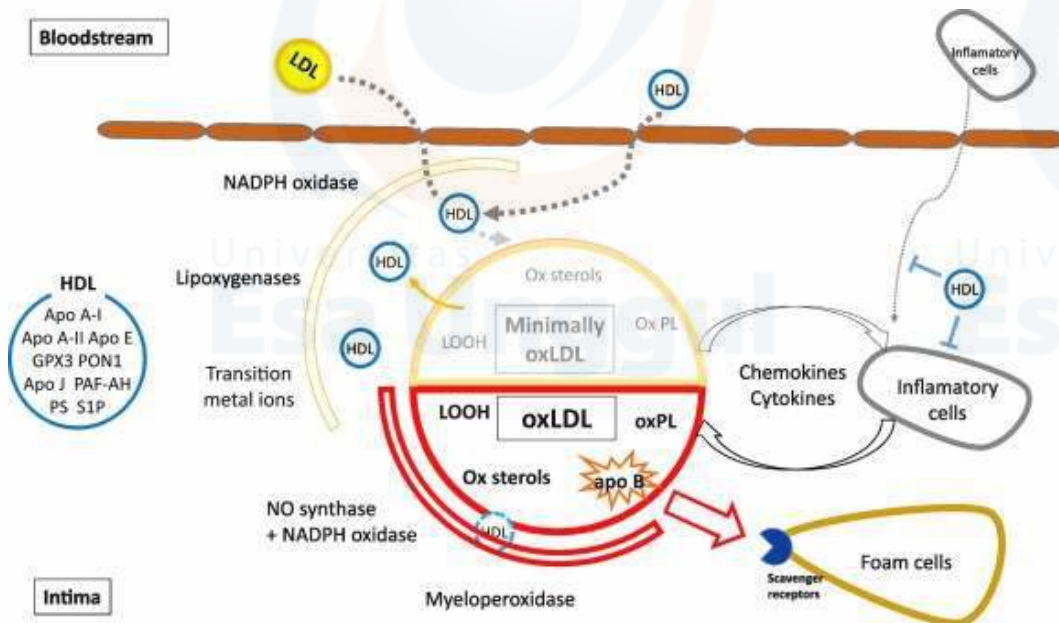
Perkembangan penelitian yang berhubungan dengan penuaan yang menunjukkan bahwa sel yang di kultur dengan cara in vivo memiliki rentang hidup yang terbatas, hal ini ditandai dengan adanya perubahan menjadi lebih tua. Selain faktor gaya hidup, pengaruh perubahan secara genetik juga berdampak besar, seperti terjadinya kerusakan DNA, stress oksidatif, dan aktivitas dari telomerase, seperti tertawa, marah, rasa senang dapat mempengaruhi proses penuaan ini.

b. Nutrigenomik dan metabolisme lemak

Masyarakat dewasa ini semakin meyakini bahwa melalui konsumsi makanan mereka bisa memelihara kesehatan dan menghindarkan diri dari risiko menderita sakit. Bagi keluarga yang mempunyai resiko tinggi terhadap suatu penyakit tertentu, yang mana penyakit ini akan timbul akibat mengkonsumsi makanan dengan kandungan baik kolesterol, karbohidrat, maupun lemak yang tinggi, maka tindakan preventif memilih diet serat tinggi atau diet yang dikonsultasikan ke dokter ahli nutrisi, adalah tindakan yang cerdas.

Sebuah penelitian telah membuktikan bahwa terdapat hubungan dan interaksi antara zat gizi dengan gen saat melakukan metabolisme lemak. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa individu yang memiliki gen tertentu (gen alel APOA1*A) memiliki kadar kolesterol jahat (LDL) lebih tinggi dibandingkan dengan individu yang memiliki gen lain (gen alel APOA1*G) setelah mengonsumsi makanan yang tinggi lemak tidak jenuh tunggal, seperti alpukat, minyak kanola, minyak zaitun, dan beberapa kacang-kacangan.

Pada awalnya, kadar LDL pada orang yang memiliki gen alel APOA1*A hanya 12% kemudian setelah mengonsumsi sumber makanan tersebut, kadar LDLnya meningkat menjadi 22%. Peningkatan kadar LDL pada tubuh dapat menyebabkan berbagai penyakit kronis seperti, diabetes melitus tipe 2, penyakit jantung koroner, dan penyakit jantung lainnya. Penelitian lain juga membuktikan bahwa dengan mengonsumsi makanan yang mengandung lemak tidak jenuh ganda, seperti minyak ikan, kacang kedelai, dan minyak kelapa, pada individu dengan gen tertentu dapat menurunkan tingkat kolesterol baik (HDL) dalam tubuh, sedangkan pada individu lainnya malah meningkatkan kadar HDL.



Gambar 6. Mekanisme HDL menghambat LDL

c. Hubungan nutrigenomic dan diabetes melitus tipe 2

Banyak penelitian yang menyebutkan hubungan makanan dan gen pada penderita diabetes, seperti penelitian yang dilakukan di Belanda. Pada penelitian tersebut ditemukan bahwa anak yang lahir dengan kondisi 'kelaparan' yang ditandai oleh berat badan lahir rendah, cenderung mempunyai kadar gula darah post prandial lebih tinggi. Penelitian lain di India juga menunjukkan hal yang sama yaitu, bayi dengan indeks massa tubuh yang di bawah normal pada dua tahun pertama kehidupan akan memiliki risiko tinggi terkena diabetes. Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa keadaan gizi buruk pada kehamilan dan pada masa awal kehidupan menimbulkan pengaruh buruk pada metabolisme karbohidrat dan gula darah, yang akan berakibat pada diabetes melitus tipe 2.

Komponen genetik secara individual diturunkan dari nenek moyangnya mempunyai kemampuan yang bervariasi terhadap makanan dan kerentanan terhadap penyakit kronis seperti diabetes mellitus tipe 2 (DM tipe 2). Lebih lanjut Kaput melaporkan ada 52 kandidat gen yang diduga berperan dalam mekanisme biokimiawi, regulasi, dan jalur signal transduksi menghasilkan interaksi antara gen & faktor lingkungan mempunyai kontribusi terhadap onset DM tipe 2 seperti insulin (INS) yang berperan dalam metabolisme glukosa dalam tubuh. Jumlah penderita diabetes di Indonesia tergolong tinggi dan semakin meningkat setiap tahunnya. Berdasarkan survei yang dilakukan oleh badan kesehatan dunia (WHO), bahwa

jumlah penderita diabetes di Indonesia saat ini mencapai 8,6 juta orang dan menduduki empat terbesar di dunia.

Besarnya jumlah penderita diabetes di Indonesia ini akan menurunkan derajat, kualitas serta produktivitas manusia Indonesia. Hubungan antara konsumsi makanan yang mengandung karbohidrat dengan DM tipe 2 telah kita ketahui cukup kompleks, sehingga banyak penelitian telah dilakukan untuk menentukan diet yang tepat untuk menurunkan glukosa darah. Salah satunya adalah diet serat tinggi yang bekerja lebih baik dalam mengontrol diabetes dibanding dengan diet lain yang direkomendasikan American Diabetes Association. Aktivitas insulin menurun 12% dan level glukosa menurun 10% pada pasien DM tipe 2 yang mengkonsumsi diet serat tinggi dibanding diet group lain. Hal ini mengindikasikan peningkatan sensitivitas tubuh terhadap insulin. Melaporkan peningkatan konsumsi diet serat tinggi dapat mempengaruhi kontrol glikemik, penurunan hiperinsulinemia, dan penurunan konsentrasi plasma lipid pada penderita DM tipe 2.

Mereka yang mencoba untuk mengendalikan kadar kolesterol darahnya, maka berusaha menghindari makanan lemak hewani. Untuk mencegah risiko kanker usus besar (kolon) mereka akan mengonsumsi makanan serat tinggi. Dan bila ingin mengendalikan berat badan akan memperhatikan nilai kalori makanannya. Nutrisi yang baik sangat vital untuk kesehatan, pertumbuhan dan perkembangan yang optimum, juga untuk pertahanan terhadap penyakit. Jenis makanan yang sama dikonsumsi oleh individu yang berbeda menimbulkan efek yang berbeda pula. Pengontrolan jumlah bahan makanan yang dimakan dipengaruhi oleh polimorfisme gen-gen yang mengekspresikan reseptor rasa atau sitokin yang berperan pada sarana komunikasi antar sel-sel pada sinyal perifer. Regulasi metabolik, ekspresi suatu gen mengatur aktivitas fungsi metabolik biokimiawi secara individual. Oleh karena itu, komposisi genetik dan kebutuhan metabolik penting dalam menentukan diet yang dipilih untuk hasil yang optimum bagi setiap individu. Hal ini menunjukkan pengontrolan antara faktor genetik dan lingkungan (makanan) tergantung pada kerentanan ataupun ketahanan tubuh secara individual.

4. Nutrisi sebagai pengobatan

Kajian aplikasi ilmu genetika terhadap kesehatan dan nutrisi manusia diharapkan mengeksplorasi bahan-bahan alami baik dari herbal maupun bioaktif peptide produk alami hewan. Pada dasarnya senyawa dari makanan dapat dipelajari dan dikembangkan sebagai modulator dari ekspresi gen dibandingkan sebagai nutrisi sederhana bagi ilmu gizi dasar. Contohnya penambahan folat dalam diet wanita hamil, dan genistein, suatu senyawa isoflavone dalam kedelai, yang bertindak sebagai antioksidan.

Komponen genetik secara individual diturunkan dari nenek moyangnya mempunyai kemampuan yang bervariasi terhadap makanan dan kerentanan terhadap penyakit kronis seperti diabetes mellitus (DM) tipe 2, obesitas, dan penyakit lain yang rentan terhadap pola susunan gizi makanan mempengaruhi mekanisme pensinyalan genes cascade pada metabolisme dalam tubuh” dan “bagaimana pula proses pengontrolan faktor genetik pada penyakit dengan diet tertentu.” Kajian nutrigenomik merupakan disiplin ilmu yang berisi informasi tentang genom dan molekul biologi lainnya serta interaksi gen dan diet dalam tubuh manusia.

Pengetahuan tentang nutrigenomik ini akan membantu mengetahui makanan dan minuman yang sesuai untuk gen tubuh, sehingga penyakit seperti diabetes dapat dihindari. Nutrigenomik melibatkan teknologi yang beragam dalam mengupas program genetik yang berperan dalam sel dan jaringan yang dipengaruhi oleh diet. Intervensi diet dapat menghambat pada awal onset penyakit merupakan goal yang ambisius tidak hanya bagaimana nutrisi tunggal mungkin berefek pada sistem biologi, tetapi juga bagaimana berbagai nutrisi yang beragam berinteraksi untuk memodulasi fungsi biologi.

Makanan yang kita makan tersusun atas molekul kimia yang mampu menginduksi ekspresi gen. Komposisi kebutuhan gizi berbasis profil genotip akan memberikan pengetahuan tentang jenis-jenis pangan apa saja yang sesuai untuk dikonsumsi. Pengetahuan ini penting untuk menjaga kesehatan dan menghindarkan dari potensi penyakit kronis yang mungkin menyerang sehingga kebutuhan terhadap obat juga dapat dikurangi. Efek dari variasi genetik ini dipengaruhi oleh lokasi gen tersebut dan ekspresi protein darigen tersebut dan berefek terhadap proses metabolisme gen-gen terkait (genes cascade).

Perubahan dalam gen juga memberikan dampak yang berbeda terhadap populasi (ras) yang berbeda. Susunan DNA tertentu juga memiliki ketahanan

terhadap penyakit tertentu. Oleh karena itu, perkembangan ilmu nutrigenomik merupakan momen yang krusial untuk merevolusi pemahaman manusia terhadap apa yang dimakannya. Beberapa komponen nutrisi esensial juga dapat mempengaruhi perubahan aktivitas gen dan kesehatan, seperti karbohidrat, asam amino, asam lemak, kalsium, zinc, selenium, folate dan Vitamin A, C & E, dan juga komponen bioaktif non-esensial mempengaruhi secara signifikan terhadap kesehatan. Komponen bioaktif makanan (esensial dan non-esensial) telah diketahui mampu memodifikasi sejumlah proses seluler dalam meningkatkan kesehatan seseorang dan mencegah suatu penyakit, contohnya memicu metabolisme zat-zat dalam tubuh, meningkatkan keseimbangan hormon, pensinyalan dalam sel-sel, kontrol siklus sel, apoptosis dan angiogenesis. Komponen bioaktif ini juga dapat berperan secara simultan dalam proses seluler tersebut.

Nutrisi yang dikonsumsi berpengaruh terhadap beberapa penyakit salah satunya adalah diabetes melitus. Menurut penelitian terjadi peningkatan level mRNA gen proinsulin pada tikus diabet dengan pemberian tepung porang. Pada penelitian lain dinyatakan bahwa pemberian glukomanan dapat menyebabkan kadar glukosa menurun secara signifikan.

Suplemen serat tinggi yang telah digunakan dalam diet tinggi serat misalnya psyllium dari kacang-kacangan, pektin dari buah-buahan, oat bran, dan glucomannan dapat memperbaiki toleransi glukosa dari beberapa studi yang telah dilakukan. Walaupun demikian, pengaruh dari penambahan diet bahan makanan yang mengandung banyak serat terhadap pengontrolan indeks glikemik pada pasien dm tipe 2 masih kontroversi. Hasil studi awal suatu group diet yang mengandung glucomannan dapat menunda rasa lapar dan meningkatkan secara gradual absorpsi diet gula sehingga berpengaruh mengurangi peningkatan level gula darah setelah makan.

Mereka yang terlanjur gemuk memilih untuk melakukan diet maupun olahraga untuk mengurangi berat badannya. Banyak penelitian dilakukan untuk mengurangi kegemukan dengan mengeksplorasi sumber herbal sebagai bahan minuman sehat, seperti teh hijau, teh hitam, mix-jus buah & sayuran atau lainnya.

Beberapa penelitian yang sudah dilakukan selama periode 10 tahun terakhir melalui identifikasi dan karakterisasi komponen susu yang dapat mempengaruhi fungsi sistem imun menunjukkan bahwa komponen yang paling berperan adalah protein susu. Secara *in vitro*, α , β , dan χ casein, whey protein,

lactoferrin, dan endogenus IgG susu terbukti dapat memodulasi proliferasi limfosit. Efek ini dapat terjadi pada beberapa spesies ruminan dan non ruminan. Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa potensi immunomodulator protein susu secara filogenetik tidak terbatas, namun terdapat variasi pada pengaruh antar spesies.

Penelitian nutrigenomik yang saat ini sedang berjalan memfokuskan pada eksplorasi bioaktif peptide dari susu kambing peranakan ethawah (PE) untuk bahan alami terapi immunomodulator penyakit RA. Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan telah dilakukan identifikasi bahwa pada susu segar dan yogurt kambing PE terdapat protein alpha-S2 Casein (CSN1S2) dan alpha-S1 casein (CSN1S1). Hasil identifikasi sekuen bioaktif peptida dari protein dengan BM 36 kDa: ada 8 sekuen peptide dari protein CSN1S2 susu kambing segar dan ada 7 sekuen peptide dari protein CSN1S2 yogurt susu kambing. Masing masing sekuen bioaktif peptida diduga memiliki fungsi yang spesifik sebagai antimicrobial, immunomodulator and anti hipertensi. Preliminary study pada uji fungsi bioaktif peptida itu secara in vitro dengan cell line osteoblast mengindikasikan bahwa sel-sel yang telah dirusak dengan methyl glyoxal, dapat memperbaiki diri dan berkembang menjadi sel-sel normal, diduga ada perbaikan gen-gen dan protein terkait yang berperan dalam metabolisme sel-sel osteoblast menjadi normal kembali. Data ini didukung pada sel-sel osteoblast normal juga terjadi proliferasi yang meningkat. Kondisi ini mendukung dugaan kami bahwa bioaktif peptide baik pada susu segar maupun yogurt dari susu kambing dapat digunakan sebagai terapi dini untuk mengontrol ekspresi gen-gen yang berperan pada perbaikan peradangan synovial dan system imun pada persendian pada penderita RA maupun orang normal.

Kemikalia dalam makanan dapat menginduksi ekspresi gen secara langsung atau tidak langsung. Pada level selular, makanan mungkin (1) bereaksi secara langsung sebagai ligand untuk reseptor factor transkripsi, (2) dimetabolisir oleh jalur metabolik primer maupun sekunder dalam regulasi gen atau pensinyalan selular, dan (3) dapat mengubah signal transduksi dan pensinyalannya. Peningkatan pengetahuan tentang nutrisi berbasis gen diharapkan pemilihan diet dan gaya hidup dapat mengubah kerentanan terhadap penyakit dan meningkatkan potensi kesehatan.

Meskipun nutritional genomics masih dalam perdebatan dan kontroversi, namun, sepertinya nutrigenomik merupakan kepanjangan dari farmakogenomik

yang berbasis obat. Farmakogenomik menuju nutrigenomik, dapat dikatakan bahwa prinsip-prinsip nutrigenomik merupakan lanjutan dari prinsip farmakogenomik. Perubahan perilaku pasien yang diagnosis penyakit tertentu menjadi konsumen yang sehat, tampak ada perbedaan yang signifikan antara manajemen suatu penyakit, tindakan preventif terhadap suatu penyakit, maupun optimalisasi fungsi fisiologi tubuh. Perubahan dari pasien menjadi konsumen sehat pada konsep nutrigenetik menjadi salah satu langkah strategis untuk menunda terjadinya onset suatu penyakit dan manifestasi klinis, sehingga mungkin dapat dikatakan pendekatan preventif lebih baik dari pada pengobatan.

Penyakit Degeneratif dan Diet Serat Tinggi Penyakit degeneratif adalah penyakit yang timbul sejalan dengan perubahan fisiologis tubuh. Semakin bertambah umur seseorang, daya kerja sel juga mengalami penurunan, akibatnya akan muncul berbagai penyakit seperti penyakit jantung, tekanan darah tinggi, diabetes, ginjal, rematik, tumor, batu empedu, gangguan prostate, dan osteoporosis (tulang keropos).

Penduduk Indonesia yang memiliki penyakit jantung dan pembuluh darah (kardiovaskuler) masih menjadi salah satu penyebab kematian utama. Angka kematian yang disebabkan penyakit jantung dan penyakit degeneratif lainnya di Indonesia terus meningkat, sedangkan yang disebabkan oleh penyakit menular menurun. Saat ini telah dikembangkan terapi herbal untuk kanker dengan menitik beratkan pada pengobatan tradisional, prinsip utama pengobatan untuk meningkatkan kekebalan/ketahanan tubuh sehingga dapat melawan sel-sel kanker. Untuk pengobatan kanker dengan ramuan herbal adalah suatu pengobatan dengan menggunakan berbagai macam ekstrak dari tumbuh-tumbuhan, contohnya, ekstrak dari keladi tikus (ekstrak *Typhonium flagelliforme*) yang dikombinasikan dengan bahan alami lainnya yang diolah secara modern, yang dapat membantu detoksifikasi jaringan darah dan menstimulasi sistem kekebalan tubuh untuk bersama-sama memberantas sel kanker.

Studi pada sekelompok volunteer diberi diet serat tinggi mengindikasikan bahwa diet dengan biji gandum dan selulosa mengurangi konsentrasi fecal secondary bile acids, dimana bile acids merupakan faktor stimulan terjadinya kanker usus dan peningkatan proliferasi sel-sel epitel usus. Kelebihan diet biji gandum dan selulosa tidak mempengaruhi pada ekskresi fecal setiap harinya.

Inisiasi terapi atas faktor resiko individu seperti dyslipidemia, hipertensi atau hipotensi dalam prakteknya diterapkan strategi nutrigenomik dan non-

farmakologis. Terapi lebih sering difokuskan mengubah perilaku individu agar mengurangi berat badan dengan pola diet yang tepat dan peningkatan aktivitas fisik atau olah raga. Untuk meningkatkan keberhasilan terapi nutrigenomik, biasanya dilakukan ada 3 metode pendekatan, yaitu:

- (1) diet tinggi karbohidrat-rendah lemak
- (2) berbagi kalori antara monounsaturated fat dan complex carbohydrate, atau
- (3) suplemen tinggi karbohidrat-rendah lemak disertai olahraga.

Terapi dengan diet serat tinggi (high fiber diet) telah juga diterapkan. Studi epidemiologi menemukan hubungan diet serat tinggi dapat mengurangi resiko meningkatnya penyakit diabetes dan jantung koroner. Diet serat terlarut, secara klinik menunjukkan penurunan aktivitas insulin, perbaikan glicemia, dan penurunan kadar kolesterol LDL serum. Diet tinggi serat dengan viskositas serat terlarut adalah faktor penting untuk kontrol metabolisme faktor genetik yang terkait penyakit. Diet tinggi serat sangat efektif untuk memperlambat penyerapan glukosa ke dalam sirkulasi darah sehingga mengurangi sekresi insulin.

Kombinasi dari diet karbohidrat dan serat yang tinggi dapat mengurangi kebutuhan akan insulin. Konjac-mannan dan/atau glukomannan sebagai senyawa kimia yang terdiri dari glukosa dan manosa, serat terlarutnya dapat menurunkan kadar kolesterol dan sebagai agen hipoglikemik. Glukomannan membentuk gel dengan adanya ketersediaan air, yang merupakan serat diet untuk meningkatkan viskositas komponen yang ada dalam rongga gastrointestinal, memperlambat pengosongan zat-zat makanan yang ada dalam perut (menunda rasa lapar).

Glukomannan dapat mencegah penyerapan kolesterol, asam empedu, logam berat, zat-zat warna dalam dinding usus dan menghilangkannya dari tubuh sehingga menurunkan level kolesterol dan trigliserida dalam serum. Dilaporkan hasil risetnya bahwa secara metabolik diet rendah lemak yang terkontrol dan dikombinasikan dengan diet serat-terkarut Konjac-mannan secara simultan akan memperbaiki faktor-faktor resiko yang berperan dalam penyakit jantung koroner dan diabetes tipe 2. Kajian riset yang difokuskan pada komposisi genetik dan kebutuhan metabolik penting dalam menentukan diet yang dipilih untuk hasil yang optimum bagi setiap individu.

Hal ini menunjukkan pengontrolan antara faktor genetik dan lingkungan (makanan) tergantung pada kerentanan ataupun ketahanan tubuh secara individual. Nutrisi berbasis genomik individu ini dapat berkontribusi untuk studi

tentang nutrisi manusia pada berbagai level dari bayi, anak-anak, dewasa dan manula. Sebagai contohnya, nutrigenomik dapat membantu untuk menentukan batas atas dan bawah untuk nutrisi esensial dan mikronutrien. Nutrigenomik juga dapat memberikan beberapa indikasi dari suatu gen yang polimorfisme dengan mengidentifikasi gen kunci yang mempengaruhi dietary responses. Nutrigenomik dapat digunakan untuk mengetahui bagaimana nutrisi mempengaruhi homeostatis. Sehingga dapat dikembangkan strategi yang lebih baik untuk pencegahan atau terapi dari suatu penyakit.

Pendekatan Etik, Legal, dan Sosial Nutrigenomik dan nutrigenetik sangat disarankan merupakan bagian strategi kesehatan masyarakat (public health strategy) untuk mengurangi insiden terjadinya penyakit tertentu terkait dengan diet. Gaya hidup sehat dengan olah raga yang teratur dan diet sehat akan mengontrol komposisi genetik yang terkait penyakit secara langsung maupun tidak langsung. Konsentrasi utama dari strategi ini adalah akses pendataan genetika populasi dan kesehatan individu. Hal ini berdampak pada issue etik, legal dan social

Bagaimana mengontrol informasi yang penting dan memahami dampak potensial hubungan antara individual dan makanannya. Bagaimana legalitas yang akan ditetapkan? Bagaimana pula dampak social bila masyarakat diminta peran aktifnya untuk mengontrol penyakit terkait diet pada dirinya atau lingkungannya? Profil genetik dapat menjelaskan resiko individu dalam perkembangan suatu penyakit. Populasi dengan perbedaan polimorfisme gen merupakan faktor penting penyebab penyakit yang terkait diet. Kita tahu sampai saat ini, ilmu nutrisi belum mempunyai kemampuan untuk memahami mekanisme interaksi diet dengan penyakit.

Teknologi genomik dan post-genomics menawarkan kesempatan untuk memahami aturan peranan komponen makanan di level selular maupun molecular termasuk peran genom dari individu atau populasi. Hal ini juga dapat berdampak pada ELSI. Untuk itu, perlu didiskusikan lebih lanjut pengembangan manual prosedur dan standarisasi analisis yang merupakan the state-of-the-art yang mampu mawadahi ilmuwan atau peneliti yang terlibat di dalamnya, agar bila terjadi replikasi data antara beberapa laboratorium yang terlibat akan memberikan dampak positif pada fasilitas database untuk sampel dan informasi yang lain.

Pasar nutrigenomik juga punya dampak implikasi yang harus diperhitungkan terhadap ELSI. Pengetahuan baru meningkat tajam di lingkup nutrigenomik selanjutnya akan berdampak pada makin tipisnya batasan antara

makanan dan obat. Perbedaan definisi obat dan makanan yang sekarang ada akan mendapat tantangan baru dengan makin majunya nutrigenomik pada dekade mendatang.

B. Daftar Pustaka

1. David M. Mutch and Gary Williamson, Walter Wahli. 2005. Nutrigenomics and nutrigenetics: the emerging faces of nutrition. The FASEB Journal. Vol. 19 (5) : 1602-1616
2. Artemis P. Simopoulos. 2010. Nutrigenetics/Nutrigenomics. The Center for Genetics, Nutrition and Health, Washington, DC 20009; Annu. Rev. Public Health.31:53–68
3. Kusumayanti H, Mahendrajaya RT, Hanindito SB. 2016. Pangan Fungsional Dari Tanaman Lokal Indonesia. ETANA, 12(1):26-30
4. Astawan, M. 2011. Pangan Fungsional untuk Kesehatan yang Optimal. Fakultas Teknologi Pertanian IPB, Bogor
5. Hulliandini, Purnomo, F., Budijanto, E.H. & Slamet, F. 2014. Formulation and Characterization of Analogueue Rice Made of Sweet Potato (*Ipomoea batatas*), Sago Starch (*Metroxylon* sp.), and Maize Flour (*Zea mays*). Thesis. Intitus Pertania Bogor
6. Christwardana, M., Nur, M.M.A. & Hadiyanto. 2013. Spirulina platensis: Potensinya Sebagai Bahan Pangan Fungsional. J. Aplikasi Teknol. Pang. 2(1):1-4
7. Bondan Prasetyo. Bondan Prasetyo . Journal article [Diponegoro Journal of Nutrition and Health](#) • 2013



**MODUL MATA KULIAH NUTRIGENETIKA DAN NUTRIGENOMIKA
(IBP 631)**

Topik :

Berbagai bahan pangan fungsional yang berperan dalam meningkatkan kesehatan

DISUSUN OLEH :

Dr. TITTA NOVIANTI, S.Si., M.Biomed.

Universitas
Esa Unggul

UNIVERSITAS ESA UNGGUL

BERBAGAI BAHAN PANGAN FUNGSIONAL YANG BERPERAN DALAM MENINGKATKAN KESEHATAN

A. Kemampuan Akhir Yang Diharapkan

Setelah mempelajari modul ini, diharapkan mahasiswa mampu :

1. Menjelaskan pengertian bahan pangan fungsional dan berbagai macam bahan pangan fungsional
2. Menganalisis kegunaan bahan fungsional bagi Kesehatan

B. Uraian

1. Pendahuluan

Saat ini, beberapa orang telah menyadari bahwa filosofi makan tidak hanya sekedar memenuhi kebutuhan tubuh agar kenyang tetapi memiliki tujuan utama dalam rangka mencapai tingkat kesehatan yang optimal dan mencegah penyakit. Terdapat tiga fungsi pangan yaitu fungsi primer, sekunder, dan tersier. Fungsi primer pangan adalah memenuhi kebutuhan zat-zat gizi tubuh dalam menjalankan aktivitas sehari-hari yang disesuaikan dengan usia, aktivitas, berat tubuh, dan jenis kelamin. Sedangkan fungsi sekunder pangan adalah sebagai nutrisi yang cita rasa yang baik. Meningkatnya kebutuhan masyarakat untuk hidup sehat, maka kebutuhan nutrisi mereka bergeser kepada pemenuhan fungsi fisiologis, tidak hanya untuk memenuhi kebutuhan aktivitas dan cita rasa. Fungsi pangan ini merupakan fungsi tersier. Semakin tinggi tingkat kesadaran individu terhadap kesehatan, maka kebutuhan ketiga fungsi bahan pangan tersebut akan semakin tinggi.

Masyarakat di negara-negara maju memilih bahan pangan, bukan hanya bertumpu pada kandungan gizi dan kelezatannya, tetapi mempertimbangkan kesehatan tubuhnya juga. Sehingga bahan pangan dituntut tidak lagi sekedar bergizi dan lezat, tetapi juga dapat bersifat fungsional bagi kesehatan tubuh. Maka lahirlah konsep pangan fungsional, yang saat ini sering dipopulerkan di masyarakat. Konsep pangan fungsional sebenarnya sudah ada sejak jaman Yunani, Hippocrates mengatakan "*Let your food be your medicine and let your medicine be your food*", menurutnya pada dosis yang sesuai makanan bisa menjadi obat dan obat bisa menjadi makanan. Namun, pada dosis tinggi makanan dan obat dapat menjadi racun.

2. PANGAN FUNGSIONAL

Terdapat beberapa istilah bagi makanan yang berpengaruh terhadap kesehatan, selain istilah pangan fungsional yaitu nutrasetikal, *Phytochemical*, makanan asetikal, makanan sehat, dan makanan alami. Walaupun belum ada definisi pangan fungsional yang disepakati secara universal, namun pada tahun 1991 Jepang mendefinisikan sebagai FOSHU (*Foods for Specified Health Used*) yaitu makanan yang memiliki efek spesifik terhadap kesehatan karena ada kandungan senyawa kimia tertentu pada bahan makanan. Menurut Goldberg, pangan fungsional adalah makanan yang berasal dari ingredient alami dan memiliki fungsi tertentu bila dicerna, membantu mempercepat proses tertentu dalam tubuh.



Gambar 1. Beberapa sumber makanan yang terkategori sebagai Pangan fungsional

Pangan fungsional diharapkan dapat meningkatkan mekanisme pertahanan secara biologis, mencegah penyakit tertentu, mengendalikan kondisi fisik dan mental, penyembuhan dari penyakit spesifik, pengembalian fungsi organ dan jaringan, serta menghambat proses penuaan. *The International Food Information* mendefinisikan pangan fungsional sebagai pangan yang akan memberikan manfaat kesehatan selain nutrisi dasar yang berperan memberikan fungsi pada aktivitas sehari-hari. Pada konsensus *The First International Conference on East-West Perspective on Functional Foods* tahun 1996, pangan

fungsional didefinisikan sebagai pangan yang memiliki kandungan komponen aktif yang memberi manfaat bagi kesehatan, selain zat-zat gizi lain yang terkandung di dalamnya. Sedangkan menurut Badan POM, pangan fungsional adalah pangan yang secara alamiah atau melalui proses lainnya mengandung satu atau beberapa senyawa berdasarkan kajian ilmiah dianggap mempunyai fungsi-fungsi fisiologis tertentu yang bermanfaat bagi kesehatan. Pangan fungsional yang dikonsumsi sebaiknya memiliki karakteristik cita rasa yang dapat diterima oleh konsumen serta tidak memberikan kontra indikasi dan efek samping terhadap metabolisme zat gizi lainnya. Peran makanan fungsional bagi tubuh semata-mata bertumpu kepada komponen aktif yang terjadi secara alami.

Indonesia merupakan salah satu negara yang kaya akan keanekaragaman hayati, yang memiliki kurang lebih 30.000 ribu jenis tanaman, dan kebanyakan memiliki potensi sebagai obat alami. Sekitar 1.260 spesies tanaman Indonesia memiliki aktivitas farmakologi sebagai obat antikanker. Tumbuhan obat merupakan sumber daya alam hayati yang dimanfaatkan masyarakat sebagai alternatif pengobatan. Efek samping tanaman obat tidak sebesar obat modern yang terbuat dari bahan kimia sintesis. Obat herbal diperoleh dari akar, kulit batang, kayu, daun bunga maupun biji tanaman obat. Agar obat dari tanaman obat dapat dipertanggungjawabkan, maka diperlukan penelitian ilmiah untuk identifikasi dan isolasi zat bioaktif, serta uji pada hewan coba.



Gambar 2. Keanekaragaman hayati laut Indonesia

Di banyak negara pangan fungsional telah berkembang sangat pesat. Hal tersebut dilandasi oleh beberapa alasan yaitu: (i) meningkatnya kesadaran akan pentingnya makanan dalam pencegahan atau penyembuhan penyakit (ii) tuntutan konsumen akan adanya makanan yang memiliki sifat lebih, yaitu memiliki kandungan ingridien fungsional, (iii) pengalaman masyarakat mengenai alternative medicine, (iv) studi epidemiologi mengenai prevalensi penyakit tertentu yang ternyata dipengaruhi oleh kebiasaan makan dan bahan yang dimakan oleh suatu populasi.

Di Indonesia belum ada data tentang besarnya produksi dan perdagangan pangan fungsional. Tetapi, di pasar banyak terlihat minuman fungsional telah banyak ditawarkan. Produk-produk tersebut umumnya mengandung taurin, kholin, madu, kafein ginseng dan sebagainya yang diharapkan memberi efek fisiologis pada tubuh. Minuman isotonik yang memiliki kandungan elektrolit lebih komplit dari pada air biasa juga menjadi trend akhirakhir ini. Produk makanan bayi atau susu untuk bayi banyak yang telah diperkaya dengan prebiotik sedangkan susu untuk lansia diperkaya dengan Ca. Berdasarkan jenis-jenis penyakit degeneratif (obesitas, diabetes, jantung koroner, hipertensi dan kanker) yang prevalensinya meningkat saat ini dan keinginan masyarakat untuk hidup lebih sehat dan bugar melalui pengaturan pola makan, maka permintaan terhadap pangan fungsional diprediksi akan meningkat. Dengan demikian peranan pangan fungsional menjadi sangat penting.

Pangan fungsional yang akan berkembang pesat dimasa mendatang adalah yang erat kaitannya dengan pangan yang mampu menghambat proses penuaan, meningkatkan daya immunitas tubuh, meningkatkan kebugaran, kecantikan wajah dan penampilan, mendukung relaxasi tidur dan istirahat, serta *"good for mood"*. Pengembangan pangan fungsional di suatu negara tidak saja menguntungkan bagi konsumen karena manfaat yang dapat diambil, tetapi juga merupakan peluang bagi industri pangan dan menguntungkan pemerintah. Keuntungan dari konsumen bisa dilihat dari manfaat pangan fungsional bagi kesehatan.

Pangan fungsional dapat digunakan sebagai pangan untuk mencegah berbagai penyakit misalnya obesitas, diabetes, hipertensi, jantung koroner dan kanker. Dampak lain yang tidak langsung antara lain dapat meningkatkan imunitas, memperlambat penuaan dan meningkatkan penampilan fisik. Bagi industri pangan, permintaan yang tinggi akan pangan fungsional berarti sebuah peluang untuk

meningkatkan keuntungan dengan melakukan inovasi pengembangan produk dan formulasi makanan sesuai dengan permintaan pasar.

Beragamnya masalah kesehatan yang dihadapi oleh masyarakat juga berarti semakin luas segmen pasar dengan kebutuhan pangan fungsional tertentu. Pemerintah juga diuntungkan oleh perkembangan pangan fungsional. Paling tidak ada tiga komponen yang memungkinkan timbulnya keuntungan bagi pemerintah yaitu: (i) kesempatan kerja dengan berkembangnya industri pangan fungsional, (ii) pengurangan biaya pemeliharaan kesehatan masyarakat dan (iii) peningkatan pendapatan (pajak) dari industri pangan fungsional.

3. PANGAN FUNGSIONAL INDONESIA

Dasar untuk menentukan atau memilih makanan, di negara maju biasanya dalam pemilihan bahan makanan tidak hanya berdasarkan kandungan gizi dan kelezatan, tetapi juga cenderung memilih makanan sehat, makanan disamping memberikan kebutuhan dasar tubuh dan memenuhi fungsi gizi. Pemanfaatan pangan fungsional menjadi gaya hidup masyarakat modern saat ini, selain gizi makanan yang diperoleh juga bahan senyawa aktif yang secara tidak langsung ikut dikonsumsi. Semakin majunya teknologi, orang lebih memilih dan mengonsumsi makanan yang sehat dan higienis. Beberapa definisi tentang pangan fungsional adalah olahan pangan dalam bentuk apapun apabila disajikan dalam posisi yang tepat dan mampu memberikan manfaat kesehatan disebut sebagai pangan fungsional.

Pangan fungsional adalah makanan yang bermanfaat untuk kesehatan di luar zat gizi dan nutrisi yang tersedia. Berdasarkan definisi pangan fungsional, penambahan bahan untuk nilai kesehatan telah ditambahkan ke makanan (dan ini diumumkan kepada konsumen). Beberapa produk pangan fungsional antara lain, Probiotik, Prebiotik Minuman fungsional Sereal fungsional, Daging fungsional, Produk beras analog

Probiotik didefinisikan sebagai jumlah mikroorganisme, dikonsumsi dalam jumlah yang memadai memberikan manfaat Kesehatan. Prebiotik adalah bahan yang tidak mudah dicerna yang diuntungkan dengan merangsang pertumbuhan dan atau aktivitas satu atau lebih bakteri dalam usus besar, yang dapat meningkatkan Kesehatan. Jenis minuman fungsional termasuk minuman rendah kolesterol (omega-3 dan kedelai), minuman kesehatan yang diperkaya lutein,

minuman kesehatan-tulang diperkaya dengan kalsium dan inulin. Di Indonesia antara lain ada sirup buah belimbing, jus wortel.

Sereal sebagai oat dan barley, menawarkan alternatif lain untuk produksi makanan fungsional, komponen seperti beta-glukan, diterapkan pada industri susu dan roti. Banyak jenis bahan baku yang bisa diolah menjadi sereal misalnya zeamays atau jagung, termasuk salah satu makanan fungsional tanaman lokal Indonesia. Daging secara khusus terdiri dari sumber asam lemak omega-3, vitamin B12, protein dan zat besi yang sangat bioavailable. Teknologi untuk mengolah daging menjadi produk makanan fungsional bisa melalui proses rekayasa bahan baku atau teknik produk daging yang diturunkan, seperti reformulasi asam lemak, penambahan antioksidan, serat, probiotik, dan lain-lain.

Beras analog termasuk kategori makanan fungsional. Beras analog adalah tiruan beras yang berasal dari bahan baku non-beras yang bentuk maupun komposisi gizi yang terkandung di dalamnya mendekati atau melebihi beras. Beras analog bisa dibuat dari bahan baku sumber karbohidrat dan sereal dan umbi-umbian seperti ubi jalar (*Ipomoea batatas*), ketela pohon.

Makanan fungsional umumnya dibagi berdasarkan dua hal, yaitu berdasarkan sumber makanan dan berdasarkan bagaimana cara pengolahannya. Makanan fungsional dikelompokkan menjadi dua, yaitu ada makanan fungsional sayuran yang merupakan makanan fungsional yang berasal dari bahan tanaman (misalnya anggur, kedelai, beras merah, tomat, bawang putih) dan makanan fungsional hewani adalah makanan fungsional yang berasal dari bahan hewan (misalnya daging, ikan dan susu).

Contoh pangan tradisional Indonesia yang memenuhi persyaratan pangan fungsional antara lain, minuman beras kencur, temulawak, kunyit-asam, serbat, dadih (fermentasi susu khas Sumatera Barat), dali (fermentasi susu kerbau khas Sumatera Utara), sekoteng atau bandrek, tempe, tape, jamu, dan lain-lain. Contoh makanan tradisional mancanegara yang dapat dikategorikan sebagai makanan fungsional adalah: yoghurt, kefir, koumiss, dan lain-lain.



Gambar 2, Makanan fungsional khas Indonesia

Makanan fungsional dikelompokkan menjadi tiga kelompok yaitu : Makanan fungsional alami adalah makanan fungsional yang sudah tersedia di alam dan tidak diperlukan pengolahan sama sekali, misalnya buah dan sayuran segar yang sudah tersedia di alam, bisa langsung dikonsumsi atau di makan. Makanan fungsional tradisional adalah makanan fungsional yang diproses dengan cara tradisional mengikuti cara pengolahan yang diturunkan dari satu generasi ke generasi berikutnya.

Makanan fungsional modern adalah makanan fungsional yang dibuat dengan resep khusus dengan resep baru. Makanan fungsional modern antara lain: sarapan sereal dan biskuit yang diperkuat serat; mi instan dilengkapi dengan berbagai vitamin dan mineral; minuman yang di dalamnya terkandung suplemen serat makanan, mineral dan vitamin; teh yang mengandung kalsium.

Beberapa contoh kelompok makanan fungsional modern yang kita temui dan dijual di pasar modern (antara lain di minimarket, supermarket dan hipermarket) adalah: margarin dan minyak rendah kolesterol, yoghurt dimana *acidophillus* dikultur; susu dengan tambahan suplemen / vitamin; minum air putih dengan penambahan mineral seperti magnesium dan kalsium; jus buah ditambah suplemen / vitamin; garam beryodium yang berfungsi mencegah gondok dan kretinisme.



Gambar 3 Makanan Fungsional Modern berupa sereal

Laut menghasilkan banyak sumber daya hayati yang melimpah. Hasil olahan makanan dari laut kaya akan kandungan protein. Salah satu sumber daya yang dapat digunakan sebagai pangan fungsional berasal dari jenis alga. Makroalga atau rumput laut secara tradisional digunakan sebagai nutrisi bagi manusia dan hewan.

Makroalga juga digunakan sebagai makanan tambahan (suplemen) karena mempunyai kandungan nutrisi antara lain :protein, beberapa elemen mineral dan vitamin. Rumput laut jenis algae coklat dan merah digunakan untuk produksi zat makanan tambahan untuk melengkapi nutrisi manusia antara lain protein, beberapa elemen mineral, vitamin, dan terutama hidrokoloid yang berupa alginat, agar, dan karaginan. Rumput laut merah mengandung protein sekitar 30-40% dari berat kering. Mikroalga laut *Tetraselmis chuii* memiliki potensi yang besar untuk dimanfaatkan sebagai bahan pangan fungsional karena mengandung zat gizi dan senyawa fitokimia. *Tetraselmis chuii* memiliki kandungan gizi yang cukup tinggi yaitu protein sebesar 48,42%, karbohidrat sebesar 12.10%, lemak 9.70%, aktivitas antioksidan berkisar antara 2.55-31.29 mg/mL dan total klorofil berkisar antara 3.65-19.20 mg/g. *Spirulina* merupakan mikroalga yang mengandung protein tinggi sekitar 55,70% dan sumber mikronutrien.

Senyawa protein pada organisme lautan terdiri dari rangkaian bioaktif peptida, yang dapat menunjukkan efek fisiologi dalam tubuh. Beberapa diantaranya diidentifikasi bermanfaat bagi kesehatan manusia dan dapat digunakan untuk mengurangi kemungkinan timbulnya penyakit jantung. Protein ini merupakan suatu senyawa kompleks yang kaya akan asam amino esensial, metionin(1,3- 2,75%), sistin (0,5-0,7%), triptofan (1-1,95%), dan lisin (2,64,63%).

Kadar asam amino yang tinggi baik untuk kesehatan karena merupakan salah satu bahan pembuat protein.



Gambar 4. Makanan fungsional dari bahan rumput laut

4. SENYAWA BIOAKTIF

Salah satu ciri makhluk hidup adalah reaksi kimia yang senantiasa terjadi dalam tubuhnya secara teratur. Reaksi kimia tersebut dikenal sebagai metabolisme. Senyawa-senyawa kimia yang terlibat dalam proses metabolisme dikenal sebagai metabolit. Terdapat dua jenis senyawa metabolit yang terlibat dalam reaksi metabolisme yaitu metabolit primer dan metabolit sekunder. Proses metabolisme yang terjadi pada suatu organisme, yang berbeda dengan reaksi metabolisme pada organisme lain. Demikian pula halnya antara satu jenis sel dengan jenis sel lainnya memiliki reaksi metabolisme yang berbeda, walau ada kesamaan pada proses tertentu. Proses yang sama ini dikenal sebagai jalur utama metabolisme.

Senyawa alami secara umum adalah molekul kimia berupa mineral, metabolit primer, dan metabolit sekunder. Senyawa metabolit primer dan metabolit sekunder merupakan senyawa organik. Senyawa metabolit primer berbentuk makromolekul dan ditemukan pada semua tubuh organisme karena merupakan senyawa kimia esensial untuk proses hidup, antara lain karbohidrat, protein, lipid, dan asam nukleat.

Senyawa metabolit primer juga berperan sebagai enzim fisiologis, dapat menghasilkan energi (karbohidrat, lipid dan protein), pembawa materi genetik, sebagai bahan struktur sel dan jaringan, serta terdapat di dalam sel. Metabolit

primer merupakan metabolit sentral, berbentuk monomer dengan berat molekul (BM) kecil hingga berbentuk polimer dengan BM > 1500 Dalton.

Senyawa metabolit sekunder merupakan senyawa yang disintesis oleh tumbuhan, mikrobia, atau hewan melewati proses biosintesis, dan berperan menunjang kehidupan namun tidak bersifat esensial. Senyawa metabolit sekunder memiliki aktifitas farmakologi dan biologi. Senyawa metabolit sekunder digunakan dan dipelajari sebagai kandidat obat atau sebagai senyawa penuntun (*lead compound*) agar diperoleh senyawa yang lebih potensial sebagai zat antitoksitas.

Senyawa metabolit sekunder memiliki ciri-ciri antara lain; tidak terlibat langsung dalam proses metabolisme tubuh, tidak esensial, ketidaktersediaan jangka pendek tidak berakibat kematian dan dalam jangka panjang mengakibatkan kelemahan dalam pertahanan diri. Golongan metabolit sekunder berdistribusi hanya pada spesies tertentu dan seringkali berperan sebagai pertahanan terhadap musuh. Berat molekul senyawa metabolit sekunder berkisar antara 50-1500 Dalton, sehingga tergolong mikro molekul. Kelompok senyawa metabolit sekunder meliputi terpenoid, fenil propanoid, poliketida, dan alkaloid. Sebagian besar dari metabolit sekunder adalah turunan dari lemak. Senyawa metabolit sekunder bagi manusia berperan sebagai obat, parfum, aroma, bumbu, dan bahan relaksasi.

Jalur biosintetik metabolit sekunder organisme dapat menghasilkan senyawa bioaktif yang berperan bagi kelangsungan reaksi metabolisme tubuh. Senyawa bioaktif merupakan senyawa esensial dan non esensial yang terkandung dalam bahan makanan yang bermanfaat bagi kehidupan manusia, diantaranya dapat dijadikan sebagai sumber antioksidan, anti bakteri, anti inflamasi, bahkan anti kanker. Berbagai penelitian tentang peranan senyawa bioaktif bagi kesehatan tubuh terus dikembangkan, baik sebagai upaya preventif maupun sebagai terapi. Senyawa bioaktif juga disebut *nutraceutical* karena di dalam pangan berperan sebagai unsur alami yang memberikan manfaat kesehatan.

Pengembangan dan pencarian sumber senyawa bioaktif terus menerus dilakukan seiring dengan makin banyaknya penyakit-penyakit baru yang bermunculan, mulai dari penyakit infeksi, kanker, dan beberapa penyakit berbahaya lainnya. Senyawa bioaktif dapat diperoleh dari beberapa sumber, diantaranya dari tumbuhan, hewan, mikroba dan organisme laut. Pengembangan dan pencarian sumber senyawa bioaktif terus menerus dilakukan seiring dengan makin banyaknya penyakit-penyakit baru yang bermunculan, mulai dari penyakit infeksi, kanker, dan beberapa penyakit berbahaya lainnya. Senyawa bioaktif dapat

diperoleh dari beberapa sumber, diantaranya dari tumbuhan, hewan, mikroba dan organisme laut.

Komponen pangan fungsional antara lain, Vitamin, Mineral, Gula alkohol, Asam lemak tidak jenuh, Peptida dan protein tertentu, Asam amino, Serat pangan, Prebiotik, Probiotik, Kolin, lesitin dan inositol, Karnitin dan skualen, Isoflavon (kedelai), Fitosterol dan fitostanol, Polifenol (teh), serta komponen fungsional lain.

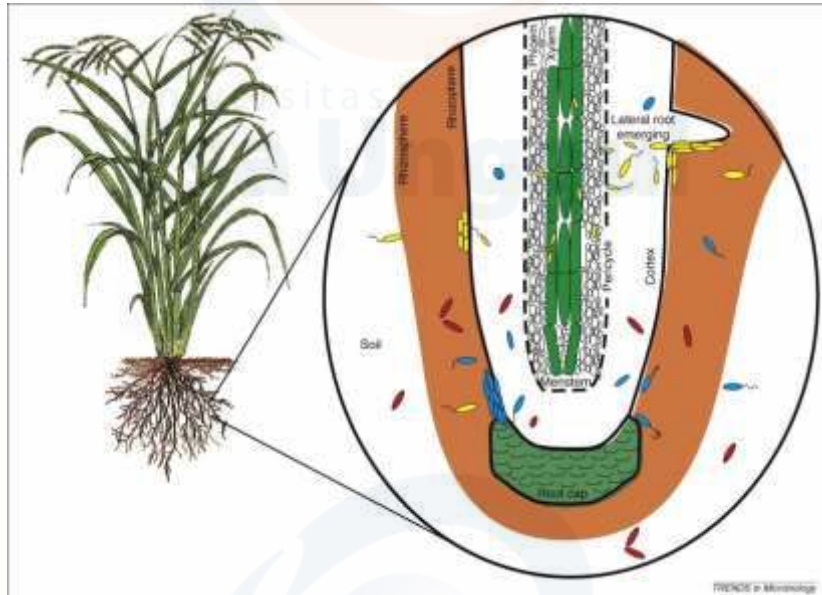
Mikroba dan tumbuhan darat maupun laut merupakan salah satu sumber utama bahan obat. Berbagai obat penting yang diresepkan di terapi klinik seperti antibiotik, statin, vinkristin, taksol kini dapat dengan mudah diperoleh dari pemurnian mikroba dan tumbuhan. Demikian pula halnya dengan senyawa katekin, genistein, flavonoid, stilebenoid, dan lain-lain, merupakan hasil isolasi dari mikroba, tumbuhan, jamur atau sarang serangga seperti propolis (sarang lebah) dan sarang semut.

Berbagai jenis tumbuhan mengandung senyawa bioaktif, seperti alkaloid, flavonoid, steroid, terpenoid, saponin dan lain-lain. Senyawa metabolit sekunder dalam tumbuhan yang merupakan zat bioaktif, dapat digunakan sebagai bahan obat. Obat-obat tradisional banyak digunakan masyarakat umum karena mudah diperoleh dengan harga yang lebih terjangkau. Selain itu efek samping obat herbal lebih kecil dibandingkan obat kimia karena mudah dicerna tubuh.

Eksplorasi tanaman obat dalam jumlah besar dan secara terus - menerus dapat mengakibatkan kepunahan. Pengembangan mikroba endofit merupakan salah satu solusi mencegah eksplorasi tanaman besar-besaran, sehingga tanaman tidak punah. Mikroba endofit yang dapat hidup di jaringan tumbuhan seperti biji, daun, bunga, ranting, dan akar dapat dimanfaatkan untuk isolasi senyawa metabolit sekunder, namun tidak menyebabkan kerugian pada tanaman inang. Pengembangan mikroba endofit tersebut memudahkan mendapatkan metabolit sekunder tanpa harus melalui proses ekstraksi tanaman, namun cukup mengambil bagian tumbuhan yang mengandung mikroba endofit.

Mikroba endofit mampu menghasilkan senyawa metabolit sekunder seperti alkaloid, terpen, steroid, flavonoid, kuinon, fenol dan lain sebagainya. Fungi endofit yang diisolasi dari suatu tanaman obat dapat menghasilkan metabolit sekunder sama dengan tanaman aslinya atau bahkan dalam jumlah yang lebih tinggi sehingga kita tidak perlu memanen tanaman aslinya untuk diambil sebagai simplisia yang kemungkinan besar memerlukan waktu puluhan tahun untuk menanamnya. Penggunaan fungi endofit sebagai sumber bahan baku obat secara

ekonomis diperkirakan lebih efisien dibandingkan dengan menggunakan tumbuhan obat.



Gambar 5, Mikroba endofit pada tanaman

Sirsak merupakan buah yang termasuk ke dalam familia Annonaceae dan telah lama digunakan karena khasiatnya. Setiap bagian dari sirsak diketahui memiliki kandungan senyawa kimia yang berkhasiat dan sering digunakan dalam pengobatan secara tradisional oleh masyarakat di seluruh dunia, tidak hanya di Indonesia namun di Jamaica dan di Haiti. Batang dan daun sirsak digunakan sebagai antispasmodik, sedatif, flu, batuk, dan asma. Amerika Serikat dan Eropa, sirsak cukup populer digunakan untuk terapi kanker. Fungi endofit yang diperoleh dari daun sirsak lebih banyak karena memiliki luas permukaan yang luas dan memiliki lapisan kutikula yang tipis sehingga lebih banyak fungi endofit yang masuk dalam jaringan tanaman. Daun sirsak yang mengandung flavonoid, saponin, tanin, dan alkaloid ini berpotensi sebagai bahan untuk mencegah penyakit infeksi.

Berikut beberapa contoh komponen bioaktif seperti serat, inulin, antioksidan, Epigallocatechin gallate (EGCG), PUFA, serta efeknya terhadap kesehatan. Masih banyak senyawa bioaktif lainnya yang terdapat pada tanaman yang terus diteliti dan dikembangkan kaitannya dengan Kesehatan.

Serat pada tanaman, yang meliputi polisakarida, oligosakarida, lignin, dan bahan lainnya dari dinding sel tanaman akan memberikan efek kesehatan menambah viskositas tinggi pada saluran cerna. Sehingga dapat mengurangi

absorpsi glukosa dan kolesterol, dan mencegah penyakit diabetes maupun hiperkolesterol. Serat pangan di dalam kolon akan terfermentasi dan menghasilkan asam lemak rantai pendek yang dapat mencegah kenaikan kolesterol dan mencegah kanker kolon. Kapasitas pengikatan air yang besar dari serat pangan dapat mengakibatkan digesta berkadar air tinggi dan mencegah konstipasi maupun divertikulus. Kemampuan mengikat molekul organik dapat mengakibatkan terikatnya empedu sehingga menurunkan kolesterol.

Antioksidan merupakan zat bioaktif yang dapat mencegah proses oksidasi, sehingga bermanfaat bagi kesehatan dan kecantikan, mencegah penyakit kanker dan tumor, mencegah penyempitan pembuluh darah, mencegah penuaan, mencegah kerusakan sel, jaringan dan organ. Antioksidan juga dapat mencegah kerusakan produk pangan, karena mencegah terjadinya proses oksidasi yang dapat menyebabkan perubahan aroma, warna dan fisik.

Banyak jenis antioksidan alami terdapat di berbagai bahan pangan, antara lain kelompok karotenoid, flavonoid, isoflavone, vitamin dan mineral. Ada beberapa macam karotenoid yaitu beta karoten, lutein, zeaxanthine, dan lycopene yang berperan menetralkan radikal bebas, meningkatkan pertahanan oksidasi, meningkatkan kesehatan prostat, serta mencegah timbulnya penyakit jantung. Sedangkan antioksidan kelompok flavonoids antara lain antosianin, flavanols, flavonones, flavonols serta proanthocyanidin. Jenis antioksidan ini dapat meningkatkan pertahanan antioksidan tubuh, memperbaiki fungsi otak, menjaga kesehatan jantung, dan menetralkan radikal bebas.

Antioksidan isoflavon seperti daidzein dan genistein dapat membantu mempertahankan kesehatan tulang dan otak serta meningkatkan kekebalan. Antioksidan vitamin C dan vitamin E terdapat pada buah-buahan dan biji-bijian, berperan untuk menetralkan radikal bebas, meningkatkan kesehatan tulang dan jantung serta meningkatkan kekebalan tubuh. Vitamin E memiliki fungsi antioksidan yang signifikan pada membran sel dan lipoprotein. Antioksidan mineral selenium (Se) memiliki peran menetralkan radikal bebas dan meningkatkan kekebalan tubuh. Antioksidan Se terdapat pada ikan, daging merah, biji-bijian, bawang putih, hati dan telur,

Senyawa bioaktif Epigallocatechin gallate (EGCG) adalah komponen bioaktif yang dominan terdapat pada teh dan bermanfaat mengusir radikal bebas, antiatherogenic, antithrombotic dan antimicrobial. Senyawa bioaktif PUFA merupakan komponen yang banyak terdapat pada bahan pangan hewani,

terutama Omega 3, dan berpotensi mengurangi resiko penyakit jantung koroner, serta memperbaiki kesehatan mental dan fungsi penglihatan.

Bahan bioaktif inulin merupakan oligosakarida yang mengandung fruktosa, terdapat pada tanaman. Senyawa tersebut terdiri dari unit-unit fruktosa, glikosida, dan gugus terminal berupa glukosa. Inulin tidak dicerna dalam usus halus, sehingga nilai kalorinya rendah dan difermentasi oleh mikroflora usus (bifidobakteri dan bakteri asam laktat). Sehingga inulin berperan penting bagi kesehatan karena dapat mengurangi konstipasi, melunakkan feses, menaikkan kadar air feses, dan meningkatkan mikroflora usus. Meningkatnya mikroflora usus dapat menurunkan bakteri merugikan seperti Enterobakteri dan *Clostridium perfringen*. Senyawa bioaktif yang mampu merangsang mikroflora usus disebut prebiotik. Selain inulin, oligosakarida, polisakarida (termasuk serat pangan), FOS, dan oligofruktosa adalah senyawa yang tergolong prebiotik.

Selain pertumbuhan mikroflora usus distimulasi oleh prebiotik, mikroflora usus juga dapat ditambahkan ke dalam tubuh melalui makanan yang disebut dengan probiotik. Bakteri yang umum digunakan sebagai sumber probiotik sebagian besar berasal dari golongan bakteri asam laktat, yaitu *Lactobacilli* (*Lactobacillus casei*, *L. plantarum*), *Bifidobacteria* (*Bifidobacterium bifidum*, *B. breve*). Bakteri asam laktat bersifat non-patogenik, mampu tumbuh dan bermetabolisme dengan cepat dalam jumlah tinggi dalam usus, sehingga mampu memproduksi asam organik yang bersifat antimikroba terhadap bakteri merugikan. Sedangkan bahan pangan yang memiliki peran sebagai prebiotik dan sekaligus probiotik disebut sebagai sinbiotik. Prebiotik, probiotik, dan sinbiotik mempunyai aplikasi farmasi yang potensial untuk diproduksi karena dapat meningkatkan pertumbuhan mikroflora usus dalam saluran pencernaan sebagai faktor pertahanan dalam usus tetapi juga sistemik pada tubuh inang. Salah satu jenis pangan sinbiotik yang populer adalah yoghurt sinbiotik yang terbuat dari hasil fermentasi susu oleh bakteri probiotik misalnya golongan *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* dengan ditambahkan sumber prebiotik seperti FOS, galaktooligosakarida (GOS), dan inulin.

B. Daftar Pustaka

1. David M. Mutch and Gary Williamson, Walter Wahli. 2005. Nutrigenomics and nutrigenetics: the emerging faces of nutrition. The FASEB Journal. Vol. 19 (5) : 1602-1616

2. Artemis P. Simopoulos. 2010. Nutrigenetics/Nutrigenomics. The Center for Genetics, Nutrition and Health, Washington, DC 20009; Annu. Rev. Public Health.31:53–68
3. Kusumayanti H, Mahendrajaya RT, Hanindito SB. 2016. Pangan Fungsional Dari Tanaman Lokal Indonesia. ETANA, 12(1):26-30
4. Astawan, M. 2011. Pangan Fungsional untuk Kesehatan yang Optimal. Fakultas Teknologi Pertanian IPB, Bogor
5. Hulliandini, Purnomo, F., Budijanto, E.H. & Slamet, F. 2014. Formulation and Characterization of Analogueue Rice Made of Sweet Potato (*Ipomoea batatas*), Sago Starch (*Metroxylon* sp.), and Maize Flour (*Zea mays*). Thesis. Intitus Pertania Bogor
6. Christwardana, M., Nur, M.M.A. & Hadiyanto. 2013. *Spirulina platensis*: Potensinya Sebagai Bahan Pangan Fungsional. J. Aplikasi Teknol. Pang. 2(1):1-4



**MODUL MATA KULIAH NUTRIGENETIKA DAN
NUTRIGENOMIKA
(IBP 631)**

Topik :

Metabolisme glukosa

DISUSUN OLEH :

Dr. TITTA NOVIANTI, S.Si., M.Biomed.

UNIVERSITAS ESA UNGGUL

2020

Struktur Sel dan Sinyaling Sel

A. Kemampuan Akhir Yang Diharapkan

Setelah mempelajari modul ini, diharapkan mahasiswa mampu :

1. Menjelaskan proses metabolisme glukosa serta gen yang berperannya
2. Menganalisis peran hormon insulin dan pancreas dalam metabolisme glukosa

B. Uraian

1. Pendahuluan

Karbohidrat adalah senyawa organik yang terdiri dari unsur karbon (C), hidrogen (H), dan oksigen (O), dengan perbandingan komposisi atom C: atom H: atom O adalah 1:2:1 dengan rumus struktur $C_nH_{2n}O_n$. Senyawa karbohidrat terdapat pada tumbuhan dan binatang yang berperan sebagai penyusun struktur tubuh serta berperan dalam proses metabolisme.

Tumbuhan mampu melakukan proses fotosintesis yang akan menghasilkan amilum/selulosa melalui sintesis CO_2 dan H_2O dalam organel kloroplast. Sedangkan hewan dan manusia tidak dapat melakukan fotosintesis karena tidak memiliki kloroplast. Oleh karena itu seluruh organisme di muka bumi sangat tergantung terhadap tumbuhan yang mampu mensintesis CO_2 dan H_2O dengan bantuan sinar matahari menjadi senyawa karbohidrat sebagai sumber energi seluruh organisme di muka bumi ini.

Karbohidrat merupakan senyawa yang berbentuk gula (glukosa) dan pati, sebagai penghasil utama kalori total bagi manusia serta beberapa hewan dan mikroorganisme. Karbohidrat mempunyai fungsi biologi penting, senyawa pati dan glikogen berperan sebagai penyedia sementara glukosa. Polimer karbohidrat yang tidak larut dalam air berperan sebagai unsur struktural dan penyangga di dalam dinding sel bakteri dan tanaman dan pada jaringan pengikat dan dinding sel organisme. Karbohidrat lain berfungsi sebagai pelumas sendi kerangka, sebagai perekat di antara sel, dan senyawa pemberi spesifisitas biologi pada permukaan sel hewan.

Sejumlah besar pati dan karbohidrat lainnya yang dibuat dalam fotosintesis menjadi energi pokok dan sumber karbon bagi sel nonfotosintetis pada hewan, tanaman dan mikrobial.



Gambar 1. Berbagai makanan sebagai sumber karbohidrat

2. Klasifikasi karbohidrat

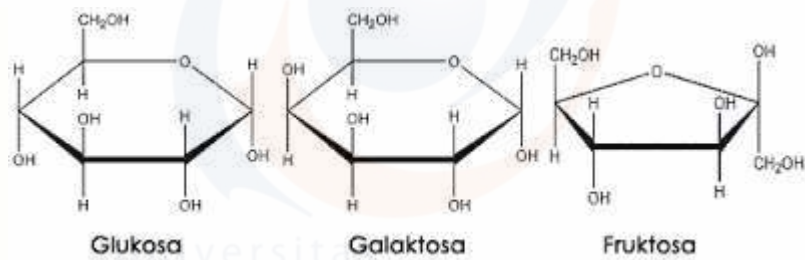
Banyak sekali makanan yang kita konsumsi mengandung senyawa karbohidrat. Rumus umum karbohidrat yaitu $C_n(H_2O)_m$, senyawa glukosa memiliki rumus senyawa $C_6H_{12}O_6$, sukrosa $C_{12}H_{22}O_{11}$, selulosa $(C_6H_{10}O_5)_n$ dan masih banyak senyawa karbohidrat lainnya.

Karbohidrat diklasifikasikan sebagai berikut:

a. Monosakarida

Terdiri atas 3-6 atom C dan zat ini tidak dapat lagi dihidrolisis oleh larutan asam dalam air menjadi karbohidrat yang lebih sederhana. Berbagai macam monosakarida dengan jumlah atom C berbeda-beda, antara lain triosa (C_3), tetrosa (C_4), pentosa (C_5), heksosa (C_6), heptosa (C_7).

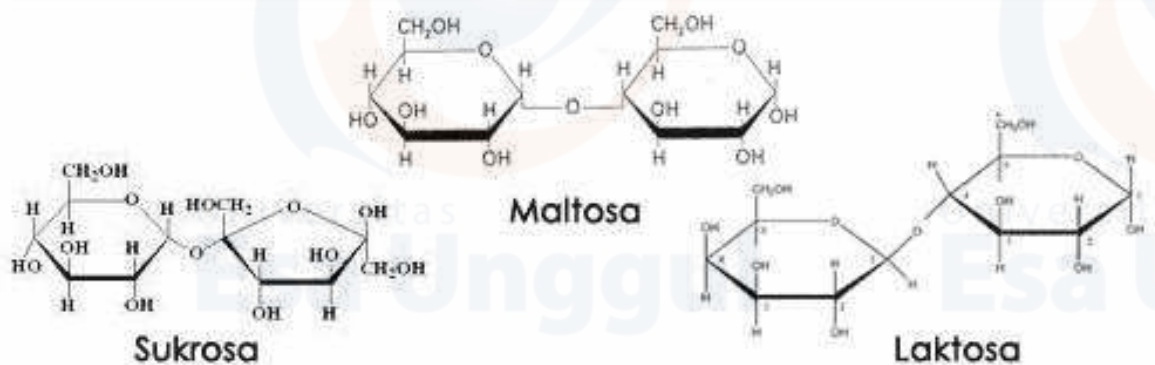
Senyawa golongan triosa antara lain Gliserosa, Gliseraldehid, Dihidroksi aseton. Senyawa golongan tetrosa antara lain threosa, Eritrosa, dan xylulosa, Senyawa pentosa meliputi Lyxosa, Xilosa, Arabinosa, Ribosa, dan Ribulosa. Senyawa Hexosa antara lain Galaktosa, Glukosa, Mannosa, fruktosa, dan senyawa heptosa meliputi sedoheptulosa.



Gambar 1. Struktur senyawa monosakarida

b. Disakarida

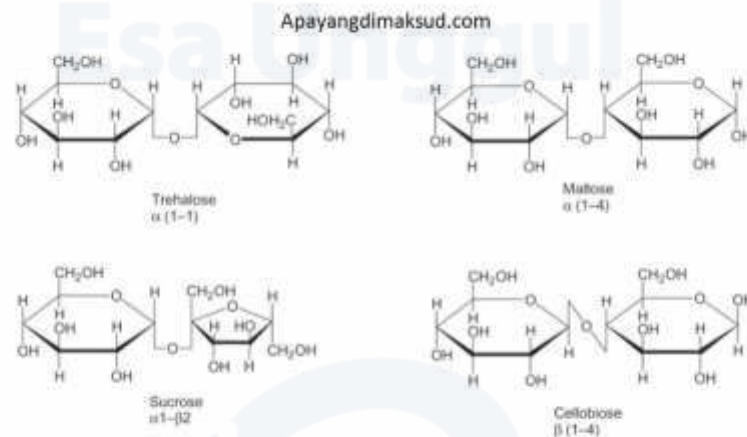
Merupakan senyawa yang terbentuk dari 2 molekul monosakarida yg sejenis atau tidak sejenis. Senyawa disakarida dapat dihidrolisis oleh larutan asam dalam air sehingga terurai menjadi 2 molekul monosakarida. Senyawa disakarida yang terdiri dari 2 monosakarida yaitu senyawa sukrosa yang terdiri dari glukosa dan fruktosa (C 1-2), senyawa maltosa terdiri dari 2 glukosa pada rantai C 1-4, sedangkan senyawa trehalosa terdiri dari 2 glukosa pada rantai C1-1. Senyawa laktosa terdiri dari glukosa dan galaktosa pada rantai C1-4.



Gambar 2. Struktur senyawa disakarida

c. Oligosakarida

Merupakan senyawa yang terdiri dari gabungan 3 sampai 6 senyawa monosakarida misalnya maltotriosa.

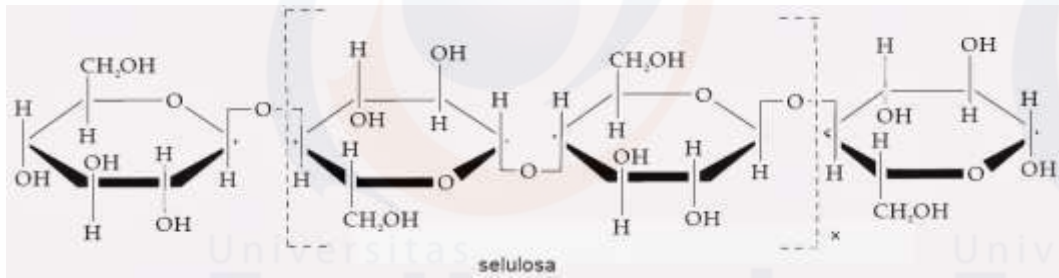


Gambar 3. Struktur senyawa oligosakarida

d. Polisakarida

Merupakan senyawa yang terdiri dari gabungan molekul-molekul monosakarida yang banyak jumlahnya, senyawa ini bisa dihidrolisis menjadi banyak molekul monosakarida. Polisakarida merupakan jenis karbohidrat yang terdiri dari lebih 6 monosakarida dengan rantai lurus/cabang.

Macam-macam polisakarida yaitu Amilum/tepung, glikogen, inulin (merupakan senyawa pati pada akar/umbi tumbuhan tertentu), dekstrin (hasil hidrolisis pati), selulosa (serat tumbuhan), kitin (polisakarida invertebrata), glikosaminoglikan (penyusun jaringan misalnya tulang, elastin, kolagen), glikoprotein (cairan tubuh dan jaringan).



Gambar 4. Struktur senyawa polisakarida

3. Proses metabolisme karbohidrat

Metabolisme memiliki empat fungsi spesifik, yaitu:

1. Untuk memperoleh energi kimia dari degradasi sari makanan yang kaya energi dari lingkungan atau dari energi solar.
2. Untuk mengubah molekul nutrisi menjadi prekursor unit pembangun bagi makromolekul nutrisi menjadi prekursor unit pembangun makromolekul sel.
3. Untuk menggabungkan unit-unit pembangun ini menjadi protein, asam nukleat, lipid, polisakarida, dan komponen sel lainnya.
4. Untuk membentuk dan mendegradasi biomolekul yang diperlukan di dalam fungsi khusus sel.

Fungsi Karbohidrat Selain sebagai sumber energi, karbohidrat juga berfungsi sebagai cadangan makanan, pemberi rasa manis pada makanan, membantu pengeluaran feses dengan cara mengatur peristaltik usus, penghemat protein karena bila karbohidrat makanan terpenuhi, protein terutama akan digunakan sebagai zat pembangun. Karbohidrat juga berfungsi sebagai pengatur metabolisme lemak karena karbohidrat mampu mencegah oksidasi lemak yang tidak sempurna.

Metabolisme merupakan reaksi dalam sel yang dikatalisis oleh enzim-enzim. Lebih jauh, metabolisme bukanlah suatu proses acak melainkan sangat terintegrasi dan terkoordinasi. Mempunyai tujuan dan mencakup berbagai kerjasama banyak sistem multi enzim. Faktor ini dapat dilihat dari visi makro dan mikroekologi di mana reaksi tersebut berlangsung.

Proses metabolisme karbohidrat meliputi proses:

- a. Glikolisis: proses metabolisme glukosa menjadi piruvat (aerob) dan menghasilkan energi (8 ATP) atau laktat (anerob) menghasilkan (2 ATP) di dalam plasma sel
- b. Glikogenesis: proses perubahan glukosa menjadi glikogen terjadi dalam organ hati yang berfungsi mempertahankan kadar gula darah. Proses glikogenesis terjadi pada jaringan Otot untuk menyediakan energi bagi otot
- c. Glikogenolisis: adalah proses perubahan glikogen menjadi glukosa, merupakan proses kebalikan dari glikogenesis
- d. gluconeogenesis: merupakan pemecahan senyawa non-karbohidrat (piruvat, asam laktat, gliserol, asam amino glukogenik) menjadi glukosa

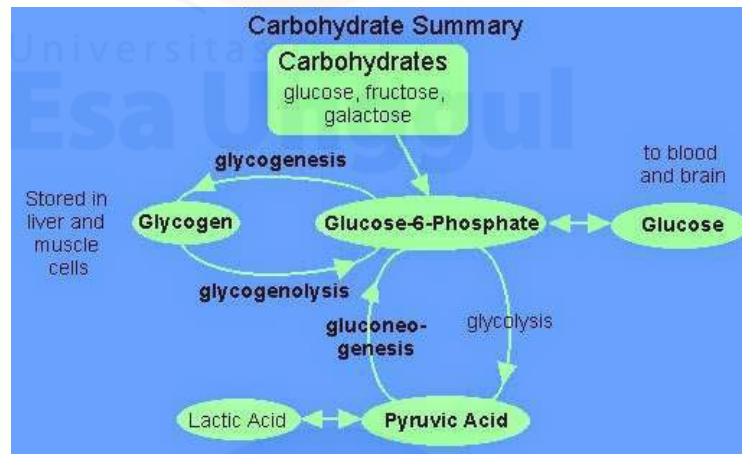
Kebutuhan akan glukosa di dalam semua jaringan tubuh adalah minimal, dan sebagian (misal otak serta eritrosit) memang memerlukan glukosa dalam jumlah besar. Kalau suatu otot mengadakan kontraksi dalam media anaerob, karena kontraksi otot terus menerus, maka glikogen akan habis. NADH akan dioksidasi kembali melalui proses reduksi piruvat menjadi laktat sebagai produk proses anaerob. Sebagian besar otot manusia menghasilkan laktat bila bekerja berat, walaupun peredaran darahnya tidak terganggu dan penggunaan oksigen sangat besar karena serat otot putih sedikit memiliki mitokondria sehingga akan membentuk banyak laktat.

Jika oksigen terpenuhi maka terjadi proses aerob dan terdapat glikogen sehingga laktat menghilang dan piruvat menjadi produk glikolisis. Glikolisis yang berlangsung dalam keadaan aerob, akan menghasilkan energi dari hasil oksidasi molekul glukosa.

Proses glukoneogenesis merupakan proses pembentukan glukosa dari senyawa-senyawa bukan karbon dengan bantuan enzim glukosa 6-phosphatase pada hati dan ginjal. Pada jaringan adiposa dan otot menggunakan enzim heksokinase dan glukokinase membentuk glukosa 6-phosphat dari asam piruvat.

Mekanisme glukoneogenesis dipakai untuk membersihkan berbagai produk metabolisme jaringan dalam darah, misal laktat yang dihasilkan oleh otot serta eritrosit dan gliserol yang dihasilkan oleh adiposa. Laktat yang terbentuk pada kerja yang berat akan dioksidasi menjadi glukosa atau jika persediaan glukosa masih cukup, akan diubah menjadi lemak.

Bagi tubuh lemak merupakan bahan bakar yang ditimbun dalam jangka waktu lama, tetapi seperti glikogen dan zat pati hanya merupakan cadangan bahan bakar sementara/singkat bila keadaan kekurangan oksigen.



Gambar 5. Siklus metabolisme karbohidrat

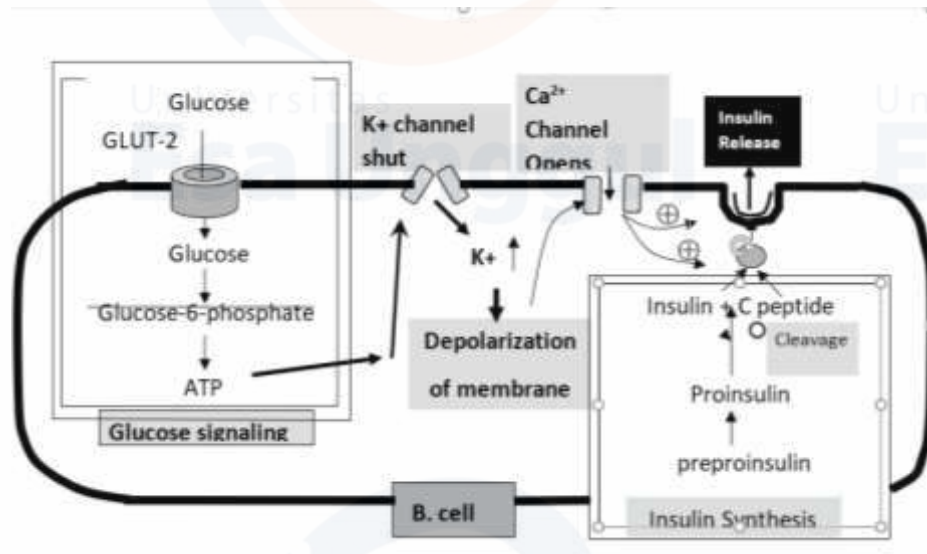
5. Peranan Sekresi Insulin dalam metabolisme karbohidrat

Insulin merupakan hormon yang terdiri dari rangkaian asam amino, dihasilkan oleh sel beta pankreas. Dalam keadaan normal, insulin disintesis dan disekresikan kedalam untuk regulasi glukosa darah. Regulasi glukosa darah diatur bersama hormone glukagon yang disekresikan sel alfa pankreas.

Sintesis insulin dimulai dalam bentuk preproinsulin (*precursor* hormon insulin) pada retikulum endoplasma sel beta. Dengan bantuan enzim peptidase, preproinsulin mengalami pemecahan sehingga terbentuk proinsulin. dengan bantuan enzim peptidase, proinsulin diurai menjadi insulin dan peptida-C (*C-peptide*) dan siap disekresikan.

Kadar glukosa darah yang meningkat akan merangsang sel beta memproduksi insulin. Disamping glukosa, beberapa jenis asam amino dan obat-obatan, dapat merangsang sel beta. Tahapan sekresi insulin adalah sebagai berikut; tahap pertama glukosa masuk ke dalam membrane sel yang diangkut oleh senyawa *Glucose transporter* (GLUT) yang mampu masuk ke dalam sel jaringan tubuh. Molekul glukosa mengalami glikolisis dan fosforilasi didalam sel dan kemudian membebaskan molekul ATP. Molekul ATP berperan mengaktifkan penutupan *K channel* pada membran sel, sehingga ion K tidak dapat keluar dari dalam sel dan terjadi depolarisasi membran sel. Depolarisasi membran sel

menyebabkan *Ca channel* terbuka, sehingga ion Ca masuk dan terjadi peningkatan kadar ion Ca .

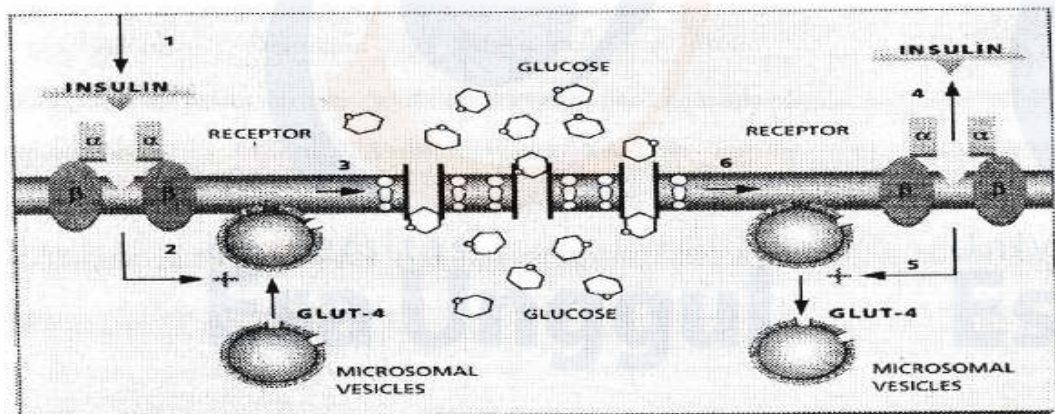


Gambar 6. Alur stimulasi insulin terhadap glukosa

Aksi Insulin

Insulin mempunyai fungsi penting pada berbagai proses metabolisme dalam tubuh terutama metabolisme karbohidrat. Hormon ini sangat krusial perannya dalam proses utilisasi glukosa oleh hampir seluruh jaringan tubuh, terutama pada otot, lemak, dan hepar. Pada jaringan perifer seperti jaringan otot dan lemak, insulin berikatan dengan sejenis reseptor (*insulin receptor substrate* = IRS) yang terdapat pada membran sel tersebut. Ikatan antara insulin dan reseptor akan menghasilkan semacam sinyal yang berguna bagi proses regulasi atau metabolisme glukosa didalam sel otot dan lemak, meskipun mekanisme kerja yang sesungguhnya belum begitu jelas.

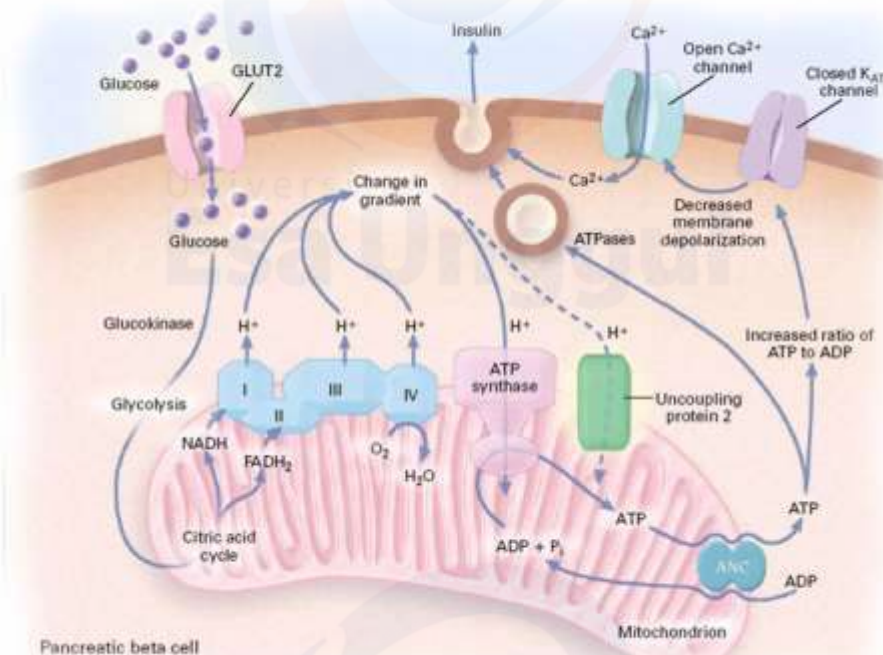
Setelah berikatan, transduksi sinyal berperan dalam meningkatkan kuantitas GLUT-4 (*glucose transporter-4*) dan selanjutnya juga pada mendorong penempatannya pada membran sel. Proses sintesis dan translokasi GLUT-4 inilah yang bekerja memasukkan glukosa dari ekstra ke intrasel untuk selanjutnya mengalami metabolisme. Untuk mendapatkan proses metabolisme glukosa normal, selain diperlukan mekanisme serta dinamika sekresi yang normal, dibutuhkan pula aksi insulin yang berlangsung normal. Rendahnya sensitivitas atau tingginya resistensi jaringan tubuh terhadap insulin merupakan salah satu faktor etiologi terjadinya diabetes, khususnya diabetes tipe 2.



Gambar 7. Metabolisme glukosa dan insulin

1. *binding* ke reseptor, 2. translokasi GLUT 4 ke membran sel, 3. transportasi glukosa meningkat, 4. disosiasi insulin dari reseptor, 5. GLUT 4 kembali menjauhi membran, 6. kembali kesuasana semula.

Baik atau buruknya regulasi glukosa darah tidak hanya berkaitan dengan metabolisme glukosa di jaringan perifer, tapi juga di jaringan hepar dimana GLUT-2 berfungsi sebagai kendaraan pengangkut glukosa melewati membrana sel kedalam sel. Dalam hal inilah jaringan hepar ikut berperan dalam mengatur homeostasis glukosa tubuh. Peninggian kadar glukosa darah puasa, lebih ditentukan oleh peningkatan produksi glukosa secara endogen yang berasal dari proses glukoneogenesis dan glikogenolisis di jaringan hepar. Kedua proses ini berlangsung secara normal pada orang sehat karena dikontrol oleh hormon insulin. Manakala jaringan (hepar) resisten terhadap insulin, maka efek inhibisi hormon tersebut terhadap mekanisme produksi glukosa endogen secara berlebihan menjadi tidak lagi optimal. Semakin tinggi tingkat resistensi insulin, semakin rendah kemampuan inhibisinya terhadap proses glikogenolisis dan glukoneogenesis, dan semakin tinggi tingkat produksi glukosa dari hepar.



Gambar 8. Stimulasi produksi insulin oleh glukosa pada sel pankreas

Pelepasan insulin diregulasi oleh adanya glukosa, keberadaan asam amino dan beberapa hormon gastrointestinal (glukagon, sekretin, gastrin, *glucose-dependent insulin-releasing peptide*/GIP, dan *cholecystokinin*/CCK). Secara molekuler proses pelepasan insulin dari sel beta pankreas diawali uptake glukosa oleh sel beta pankreas yang dimediasi oleh glukosa transporter *GLUT2*. Kemudian glukosa akan mengalami glikolisis dan *citric acid cycle* dengan bantuan enzim glukokinase, sehingga melepaskan NADH dan FADH₂ di dalam mitokondria, yang akan mendonorkan elektronnya pada *mitochondrial electron-transport chain*. Tahap selanjutnya akan terjadi pengeluaran proton oleh kompleks I, III, dan IV yang akan menyebabkan perubahan gradien elektrokimia pada sel beta pankreas. Perubahan gradien yang terlalu tinggi akan memicu pemasukan kembali proton ke dalam mitokondria melalui ATP sintetase dan uncoupling protein 2. Jalur ATP sintetase akan menyebabkan diproduksi ATP dengan adanya ADP dan fosfat inorganik, sedangkan jalur *uncoupling* protein 2 akan menghasikan pelepasan energi berupa panas. Peningkatan ATP dan ADP akan menghambat *ATP-sensitive K⁺ channel* sehingga kanal akan tertutup dan terjadi depolarisasi dari membran plasma. Depolarisasi membran mengakibatkan terbukanya kanal Ca²⁺,

sehingga terjadi transport Ca^{2+} dari luar sel ke dalam sel (peningkatan kadar Ca^{2+} intraseluler). Pada akhirnya konsentrasi Ca^{2+} intrasel yang tinggi akan memicu *release* insulin dari sel beta pankreas.

Efek Metabolisme dari Insulin

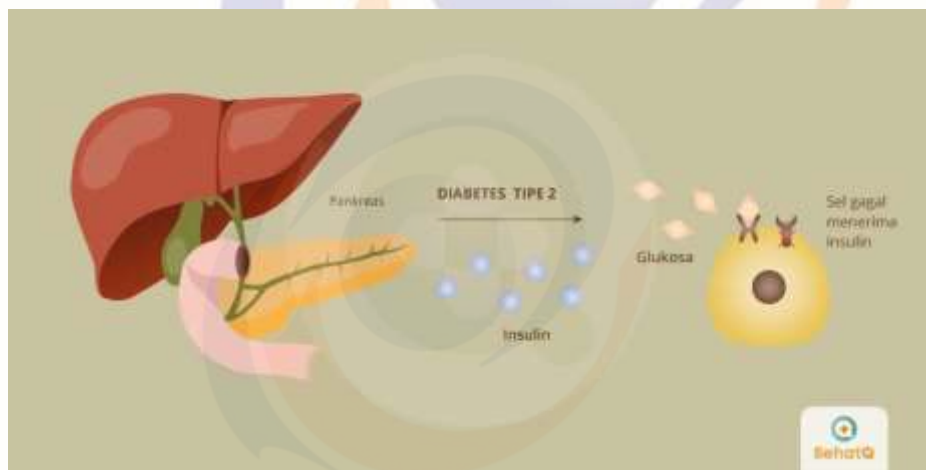
Gangguan, baik dari produksi maupun aksi insulin, menyebabkan gangguan pada metabolisme glukosa, dengan berbagai dampak yang ditimbulkannya. Pada dasarnya ini bermula dari hambatan dalam utilisasi glukosa yang kemudian diikuti oleh peningkatan kadar glukosa darah. Secara klinis, gangguan tersebut dikenal sebagai gejala diabetes melitus. Pada diabetes melitus tipe 2 (DMT2), yakni jenis diabetes yang paling sering ditemukan, gangguan metabolisme glukosa disebabkan oleh dua faktor utama yakni tidak adekuatnya sekresi insulin (defisiensi insulin) dan kurang sensitifnya jaringan tubuh terhadap insulin (resistensi insulin), disertai oleh faktor lingkungan (*environment*). Sedangkan pada diabetes tipe 1 (DMT1), gangguan tersebut murni disebabkan defisiensi insulin secara absolut.



Gambar 9. Pankreas tidak dapat menghasilkan insulin pada diabetes tipe 1

Gangguan metabolisme glukosa yang terjadi, diawali oleh kelainan pada dinamika sekresi insulin berupa gangguan pada fase 1 sekresi insulin yang tidak sesuai kebutuhan (inadekuat). Defisiensi insulin ini secara langsung menimbulkan dampak buruk terhadap homeostasis glukosa darah. Yang pertama terjadi adalah hiperglikemia akut pascaprandial (HAP) yakni peningkatan kadar glukosa darah segera (10-30 menit) setelah beban glukosa (makan atau minum).

Kelainan berupa disfungsi sel beta dan resistensi insulin merupakan faktor etiologi yang bersifat bawaan (genetik). Secara klinis, perjalanan penyakit ini bersifat progressif dan cenderung melibatkan pula gangguan metabolisme lemak ataupun protein. Peningkatan kadar glukosa darah oleh karena utilisasi yang tidak berlangsung sempurna pada gilirannya secara klinis sering memunculkan abnormalitas dari kadar lipid darah. Untuk mendapatkan kadar glukosa yang normal dalam darah diperlukan obat-obatan yang dapat merangsang sel beta untuk peningkatan sekresi insulin (*insulin secretagogue*) atau bila diperlukan secara substitusi insulin, disamping obat-obatan yang berkhasiat menurunkan resistensi insulin (*insulin sensitizer*).



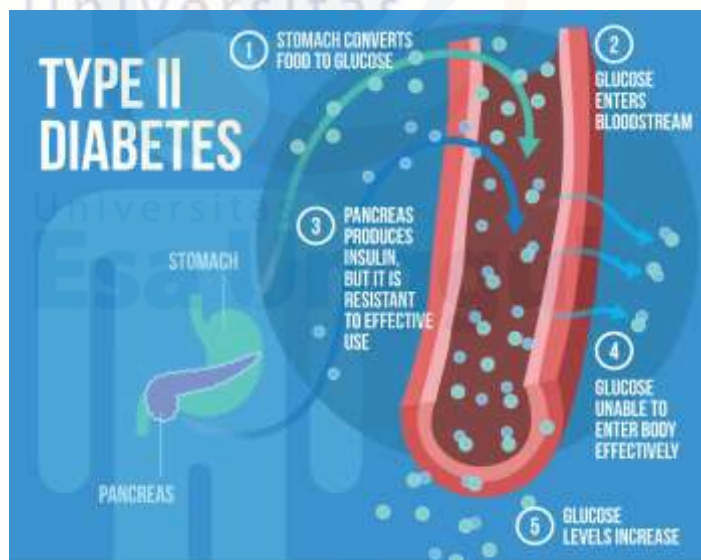
Gambar 10. Sel resisten terhadap insulin pada penderita diabetes

Keadaan hiperglikemia yang terjadi, baik secara kronis pada tahap diabetes, atau hiperglikemia akut postprandial yang terjadi berulang kali setiap hari memberi dampak buruk terhadap jaringan yang secara jangka panjang menimbulkan komplikasi kronis dari diabetes. Tingginya kadar glukosa darah (*glucotoxicity*) yang diikuti pula oleh dislipidemia (*lipotoxicity*) bertanggung jawab terhadap kerusakan jaringan baik secara langsung melalui stres oksidatif, dan proses glikosilasi yang meluas.

Sejak masa resistensi insulin mulai dominan sebagai penyebab hiperglikemia maupun berbagai kerusakan jaringan merupakan tahap awal DMT2, meskipun dengan kadar insulin serum yang cukup tinggi. Kerusakan jaringan yang terjadi, terutama mikrovaskular, meningkat secara tajam pada tahap diabetes, sedangkan gangguan makrovaskular telah muncul semenjak prediabetes. Semakin tingginya tingkat resistensi insulin dapat terlihat pula dari peningkatan

kadar glukosa darah puasa maupun postprandial. Sejalan dengan itu, pada hepar semakin tinggi tingkat resistensi insulin, semakin rendah kemampuan inhibisinya terhadap proses glikogenolisis dan glukoneogenesis, menyebabkan semakin tinggi pula tingkat produksi glukosa dari hepar.

Jadi, dapat disimpulkan perjalanan penyakit DMT2, pada awalnya ditentukan oleh kinerja fase 1 yang kemudian memberi dampak negatif terhadap kinerja fase 2, dan berakibat langsung terhadap peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia). Hiperglikemia terjadi tidak hanya disebabkan oleh gangguan sekresi insulin (defisiensi insulin), tapi pada saat bersamaan juga oleh rendahnya respons jaringan tubuh terhadap insulin (resistensi insulin). Gangguan atau pengaruh lingkungan seperti gaya hidup atau obesitas akan mempercepat progresivitas perjalanan penyakit. Gangguan metabolisme glukosa akan berlanjut pada gangguan metabolisme lemak dan protein serta proses kerusakan berbagai jaringan tubuh. Rangkaian kelainan yang dilatarbelakangi oleh resistensi insulin, selain daripada intoleransi terhadap glukosa beserta berbagai akibatnya, sering menimbulkan kumpulan gejala yang dinamakan sindroma metabolik.



Gambar 11. Intake dan uptake glukosa pada penderita diabetes

REFERENSI:

Joeliantina A. 2014. Pemeliharaan Kadar Glukosa Darah. Jurnal Keperawatan. Vol. Vii (1):

49-53

Brunner and Suddarth's, 2002. Buku Ajar Keperawatan Medikal Bedah, Edisi 8. Vol. 2, Jakarta: EGC.

Ganong William F, 1999. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran, Edisi 17. Jakarta: EGC

Marks Dawn B, Marks Allan D, Smith Colleen M, 2000. Biokimia kedokteran dasar, sebuah pendekatan klinis, Edisi Bahasa Indonesia oleh: Bram U. Pendit, Jakarta: EGC

Murray Robert K, Granner Daryl K, Mayes Peter A, Rodwell Victor W, 2003. Biokimia Harper, Edisi 25, Jakarta: EGC

Triplitt Curtis L, 2012. Examining The Mechanism of Glucose Regulation, The American Journ



MODUL MATA KULIAH NUTRIGENETIKA DAN NUTRIGENOMIKA
(IBP 631)

Topik :

Metabolisme Lipid dan lipoprotein

DISUSUN OLEH :

Dr. TITTA NOVIANTI, S.Si., M.Biomed.

UNIVERSITAS ESA UNGGUL

2020

Metabolisme lipid dan lipoprotein

A. Kemampuan Akhir Yang Diharapkan

Setelah mempelajari modul ini, diharapkan mahasiswa mampu :

1. Mengetahui proses metabolisme lipid dan lipoprotein
2. Menganalisis Tujuan metabolisme lipid dan lipoprotein

B. Uraian

1. Pendahuluan

Lipid atau lemak merupakan suatu zat yang kaya akan energi, dan berfungsi sebagai sumber energi utama untuk proses metabolisme tubuh. Lemak dalam tubuh bersumber dari makanan dan hasil produksi dari organ hati, yang disimpan dalam sel-sel lemak sebagai cadangan energi. Lemak secara umum memiliki fungsi sebagai sumber energi, pelindung organ tubuh, pembentukan sel, sumber asam lemak esensial, pelarut vitamin, menghemat protein, memberi rasa kenyang dan kelezatan, sebagai pelumas, dan memelihara suhu tubuh. Lemak yang penting bagi tubuh antara lain fosfolipid, trigliserida, kolesterol dan asam lemak. Hati merupakan pusat metabolisme lipid yang bertanggung jawab dalam pengaturan kadar lipid dalam tubuh.



Gambar 1 Makanan yang mengandung lipid atau lemak

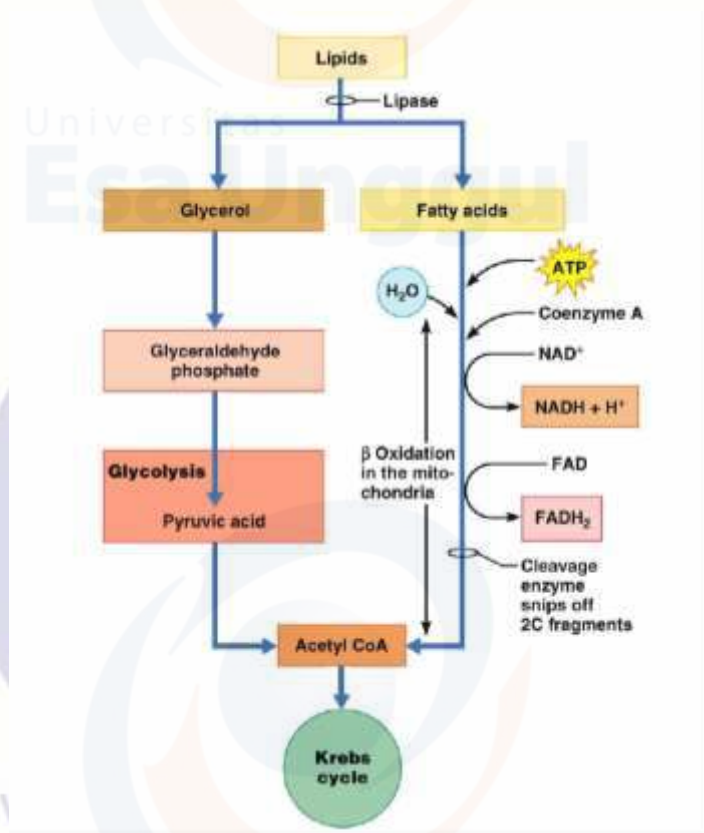
Sebagai bahan cadangan penghasil energi, untuk disimpan dalam tubuh, sewaktu-waktu dapat diubah-ubah menjadi energi pada saat tubuh kekurangan sumber energi, untuk keperluan ini lipida disimpan terutama sebagai trigliserida dan juga fosfolipid. Untuk menghasilkan energi

trigliserida terlebih dahulu harus dihidrolisis (peristiwa lipolisis) untuk membebaskan asam-asam lemak selanjutnya akan dioksidasi.

Triglycerida merupakan bentuk lemak yang disimpan untuk energi dan merupakan bentuk paling banyak dalam bahan makanan dan jaringan. Sejumlah karbohidrat yang dimakan diubah menjadi triglycerida kemudian disimpan dan digunakan sebagai triglycerida untuk energi. Jadi lebih dari setengah keseluruhan energi yang digunakan oleh sel disuplai asam lemak yang berasal dari triglycerida atau secara tidak langsung dari karbohidrat. Triglycerida yang digunakan untuk energi berasal dari makanan atau lemak yang disimpan dalam jaringan lemak.

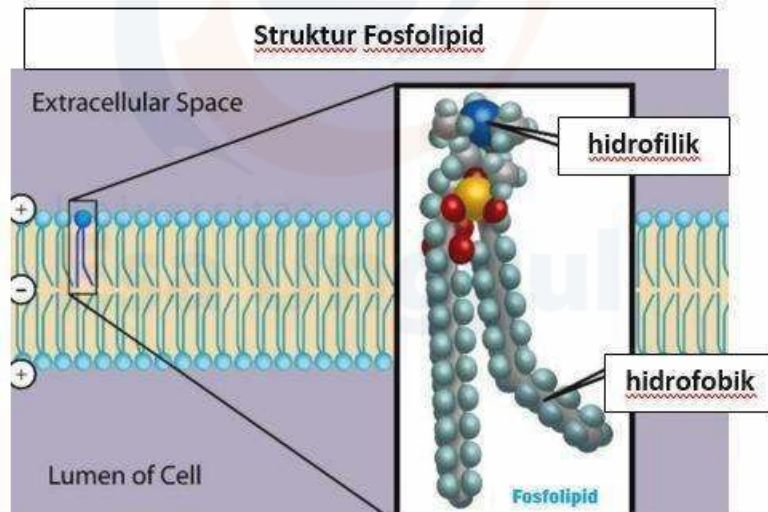
Tahap pertama dalam penggunaan triglycerida untuk energi adalah hidrolisis dari triglycerida menjadi asam lemak dan gliserol. Triglycerida dari makanan di katabolisme oleh enzim lipoprotein lipase yang terletak dalam endotel kapiler yang memecah triglycerida yang ada dalam darah menjadi asam lemak dan glycerol yang akan disusun kembali menjadi lemak baru dalam sel lemak. Triglycerida yang disimpan dalam jaringan lemak di katabolisme oleh hormon sensitive lipase yang terdapat dalam jaringan lemak dan mengkatalisis = cadangan triglyceride menjadi asam lemak dan gliserol. Kemudian asam lemak dan gliserol ditranspor ke jaringan aktif dimana keduanya dioksidasi dan menghasilkan energi. Gliserol sewaktu memasuki jaringan aktif segera diubah menjadi gliserol 3 fosfat yang memasuki jalur glikolitik untuk pemecahan glukosa untuk menghasilkan energi. Sedangkan asam lemak sebelumnya melalui proses beta oksidasi menghasilkan acetyl coA yang masuk ke siklus krebs dan menghasilkan energy.

Asam-asam lemak diaktifkan menjadi asil koA oleh enzim asil koA sintetase dengan memakai ATP dan koA. Dua molekul asil koA bergabung dengan gliserol 3 fosfat untuk membentuk 1,2 diasilgliserol fosfat (fosfatidat) yang terjadi melalui 2 tingkatan yaitu lisofosfatidat yang dikatalisis oleh gliserol 3 fosfat asiltransferase dan kemudian oleh 1 asil gliserol 3 fosfat asiltransferase. Fosfatidat dikonversi oleh fosfatidat fosfahidrolase menjadi 1,2 diasil gliserol. Dalam mukosa usus jalan monoasil gliserol ada dimana monoasil gliserol dikonversi menjadi 1,2 diasilgliserol. Kemudian asil koA berikut diesterifikasi dengan diasil gliserol membentuk triasil gliserol yang dikatalisis oleh diasil gliserol asil transferase. Bila karbohidrat yang memasuki tubuh melebihi yang dipakai sebagai energi atau disimpan dalam bentuk glikogen, maka kelebihan karbohidrat tersebut diubah menjadi triglycerida dan disimpan dalam jaringan adiposa. Kebanyakan sintesis triglycerida terjadi dihati dan sejumlah kecil didalam jaringan adiposa. Mula-mula karbohidrat dikonversi menjadi asetil koA yang terjadi selama pemecahan glukosa pada sistem glikolisis. Kemudian asetil koA diubah menjadi asam lemak malonil koA dan NADPH sebagai perantara utama dalam proses polimerisasi.



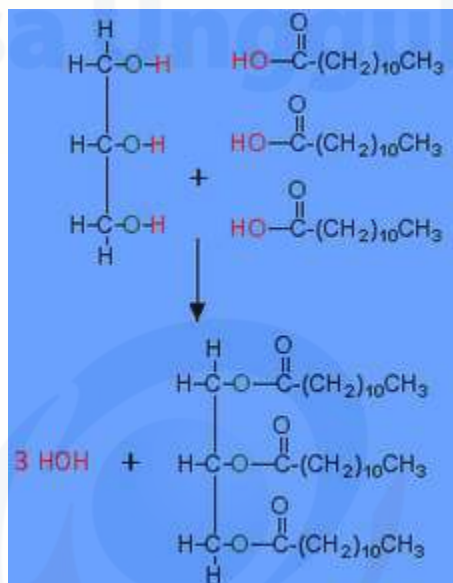
Gambar 2. Metabolisme lipid dan karbohidrat

Fosfolipid merupakan senyawa lemak yang mengandung gugus fosfat, antara lain: lecithin, cephalin, sphingosin, dan sphingomyelin. Fosfolipid termasuk dalam lipid polar yang merupakan komponen utama dari semua membran biologis. Kadar fosfolipid plasma mengalami peningkatan bersamaan dengan peningkatan kadar kolesterol plasma.



Gambar 3. Struktur Fosfolipid yang memiliki struktur hidrofilik dan hidrofobik

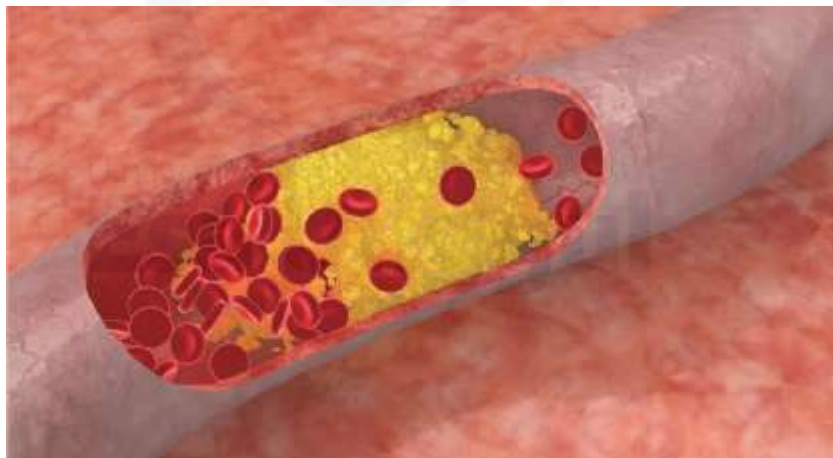
Trigliserida terbentuk dari 3 asam lemak dan gliserol. Trigliserida adalah salah satu bentuk lemak yang diserap oleh usus setelah mengalami hidrolisis. Trigliserida yang masuk ke dalam plasma dalam 2 bentuk yaitu sebagai kilomikron dari usus dan sebagai VLDL (very low density lipoprotein) yang dibentuk oleh hati dengan bantuan insulin. Trigliserida di dalam jaringan pembuluh darah, otot, dan jaringan lemak dihidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase menjadi gliserol dan asam lemak sebagai sumber energi. Sisa hidrolisis trigliserida dimetabolisme menjadi LDL oleh hati.



Gambar 4. Struktur senyawa trigliserida

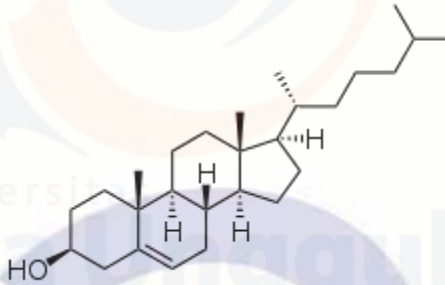
Gliserida adalah lipid (lemak) yang mengandung gliserol yang muncul secara alami sebagai lemak dan minyak lemak. Gliserida dibentuk secara kolektif oleh gliserol dan 1-3 asam lemak, gliserol adalah senyawa poliol yang memiliki 3 gugus -OH. Gugus -OH ini akan membentuk monogliserida, digliserida, dan trigliserida. Dengan kata lain, trigliserida atau lemak darah adalah sel lemak di dalam tubuh yang dibawa oleh darah dan berasal dari makanan yang dikonsumsi (terutama berasal dari makanan dengan karbohidrat tinggi). Kelebihan kalori di dalam tubuh akan diubah menjadi trigliserida dan sel lemak lainnya di tubuh. Kelebihan kalori secara terus-menerus akan membuat trigliserida menjadi tinggi (hipertrigliseridemia).

Trigliserida dan kolesterol merupakan 2 jenis lipid (lemak) yang ada di dalam darah dan tidak dapat larut di dalam darah, protein membantu kedua jenis lemak ini untuk mengalir ke seluruh bagian tubuh. Trigliserida berfungsi untuk menyimpan kalori yang tidak digunakan dan memberi energi pada tubuh, sedangkan kolesterol berfungsi untuk membangun sel dan hormon tertentu. Memiliki kadar trigliserida yang tinggi dalam darah dapat meningkatkan risiko penyakit jantung. Tetapi dengan melakukan pola hidup sehat dan dengan menjaga pola makan seimbang, akan dapat membantu menurunkan trigliserida.



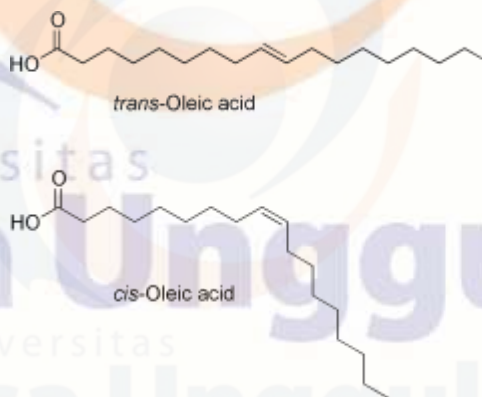
Gambar 4. Trigliserida dalam pembuluh darah

Kolesterol memiliki struktur kimia dasar berupa steroid, hasil dari metabolisme makanan yang bersumber dari hewan seperti kuning telur, otak, daging dan hati. Kolesterol adalah lemak tubuh dan merupakan komponen utama selaput sel otak dan saraf. Kolesterol sangat diperlukan untuk metabolisme tubuh yaitu bahan pembentuk dinding sel, membuat asam empedu, membuat vitamin D, dan sebagai bahan pembuat hormon.



Gambar 5. Struktur senyawa kolesterol

Asam lemak merupakan asam monokarboksilat rantai panjang. Dua macam asam lemak yaitu asam lemak jenuh (saturated fatty acid) yang tidak memiliki ikatan rangkap, sedangkan asam lemak tak jenuh (unsaturated fatty acid) merupakan asam lemak yang memiliki satu atau lebih ikatan rangkap.



Gambar 6. Struktur senyawa kolesterol

2. Metabolisme Lipid

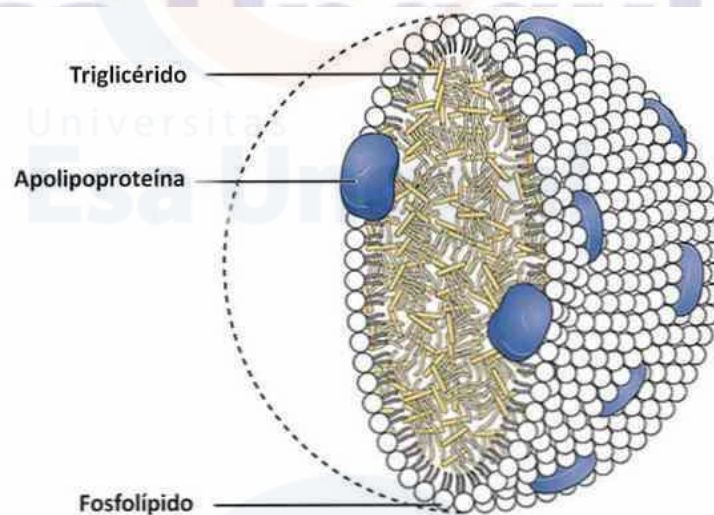
Metabolisme lipid terdiri dari jalur eksogen, endogen (berhubungan dengan metabolisme lipoprotein) dan jalur reverse cholesterol transport berhubungan dengan metabolisme HDL. Makanan berlemak yang dikonsumsi terdiri atas trigliserida dan kolesterol. Trigliserida dan kolesterol dalam usus halus akan diserap ke dalam enterosit mukosa usus halus. Trigliserida akan diserap sebagai asam lemak bebas sedangkan kolesterol tetap diserap sebagai kolesterol.

Usus halus akan mengubah asam lemak bebas menjadi trigliserida, sedangkan kolesterol mengalami esterifikasi menjadi kolesterol ester. Kolesterol dan trigliserida bersama fosfolipid dan apolipoprotein akan membentuk partikel besar lipoprotein, yang disebut kilomikron. Kilomikron akan membawa lipoprotein ke dalam aliran darah. Trigliserida dalam kilomikron mengalami

penguraian oleh enzim lipoprotein lipase yang berasal dari endotel, sehingga terbentuk asam lemak bebas (free fatty acid) dan kilomikron remnant.

Asam lemak bebas dapat disimpan sebagai trigliserida kembali di jaringan lemak (adiposa), apabila terdapat dalam jumlah yang banyak sebagian akan diambil oleh hati menjadi bahan untuk pembentukan trigliserida di hati. Tubuh yang membutuhkan energi dari lemak, trigliserida akan pecah menjadi asam lemak dan gliserol, untuk ditransportasikan menuju sel-sel untuk dioksidasi menjadi energi. Lemak jaringan hasil dari proses pemecahan asam lemak dan gliserol dinamakan lipolisis. Asam lemak tersebut ditransportasikan oleh albumin ke jaringan yang memerlukan asam lemak dan disebut sebagai asam lemak bebas.

Kilomikron remnant akan dimetabolisme dalam hati sehingga menghasilkan kolesterol bebas. Kolesterol yang mencapai organ hati sebagian di ubah menjadi asam empedu, yang akan dikeluarkan ke dalam usus, berfungsi seperti detergen dan membantu proses penyerapan lemak dari makanan. Kolesterol sebagiannya dikeluarkan melalui saluran empedu tanpa dimetabolisme menjadi asam empedu, kemudian organ hati akan mendistribusikan kolesterol ke jaringan tubuh lain melalui jalur endogen. Kilomikron yang tersisa pada akhirnya dibuang dari aliran darah oleh hati. Kolesterol dapat diproduksi oleh hati dengan bantuan enzim yang disebut HMG Koenzim-A Reduktase, kemudian dikirimkan ke dalam aliran darah.



Gambar 7.

Pembentukan trigliserida dan kolesterol disintesis oleh hati diangkut secara endogen dalam bentuk very low density lipoprotein (VLDL). VLDL akan mengalami hidrolisis dalam sirkulasi oleh lipoprotein lipase yang juga menghidrolisis kilomikron menjadi Intermediate Density

Lipoprotein (IDL). Partikel IDL kemudian diambil oleh hati dan mengalami pemecahan lebih lanjut menjadi produk akhir yaitu low density lipoprotein (LDL). LDL akan diambil oleh reseptor LDL di hati dan mengalami katabolisme. LDL bertugas menghantar kolesterol ke dalam tubuh. high density lipoprotein (HDL) berasal dari hati dan usus sewaktu terjadi hidrolisis kilomikron di bawah pengaruh enzim lecithin cholesterol acyltransferase (LCAT).

Ester kolesterol akan mengalami perpindahan dari HDL kepada VLDL dan IDL sehingga dengan demikian terjadi kebalikan arah transpor kolesterol dari perifer menuju hati. HDL dilepaskan sebagai partikel kecil miskin kolesterol yang mengandung apolipoprotein (apo) A, C, E dan disebut HDL nascent. HDL nascent berasal dari usus halus dan hati, memiliki bentuk gepeng dan mengandung apolipoprotein A1. HDL nascent akan mendekati makrofag untuk mengambil kolesterol yang tersimpan di makrofag. Kolesterol yang telah diambil dari makrofag, HDL nascent merubah menjadi HDL dewasa yang berbetuk bulat.



Kolesterol dibagian dalam makrofag harus dibawa ke permukaan membran sel makrofag oleh suatu transporter yang disebut adenosine triphosphate binding cassette transporter 1 atau ABC 1. Kolesterol yang telah bebas dari sel makrofag, kolesterol bebas akan diesterifikasi menjadi kolesterol ester oleh enzim lecithin cholesterol acyltransferase (LCAT). Kolesterol ester sebagian dibawa oleh HDL yang akan mengambil dua jalur. Jalur pertama ke hati dan ditangkap oleh scavenger receptor class B type I dikenal dengan SR-B1. Jalur kedua adalah kolesterol ester dalam HDL akan dipertukarkan dengan trigliserida dari VLDL dan IDL dengan bantuan kolesterol ester transfer protein (CETP). HDL berfungsi sebagai penyerap kolesterol dari makrofag memiliki

dua jalur yaitu langsung ke hati dan jalur tidak langsung melalui VLDL dan IDL untuk membawa kolesterol kembali ke hati.

3. Metabolisme Kolesterol

Kolesterol merupakan precursor dari semua steroid lain di tubuh seperti kortikosteroid, hormon testosteron, asam empedu dan vitamin D. Kolesterol adalah produk metabolisme hewan dan karenanya terdapat dalam makanan yang berasal dari hewan seperti daging, hati, otak dan kuning telur. Sebagian besar kolesterol tubuh berasal dari sintesis (kira-kira 700 mg/hari) dan sisanya berasal dari makanan. Kebanyakan sel dalam tubuh dapat mensintesis kolesterol, walaupun sebagian besar kolesterol disintesis dalam hati. Kolesterol merupakan lipid amphipathic dan sebagai komponen esensial dari struktur membran dan lapisan luar dari lipoprotein plasma.

Kolesterol terdapat dalam jaringan dan lipoprotein plasma sebagai kolesterol bebas atau berikatan dengan asam lemak rantai panjang sebagai kolesterol ester. Jaringan kolesterol disintesis dari acetyl CoA dan dieliminasi dari tubuh sebagai kolesterol atau garam empedu lipoprotein mentransport kolesterol bebas dalam sirkulasi, agar terjadi keseimbangan kolesterol pada lipoprotein dan membran.

Low density lipoprotein (LDL) merupakan mediator dari kolesterol dan kolesterol ester masuk ke dalam jaringan. Kolesterol bebas dipindahkan dari jaringan oleh HDL dan ditransport ke hati untuk dikonversi menjadi asam empedu dalam proses yang dikenal sebagai reverse cholesterol transport. Kolesterol memegang peranan utama pada proses patologi pembentukan atherosclerosis arteri yang menyebabkan penyakit cerebro vaskuler, penyakit pembuluh darah koroner. Atherosclerosis pembuluh darah koroner berhubungan dengan ratio LDL : HDL kolesterol yang tinggi.

Sintesis kolesterol terdiri atas beberapa tahap dan acetyl CoA merupakan sumber atom karbon, sintesis kolesterol dimulai dengan pembentukan mevalonat dari acetyl CoA. Dua molekul acetyl CoA berkondensasi membentuk acetoacetyl CoA yang dikatalisis oleh enzim thiolase. Kemudian acetoacetyl CoA berkondensasi dengan molekul acetyl CoA membentuk β hydroxyl β methyl glutaryl-CoA (HMG-CoA) yang kemudian dikonversi menjadi mevalonat yang dikatalisis oleh enzim HMG-CoA reductase. HMG CoA merupakan perantara penting dalam biosintesis kolesterol. Dari mevalonat dibentuk isoprenoid dengan cara decarboxylasi (membuang CO₂). Kemudian enam unit isoprenoid berkondensasi membentuk skualan dan dari skualan dibentuk

induk steroid lanosterol dan setelah beberapa langkah termasuk pembuangan 3 gugus methyl dibentuk kolesterol.

Kolesterol dalam makanan diserap dari usus dan bersama dengan lipid lain termasuk kolesterol yang disintesis dalam usus diinkorporasikan ke dalam chylomicron dan VLDL. Setelah chylomicron melepaskan triglyserida dalam jaringan adiposa, sisa kilomikron akan membawa kolesterol ke hati. Hati juga membentuk kolesterol. Sebagian kolesterol hati dieksresikan dalam empedu dalam bentuk bebas maupun sebagai asam empedu. Sisa kolesterol akan menjadi satu dengan VLDL. VLDL yang dibentuk dihati mengangkut kolesterol ke dalam plasma.

Pada manusia kolesterol total plasma adalah sekitar 200 mg/ dl, meningkat dengan bertambahnya umur dan bervariasi diantara individu. VLDL yang mengandung kolesterol di metabolisme menjadi IDL dan LDL. LDL kemudian masuk kedalam sel jaringan ekstrahepatik dengan cara endositosis. Molekul LDL berikatan dengan reseptor pada membran sel dan interaksi ini memicu endositosis LDL. Vesikel yang mengandung LDL bergabung dengan lisosom dan enzim lisosom menghidrolisis ester-ester kolesterol yang terdapat pada inti LDL.

Kolesterol bebas yang terbentuk masuk ke sitoplasma dan menghambat sintesis kolesterol, menghambat pembentukan reseptor LDL, sebagian dirubah menjadi ester kolesterol dalam alat golgi dan berdifusi dalam membran sel. Dari membran sel, kolesterol diambil oleh HDL dan diubah menjadi ester kolesterol dan bergerak ke inti HDL, meninggalkan permukaan lipoprotein bebas untuk menerima lebih banyak kolesterol.

Kenaikan kolesterol intrasel menghambat sintesis kolesterol dalam sel dan mengurangi suplai reseptor HDL yang baru sehingga intake sel dikurangi. Sebagian dari kolesterol HDL dapat dipindahkan ke VLDL dan kilomikron dan diolah kembali. Semua kolesterol yang dibuang dari tubuh harus memasuki hati dan dieksresi dalam empedu baik sebagai kolesterol maupun sebagai asam kolat dalam garam empedu.

Banyak penyelidik mendapatkan korelasi antara kadar lipid serum dengan insidens atherosklerosis pada manusia. Dari lipid-lipid serum, kolesterol paling sering di khususkan penting dalam hubungan ini. Pada penyakit arterial dapat ditemukan kelainan seperti: kadar VLDL meninggi dengan kadar LDL kolesterol normal, kadar LDL kolesterol meninggi dengan VLDL normal, kadar VLDL dan LDL meninggi, hubungan terbalik kadar HDL dengan penyakit Jantung koroner. Beberapa ahli berpendapat hubungan yang paling prediktif adalah rasio kolesterol LDL/HDL.

4. Metabolisme Lipoprotein

Kebanyakan lemak yang kita makan berupa triglycerida dan lemak ini diserap oleh dinding usus setelah dicerna didalamnya oleh enzim lipase. Kemudian lemak tersebut diangkut oleh kilomikron ke jaringan adiposa dan otot untuk disimpan dan digunakan sebagai sumber energi. Triglycerida dalam kilomikron oleh enzim lipoprotein lipase dengan activator Apo CII dipecah menjadi asam lemak bebas dan gliserol yang kemudian dapat menembus membran sel jaringan adiposa dan otot, dan akan disintesis kembali didalamnya menjadi trigliserida. Setelah lipolisis sebagian besar triglycerida telah dihilangkan dari kilomikron, dan sisanya berubah bentuk jadi kecil dan dinamakan remnan kilomikron.

Lipoprotein merupakan gabungan molekul lipid dan protein yang disintesis di dalam hati. Lipid plasma disintesis agar dapat diangkut dalam sirkulasi, maka susunan molekul lipid tersebut perlu dimodifikasi, yaitu dalam bentuk lipoprotein yang bersifat larut dalam air. Lipoprotein pada tubuh manusia dapat dibedakan 5 jenis lipoprotein, yaitu HDL sebagai pengangkut kolesterol yang terlibat dalam metabolisme VLDL dan kilomikron. VLDL mengeluarkan trigliserida dan lemak-lemak lain yang disintesis di hati menuju jaringan sel. LDL merupakan tahap akhir katabolisme VLDL, trigliserida telah dikeluarkan dan kilomikron yang berasal dari penyerapan trigliserida di usus. LDL merupakan lipoprotein yang mengangkut kolesterol terbesar untuk diedarkan ke seluruh jaringan tubuh dan pembuluh darah. LDL sering disebut kolesterol jahat karena efeknya yang aterogenik (mudah melekat pada dinding pembuluh darah), sehingga dapat menyebabkan penumpukan lemak dan penyempitan pembuluh darah (aterosklerosis).

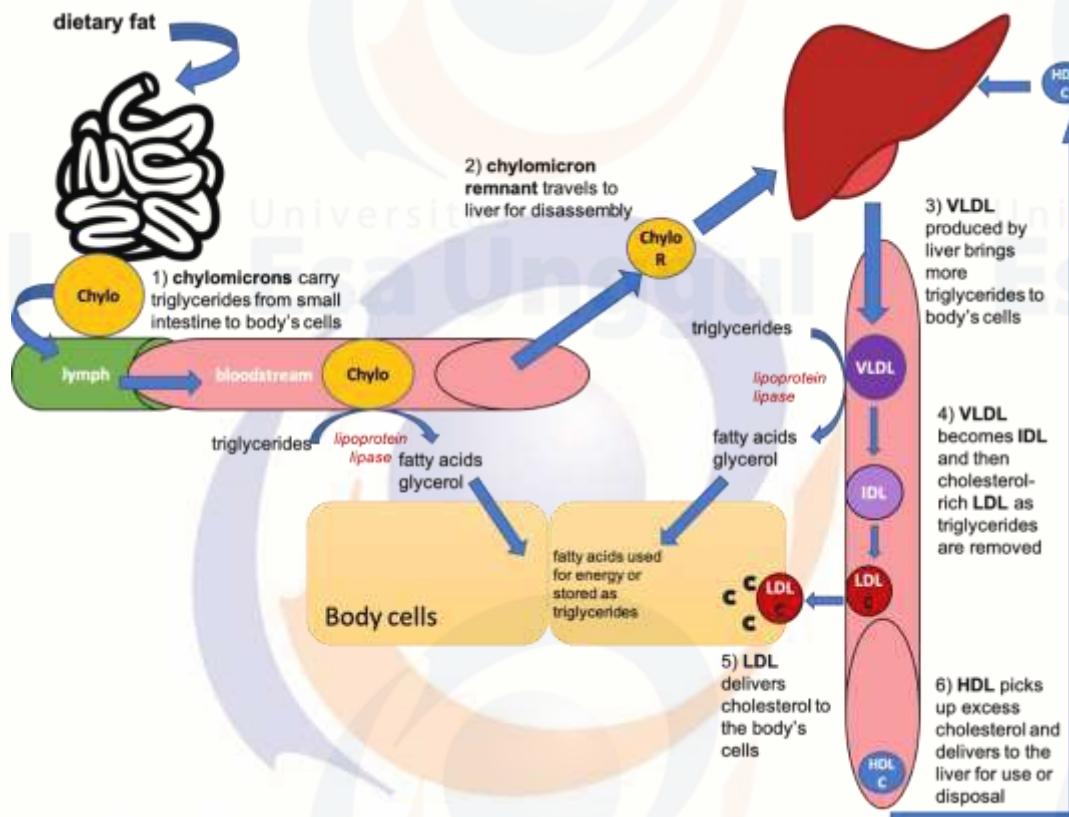
Materi lemak yang ada dipermukaannya akan dilepas dan bergabung dengan HDL. Kemudian permukaan remnan kilomikron akan diperkaya dengan Apo E dan Apo B 48 sehingga dapat dikenali oleh reseptor dari sel hati dan akan dapat dihilangkan dengan cepat dari plasma untuk dikatabolisme di dalam hati. Jika remnan kilomikron lebih lama dalam plasma atau adanya akumulasi remnan kilomikron dalam plasma, sehingga dapat ditangkap oleh makrofag. Penangkapan ini berperan pada aterogenesis.

VLDL seperti kilomikron berfungsi mengangkut triglycerida dari sintesis endogenik dari asam lemak bebas dan karbohidrat di dalam hati yang kemudian disimpan di dalam jaringan adipose. Lipolisis triglycerida dalam VLDL sebagai hasil kerja lipoprotein lipase dan dilepas Apo C, fosfolipid, dan kolesterol bebas dan bergabung dengan HDL, sisanya dinamakan IDL. Kemudian IDL diperkaya dengan Apo E dan Apo B100 untuk dapat dikenali oleh reseptor sel hati sehingga IDL dapat dengan cepat dihilangkan dari plasma. IDL di hati hanya katabolisme secara parsial saja dan sisanya berupa LDL segera kembali ke dalam plasma.

Selain itu perubahan IDL ke LDL dapat juga terjadi didalam plasma. LDL berfungsi mengangkut kolesterol ke sel perifer untuk sintesis membran sel dan sebagai prazat untuk sintesis hormon steroid. Sel hati dan sel perifer akan dapat menangkap LDL melalui reseptor Apo E/B 100 yang ada dipermukaan sel. Setelah LDL ditangkap oleh reseptor, LDL akan diinternalisasikan melalui endositosis dan diangkut kedalam lisosom dimana ia akan dipecah menjadi kolesterol, asam amino dan komponen lain.

Mekanisme pengaturan sintesis kolesterol diatur oleh sistem umpan balik. Bila reseptor pada permukaan jenuh dengan LDL maka kerja HMG CoA reductase akan dihambat sehingga sintesis kolesterol intraselular tidak terjadi. Jadi sel yang telah mendapat kolesterol dari LDL akan dihambat untuk memproduksi sendiri. Akumulasi LDL dalam plasma dalam waktu yang lebih lama, akan menyebabkan LDL dapat ditangkap oleh makrofag melauai oksidasi LDL atau modifikasi secara kimia lain. Penangkapan oleh makrofag menyebabkan terjadinya aterosklerosis.

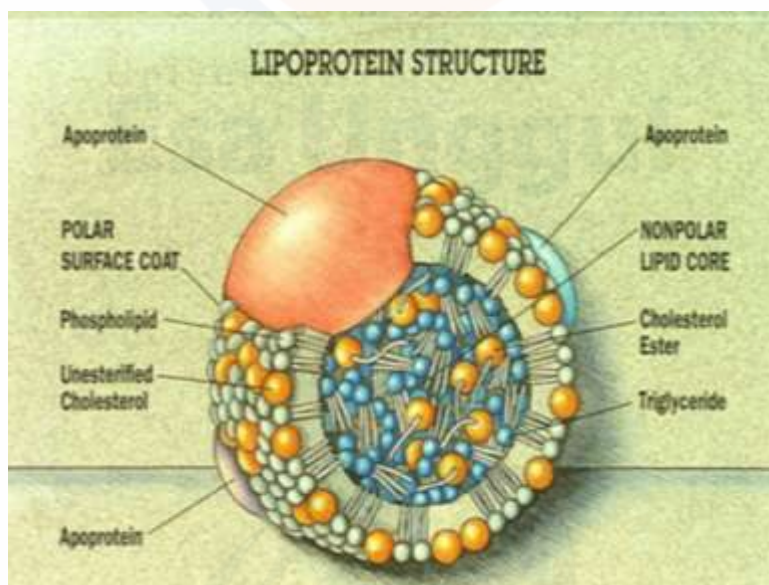
Kadar LDL dalam darah sangat tergantung dari lemak yang dikonsumsi, semakin banyak lemak yang dikonsumsi, semakin menumpuk LDL dalam tubuh, karena LDL merupakan lemak jenuh yang tidak mudah larut. LDL tersusun oleh inti berupa molekul kolestrol yang dibungkus oleh lapisan fosfolipid dan molekul kolestrol tidak teresterifikasi. LDL yang hidrofilik molekul terletak disebelah luar, sehingga memungkinkan LDL larut dalam darah atau cairan ekstraseluler. Protein utama pembentuk LDL adalah apoprotein B-100 mengenal dan mengikat reseptor LDL yang mempunyai pranan penting dalam pengaturan metabolisme kolestrol. Protein utama pembentuk LDL adalah Apo B (apoprotein-B). Kandungan lemak jenuh tinggi membuat LDL mengambang didalam darah. LDL dapat menyebabkan penempelan kolesterol pada dinding pembuluh darah. LDL berfungsi membawa kolestrol dari hati menuju jaringan tubuh.



Gambar 8. Transport Lipid dari usus ke organ hati dan berbagai jaringan dengan membentuk kilomikron, VDL, IDL dan LDL

Lipid merupakan senyawa biologi yang sebagian besar atau seluruhnya terdiri dari gugus nonpolar sehingga senyawa lipid ini akan mudah larut dalam senyawa nonpolar dan relatif tidak larut dalam air. Lemak yang diserap dari makanan dan lipid yang disintesis oleh hati serta jaringan adiposa harus ditransportasikan ke berbagai jaringan dan organ tubuh untuk digunakan serta disimpan. Tetapi lipid bersifat tidak larut dalam air sehingga timbul permasalahan dalam hal transportasi atau pengangkutannya di dalam plasma darah yang merupakan lingkungan akueosa. Karena sifat lemak yang tidak larut dalam air maka untuk mengedarkan lipid ke seluruh tubuh termasuk juga kolesterol dibutuhkan suatu pengangkut yang disebut apoprotein, sedangkan kombinasi antara apoprotein dan zat lemak yang harus diangkut disebut lipoprotein. Setiap jenis lipoprotein mempunyai Apo tersendiri. Sebagai contoh untuk VLDL, IDL, dan LDL mengandung Apo B 100, sedang Apo B48 ditemukan pada kilomikron. Apo A1, Apo A2, dan Apo A3 ditemukan terutama pada lipoprotein HDL dan kilomikron. Setiap lipoprotein terdiri atas kolesterol (bebas atau ester), trigliserid, fosfolipid, dan apoprotein. Lipoprotein berbentuk sferik

dan mempunyai inti trigliserid dan kolesterol ester dan dikelilingi oleh fosfolipid dan sedikit kolesterol bebas. Apoprotein ditemukan pada permukaan lipoprotein.



Gambar 8. Struktur lipoprotein

Setiap partikel LDL mengandung sekitar 1500 molekul kolesterol ester dalam inti berminyak. Inti ini dikelilingi oleh mantel mengandung kolesterol 500 molekul, 800 molekul fosfolipid, dan satu molekul apoprotein B100. Setiap lipoprotein berbeda dalam ukuran, densitas, komposisi lemak, dan komposisi apoprotein. Semakin tinggi proporsi lipid terhadap protein di dalam lipoprotein, maka semakin menurun densitasnya. Sifat ini dipakai untuk memisahkan berbagai lipoprotein di dalam plasma darah dengan cara ultrasentrifugasi.

Sel-sel dalam tubuh memerlukan kolesterol LDL untuk tumbuh dan berkembang, jumlah kolesterol yang diserap oleh sel-sel tubuh jumlahnya terbatas. Kelebihan kolesterol LDL dalam darah akan mengalami penumpukan pada dinding pembuluh darah yang dapat menyebabkan timbulnya aterosklerosis. LDL memiliki fungsi bagi tubuh yaitu sebagai pengangkut kolesterol ke jaringan perifer dan berguna untuk pemecahan membran dan hormon steroid. LDL mengandung 10% trigliserida serta 50% kolesterol. Kadar LDL dipengaruhi oleh banyak faktor seperti kadar kolesterol dan kandungan lemak jenuh dalam makanan yang dikonsumsi. LDL mengirimkan kolesterol ke jaringan ekstrak-hepatik, seperti sel korteks adrenal, ginjal, otot, dan limfosit. Sel tersebut memiliki reseptor LDL di permukaannya. LDL melepas kolesterol di dalam sel untuk pembentukan hormon steroid dan sintesis dinding sel. Sel fagosit dari sistem retikuloendotel

menangkap dan memecahkan LDL. LDL mengandung 10% trigliserida serta 50% kolesterol. Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap kadar kolesterol LDL antara lain faktor genetik, usia, olahraga, diabetes, dan kebiasaan merokok. faktor genetika merupakan faktor yang dapat diwariskan, dan berdasarkan penelitian dapat berpengaruh terhadap konsentrasi kolesterol HDL dan kolesterol LDL didalam darah seseorang. Keluarga yang memiliki riwayat kadar kolesterol tinggi, kemungkinan memiliki keturunan dengan kadar kolesterol LDL tinggi.

Universitas
Esa Unggul

Daftar Pustaka

1. Feher, D. M., and Richmond, W., Lipid and lipid disorders. Times Mirror Int. Pub. Limited. 1997: 17-18, 26.
2. Gotto, A. M., Illingworth, Thomson, G. R., Carlson, L. A., Clinician's Manual on Hyperlipidemia. Internatinal Atherosclerosis Society. 1993: 14 – 28.
3. Bell, D.S.H., Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease. J. Cardiovascular Risk. 1997: 4: 83 -90
4. Dugi, K. A., Feuerstein, I. M., Hill, Suvimol, Shih, Joana, et. al, Lipoprotein Lipase (LPL) correlates positively and Herpatic lipase Inversely With Calcific Atherosclerosis in Homozygous Familial Hypercholesterolemia, American Heart Association, Inc. 1997. Maj. Kedok. Unibraw Vol. XIX, No.2, Agustus 2003
5. David, J.H., and Hazel, P., Analytical Biochemistry, 2nd edition, Longman Limited, England. 1993: 261.
6. Lehninger, A. L., Dasar-dasar Biokimia, Jilid 1, Alih Bahasa: Thenawidjaja, Penerbit Erlangga, Jakarta. 1995: 9, 235 - 237, 242, 253, 255.
7. Sumner and Myrback, 195 In, Wharton D.C and R.E Casty. 1972.
8. Merkel, M., Weinstock, P.H., Shaul, T.C., Radner, H., Lipoprotein Lipase Expression Exclusively in Liver. J. Clin. Invest. September 1998: 102: 893-901.
9. Schomburg, D., Enzyme Handbook, Springer –Verlag, German. 1990: 4.
10. Lehninger, A. L., Dasar-dasar Biokimia, Jilid 1, Alih Bahasa: Thenawidjaja, Penerbit Erlangga, Jakarta. 1990: 237, 242, 255.
11. Dhawale, D. A., Monitoring Enzyme Conversion of Penicillin G in Aquaeous Solution, Hidustan Antibiotics Bulletin. 1983: 25, 37–41.
12. Kusnawijaya, K., Biokimia. Penerbit: Alumni. Bandung. 1983: 123, 125, 131.
13. Montgomery, Rex. Biokimia Jilid II terjemahan: M Ismiadi, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta. 1993.
14. Tjokroprawiro, A., Dislipidemia pada Diabetes Mellitus. Simposium Nasional Diabetes dan Lipid. 1994: 243-253.
15. Howard, B. V., & Howard, W. J., Dyslipidemia in Non Insulin -Dependent Diabetes Mellitus. Endocrin Review. 1994: 15: 205-213.

16. Jellesof, N. E., Feinglos, M., Granger, C. B., Callif, R. M., Outcome of Diabetic Patients Following acute Myocardic Infarction: a Review of the Major Trombotic Trials. J. Cardiovasc. Risk. 1997.
17. Marks, B. D., Mark, A. D., Smith, C. M., Biokimia Kedokteran Dasar, Alih Bahasa: Brahm U Pedit, EGC. 1996.
18. Baynes, J.W., And Thorpe, S.R., Role Of Oxidatif Stress in Diabetic Complication A New Perspective on an Old Paradigm. Diabetes. 1999.
19. Calles, Jorge, Escandon and Cipolla Marilyn, Diabetes and Endothelial Dysfunction: A Clinical Perspective. The Endocrin Society. 2001
20. Fox, P. F., Food Enzymology, Elsever Science Publisher LTD, England. 1991: 73 – 75.



**MODUL MATA KULIAH NUTRIGENETIKA DAN NUTRIGENOMIKA
(IBP 631)**

Topik :

Metabolisme Protein

DISUSUN OLEH :

Dr. TITTA NOVIANTI, S.Si., M.Biomed.

UNIVERSITAS ESA UNGGUL

2020

Metabolisme protein

A. Kemampuan Akhir Yang Diharapkan

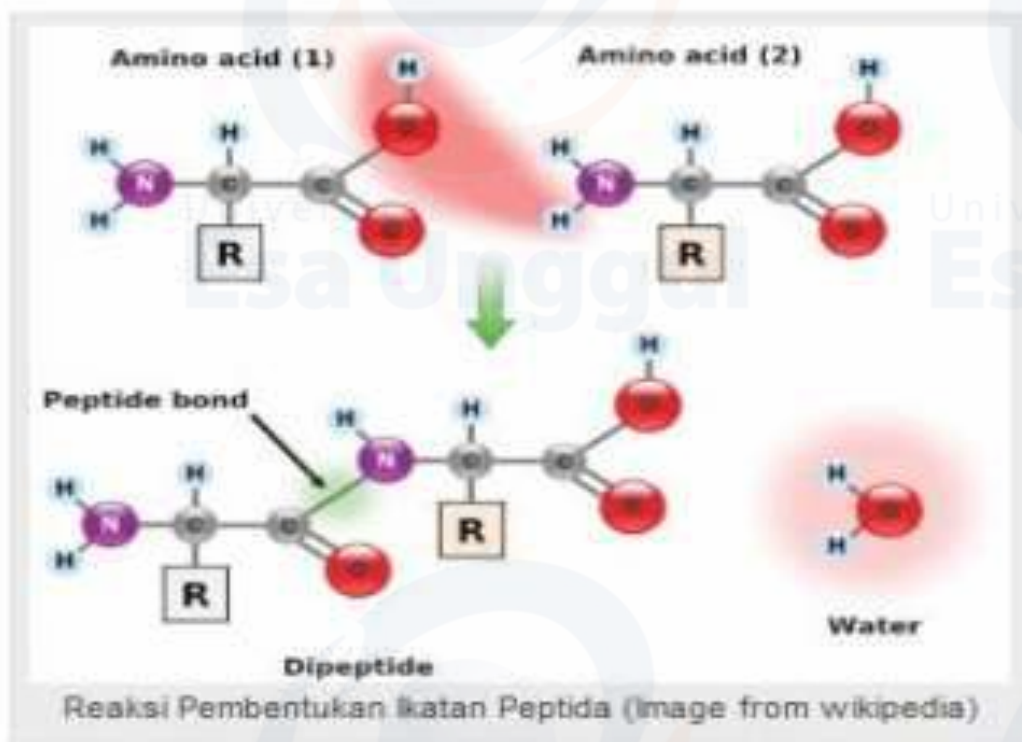
Setelah mempelajari modul ini, diharapkan mahasiswa mampu :

1. Menganalisis Tujuan metabolisme protein
2. Mengetahui proses metabolisme protein

B. Uraian

1. Pendahuluan

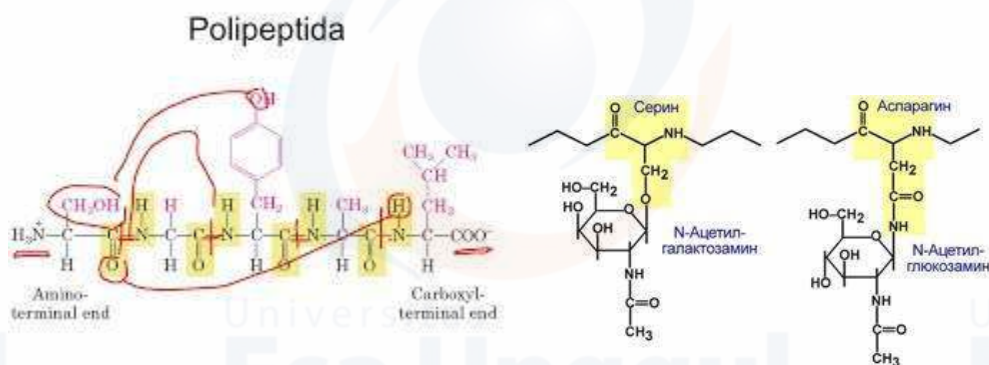
Protein ditemukan oleh Jöns Jakob Berzelius pada tahun 1838. Protein adalah komponen penting atau utama bagi sel hewan atau manusia. Protein adalah senyawa organik kompleks berbobot molekul tinggi yang merupakan polimer dari monomer-monomer asam amino yang dihubungkan satu sama lain dengan ikatan peptida. Molekul protein mengandung karbon, hidrogen, oksigen, nitrogen, sulfur serta fosfor. Protein merupakan salah satu dari biomolekul raksasa, selain polisakarida, lipid, dan polinukleotida, yang merupakan penyusun utama makhluk hidup.



Gambar 1. Struktur molekul protein

Makanan yang mengandung protein antara lain daging, Ikan, Telur, Susu, dan Tumbuhan berbiji, Suku polong-polongan, Kentang, dan sayuran lainnya. Protein memiliki peran yang penting bagi tubuh manusia antara lain sebagai berikut sumber energi, pembentukan dan perbaikan sel dan jaringan, sebagai sintesis hormon, enzim, dan antibody, serta pengatur keseimbangan kadar asam basa dalam sel.

Protein Menyusun hampir tiga perempat tubuh manusia yaitu meliputi otot, enzim, plasma darah, antibodi, hormon. Protein senyawa yang terdiri dari > 100 asam amino dan antara asam amino saling berikatan dengan ikatan peptide. Peptide merupakan senyawa yang terdiri dari 2 – 10 asam amino, sedangkan senyawa polipeptide merupakan senyawa yang terdiri dari 10 – 100 asam amino. Sedangkan glikoprotein merupakan senyawa gabungan glukose dengan protein dan lipoprotein merupakan senyawa gabungan lipid dan protein. Beberapa protein mengandung ikatan kompleks dengan fibril membentuk protein fibrosa, antara lain kolagen pada tendon, kartilago, tulang; elastin pada arteri; keratin pada rambut dan kuku; dan aktin-miosin pada otot.

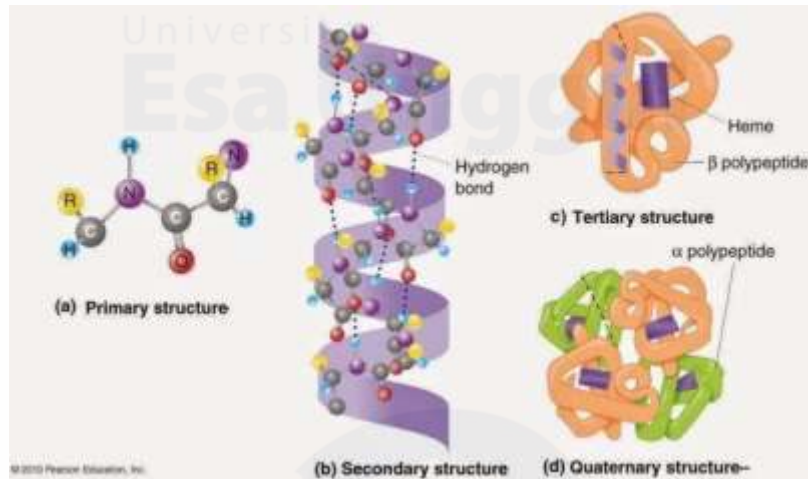


Gambar 2. Struktur senyawa lipoprotein dan glikoprotein

Rantai polipeptida melipat sedemikian rupa membentuk suatu struktur dua dan tiga dimensi protein. Terdapat empat struktur protein, yaitu struktur primer, sekunder, tersier, dan quaterner. Struktur primer merupakan urutan linier asam amino yang bergabung melalui ikatan peptide, sedangkan struktur sekunder meliputi suatu pelipatan pada rantai polipeptida. Terdapat dua bentuk struktur sekunder yaitu α -helix dan β -pleated sheet. Bentuk α -helix adalah silindris, terjadi karena adanya ikatan hidrogen yang parallel sepanjang sumbu helixnya. Pada β sheet, ikatan hidrogen terbentuk diantara rantai polipeptida yang berdekatan atau berdampingan secara parallel atau anti parallel.

Struktur tersier protein adalah bentuk atau susunan tiga dimensi dari semua asam amino di dalam polipeptida. Bentuk protein secara alamiah atau bentuk protein aktif berada dalam bentuk struktur tersier yang ditentukan oleh banyak ikatan non kovalen. Jika suatu

protein terdiri dari dua atau lebih polipeptida dinamakan struktur quaterner. Hemoglobin pada sel darah merah manusia terdiri atas 4 rantai polipeptida maka dinamakan sebagai struktur quaterner. Masing-masing subunit polipeptida dapat dihubungkan dengan ikatan kovalen (misalnya ikatan disulfide) atau ikatan non kovalen (interaksi elektrostatik, ikatan hidrogen, atau interaksi hidrofobik).



Gambar 3. Struktur protein primer, sekunder, tersier dan kuartet

Kebanyakan protein merupakan enzim atau subunit enzim. Suatu protein merupakan untai dari asam amino yang saling berikatan melalui suatu ikatan peptida. Ikatan peptida merupakan suatu ikatan kovalen antara gugus α -amino dari suatu asam amino dengan gugus α -karboksilat dari asam amino lainnya. Ketika dua asam amino bergabung dengan satu ikatan peptida maka dinamakan dipeptida. Penambahan sejumlah asam amino menghasilkan rantai yang panjang dari gabungan asam-asam amino yang dinamakan oligopeptida (mengandung sampai 25 residu asam amino) dan polipeptida (mengandung > 25 residu asam amino).

2. Asam Amino

Berdasarkan biosintesis, asam amino terbagi dua jenis yaitu asam amino esensial dan asam amino non esensial. Asam amino esensial adalah asam amino yang tidak dapat disintesis oleh tubuh dan berasal dari makanan yang kita makan. Contoh asam esensial adalah; histidin, Isoleusin, Leusin, Lysin, Metionin, Fenilalanin, Treonin, Triptofan, Valin. Sedangkan asam amino non esensial adalah asam amino yang dapat disintesis oleh tubuh berasal dari tubuh. Contoh asam non esensial adalah Alanin, Arginin, Asparagin, Asam aspartat, Cysteine, Asam glutamat, Glutamine, Glycine, Proline, Serine, Tyrosine, Hydroxylysine, Hydroxyproline

Asam amino memiliki kegunaan bagi tubuh yaitu; dapat membentuk protein yang dibutuhkan tubuh, dapat membentuk glukosa, membentuk senyawa-senyawa keton, menghasilkan energi, serta membentuk molekul nonprotein (derivat asam amino).

3. Metabolisme protein dalam saluran cerna

Protein yang dikonsumsi oleh manusia pada umumnya berasal dari lauk pauk dan kacang-kacangan. Protein yang dikonsumsi akan masuk ke dalam tubuh dan mengalami proses pencernaan sehingga berubah menjadi asam amino. Protein ada yang dapat dibuat sendiri oleh tubuh, namun ada juga yang diperoleh dari makanan. Proses metabolisme protein dimulai dari proses pencernaan di mulut dan masuk ke dalam lambung.

Katabolisme protein berlangsung pertama kali di dalam lambung, enzim pepsin akan memecah molekul protein yang besar menjadi rantai polipeptida atau asam amino. Enzim pepsin akan mendegradasi protein dengan memutuskan ikatan peptida yang ada di sisi NH_2 bebas dari asam amino aromatik, hidrofobik, atau dikarboksilat.

Makanan yang masuk ke lambung oleh HCL akan diturunkan pH nya menjadi 1,5-3,5. Asam klorida dari lambung menyebabkan makanan bersifat asam, asam dapat menyebabkan usus kecil terluka, oleh karena itu, sekretin dan Cholecystokinin (CCK) mendorong pankreas mensekresikan natrium bikarbonat untuk menetralkan sifat asamnya.

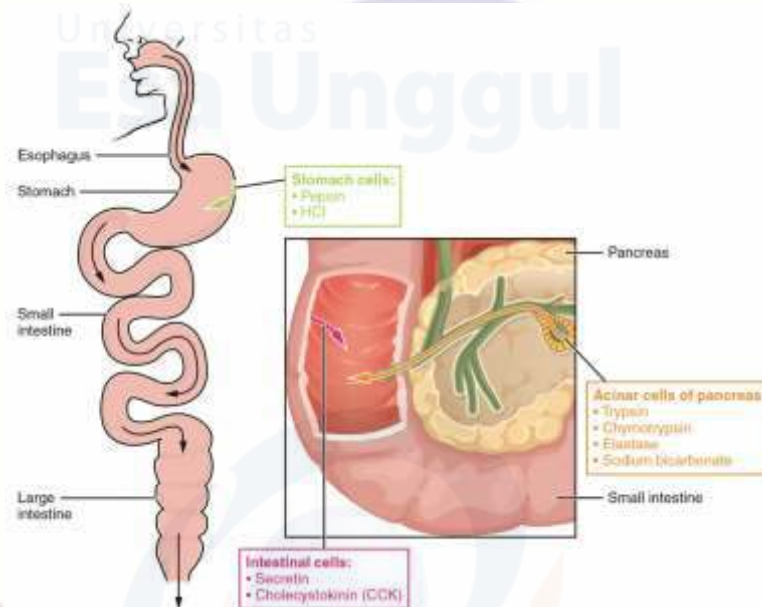
Dari lambung, protein akan masuk ke dalam usus kecil yang memiliki hormon pencernaan sekretin dan Cholecystokinin (CCK). Sesampai di usus halus, dilanjutkan dengan proses metabolisme asam amino. Sebagian besar zat makanan yang mengandung protein dipecahkan menjadi molekul-molekul yang lebih kecil terlebih dahulu sebelum diabsorpsi dari saluran pencernaan. Proses pemecahan protein dalam usus kecil disebut dengan proteolysis. Perubahan kimia dalam proses pencernaan dilakukan dengan bantuan enzim-enzim saluran pencernaan yang mengkatalisis hidrolisis protein menjadi asam amino.

Proteolisis dimulai saat makanan masuk ke usus kecil dan menyentuh enterokinase yang menempel di dinding usus. Enterokinase mengaktifkan enzim tripsin dan enzim kemotripsin. Setelah enzim aktif, pemecahan protein kembali berlangsung oleh enzim kemotripsin, tripsin, erepsin, dan peptidase yang bertugas memecah molekul kompleks protein menjadi asam amino. Setelah protein diubah menjadi asam-asam amino, maka dengan proses absorpsi melalui dinding usus, asam amino tersebut sampai ke dalam pembuluh darah. Proses absorpsi ini ialah proses *transpor aktif* yang memerlukan energi. Asam-asam amino dikarboksilat atau asam diamino diabsorpsi lebih lambat daripada asam amino netral.

Degradasi protein (katabolisme) terjadi dalam dua tahap :

1. Protein mengalami modifikasi oksidatif untuk menghilangkan aktivitas enzimatis.
2. Penyerangan protease yaitu enzim yang berfungsi untuk mengkatalis degradasi protein

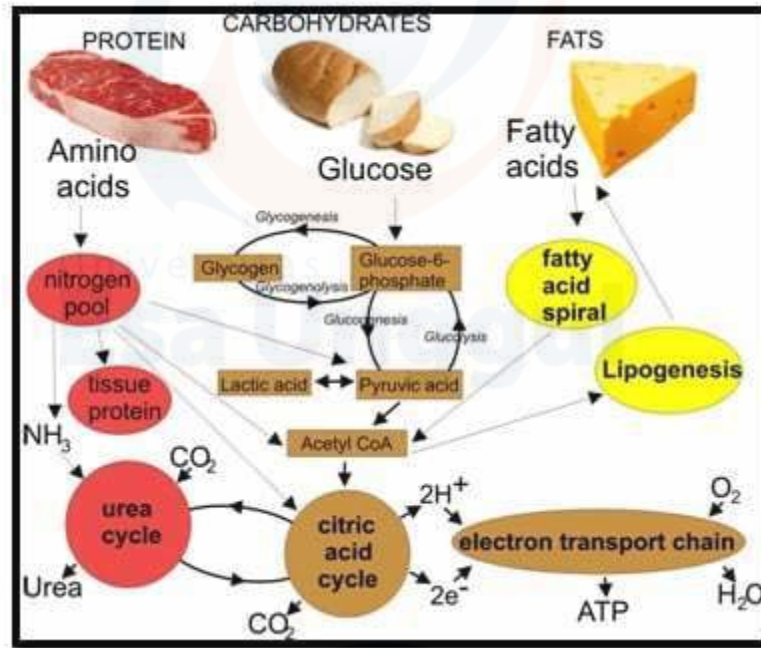
Pada proses pencernaan ini dihasilkan zat sisa yang tidak dapat diabsorpsi ke dalam pembuluh darah akan dibuang ke dalam usus besar dan didefekasikan melalui anus berupa feses.



Gambar 4. Metabolisme protein dalam organ pencernaan yang dimulai dari lambung dengan bantuan enzim tripsin dan HCl, serta pencernaan di usus halus oleh berbagai enzim protease

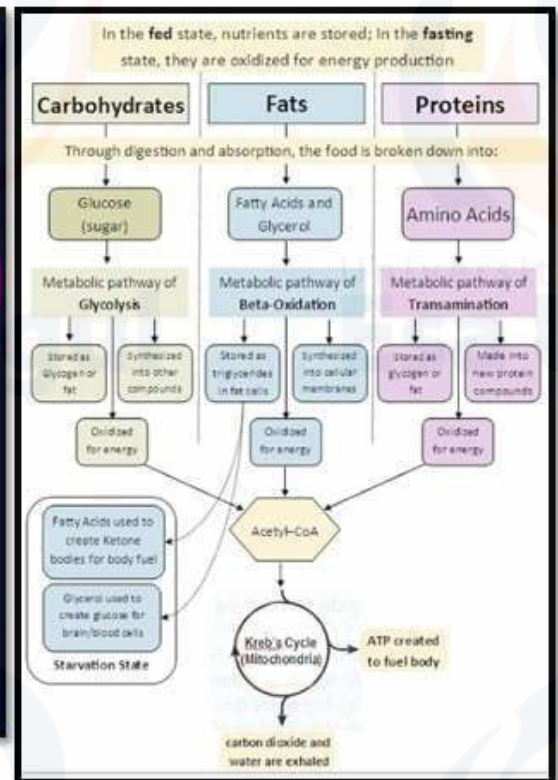
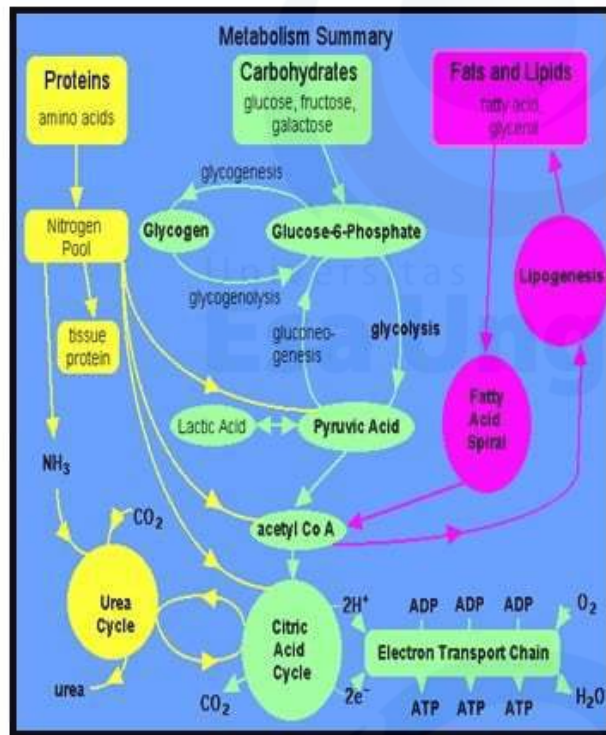
4. Metabolisme protein dalam sel dan hati

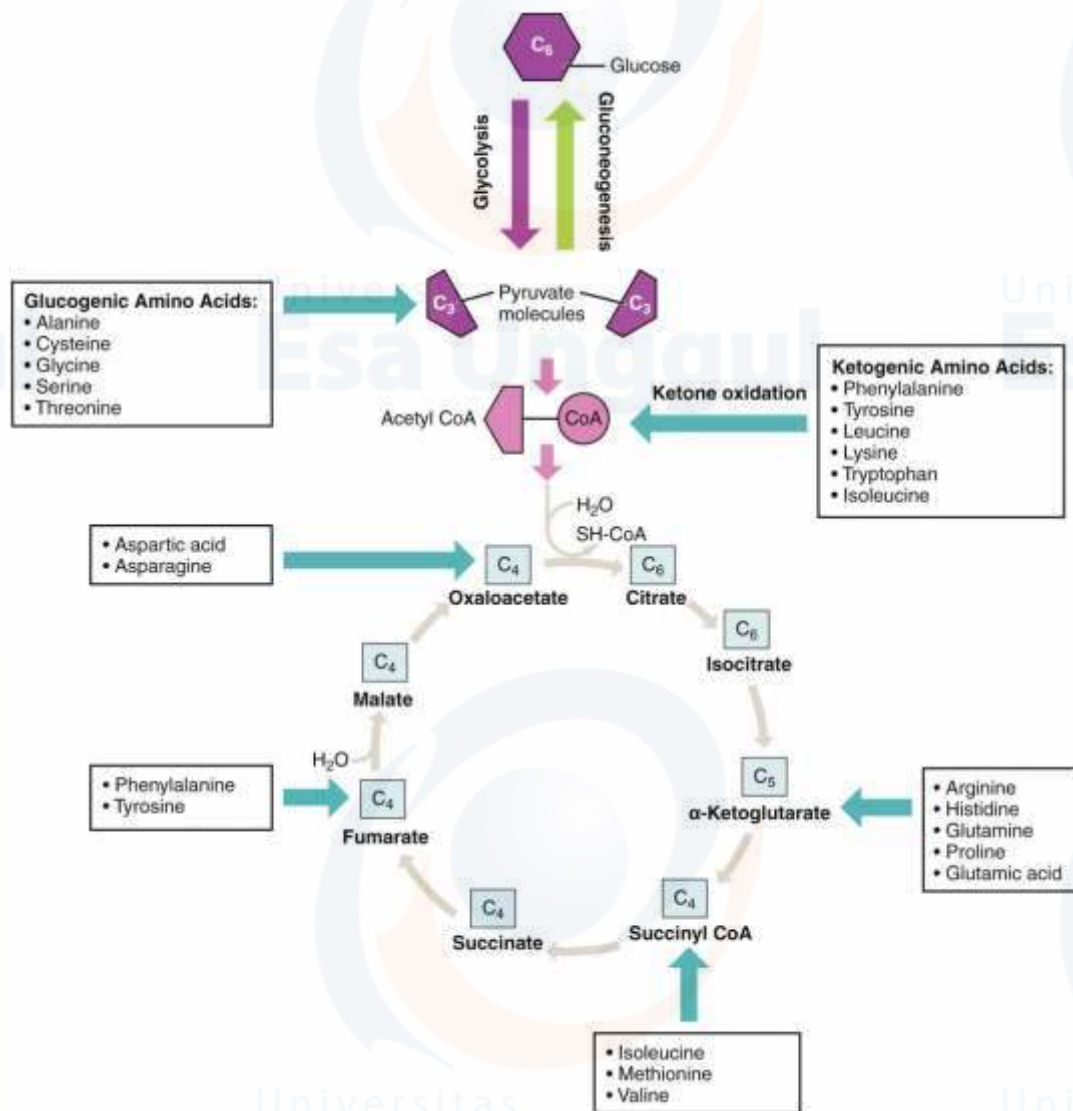
Asam amino dalam darah dialirkan dan disimpan dalam organ hati serta sel-sel di berbagai jaringan. Dalam organ hati, asam amino akan disimpang sebagai cadangan protein bagi tubuh. Dalam sel-sel jaringan-jaringan tubuh, asam amino akan digunakan dalam metabolisme karbohidrat dan pembentukan kembali protein.



Gambar 6. Penguraian nutrisi glukosa, lipid, dan protein melalui metabolisme yang saling berkaitan dan saling mempengaruhi

Bila tubuh kekurangan protein maka asam amino ini diubah menjadi protein dan sebaliknya jika tubuh membutuhkan asam amino, maka protein dirombak kembali menjadi asam amino. Asam amino juga berfungsi membentuk senyawa N lain yang berfungsi untuk pembentukan sel-sel tubuh, senyawa nitrogen ini merupakan bagian utama dari semu protein, enzim, dan proses metabolik yang disertakan pada sintesa dan perpindahan energi.





Gambar 5. Beberapa asam amino yang digunakan dalam proses metabolisme karbohidrat dalam daur/siklus krebs dalam sel tubuh

Proses penguraian protein dalam tubuh meliputi reaksi deaminasi, dekarboksilasi dan transaminasi. Proses ini juga berkaitan dengan siklus urea, beberapa biosintesis asam-asam amino dan berkaitan dengan metabolisme karbohidrat dan lipid. Hati merupakan organ tubuh di mana terjadi reaksi katabolisme maupun anabolisme protein. Asam-asam amino yang terbentuk dibawa oleh darah ke dalam jaringan untuk digunakan. Proses anabolik maupun katabolik juga terjadi dalam jaringan di luar hati. Asam amino yang terdapat dalam darah berasal dari tiga sumber yaitu absorpsi melalui dinding usus, hasil penguraian protein dalam sel, dan hasil sintesis asam amino dalam sel.

Jumlah Asam Amino dalam darah tergantung dari jumlah yang diterima dan jumlah yang digunakan. Banyaknya asam amino dalam darah tergantung pada keseimbangan antara

pembentukan asam amino dan penggunaannya. Bila kelebihan asam amino dari jumlah yang digunakan untuk biosintesis protein, maka kelebihan asam amino akan diubah menjadi asam keto yang dapat masuk ke dalam siklus asam sitrat atau diubah menjadi urea. Hati berfungsi sebagai pengatur konsentrasi asam amino dalam darah.

Pada proses pencernaan makanan, protein diubah menjadi asam amino oleh beberapa reaksi hidrolisis serta enzim-enzim yang bersangkutan. Enzim-enzim yang bekerja pada proses hidrolisis protein antara lain ialah *pepsin*, *trypsin*, *kimotripsin*, *karboksi peptidase*, *amino peptidase*, *tripeptidase* dan *dipeptidase*.

Protein dalam makanan diperlukan untuk menyediakan asam amino yang akan digunakan untuk memproduksi senyawa Nitrogen yang lain, untuk mengganti N yang telah dikeluarkan dari tubuh dalam bentuk urea. Adapun enzim yang berperan dalam penguraian protein adalah enzim protease intrasel berperan dalam menghidrolisis ikatan peptida internal protein sehingga terjadi pelepasan peptida yang kemudian akan diuraikan menjadi asam amino bebas oleh enzim peptidase. Enzim-enzim lain yang bertugas menguraikan asam amino menjadi unit-unit asam amino adalah enzim endopeptidase, aminopeptidase dan karboksipeptidase.

Dalam tubuh kita, protein mengalami perubahan-perubahan tertentu dengan kecepatan yang berbeda untuk tiap protein. Protein dalam darah, hati dan organ tubuh lain mempunyai waktu paruh (*half-life*) antara 2,5 sampai 10 hari. Protein yang terdapat pada jaringan otot mempunyai waktu paruh sekitar 120 hari. Rata-rata tiap hari 1,2 gram protein per kilogram berat badan diubah menjadi senyawa lain.

Ada tiga kemungkinan mekanisme pengubahan protein yaitu :

- Sel-sel mati, lalu komponennya mengalami proses penguraian atau katabolisme dan dibentuk sel-sel baru.
- Masing-masing protein mengalami proses penguraian dan terjadi sintesis protein baru, tanpa ada sel yang mati.
- Protein dikeluarkan dari dalam sel diganti dengan sintesis protein baru.

Protein dalam makanan diperlukan untuk menyediakan asam amino yang akan digunakan untuk memproduksi senyawa nitrogen yang lain, untuk mengganti protein dalam jaringan yang mengalami proses penguraian dan untuk mengganti nitrogen yang telah dikeluarkan dari tubuh dalam bentuk urea.

Manusia melakukan pergantian protein tubuh sebanyak 1-2 % dari total protein tubuh, khususnya protein otot. Dari total asam amino yang dihasilkan melalui proses tersebut sebanyak 75-80% digunakan kembali untuk sintesis protein baru, sedangkan 20-25% sisanya akan membentuk urea. Jika jumlah protein terus meningkat maka protein sel dipecah jadi asam amino untuk dijadikan energi atau disimpan dalam bentuk lemak. Pemecahan protein jadi asam amino terjadi di hati dengan proses; deaminasi atau transaminasi.

Deaminasi adalah proses pembuangan gugus amino dari asam amino dalam bentuk urea. Transaminasi adalah proses perubahan asam amino menjadi asam keto. Deaminasi maupun transaminasi merupakan proses perubahan protein menjadi zat yang dapat masuk kedalam siklus Krebs. Pemecahan protein dalam tubuh yaitu sebagai berikut :

- Transaminasi; terjadi reaksi gabungan alanin dan alfa-ketoglutarat menghasilkan piruvat dan glutamat
- Diaminasi; gabungan asam amino dan senyawa NAD⁺ menjadi senyawa asam keto dan NH₃.

Amonia (NH₃) merupakan racun bagi tubuh yang dapat meracuni otak sehingga menjadi coma, tetapi tidak dapat dibuang oleh ginjal, sehingga harus diubah dahulu jadi urea (di hati), agar dapat dibuang oleh ginjal. Namun jika hati ada kelainan (sakit) maka proses perubahan NH₃ menjadi urea terganggu dan akan menimbulkan penumpukan NH₃ dalam darah yang disebut uremia.

Katabolisme asam amino terjadi melalui reaksi transaminasi yang melibatkan pemindahan gugus amino secara enzimatik dari satu asam amino ke asam amino lainnya. Enzim yang terlibat dalam reaksi ini adalah *transaminase* atau *aminotransaminase*. Enzim ini spesifik bagi ketoglutarat sebagai penerima gugus amino namun tidak spesifik bagi asam amino sebagai pemberi gugus amino.

Transaminase mempunyai gugus prostetik, piridoksal fosfat, pada sisi aktifnya yang berfungsi sebagai senyawa antara pembawa gugus amino menuju ketoglutarat. Molekul ini mengalami perubahan dapat balik di antara bentuk aldehidanya (*piridoksal fosfat*), yang dapat menerima gugus amino, dan bentuk teraminasinya (*piridoksamin fosfat*).

Dalam reaksi ini tidak terjadi deaminasi total, karena ketoglutarat teraminasi pada saat asam amino mengalami deaminasi. Dan reaksinya bersifat dapat balik karena tetapan keseimbangannya mencapai 1.0. Tujuan keseluruhan reaksi transaminasi adalah mengumpulkan gugus amino dari berbagai asam amino ke bentuk asam amino glutamat. Ada sekitar 12 asam amino protein yang mengalami reaksi transaminasi dalam proses degradasinya. Beberapa asam amino lain mengalami proses deaminasi dan dekarboksilasi.

Proses deaminasi asam amino dapat terjadi secara oksidatif dan non oksidatif. Contoh asam amino yang mengalami proses deaminasi oksidatif adalah asam glutamat. Reaksi

degradasi asam glutamat dikatalis oleh enzim L- glutamat dehidrogenase yang dibantu oleh NAD atau NADP.

Deaminasi non oksidatif adalah penghilangan gugus amino dari asam amino serin yang dikatalis oleh enzim serin dehidratase. Asam amino treonin juga dapat mengalami deaminasi non oksidatif dengan katalis treonin dehidratase menjadi keto butirat. Dekarboksilasi asam amino merupakan cara lain dalam degradasi asam amino penyusun protein. Reaksi ini menghasilkan senyawa amin.

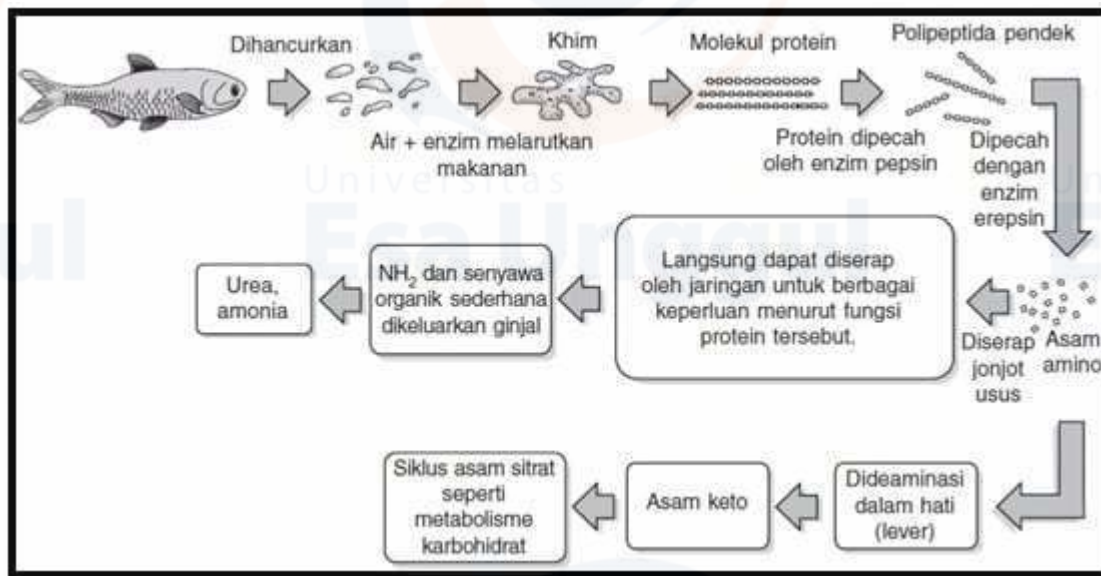
Asam amino yang berlebih akan diuraikan dan tidak disimpan. Untuk mempertahankan kesehatan, seorang dewasa membutuhkan 30-60 gram protein setiap hari. Kebutuhan akan protein tersebut ditentukan oleh kelengkapan asam amino yang dikandungnya. Jika asam amino dari protein banyak terserap ke dalam pembuluh darah dan dan asam amino yang telah terserap dalam pembuluh darah banyak dibutuhkan dibutuhkan oleh tubuh, maka asam amino tersebut sedikit teruraikan menjadi urea. Karena itu kelebihan konsumsi protein (asam amino) tidak akan memberikan manfaat apapun. Dalam tubuh, protein akan mengalami kecepatan proses metabolisme yang berbeda untuk setiap protein, tergantung dari panjang dan urutan asam amino yang dimilikinya.

Degradasi asam amino protein menghasilkan limbah nitrogen berupa amonia. Senyawa ini bersifat racun bagi organisme tertentu. Agar tidak beracun biasanya gugus amino diekskresi dari tubuh dalam bentuk urea, yaitu suatu senyawa yang larut dalam air bersifat nontoksik sebagai bentuk ekskresi nitrogen.

Keseimbangan nitrogen tubuh dikatakan positif bila yang masuk tubuh lebih besar daripada jumlah protein yang keluar dari tubuh, maka proses sintesis protein lebih besar dari proses katabolisme. Misal pada masa penyembuhan, masa pertumbuhan, kondisi hamil, terjadi keseimbangan nitrogen yang negatif karena katabolisme protein lebih besar dari proses sintesisnya, hal tersebut juga terjadi saat tubuh merasa lapar atau saat sakit. Metabolisme nitrogen yang seimbang terjadi pada orang dewasa normal dan sehat. Bila ada kelebihan asam amino dari jumlah yang digunakan maka asam amino diubah menjadi asam keto. Proses perubahan tersebut terjadi dalam siklus asam sitrat. Atau diubah mejadi urea.

Berikut proses perubahan asam amino menjadi asam keto dalam siklus sitrat. Asam amino yang dibuat dalam hati atau dihasilkan dari proses katabolisme protein dalam hati, dibawa oleh darah kedalam jaringan untuk digunakan. Proses anabolisme dan katabolisme terjadi dalam hati dan jaringan. Asam amino yang terdapat dalam darah berasal dari tiga sumber yaitu:

- Absorbsi melalui dinding usus
- Hasil katabolisme protein dalam sel
- Hasil anabolisme asam amino dalam sel



Gambar 9. Metabolisme protein dari proses pencernaan sampai pembentukan urea

Daftar Pustaka

Vanta, B. 2011. Vitamin to Improve Digestion. [http://www.livestrong.com/article/424508 -
vitamins-to-improve-digestion/](http://www.livestrong.com/article/424508-vitamins-to-improve-digestion/)

Nasr, J., A. Yaghobfar, YE. Nezhad & KN. Adl. 2011. Effects of Diets Formulation Based on Digestible Amino Acids and True Metabolism Energy on Egg Characteristics and Reproductive Performance of Broiler Breeder. International Conference on Asia Agriculture and Animal. IPCBEE 13:101-105.

Toshiyuki, O., Sammy, P., Walter, A. L., James, C. L., Putri, S. P., Eiichiro, F. 2017. Metabolomics driven approach to solving a CoA imbalance for improved 1-butanol production in Escherichia coli. Metabolic Engineering. Vol 41: hal 135-143.

Yamamoto, S., Bamba, T., Sano, A., et al. 2012 Metabolite profiling of soy sauce using gas chromatography with time-of-flight mass spectrometry and analysis of correlation with quantitative descriptive analysis. Journal of Bioscience and Bioengineering. Vol 114: hal 170–175

Yukihira, D., Miura, D., Saito, K., Takahashi, K., Wariishi, H. 2010. MALDI-MS-based high throughput metabolite analysis for intracellular metabolic dynamics. Analytical Chemistry. Vol 82: hal 4278-4282.



**MODUL MATA KULIAH NUTRIGENETIKA DAN NUTRIGENOMIKA
(IBP 631)**

Topik 7:

Kelaianan Metabolisme Glukosa, Lipid dan Protein

DISUSUN OLEH :

Dr. TITTA NOVIANTI, S.Si., M.Biomed.

UNIVERSITAS ESA UNGGUL

2020

Kelainan Metabolisme Glukosa, lipid dan protein

A. Kemampuan Akhir Yang Diharapkan

Setelah mempelajari modul ini, diharapkan mahasiswa mampu :

1. Menjelaskan berbagai kelainan yang terjadi pada metabolisme glukosa, lipid, dan protein
2. Menganalisis kaitan nutrigenetik pada kelainan yang dialami

B. Uraian

1. Pendahuluan

Setelah mempelajari proses metabolisme glukosa, lipid dan protein di dalam tubuh, maka kita akan dengan mudah memahami kelainan-kelainan yang mungkin akan dialami oleh seseorang yang saat terjadi ketidaknormalan pada proses metabolisme.

Selain faktor lingkungan (makanan, gaya hidup, dan pola hidup), maka genetika juga akan mempengaruhi proses metabolisme seseorang. Mengonsumsi karbohidrat sebagai sumber energi utama sangat penting bagi kelangsungan hidup, demikian pula konsumsi lipid dan protein yang memiliki peran penting bagi kelangsungan proses fisiologis tubuh. Keseimbangan nutrisi karbohidrat, lipid, dan protein akan mempengaruhi proses metabolisme, tidak berlebihan tetapi juga tidak kekurangan.

Pada materi kali ini kita akan membahas kelainan ketiga nutrisi tersebut berdasarkan dua faktor yaitu faktor eksternal dan faktor internal materi genetika yang dimilikinya. Setelah mempelajari faktor penyebab kelainan metabolisme maka pendekatan terapi yang tepat akan tercapai serta penyesuaian terhadap nutrisi yang tepat, sehingga akan membantu perbaikan atau penyembuhan pada kelainan metabolisme tersebut.

Menu gizi yang seimbang dan tepat sangat diperlukan saat ini untuk menghindari kelainan-kelainan akibat pola makan yang tidak seimbang serta gizi yang tidak seimbang. Seorang atlet yang membutuhkan energi cukup banyak, hanya memperhatikan asupan karbohidrat dan lipid, namun kurang memperhatikan asupan protein nabati atau hewani, maka akan merasakan lemas akibat gangguan pada siklus krebs yang membutuhkan banyak asam amino dalam proses tersebut. Akibatnya seorang atlet yang butuh energi cukup, merasakan lemas walau asupan karbohidrat dan lemak tinggi.

2. Kelainan metabolisme Glukosa

Beberapa kelainan yang terjadi dalam metabolisme glukosa adalah diabetes, galaktosemia, dan Sindrom McArdle.

a. Diabetes

Diabetes melitus merupakan suatu penyakit atau gangguan metabolisme kronis dengan multietiologi (banyak penyebab) yang ditandai dengan kadar gula darah yang tinggi disertai gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein sebagai akibat ketidakcukupan fungsi insulin.

Diabetes dapat terjadi akibat beberapa hal, diantaranya kurangnya produksi insulin yang biasa terjadi karena ada kelainan bawaan sejak lahir. Kejadian ini sering dikenal dengan diabetes melitus tipe 1, yaitu penderita sangat tergantung bantuan pengontrol gula darah (insulin) dari luar tubuh karena jumlah insulin di dalam tubuh tidak mencukupi. Penyebab lainnya adalah kurang sensitifnya jaringan tubuh terhadap insulin. Hal ini terkait dengan pola hidup seseorang atau sering dikenal dengan diabetes melitus tipe 2.

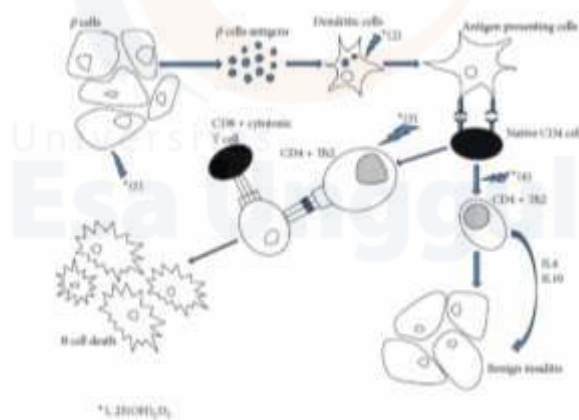
Penderita diabetes melitus tipe 2 masih dapat bertahan dengan pengontrol gula darah dari dalam tubuh ditambah bantuan dari luar berupa obat atau insulin secukupnya. Selain itu ada juga jenis diabetes diabetes khusus .

1) Diabetes melitus tipe 1

Diabetes melitus tipe 1 merupakan penyakit autoimun kronis yang berhubungan dengan kehancuran selektif sel beta pankreas yang memproduksi insulin. Timbulnya penyakit klinis merupakan tahap akhir dari kerusakan sel beta yang mengarah ke DM tipe 1. Faktor genetik dan lingkungan sangat berperan pada terjadinya DM tipe 1.

Beberapa lokus gen telah dipelajari untuk menentukan hubungan faktor genetik dengan DM tipe 1. Diduga terdapat keterkaitan gen HLA-DQ dengan kejadian DM tipe 1. Interferon gamma akan mengaktivasi makrofag dan memicu sintesis nitric oxide (NO). NO merupakan salah satu faktor patogen dalam proses autoimunitas DM tipe 1. Sel makrofag adalah sel pertama yang menyerang sel-sel pulau langerhans. Sel T CD4+ spesifik terbukti menginduksi insulinitis dan diabetes. Sel T CD8+ juga berkontribusi pada kerusakan sel beta pankreas yang lebih luas. Sitokin IL-1 dan tumor necrosis factor (TNF- α), yang diproduksi makrofag menyebabkan terjadinya perubahan struktural sel beta pankreas serta menekan kemampuan sel beta pankreas untuk memproduksi dan mensekresikan insulin. Infeksi virus juga diperkirakan sebagai etiologi DM tipe 1 melalui

mekanisme induksi autoantibodi dengan meningkatkan ekspresi HLA kelas I dan II pada sel beta pankreas.



Gambar 1. autoimun sel beta pancreas pada penderita diabetes melitus 1

Pada saat terjadi defisiensi insulin akibat kerusakan dari sel beta pankreas, maka hiperglikemia terjadi akibat dari tiga proses, yaitu peningkatan glukoneogenesis (pembuatan glukosa dari asam amino dan gliserol), percepatan glikogenolisis (pemecahan glukosa disimpan) dan penurunan pemanfaatan glukosa oleh jaringan perifer. Insulin memegang peranan penting dalam proses sintesis cadangan energi sel. Dengan menurunnya produksi insulin pada DM tipe 1, cadangan glukosa tidak dapat masuk kedalam hepar ataupun sel otot untuk disimpan (glikogenesis) dan menimbulkan keadaan hiperglikemia post prandial (sesudah makan) di dalam darah.

Menurunnya insulin akan mempercepat proses katabolisme, karena glukosa tidak dapat memasuki hepar ataupun sel otot, maka akan dikirimkan sinyal bahwa tubuh kekurangan cadangan glukosa. Hal ini mengakibatkan tubuh memproduksi glukosa dengan berbagai cara, yaitu glikogenolisis (pemecahan glikogen dalam hepar untuk diubah menjadi glukosa) dan glukoneogenesis (proses pembentukan glukosa dari bahan selain karbohidrat). Kedua proses tersebut memperparah kondisi hiperglikemia yang sebelumnya telah terjadi.

Selain itu akan terjadi proteolisis (proses pemecahan cadangan protein dalam sel otot menjadi asam amino) dan lipolisis (proses pemecahan lipid dalam jaringan adipose menjadi gliserol dan asam lemak bebas). Keseluruhan proses tersebut akhirnya memperparah kondisi hiperglikemia.

Jika konsentrasi glukosa dalam darah cukup tinggi (>180 mg/dL), ginjal tidak dapat menyerap kembali semua glukosa yang tersaring keluar. Hal ini mengakibatkan lolosnya glukosa tersebut dari proses reabsorpsi ginjal dan

glukosa akan muncul dalam urin (glukosuria). Ketika glukosa yang berlebihan diekskresikan ke urin, ekskresi ini akan disertai pengeluaran cairan dan elektrolit yang berlebihan pula. Keadaan ini dinamakan diuresis osmotik yang menyebabkan pasien mengalami peningkatan dalam berkemih (poliuria). Sebagai akibat dari kehilangan cairan yang berlebihan, pasien akan mengalami dehidrasi dan rasa haus (polidipsia).

Defisiensi insulin juga mengganggu metabolisme protein dan lemak yang menyebabkan penurunan berat badan. Pasien dapat mengalami peningkatan selera makan (polifagia) akibat menurunnya simpanan kalori. Di dalam hepar juga terjadi proses ketogenesis yang mengakibatkan meningkatnya konsentrasi keton di dalam darah, menyebabkan terjadinya kondisi asidosis metabolik.

Terapi DM tipe 1 dapat dilakukan dengan metabolisme vitamin D, yang diperoleh melalui makanan (lemak ikan dan derivatnya) dan sebagian besar diperoleh dengan sintesis vitamin D di kulit dengan bantuan sinar ultraviolet B (UVB). Radiasi sinar UVB mengubah 7-dehydrocholesterol menjadi previtamin D3 dan diubah lagi menjadi vitamin D3. Vitamin D3 di hepar, diubah menjadi calcidiol oleh enzim 25-hydroxylase. Tahap hidroksilasi kedua berlangsung di ginjal melalui enzim 1- α hydroxylase yang mengubah calcidiol menjadi calcitriol, bentuk aktif dari vitamin D.

Vitamin D yang aktif masuk ke dalam sel-sel tubuh. Vitamin D berikatan dengan reseptor vitamin D (VDR) yang terdapat pada berbagai tipe sel. Vitamin D selama ini dikenal perannya dalam menjaga homeostasis kalsium di dalam tubuh serta aktif berperan dalam meningkatkan absorpsi kalsium di usus melalui interaksi dengan reseptor vitamin D di usus. Kalsium dibutuhkan untuk membuat maturasi osteoclast yang berperan dalam mempertahankan kadar kalsium dan fosfor dalam sirkulasi darah dan memberi kalsium beserta fosfor untuk mineralisasi pembentukan tulang.

Dalam menjalankan perannya, vitamin D diatur oleh hormon paratiroid, dimana bila tubuh kekurangan kalsium maka hormon paratiroid, akan menstimulasi ginjal untuk memproduksi vitamin D aktif untuk meningkatkan absorpsi kalsium di usus. Oleh karena itu, secara tidak langsung vitamin D berperan dalam mempertahankan kepadatan mineral tulang.

Reseptor vitamin D yang ditemukan pada berbagai sel tubuh, seperti sel hepar, lambung, prostat, pankreas, dan pada sebagian usus besar. Vitamin D dapat mengontrol lebih dari 200 gen-gen tubuh, yang berperan mengatur

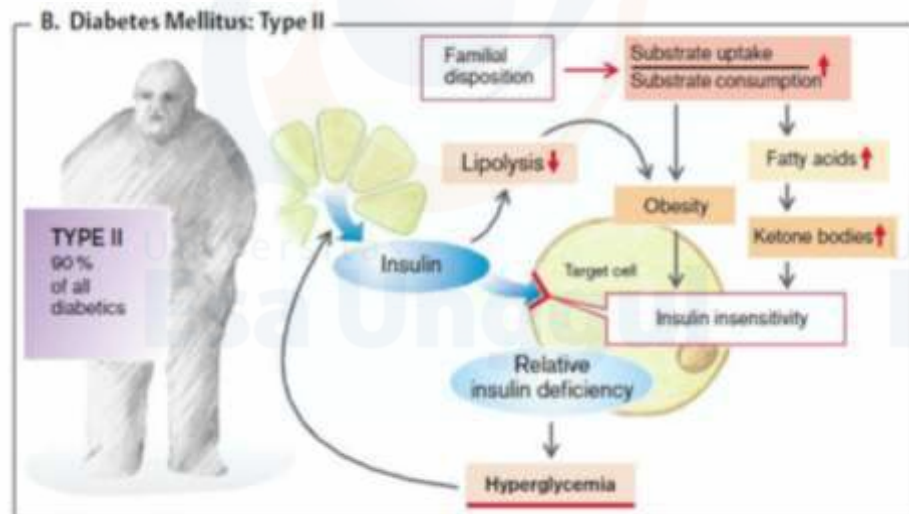
proliferasi sel, diferensiasi sel, apoptosis dan angiogenesis (pembentukan pembuluh darah). Vitamin D juga mampu menurunkan proliferasi sel pada sel normal maupun sel abnormal. Dengan ditemukannya reseptor vitamin D pada sel imun, peran vitamin D sebagai imunomodulator juga terus dikembangkan. Vitamin D mampu menghambat maturasi monosit, makrofag dan sel dendritik yang memiliki peranan utama dalam proses autoimun, seperti pada multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, dan juga diabetes melitus tipe 1.

2) Diabetes Melitus tipe 2

DM tipe 2 merupakan suatu penyakit heterogen yang disebabkan baik oleh faktor genetik dan juga faktor lingkungan. Salah satu bentuk DM tipe 2 adalah disebabkan adanya disfungsi sekresi insulin, karena adanya penghambatan dalam produksi ATP yang diperlukan dalam sekresi insulin. Disfungsi tersebut berkaitan dengan adanya mutasi pada gen tRNA^{Leu} DNA mitokondria (mtDNA) dan mutasi pada ekson 8 gen glukokinase DNA inti (nDNA). Mutasi A menjadi G pada posisi 3243 mtDNA menyebabkan struktur tRNA^{Leu} mengalami dimerisasi pada D-stem loop menghambat aktivitas Leu-sil-tRNA sintetase pada tahapan aktivasi tRNA dalam biosintesis protein respirasi sehingga dapat menghambat produksi ATP.

Bentuk lain penyebab DM tipe 2 adalah tingginya asam lemak yang bersaing dengan glukosa untuk oksidasi substrat dalam hati dan otot. Oksidasi lemak menyebabkan peningkatan resistensi insulin sehingga meningkatkan konsentrasi asetil KoA. Hal ini menyebabkan konsentrasi sitrat meningkat, dan menghambat fosfofruktokinase dan menyebabkan kenaikan konsentrasi intraseluler glukosa-6-fosfat dan menghambat aktivitas heksokinase II, sehingga terjadi peningkatan intraseluler konsentrasi glukosa dan penurunan otot pengambilan glukosa.

Peningkatan asam lemak di otot juga menyebabkan peningkatan intraseluler metabolit asam lemak seperti diasilgliserol, lemak asil KoA, dan ceramides. Metabolit ini mengaktifkan serin/treonin kinase cascade dan fosforilasi serin/treonin pada reseptor insulin (IRS-1 dan IRS-2), sehingga mengurangi kemampuan reseptor insulin mengaktifkan PI 3-kinase. Maka, glukosa transporter (Glut) menjadi terhambat aktivitasnya.



Gambar 2. Resistensi insulin pada penderita Diabetes mellitus II

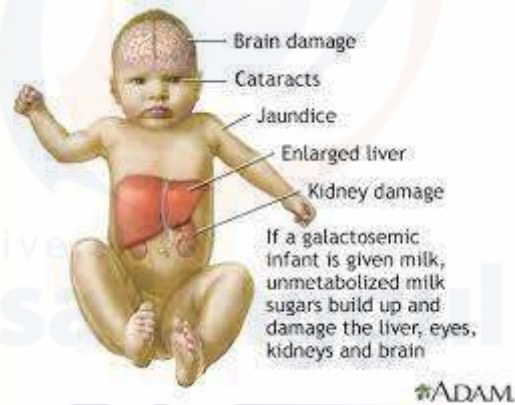
3) Diabetes melitus tipe khusus

Diabetes tipe khusus merupakan kategori penyakit diabetes dengan komplikasi lain yang merupakan manifestasi dari diabetes tipe 1 dan diabetes tipe 2. Terjadi komplikasi dari diabetes melitus metabolik akut dan komplikasi vascular jangka Panjang.

b. Galaktosemia

Galaktosemia adalah suatu kelainan metabolik yang diturunkan secara autosomal resesif, akibat defisiensi enzim yang mempengaruhi metabolisme gula galaktosa. Galaktosa adalah suatu karbohidrat monosakarida (gula sederhana) yang merupakan bagian dari laktosa dan banyak ditemukan dalam produk makanan sehari-hari. Bentuk galaktosemia yang paling sering dan juga paling parah adalah akibat mutasi gen GALT pada kromosom 9. Penderita dengan galaktosemia klasik akan menunjukkan gejala berupa gangguan gastrointestinal, berat badan tidak naik, dan jaundice.

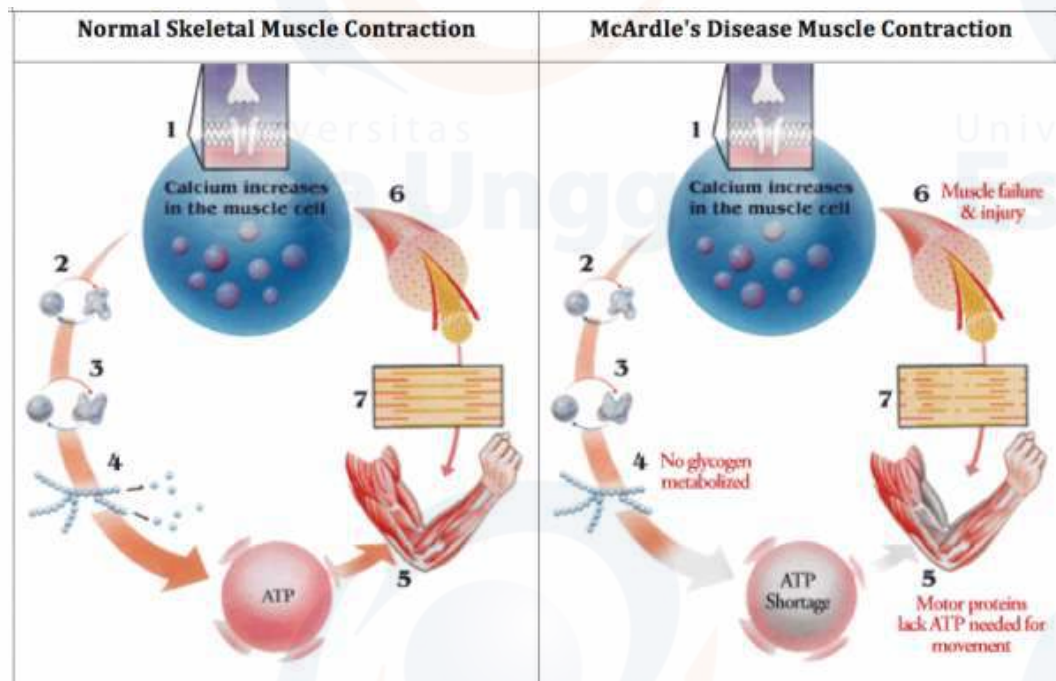
Galaktosa di dalam hepar akan diubah menjadi glukosa. Secara biokimia, laktosa akan dipecah menjadi glukosa dan galaktosa oleh suatu enzim laktase. Pada individu dengan galaktosemia, enzim-enzim yang diperlukan untuk metabolisme selanjutnya mengalami defisiensi sehingga mengakibatkan toksisitas glukosa-1- fosfat pada berbagai jaringan (pada defisiensi GALT) yang menimbulkan gejala hepatomegali, sirosis, gagal ginjal katarak, kerusakan otak dan kegagalan ovarium.



Gambar 3. Galaktosemia yang diderita bayi yang baru lahir akibat mutase gen GALT

3. Sindrom McArdle

Suatu kelainan yang menyebabkan tubuh tidak mampu memecah glikogen di otot dan hati. Penyakit McArdle disebabkan oleh mutase pada gen glikogen fosforilase, merupakan penyakit keturunan yang agak jarang berlaku. Kecacatan enzim genetik mengganggu penipisan glikogen ke glukosa. Akibatnya, glikogen terkumpul namun tidak mampu menghasilkan ATP.



Gambar 4. Perbandingan kandungan ATP pada orang normal dan penderita McArdle diseases

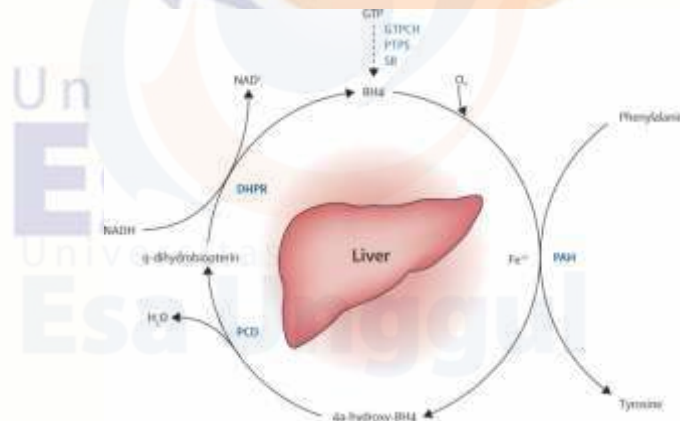
B. Gangguan metabolisme protein

Enzim adalah bagian dari protein yang berperan sebagai biokatalisator adalah katalisator organik yang dihasilkan oleh sel. Enzim sangat penting dalam kehidupan, karena semua metabolisme dikatalisis oleh enzim. Ketika terjadi kekurangan atau kelebihan enzim serta aktifitas enzim yang terganggu dapat menimbulkan penyakit pada manusia. Beberapa jenis penyakit yang termasuk dalam kelompok gangguan metabolisme protein adalah:

1. Fenilketonuria

Phenylketonuria (PKU) adalah gangguan genetik pada gen pengode enzim PAH Phenylketonuria dalam kromosom ke 12. Mutasi gen menyebabkan berkurangnya enzim fenilalanin hidroksilase (PAH) yang berperan memecah asam amino fenilalanin menjadi tirosin. Akibatnya phenylalanin menumpuk berakibat pada masalah neurologis, termasuk keterbelakangan mental dan kejang.

Fenilalanin yang bersumber dari protein makanan akan terakumulasi dalam aliran darah dan menjadi racun dalam otak. Fenilalanin yang berlebihan dapat dimetabolisme menjadi phenylketones..

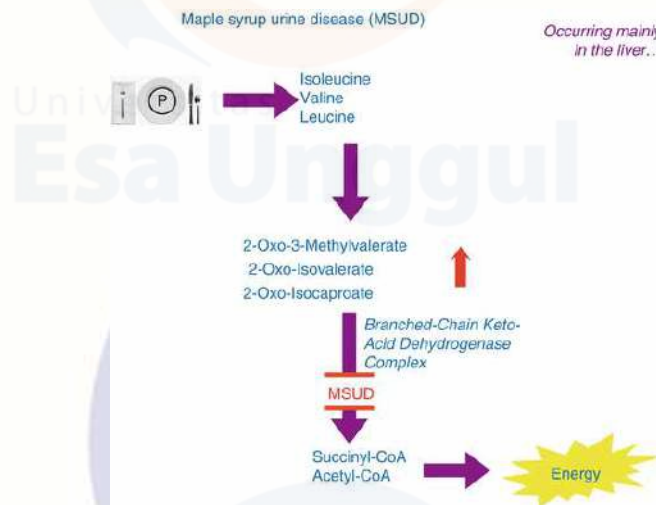


Gambar 5. Peran enzyme fenilalanin hidroksilase yang memecah fenilalanin menjadi tirosin

2. Maple syrup urine disease (MSUD)

Maple syrup urine disease (MSUD) atau penyakit urine sirup maple adalah salah satu penyakit genetik (keturunan) karena tubuh tidak dapat mensintesis asam amino sehingga terjadi penumpukan zat berbahaya di dalam urine dan darah. Pada pengidap penyakit urine sirup maple, asam amino jenis leusin, isoleusin, dan valin tidak dapat diolah dengan normal. Padahal asam amino dalam kadar tinggi dapat membahayakan tubuh. Ketidakmampuan tubuh mencerna

asam amino pada penyakit ini disebabkan oleh kelainan genetik yang membuat terhambatnya produksi enzim pencernaan protein.



Gambar 6. Terjadinya Penyakit Maple syrup Urine Diseases (MSUD)

C. Alkaptonuria

Alkaptonuria adalah keadaan ketika tubuh tidak mampu memecah asam amino tirosin dan fenilalanin dengan baik, sehingga urine penderitanya berwarna hitam kecoklatan ketika terpapar udara. Penyebab alkaptonuria adalah adanya mutasi pada gen homogentisat 1,2-dioksigenase (HGD). Gen ini berfungsi mengontrol produksi enzim homogentisat oksidase yang berfungsi untuk memecah asam amino tirosin dan fenilalanin di dalam tubuh. Pada kondisi normal, apabila ada kelebihan asam homogenisat akan dikeluarkan dari tubuh oleh ginjal.

Gejala awal yang khas pada kondisi terlalu banyak HGA didalam tubuh adalah warna urine yang gelap hingga hitam, di mana kondisi ini biasanya terjadi sejak lahir. Penderita juga mengalami Okronosis adalah bercak/warna biru kehitaman akibat akumulasi HGA di bagian tubuh tertentu, seperti jaringan ikat. Gejala ini biasanya mulai muncul pada dekade 3–5 dan didapatkan di mata dan telinga, bisa juga ada pada kulit. Selain terjadinya warna biru kehitaman pada telinga, penebalan juga bisa terjadi, seperti pada tulang rawan telinga.

Hal ini bisa menyebabkan penebalan pada tendon maupun peradangan (tendonitis) pada pengidap. Selain itu, dapat terjadi stenosis katup aorta di jantung, nyeri dipunggung akibat peradangan di tulang punggung pada usia sebelum 30 tahun, batu ginjal, dan batu prostat.

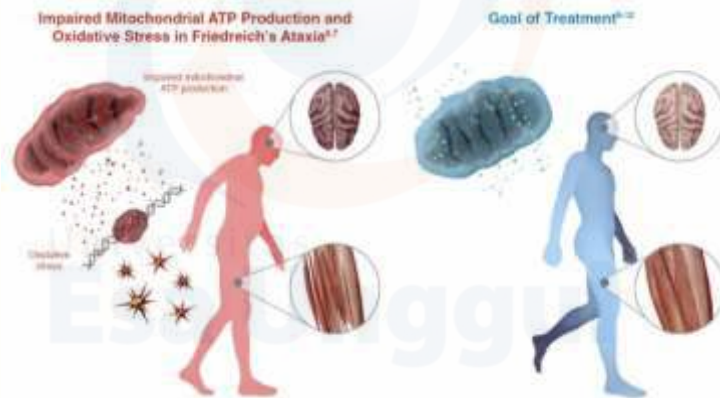
The diagram illustrates the metabolic pathways of Tyrosine. It begins with Phenylalanine, which is converted to Tyrosine. Tyrosine can be converted to Thyroid hormones, Catecholamines, or Melanin. Tyrosine is also converted to 4-Hydroxyphenylpyruvate by the enzyme Tyrosine aminotransferase. 4-Hydroxyphenylpyruvate is then converted to Homogentisic acid by the enzyme 4-Hydroxyphenylpyruvate dioxygenase. Homogentisic acid is converted to Maleylacetoacetate by the enzyme Homogentisate 1,2, dioxygenase. Maleylacetoacetate is converted to Fumarylacetoacetate by the enzyme Maleylacetoacetate decarboxylase. Fumarylacetoacetate is converted to Fumarate & Acetoacetate by the enzyme Fumarylacetoacetate hydrolase. Fumarate & Acetoacetate is converted to Succinylacetoacetic acid by the enzyme Succinylacetoacetic acid synthase. Succinylacetoacetic acid is converted to Succinylacetone by the enzyme Succinylacetoacetic acid decarboxylase. Succinylacetone is converted to Succinyl-CoA by the enzyme Succinyl-CoA synthetase. Succinyl-CoA enters the Citric Acid Cycle. The diagram also shows the conversion of Tyrosine to Benzoquinones, which are converted to Ochronotic pigment. The chemical structures of Tyrosine and Homogentisic acid are shown.

```

graph TD
    Phenylalanine --> Tyrosine
    Tyrosine --> Thyroid_hormones[Thyroid hormones]
    Tyrosine --> Catecholamines[Catecholamines]
    Tyrosine --> Melanin[Melanin]
    Tyrosine -- Tyrosine aminotransferase --> 4-Hydroxyphenylpyruvate
    4-Hydroxyphenylpyruvate -- 4-Hydroxyphenylpyruvate dioxygenase --> Homogentisic_acid[Homogentisic acid]
    Homogentisic_acid -- Homogentisate 1,2, dioxygenase --> Maleylacetoacetate
    Maleylacetoacetate -- Maleylacetoacetate decarboxylase --> Fumarylacetoacetate
    Fumarylacetoacetate -- Fumarylacetoacetate hydrolase --> Fumarate_Acetoacetate[Fumarate & Acetoacetate]
    Fumarate_Acetoacetate -- Succinylacetoacetic acid synthase --> Succinylacetoacetic_acid[Succinylacetoacetic acid]
    Succinylacetoacetic_acid -- Succinylacetoacetic acid decarboxylase --> Succinylacetone
    Succinylacetone -- Succinyl-CoA synthetase --> Succinyl-CoA
    Succinyl-CoA --> Citric_Acid_Cycle[Citric Acid Cycle]
    Tyrosine --> Benzoquinones[Benzoquinones]
    Benzoquinones --> Ochronotic_pigment[Ochronotic pigment]
  
```

D. Ataksia Friedreich

Sebagai akibat dari mutasi gen FXN, protein frataxin produksinya mengalami penurunan sehingga di dalam mitokondria dijumpai penimbunan zat besi. Zat besi yang menumpuk tersebut akhirnya berdampak pada otot yang mengalami kerusakan. Tak hanya otot, jantung dan sistem saraf serta jaringan tubuh lainnya dapat terganggu karena stres oksidatif yang timbul dari zat besi yang berlebihan di dalam mitokondria.



Gambar 8. Perbandingan morfologi otot pada orang normal dan penderita Ataxia

E. Gangguan metabolisme lemak

Ketika satu atau lebih 130 Peran Lipoprotein dalam Pengangkutan lemak Tubuh jenis lipoprotein meningkat maka akan timbul kondisi hiperlipoproteinemia, sedangkan bila konsentrasi suatu lipoprotein rendah maka akan terjadi hipolipoproteinemia. Kedua kondisi tersebut tentunya akan mempengaruhi kesehatan, karena setiap lipoprotein mengandung lipid yang spesifik. Dislipoproteinemia adalah suatu kelompok penyakit yang dicirikan oleh abnormalitas kualitatif atau kuantitatif lipoprotein plasma.

Akumulasi yang berlebihan ini biasanya disebabkan oleh abnormalitas sistem katabolisme (enzim, reseptor permukaan sel, dan lain-lain) atau struktur abnormal lipoprotein, yang menurunkan kemampuannya untuk berinteraksi dalam system katabolisme. Ketiadaan atau penurunan konsentrasi lipoprotein yang ekstrim biasanya disebabkan oleh kegagalan genetik dari mekanisme sintesis apolipoprotein.

Kebanyakan dislipoproteinemia yang ditemukan adalah poligenik atau merupakan suatu produk interaksi dari kerentanan genetik dengan faktor lingkungan. Konsentrasi abnormal lipoprotein berkaitan dengan kondisi seperti diabetes melitus, hipotiroidisme, gangguan empedu, pankreatitis, alkoholisme, disglobulonemia, gagal ginjal, aterosklerosis, dan lain-lain. Penggunaan obat-obatan juga dikaitkan dengan konsentrasi abnormal lipoprotein dalam plasma. Sampai saat ini dikenal 3 kelompok hipolipoproteinemia, yaitu;

1. abetalipoproteinemia
Ciri-ciri : tidak adanya LDL, intestinum menimbun asilgliserol, berhubungan dengan kerusakan dalam sintesis apo B.
2. hipobetalipoproteinemia

Ciri-ciri : konsentrasi LDL 10 - 50% dari normal, kilomikron tetap terbentuk.

3. defisiensi alfa lipoprotein

Ciri-ciri : menyebabkan penyakit Tangier, yaitu hampir tidak ada HDL, penderita cenderung mengalami hipertriasilgliserolemia, tidak ada apo C-II, terdapat penimbunan kolesterol ester dalam jaringan.

Pada kasus abetalipoproteinemia, plasma darah tidak mengandung LDL dan intestinum serta hati menimbun asilgliserol sehingga terjadi defisiensi/kekurangan lipid yang larut dalam darah. Kondisi ini menimbulkan akibat lebih lanjut yaitu berkurangnya atau bahkan tidak adanya suplai lipid ke jaringan yang memerlukan.

Hipertriasilgliserol (kandungan triasilgliserol yang tinggi) juga dapat terjadi pada penyakit Tangier yang disebabkan oleh defisiensi alfa lipoprotein. Pada kelainan ini hampir tidak ada HDL dalam plasma darah sehingga terjadi penimbunan kolesterol ester dalam jaringan. Tidak adanya HDL akan menyebabkan pembentukan kilomikron dan VLDL terganggu karena tidak adanya HDL yang merupakan penyimpan apo C dan apo E yang dibutuhkan dalam metabolisme (pembentukan) kilomikron dan VLDL. Akibat lebih lanjut adalah terjadi hipertriasilgliserolemia.

Dalam kelompok hiperlipoproteinemia dikenal adanya:

1. Defisiensi lipase lipoprotein familial (Tipe II) Menyebabkan pengambilan triasilgliserol dari darah terganggu. Kilomikron menumpuk dalam darah yang disertai pula oleh peningkatan kadar VLDL. Penyakit ini disebabkan oleh defisiensi apo C-II (kofaktor lipase lipoprotein).
2. Hiperkolesterolemia familial (Tipe II) Merupakan suatu kelainan autosomal dominan dengan kelainan pada reseptor LDL. Triasilgliserol dan kolesterol ester yang telah memasuki sel menumpuk di berbagai jaringan.
3. Hiperlipoproteinemia familial (Tipe III) Terdapat peningkatan kilomikron dan VLDL, menyebabkan hiperkolesterolemia dan hipertriasilgliserolemia.
4. Hipertriasilgliserolemia familial (Tipe IV) Triasilgliserol plasma dan VLDL meningkat. Biasanya dikaitkan dengan kegemukan, diabetes melitus dan jantung koroner.

5. Hiperlipoproteinemia familial (Tipe V) Kilomikron dan VLDL meningkat, sering dikaitkan dengan kegemukan dan diabetes. Diduga juga disebabkan oleh produksi apo B yang berlebihan.

Hiperlipoproteinemia kebanyakan akan menyebabkan hipertriasilgliserolemia dan hiperkolesterolemia. Kondisi ini berkaitan dengan kegemukan, timbulnya jantung koroner dan aterosklerosis. Hal ini diatasi dengan mengurangi berat badan, diet rendah kolesterol dan lemak jenuh, rajin berolahraga atau dengan mengonsumsi obat-obatan tertentu.

Dislipoproteinemia dapat terjadi karena adanya gangguan dalam pembentukan apolipoprotein, misalnya adanya defisiensi apo CII pada penyakit Tangier dan hiperlipoproteinemia tipe I. Apo CII merupakan kofaktor lipase lipoprotein, sehingga apabila terjadi kekurangan apo CII maka akan menyebabkan gangguan pembentukan suatu lipoprotein dari lipoprotein yang lain. Selanjutnya akan timbul dislipoproteinemia yang lebih lanjut lagi dapat menimbulkan penyakit lain. Gangguan pembentukan apolipoprotein ini dapat terjadi karena adanya abnormalitas sistem metabolisme atau karena kelainan genetik sehingga kelainan ini dapat diturunkan pada generasi berikutnya.



Gambar 9. Tumpukan lipid pada jaringan yang menyebabkan hiperlipoproteimia

Penyakit yang termasuk kelompok gangguan metabolisme lemak lainnya antara lain:

1. Penyakit Gaucher

Penyakit Gaucher adalah penyakit yang membuat tubuh tidak mampu memecah lemak, sehingga lemak menumpuk di hati, limpa, dan sumsum tulang. Gangguan ini akan memicu kerusakan tulang. Penyakit gaucher adalah kelainan metabolik bawaan yang disebabkan kekurangan enzim *acid- β glucosidase* pada tubuh yang berfungsi untuk memecah substansi lemak pada tubuh yang dikenal dengan *glucosylceramide* (GL-1). Kelainan genetik yang menyebabkan penyakit gaucher bersifat resesif, penderita memiliki 2 gen abnormal bawaan dari kedua orangtuanya.

Ketika tubuh tidak menghasilkan jumlah enzim yang cukup, maka GL-1 akan menumpuk pada bagian sel Lisosom. Proses ini akan membuat sel menjadi semakin besar yang disebut dengan sel Gaucher. Gaucher bisa ditemukan pada anak-anak, bahkan juga sejak bayi. Anak dengan penyakit ini akan mengalami pembesaran hati, limpa, pucat, pendarahan, dan gangguan pertumbuhan.

2. Penyakit Tay-Sachs

Penyakit Tay-Sachs adalah kelainan neurologis ketika kekurangan enzim (heksosaminidase A) menyebabkan penumpukan lemak tertentu (lipid) yang berlebihan, yang dikenal sebagai gangliosida, di otak dan sel saraf.

Akumulasi gangliosida yang tidak normal ini mengakibatkan disfungsi progresif sistem saraf pusat. Gangguan ini dikategorikan sebagai penyakit penyimpanan lisosom. Lisosom adalah unit pencernaan utama dalam sel. Enzim yang ada di dalam lisosom, memecah atau mencerna nutrisi, seperti karbohidrat dan lemak kompleks tertentu.

Saat enzim seperti heksosaminidase A yang dibutuhkan untuk memecah zat tertentu seperti lemak, menjadi hilang atau tidak efektif, maka mereka menumpuk di lisosom. Kondisi ini disebut dengan "penyimpanan abnormal". Saat terlalu banyak bahan berlemak menumpuk di lisosom, maka itu menjadi racun yang menghancurkan sel dan merusak jaringan di sekitarnya.

3. Xanthoma

Xanthoma merupakan kelainan kulit yang ditandai dengan penumpukan lemak. Biasanya xanthoma terjadi di dekat kelopak mata bagian atas, akibat tingginya kadar kolesterol. Faktor genetik berperan penyebab xanthoma. Xanthoma yang menyerang kulit (xanthoma kutaneus) biasanya ditemukan di sekitar mata, terutama di daerah kelopak mata. Biasanya terlihat berupa benjolan kecil yang sewarna kulit atau kadang berwarna agak putih, dan kulit di atasnya terlihat berkerut. Kadang terdapat bintik-bintik kecil di atasnya.

Salah satu jenis xanthoma yang jarang terjadi adalah xanthoma disseminata. Pada jenis ini, tumpukan lemak bukan hanya terjadi di kulit, melainkan juga di organ-organ dalam seperti jantung dan paru. Orang menderita xanthoma disseminata dapat mengalami gejala sesak napas, sulit menelan, kehilangan penglihatan tiba-tiba, tergantung organ mana yang mengalami xanthoma.

Referensi

- Cheng D. Prevalence, Predisposition and Prevention of Type II Diabetes. *Nutrition & Metabolism*; 2005; 2:29.
- Garvey WT, Maianu L, Zhu JH, Brechtel-Hook G, Wallace P, Baron AD. Evidence for Defects in the Trafficking and Translocation of GLUT4 Glucose Transporters in Skeletal Muscle as a Cause of Human Insulin Resistance. *The Journal of Clinical Investigation*; 1998; Volume 101, Number 11, 2377–2386.
- Kahn BB, Flier JS. Obesity and Insulin Resistance. *The Journal of Clinical Investigation*; 2000; Volume 106; Number 4.
- Meigs JB. Association of Oxidative Stress, Insulin Resistance, and Diabetes Risk Phenotypes. *Diabetes Care*; 2007; Volume 30, Number 10.
- Pessin JE, Saltiel AR. Signaling Pathways in Insulin Action: Molecular Targets of Insulin Resistance. *The Journal of Clinical Investigation*; 2010; Volume 106, Number 2.
- Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global Estimates of The Prevalence of Diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research And Clinical Practice*; 2010; 87, pp.4-14.
- Sheperd PR, Kahn BB. Glucose Transporter and Insulin Action. *The New England Journal of Medicine*; 1999.
- Shulman GI. Cellular Mechanisms of Insulin Resistance. *The Journal of Clinical Investigation*; 2000; Volume 106, Number 2.



**MODUL MATA KULIAH NUTRIGENETIKA DAN
NUTRIGENOMIKA**

(IBP 631)

Topik : 8

Sinyal Transduksi molekul makanan

DISUSUN OLEH :

Dr. TITTA NOVIANTI, S.Si., M.Biomed.

**Universitas
Esa Unggul**

UNIVERSITAS ESA UNGGUL

2020

Sinyal Transduksi dari molekul makanan

A. Kemampuan Akhir Yang Diharapkan

Setelah mempelajari modul ini, diharapkan mahasiswa mampu :

1. Menjelaskan pengertian transduksi sinyal dari molekul makanan
2. Menganalisis peran sinyal transduksi dalam proses nutrigenomic

B. Uraian

1. Pendahuluan

Makanan atau nutrisi memiliki senyawa kimia yang akan masuk ke dalam tubuh melalui saluran pencernaan dan sampai kepada jaringan dan sel melalui pembuluh darah. Senyawa kimia pada nutrisi ini dapat masuk ke dalam sel melalui pembuluh darah ada yang memerlukan transporter namun ada beberapa yang tidak memerlukan transporter. Nutrisi asam lemak memerlukan transporter lipoprotein dari saluran pencernaan dan pembuluh darah agar sampai kepada sel dan jaringan karena asam lemak tidak dapat larut dalam air. Glukosa untuk dapat masuk ke dalam sel memerlukan transporter GLUT di dalam sel sehingga dapat dimanfaatkan sel dalam aktivitasnya sebagai sumber energi.

Molekul kimia pada nutrisi sama seperti hormone dan zat kimia lainnya akan berinteraksi dengan sel melalui molekul ekstrasel dan masuk ke dalam sel melalui transduksi sinyal sampai diterima oleh molekul intrasel di dalam sel. Sehingga interaksi molekul kimia dalam nutrisi ini akan menghasilkan ekspresi dalam sel yang sesuai dengan yang diharapkan atau tidak sesuai dengan harapan sehingga menyebabkan terjadi kelainan pada ekspresi di dalam sel tersebut. protein.

Sinyaling sel merupakan proses komunikasi sel satu sama lain melalui molekul pemberi sinyal. Nutrisi yang memiliki molekul kimia merupakan molekul pemberi sinyal. Sel yang menghasilkan molekul pesinyalan sebagai molekul reseptor yang akan menerima sinyal dari molekul kimia disebut sebagai sel pesinyalan. Sel yang menerima sinyal adalah sel target. Sel-sel mempunyai fungsi spesial. Setiap sel mempunyai cara hidup terintegrasi untuk tumbuh, diferensiasi dan beradaptasi. Integrasi tersebut membutuhkan komunikasi antar sel yg diselenggarakan oleh caraka/messenger/sinyal baik dengan cara berjalan jauh dari sel satu ke sel lainnya, kontak langsung sel dengan matriks ekstra sel atau

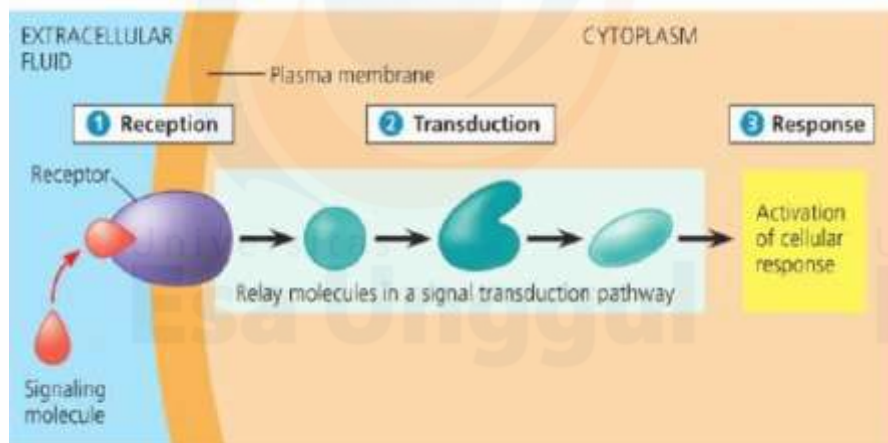
dengan sel lainnya. Jalur pesinyalan intraseluler sederhana yang diaktifkan oleh molekul sinyal ekstraseluler

2. Sinyaling sel

Salah satu ciri organisme adalah menanggapi segala sumber sinyal dari luar selnya. Sel dilengkapi dengan berbagai protein reseptor untuk mendeteksi sinyal yang diterimanya, baik sinyal kimia, fisika dan elektromagnetik, atau sinyal nutrisi yang mengandung zat kimia. Ketika terikat dengan molekul sinyal, reseptor mengubah struktur mereka, sehingga sangat mempengaruhi struktur dan fungsi sel melalui jalur transduksi sinyal intraseluler.

Sinyal transduksi mengatur fungsi sel melalui aktivasi protein dalam jangka pendek dan melalui regulasi genetik dalam jangka panjang. Rangkaian peristiwa di mana satu sel induk ulangan informasi genetik dan dibagi menjadi dua sel anak disebut siklus sel. Siklus ini ditangkap di banyak sel-sel organisme multisel, dan dilanjutkan dalam menanggapi sinyal pertumbuhan sel. Sel untuk mampu melakukan koordinasi dengan sel lain adalah dengan melakukan komunikasi. Komunikasi antar sel ini dapat dilakukan karena adanya sinyal transduksi. Sel mampu menerima sinyal dari luar berupa sinyal kimia, sinyal elektromagnetik maupun sinyal mekanik.

Sinyal yang diterima pada saat terjadi komunikasi antar sel harus diterima dan diproses di sel target untuk memicu banyak reaksi biokimia intraseluler yang mendasari berbagai fungsi fisiologis dari suatu organisme. Biasanya, banyak langkah yang terlibat dalam pengolahan sinyal dalam sel, yang secara luas digambarkan sebagai sinyal transduksi. Sinyal intraseluler dalam sel target harus dikoordinasikan, diperbaiki dan disalurkan oleh jaringan dalam jalur sinyal intraseluler yang akhirnya memicu reaksi biokimia berbeda sehingga akan menentukan fungsi-fungsi khusus dari sel. Mekanisme yang terjadi baik pada sinyal antar sel maupun sinyal intraseluler telah diatur sedemikian rupa sehingga memungkinkan koordinasi selular dalam fungsi perkembangan dan jaringan spesifik.



Gambar 1. Proses transduksi sinyal dari penerimaan sinyal sampai terjadi respon sel

Proses komunikasi sel terjadi melalui tiga proses utama yaitu *reception* (penerimaan), transduksi dan respon.

1) *Resception*

merupakan sel target yang mendeteksi datangnya sinyal molekul dari bagian luar sel. Sebuah sinyal kimia akan terdeteksi ketika sinyal molekul melekat pada protein reseptor yang terletak di permukaan sel ataupun bagian dalam sel.

2) Transduksi

Merupakan proses pengikatan sinyal molekul yang akan mengubah protein reseptor dengan beberapa cara, dan akan menginisiasi proses transduksi. Pada tahap transduksi, molekul sinyal akan diubah ke bentuk spesifik yang dapat dikenali atau dibawa ke respon seluler. Salah satu contoh adalah dalam sistem Sutherland, molekul sinyal epinephrine akan melekat pada protein reseptor dalam membran plasma sel liver sehingga menyebabkan enzim glikogen fosforilase aktif. Proses transduksi terkadang terjadi dalam tahapan yang sederhana, tetapi lebih sering membutuhkan sekuens tertentu untuk diubah kedalam tipe atau molekul yang berbeda. Molekul yang berperan dalam jalur transduksi disebut sebagai *relay molecules* (molekul penyampai).

3) Respon,

proses transduksi sinyal akhirnya memicu respon seluler spesifik. Respon tersebut dapat berupa aktifitas seluler seperti katalisis oleh enzim (contohnya glikogen fosforilase), penyusunan kembali sitoskeleton atau

aktivasi gen spesifik pada nukleus. Proses pensinyalan sel membantu untuk memastikan aktivitas penting dalam sel bekerja seperti seharusnya. Agar mampu merespon perubahan lingkungan, sel harus menerima dan memproses sinyal yang berasal dari luar. Prinsip-prinsip resepsi sinyal atau penerimaan sinyal secara umum adalah adanya reseptor yaitu sel-sel memiliki protein yang mengikat molekul-molekul sinyal dan menginisiasi respon sel.

Reseptor pada umumnya merupakan protein transmembran, yang berikatan dengan sinyal dan selanjutnya mentransmit sinyal melalui serangkaian proses molekular menjadi jalur sinyal internal. Setiap tipe sel memiliki reseptor yang berbeda, tiap-tiap reseptor bersifat spesifik terhadap molekul tertentu. Protein reseptor telah menerima sinyal mengalami perubahan konformasi, yang akan memulai serangkaian reaksi biokimia dalam sel. Aktivasi reseptor dapat memicu sintesis molekul-molekul kecil yang disebut *second messenger*, yang menginisiasi dan mengkoordinir jalur sinyal intraseluler. Terjadinya proses pensinyalan sel membutuhkan reseptor sebagai penerima sel dari lingkungan luar.

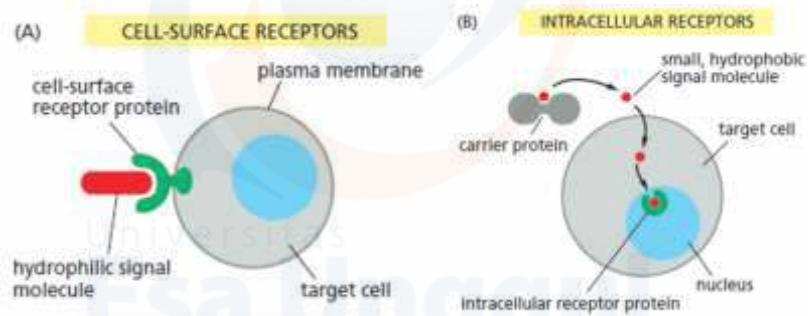
Reseptor terbagi menjadi dua yaitu reseptor permukaan sel dan reseptor intraseluler :

1) Reseptor permukaan sel

memiliki ciri dimana molekul- molekul sinyal dapat berupa hormon peptida, catechol-amines, insulin, faktor-faktor tumbuh, cytokines, dll. Proses pengikatan sinyal ke reseptor dan kejadian berikutnya, memacu naik atau turunnya konsentrasi *second messenger* dalam sitosol, disisi lain mampu mengaktifkan dan mengikat reseptor bertindak sebagai tangga untuk menerima dan mengaktifkan protein intraseluler lainnya.

2) Reseptor intraseluler

ditandai dengan molekul-molekul sinyal berupa hormon steroid, retinoids, thyroxine, dll. Kompleks reseptor-hormone bertindak sebagai faktor transkripsi untuk mengubah transkripsi gen tertentu. Ada yang disebut *signal transduction cascades*, memperbanyak pesan secara khas, menghasilkan sinyal intraseluler untuk setiap reseptor yang telah terikat.



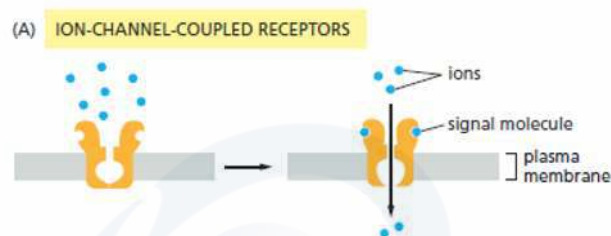
Gambar 2. Molekul Ekstraseluler (A) dan molekul intraseluler (B)

Reseptor permukaan sel memiliki tiga tipe yaitu,

- a) *Ion channel-linked receptors*, sinyal molekul berupa Ionotropik,
- b) *Trans membrane receptors* atau *g-protein-coupled receptors*, sinyal molekul berupa metabotropik,
- c) *Receptors protein kinases or bind kinases* atau *enzyme-linked receptors*, sinyal molekul berupa protein kinases, Neurotrophin-R.

1) Ion Channel-Linked Receptors

Beberapa ion channel merespon sinyal kimia (ligand) dan stimulus non-kimiawi dalam beberapa cara, termasuk perubahan muatan listrik atau gangguan mekanik membran sel. *Ligand-gated ion channels* penting untuk *synaptic transmission* dan bentuk lainnya dari fenomena pensinyalan sel ke sel ketika molekul sinyal berikatan dengan ion channel pada permukaan luar sel, akan memacu perubahan konformasi protein dan membuka channel, yang memungkinkan ion-ion bergerak ke dalam atau ke luar sel melalui gradien elektriknya dan mengubah polarisasi membran sel.



Gambar 3. Reseptor ion channel di permukaan sel

Channels ini mempunyai domain ligand-binding pada permukaan intraselulernya yang berinteraksi dengan second messengers seperti Ca^{2+} dan *cyclic nucleotides* cAMP dan cGMP. Fungsi utama channels ini adalah

untuk membalikkan sinyal kimia intraseluler menjadi informasi elektrik. Proses ini penting terutama pada sensory transduction, dimana channels yang dibuka oleh cyclic nucleotides membalikkan bau dan cahaya menjadi sinyal elektrik.

2) **G-protein-coupled receptors**

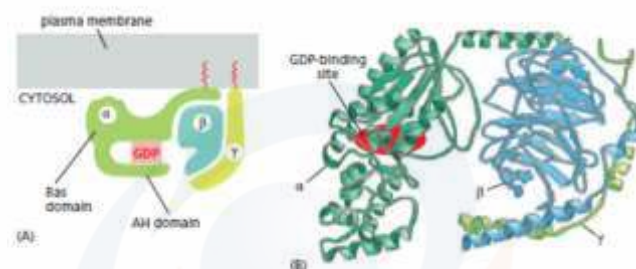
G-proteins, merupakan protein transmembran dengan 7 motif struktur, yang bertindak sebagai pengubah molekular. G-proteins mengendalikan banyak proses biologis.

Karakteristik G-proteins:

- G-protein adalah suatu protein trimeri alfa, beta dan gamma yang berikatan dengan nukleotida guanin.
- Fungsinya untuk berpasangan dengan reseptor membran integral terhadap *membrane-bound enzymes* target.
- G-protein dapat menjadi pengubah pproses molekular karena **$\alpha\beta\gamma\text{GDP}$ (inactive) $\rightarrow \alpha\text{GTP}$ (active) + $\beta\gamma$**
- Subunit α yang telah terdissosiasi akan mengekspresikan aktivitas GTPase. Dan GTP γ S menghalangi aktivitas GTPase dari **αGTP** .

Dalam mekanisme reseptor yang diperantarai oleh G-protein biasanya terdapat beberapa *second messenger* yang terlibat seperti cAMP, Ca^{2+} dan fosfolipase C.

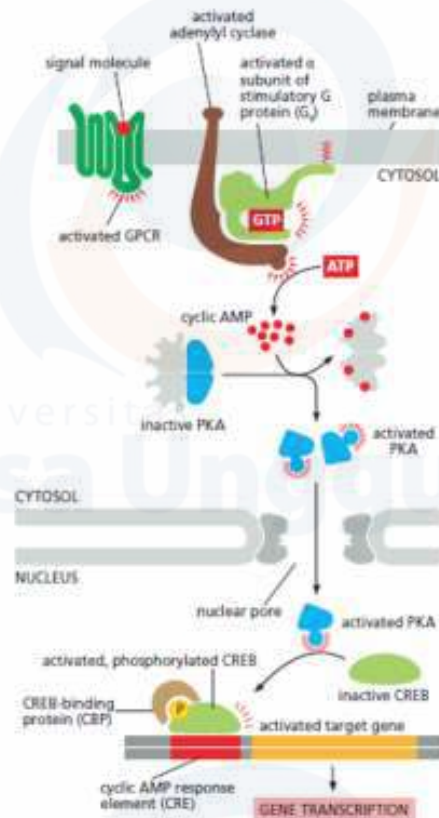
- cAMP merupakan molekul sinyal intraseluler yang berperan sebagai mediator sinyal molekular yang larut dalam air, membawa sinyal dari membran dalam sitoplasma ke inti sel atau bagian lain di dalam sel. cAMP cepat di sintesis dan di degradasi. Biasanya sinyal molekular yang diperantarai oleh cAMP berupa hormon tertentu seperti adrenalin, glukagon, parathormon dan sebagainya.



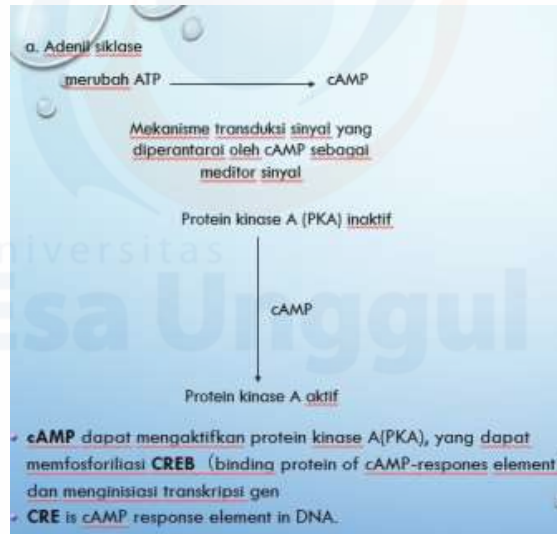
Gambar 4. Ikatan molekul G Protein

Adenil siklase, merupakan suatu enzim yang berperan dalam mengubah energi (ATP) menjadi cAMP, cAMP dapat mengaktifkan protein kinase A(PKA), yang dapat memfosforilasi CREB (binding protein of cAMP-responses element) dan menginisiasi transkripsi gen. PKA (protein kinase A) aktif, sehingga mampu mengaktifkan protein pengatur transkripsi gen, sehingga terjadi transkripsi gen tertentu dan memfosforilasi glikogen menjadi glukosa. cAMP akan memfosforilasi substrat tertentu, tergantung tipe selnya, sehingga setiap sel mempunyai respon yang berbeda.

Contoh: Adrenalin, di jantung menyebabkan peningkatan frekuensi & kontraksi otot jantung, di otot muscle, menyebabkan pemecahan glikogen dan di jaringan lemak menyebabkan pemecahan lemak.

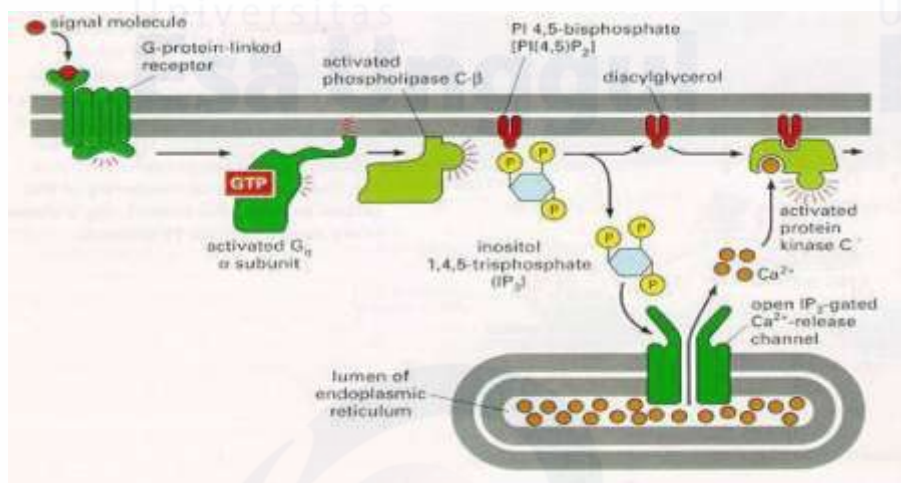


Gambar 5. Aktivasi G protein sampai transkripsi gen



Gambar 6. Aktivasi protein kinase A

- Fosfolipase C, akan merubah Inositolfosfolipid menjadi beberapa bentuk yaitu:
 - Inositol trifosfat (IP₃), berfungsi membuka kanal Ca²⁺ pada membran Retikulum Endoplasma (RE), sehingga terjadi peningkatan konsentrasi ion Ca²⁺ di sitoplasma.
 - Diacylglycerin (DAG), akan megaktifasi protein kinase C (PKC) untuk variasi respon.

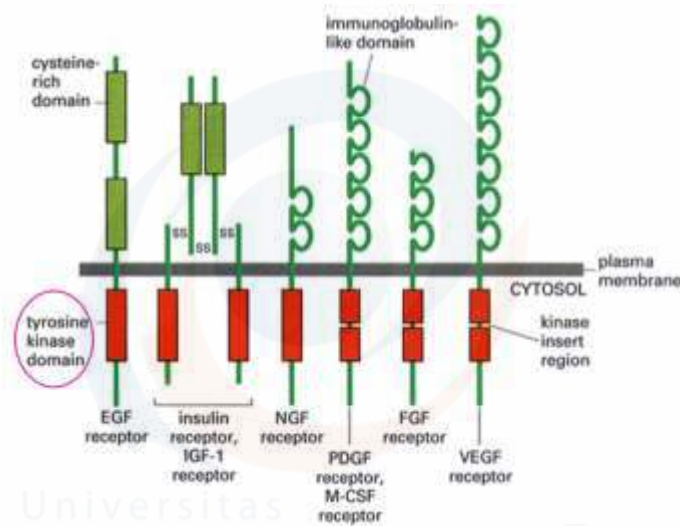


Gambar 7. Aktivasi protein kinase C

3) Enzyme-linked receptors

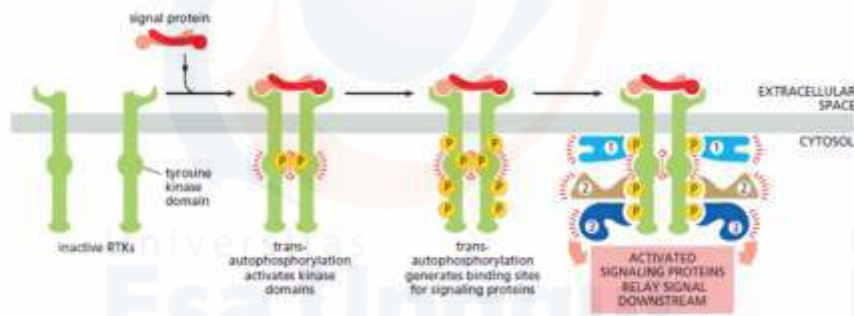
Receptor mempenetrasi membran plasma dan memiliki aktivitas enzimatis atau terkait enzim. Memiliki dua jalur reseptor yaitu *Receptor tyrosine kinase mediated pathway* dan *Receptor serine/threonine kinase mediated pathway*.

- a) Receptor tyrosine kinase mediated pathway, Receptor tyrosine kinases adalah suatu kelompok protein transmembran yang bekerja sebagai reseptor untuk cytokines, factor pertumbuhan, hormon dan sinyal molekul lainnya. Receptor tyrosine kinases diekspresikan pada beberapa tipe sel dan memainkan peranan penting dalam banyak proses sel, termasuk pertumbuhan dan diferensiasi.



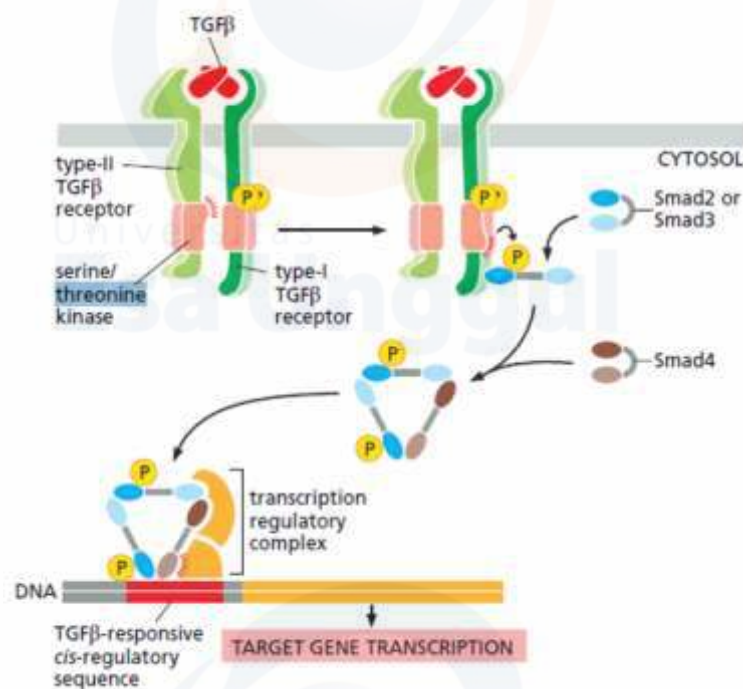
Gambar 8. Berbagai bentuk molekul reseptor tyrosin kinase membran

Protein lainnya berinteraksi dengan reseptor tyrosine kinase yang telah aktif bertindak sebagai protein adaptor dan tidak memiliki aktivitas enzimatis. Receptor tyrosine kinases memainkan peranan kritis dalam perkembangan dan kemajuan beberapa tipe kanker. Inhibisi reseptor tyrosine kinases menjadi strategi yang efektif dalam terapi kanker.



Gambar 9. Aktivasi domain tyrosin kinase domain

- b) Receptor serine/threonine kinase mediated pathway pada gambar 8, reseptor tipe I dan tipe II for TGF (beta) dalam sel mengawali pelekatan faktor tumbuh. Pelekatan faktor tumbuh menghasilkan penggabungan reseptor tipe I dan tipe II, dan terjadi fosforilasi reseptor tipe I oleh reseptor tipe II. Receptor tipe I yang telah aktif kemudian memfosforilasi receptor-mediated Smads. Smad tersebut kemudian berikatan dengan Smad yang lain (co-Smads), dan bersama-sama masuk ke dalam inti.



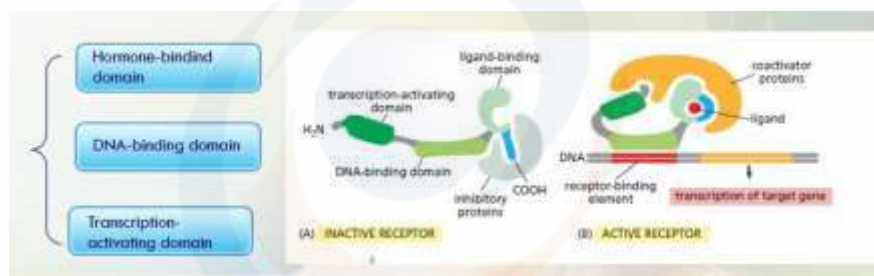
Gambar 10. Aktivasi reseptor TGFβ sampai terjadi transkripsi gen

3. Intracellular (nuclear) receptor mediated pathway

Intracellular (nuclear) receptor mediated pathway terjadi melalui tahapan:

1. Berdifusi melalui membran,
2. Mengikat dan mengaktifkan reseptor intraseluler.
3. Steroid-Receptor complex berikatan ke DNA receptor protein,
4. Mengaktifkan gen.
5. Gen ditranskrip menjadi mRNA,
6. mRNA menuju ribosom,
7. mRNA ditranslet menjadi protein.

Contoh molekul sinyal dari nuclear reseptor yaitu hormon steroid (larut dalam lipid), dapat berdifusi melalui membran, dapat langsung mengaktifasi gen. Struktur dasar dari reseptor nuklear adalah Hormone-binding domain, DNA-binding domain, dan transcription-activating domain.



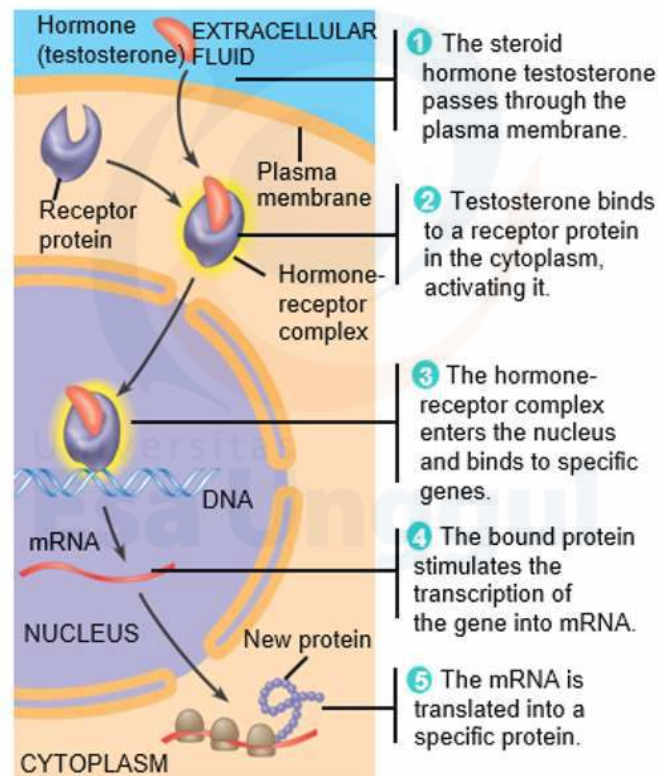
Gambar 11. Reseptor molekul intraseluler

Transduksi sinyal intraseluler adalah sistem di mana molekul sinyal mengikat reseptor pada permukaan sel, memicu sinyal dalam sel. Dalam transduksi sinyal intraseluler, informasi diteruskan terutama oleh fosforilasi protein, protein G dan second messenger. Yang paling penting di antara mekanisme transduksi sinyal intraseluler adalah fosforilasi rantai samping tirosin, serin dan treonin dalam protein.

Fosforilasi adalah salah satu cara yang paling efektif untuk mengubah struktur protein karena ukuran besar dan muatan negatif dari kelompok fosfat; untuk alasan yang sama, itu juga efektif sebagai penanda pengakuan untuk protein lainnya. Enzim yang melakukan fosforilasi disebut protein kinase dan memiliki banyak jenis lainnya. Dalam transduksi sinyal, reaksi yang menghilangkan gugus fosfat disebut defosforilasi, dan enzim yang melakukan hal itu disebut protein fosfatase. Berlangsungnya proses transduksi sinyal oleh fosforilasi, protein kinase perlu diaktifkan. Pertama, reseptor sendiri mungkin memiliki aktivitas kinase.

Dalam kasus tersebut, reseptor pada permukaan membran plasma menjadi terikat dengan molekul sinyal (yaitu utusan pertama) dan bentuk dimer, sehingga mengaktifkan domain kinase protein reseptor dalam sel.

Sebuah kinase juga dapat mengikat dengan utusan kedua (*second messenger*) yang terletak di dalam sel dan menjadi aktif. Kinase dalam sitoplasma juga dapat diaktifkan. A-kinase, yang diaktifkan oleh cAMP (utusan kedua), biasanya dinonaktifkan ketika mengikat protein penghambatan A-kinase. Ketika cAMP mengikat protein yang sama, kinase dan inhibitor yang terpisah satu sama lain, sehingga mengaktifkan A-kinase dan dengan demikian fosforilasi protein sasaran, sehingga protein kinase diaktifkan dalam sel dan menyebabkan reaksi berantai.



Gambar 12. Contoh sinyaling sel dari hormone testosterone

4. Transduksi

Pada umumnya sinyal kimiawi ekstraseluler dibagi menjadi tiga kategori yaitu protein dan peptida, neurotransmitter peptida dan steroid serta molekul-molekul lain yang larut dalam membran. Sinyal fisik seperti radiasi elektromagnetik (cahaya), dan panas juga penting. Pertumbuhan, proliferasi, diferensiasi dan pergerakan dan kematian seluler terprogram semuanya bergantung pada sinyal-sinyal yang mengubah fisiologi suatu sel, seringkali melalui aktivasi dan represi gen. Sinyal-sinyal tersebut dapat menginduksi perubahan sementara ataupun permanen dalam sel.

Sinyal kimiawi secara spesifik mengikat protein reseptor yang terdapat di membran plasma atau didalam sitoplasma suatu sel. Jalur-Jalur sinyal tersebut mempunyai beberapa pembawa pesan kedua (*second messenger*) non protein seperti ion kalsium Ca^{2+} , *cyclic adenosin monophosphate* (cAMP), *cyclic guanosine monophosphate* (cGMP), diasilgliserol (DG) dan inositol trifosfat (IP_3) yang mentransduksi atau mengirimkan sinyal tadi ke komponen seluler yang terlibat dalam respon tersebut. Transduksi sinyal merupakan proses perubahan bentuk sinyal yang berurutan, dari sinyal ekstraseluler sampai respon dalam komunikasi antar sel. Transduksi sinyal berfungsi untuk berlangsungnya komunikasi antar sel.

Langkah sinyal intraseluler dimulai dari pemicu (triger) menginduksi pelepasan sinyal yang disimpan atau merangsang biosintesis, kemudian dilanjutkan dengan transportasi untuk menargetkan sel, terjadi penerimaan sinyal oleh sel target dan terjadi konversi sinyal dalam rantai sinyal intraseluler dalam sel target. Hasil komunikasi antara sinyal dan sel penerima adalah reaksi biokimia yang didefinisikan dalam sel target.

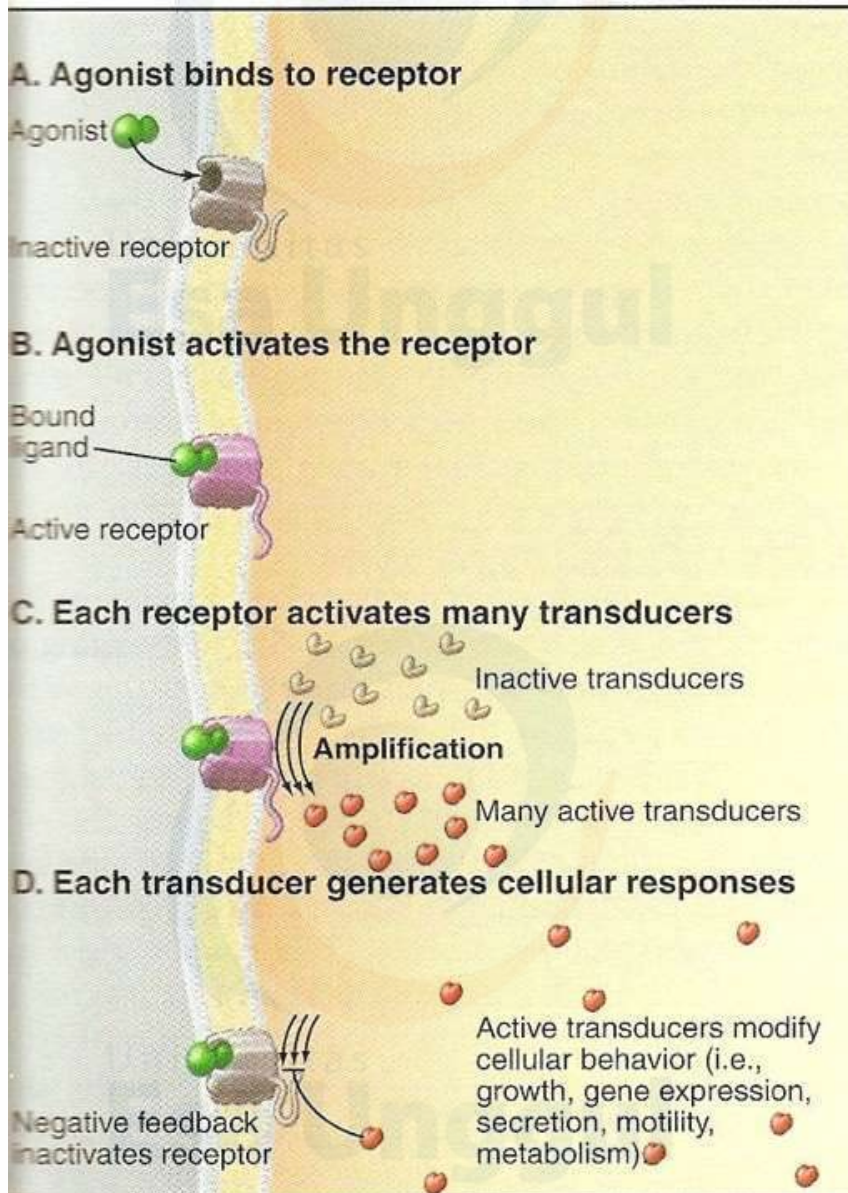
Sifat dan tingkat reaksi ini tergantung pada banyak reaksi individu yang berpartisipasi baik secara langsung maupun tidak langsung dalam transduksi sinyal. Dimulai dengan sel penghasil hormon, proses berikutnya semua faktor kontribusi untuk transduksi sinyal hormonal pada organisme yang lebih tinggi. Biosintesis hormon, enzim yang terlibat dalam biosintesis hormon dikendalikan oleh jalur transduksi sinyal lainnya. Terjadi degradasi modifikasi oleh hormon lain, dimana hormon yang aktif dapat diaktifkan melalui proses metabolisme tertentu atau hormon yang inaktif diubah menjadi hormon aktif dengan menggunakan prekursor tertentu melalui transformasi enzimatik. Selanjutnya terjadi penyimpanan dan sekresi hormon, ada sinyal (sinyal listrik, sinyal Ca^{2+})

untuk memicu sekresi hormon disimpan. Kemudian terjadi transportasi dari hormon ke sel target.

Distribusi hormon melalui sirkulasi kontribusi terhadap aksesibilitas hormon yang di lokasi tertentu dari suatu organisme. Penerimaan sinyal oleh reseptor hormon. Reseptor hormon terutama bertanggung jawab untuk pendaftaran sinyal dan transduksi lebih lanjut dari sinyal di jalur sinyal intraselular. Oleh karena itu, jumlah, spesifisitas dan aktivitas reseptor pada sel target merupakan penentu utama dari reaksi biokimia akhir dalam sel target.

Ada Empat Tahap Jalur Transduksi Sinyal yaitu

- 1) Stimulus Berikatan Dengan Suatu Reseptor Yang Tidak Aktif,
- 2) Stimulus Mengaktifkan Reseptor, Stimulus Sering Beberapa Ligan Kimia Yang Mengikat Reseptor,
- 3) Reseptor Aktif Mentransduksi Stimulus Menjadi Sinyal Kimia Ke Dalam Sel, Biasanya Mengubah Suatu Perubahan Dalam Konsentrasi Molekul Messenger Kecil Atau Perubahan Dalam Aktivitas Protein Messenger. Tahap Transduksi Ini Membalikkan Suatu Tipe Sinyal (Stimulus) Menjadi Sinyal Lainnya (Messenger) Dan Biasanya Memperbanyak Sinyal,
- 4) Messenger Kimia Intraseluler Bekerja Atas Sistem Efektor Untuk Mengubah Tingkah Laku Sel.



Gambar 13. Tahapan transduksi sinyal dan menghasilkan respon sel

Adanya hubungan antara sinyal dan perbedaan variasi respon pada jalur sinyal yaitu antara lain oleh Waktu respon, Sensitivitas, Dinamik range, Persistence, Proses pensinyalan, Integrasi, koordinasi.

1. **Respon waktu** bervariasi dalam sistem *signaling* yang berbeda, sesuai dengan kecepatan yang diperlukan untuk merespon suatu sinyal. Dalam beberapa kasus, seperti *synaptic signaling* (Gambar 2C), respon dapat terjadi dalam milidetik. Dalam kasus lain, seperti dalam proses diferensiasi sel oleh

morfogen selama pengembangan, respon dapat memerlukan waktu dalam jam atau hari.

2. **Sensitivitas** terhadap sinyal ekstraseluler dapat sangat bervariasi. Hormon cenderung bertindak pada konsentrasi yang sangat rendah pada sel target yang jauh dari mereka, oleh karena itu sangat sensitif terhadap konsentrasi rendah sinyal. Sebaliknya pada Neurotransmitter, mengoperasikan konsentrasi yang jauh lebih tinggi di sinaps, mengurangi kebutuhan untuk sensitivitas tinggi pada reseptor pasca-sinaptik. Sensitivitas sering dikendalikan oleh perubahan jumlah atau afinitas reseptor pada target sel. Mekanisme sangat penting untuk meningkatkan sensitivitas dari sistem sinyal sinyal amplifikasi, dimana sejumlah kecil reseptor permukaan sel diaktifkan membangkitkan respon intraseluler dengan memproduksi dalam jumlah besar *second messenger* atau dengan mengaktifkan banyak salinan dari protein signaling *downstream*.
3. **Rentang dinamis** dari sistem sinyal terkait dengan kepekaannya. Beberapa sistem, seperti sinyal yang terlibat dalam keputusan perkembangan sederhana, responsif seperti yang visi mengendalikan atau respon metabolik untuk beberapa hormon, sangat responsif selama rentang yang lebih luas dari kekuatan sinyal. Kita akan melihat bahwa rentang dinamis yang luas sering dicapai oleh mekanisme adaptasi yang mengatur respon sistem sesuai dengan yang berlaku jumlah sinyal.
4. **Persistensi** respon dapat sangat bervariasi. Sebuah respon kurang dari kedua tepat di beberapa tanggapan sinaptik, misalnya, sementara Tanggapan berkepanjangan atau bahkan permanen diperlukan dalam keputusan nasib sel selama pengembangan. Banyak mekanisme, termasuk umpan balik positif, dapat digunakan untuk mengubah durasi dan reversibilitas tanggapan.
5. **Pemrosesan sinyal** dapat mengkonversi sinyal sederhana menjadi respon yang kompleks. Dalam banyak sistem, misalnya, meningkat secara bertahap dalam sinyal ekstraseluler diubah menjadi tiba-tiba, beralih seperti respon. Dalam kasus lain,

sederhana sinyal input diubah menjadi respon berosilasi atau bolak balik, yang mengulangi serangkaian sinyal intraseluler. Umpan balik biasanya terletak pada proses biokimia biokimia dan osilator.

6. **Integrasi** memungkinkan respon yang akan diatur oleh beberapa masukan. Seperti yang dibahas sebelumnya, misalnya, kombinasi spesifik sinyal ekstraseluler umumnya diperlukan untuk merangsang perilaku sel kompleks seperti sel hidup dan proliferasi. Oleh karena itu sel harus mengintegrasikan informasi yang datang dari beberapa sinyal, yang sering tergantung pada intraseluler detektor; protein ini hanya diaktifkan jika mereka menerima beberapa sinyal konvergen.
7. **Koordinasi** beberapa tanggapan dalam satu sel dapat dicapai oleh satu sinyal ekstraseluler. Beberapa molekul sinyal ekstraseluler, misalnya, sinyal merangsang sel untuk tumbuh dan membelah. koordinasi ini umumnya tergantung mekanisme penyebaran sinyal ke beberapa effectors, dengan menciptakan cabang di jalur sinyal. Dalam beberapa kasus, percabangan sinyal jalur dapat memungkinkan satu sinyal untuk memodulasi kekuatan respon terhadap sinyal lain.

Referensi

Albert, B., A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts dan P. Walter.

2014. [Molecular Biology of the Cell](#). 6th ed. Garland Science. UK

Ashasima,. 2010. *Division of Life Sciences, Komaba Organization for Educational Excellence, College of Arts and Sciences*. The University of Tokyo.

Campbell, N. A., B. Jane And Reece. [Campbell Biology](#). 8 th Ed. Pearson education. Amerika

Krauss, G. 2008. [Biochemistry of Signal Transduction and Regulation](#). 4th Edition. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim



**MODUL MATA KULIAH NUTRIGENETIKA DAN NUTRIGENOMIKA
(IBP 631)**

Topik 9:

Peran Epigenetik pada Nutrigenomik

DISUSUN OLEH :

Dr. TITTA NOVIANTI, S.Si., M.Biomed.

UNIVERSITAS ESA UNGGUL

2020

Peran Epigenetik pada Nutrigenomik

A. Kemampuan Akhir Yang Diharapkan

Setelah mempelajari modul ini, diharapkan mahasiswa mampu :

1. Menjelaskan pengertian epigenetic
2. Menganalisis peran epigenetic pada nutrigenomic

B. Uraian

1. Pendahuluan

Di dalam ilmu Biologi istilah Epigenetika (*epigenetics*) memiliki pengertian sebagai studi tentang perubahan fenotipe atau ekspresi genetika yang disebabkan oleh mekanisme lain, selain perubahan sekuens DNA dasar. Epigenetika berasal dari bahasa Yunani, *epi-* yang berarti "di atas" atau "menutupi", dan *-genetika*. Pada proses ini tidak ada perubahan pada sekuens DNA dasar, melainkan terjadi perubahan pada faktor non genetika yang menyebabkan ekspresi gen organisme berubah.

Epigenetik adalah ilmu yang mempelajari perubahan karakter individu karena adanya modifikasi-modifikasi dari molekul asam nukleat, protein histon yang mengemas DNA, sehingga terjadi perubahan jumlah dan bentuk protein yang dihasilkan. Modifikasi-modifikasi tersebut disebabkan oleh faktor lingkungan, seperti paparan bahan kimia, makanan tertentu yang dapat memodifikasi molekul-molekul tersebut. Epigenetik yang terlibat dalam *genomic imprinting* dan aktivasi kromosom X pada manusia, sehingga menyebabkan kegagalan dari mekanisme ini dan berdampak pada kelainan kongenital dan timbulnya kanker. Epigenesis bertanggung jawab atas terjadinya *genomic imprinting* beberapa gen yang berasal dari gamet jantan dan betina memiliki ekspresi yang berbeda.

Proses epigenetik (epigenesis) merupakan konsekuensi terjadinya interaksi antara gen dan lingkungannya sehingga menyebabkan tidak terekspresikannya informasi genomik (*silenced genes*). Epigenesis juga meliputi mekanisme yang bertanggung jawab pada penentuan program genetik untuk perkembangan (*development*) di mana mekanisme ini bergantung pada proses-proses seperti pensinyalan sel dan berbagai interaksi seluler lainnya.

Contoh terbaik perubahan epigenetika pada eukariotik adalah proses diferensiasi sel. Selama morfogenesis, sel induk totipoten berubah menjadi bermacam-macam sel pluripoten pada embrio yang kemudian akan berubah

menjadi sel yang berdiferensiasi secara penuh. Zigot berasal dari sebuah sel telur yang telah dibuahi, membelah dan berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel, seperti neuron (sel saraf), sel otot, epitel, pembuluh darah, dan sebagainya, yang kemudian tumbuh dan berkembang. Hal ini terjadi karena adanya pengaktifan beberapa gen sehingga mengakibatkan peredaman gen lainnya.

Sejarah epigenetika berhubungan dengan studi evolusi dan perkembangan, istilah epigenetika berubah seiring dengan meningkat pesatnya pengertian tentang mekanisme molekuler yang mendasari pengaturan ekspresi gen pada eukariota. Hingga tahun 1950-an, istilah epigenetika digunakan secara berbeda yaitu untuk mengelompokkan semua kejadian perkembangan dimulai dari zigot hingga organisme dewasa, dalam hal ini semua proses regulasi, dimulai dari materi genetika yang kemudian membentuk hasil akhir.

2. Mekanisme epigenetika

Epigenesis mencakup seluruh mekanisme yang menyebabkan perbedaan ekspresi gen pada sel-sel tertentu. Pengaturan epigenetik ditentukan oleh proses metilasi DNA, modifikasi histon, ekspresi gen miRNA, dan faktor transkripsi jaringan. Mekanisme tersebut juga dapat terjadi akibat kombinasi kedua proses epigenesis. Konsekuensi dari mekanisme tersebut adalah terjadinya spektrum gen-gen yang aktif dan gen-gen yang tidak aktif (*silent*) pada setiap tipe sel yang ada.

Faktor-faktor yang berkontribusi pada regulasi epigenetik aktivitas transkripsi sangat banyak dan termasuk microRNA pada proses metilasi DNA dan modifikasi pasca-translasi histones nukleosom.

Kontrol epigenetik ekspresi gen juga dimediasi melalui modifikasi pasca-translasi beberapa protein histon, termasuk metilasi, asetilasi dan ubiquitinasi, yang dapat mengubah aksesibilitas DNA dan kepadatan struktur kromatin.

Mekanisme epigenesis dapat terjadi pada fase pre transkripsi dan post transkripsi. Fase pre transkripsi meliputi proses metilasi DNA dan modifikasi histon, sedangkan fase post transkripsi antara lain RNA interfering dan modifikasi kromatin.

Pre Transkripsi

1) Metilasi DNA

Metilasi DNA adalah proses penambahan gugus metil (CH₃) pada C nomor 5 dari sitosin di nukleotida sitosin (C) yang berdekatan dengan nukleotida guanin (G) dibantu oleh enzim DNA metil-transferase/DNMT. Metilasi DNA terjadi pada

posisi 5 dari cincin pirimidin sitosina, dalam konteks dinukleotida CpG. Metilasi sendiri merupakan peristiwa dimana terjadi penambahan gugus metil pada sitosina. Metilasi bukan disebut mutasi karena sitosinnya tetap sitosin, hanya ditambahi metil dan tidak ada perubahan nukleotida. Di epigenetik ini yang dianggap penting adalah GC, karena memiliki 3 ikatan hidrogen dibandingkan AT yang hanya memiliki 2 ikatan hidrogen.

Diet/zat yang berperan adalah asam folat dan metionin. Ada istilah CpG dalam epigenetik ini, namun berbeda dengan CpG island. Bedanya adalah CpG island terletak dipromotor, sedangkan CpG biasa ini jumlahnya bisa satu atau dua, lokasinya dimana saja dan sebagian besar mengalami metilasi. Mengalami metilasi untuk menjaga stabilitas kromosom.

Metilasi DNA mengacu pada modifikasi kimia pada DNA di mana sitosin diubah menjadi 5-methylcytosine dengan konsekuensi berkurangnya aksesibilitas DNA ke faktor transkripsi. Modifikasi ini dapat stabil dan diwariskan dan memberikan mekanisme kritis dalam diferensiasi seluler.

Proses metilasi tergantung pada kehadiran metil donor (disediakan oleh nutrisi seperti asam folat, metionin dan kolin) dan metiltransferase yang medate baik pemeliharaan (yaitu DNMT1) atau de novo DNA methylation (yaitu DNMT3). Penindasan transkripsi yang terkait dengan metilasi DNA lebih berkelanjutan melalui protein pengikat metil seperti MeCP2.

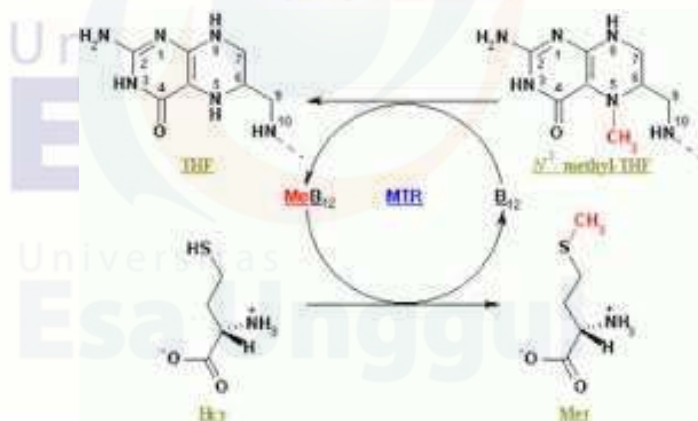
Namun pada kondisi fisiologis CpG island sebagian besar tidak mengalami metilasi. Karena jika termetilasi, akan terjadi pembungkaman gen sehingga mengakibatkan gen yang berada disebelah promotor yang seharusnya ditranskripsikan, malah tidak bisa ditranskripsikan. Karena posisinya dipromotor maka dapat membungkam ekspresi gen. karena tambahan metil pada C membuat struktur kimiawi akan berubah, sehingga tidak bisa ditemplei oleh faktor-faktor inisiasi transkripsi sehingga protein aktivator tidak bisa mengaktifasi kompleks protein inisiasi transkripsi ini. Metilasi pada daerah dekat promotor dapat menyebabkan MBP (*Methyl Binding Protein*) menempel pada metil di sitosin pada daerah promotor. Padahal MBP bukan protein factor inisiasi, maka transkripsi tidak bisa berjalan.

Jika ada DNA yang seharusnya termetilasi namun tidak termetilasi, ada enzim endonuklease yang mengenalinya yaitu metilase. Perhatikan segala makanan yang kita makan karena dapat membungkam ekspresi gen yang

seharusnya terekspresikan. Maka dari itu, perhatikan segala bentuk macam makanan kita, karena dapat berpengaruh pada ekspresi gen kita.

Metilasi DNA dapat dipengaruhi oleh asam folat dan metionin yang terkandung dalam makanan yang kita makan sehari-hari dan apa yang kita hadapi sehari-hari. Metilasi juga diatur oleh aktivitas hormonal yang biasanya dipengaruhi oleh stress. Mekanisme ini mendasari berbagai macam fenomena transkripsi, termasuk imprinting, inaktivasi kromosom X, serta *transgenerational epigenetic inheritance*. Enzim yang berperan dalam proses metilasi diantaranya adalah DNA metiltransferase (DNMT).

Kebalikan dari metilasi adalah demetilasi. Proses demetilasi DNA pada tumbuhan diketahui melibatkan 5-metilsitosina glikosilase melalui jalur koreksi DNA dengan pemotongan basa, sedangkan pada mamalia proses demetilasi ini belum diketahui secara pasti mekanismenya. Penelitian pada awal tahun 2010 menyatakan proses demetilasi kemungkinan diperantarai suatu reaksi yang membutuhkan radikal S-adenosine metionin (SAM) utuh.



Gambar 1. Proses metilasi DNA

2) Modifikasi histon

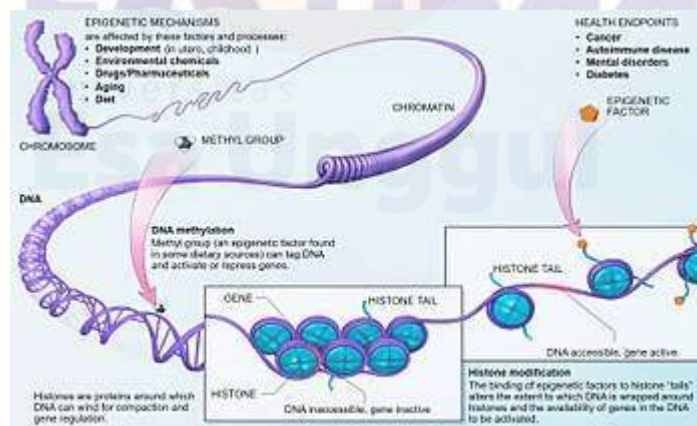
Modifikasi histon memengaruhi perubahan bentuk kromatin. Ada berbagai macam modifikasi yang dapat terjadi pada histon, diantaranya adalah metilasi, fosforilasi, dan asetilasi. Modifikasi molekul histon terjadi karena penambahan gugus/senyawa metil, asetil, fosfat, dan ubiquitin

Histon mempunyai banyak modifikasi salah satunya asetilasi histon. Ikatan DNA dengan histon pada daerah tempat transkripsi, terutama pada promotornya, harus diperlonggar agar bisa ditemplei oleh faktor-faktor inisiasi transkripsi. Ikatan DNA dengan histon diperlonggar dengan cara di-asetilasi (asetilasi histon), yaitu

penambahan gugus asetil. Jika histon sudah ter-asetilasi, maka gen dapat diekspresikan. Enzim yang berperan pada asetilasi histon adalah HAT yaitu *histone acetyltransferase*. Sebaliknya, bila histon di-deasetilasi, maka ikatan DNA dengan histon akan dipererat (diperkuat), sehingga faktor-faktor inisiasi transkripsi tidak dapat menempel pada promotor. Deasetilasi histon ini diregulasi oleh enzim HDAC yaitu *histone deacetylase*.

Asetilasi dan deasetilasi histon dapat dipengaruhi oleh diet, metabolisme dan obat. Misalnya adalah *caffeine*, alkohol dapat mengaktifkan asetilasi. Kemudian *curcumin* yang bisa terdapat pada kunyit serta kadar glukosa yang tinggi dapat menghambat asetilasi atau membuat deasetilasi.

Secara khusus, asetilasi histon dikaitkan dengan peningkatan aktivitas transkripsi sedangkan deasetilasi histone berhubungan dengan penindasan transkripsional. Keadaan asetilasi dari protein nukleosom ini dikendalikan oleh kehadiran histone acetyltransferases (HAT), histone deacetylases (HDACs), yang direkrut oleh protein pengikat metil, dan oleh inhibitor HDAC, yang secara efektif meningkatkan ekspresi gen melalui pergeseran histone ke asetilasi. Waktu dan tingkat ekspresi gen dikendalikan melalui mekanisme yang kompleks ini, sehingga menyediakan hubungan antara genotipe tunggal dan beberapa fenotip.



Gambar 2. Mekanisme modifikasi histon

Post Transkripsi

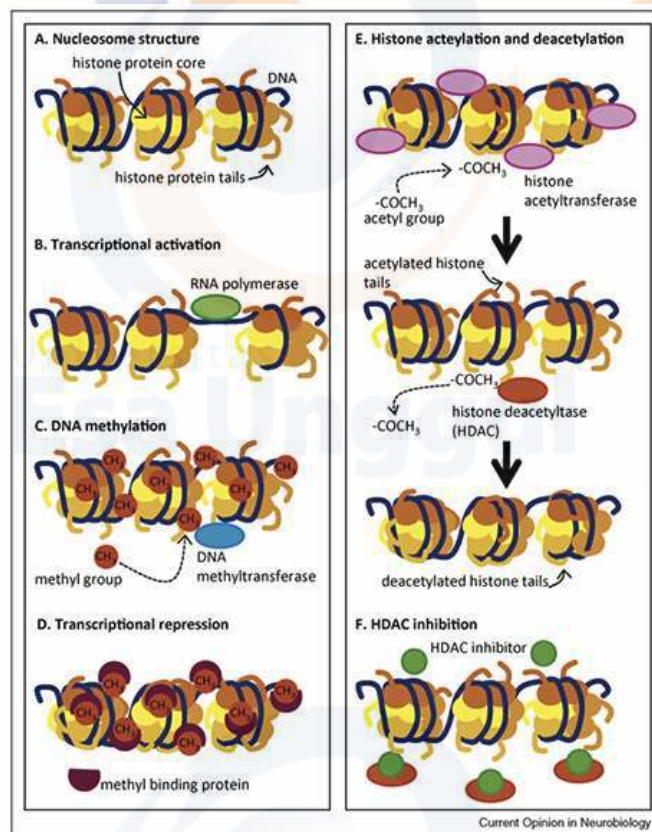
3) RNA Interfering

RNA Interfering merupakan mekanisme epigenetik yang terjadi setelah transkripsi. Gen akan dibungkam dengan menginterferensi RNA nya. Proses RNA interfering terjadi karena terdapat RNA untai ganda saling berikatan dan masuk ke dalam sel karena dikenali oleh tubuh kita, seperti halnya RNA untai ganda (dsRNA)

virus. RNA ini akan dipotong-potong oleh enzim bernama *dicer* menjadi RNA pendek. RNA untai ganda yang telah dipotong-potong ini akan memisah menjadi untai tunggal. Untai tunggal RNA ini menjadi *small interfering RNA* yang akan terbentuk RISC (*RNA interfering stimulating complex*). Kompleks RISC dengan RNA interferingnya berikatan melalui ikatan hidrogen. Jika berikatan sempurna, struktur yang palindrom (misalnya GAC, CCACC) ini akan dikenali oleh enzim endonuklease untuk dipotong-potong sehingga ribosom tidak dapat mentranslasikan.

4) Perubahan bentuk kromatin

Saat suatu gen secara normal terekspresi pada bentuk eukromatin (bentuk kromatin yang kurang padat atau terbuka, yang terjadi selama pembelahan sel) berpindah pada daerah heterokromatin (merupakan bentuk yang lebih padat, atau bentuk tertutup, yang terjadi saat pembelahan sel pada fase interfase), sehingga dapat menghentikan ekspresi gen tersebut, dan terjadilah peredaman gen.



Gambar 3. Mekanisme pada proses epigenesis

3. Kaitan Epigenetik dan Nutrisi

Di masa yang akan datang, pengobatan penyakit pada pasien harus memperhatikan profil genetik dan epigenetik yang dimilikinya, sehingga *personalized medicine* atau *precision medicine*, merupakan hal yang menjadi perhatian dalam bidang kedokteran dan kesehatan. Perubahan epigenetik merupakan mekanisme mengubah ekspresi gen tanpa mengubah urutan DNA.

Kaitan epigenetic dan nutrisi merupakan reprogramming gen. Reprogramming gen merupakan suatu modifikasi epigenetik yang dipengaruhi oleh lingkungan. Reprogramming ini memiliki tujuan agar suatu individu dapat bertahan dengan lingkungan di sekitarnya. Misalnya ada sebuah desa yang terisolir karena sebuah perang. Di dalam desa itu terdapat wanita hamil yang terkena malnutrisi akibat desanya kekurangan makanan.

Otomatis bayi di dalam kandungannya itu di reprogram agar dapat bertahan dengan kondisi kekurangan nutrisi, yaitu dengan membungkam gen-gen yang membutuhkan banyak protein. Akibatnya sang bayi bisa lebih resisten terhadap kondisi kekurangan nutrisi. Tetapi setelah bayi itu lahir, desa tersebut kembali seperti normal lagi. Si ibu memberikan nutrisi ke bayinya seperti bayi-bayi normal kebanyakan. Karena si bayi tersebut sudah di reprogramming untuk menerima nutrisi dalam jumlah sedikit, akibatnya sang bayi sangat rentan terkena obesitas karena jumlah nutrisi yang diberikan kepada bayi tersebut dianggap berlebih oleh tubuh bayi itu.

Selama perkembangan awal, sirkuit neuronal diciptakan dan hubungan antara neuron mengalami remodeling karena mereka mengembangkan sifat fungsional dewasa mereka dalam menanggapi lingkungan sekitarnya. Otak orang dewasa kehilangan plastisitas luar biasa ini.

Nutrieipigenomics adalah studi tentang nutrisi makanan dan pengaruhnya terhadap kesehatan manusia melalui modifikasi epigenetik. Sekarang ada bukti yang cukup bahwa ketidakseimbangan gizi selama kehamilan dan menyusui terkait dengan penyakit tidak menular, seperti obesitas, penyakit kardiovaskular, diabetes, hipertensi, dan kanker. Jika gangguan metabolisme terjadi selama periode waktu perkembangan yang kritis, perubahan epigenetik yang dihasilkan dapat menyebabkan perubahan permanen pada jaringan dan struktur atau fungsi organ dan membuat individu rentan terhadap penyakit.

Periode perkembangan di mana terjadi ketidakseimbangan nutrisi sangat penting dalam menentukan gen mana yang akan terkena penyakit. Organ yang berbeda memiliki tahap perkembangan kritis, dan titik waktu di mana mereka dikompromikan akan mempengaruhi individu terhadap penyakit tertentu. Modifikasi epigenetik yang terjadi selama perkembangan janin mungkin tidak diekspresikan sampai nanti dalam kehidupan tergantung pada fungsi gen.

Sementara sebagian besar penelitian melibatkan periode prenatal dan perinatal sebagai periode waktu kritis. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa asupan nutrisi selama masa dewasa juga dapat memengaruhi epigenomik. Plastisitas perkembangan Embryo lalu berlanjut janin adalah proses di mana Embryo dan atau janin beradaptasi dengan lingkungannya.

Isyarat lingkungan, termasuk komponen makanan, yang ada di lingkungan didalam Rahim yang dapat menyebabkan perubahan signifikan dalam ekspresi genomik melalui modifikasi epigenetik. Respons perkembangan janin dapat menyebabkan perubahan massa tubuh, endokrinologi, sirkulasi darah, dan pemuatan Tulang dan sumsum Tulang, serta berpengaruh kepada peningkatan risiko berbagai penyakit di masa dewasa.

Berat Badan bayi Lahir Rendah juga kurangnya asupan Asam folat, kalsium, magnesium, Zinc, protein, dan semua komponen makronutrien Dan mikronutrien selama periode pra hamil dan hamil telah dikaitkan dengan berat badan bayi lahir rendah. Sejumlah penelitian telah menyelidiki hubungan antara berat badan bayi lahir rendah dan risiko penyakit. Riset telah menemukan bahwa berat badan lahir rendah secara signifikan terkait dengan penyakit degeneratif, penyakit jantung koroner, stroke diabetes tipe-2, Kanker, autoimun, dan lain-lain.

Nutriepigenomik di fokuskan mayoritas penelitiannya dalam pada ketidakseimbangan gizi selama masa kehamilan dan menyusui. Namun, makanan yang dikonsumsi selama masa dewasa juga dapat berdampak pada ekspresi gen dan patogenesis penyakit. Kanker adalah penyakit yang paling sering dikaitkan dengan nutrisi orang dewasa dan modifikasi epigenetik. Hipomethelasi DNA pada epigenetika meningkatkan perkembangan kanker dengan memungkinkan peningkatan transkripsi gen, sementara hipermetilasi dapat membungkam (switch off) gen penekan tumor dan selanjutnya mendorong pembelahan sel yang tidak terkendali dan pembentukan tumor.

Senyawa senyawa kompleks herbal alami juga asam amino dari sumber makanan alami yang ditemukan dalam makanan, mampu mengatur DNA

methyltransferases dan asetilasi histon dalam sel kanker yang dikultur dan dapat memberikan perlindungan terhadap jenis kanker tertentu dalam bidang riset.

Penelitian terbaru tentang epigenetik telah menyebabkan para profesional medis lebih memahami tentang bagaimana dampak lingkungan bayi yang sedang berkembang baik di dalam rahim dan lingkungan masa depannya. Genom adalah informasi genetik yang diturunkan dari orang tua, tetapi epigenome adalah apa yang menentukan bagaimana genom dinyatakan. Proses mengartikan ini dipengaruhi oleh lingkungan internal dan eksternal dari seorang individu, termasuk gizi.

Para peneliti menemukan bahwa perubahan epigenetik dapat mempengaruhi tidak hanya satu tapi beberapa generasi. Nutrisi pertama untuk manusia di luar rahim adalah ASI, dan dengan demikian dampak epigenetik menyusui telah lama mencapai potensi. Temuan hasil beberapa penelitian terbaru di bidang epigenetik khususnya ASI dan pengaruh epigenetik. Hal penting yang menjadi perhatian utama pengaruh epigenetik untuk perubahan dalam ekspresi gen dan flora usus.

Epigenetika adalah studi tentang perubahan fenotipe atau ekspresi genetik yang disebabkan oleh mekanisme selain perubahan sekuens DNA dasar. Tidak ada perubahan pada sekuens DNA dasar, melainkan faktor non genetika yang menyebabkan ekspresi gen organisme berubah. Contoh terbaik perubahan epigenetika pada eukariotik adalah proses diferensiasi sel.

Selama morfogenesis, sel induk totipoten berubah menjadi bermacam-macam sel pluripoten pada embrio yang kemudian akan berubah menjadi sel yang berdiferensiasi secara penuh. Dengan kata lain, zigot, sebuah sel telur yang telah dibuahi, berubah menjadi berbagai jenis sel, seperti neuron (sel saraf), sel otot, epitel, pembuluh darah, dan sebagainya, yang kemudian akan terus membelah. Hal ini terjadi di mana pengaktifan beberapa gen dapat mengakibatkan peredaman gen lainnya. Contoh lainnya adalah seperti dua tikus hasil kloning dengan gen yang sama dan status metilasi DNA yang berbeda menghasilkan ekspresi genetika yang berbeda.

Tujuan utama pemahaman nutrigenetik adalah untuk personalisasi praktek pemberian gizi sehari-hari harus sesuai dengan variasi genetik yang mempengaruhi cara pencernaan dan metabolisme nutrisi yang dipengaruhi dengan diet. Epigenetik gizi menyangkut pengetahuan tentang efek nutrisi pada ekspresi gen. Gizi pada awal kehidupan atau dalam periode perkembangan kritis, mungkin memiliki peran dalam modulasi ekspresi gen, dan memiliki efek kesehatan di kemudian hari. ASI adalah nutrisi yang sangat penting karena kemampuannya dalam mencegah beberapa penyakit akut dan kronis.

Anak-anak ASI mungkin memiliki risiko lebih rendah mengalami neonatal necrotizing enterocolitis, penyakit menular, dan juga penyakit tidak menular, seperti

obesitas dan gangguan terkait lainnya. Efek menguntungkan dari ASI pada kesehatan dapat dikaitkan sebagian dengan komponen yang unik, mungkin juga melalui proses epigenetik.

Efek epigenetik dianggap ASI dan komponen menunjukkan bahwa mungkin terhadap hubungan langsung beberapa komponen ASI dengan perubahan epigenetik. Namun mekanisme fenomena itu masih belum jelas. Studi harus dilakukan untuk memperjelas peran sebenarnya dari ASI pada ekspresi genetik, khususnya ketika dikaitkan dengan risiko penyakit tidak menular, berpotensi menguntungkan kesehatan bayi dan kehidupan di kemudian hari.

Menyusui dan ASI adalah standar normatif untuk pemberian makanan bayi dan gizi. Manfaat jangka panjang pendek dan menyusui pada kesehatan didokumentasikan. Menyusui telah dikaitkan dengan penurunan kejadian infeksi saluran pencernaan, infeksi saluran pernapasan, dan otitis media. Hubungan ASI dengan penurunan yang signifikan dalam kejadian necrotizing enterocolitis (NEC) telah disarankan pada bayi prematur. Efek protektif ditunjukkan juga pada gangguan autoimun (penyakit celiac, diabetes tipe-1) dan penyakit radang usus.

Selain itu ada bukti luas bahwa anak yang telah diberi ASI menerima menunjukkan risiko yang lebih rendah dari beberapa penyakit tidak menular di kemudian hari. Memang menyusui telah dikaitkan dengan rendahnya risiko obesitas, tingkat yang lebih rendah dari tekanan darah arteri, total tingkat kolesterol-LDL dan darah di masa dewasa, dan risiko lebih rendah menderita diabetes tipe-2.

Perbedaan konsisten dalam hasil perkembangan syaraf antara bayi ASI dan susu formula telah dilaporkan. Bukti tentang hubungan antara perkembangan saraf dan ASI eksklusif menunjukkan hasil skor kecerdasan secara signifikan lebih besar di ASI eksklusif selama tiga bulan atau lebih. ASI tidak hanya terdiri dari nutrisi, tetapi juga senyawa biologis aktif, yang mungkin memainkan peran penting dalam manfaat kesehatan yang berhubungan dengan menyusui. Gizi adalah salah satu dari banyak faktor yang mempengaruhi perkembangan otak tidak hanya morfologis, tetapi juga untuk neurokimia dan neurofisiologi.

NUTRIMENTHE (Pengaruh Diet pada Kinerja Mental Anak) adalah Proyek Eropa kolaboratif besar menilai jangka pendek dan jangka panjang efek dari nutrisi tertentu dan komponen makanan dalam diet awal-post-natal pada perkembangan saraf melalui-besarnya yang dirancang dengan baik skala studi epidemiologi. Asam lemak yang disediakan dalam ASI memainkan peran penting dalam hal ini. Sebuah tinjauan kepustakaan terbaru menunjukkan bahwa perkembangan saraf dan kemampuan kognitif dapat ditingkatkan dengan penyediaan awal asam n-3 rantai panjang tak jenuh

ganda lemak (LCPUFA) melalui ASI atau asam docosaheptaenoic (DHA) makanan - fortified dapat meningkatkan perkembangan saraf dan kemampuan kognitif.

Namun nutrisi tidak harus dianggap hanya sebagai sumber energi atau sebagai faktor yang terlibat dalam pengembangan organisme. Baru-baru ini penelitian biologi molekuler telah menunjukkan bahwa nutrisi, baik secara langsung atau dengan aktivitas hormonal, dapat secara signifikan mempengaruhi ekspresi gen. Melalui nutrigenomik dimungkinkan untuk mengidentifikasi mekanisme yang menggarisbawahi variasi individu dalam persyaratan makanan, serta kapasitas untuk menanggapi intervensi berbasis pangan. Dengan cara ini nutrigenomik mungkin dapat memberikan rekomendasi nutrisi pribadi dalam rangka meningkatkan pencegahan dan terapi patologi di mana masing-masing individu berbeda. Penelitian, yang bertujuan untuk menganalisis pengaruh nutrisi pada kesehatan melalui nutrigenomik, menemukan dasar mereka pada dua pengamatan:

Proses metabolisme nutrisi sangat bervariasi dan dapat mempengaruhi keadaan kesehatan tergantung pada genotipe individu (nutrigenetik). Nutrigenetik, cabang fundamental nutrigenomik, memiliki tujuan untuk mengidentifikasi variasi genetik yang mempengaruhi cara pencernaan dan metabolisme molekul yang berkaitan dengan pemberian diet. Analisis Single Nukleotida Polimorfisme (SNP) telah mengidentifikasi variasi genetik terkait dengan risiko masing-masing individu. SNP, satu perbedaan pasangan basa dalam urutan DNA, merupakan bentuk utama dari variasi genetik manusia.

Adanya perbedaan materi genetik karena nukleotida tunggal mungkin menjelaskan tidak hanya timbulnya kondisi patologis tertentu, tetapi juga respon yang berbeda untuk nutrisi / makanan dalam diet. Penerapan konsep nutrigenetik menyangkut hubungan antara apolipoprotein E polimorfisme gen dan diet. Subyek dengan promotor gen apoE (-219G / T) polimorfisme menunjukkan tingkat kolesterol LDL dan apoB konsentrasi plasma setelah mengkonsumsi asam lemak jenuh diet kaya. Polimorfisme 219G / T sebagian dapat menjelaskan perbedaan individu dalam respon terhadap diet sehingga kemungkinan dapat melakukan pencegahan hiperkolesterolemia dan komplikasinya mengkonsumsi asam lemak jenuh pola makan yang buruk pada individu dengan genotipe tertentu.

Rekomendasi gizi saat ini didasarkan pada perkiraan kebutuhan nutrisi rata-rata untuk populasi sasaran dan bertujuan untuk memenuhi kebutuhan sebagian besar individu dalam populasi, tetapi juga untuk mencegah penyakit tidak menular. Dalam kasus polimorfisme genetik tertentu, rekomendasi gizi pribadi mungkin diperlukan. Nutrigenetik adalah alat yang menjanjikan yang mungkin penting untuk memperbaiki

rekomendasi nutrisi saat ini dan untuk memberikan rekomendasi pribadi di sub kelompok populasi.

Bila bukti penelitian menunjukkan bahwa genom mungkin dapat mempengaruhi gizi, nutrisi mungkin dapat mengatur ekspresi gen. Gen dan nutrisi tampaknya mungkin berada dalam hubungan timbal balik. Epigenetik berarti di atas genetika dan mengacu pada proses yang menyebabkan perubahan dalam ekspresi gen yang diwariskan tanpa mengubah urutan gen. Proses epigenetik merupakan bagian integral dalam menentukan kapan dan di mana gen spesifik disajikan. Perubahan dalam regulasi epigenetik gen dapat menyebabkan perubahan besar di fenotipe.

Proses epigenetik utama metilasi DNA, modifikasi histon, kromatin renovasi dan microRNAs, meskipun masih diperdebatkan jika Mirna dapat dianggap sebagai fenomena epigenetik. Sampai saat ini, kebanyakan studi tentang pengaruh gizi awal kehidupan pada pola epigenetik gen telah difokuskan pada metilasi DNA. Metilasi posisi 5' dari sitosin dalam genom terjadi dengan famili enzimatis methyltransferases DNA membentuk 5-methylcytosine (5-mC), yang hadir di sekitar 4% -6% dari basis sitosin dalam genom manusia.

Sebagian besar metilasi DNA terjadi dalam dinukleotida CpG, meskipun metilasi di luar konteks CpG telah dilaporkan dalam DNA manusia dalam beberapa tahun terakhir. Genom manusia mengandung sekitar 30 juta dinukleotida CpG yang ada dalam bentuk methyl atau unmethylated. Nukleotida CpG disebut pulau CpG dan terjadi di seluruh genom. Metilasi CpG pulau yang terletak di daerah promotor gen biasanya berbanding terbalik dengan transkripsi gen yang karena pengikatan metil-CpG mengikat protein, yang merekrut protein untuk promotor dari gen, sehingga menghalangi transkripsi.

Epigenetik adalah variasi antar-individu dalam pola metilasi DNA dan kromatin renovasi, memberikan penjelasan potensial untuk bagaimana faktor lingkungan misalnya, komponen bioaktif makanan, nutrisi, diet tertentu dapat memodifikasi risiko terjadinya penyakit umum tertentu. Usia, genetika, dan lingkungan dapat bersama-sama berinteraksi untuk mempengaruhi regulasi epigenetik. Epigenetik penentu dapat mengganggu setiap saat selama kehidupan individu. Beberapa studi telah menunjukkan bahwa lingkungan dan gizi, pada tahap awal atau pada periode kritis perkembangan, dapat mempengaruhi ekspresi gen dengan efek jangka pendek dan jangka panjang pada setiap organisme.

Data yang diperoleh dari model hewan menunjukkan bahwa kekurangan gizi ibu selama kehamilan menyebabkan retardasi pertumbuhan tetapi juga di modifikasi dari ekspresi mekanisme biokimia terkait dengan endokrinologis dan kontrol metabolis.

Faktor keturunan ibu dalam diet protein dibatasi, mulai dari konsepsi selama kehamilan, menyajikan fenotipe yang dapat merubah fungsi metabolik dapat menunjukkan sejumlah fitur penyakit cardio-metabolik manusia, termasuk hipertensi, peningkatan penumpukan lemak, gangguan homeostasis glukosa, dislipidemia dan disfungsi vaskular.

Pada tikus, pembatasan diet protein pada ibu tampaknya berkaitan dengan program metabolisme epigenetically pada keturunannya. Pada penelitian anak anjing yang ibunya diberi makan diet rendah protein diamati dengan metilasi berkurang dan peningkatan ekspresi Peroksisom proliferasi-aktif reseptor (PPAR α) di hati. Hasil yang sama terlihat untuk gen reseptor glukokortikoid. Baru-baru ini, sebuah protein yang rendah diet ibu pada babi ditunjukkan untuk mempengaruhi metilasi DNA global dalam keturunan yang baru lahir melalui perubahan methyltransferase DNA (DNMT1, Dnmt2 dan Dnmt3) ekspresi baik dalam hati dan otot rangka. Temuan ini mungkin menunjukkan pengaruh diet ibu pada lemak dan karbohidrat metabolisme anak anjing itu.

Penelitian pada manusia menemukan bahwa risiko penyakit dewasa mungkin berhubungan dengan kondisi lingkungan yang merugikan awal perkembangan pertumbuhannya. Secara khusus, risiko obesitas dan kondisi terkait mungkin terkait dengan waktu kendala nutrisi selama kehamilan. Beberapa penelitian, berfokus pada individu terkena bencana kelaparan di dalam rahim yang terjadi di Belanda selama musim dingin tahun 1944, dilaporkan bukti bahwa individu yang ibunya terkena kelaparan periconceptually dan pada trimester pertama kehamilan menunjukkan berat badan lahir rendah dibandingkan dengan individu yang tidak terpapar dan, sebagai orang dewasa, dipamerkan peningkatan risiko obesitas dan penyakit kardiovaskular.

Selain itu, nutrisi dalam kehidupan postnatal awal dapat mempengaruhi kerentanan terhadap obesitas di masa depan. Awal mengejar pertumbuhan pada bayi yang lahir prematur, yang juga memiliki massa lemak berkurang saat lahir, dan yang memberi susu formula menunjukkan peningkatan risiko penyakit kardio-metabolik di kemudian hari, termasuk obesitas.

Mekanisme yang tepat yang mendasari bagaimana nutrisi dini dapat menyebabkan pemrograman dari risiko penyakit tidak menular tidak diketahui, namun diperkirakan berhubungan dengan pengembangan berubah struktur organ atau perubahan terus-menerus pada tingkat sel. Di antara mekanisme yang diusulkan, ekspresi gen akut atau terus-menerus diubah melalui berbagai jalur epigenetik dapat dimasukkan dalam pola tersebut.

Selama di dalam rahim atau pengembangan postnatal awal, perubahan jangka pendek melalui pengaruh lingkungan secara permanen bisa mengubah

perkembangan organ pada waktu kerentanan ekstrim atau “plastisitas”. Sebuah studi baru-baru adalah contoh pertama dari hubungan antara paparan periconceptional faktor lingkungan dan metilasi DNA pada manusia. Individu yang terpajan kelaparan selama Belanda Kelaparan Musim Dingin memiliki, enam dekade kemudian, menunjukkan kurang metilasi DNA dari dicantumkan Pertumbuhan Insulin Factor (IGF) 2 gen dibandingkan dengan yang tidak terpajan, saudara sesama jenis.

Asosiasi itu khusus untuk paparan periconceptional, memperkuat bahwa awal pembangunan mamalia merupakan periode penting untuk membangun dan mempertahankan tanda epigenetik. Perubahan dalam tanda epigenetik sebagai perbedaan metilasi dari IGF2 DMR (berbeda-beda wilayah termetilasi) dapat mempengaruhi ekspresi fenotipik dan dikaitkan dengan peningkatan risiko penyakit dewasa mengingat IGF2 merupakan faktor kunci dalam pertumbuhan dan perkembangan manusia.

Temuan ini menunjukkan bahwa periode postnatal prenatal dan awal memiliki peran penting dalam hasil individu. Banyak pembangunan manusia selesai selama 1000 pertama hari setelah pembuahan”. Setidaknya epigenetik mungkin sebagian menjelaskan mekanisme pemrograman delucidates janin.

Sementara efek menguntungkan dari ASI pada kesehatan telah diakui. Tetapi saat ini bisa diperdebatkan apakah efek ini dapat dimediasi atau terkait dengan proses epigenetik. ASI, dengan komponen fungsional gizi tetapi juga berkaitan dengan tampilan sistem biologi. Menurut pengetahuan ini, hal ini terkait tidak hanya dengan meningkatkan parameter pertumbuhan, tetapi juga dengan saraf-perilaku perkembangan anak yang lebih baik. Hal ini juga terkait dengan pencegahan beberapa menular dan penyakit tidak menular.

Dampak menguntungkan kesehatan ini mungkin komposisi unik ASI, sebagian dijelaskan oleh proses epigenetik. Memang, hubungan antara gizi pada awal kehidupan dan genom memungkinkan untuk memahami mekanisme yang mendasari penyakit yang memiliki dampak yang tinggi pada kesehatan individu.

Merokok sebagai adalah salah satu faktor epigenetik lingkungan. Ibu yang merokok selama kehamilan telah dikaitkan dengan berkurangnya kandungan n-3 LCPUFA dalam ASI, khususnya akan berkurangnya DHA sebagai asupan nutrisi utama untuk bayi. Paparan asap rokok tidak dapat mempengaruhi sintesis n-3 LC-PUFA dari prekursor sel kelenjar susu. Dalam studi vitro, menunjukkan bahwa ada hubungan anatara dosis merokok dan penghambatan kedua konversi asam alpha-linolenic prekursor untuk n-3 LC-PUFA dan dari D5 desaturasi langkah.

Meskipun mekanisme epigenetik yang terlibat tetap tidak jelas, manfaat pemberian ASI terhadap NEC, penyakit menular, obesitas dan terkait-gangguan, dan

kanker mungkin sebagian dapat dijelaskan oleh model epigenetik. Pemberian ASI memberikan modulasi ekspresi gen tanpa mengubah urutan nukleotida DNA, mungkin dapat memodifikasi fenotip dan bahkan terdapat kecenderungan genetik untuk merubah perjalanan suatu penyakit.

Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memberikan penjelasan lebih lanjut tentang hubungan langsung antara ASI payudara dan komponen dan ekspresi gen, khususnya mengenai pencegahan penyakit tidak menular pada bayi membawa polimorfisme genetik yang terkait dengan risiko penyakit. Mengingat peran penting dari pemberian ASI dalam terjadinya penyakit kemudian. Dukungan pemberian ASI dan promosi pemberian ASI harus menjadi prioritas untuk masing-masing komunitas. Memang strategi individual menurut perspektif nutrigenomik seharusnya tidak mengalihkan perhatian dari strategi global.

Tujuan penggunaan nutrigenetik adalah untuk personalisasi praktek pemberian gizi sesuai dengan variasi genetik yang mempengaruhi cara pencernaan dan metabolisme nutrisi diperkenalkan dengan karakteristik diet. Epigenetik gizi menyangkut pengetahuan tentang efek nutrisi pada ekspresi gen. ASI dengan berbagai kelebihan karena sifatnya untuk mencegah beberapa penyakit menular dan tidak menular pada bayi dan dalam kehidupan dewasa.

Anak dengan pemberian ASI mungkin memiliki risiko lebih rendah NEC, penyakit menular, obesitas, dan gangguan terkait. Sedangkan ibu menyusui mungkin memiliki risiko lebih rendah terkena kanker payudara, bahkan jika kecenderungan genetik untuk pencegahan penyakit. Efek menguntungkan kesehatan ini mungkin komposisi inik ASI. Manfaat yang terkait dengan menyusui mungkin sebagian dijelaskan oleh proses epigenetik. Namun, mekanisme epigenetik yang terlibat masih belum jelas. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memberikan penjelasan lebih lanjut tentang hubungan antara ASI manusia dan ekspresi gen, khususnya mengenai pencegahan penyakit tidak menular berpotensi menguntungkan kesehatan bayi dan kehidupan di kemudian hari.

Referensi

- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., dan Walter, P. (2010). *Essential Cell Biology* (3th Edition). New York : Garland Science, Taylor & Francis Group, LLC.
- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., dan Walter, P. (2008). *Molecular Biology of The Cell* (5th Edition). New York : Garland Science, Taylor & Francis Group, LLC.
- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., dan Walter, P. (2015).

Molecular Biology of The Cell (6th Edition). New York : Garland Science, Taylor & Francis Group, LLC. Campbell, N.A., Reece, J.B. (2010). *Biologi Jilid I* (Edisi Kedelapan). Jakarta: Penerbit Erlangga.

Campbell, N.A., Reece, J.B. (2010). *Biologi Jilid I* (Edisi Kedelapan). Jakarta: Penerbit Erlangga. etd.

repository.ugm.ac.id/downloadfile/83521/potongan/ S1-2015-313350 introduction.pdf epigenetik.pdf diakses pada tanggal 9 November 2016

Judarwanto, W. Asi, Epigenetik Dan Kanker. 2018. <https://jurnalpediatri.com/2016/02/13/asi-epigenetik-dan-pencegahan-penyakit/>, akses tgl 01/09/2018.



MODUL MATA KULIAH NUTRIGENETIKA DAN NUTRIGENOMIKA
(IBP 631)

Topik :

Peran Mikroba pada Nutrigenomik

DISUSUN OLEH :

Dr. TITTA NOVIANTI, S.Si., M.Biomed.

UNIVERSITAS ESA UNGGUL

2020

Peran Mikroba pada Nutrigenomik

A. Kemampuan Akhir Yang Diharapkan

Setelah mempelajari modul ini, diharapkan mahasiswa mampu :

1. Menjelaskan pengertian mikroba dan berbagai jenis mikroba pada manusia
2. Menganalisis peran mikroba pada nutrigenomic

B. Uraian

1. Pendahuluan

Mikrobioma adalah seluruh mikroba yang hidup di tubuh manusia, hewan, tumbuhan, dan sebagainya. Tubuh manusia sebagian besar terdiri atas mikroba yaitu bakteri, archae, virus, dan jamur yang pada umumnya hidup di setiap bagian tubuh manusia seperti kulit, vagina, hidung dan mulut.. Mikrobioma adalah komunitas ekologi mikroorganisme komensal, simbiosis atau patogen yang secara langsung menempati suatu ruang dalam tubuh organisme eukariota. Terdapat sekitar 10-100 triliun mikrobioma pada manusia, jumlah ini melebihi jumlah sel pada tubuh manusia, 10 kali lebih banyak daripada sel eukariota manusia itu sendiri.



Gambar 1. Berbagai jenis mikrobiom pada tubuh manusia

Studi tentang mikrobiom dalam tubuh manusia yang komprehensif baru dilakukan setelah berkembangnya teknik biologi molekuler, bioinformatika dan teknologi sequencing secara whole genome. Pada tubuh manusia dari mulut sampai anus dihuni oleh beberapa mikroorganisme prokariota (Bacteria dan

Archaea). Mikroorganisma ini tumbuh dan berkembang di seluruh permukaan kulit, saluran pernapasan, mata, telinga, termasuk juga saluran reproduksi.



Gambar 2. Penyebaran mikrobiom di beberapa jaringan dan organ tubuh manusia

Bakteri pada mikrobioma manusia memiliki peran pada imunitas, nutrisi, dan perkembangan manusia. Hasil penelitian mengatakan, mikrobioma atau mikrobiota (kumpulan bakteri) pada setiap orang berbeda sebagai akibat dari efek diet, gaya hidup, dan sumber bakteri di masa kecil. Mikrobioma berperan pada pengaturan proses biologis dan fisiologis tubuh. Seperti dari mikrobiota saluran pencernaan merupakan mikrobiota yang umum ditemukan pada manusia, sementara dua pertiganya spesifik untuk masing-masing individu, sehingga mikrobiota saluran pencernaan saat ini dianggap identik dengan identitas individu seperti halnya sidik jari.

Pada kenyataannya manusia tidak dapat hidup tanpa kehadiran mikroba dalam tubuhnya. Mikrobiota yang hidup pada kulit dan saluran pencernaan manusia merupakan faktor penentu kesehatan kulit serta kesehatan saluran cerna. Mikrobiota ini akan melindungi kulit dari mikrobiota atau kotoran lain yang dapat menyebabkan timbulnya jerawat, sensitivitas terhadap alergi, dan infeksi pada kulit lainnya. Mikrobiota dalam saluran cerna akan melindungi saluran cerna dari mikrobiota jahat yang masuk ke dalam tubuh sehingga timbul respons imunitas, diare, konstipasi, kanker, dan aspek psikologi lainnya.

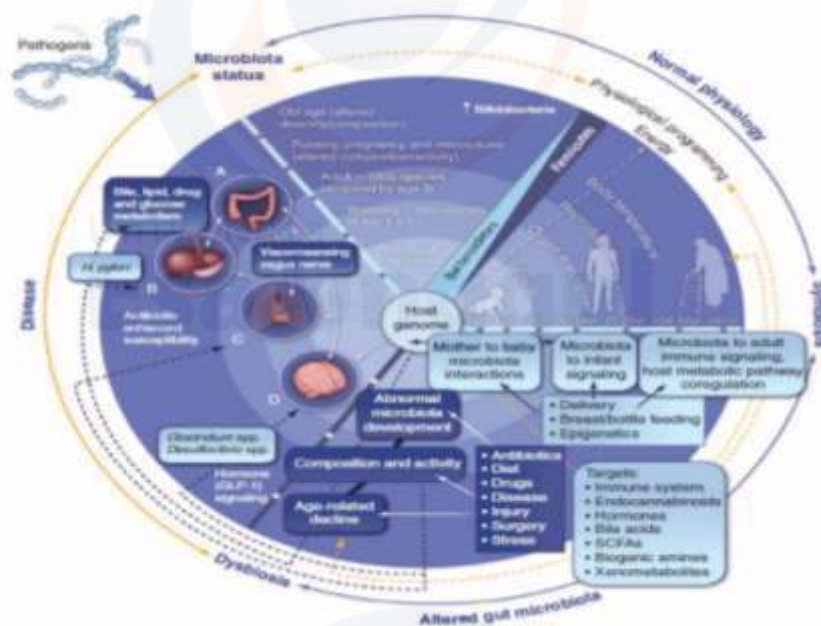
2. Perkembangan komunitas mikrobiom

Seluruh mikroorganisme penghuni tubuh manusia (mikrobiom manusia) akan berada pada tubuh manusia dari mulai lahir sampai akhir hayat hidupnya. Mikroorganisme yang diperoleh bayi tidak hanya berasal dari ibu, tetapi juga dari lingkungan saat dia dilahirkan. Oleh karena kandungan mikroba pada setiap bayi berbeda, terutama bayi yang dilahirkan normal yang sangat berpengaruh pada fenotipe (perkembangan anatomi, fisiologi, kognisi, imunitas, sensitivitas terhadap alergi, intelegensia, dan bahkan tingkah laku).

Lingkungan di dalam uterus bersifat steril, sehingga tidak terjadi kolonisasi mikroba tetapi, kolonisasi mikroba dapat terjadi sebelum persalinan. Kolonisasi mikroba terjadi karena telah terpajannya janin dengan plasenta dan meconium. Di plasenta terdapat berbagai mikrobiota seperti Firmicutes, Tenericutes, Proteobacteria, Bacteroidetes, dan Fusobacteriaphyla. Mikrobiota tersebut sama dengan mikrobiota yang terdapat di mulut manusia.

Pada minggu pertama awal kehidupan, kolonisasi mikrobiota di usus dipenuhi oleh Actinobacteria, Proteobacteria, Bacteroidetes, dan Firmicutes. Mikroba yang terdapat di meconium sama dengan mikroba di cairan amnion karena ketika sistem saraf janin mulai berkembang, janin dapat menelan cairan amnion. Oleh karena itu, lingkungan usus janin dapat menjadi tempat kolonisasi mikroba sehingga tidak steril.

Koloni bakteri dari usus dapat mempengaruhi perkembangan dan fungsi dari sistem imun. Mikrobiota bayi yang dilahirkan dengan persalinan normal memiliki kemiripan dengan mikrobiota di vagina ibunya pada 20 menit awal kehidupan. Spesies mikrobiota yang ditemukan ialah *Lactobacillus* sp. dan *Prevotella* sp. Terdapat perbedaan antara spesies mikrobiota bayi yang dilahirkan dengan persalinan normal dan operasi sesar. Mikrobiota pada bayi yang dilahirkan secara sesar yaitu *Clostridium* sp., *Staphylococcus* sp., *Propionobacteriu* sp., dan *Corynebacterium* sp.



Gambar 3. Perkembangan mikroba pada manusia sesuai pertumbuhannya dari lahir hingga dewasa

Mikrobioma di saluran gastrointestinal bayi yang baru lahir akan serupa dengan mikrobioma orang dewasa selama tahun pertama kehidupannya. Seiring dengan pertambahan usia akan terjadi perubahan mikrobioma karena dipengaruhi oleh ASI, demam, pengenalan terhadap makanan pendamping ASI, dan penggunaan antibiotik. Terdapat perbedaan jenis mikroba pada bayi yang mendapatkan ASI dengan yang mendapatkan susu formula.

Perkembangan pada periode perinatal merupakan masa yang penting karena terjadi modifikasi yang mempengaruhi sistem imun dan penyakit yang berhubungan dengan inflamasi. Perkembangan mikrobioma diawali dengan transmisi secara vertikal dari mikrobiota maternal. Kolonisasi mikrobioma di mukosa sistem pencernaan, sistem pernapasan, saluran urogenital, dan kulit dipengaruhi oleh waktu pajanan dengan mikrobiota maternal.

Pengaruh dari mikrobiota usus terhadap kesehatan manusia adalah berkelanjutan dari lahir hingga dewasa. Faktor lingkungan, faktor nutrisi, dan faktor telah dilibatkan dalam perkembangan untuk simbiosis dari kesehatan usus dan mikrobiota. Menariknya, setiap perubahan makanan diikuti dengan perubahan pada mikrobiota pencernaan dan peningkatan ekspresi gen. Sebagai contoh, pada bayi yang mulai mengenal makanan dewasa, ekspresi gen mikrobioma terkait

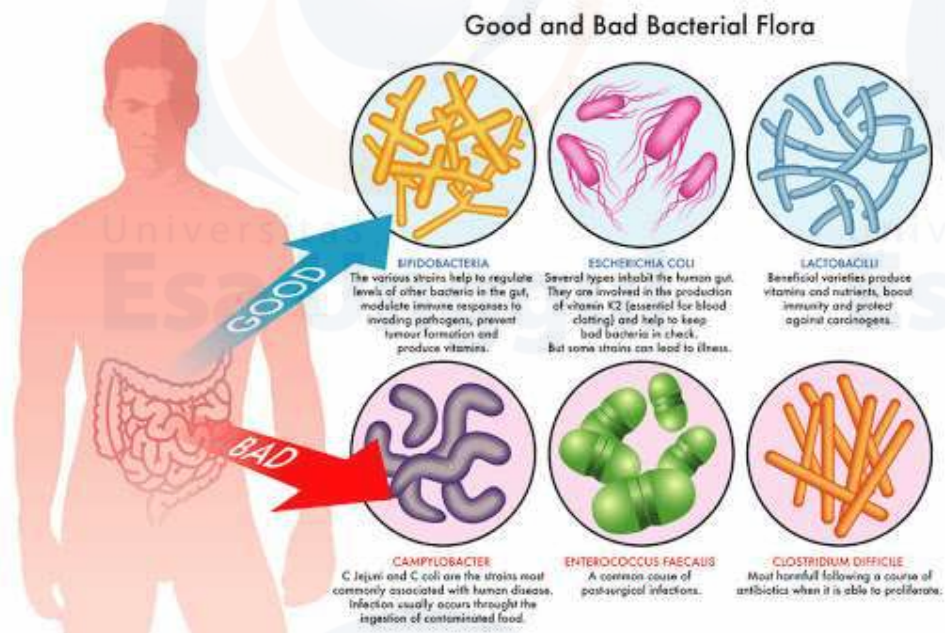
biosintesis vitamin dan pencernaan polisakarida meningkat. Dengan demikian, interaksi antara mikrobiota manusia dan lingkungan menjadi amat dinamis. Oleh karena itu banyak peneliti yang menganggap bahwa mikrobiota pada saluran pencernaan merupakan suatu organ yang terbentuk setelah bayi lahir. Perkembangan mikroorganisme dalam saluran pencernaan terjadi secara bertahap dimulai pada saat dilahirkan, dari lingkungan dan dari asupan makanan setelah bayi lahir.

Saat pemberian air susu ibu (ASI) merupakan saat kontribusi mikroba dari kulit ibu ke dalam tubuh bayi. Mikroba yang diberikan berbeda dengan bayi yang minum susu dari susu botol. Anak yang senang main di luar rumah, berinteraksi dengan lingkungan ternyata jarang terkena asma atau alergi karena akan memodulasi mikrobiota manusia untuk mencegah asma atau alergi.

3. Mikrobiota dan system pencernaan

Sistem gastrointestinal manusia adalah rumah dari sebagian besar mikroba. Usus manusia memiliki sekitar 100 triliun sel-sel mikrobiota yang terdiri dari 1.000 spesies yang berbeda. Kehidupan manusia bersimbiosis dengan mikrobiota saluran pencernaan, manusia memberikan makanan dan mikrobiota menguntungkan pada saluran pencernaan memberikan manfaat kesehatan. Sekitar 70% mikroorganisme pada manusia berada pada saluran pencernaan dimana kolon dan usus besar merupakan tempat yang paling banyak dihuni oleh mikroorganisme. Mikrobiota saluran pencernaan terdiri dari 1000 species dengan lebih dari 3 juta gen (150 kali lebih banyak dari gen manusia).

Terdapat tiga enterotype elemen genomik dari mikrobiom yang berbeda dan spesifik pada saluran pencernaan manusia dewasa, yaitu kumpulan yang didominasi masing-masing oleh *Prevotella*, *Ruminococcus*. Keberadaannya tidak tergantung pada jenis kelamin, umur, dan indeks masa tubuh. Mikrobiota ini stabil sampai usia dewasa ketika mulai terjadi perubahan komposisi mikrobiota.



Gambar 4. Berbagai jenis mikrobiom dalam usus manusia

Tanpa mikrobiota usus, tubuh manusia tidak akan mampu memanfaatkan beberapa karbohidrat yang belum tercerna untuk dikonsumsi, karena beberapa jenis mikrobiota usus memiliki enzim karena sel-sel manusia tidak mampu untuk memecahkannya khususnya polisakarida. Bakteri mengubah karbohidrat dengan cara berfermentasi menjadi asam lemak rantai pendek (SCFAs) disebut fermentasi sakarolitik. Produknya meliputi asam asetat, asam propionat, dan asam butirat. Produk ini dapat digunakan oleh sel inang, menyediakan sumber utama energi dan nutrisi bagi manusia, serta membantu tubuh menyerap mineral penting seperti kalsium, magnesium, dan zat besi.

Gas dan asam organik (seperti asam laktat) juga diproduksi oleh fermentasi sakarolitik. Asam asetat digunakan oleh otot, asam propionat membantu hati menghasilkan ATP, dan asam butirat memberikan energi untuk sel usus dan dapat mencegah kanker. Bakteri juga dapat meningkatkan penyerapan dan penyimpanan lipid kemudian memfasilitasi tubuh untuk menyerap vitamin yang diperlukan seperti vitamin K. Mikrobiota juga mensintesis vitamin (seperti biotin dan folat) dan membantu penyerapan unsur makanan (termasuk magnesium, kalsium dan zat besi). Archae seperti *Methanobrevibacter smithii* terlibat dalam pemindahan produk akhir fermentasi bakteri seperti hidrogen.

Pemakaian antibiotik atau antibakteri seringkali merusak komunitas mikrobiom pada saluran pencernaan, kulit, atau bagian lainnya. Mikroorganisme yang “baik” tergantikan oleh yang patogen atau “jahat”. Oleh karena itu, konsep membasmi mikroorganisme tidak selalu berkonotasi positif. Awalnya mau membunuh bakteri patogen, tetapi malah seluruh mikrobiom (yang hampir semuanya bakteri “baik”) jadi berantakan dan mengancam kebugaran manusianya. Dalam kasus tertentu, misalnya infeksi bakteri yang ganas atau dalam proses operasi bedah, memang diperlukan pemakaian antibiotik.

Dalam hal ini pemberian diet tempe Indonesia, dengan mikrobiomnya, mungkin dapat menjadi alternatif paraprobiotik yang alamiah dan murah. Mikrobiom manusia dan tempe Indonesia juga mengungkapkan kenyataan bahwa hampir semua jasad renik itu mempunyai fungsi yang menguntungkan bagi manusia, hewan, tanaman, dan lingkungan. Oleh karena itu, usaha untuk membuat kehidupan normal selalu bebas bakteri, selain tidak mungkin juga bukan tindakan yang bijaksana. Itu sebabnya pada suku tertentu ada ritual khusus untuk memakan sejumput tanah (1 gram tanah yang subur dapat mengandung 10¹³ sel bakteri).

Makanan merupakan faktor lingkungan penting karena dapat memodulasi epigenom dan mikrobiom manusia. Tempe merupakan makanan unik asal Indonesia yang dapat memberikan efek probiotik dan prebiotik sekaligus. Kita dapat lebih menggali dan memanfaatkan nilai positif tempe dengan mempelajarinya dengan lebih dalam dengan memanfaatkan perkembangan dalam biologi molekuler dan bioteknologi.

4. Mikrobiom dan Kesehatan

Hasil penelitian terbaru memperkuat teori mengenai peran penting mikrobiota saluran pencernaan dalam pemeliharaan kesehatan dan mencegah terjadinya penyakit. Fisiologi normal manusia tergantung pada sinyal yang diberikan oleh mikrobiota saluran pencernaannya. Komposisi mikrobiota saluran pencernaan juga berkaitan dengan penyakit-penyakit tidak menular seperti diabetes melitus tipe 2, alergi, kanker kolon, penyakit kardiovaskular dan hepatic encephalopathy. Dominasi mikroorganisme yang menguntungkan diketahui dapat membantu pencegahan terjadinya penyakit-penyakit tersebut.

Mikrobioma berperan pada pengaturan proses biologis dan fisiologis tubuh. Disfungsi dan perubahan komposisi mikrobioma dapat menyebabkan perubahan

aktivitas gen dan metabolik serta meningkatkan risiko infeksi. Sehingga timbul penyakit autoimun (diabetes, rheumatoid arthritis, distrofi otot, multiple sclerosis, dan fibromialgia), serta *non-communicable disease and conditions* (NCDs). Hal ini terjadi karena adanya disfungsi sistem imun dan kesalahan regulasi inflamasi. Akibat perubahan tersebut adalah abnormalitas sistem imun, sehingga akan menyerang zat dan jaringan yang pada keadaan normal terdapat di dalam tubuh. NCDs dapat berkembang menjadi penyakit sistemik yang berawal dari penyakit di jaringan atau organ. Manifestasinya dapat berupa penyakit alergi, autoimun, inflamasi, metabolik, serta gangguan saraf yang mempengaruhi perilaku dan degeneratif. Selain itu, pasien NCDs sering berakhir pada kematian yang cepat (premature death).

Berbagai faktor, seperti stres, terapi atau pengobatan dengan antibiotik, umur, gaya hidup dan pola makan dapat mengganggu keseimbangan mikrobiota saluran pencernaan sehingga menyebabkan meningkatnya bakteri patogen dalam saluran pencernaan atau disbiosis. Hal ini dapat menjadi penyebab timbulnya gangguan kesehatan seperti gangguan pada lambung dan fungsi pencernaan sampai pada penyakit lain seperti autoimun, alergi, kanker kolon, penyakit kardiovaskular dan obesitas.

Salah satu cara untuk mengembalikan keseimbangan atau memodulasi mikrobiota saluran pencernaan yang terganggu adalah dengan pemberian probiotik, prebiotik atau sinbiotik. Probiotik adalah mikroorganisme hidup yang jika dikonsumsi dalam jumlah yang cukup dapat memberikan manfaat kesehatan bagi inangnya. Prebiotik adalah ingridien pangan yang tidak dapat dicerna namun secara selektif menstimulir pertumbuhan dan aktivitas mikroorganisme yang menguntungkan dalam saluran pencernaan sehingga memberikan efek kesehatan bagi yang mengonsumsinya, sedangkan sinbiotik adalah kombinasi probiotik dan prebiotik.

Sejumlah besar mikroorganisme yang menghuni permukaan tubuh mamalia memiliki hubungan yang sangat berkaitan dengan sistem kekebalan tubuh, walau tergolong bakteri patogen. Sistem kekebalan tubuh manusia memainkan peran penting dalam mempertahankan homeostasis dengan mikrobiota, sehingga memastikan bahwa hubungan mutualisme dengan inang dapat dipertahankan. Pada waktu yang bersamaan, mikrobiota dapat membentuk sistem kekebalan manusia. Oleh karena itu, paradigma baru mengemukakan bahwa sistem kekebalan tubuh dapat berkembang dengan mengakomodasi

kolonisasi dari mikrobiota simbiosis namun tetap mempertahankan kapasitas untuk melawan patogen.

Mikroba dengan berbagai ekspresi gennya dapat meningkatkan risiko terjadinya penyakit. Hal tersebut disebabkan oleh adanya perubahan aktivitas gen dan proses metabolisme yang menghasilkan respons imun abnormal terhadap zat dan jaringan yang semula normal ada dalam tubuh. Diduga penyakit autoimun ditularkan dalam keluarga bukan hanya melalui DNA orang tuanya tetapi dengan mewarisi mikrobioma keluarga.

Terdapat perbedaan antara mikrobioma pada orang obesitas dan ramping. Pada individu yang mengalami obesitas ditemukan keragaman mikrobioma yang lebih rendah dan jumlah enzim yang lebih tinggi, sehingga pencernaan makanan menjadi lebih efisien dan kalori lebih banyak tersimpan. Pada orang obesitas juga ditemukan kombinasi mikroba patogen.

Mikrobiota di usus memiliki peran pada obesitas. Hasil penelitian efek mikroba usus terhadap obesitas dengan mentranplantasi mikroba usus tertentu dari tikus obesitas ke tikus bebas mikroba usus tersebut. Tikus yang menerima transplantasi tersebut mengalami penambahan berat badan lebih banyak dibandingkan tikus yang menerima transplantasi mikroba usus dari tikus yang kurus. Hal itu disebabkan peningkatan ekstraksi energi dari diet dan peningkatan deposit energi ke sel adiposit hospes. Tikus yang menerima mikroba dari orang obesitas menjadi lebih gemuk dibandingkan tikus yang menerima mikroba dari orang kurus. Hal tersebut terjadi ketika kedua tikus tersebut diletakkan di dua tempat berbeda dengan perlakuan diet yang sama namun, ketika kedua tikus di letakkan ditempat yang sama, kedua tikus sama-sama kurus. Pada keadaan tersebut mungkin terdapat proses transfer mikrobioma pada kedua tikus namun hal tersebut masih harus diteliti lebih jauh.

Interaksi spasial antara mikrobiota dan sistem kekebalan usus dapat dibagi menjadi tiga lapisan. Lapisan pertama, menghadap ke lumen usus, terdiri terutama oleh lendir dan dapat dibagi menjadi dua sub-lapisan: sublapisan luar, kurang padat, sangat dijajah oleh mikrobiota, sedangkan lapisan mukosa bagian dalam terdiri dari konsentrasi tinggi antimikroba bakterisida peptida (AMP) dan sekretori IgA (SIgA) immunoglobulin ini mampu mencegah pengikatan bakteri komensal pada epitel inang, khusus untuk mikroorganisme yang menguntungkan.

Lapisan kedua terdiri dari lapisan tunggal dari sel epitel usus, yang terdiri dari sel-sel goblet yang menghasilkan musin (membentuk lendir); sel enterosit dan

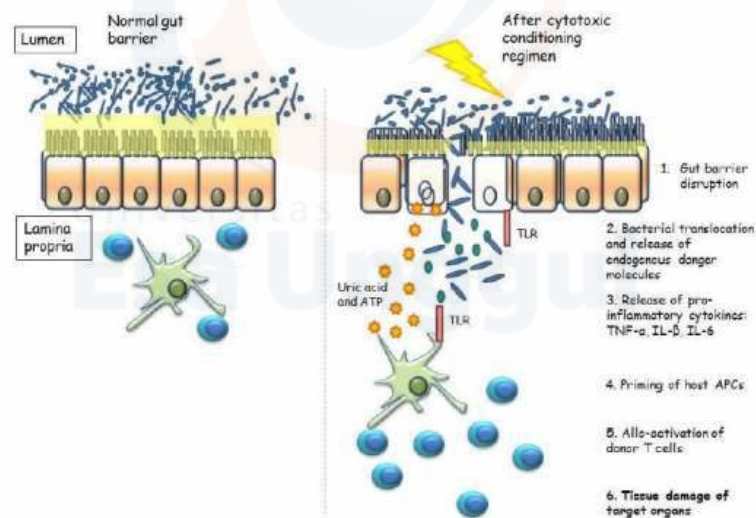
sel enteroendokrin, yang memproduksi cholecystokinin dan ghrelin (yang mengatur nafsu makan); sel Paneth, produsen terkemuka AMP; dan sel M, yang terlibat dalam menangkap antigen dan menstimulasi sistem imun bekerja.

Sel epitel berperan menyeleksi nutrisi yang masuk dengan mensekresikan lendir dan antimikroba bakterisida peptida (seperti defensin, lysozymes, cathelicidins, fosfolipase-A2, dan lektin). Selanjutnya, sel epitel mengekspresikan reseptor pada sel M untuk menangkap antigen meneruskannya ke DC, yang berinteraksi dengan sel T dan B. Sel enteroendokrin juga memproduksi enteroendokrin peptida glukagon-like peptide-2 (GLP-2), yang diatur oleh status gizi inang, seperti rantai pendek produksi asam lemak.

Interaksi fungsional antara mikrobiota dan sistem kekebalan usus dimulai dengan bakteri komensal yang mempromosikan lingkungan anti-inflamasi. Sehingga sel epitel usus mengeluarkan molekul γ ke lumen, interleukin dan tumor factor β (TGF- β) di bawah epitel. Mediator imunologi ini menstimulasi sel makrofag tolerogenik dan molekul DC yang menghasilkan TGF- β dan asam retinoat (RA) sehingga menstimulasi sel T. Sehingga sistem kekebalan usus mampu membangun dan memelihara lingkungan anti-inflamasi.

Dalam konteks dysbiosis, kehadiran patogen dapat mengganggu lingkungan antiinflamasi ini. Ketika patogen enterik mengatasi bakteri komensal, ketidakseimbangan antara komensal dan bakteri patogen menyebabkan tingginya antimikroba bakterisida peptida. Peningkatan ini dapat menginduksi sel epitel, sel dendritik aktif dan makrofag mengeluarkan sitokin inflamasi seperti IL1 β , IL-6, IL-12, dan IL-23. Sitokin ini merangsang perkembangan efektor CD4 + T helper 1 (TH1) sel dan sel TH17 (yang memproduksi IL-17A, IL-17F, dan IL-22) sehingga terjadi peradangan kronis.

Menariknya, sel proinflamasi diaktifkan tampaknya bekerja baik dalam simbiosis dan dysbiosis; Namun, dalam kasus simbiosis, sel-sel proinflamasi yang dikendalikan dengan mekanisme pengaturan sel dendritik, makrofag dan sel T dan melepaskan IL-22, untuk melindungi barrier epitel.



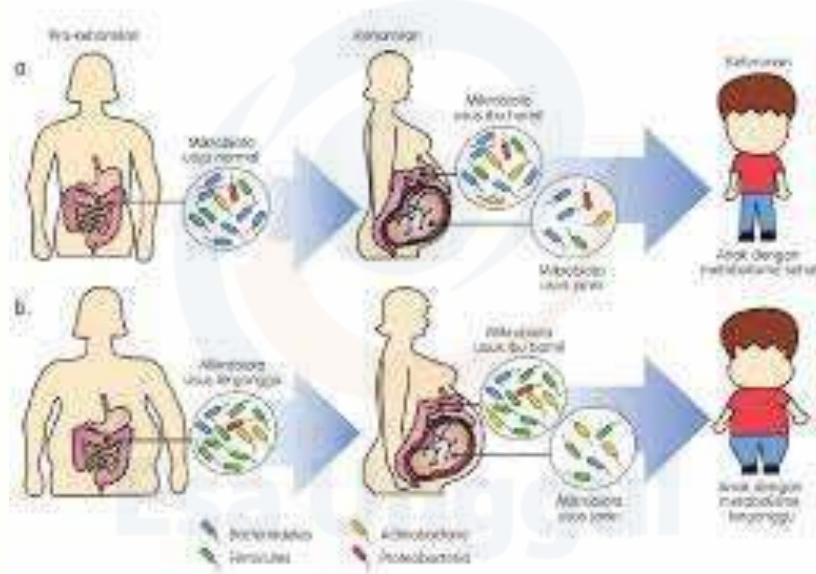
Gambar 5. Bakteri patogen yang menimbulkan inflamasi dan menyebabkan terbukanya barrier epitel usus dan menstimulasi respon imun

Selama dysbiosis, usus mikrobiota dapat menghasilkan tingkat tinggi endotoksin, dalam aliran darah menyebabkan induksi ringan dan berkesinambungan mediator proinflamasi, yang mengakibatkan peradangan sistemik ringan. Bagian inflamasi ini berkontribusi pada perkembangan banyak penyakit manusia, termasuk obesitas, diabetes tipe 2, hati dan penyakit kardiovaskular, dan penyakit inflamasi usus. Mikrobioma dan Penyakit Autoimun Diabetes melitus (DM) tipe I merupakan penyakit autoimun yang sangat berhubungan dengan kurang beragamnya mikrobioma di usus. Pada penelitian menggunakan hewan coba didapatkan bahwa bakteri berperan penting pada perkembangan DM.

Semua sistem dan imunitas pada manusia memerlukan interaksi dengan mikroba agar dapat menjalankan fungsinya secara biologis dan fungsional. Peran Mikrobiota Bakteri yang hidup di dalam tubuh manusia merupakan koloni bakteri yang bermanfaat. Peran mikrobioma adalah membantu mencerna makanan, mengatur sistem imun, dan perlindungan terhadap bakteri patogen. Setiap individu memiliki respons berbeda pada metabolisme mikrobioma. Mikrobioma dipengaruhi oleh berbagai faktor misalnya gaya hidup, prosedur medis, diet, infeksi, obat-obatan, dan stres. Hasil penelitian ditemukan bahwa keluarga memiliki pengaruh kuat pada perbedaan komposisi mikroba; dengan tingkat yang sama komposisi dari komunitas mikroba dipengaruhi oleh mikroba yang dimiliki para anggota

keluarga. Variasi dari komposisi komunitas mikroba terlihat paling jelas di kulit yaitu bagian tubuh yang mudah terpajan dengan lingkungan luar.

Hal yang mengejutkan adalah bahwa komposisi komunitas mikrobiota usus besar manusia menjadi faktor penentu kegemukan (obesitas) pada manusia. Hubungan obesitas dan mikroba dapat dilihat dari penurunan berat badan. Terdapat perbedaan filogenetik antara individu yang mengalami obesitas dengan yang ramping. Ketika terjadi penurunan berat badan terdapat peningkatan Bacteroidetes yang menunjukkan transisi pada komunitas mikroba yang obesitas menjadi komunitas mikroba yang tidak obesitas. Dengan melakukan modulasi pada mikrobiota dapat menjadi alternatif terapi pada pasien yang ingin menurunkan berat badan atau ingin meningkatkan berat badan.



Gambar 6. Perbedaan komposisi mikrobiom pada penderita obesitas dan bukan penderita obesitas

5. Terapi dengan transplantasi mikroba

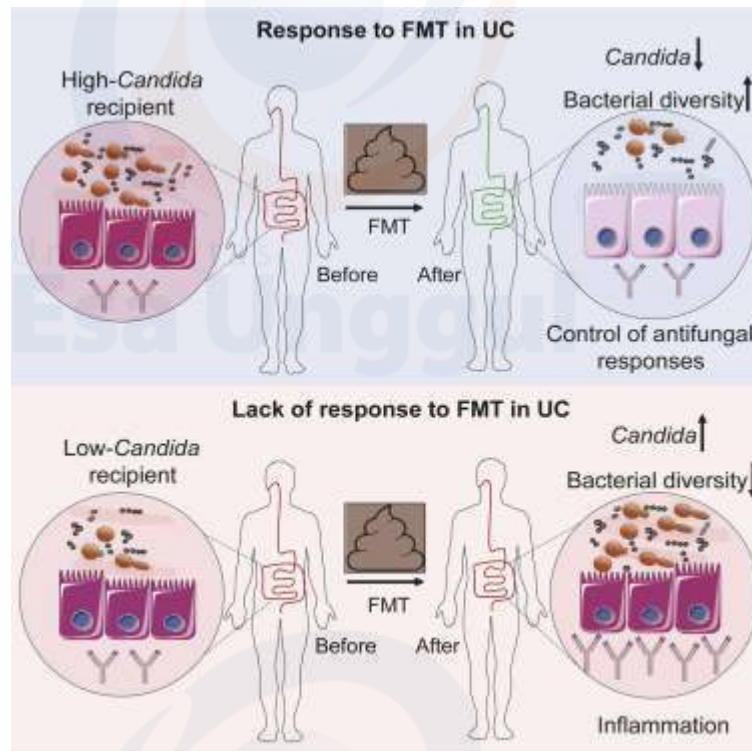
Mikrobioma pada manusia dapat mempengaruhi kerentanan terhadap infeksi dan pada penyakit kronik di sistem gastrointestinal seperti penyakit Crohn dan IBS. Selain itu, mikrobioma juga mempengaruhi pilihan terapi. Mikrobioma pada ibu dapat mempengaruhi kesehatan anaknya. Perbedaan spesies mikrobioma manusia berhubungan dengan penyakit tertentu. Pemahaman lebih

lanjut mengenai variasi mikroba pada mikrobioma manusia memberikan pengetahuan baru mengenai terapi misalnya mengobati infeksi bakteri dengan menumbuhkan bakteri baru pada pasien yang mengalami infeksi yang disebabkan bakteri jahat.

Terkait interaksi mikrobiom dengan berbagai organ tubuh, adalah logis jika dunia medis kini membidik tema ini untuk tujuan terapi atau pengobatan. Sejauh ini transplantasi tinja atau Fecal Microbiota Transplantation-FMT masih dikategorikan dalam tahapan riset, dan hanya diterapkan dalam kasus sangat terbatas.

Salah satunya yang sudah dilakukan dalam koridor “upaya pengobatan pribadi” adalah transplantasi tinja untuk pengidap infeksi *Clostridium difficile*. Infeksi bakteri ini menyebabkan radang usus dan memicu diare berdarah-darah. Penyebabnya adalah pemberian antibiotika yang membunuh sejumlah “bakteri baik” dan menyisakan bakteri *Clostridium difficile*, yang kemudian berkembang biak dan menyebar.

Dalam kondisi tidak ada lagi rujukan cara pengobatan konvensional, maka transplantasi tinja bisa dilakukan. Prosedurnya sangat ketat dan rumit, jauh lebih ketat dari transfusi darah. Sebelum dilakukan transplantasi, pendonor dan resipien atau penerima, harus melewati sejumlah tes medis maupun wawancara. “Jika semua cocok, donor datang ke laboratorium untuk menyumbangkan tinjanya. Kemudian tinja diolah dengan cara difilter dan disentrifugal, untuk mendapatkan bakteri yang diperlukan. Selanjutnya bakteri dimasukkan kapsul untuk diberikan kepada pasien bersangkutan”, demikian peneliti mikrobiom medis Vareschild menggambarkan prosedurnya.



Gambar 7. Perbandingan Respon pasien pada proses FMT dari donor yang kaya akan candida mikrobiom dengan proses transplantasi dari donor yang rendah Candida mikrobiom

Walaupun metode pengobatan dengan cara transplantasi tinja bagi pasien penderita infeksi *Clostridium difficile* menunjukkan keberhasilan hingga 75%, sejauh ini dinas kesehatan di Jerman belum memberikan izin penggunaan prosedurnya secara luas. Juga diakui karena metodenya relatif baru, masih banyak riset yang perlu dilakukan untuk penerapan metode Fecal Microbiota Transplantation-FMT ini. Terutama untuk mencegah transmisi penyakit lain yang berbahaya, yang dibawa oleh kotoran manusia alias tinja. Misalnya apakah ada kemungkinan metode ini justru memicu munculnya penyakit kanker, yang diuntungkan dengan konstelasi mikrobiom dan flora usus tertentu.

Sejauh ini, metode FMT hanya dilakukan, jika metode konvensional lainnya gagal mengatasi penyakit yang diketahui muncul akibat terganggunya poros usus dan organ tubuh lain. Itupun harus dilakukan dengan tatacara sangat ketat dan rumit, untuk meminimalkan efek negatif yang mungkin muncul.

Prosedur klinik menggunakan mikrobiota disebut Fecal Microbiota Transplantation (FMT) yang dilakukan dengan transplantasi mikrobiota dari donor

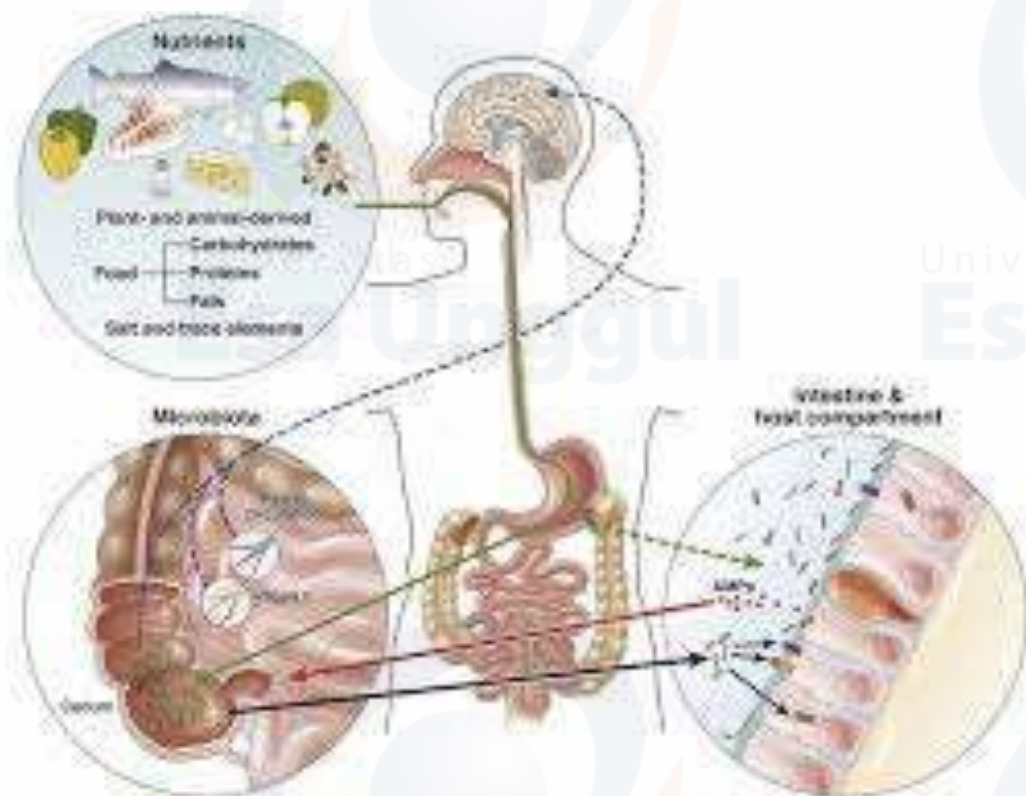
sehat menggunakan kolonoskopi atau enema. Prosedur tersebut bermanfaat pada infeksi *Chlostridium difficile* untuk mengembalikan bakteri usus yang baik.

Penggunaan mikrobiota untuk mengobati diare yang disebabkan oleh *C.difficile* memberikan kesembuhan 90% pada 100 penderita diare. Penyakit lain yang dapat disembuhkan dengan mikrobiota adalah konstipasi, kolitis, dan irritable bowel syndrome (IBS).

6. Peran Mikrobiota lainnya

Dominasi mikroorganisme menguntungkan dalam saluran pencernaan berkontribusi terhadap kesehatan dengan memberi efek perlindungan terhadap invasi oleh bakteri patogen, menstimulir respon imun, membantu pencernaan dan diduga berperan dalam mematangkan sistem syaraf pusat dan tingkah laku.

Mikrobiota saluran pencernaan juga diduga mempengaruhi otak dan perilaku dikaitkan dengan kemampuannya dalam memproduksi neurochemicals seperti gamma amino butyric acid (GABA), asetilkolin dan serotonin



Gambar 8. Peran nutrisi terhadap pertumbuhan mikrobiom yang berdampak pada kecerdasan otak dan respon imun

C. Referensi

- Dietert RR, Dietert JM. Review: the microbiome and sustainable healthcare. *Healthcare*. 2015;3:100-29.2.
- Lederberg J. McCray AT. Ome Sweet Omics—a ge-nealogical treasury of words. *Scientist*. 2001;15:8.3.
- Andreote FD, Gumiere T, Durrer A. Exploring interactions of microbiomes. Sao Paulo: University of Sao Paulo; 2014.4.
- Ursell LK, Metcalf JL, Parfrey LW, Knight R. Defining the human microbiome. *Nutr Rev*. 2012;70:S38-44.5.
- Houtman JJ, highlander SK. The human microbiome: your own personal ecosystem. Federation of American Sciences for Experimental Biology. *Annu Rev Ge-nomics Hum Genet*. 2012;13:151-79.6.
- The Marshall Protocol Knowledge Base. Microbes in the human body. Autoimmunity Research Foundation. Washington: University of Washington. Diunduh dari <http://mpkb.org/home/pathogenesis/microbiota>. Diakses 5 April 2016.7.
- Gritz EC, Bhandari V. The human neonatal gut microbiome: a brief review. *Frontiers in Pediatrics*. 2015;3:1-12.8.
- Hair M, Sharpe J. Fast facts about the human microbiome. Center for ecogenetics & Environmental Health. Washington: University of Washington. Diunduh dari http://depts.washington.edu/ceeh/downloads/FF_Microbiome.pdf. Accessed December 6th, 2015
- Suwanto A. Orasi Ilmiah Guru Besar Guru Besar Tetap Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam IPB. Mikrobiom Manusia Dan Pangan Fermentasi: Analisis Metagenom Dan Nutrigenomik Tempe Indonesia. Orasi Ilmiah
- Nuraida L. Mikrobiota Saluran Pencernaan dan Kesehatan. 2019. *Mikrobioma*. Vol. 4, No. 2.
- Hasibuan FE, Kolondam BJ. 2017. Interaksi Antara Mikrobiota Usus Dan Sistem Kekebalan Tubuh Manusia. *Jurnal Ilmiah Sains* Vol. 17 No. 1: 35-41.



**MODUL MATA KULIAH NUTRIGENETIKA DAN NUTRIGENOMIKA
(IBP 631)**

Topik :

**Peran pengembangan Metabolomic dalam nutrigenetic dan
nutrigenomic**

DISUSUN OLEH :

Dr. TITTA NOVIANTI, S.Si., M.Biomed.

UNIVERSITAS ESA UNGGUL

2020

Peran pengembangan Metabolomic dalam nutrigenetic dan nutrigenomic

A. Kemampuan Akhir Yang Diharapkan

Setelah mempelajari modul ini, diharapkan mahasiswa mampu :

1. Menjelaskan pengertian transkriptomik dan proteomik
2. Menganalisis peran transkriptomik dan proteomik dalam nutrigenomic

B. Uraian

1. Pendahuluan

Metabolomik adalah salah satu teknik baru yang melengkapi studi omik lainnya, selain genomik, transkriptomik, dan proteomik. Jika studi genomik, transkriptomik, dan proteomik hasil dari ekspresi gen, maka metabolomik merupakan studi yang lebih kompleks karena mampu menggambarkan aktivitas sel pada tingkat fungsional. Metabolomik berasal dari dua kata: Metabolom dan Omik. Metabolit merupakan sekelompok Molekul Kecil (*Small Molecule inventory atau SMI*) berupa metabolit non-peptida dengan berat molekul kecil di dalam sel yang berperan dalam proses pemeliharaan, pertumbuhan, dan fungsi normal suatu sel.

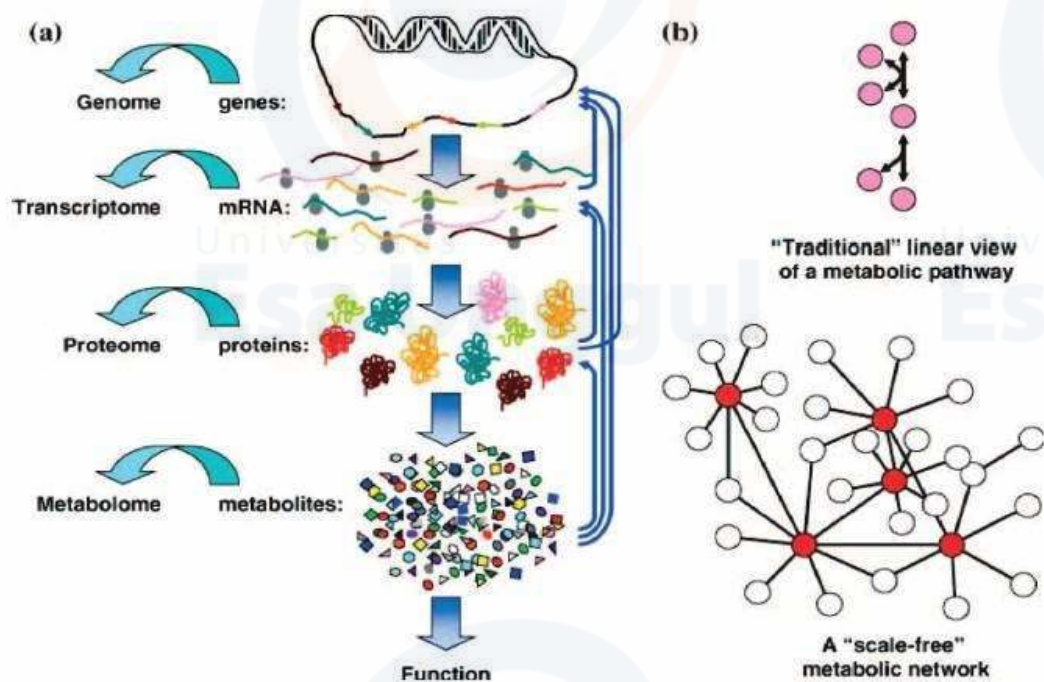
Metabolomik merupakan studi yang digunakan untuk mengidentifikasi dan kuantifikasi seluruh metabolit yang ada pada suatu organisme atau suatu sistem biologi. Tujuan utama analisis metabolomik adalah mengukur semua metabolit yang ada pada suatu organisme baik secara kuantitatif maupun kualitatif, juga dapat diperoleh informasi yang jelas mengenai profil metabolit yang ada pada suatu organisme pada kondisi tertentu. Tanaman memiliki metabolit yang sangat kompleks, lebih dari 3000 metabolit yang sudah berhasil diidentifikasi dari satu sampel daun tanaman tembakau. Metabolomik pada tanaman sangat kompleks dan sudah diestimasi oleh beberapa peneliti bahwa tanaman memiliki 200.000 molekul yang sudah terdeteksi.

Metabolomik merupakan jalur biokimiawi yang sangat kompleks, tidak hanya mengatur fungsi dasar seluler, tetapi juga mengendalikan respon suatu organisme terhadap adanya perubahan lingkungan dan interaksi dengan suatu organisme lain. Metabolomik sangat penting untuk dipelajari pada suatu sistem biologi karena metabolomik merupakan studi omik terakhir yang merupakan produk akhir dari suatu gen dan mengendalikan suatu fenotip organisme. Oleh

karena itu metabolomik pada tanaman dapat digunakan untuk mendeteksi keberadaan suatu senyawa tertentu yang terkait dengan ketahanan tanaman terhadap stress biotik dan abiotik.

Metabolomik mempelajari semua metabolit dalam sel, jaringan atau organisme, dan bersifat sangat penting karena mengungkapkan informasi mengenai metabolisme suatu organisme. Metabolomik memainkan peran penting dalam berbagai bidang sains di era pasca genomik ini. Metabolomik merupakan studi menarik di bidang kedokteran, biologi, farmasi, dan pemodelan prediktif pada sistem tumbuhan, hewan dan mikroba. Dalam metabolomik dilakukan penilaian kuantitatif secara global terhadap metabolit dalam sistem biologis. Metabolit adalah hasil interaksi genom sistem dengan lingkungannya, tidak hanya produk akhir ekspresi gen, tetapi juga merupakan bagian dari sistem yang berlangsung secara terpadu dan terintegrasi. Maka keseluruhan dari aplikasi terintegrasi genomik, transkriptomik, proteomik dan metabolomic memberikan pemahaman yang lebih besar tentang sistem biologi secara global.

Ukuran genom, transkriptom, dan proteom diperkirakan sedikit lebih besar dibandingkan metabolom dan sangat konservatif pada berbagai organisme. diduga ada kurang lebih 25.000 gen, 100.000 transkrip dan lebih dari satu juta protein pada manusia, akan tetapi hanya sekitar 2.500 metabolit dalam metabolom manusia. Tidak seperti transkrip dan proteom, metabolit tidaklah terkait langsung dengan kode genetik tapi merupakan produk dari kerja bersama banyak jaringan reaksi enzim di dalam sel dan jaringan.



Gambar 1. Perbandingan proses omik (genomic, transkriptomik, proteomik, dan metabolomik)

Uji metabolomik mengacu pada molekul kecil (<1,5 kDa) senyawa metabolit (seperti zat antara metabolik, hormon, dan molekul pensinyalan lainnya, serta metabolit sekunder) ditemukan dalam sampel biologis, seperti organisme tunggal. Metabolomik bersifat dinamis, berubah dari detik ke detik, oleh karena itu analisis seluruh rentang metabolit tidak dapat dilakukan dengan satu metode analisis.

Setiap jenis sel dan jaringan memiliki 'sidik jari' metabolik unik yang dapat menjelaskan informasi spesifik organ atau jaringan. Bio-spesimen yang digunakan untuk analisis metabolomik antara lain dapat digunakan sampel plasma, serum, urin, saliva, feses, otot, keringat, nafas yang dihembuskan dan cairan gastrointestinal. Sampel ini memerlukan alat yang beresolusi tinggi, sampel tersebut selalu berada pada keseimbangan dinamis tubuh sehingga mampu menggambarkan kondisi inang secara keseluruhan. Informasi genomik akan menggambarkan apa yang bisa terjadi, transkriptomik akan menginformasikan apa yang tampaknya sedang terjadi, uji proteomik akan mengetahui apa yang membuatnya terjadi, sedangkan uji metabolomik dapat mengetahui apa yang telah terjadi dan apa yang sedang terjadi.

2. Metabolisme

Metabolisme adalah substrat, zat antara dan produk dari metabolisme adalah metabolit. Dalam konteks metabolomik, metabolit biasanya didefinisikan sebagai molekul yang berukuran kurang dari 1,5 kDa. Namun, ada pengecualian untuk ini, bergantung pada sampel dan metode pendeteksian. Misalnya, makromolekul seperti lipoprotein dan albumin terdeteksi secara andal dalam studi metabolomik berbasis NMR dari plasma darah.

Metabolit merupakan hasil interaksi sistem genom dengan lingkungannya dan tidaklah merupakan produk akhir dari ekspresi gen tapi juga berasal dari bagian sistem regulasi dalam suatu cara yang terintegrasi dan dengan demikian menentukan sifat biokimia dan fenotip suatu sel atau jaringan. Metabolit merupakan hasil interaksi sistem genom dengan lingkungannya dan tidaklah merupakan produk akhir dari ekspresi gen tapi juga berasal dari bagian sistem regulasi dalam suatu cara yang terintegrasi dan dengan demikian menentukan sifat biokimia dan fenotip suatu sel atau jaringan.

Ada dua kelas metabolit:

1. Metabolit primer atau dasar; dianggap sumber prekursor sebagai kerangka dasar produksi metabolit sekunder. Misalnya karbohidrat, asam amino, dan lipid.
2. Metabolit sekunder: senyawa yang berperan penting dalam kelangsungan hidup dan adaptasi terhadap perubahan kondisi lingkungan.

Molekul-molekul metabolit sekunder bentuknya lebih kecil dan terbentuk dari jalur normal perkembangan tanaman dan akibat stimulus yang berbeda secara endogen dan akibat stimulus lingkungan. Uji metabolomik dapat menghasilkan skrining metabolit sekunder dengan efisiensi tinggi (high-throughput screening) berbasis biokimia dan karakterisasi molekuler sel, jaringan maupun organ.

Perbedaan istilah metabolomic, Metabonomik, dan eksometabolomik

Metabonomics didefinisikan sebagai pengukuran kuantitatif dari respon metabolik secara multiparametrik dari sistem kehidupan yang dinamis terhadap rangsangan patofisiologis atau modifikasi genetik.

Perbedaan istilah metabolomic dan metabonomic tidak terkait dengan penggunaan platform analitik, meskipun metabonomi banyak

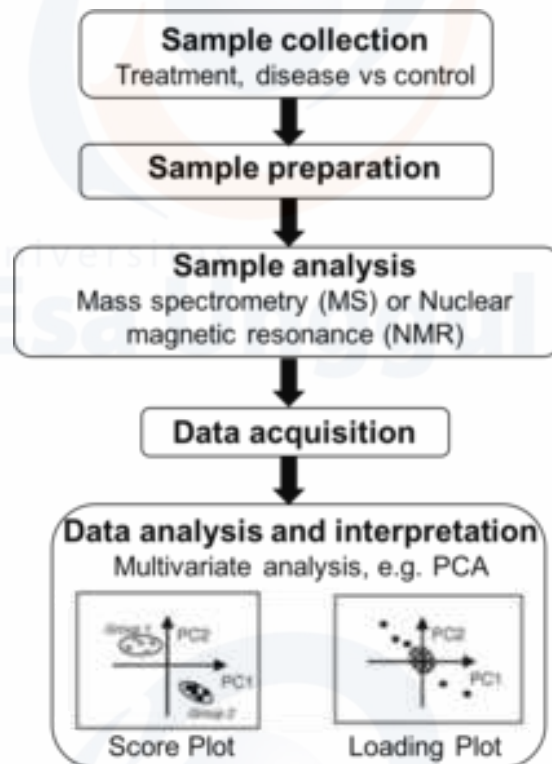
menggunakan spektroskopi NMR dan metabolomik banyak menggunakan spektrometri berbasis teknik.

Meskipun masih belum ada kesepakatan mutlak, ada konsensus yang berkembang bahwa 'metabolomics' lebih menekankan pada profil metabolik pada tingkat sel atau organ dan terutama berkaitan dengan metabolisme endogen normal. 'Metabonomics' memperluas profil metabolisme untuk memasukkan informasi tentang gangguan metabolisme yang disebabkan oleh faktor lingkungan (termasuk diet dan racun), proses penyakit, dan keterlibatan pengaruh ekstraseluler, seperti mikrobiota usus. Studi metabolomik dan metabonomik saling tumpang tindih dan seringkali indentik.

Eksometabolomik atau "jejak metabolik", adalah studi tentang metabolit ekstraseluler. Uji ini menggunakan banyak teknik dari subbidang metabolomik lain, dan memiliki aplikasi di biofuel pengembangan, bioprocessing, menentukan obat ' mekanisme aksi, dan mempelajari interaksi antar sel.

Teknologi Analitik metabolomic

Alur kerja studi metabolomik ditunjukkan pada gambar 2. Pertama, sampel dikumpulkan dari jaringan, plasma, urin, saliva, sel, dan lain-lain. Selanjutnya, metabolit sering diekstraksi dengan penambahan standar internal dan derivatisasi. Selama analisis sampel, metabolit dihitung (kromatografi cair atau kromatografi gas ditambah dengan MS dan / atau NMR spektroskopi). Data keluaran mentah dapat digunakan untuk ekstraksi fitur metabolit dan diproses lebih lanjut sebelum analisis statistik (seperti PCA).



Ilmu statistika dan bioinformatika berperan mengidentifikasi hubungan dengan keadaan dan hasil penyakit, menentukan korelasi yang signifikan, dan mengkarakterisasi jejak metabolik dengan pengetahuan biologis yang ada.

Metode pemisahan

Awalnya, analit dalam sampel metabolomik terdiri dari campuran yang sangat kompleks. Campuran kompleks ini dapat disederhanakan sebelum dideteksi dengan memisahkan beberapa analit dari yang lain. Pemisahan mencapai berbagai tujuan: analit yang tidak dapat diselesaikan dengan detektor dapat dipisahkan dalam langkah ini; dalam analisis MS penekanan ion dikurangi; waktu retensi analit berfungsi sebagai informasi mengenai identitasnya. Langkah pemisahan ini tidak wajib dan sering diabaikan dalam pendekatan berbasis NMR.

Kromatografi gas (GC), terutama bila dihubungkan dengan spektrometri massa (GC-MS), adalah teknik pemisahan yang banyak digunakan untuk analisis metabolomik. GC menawarkan resolusi kromatografi yang sangat tinggi, dan dapat digunakan bersama dengan detektor ionisasi (GC / FID) atau digabungkan dengan teknik spektrometer massa (GC-MS). Metode ini sangat berguna untuk identifikasi dan kuantifikasi molekul kecil dan mudah menguap.

Kromatografi cair kinerja tinggi (HPLC) telah muncul sebagai teknik pemisahan yang paling umum untuk analisis metabolomik. Dengan munculnya ionisasi elektropray, HPLC digabungkan dengan MS. Berbeda dengan GC, HPLC memiliki resolusi kromatografi yang lebih rendah, tetapi tidak memerlukan derivatisasi untuk molekul polar, dan memisahkan molekul dalam fase cair. Selain itu HPLC memiliki keuntungan bahwa rentang analit yang jauh lebih luas dapat diukur dengan sensitivitas yang lebih tinggi daripada metode GC.

Elektroforesis kapiler (CE) memiliki efisiensi pemisahan teoritis yang lebih tinggi daripada HPLC (meskipun membutuhkan lebih banyak waktu per pemisahan), dan cocok untuk digunakan dengan kelas metabolit yang lebih luas daripada GC. Untuk semua teknik elektroforesis, ini paling sesuai untuk analit bermuatan.

Metabolomik dapat dilakukan dengan analisis kuantitatif dan kualitatif secara menyeluruh terhadap semua molekul kecil yang ada di dalam suatu sel, jaringan, atau organisme tertentu. Molekul kecil artinya molekul dengan uaran sama dengan atau kurang dari 1500 dalton (Da). Dengan demikian, polimer asam amino dan gula tidak masuk ke dalam studi metabolomik. Metabolomik memiliki keterkaitan dengan kuantifikasi semua atau pecahan besar dari semua metabolit di dalam suatu sampel biologi dan secara simultan mengidentifikasi serta mengkuantifikasi kelas biomolekulnya secara berturut-turut-mRNA, protein, dan metabolit. Pengukuran metabolit memberikan informasi dasar tentang respon biologi terhadap perubahan fisiologi dan lingkungan dan dengan demikian meningkatkan pemahaman biokimia seluler sebagai jaringan arus balik metabolit yang mengatur ekspresi gen dan protein serta memediasi sinyal antar organisme.

Analisis metabolom dapat dibagi mejadi empat kategori utama:

1. Fingerprinting (Sidik Jari) Metabolik: Analisis ini digunakan untuk mengklasifikasikan sampel berdasarkan hubungan dan asal usul biologisnya. Pendekatan efesiensi tinggi ini normalnya digunakan dalam analisis perbandingan dan perbedaan jaringan.
2. Metabonomik: pengukuran kuantitatif respon metabolit terkait waktu dan multi-parametrik sistem hidup terhadap stimulus patofisiologi atau modifikasi genetik. Pendekatan ini umumnya terbatas pada studi mikrobiologi dan non-botani lainnya;

3. Profiling metabolit; Metode ilmiah yang digunakan untuk menganalisis berbagai reaksi kimia yang terjadi dalam tubuh organisme. Metode ini merupakan kuantifikasi multiparalel yang bersifat relatif berbagai macam senyawa kelompok senyawa menggunakan kromatografi dan teknologi deteksi universal (GC-MS, LC-MS).
4. Analisis metabolit target: Studi terhadap pengaruh berbagai macam perubahan. analisis dapat dibatasi pada metabolit atau enzim khusus yang dapat dipengaruhi secara langsung oleh gangguan biotik maupun abiotik, utamanya digunakan untuk tujuan skrining.

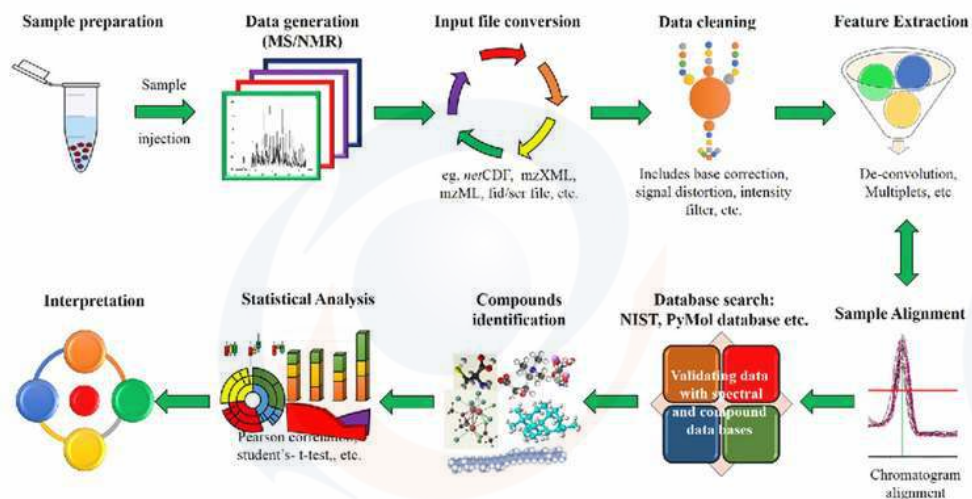
Studi metabolomik akan melibatkan pengukuran metabolit secara komprehensif karena menggabungkan ilmu biologi, kimia analitik dan bioinformatik. Ada tiga pendekatan utama yang digunakan dalam metabolomik: (i) Targeted approach yakni analisis untuk komponen metabolit yang ditargetkan (dilakukan pengukuran kuantitatif dari konsentrasi metabolit yang diketahui) (ii) Untargeted approach (pengukuran metabolomik secara komprehensif), dan (iii) Metabolite fingerprinting (evaluasi total biochemical fingerprint untuk diskriminasi sampel yang berbeda). Saat ini uji metabolomik menggunakan alat analisis yang canggih.

Untuk analisis substrat dan produk reaksi metabolik digunakan spektrometri massa sebagai platform analitis. Spektrometri massa menghasilkan metabolit dan konsentrasinya yang menggambarkan keadaan biokimia sel atau jaringan. Oleh karena itu, metabolomik dapat dianggap sebagai representasi terbaik dari fenotip molekul suatu organisme. Selain itu, metabolomik dapat dianggap sebagai perpanjangan dari proteomik karena sebagian besar metabolit dihasilkan karena aktivitas enzim yang merupakan protein.

Metabolomik model prediktif uji sensori atau organoleptik merupakan proses ilmiah dalam mengukur, menganalisis, dan menginterpretasikan sebuah produk sebagai bentuk respon dari kelima panca indra, yang meliputi indra penglihatan, penciuman, peraba, perasa, dan pendengaran.

Banyak metode analisis yang dapat digunakan untuk studi metabolomik diantaranya yaitu: NMR (Nuclear Magnetic Resonance), GC-MS (gas chromatography-mass Spectrometry) , LC-MS (liquid chromatography-mass Spectrometry), CE-MS (capillary electrophoresis-mass spectrometry). Masing-masing analisis memiliki kelebihan dan kekurangan masing-masing.

Teknik yang sering digunakan untuk mengidentifikasi senyawa yang terkait dengan ketahanan tanaman yaitu NMR. NMR memiliki sensitifitas yang tinggi dan juga stabil digunakan pada suatu tanaman. NMR mampu mendeteksi senyawa organik yang berlimpah pada suatu tanaman. Pada umumnya NMR dikombinasikan dengan *multivariate* data analisis untuk mengidentifikasi sinyal-sinyal yang dihasilkan dari suatu sampel tanaman, tahapan uji metabolomik dapat dilihat pada Gambar 2. Sinyal-sinyal tersebut kemudian diidentifikasi secara semi kuantitatif analisis untuk menemukan total senyawa yang ada pada suatu tanaman.



Gambar 2. Skema analisis metabolomik

Aplikasi uji metabolomik

Bidang metabolomik terus berkembang dengan cepat selama dekade terakhir dan merupakan teknologi tepat untuk memprediksi dan menjelaskan sifat fenotip yang kompleks pada suatu organisme. Metabolomik dapat mengidentifikasi dan melakukan uji kuantifikasi metabolit. Teknik Metabolomik sangat menjanjikan dalam penemuan obat baru dengan menggunakan biomarker, pengembangan dan identifikasi senyawa bioaktif dari tanaman obat.

Obat herbal telah digunakan sejak awal peradaban manusia untuk pencegahan maupun pengobatan penyakit, dan telah menyebar diberbagai penjuru dunia. Efek sinergis dari senyawa-senyawa kimia dalam herbal

memberikan efek farmakologis terhadap tubuh. Oleh karena itu, untuk menjamin kualitas obat herbal, perlu analisis seluruh komponen senyawa dalam produk, standarisasi komposisi, penetapan batas toleransi variasi senyawa.

Kontrol kualitas produk herbal dapat dilakukan dengan pendekatan metabolomik dan analisis statistika multivariat. Industri produk herbal memanfaatkan teknologi metabolomic untuk memonitor pengaruh lingkungan selama masa pertumbuhan dan panen, perlakuan pasca panen, ekstraksi dan metode isolasi, yang seluruhnya mempengaruhi efikasi produk. Metabolomik juga digunakan untuk memprediksi bioaktivitas serta mekanisme kerja produk, yang akan memberikan gambaran terhadap aktivitas farmakologis dari setiap uji yang dihasilkan. Hal ini menggambarkan bahwa bioaktivitas produk merupakan efek sinergi dari semua senyawa yang terkandung didalamnya.

Analisis metabolomik sudah banyak diterapkan untuk mempelajari interaksi tanaman dengan herbivora. Salah satu analisis yang sering digunakan yaitu NMR (Nuclear Magnetic Resonance) spektroskopi untuk mengidentifikasi profil senyawa-senyawa yang terdapat pada suatu sampel tanaman.

Metabolomic juga sangat bermanfaat untuk program pemuliaan tanaman. Metode pemuliaan tanaman secara konvensional sangat sulit untuk mengidentifikasi dan mengklarifikasi fungsi dari seluruh gen yang dimiliki tanaman. Teknologi omic dapat membantu memahami fungsi *unknown* gen dengan mengidentifikasi produk akhir dari gen tersebut. Sifat-sifat penting pada tanaman, misalnya produktivitas, kualitas, kandungan beberapa nutrisi, dan ketahanan tanaman dapat teridentifikasi.

Obat herbal terdiri dari campuran kompleks senyawa yang berasal dari satu atau beberapa spesies tanaman. Komposisi dan kadar senyawa kimia dalam satu spesies tanaman dapat bervariasi, tergantung pada faktor eksogen (seperti iklim, komposisi tanah atau nutrisi dalam tanah, dan ketinggian area) dan endogen (genetik dan epigenetik). Kualitas produk akhir dipengaruhi oleh banyak aspek, diantaranya proses prapanen (sebelum tanaman dipanen) seperti aspek genetik tanaman, area kultivasi, kondisi penanaman, dan waktu pemanenan, serta proses pasca panen, seperti proses pengeringan, ekstraksi, dan penyimpanan. Oleh karena itu, kontrol kualitas merupakan prioritas utama untuk memastikan kualitas dan efektifitas produk herbal.

Kontrol kualitas dilakukan tak hanya pada produk akhir, namun juga terhadap bahan baku yang akan digunakan. Karakterisasi dan kontrol kualitas

produk herbal telah banyak dilakukan dengan pendekatan metabolomik. Metabolomik memberikan karakteristik sidik jari untuk digunakan sebagai bahan pertimbangan dalam formulasi produk herbal dan nantinya dapat digunakan sebagai database untuk kontrol kualitas. Tahapan analisis metabolomik terdiri dari preparasi sampel, analisa dengan berbagai instrumen, pengolahan data, dan analisis data.

Waktu dan metode pengambilan sampel akan sangat mempengaruhi keterulangan hasil analisa. Waktu pemanenan, tempat tumbuh, serta bagian tanamanyang digunakan akan mempengaruhi komposisi metabolit yang terdeteksi. Sebagaimana diketahui, variabilitas biologis lebih besar dibandingkan variabilitas analisis, bahkan ketika dilakukan kontrol terhadap proses pengambilan dan preparasi sampel.

Toksisitas penilaian/toksikologi dengan profil metabolik (terutama sampel urin atau plasma darah) mendeteksi perubahan fisiologis yang disebabkan oleh penghinaan toksik suatu bahan kimia (atau campuran bahan kimia). Dalam banyak kasus, perubahan yang diamati dapat dikaitkan dengan sindrom tertentu, mis. lesi spesifik di hati atau ginjal. Ini sangat relevan bagi perusahaan farmasi yang ingin menguji potensi toksisitas obat kandidat: jika suatu senyawa dapat dihilangkan sebelum mencapai uji klinis atas dasar toksisitas yang merugikan, hal itu menghemat biaya percobaan yang sangat besar.

Untuk genomik fungsional, metabolomik bisa menjadi alat yang sangat baik untuk menentukan fenotipe disebabkan oleh manipulasi genetik, seperti penghapusan atau penyisipan gen. Kadang-kadang ini bisa menjadi tujuan yang cukup dengan sendirinya — misalnya, untuk mendeteksi setiap perubahan fenotipik pada tanaman hasil rekayasa genetika yang dimaksudkan untuk konsumsi manusia atau hewan.

Lebih menarik adalah prospek memprediksi fungsi yang tidak diketahui gen dibandingkan dengan gangguan metabolisme yang disebabkan oleh penghapusan / penyisipan gen yang diketahui. Kemajuan seperti itu kemungkinan besar berasal organisme model seperti *Saccharomyces cerevisiae* dan *Arabidopsis thaliana*. Itu Laboratorium Cravatt di Institut Penelitian Scripps baru-baru ini menerapkan teknologi ini ke mamalia sistem, mengidentifikasi *N*-acyltaurines sebagai substrat endogen yang sebelumnya tidak dikarakterisasi untuk enzim asam lemak amida hidrolase (FAAH) dan

monoalkylglycerol ethers (MAGEs) sebagai substrat endogen untuk yang tidak berkarakter hidrolase KIAA1363.

Metabologenomik adalah pendekatan baru untuk mengintegrasikan data metabolomik dan genomik dengan menghubungkan metabolit yang diekspor mikroba dengan gen biosintetik yang diprediksi. Metode berpasangan berbasis bioinformatika ini memungkinkan penemuan produk alami dalam skala yang lebih besar dengan menyempurnakan analisis metabolomik non-target untuk mengidentifikasi molekul kecil dengan biosintesis terkait dan untuk fokus pada molekul yang mungkin tidak memiliki struktur yang dikenal sebelumnya.

Fluxomics adalah perkembangan lebih lanjut dari metabolomik. Kerugian dari metabolomik adalah bahwa ia hanya menyediakan informasi tingkat mapan kepada pengguna, sementara fluksomik menentukan laju reaksi reaksi metabolik dan dapat melacak metabolit dalam sistem biologis dari waktu ke waktu.

Secara umum suatu metabolom dalam cairan tubuh dipengaruhi oleh faktor-faktor endogen seperti usia, jenis kelamin, komposisi tubuh dan genetika serta patologi yang mendasari. Mikroflora usus besar juga merupakan perancu potensial yang sangat signifikan dari profil metabolik dan dapat diklasifikasikan sebagai faktor endogen atau eksogen. Faktor eksogen utama adalah diet dan obat-obatan. Diet kemudian dapat dipecah menjadi nutrisi dan non-nutrisi. Metabolomics adalah salah satu cara untuk menentukan titik akhir biologis, atau sidik jari metabolik, yang mencerminkan keseimbangan semua kekuatan ini pada metabolisme individu

Penerapan teknologi metabolomik di bidang biologi mencakup; (i) analisis informatif untuk mengkarakterisasi dan mengidentifikasi senyawa yang diinginkan (metabolomik informatif), (ii) prediksi berbagai fenotip melalui analisis multivariat dengan menggunakan data metabolom sebagai variabel metabolomik prediktif, dan (iii) metabolomik komparatif untuk menentukan metabolit yang bertanggung jawab untuk klasifikasi sampel menurut jenis atau untuk tujuan diskriminatif.

Secara umum, alur kerja metabolomik terdiri dari pembuatan rancangan penelitian, persiapan sampel biologis, analisis dengan menggunakan berbagai instrumen, pengolahan data dan analisis data. Aplikasi teknologi metabolomik dalam ilmu pangan meliputi analisis informatif untuk mengkarakterisasi dan mengidentifikasi senyawa target, memprediksi nilai kuantitatif fungsi pangan dengan bantuan analisis multivariat dan metabolomik komparatif untuk

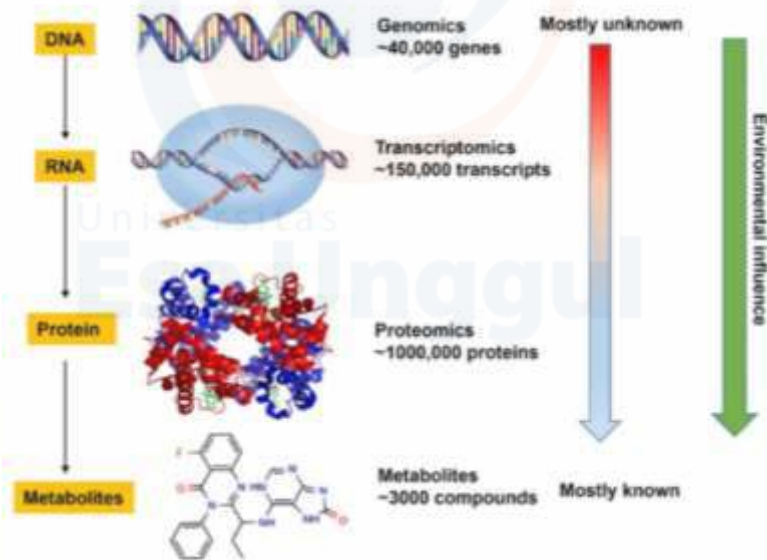
menentukan metabolit yang bertanggung jawab dalam pengelompokan sampel (diskriminatif).

Aplikasi Metabolomik pada tanaman:

- 1) sebagai kontrol kualitas tanaman obat atau produk herbal dan menghubungkan bioaktivitas putatif/terduga dengan kandungan nabati utama obat herbal.
- 2) bermanfaat dalam pengembangan metabolit sekunder aktif dari tanaman obat sebagai agen fitoterapi baru atau yang dikembangkan
- 3) dimanfaatkan dalam kajian terkait akumulasi biomassa, resistensi terhadap stres dan produksi metabolit sekunder
- 4) menghubungkan genotif dengan keragaman serta fenotip tertentu baik pada sel, jaringan, atau organ.
- 5) Analisis metabolit pada tanaman hasil rekayasa genetik
- 6) Mengungkapkan fungsi gen yang belum diketahui atau hasil mutasi genetik dengan menganalisa efek fenotipik
- 7) teknologi baru untuk memonitor perkembangan penyakit, metabolisme obat dan toksikologi kimia.

Tantangan utama yang dihadapi oleh metabolomik adalah tidak mampunya memprofilkan semua metabolit secara penuh dan sulit melakukan analisis metabolom karena perbedaan struktur, kelompok fungsional, sifat psikokimia dan konsentrasi metabolit secara luas.

Keragaman sifat biologi merupakan sifat alami semua organisme. Maka pada metabolomik digunakan strategi profiling metabolit target dengan menggunakan sistem biologi, eksplorasi obat, diagnosis, toksikologi, biologi molekuler herbal dan biologi sel, serta ilmu kesehatan dan ilmu pertanian lainnya.



Gambar 3. Perbandingan keterlibatan lingkungan pada system omik

Metabolisme berlangsung cepat (reaksi terjadi dalam waktu kurang dari 1 detik), sehingga perlu dilakukan inhibisi reaksi enzimatik melalui pembekuan sampel (bila masih dalam bentuk bahan baku awal, sebelum ekstraksi). Strategi analisis metabolomik dan platform analisis yang umum digunakan menggunakan nitrogen cair setelah pemanenan kemudian sampel disimpan pada suhu -80°C . Namun demikian, pembekuan dan pencairan berulang akan menyebabkan ketidakstabilan dan perubahan komposisi metabolom. Pembekuan dapat menyebabkan hilangnya metabolit tertentu, sentuhan atau luka pada bagian tertentu tanaman juga dapat menyebabkan rusak atau hilangnya metabolit.

Platform analisis yang digunakan dalam metabolomik antara lain kromatografi cair kinerja tinggi (HPLC-High Performance Liquid Chromatography) dan/atau kromatografi gas (GC-Gas Chromatography), dengan detektor nuclear magnetic resonance (NMR), fourier transform-infrared spectroscopy (FT-IR), dan/atau mass spectroscopy (MS) serta analisis statistik multivariat.

Analisis metabolomik dengan metode HPLC-MS terhadap ekstrak teh hitam terfermentasi dimanfaatkan untuk analisis aktivitas ekstrak antibakteri terhadap *E. coli*. Penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak teh terfermentasi memiliki profil metabolit yang berbeda dengan ekstrak teh hitam tanpa fermentasi. Terdapat tiga senyawa yang membedakan secara signifikan antara teh yang difermentasi dan tidak difermentasi yaitu adalah glukosamin, 4-guanidinobutanoat dan asam glutarat. Ekstrak teh terfermentasi juga memiliki

kadar senyawa fenolik serta tingkat bioavailabilitas yang lebih tinggi. Senyawa fenolik teh, katekin, menyebabkan stres oksidatif *E. coli* yang berakibat pada penghambatan proliferasi atau pertumbuhan bakteri.

Studi metabolomik dapat membantu program pemuliaan tanaman dalam mengidentifikasi gen yang mengendalikan sifat-sifat penting pada suatu tanaman. Penggunaan metode metabolomik ini semakin dipercaya dan mendapat pengakuan dalam membantu program pemuliaan tanaman karena semakin mudah mengetahui gen yang bertanggung jawab terhadap sifat tertentu. Para pemulia menggunakan populasi yang sangat besar dalam kegiatan seleksi, dimana prosedur seleksi awal hanya akan mengandalkan penampilan secara fenotipik saja. Maka diperlukan siklus breeding yang lama untuk menghasilkan suatu varietas tanaman, sehingga dalam hal ini metabolomik menjadi sangat penting untuk digunakan, mengingat bahwa metabolit berhubungan langsung dengan fenotip tertentu.

Studi metabolomik sudah banyak digunakan untuk mempelajari respon tanaman terhadap stress biotik dan abiotik. Aplikasi teknologi metabolomik dalam ilmu pangan meliputi analisis informatif untuk mengkarakterisasi dan mengidentifikasi senyawa target, memprediksi nilai kuantitatif fungsi pangan dengan bantuan analisis multivariat (metabolomik prediktif) dan metabolomik komparatif untuk menentukan metabolit yang bertanggung jawab dalam pengelompokan sampel (diskriminatif).

Uji sensori atau organoleptik merupakan proses ilmiah dalam mengukur, menganalisis, dan menginterpretasikan sebuah produk sebagai bentuk respon dari kelima panca indra, yang meliputi indra penglihatan, penciuman, peraba, perasa, dan pendengaran. Uji sensori memainkan peranan penting dalam industri makanan karena berpengaruh besar terhadap penentuan harga serta kualitas dari produk-produk makanan.

Dalam beberapa dekade terakhir, pengembangan prosedur analisis kualitas produk pangan dan minuman dengan menggunakan data instrumen, sebagai data penyempurna ataupun data yang dapat menggantikan uji sensori. Akibat dari tingginya kompleksitas produk pangan, penggunaan metode matematika sederhana seperti analisis regresi tidak cocok bila digunakan dalam mengontrol kualitas makanan.

Metabolomik diskriminatif telah banyak diaplikasikan dalam mengevaluasi kualitas makanan, keamanan pangan, dan menentukan perbedaan antar varietas

atau habitat asli (origin). Aplikasi terbaru dalam metabolomik diskriminatif meliputi studi mengenai nutrisi (nutrimetabolomics) dan evaluasi produk hasil rekayasa genetika terkait dengan keamanan pangan regulasi. Autentikasi pangan juga merupakan salah satu aplikasi penting dari metabolomik diskriminatif.

Referensi:

Apparecido, R. P., E.F. Carlos, L. M. Liao, L. G. E. Vieira and G. B. Alcantara. 2017.

NMR-based metabolomics of transgenic and non-transgenic sweet orange

reveals different responses in primary metabolism during citrus canker development. *Metabolomics* 13: 1-12.

Jansen, J. J. W. Allwood, E. Marsen-Edward, W. H. van der Putten, R. Goodacre, and N. M. van Dam. 2009. Metabolomic analysis of the interaction between

plants and herbivores. *Metabolomics* 5: 150-161.

Jeffrey, R. I and F. J. Gonzalez. 2007. *Metabolomics. Cell Metabolism* 6: 348-351.

Kim, H. K. K., Y. H. Choi and R. Verpoortee. NMR-based metabolomic analysis of plants. *Nature protocols*, 5 (3): 536-549.

Kumar, R. A. Bohra, A. K. Pandey, M. K. Pandey and A. Kumar. 2017.

Metabolomics for plant improvement: Status and prospects. *Plant Science* 8: 1-27.

Leiss, K., I. B. Abdel-Farid, R. Verpoorte. 2009. NMR Metabolomics of Thrips (*Frankliniella occidentalis*) Resistance in Senecio Hybrids. *Journal of Chemical Ecology*, 35:219–229.

Oikawa, A., F. Matsuda, M. Kusano, Y. Okazaki and K. Saito. 2008. Rice metabolomics. *Rice* 1: 63-71.

Okazaki, Y. and K. Saito. 2016. Integrated metabolomics and phytochemical genomics approaches for studies on rice. *Giga Science*, 5: 11.

Putri, S. P., Yamamoto, S., Tsugawa, H., & Fukusaki, E. (2013). Current metabolomics: Technological advances. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 116(1), 9–16.

Roman R, Mirnezhad M, Leiss KA, Hae Choi Y, Verpoorte R, Peter, Klinkhamer

GL. 2010. A Metabolomics Approach To Thrips Resistance in Tomato. Proefschrift.

Sharma, K., S. Sarma, A. Bohra, A. Mitra, N. K. Sharma and A. Kumar. 2018. Plant

Metabolomics: An Emerging Technology for Crop Improvement. Plant Science. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.76759>.

Uaswisetwathana, U., S. F. Graham, W. Kamolsukyonyong, W. Sukhaket, A. Klanchui, T. Toojinda, A. Vanavichit, N. Karoonuthaisiri, C. T. Elliott. 2015. Quantitative ¹H NMR metabolome profiling of Thai Jasmine rice (*Oryza sativa*) reveals primary metabolic response during brown planthopper infestation. Metabolomics.

Yu, L., K. Li and X. Zhang. 2017. Next-generation metabolomics in lung cancer diagnosis, treatment and precision medicine: mini review. Impact journal.com.



**MODUL MATA KULIAH NUTRIGENETIKA DAN NUTRIGENOMIKA
(IBP 631)**

Topik :

Peran Mikroba pada Nutrigenomik

DISUSUN OLEH :

Dr. TITTA NOVIANTI, S.Si., M.Biomed.

UNIVERSITAS ESA UNGGUL

2020

Peran Mikroba pada Nutrigenomik

A. Kemampuan Akhir Yang Diharapkan

Setelah mempelajari modul ini, diharapkan mahasiswa mampu :

1. Menjelaskan pengertian mikroba dan berbagai jenis mikroba pada manusia
2. Menganalisis peran mikroba pada nutrigenomic

B. Uraian

1. Pendahuluan

Mikrobioma adalah seluruh mikroba yang hidup di tubuh manusia, hewan, tumbuhan, dan sebagainya. Tubuh manusia sebagian besar terdiri atas mikroba. Kata mikrobioma pertama kali digunakan oleh Joshua Lederberg untuk menggambarkan komunitas ekologi mikroorganisme komensal, simbiosis atau patogen yang secara langsung menempati suatu ruang di tubuh.

Akhir-akhir ini, istilah mikrobioma telah digunakan lebih luas terhadap grup mikroba yang spesifik terhadap hospes atau didapat dari lingkungan. Boon et.al³ mengusulkan definisi terbaik untuk mikrobioma dihubungkan dengan seperangkat gen hospes atau lingkungannya sehingga menerangkan hubungan taksonomi dengan fungsi anggota komunitas mikroba tersebut. Terdapat sekitar 10-100 triliun mikrobioma pada manusia.

Dalam Rahim ibu, bayi pada dasarnya steril dari seluruh mikroorganisme, bakteri, serta mikroorganisme lainnya. Namun, saat bayi dilahirkan melalui vagina ibu, maka sejumlah mikroorganisme turut dalam tubuh bayi dari daerah anus dan vagina. Mikroorganisme ini sangat berperan penting bagi kehidupan bayi karena akan mempengaruhi perkembangan anatomi, fisiologi, imunitas, sensitivitas terhadap alergi, intelegensia, dan bahkan tingkah laku sang bayi.

Pada tubuh manusia dari muali mulut sampai anus dihuni oleh beberapa mikroorganisme prokariota (Bacteria dan Archaea). Mikroorganisme ini tumbuh dan berkembang di seluruh permukaan kulit, saluran pernapasan, mata, telinga, termasuk juga saluran reproduksi. Seluruh mikroorganisme penghuni tubuh manusia (mikrobiom manusia) akan berada pada tubuh manusia dari mulai lahir sampai akhir hayat hidupnya. Mikroorganisam yang diperoleh bayi tidak hanya berasal dari ibu, tetapi juga dari lingkungan saat dia dilahirkan. Oleh karena kandungan mikroba pada setiap bayi berbeda, terutama bayi yang dilahirkan

normal dengan bayi yang dilahirkan melalui operasi caesarean, yang sangat berpengaruh pada fenotipe (perkembangan anatomi, fisiologi, kognisi, sampai tingkah laku atau interaksi sosial).



Gambar 1. Bayi lahir membawa mikroba dari ibunya yang bermanfaat bagi kehidupannya

2. Mikroba dalam tubuh

Studi tentang mikrobiom dalam tubuh manusia yang komprehensif baru dilakukan setelah berkembangnya teknik biologi molekuler, bioinformatika dan teknologi sequencing secara whole genome. Jumlah Mikrobiom yang hidup pada individu manusia diperkirakan jumlahnya sekitar 10^{14} sel, jumlah ini melebihi jumlah sel pada tubuh manusia, mencapai 10 kali lebih banyak daripada sel eukariota manusia itu sendiri.

Pada kenyataannya manusia tidak dapat hidup tanpa kehadiran mikroba dalam tubuhnya. Mikrobiota yang hidup pada kulit dan saluran pencernaan manusia merupakan faktor penentu kesehatan kulit serta kesehatan saluran cerna. Mikrobiota ini akan melindungi kulit dari mikrobiota atau kotoran lainya yang dapat menyebabkan timbulnya jerawat, sensitivitas terhadap alergi, dan infeksi pada kulit lainnya. Mikrobiota dalam saluran cerna akan melindungi saluran cerna dari mikrobiota jahat yang masuk ke dalam tubuh sehingga timbul respons imunitas, diare, konstipasi, kanker, dan aspek psikologi lainnya.



Gambar 2. Berbagai jenis mikroba dalam tubuh

Hal yang mengejutkan adalah bahwa komposisi komunitas mikrobiota usus besar manusia menjadi faktor penentu kegemukan (obesitas) pada manusia. Hasil penelitian dengan lalat buah menunjukkan adanya komunitas mikrobiota dalam sistem pencernaannya yang mempengaruhi perilaku seks pada serangga ini.

Penelitian tentang mikrobiom manusia berlangsung sangat pesat pada tahun belakangan ini, karena semakin disadari bahwa keberadaan bakteri sangat penting untuk kesehatan manusia. Hal tersebut menunjukkan bahwa mikroorganisme pada umumnya sangat berguna dan hanya sebagian kecil saja yang dikategorikan sebagai bakteri “jahat” sebagai agens pembawa penyakit. Masuknya mikroorganisma ke dalam tubuh terjadi sepanjang hidup manusia melalui makanan, pernafasan, atau kulit.

Saat pemberian air susu ibu (ASI) merupakan saat kontribusi mikroba dari kulit ibu ke dalam tubuh bayi. Mikroba yang diberikan berbeda dengan bayi yang minum susu dari susu botol. Anak yang senang main di luar rumah, berinteraksi dengan lingkungan ternyata jarang terkena asma atau alergi karena akan memodulasi mikrobiota manusia untuk mencegah asma atau alergi.

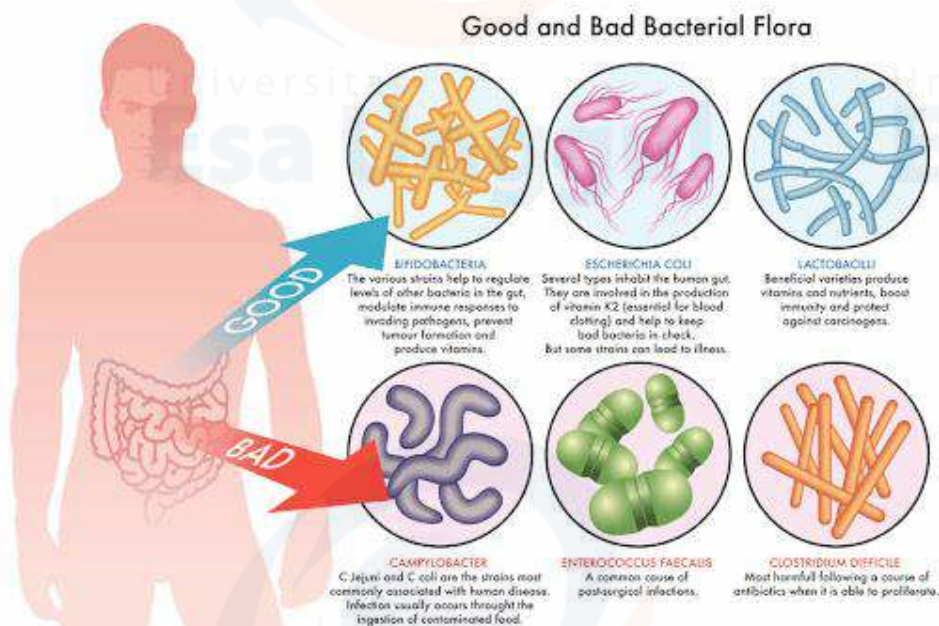
Setiap 10 miliar sel tubuh manusia, terdapat 10 sel mikroba hidup di dalamnya. Sel manusia mengekspresikan lebih dari 20.000 gen, tetapi total ekspresi gen dalam tubuh mencapai jutaan gen. Mayoritas sisa gen tersebut dibawa oleh mikroba.

Mikrobioma yang berasosiasi dengan manusia disebut mikrobiota namun, penggunaan kata mikrobioma dan mikrobiota sering digunakan bersamaan. Jumlah mikrobioma pada manusia paling banyak terdapat di usus.¹ Bakteri pada

mikrobioma manusia memiliki peran pada imunitas, nutrisi, dan perkembangan manusia.

Mikrobioma berperan pada pengaturan proses biologis dan fisiologis tubuh. Adanya disfungsi sistem imun dan kesalahan regulasi inflamasi merupakan penyebab non-communicable disease and conditions (NCDs). Selain itu, gangguan pada mikrobioma dapat meningkatkan risiko infeksi.¹ Mikroba yang hidup di lingkungan bebas berbeda dengan mikrobiota yang hidup di mamalia (mammalian microbiota). Mikrobioma di lingkungan bebas memiliki sifat yang ekstrem karena terpajan udara yang lembab.

Lingkungan mikroba di dalam tubuh manusia dianggap sebagai lingkungan yang istimewa karena suasana yang hangat, eutrofik, dan stabil. Mikrobioma yang hidup dan tinggal di dalam tubuh manusia sebagian besar terdiri atas bakteri, eukariotik, archaea, dan sebagian kecil adalah virus. Jumlah mikrobioma pada setiap individu memiliki perbedaan besar dibandingkan dengan variasi genom. Setiap genom manusia memiliki kemiripan 99% namun, mikrobioma di setiap individu memiliki perbedaan 80-90% seperti mikrobiota yang terdapat di tangan atau usus. Mikrobioma memiliki manfaat dalam ilmu kedokteran untuk membuat keputusan yang berhubungan dengan penanganan masalah kesehatan.



Gambar 3 Berbagai mikroba dalam usus manusia

3. Perkembangan Mikrobiota

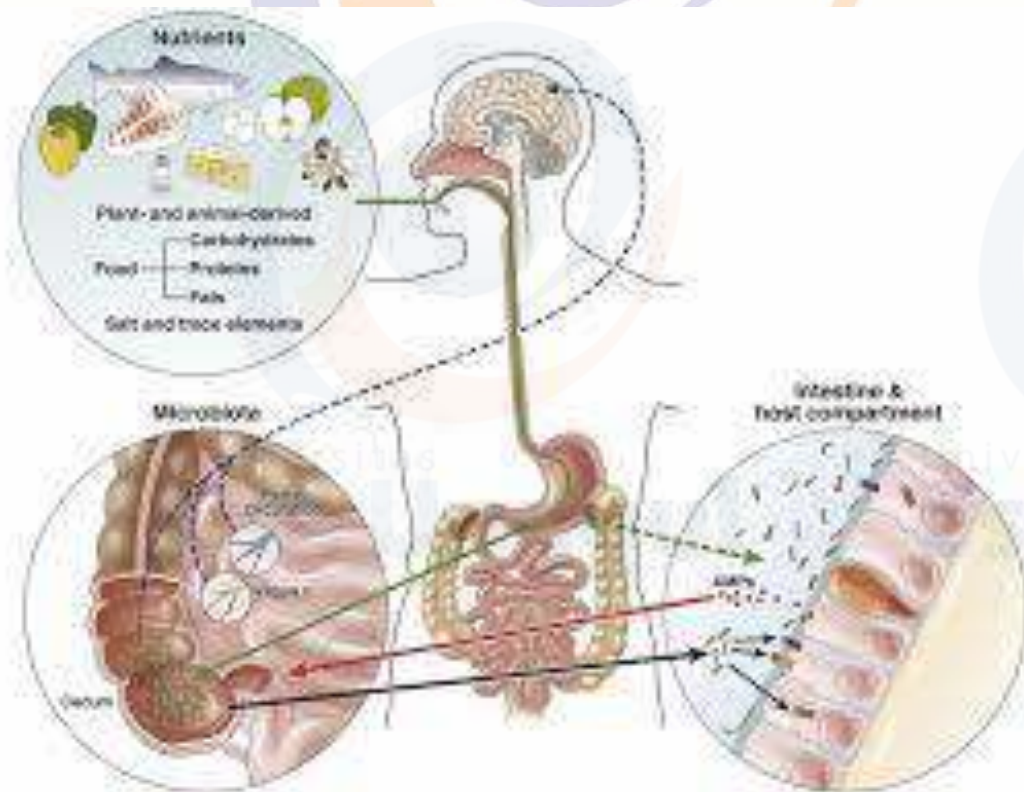
Hasil penelitian menyatakan bahwa pencegahan NCDs dapat dilakukan dengan memperhatikan mikrobioma sejak awal kehidupan. Sistem gastrointestinal bayi akan memberikan lingkungan baru bagi kolonisasi mikroba. Mikrobiota bayi yang dilahirkan dengan persalinan normal memiliki kemiripan dengan mikrobiota di vagina ibunya pada 20 menit awal kehidupan. Spesies mikrobiota yang ditemukan ialah *Lactobacillus* sp. dan *Prevotella* sp. Terdapat perbedaan antara spesies mikrobiota bayi yang dilahirkan dengan persalinan normal dan operasi sesar. Mikrobiota pada bayi yang dilahirkan secara sesar ialah *Clostridium* sp., *Staphylococcus* sp, *Propionobacteriu* sp., dan *Corynebacterium* sp. Mikrobioma di saluran gastrointestinal bayi yang baru lahir akan serupa dengan mikrobioma orang dewasa selama tahun pertama kehidupannya.

Seiring dengan penambahan usia akan terjadi perubahan mikrobioma karena dipengaruhi oleh ASI, demam, pengenalan terhadap makanan pendamping ASI, dan penggunaan antibiotik. Terdapat perbedaan jenis mikroba pada bayi yang mendapatkan ASI dengan yang mendapatkan susu formula. Perkembangan pada periode perinatal merupakan masa yang penting karena terjadi modifikasi yang mempengaruhi sistem imun dan penyakit yang berhubungan dengan inflamasi.

Perkembangan mikrobioma diawali dengan transmisi secara vertikal dari mikrobiota maternal. Kolonisasi mikrobioma di mukosa sistem pencernaan, sistem pernapasan, saluran urogenital, dan kulit dipengaruhi oleh waktu pajanan dengan mikrobiota maternal. Lingkungan di dalam uterus bersifat steril, sehingga tidak terjadi kolonisasi mikroba tetapi, kolonisasi mikroba dapat terjadi sebelum persalinan. Kolonisasi mikroba terjadi karena telah terpajannya janin dengan plasenta dan mekonium. Di plasenta terdapat berbagai mikrobiota seperti Firmicutes, Tenericutes, Proteobacteria, Bacteroidetes, dan Fusobacteriaphyla. Mikrobiota tersebut sama dengan mikrobiota yang terdapat di mulut manusia.

Pada minggu pertama awal kehidupan, kolonisasi mikrobiota di usus dipenuhi oleh Actinobacteria, Proteobacteria, Bacteroidetes, dan Firmicutes. Mikroba yang terdapat di mekonium sama dengan mikroba di cairan amnion karena ketika sistem saraf janin mulai berkembang, janin dapat menelan cairan amnion. Oleh karena itu, lingkungan usus janin dapat menjadi tempat kolonisasi mikroba sehingga tidak steril. Terdapat hubungan antara jumlah mikroba dengan usia gestasi

Sebuah studi kasus mengikuti mikrobiota bayi selama 2,5 tahun pertama kehidupan. Diversitas filogenetik bertambah secara signifikan dan linear sejalan dengan waktu. Perubahan di saluran cerna dipengaruhi oleh asupan ASI, demam yang dialami sampai hari ke-92, pengenalan makanan pendamping seperti bubur dan sereal sampai hari ke-134, pengenalan susu formula sampai hari ke-161, terapi antibiotik serta makanan dewasa sampai hari ke-371. Menariknya, setiap perubahan makanan diikuti dengan perubahan pada mikrobiota pencernaan dan peningkatan ekspresi gen. Misalnya, pada bayi ketika mulai mengenal makanan dewasa, ekspresi gen mikrobioma terkait biosintesis vitamin dan pencernaan polisakarida meningkat. Dengan demikian interaksi antara mikrobiota manusia dan asupan makanan amat dinamis.



Gambar 4. Hubungan nutrisi dan pertumbuhan mikrobiom pada usus

4. Mikroba dan Kesehatan manusia

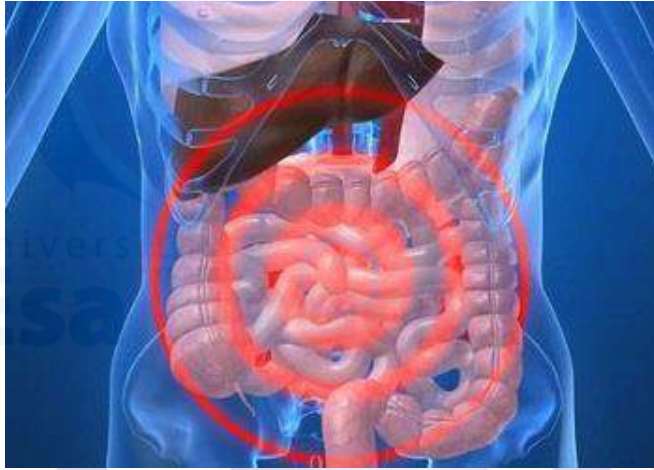
Mikrobioma merupakan faktor penting untuk proses perkembangan, imunitas, dan nutrisi manusia. Kecuali bakteri patogen, bakteri di dalam tubuh manusia tidak merugikan bahkan koloni bakteri adalah menguntungkan. Penyakit

autoimun seperti diabetes, rheumatoid arthritis, distrofi otot, multiple sclerosis, dan fibromialgia ternyata berhubungan dengan disfungsi pada mikrobioma tersebut.

Mikroba dengan berbagai ekspresi gennya dapat meningkatkan risiko terjadinya penyakit. Hal tersebut disebabkan oleh adanya perubahan aktivitas gen dan proses metabolisme yang menghasilkan respons imun abnormal terhadap zat dan jaringan yang semula normal ada dalam tubuh. Diduga penyakit autoimun ditularkan dalam keluarga bukan hanya melalui DNA orang tuanya tetapi dengan mewarisi mikrobioma keluarga.

Terdapat perbedaan antara mikrobioma pada orang obesitas dan ramping. Pada individu yang mengalami obesitas ditemukan keragaman mikrobioma yang lebih rendah dan jumlah enzim yang lebih tinggi, sehingga pencernaan makanan menjadi lebih efisien dan kalori lebih banyak tersimpan. Pada orang obesitas juga ditemukan kombinasi mikroba patogen.

Mikrobiota di usus memiliki peran pada obesitas. Hasil penelitian efek mikroba usus terhadap obesitas dengan mentranplantasi mikroba usus tertentu dari tikus obesitas ke tikus bebas mikroba usus tersebut. Tikus yang menerima transplantasi tersebut mengalami penambahan berat badan lebih banyak dibandingkan tikus yang menerima transplantasi mikroba usus dari tikus yang kurus. Hal itu disebabkan peningkatan ekstraksi energi dari diet dan peningkatan deposit energi ke sel adiposit hospes. Tikus yang menerima mikroba dari orang obesitas menjadi lebih gemuk dibandingkan tikus yang menerima mikroba dari orang kurus. Hal tersebut terjadi ketika kedua tikus tersebut diletakkan di dua tempat berbeda dengan perlakuan diet yang sama namun, ketika kedua tikus di letakkan ditempat yang sama, kedua tikus sama-sama kurus. Pada keadaan tersebut mungkin terdapat proses transfer mikrobioma pada kedua tikus namun hal tersebut masih harus diteliti lebih jauh.



Gambar 5 Bakteri usus dapat menyebabkan obesitas

Penelitian mengenai mikrobioma telah banyak dilakukan. Hasil penelitian tersebut memberikan banyak pandangan baru mengenai mikrobioma dan pengaruhnya terhadap pelayanan kesehatan. Jumlah sel pada mikrobioma puluhan kali lebih banyak serta bermanfaat pada fisiologi dan sistem organ. Manusia merupakan makhluk dengan beragam ekosistem. Sebagian besar ekspresi genom dalam kehidupan manusia dibawa oleh mikrobioma. Tubuh manusia mengekspresikan 25.000 gen dari genom manusia dan hampir 10 juta gen sisanya diekspresikan oleh mikrobioma. Domain mikroba penyusun tubuh manusia terdiri atas bakteri, archaea, dan eukariot.

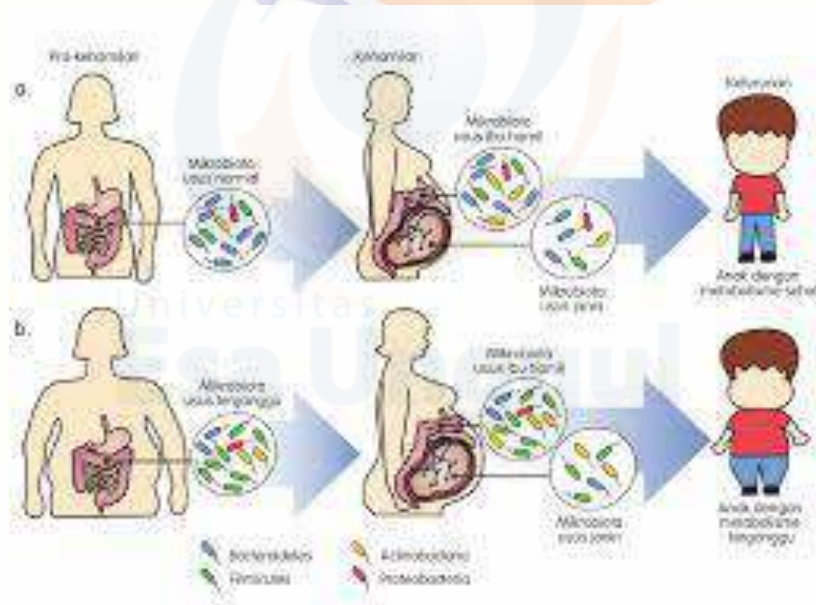
Semua sistem dan imunitas pada manusia memerlukan interaksi dengan mikroba agar dapat menjalankan fungsinya secara biologis dan fungsional. Peran Mikrobiota Bakteri yang hidup di dalam tubuh manusia merupakan koloni bakteri yang bermanfaat. Peran mikrobioma adalah membantu mencerna makanan, mengatur sistem imun, dan perlindungan terhadap bakteri patogen. Mikrobioma berada di kulit, sistem gastrointestinal, saluran napas, dan saluran urogenital; saluran yang berhubungan langsung dengan dunia luar sehingga dapat terpajan langsung oleh faktor eksternal, seperti makanan, udara, dan obat-obatan. Setiap individu memiliki respons berbeda pada metabolisme mikrobioma.

Disfungsi mikrobioma dapat menimbulkan penyakit seperti penyakit autoimun (diabetes, rheumatoid arthritis, distrofi otot, multiple sclerosis, dan fibromialgia). Akumulasi mikroba penyebab penyakit akan menyebabkan perubahan aktivitas gen dan metabolik. Akibat perubahan tersebut adalah abnormalitas sistem imun, sehingga akan menyerang zat dan jaringan yang pada

keadaan normal terdapat di dalam tubuh. Mikrobioma dipengaruhi oleh berbagai faktor misalnya gaya hidup, prosedur medis, diet, infeksi, obat-obatan, dan stres.

Hasil penelitian ditemukan bahwa keluarga memiliki pengaruh kuat pada perbedaan komposisi mikroba; dengan tingkat yang sama komposisi dari komunitas mikroba dipengaruhi oleh mikroba yang dimiliki para anggota keluarga. Variasi dari komposisi komunitas mikroba terlihat paling jelas di kulit yaitu bagian tubuh yang mudah terpajan dengan lingkungan luar.

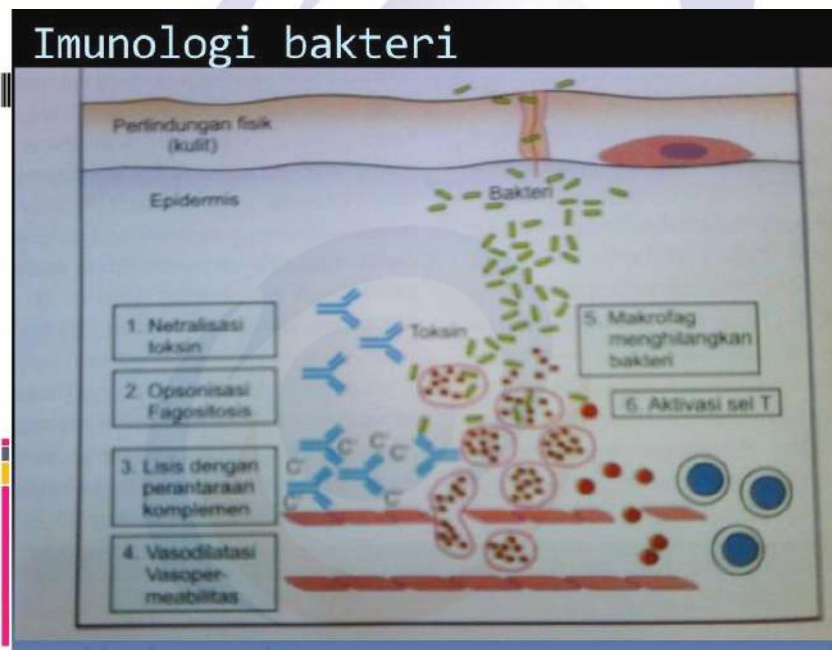
Hubungan obesitas dan mikroba dapat dilihat dari penurunan berat badan. Terdapat perbedaan filogenetik antara individu yang mengalami obesitas dengan yang ramping. Ketika terjadi penurunan berat badan terdapat peningkatan Bacteroidetes yang menunjukkan transisi pada komunitas mikroba yang obesitas menjadi komunitas mikroba yang tidak obesitas. Dengan melakukan modulasi pada mikrobiota dapat menjadi alternatif terapi pada pasien yang ingin menurunkan berat badan atau ingin meningkatkan berat badan.



Gambar 6. Kaitan mikrobiom dan obesitas

Mikrobioma dan Penyakit Autoimun Diabetes melitus (DM) tipe I merupakan penyakit autoimun yang sangat berhubungan dengan kurang beragamnya mikrobioma di usus. Pada penelitian menggunakan hewan coba didapatkan bahwa bakteri berperan penting pada perkembangan DM. Walaupun belum diketahui hubungan pemberian susu formula terhadap DM tipe 1, bayi yang

mendapatkan ASI, terutama yang berusia 4-6 bulan, akan menurunkan kemungkinan mengalami DM tipe 1. Penyakit autoimun lainnya yang dipengaruhi oleh mikrobioma adalah penyakit yang menyerang sistem saraf pusat dan demyelinating disease. Otak dan usus akan bekerja berdasarkan sinyal dari hormon sebagai petanda adanya mikrobiota. Polisakarida A (PSA) yang berasal dari bakteri komensal memiliki sifat imunogenik namun, belum diketahui apakah PSA memiliki pengaruh yang sama kepada manusia.



Gambar 7. Stimulasi respon imun oleh mikrobiom

Pada bayi yang tinggal di rumah dengan anjing sebagai hewan peliharaan memiliki angka yang rendah untuk mengalami alergi. Seseorang yang memelihara anjing memiliki variasi mikrobioma lebih banyak dibandingkan yang tidak memelihara anjing, terutama di kulit. Komunitas mikrobioma kulit manusia mirip dengan anjing peliharaannya dibandingkan dengan anjing yang tidak dipeliharanya. Dari Principal Component Analysis (PCoA) disebutkan bahwa anjing peliharaan tidak memiliki efek khusus pada komunitas mikrobioma tetapi, jika faktor usia menjadi pertimbangan akan menunjukkan hasil berbeda. Komunitas mikrobioma manusia akan mirip dengan anjing pada usia dewasa. Pada bayi tidak ditemukan hubungan karena kurangnya waktu pajanan dengan anjing sebagai hewan peliharaan.

Orang dewasa yang memelihara anjing memiliki perbedaan jumlah bakteri lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak memiliki anjing peliharaan.⁹ Aplikasi Mikrobioma pada Fecal Microbiota Transplantation (FMT) Prosedur klinik menggunakan mikrobiota disebut Fecal Microbiota Transplantation (FMT) yang dilakukan dengan transplantasi mikrobiota dari donor sehat menggunakan kolonoskopi atau enema. Prosedur tersebut bermanfaat pada infeksi *Chlostridium difficile* untuk mengembalikan bakteri usus yang baik.

Penggunaan mikrobiota untuk mengobati diare yang disebabkan oleh *C.difficile* memberikan kesembuhan 90% pada 100 penderita diare. Penyakit lain yang dapat disembuhkan dengan mikrobiota adalah konstipasi, kolitis, dan irritable bowel syndrome (IBS).

Bayi baru lahir berada dalam kondisi steril tanpa koloni bakteri namun ketika lahir melewati vagina ibu yang normal (tidak sakit atau terinfeksi bakteri patogen), bayi mendapatkan bakteri dari saluran vagina ibu yaitu *Lactobacillus johnsonii*. Bakteri tersebut bermanfaat membantu pencernaan ASI. Pada bayi yang lahir melalui operasi sesar, bayi tidak mendapatkan mikroba yang sama dengan bayi yang lahir normal. Pada bayi yang menyusui langsung akan mendapat mikrobioma dari kulit ibu, sedangkan yang tidak minum ASI mendapatkan mikrobioma normal manusia lebih sedikit sehingga kondisi imunnya berkurang.⁴ Mikrobiota dan Pelayanan Kesehatan Walaupun mikrobioma memiliki pengaruh baik untuk tubuh, adanya faktor eksternal seperti pola diet, penggunaan antibiotik yang tidak rasional, dan infeksi dapat mempengaruhi komposisi mikrobioma yang disebut sebagai disbiosis.

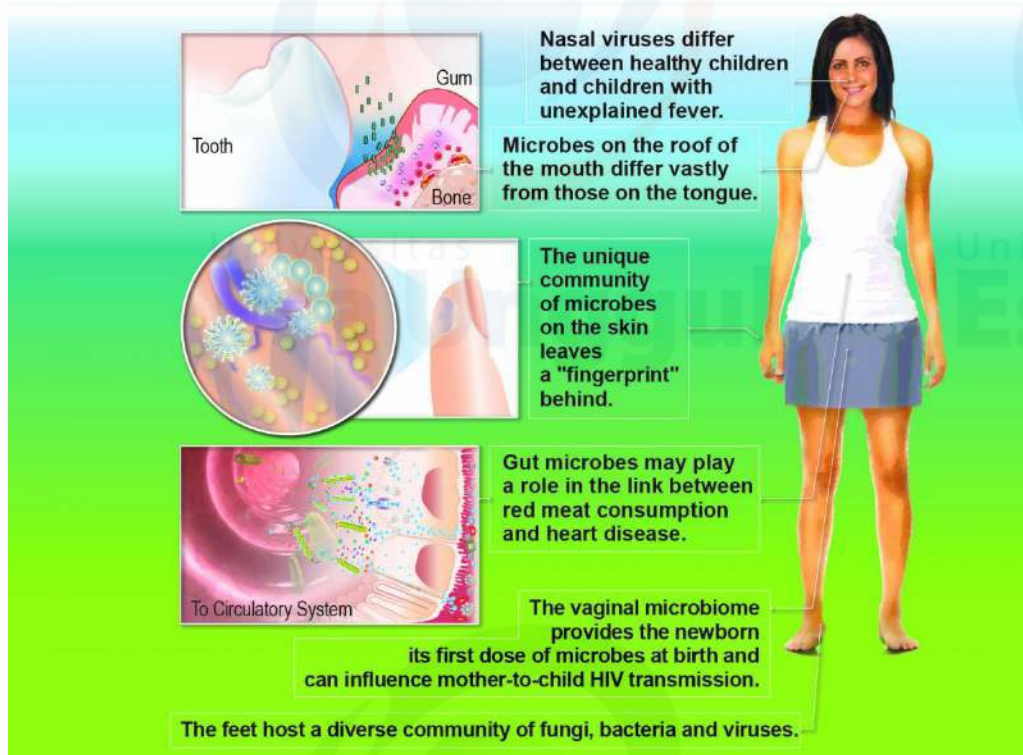


Gambar 8 Disbiosis pada mikrobiom usus

Perubahan komposisi mikrobioma berhubungan dengan non-communicable disease and conditions (NCDs). Penggunaan mikrobioma untuk penatalaksanaan penyakit NCDs akan membuat pelayanan kesehatan menjadi lebih baik. NCDs dapat berkembang menjadi penyakit sistemik yang berawal dari penyakit di jaringan atau organ. Manifestasinya dapat berupa penyakit alergi, autoimun, inflamasi, metabolik, serta gangguan saraf yang mempengaruhi perilaku dan degeneratif. Individu yang mengalami NCDs membutuhkan penatalaksanaan secara intensif, obat, dan asuhan kesehatan yang memenuhi standar. Selain itu, pasien NCDs sering berakhir pada kematian yang cepat (premature death). NCDs dianggap sebagai penyakit masyarakat yang tinggal di negara Barat namun, saat ini telah menjadi masalah global.

Empat faktor risiko yang disebutkan ialah konsumsi alkohol secara bebas, jarang melakukan aktivitas fisik, konsumsi garam, dan merokok. Pelayanan kesehatan memiliki 2 tantangan. Tantangan pertama adalah peningkatan NCDs, seperti asma, alergi makanan, obesitas, diabetes, autisme, dan penyakit alzheimer. Peningkatan NCDs tidak hanya di negara berkembang, tetapi juga di negara maju secara global. Penanganan NCDs membutuhkan jangka waktu panjang, sehingga dapat menurunkan kualitas hidup. Tantangan kedua adalah terjadinya resistensi obat akibat penggunaan antibiotik yang tidak rasional.

Salah satu solusi dalam penanganan masalah tersebut adalah menggunakan mikrobioma. Human Microbiome Project (HMP) bertujuan untuk mempelajari manusia sebagai supraorganisme yang terdiri atas sel-sel manusia dan sel bukan manusia. Sasaran HMP adalah memberikan deskripsi berbagai mikrobioma pada manusia dan menganalisis fungsinya terhadap kesehatan manusia. Sampel yang dianalisis berasal dari kulit, mulut, hidung, kolon, dan vagina.



Gambar 9. Human Microbiome Project

Mikrobioma pada manusia dapat mempengaruhi kerentanan terhadap infeksi dan pada penyakit kronik di sistem gastrointestinal seperti penyakit Crohn dan IBS. Selain itu, mikrobioma juga mempengaruhi pilihan terapi. Mikrobioma pada ibu dapat mempengaruhi kesehatan anaknya. Perbedaan spesies mikrobioma manusia berhubungan dengan penyakit tertentu. Pemahaman lebih lanjut mengenai variasi mikroba pada mikrobioma manusia memberikan pengetahuan baru mengenai terapi misalnya mengobati infeksi bakteri dengan menumbuhkan bakteri baru pada pasien yang mengalami infeksi yang disebabkan bakteri jahat.

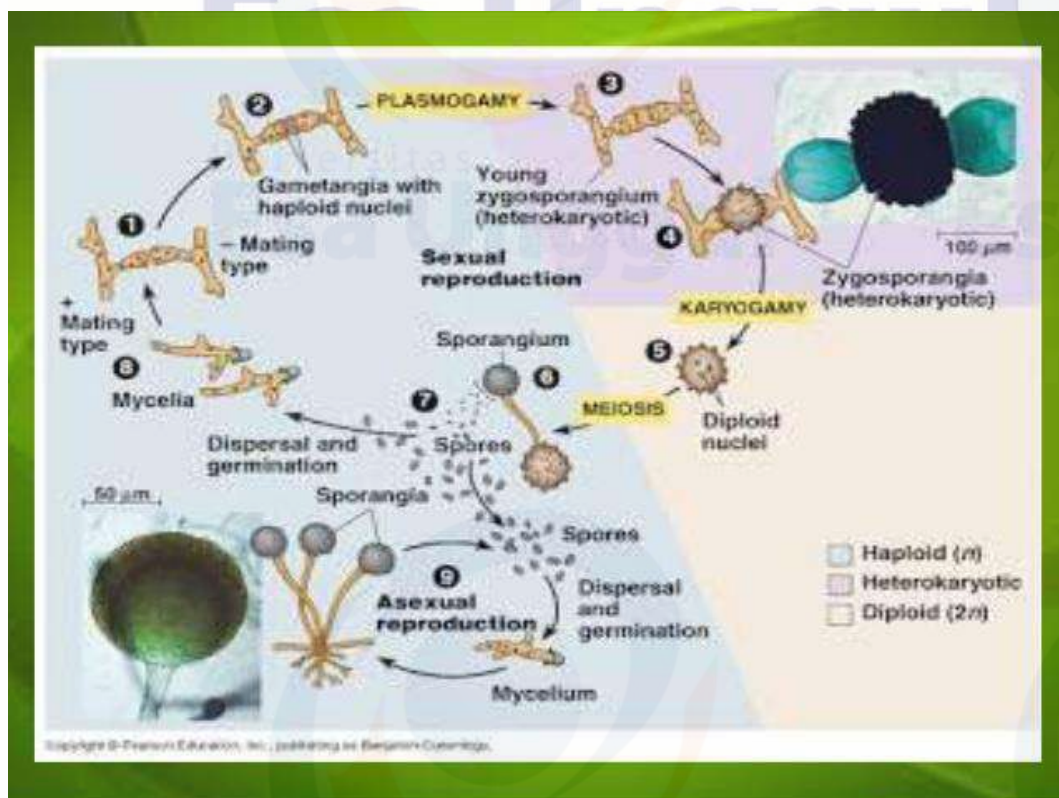
5. , Mikrobiota dan produk pangan

Jasad Renik pada olahan pangan sudah cukup lama dimanfaatkan. Produk hasil fermentasi menghasilkan makanan yang unik yang kaya akan protein, dengan memanfaatkan jasad renik makanan juga kaya akan sumber karbon dalam proses pembuatannya, serta menghasilkan triliunan sel mikroorganisme hidup ataupun mati yang kita santap. Produk makanan tempe, tape, acar, asinan,

bekasam, bika ambon, ikan asin, kue mangkok, dan produk makanan lainnya merupakan produk hasil fermentasi khas Indonesia.

Pada dasarnya semua bangsa atau etnis di dunia ini banyak memproduksi makanan atau minuman hasil proses fermentasi. Hampir semua pangan fermentasi berbasis kacang kedelai berasal dari Cina. Namun tempe hasil fermentasi kacang kedelai berasal dari Indonesia, yang diperkirakan berasal dari Jawa. Tempe juga menjadi sumber protein dan vitamin B12 yang diandalkan oleh para vegetarian. Meskipun jamur *Rhizopus* spp. yang berperan utama dalam fermentasi tempe, namun kenyataannya tempe mengandung berbagai jenis bakteri, khamir, dan kapang, yang berjumlah 107-109 per gram tempe.

Mikroorganisme pada tempe selain berkontribusi pada nilai gizi tempe (kandungan vitamin B12, protein dan mineral bioavailability, antioxidant and antibiotic properties), tempe juga berkontribusi melalui triliunan mikroorganisme yang dikonsumsi oleh manusia. Mikroorganisme yang berasosiasi dengan tempe ini mungkin dapat berfungsi sebagai antigen untuk menginduksi sejumlah sistem imun yang berguna untuk memberikan kekebalan atau imunitas pada manusia yang memakannya.



Gambar 10. Metabolisme mikroba pada tempe yang menghasilkan nutrisi penting
[Universitas Esa Unggul](http://esaunggul.ac.id)
<http://esaunggul.ac.id>

Pada gilirannya, biosintesis sistem imun membutuhkan banyak energi sehingga dapat menjadi saluran energy expenditure bagi individu yang kelebihan kalori atau kegemukan. Apakah konsumsi tempe memungkinkan orang desa di Jawa lebih tahan terhadap infeksi dan relatif tidak banyak yang kegemukan (obese) dibandingkan dengan orang yang konsumsi makanannya “lebih bersih”? Untuk dapat menjawab pertanyaan semacam itu diperlukan penelitian yang serius dan dukungan dari semua lapisan masyarakat Indonesia yang merasa berdaulat terhadap tempe.

Galur *Klebsiella pneumoniae* telah dilaporkan oleh peneliti sebelumnya karena kehadirannya yang berasosiasi dengan adanya vitamin B12 pada tempe dan yang menjadikan tempe sebagai satu-satunya makanan nabati yang secara alami mengandung vitamin B12. Vitamin B12 merupakan vitamin yang struktur kimianya paling kompleks dan membutuhkan sekitar 30 macam enzim untuk mensintesisnya. Vitamin ini sangat penting untuk berbagai tahap dalam metabolisme, termasuk dalam sintesis DNA dan sistem syaraf. Meskipun demikian, manusia, hewan, dan tanaman tidak dapat membentuk vitamin B12 secara *de novo*. Biosintesis vitamin B12 hanya dapat terjadi pada sekelompok Bacteria atau Archaea.

Bila kita makan tempe perlu diingat bahwa yang kita makan bukan hanya kedelai, tetapi juga miselium *Rhizopus*, beserta triliunan berbagai jenis khamir dan prokariota yang tertelan bersama dalam sepotong tempe goreng. Sel atau komponennya (seperti peptidoglikan dan protein penyusun membran luar) yang sangat beragam tersebut dapat menjadi sumber antigen yang ampuh. Komponen-komponen tersebut bila dipresentasikan di dalam usus kita akan membentuk sejumlah antibodi yang pada gilirannya dapat meningkatkan kekebalan tubuh manusia yang mengonsumsinya. Sel bakteri yang sudah mati itu dapat disebut sebagai para-probiotik. Oleh karena itu, tempe dapat berfungsi sebagai paraprobiotik atau “vaksin oral” alamiah. Tempe memberikan respons peningkatan nilai IgA pada tubuh karena sel-sel bakteri yang telah mati itu dapat menjadi faktor antigen penting yang memberi peran tempe sebagai agens imunomodulator atau sebagai vaksin oral.

Pemakaian antibiotik atau antibakteri seringkali merusak komunitas mikrobiom pada saluran pencernaan, kulit, atau bagian lainnya. Mikroorganisme yang “baik” tergantikan oleh yang patogen atau “jahat”. Oleh karena itu, konsep membasmi mikroorganisme tidak selalu berkonotasi positif. Awalnya mau

Universitas Esa Unggul
<http://esaunggul.ac.id>

membunuh bakteri patogen, tetapi malah seluruh mikrobiom (yang hampir semuanya bakteri “baik”) jadi berantakan dan mengancam kebugaran manusianya. Dalam kasus tertentu, misalnya infeksi bakteri yang ganas atau dalam proses operasi bedah, memang diperlukan pemakaian antibiotik.

Dalam hal ini pemberian diet tempe Indonesia, dengan mikrobiomnya, mungkin dapat menjadi alternatif paraprobiotik yang alamiah dan murah. Mikrobiom manusia dan tempe Indonesia juga mengungkapkan kenyataan bahwa hampir semua jasad renik itu mempunyai fungsi yang menguntungkan bagi manusia, hewan, tanaman, dan lingkungan. Oleh karena itu, usaha untuk membuat kehidupan normal selalu bebas bakteri, selain tidak mungkin juga bukan tindakan yang bijaksana. Itu sebabnya pada sejumlah hewan ada kebiasaan coprophagy (makan fesesnya sendiri) dan pada suku tertentu ada ritual khusus untuk memakan sejumput tanah (1 gram tanah yang subur dapat mengandung 10¹³ sel bakteri).

Makanan merupakan faktor lingkungan penting karena dapat memodulasi epigenom dan mikrobiom manusia. Tempe merupakan makanan unik asal Indonesia yang dapat memberikan efek probiotik dan prebiotik sekaligus. Kita dapat lebih menggali dan memanfaatkan nilai positif tempe dengan mempelajarinya dengan lebih dalam dengan memanfaatkan perkembangan dalam biologi molekuler dan bioteknologi.

C. Referensi

- Dietert RR, Dietert JM. Review: the microbiome and sustainable healthcare. Healthcare. 2015;3:100-29.2.
- Lederberg J. McCray AT. Ome Sweet Omics—a ge-nealogical treasury of words. Scientist. 2001;15:8.3.
- Andreote FD, Gumiere T, Durrer A. Exploring interactions of microbiomes. Sao Paulo: University of Sao Paulo; 2014.4.
- Ursell LK, Metcalf JL, Parfrey LW, Knight R. Defining the human microbiome. Nutr Rev. 2012;70:S38-44.5.
- Houtman JJ, Highlander SK. The human microbiome: your own personal ecosystem. Federation of American Sciences for Experimental Biology. Annu Rev Ge-nomics Hum Genet. 2012;13:151-79.6.
- The Marshall Protocol Knowledge Base. Microbes in the human body. Autoimmunity Universitas Esa Unggul
<http://esaunggul.ac.id>

Research Foundation. Washington: University of Washington. Diunduh dari <http://mpkb.org/home/pathogenesis/microbiota>. Diakses 5 April 2016.7.

Gritz EC, Bhandari V. The human neonatal gut microbiome: a brief review. *Frontiers in Pediatrics*. 2015;3:1-12.8.

Hair M, Sharpe J. Fast facts about the human microbiome. Center for ecogenetics & Environmental Health. Washington: University of Washington. Diunduh dari http://depts.washington.edu/ceeh/downloads/FF_Microbiome.pdf. Accessed December 6th, 2015

Suwanto A. Orasi Ilmiah Guru Besar Guru Besar Tetap Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam IPB. Mikrobiom Manusia Dan Pangan Fermentasi: Analisis Metagenom Dan Nutrigenomik Tempe Indonesia. Orasi Ilmiah

Nuraida L. Mikrobiota Saluran Pencernaan dan Kesehatan. 2019. *Mikrobioma*. Vol. 4, No. 2.



**MODUL MATA KULIAH NUTRIGENETIKA DAN
NUTRIGENOMIKA
(IBP 631)**

Topik :

Personalized Nutrition

DISUSUN OLEH :

Dr. TITTA NOVIANTI, S.Si., M.Biomed.

UNIVERSITAS ESA UNGGUL

2021

Personalized Nutrition

A. Kemampuan Akhir Yang Diharapkan

Setelah mempelajari modul ini, diharapkan mahasiswa mampu :

1. Menjelaskan pengertian personalized nutrition
2. Menganalisis Langkah untuk pencapaian personalized nutritiona

B. Uraian

1. Pendahuluan

Dalam era pembangunan yang terus berubah di segala bidang ilmu pengetahuan, kesehatan, ekonomi dan teknologi, masalah kependudukan dan lingkungan yang semakin meningkat membawa tantangan baru bagi dunia modern. Meningkatnya penggunaan bahan kimia dalam berbagai kegiatan kehidupan, pertanian dan pangan, telah menimbulkan berbagai macam dampak negatif bagi kesehatan manusia. Ada laporan terkenal tentang perawatan berbagai elemen kesehatan menggunakan praktik tradisional, ekstrak tumbuhan, dan jenis makanan tertentu. Kemajuan teknologi analitis merupakan salah satu terobosan besar untuk menentukan komponen utama makanan dan menarik konsumen yang sehat secara ekonomi untuk makan makanan dengan komposisi gizi yang lebih baik. Ini telah menghasilkan pengembangan berbagai produk makanan dengan target konsumen dari kelompok usia yang berbeda, status kesehatan dan ekonomi, dan lain-lain. Pengembangan teknologi pengurutan genom dan pengurutan genom manusia telah memberikan peluang besar untuk mempelajari interaksi gen-diet. Dalam bab ini, kita membahas tentang konsep nutrisi yang dipersonalisasi, faktor-faktor yang berkontribusi terhadap tren ini dan aspek teknologi terkait di bagian berikut.

2. Konsep Personalisasi Nutrisi

Faktor makanan merupakan kontributor terbanyak timbulnya penyakit jantung, diabetes tipe II, kanker dan lain-lain. Fakta ini menunjukkan kebiasaan diet personalisasi yang berdampak pada perilaku dan hasil kesehatan. Personalisasi nutrisi didefinisikan sebagai pendekatan yang mengandalkan karakteristik detil individu untuk mengembangkan layanan anjuran produk diet bagi setiap individu, yang akan menjelaskan dan sebagai perspektif "membantu

individu dalam mencapai perubahan perilaku diet yang berkelanjutan yang bermanfaat bagi kesehatan". Istilah-istilah seperti nutrisi presisi, nutrigenomik, personalisasi nutrisi, dan gradient nutrisi, merupakan istilah yang dapat digunakan secara sinonim sebagai nutrisi yang dipersonalisasi dan nutrisi yang disesuaikan secara personal. Kedua istilah tersebut menyiratkan untuk menyampaikan saran nutrisi yang sesuai untuk masing-masing karakteristik individu.

Demikian pula, ketika saran nutrisi yang sesuai disampaikan kepada masing-masing kelompok. Sedangkan nutrigenomik berimplikasi pada karakterisasi produk gen yang dipengaruhi oleh asupan nutrisi dan konsekuensi metabolik yang dihasilkannya. Istilah "nutrisi presisi" dan "nutrisi yang dipersonalisasi" merupakan konsep yang memiliki potensi besar untuk mengkategorikan seluruh populasi dalam kelompok yang berbeda berdasarkan studi biomarker.

Secara komprehensif, nutrisi yang dipersonalisasi berdasarkan informasi genetik, fenotipik, medis, nutrisi, dan informasi penting individu terkait lainnya yang dimaksudkan untuk memberikan panduan makan sehat dan nutrisi spesifik sesuai kebutuhan. Mungkin ada penerapan paralel manajemen diet di bawah nutrisi yang dipersonalisasi untuk pasien atau yang membutuhkan komposisi nutrisi tertentu seperti ibu menyusui, wanita hamil atau usia lanjut dan untuk orang sehat untuk meningkatkan kesehatan masyarakat. Orang-orang dengan tujuan pribadi khusus seperti untuk mencapai bentuk atau ukuran tubuh yang diinginkan, olahraga kompetitif dan untuk menghadapi preferensi, juga ingin menyesuaikan diri dengan nutrisi yang dipersonalisasi.

Dalam hal nutrisi yang dipersonalisasi, karakteristik genotipe atau fenotipik telah menjadi titik fokus sebagian besar peneliti dan pemangku kepentingan. Saran yang dapat ditarik adalah, hasil personalisasi akan lebih efektif dengan pengukuran karakteristik yang beragam. Gaya hidup yang diadopsi semacam ini sangat bergantung pada kolaborasi yang efektif dengan peserta untuk bertanggung jawab atas perilaku mereka, dan selanjutnya kesehatan mereka

3. Konsep Interaksi Gen-Diet

Karena perubahan dalam kebiasaan makan, gaya hidup menetap dan stres yang tak terhindarkan, sebagian besar penduduk menderita ketidakcukupan nutrisi. Ketidakteraturan dalam penyerapan nutrisi ini menjadi salah satu alasan paling menonjol dari gangguan terkait kesehatan seperti obesitas, masalah

kardiovaskular, diabetes mellitus dll dan dianggap sebagai masalah kesehatan utama untuk semua kelompok umur, secara global. Studi terbaru mengungkapkan bahwa selain faktor lingkungan, interaksi berbagai gen bertanggung jawab atas kerusakan ini

Penelitian elaboratif pada berbagai pendekatan secara genomik termasuk analisis genetika molekuler, analisis keterkaitan, polimorfisme, identifikasi lokus sifat kualitatif (QTL) dan penanda genetik membantu mengungkap misteri gen ganda interaksi yang mengakibatkan penyakit multifaktorial yang mengancam jiwa. Mengatasi konsekuensi dari penyakit tersebut, studi tentang dasar genetik rinci dan peran yang mendasari gen dalam penyakit sangat penting.

Pada bagian ini, kita akan membahas bagaimana berbagai interaksi gen-diet dan kerentanan genetik dapat menyebabkan gangguan kompleks dengan kemungkinan penyebab dan pengobatannya. Genomik nutrisi adalah cabang ilmu yang baru lahir yang membantu menjelaskan efek diet individu pada ekspresi gen mereka dan bagaimana susunan genetik individu merespons sehubungan dengan komponen diet dan metabolisme mereka.

Nutrigenomik sangat penting untuk mempelajari hubungan antara varian genetik dan gangguan terkait diet, yang dapat membantu dalam mendefinisikan strategi dan pedoman diet untuk mencegah penyakit monogenik serta poligenik. Obesitas adalah gangguan multifaktorial yang ditandai dengan akumulasi lemak tubuh yang berlebihan, mempengaruhi fisiologi normal proses tubuh dan dapat menimbulkan penyakit serius lainnya seperti gangguan kardiovaskular, diabetes tipe 2, pernapasan kronis penyakit, masalah muskuloskeletal, kanker terkait hormon, kanker usus besar dan penyakit kandung empedu.

Faktor lingkungan yang menyebabkan obesitas adalah gaya hidup obesogenik, asupan kalori yang berlebihan, aktivitas fisik yang buruk yang menyebabkan ketidakseimbangan Basic Metabolic Index (BMI). Selain itu, penelitian menunjukkan bahwa genetic faktor juga memainkan peran penting dalam meningkatkan kerentanan individu terhadap obesitas, lebih dari 200 gen telah diidentifikasi oleh genetic analisis pemetaan yang mungkin berkontribusi terhadap obesitas.

Menggunakan studi asosiasi genome-wide (GWAS), obesitas adalah dicirikan sebagai poligenik serta obesitas monogenik. Pendekatan QTL diikuti dengan kloning posisi pada kromosom manusia mendeteksi beberapa gen rawan

obesitas seperti gen pada kromosom 10p, 11q24, 16p, 18q21, 20q13, dan Xq24 pada berbagai kromosom.

Penelitian perbandingan gen-gen tersebut pada orang obesitas dan non-obesitas menunjukkan bahwa gen obesitas bersifat poligenik. Gen Trp64Arg b3-adrenoseptor dan gen Pro12Ala peroksisom yang diaktifkan oleh Reseptor g2 (PPAR g2) adalah dua varian genetik yang mungkin memiliki pengaruh kecil pada fenotipe obesitas. Di antara beberapa ratus gen, gen terkait obesitas yang paling banyak dipelajari dan umum adalah leptin (LEP), reseptor leptin (LEPR), agouti-related peptide (AgRP), dan gen POMC. Gen LEP mengkode hormon leptin yang disekresikan oleh jaringan adiposa, mengatur nafsu makan dan konsumsi energi tubuh, sehingga berpengaruh signifikan terhadap rasio massa lemak tubuh.

Perlakuan tikus obesitas dengan rekombinan mutase gen leptin mengakibatkan nafsu makannya menurun, berat badan terkontrol dengan normal karakter fenotipik. Ketika kaskade sinyal leptin intraseluler telah dipelajari, kesamaan struktural antara leptin dan sitokin ditemukan dan disimpulkan bahwa ekspresi leptin distimulasi oleh reseptor sitokin. Protein intraseluler, penekan sitokin signaling-3 (Socs-3) yang menurunkan aksi reseptor sitokin, mungkin memediasi penghambatan pensinyalan leptin, sehingga menyebabkan resistensi leptin.

Gen reseptor leptin hewan pengerat (LEPR) yang mirip dengan LEPR manusia mengkodekan 1164 asam amino protein panjang dengan 22 urutan sinyal sekretori asam amino, domain transmembran dan sitoplasmik. Mutasi sambatan pada reseptor leptin menghasilkan reseptor terpotong tanpa transmembran dan domain reseptor intraseluler. Orang gemuk dengan mutasi tersebut menunjukkan adipositas terkontrol, membangun hubungan antara pensinyalan gen LEPR dan obesitas. Ekspresi Gen POMC (Pro-opiomelanocortin) dikaitkan dengan ekspresi mRNA penting untuk reseptor bentuk aktif leptin dan hormon leptin. Pro hormone convertase 1 (PC-1) memediasi modifikasi POMC pasca-translasi, menghasilkan peptida aktif secara biologis. Mutasi dalam pengkodean gen untuk PC-1 sehingga menghambat kaskade dan ditemukan signifikan dalam mengendalikan obesitas.

Beberapa penelitian lain berdasarkan interaksi gen-diet dan interaksi gen-aktivitas fisik secara berulang menunjukkan keterlibatan massa lemak dan lokus terkait obesitas (FTO, rs9960939) dan lokus PPARG (Pro12Ala) pada obesitas. Individu dengan sedikit atau tanpa aktivitas fisik dan BMI yang tidak tepat menunjukkan ekspresi gen FTO yang tinggi. Ketika hubungan timbal balik antara

diet dan risiko obesitas dipelajari, diamati bahwa konsumsi berlebihan gorengan dan gula dengan gaya hidup menetap, berpotensi meningkatkan ekspresi gen obesitas dengan adipositas tinggi. Tapi kerentanan genetik, risiko obesitas dapat dikendalikan dan efeknya gen FTO dapat diturunkan dengan pengaturan pola makan yang sehat & terpantau, gaya hidup dengan aktivitas fisik tinggi hingga sedang. PPARG adalah reseptor inti yang mengontrol jumlah gen dan kaskade pensinyalan mereka, dan mengatur 500 berbagai jalur metabolisme seperti adipogenesis dan pemanfaatan energi. Varian dengan lokus Pro12Ala yang dimodifikasi menunjukkan mengontrol berat badan dan obesitas.

Penyakit kardiovaskular (CVD) adalah kelompok gangguan kompleks lain yang ditandai dengan disfungsi jantung dan pembuluh darah, terdiri dari, penyakit serebrovaskular, penyakit arteri koroner dan perifer, penyakit jantung bawaan dan serangan jantung. Seiring dengan faktor risiko perilaku dan metabolik, kecenderungan genetik juga dikaitkan dengan CVD. Setelah studi ekstensif, kromosom 9p21 diidentifikasi sebagai lokus genomik untuk penyakit jantung koroner. Berbagai studi interaktif gen-diet menyimpulkan bahwa pola diet terkontrol yaitu asupan tinggi sayuran mentah, buah-buahan, kacang-kacangan, sayuran berdaun hijau dan produk susu dengan gaya hidup sehat dapat melampaui efek genetik kromosom 9p21 dalam Varian genetik terkait CVD.

Gen MTHFR mengkode 5-10 Metilen tetrahidrofolat reduktase (MTHFR) yang mengkatalisis reduksi 5, 10 metilen tetrahidrofolat menjadi 5-metiltetrahidrofolat dan merupakan enzim penting untuk metabolisme folat dan homosistein. Selama studi polimorfisme MTHFR, substitusi basa tunggal sitosin oleh timin menyebabkan substitusi valin oleh alanin, sehingga penurunan aktivitas enzim mengakibatkan konsentrasi homosistein tinggi dalam plasma, yang selanjutnya ditandai dengan peningkatan risiko trombotik dan dengan demikian risiko kardiovaskular tinggi.

Family gen PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor) adalah salah satu keluarga gen yang paling relevan dipelajari untuk diet gen interaksi untuk CVD. PPAR adalah faktor transkripsi yang mengatur ekspresi gen dengan berinteraksi dengan elemen respons spesifik (PPREs) di wilayah promotor dan mengontrol diferensiasi adiposit, akumulasi lemak, glukosa dan lipid metabolisme. Studi nutrisi selama dua tahun dengan diet Mediterania dan diet rendah lemak konvensional dalam kelompok besar pasien mengungkapkan bahwa polimorfisme Pro12Ala dari gen PPAR- γ 2 yang dikaitkan dengan adipositas tinggi dan risiko

kardiovaskular, dapat dikurangi secara efektif dengan mengikuti diet Mediterania dan dimanifestasikan oleh penurunan lingkar pinggang. Gen family apolipoprotein (APO-A dan APO-E) lainnya mengatur konsentrasi trigliserida, VLDL, HDL, LDL, metabolisme lipid dan dengan demikian konsentrasi lipid plasma dalam darah. Asupan PUFA bersama dengan diet lainnya intervensi mengurangi tingkat VLDL dan trigliserida sambil meningkatkan konsentrasi HDL dalam darah. Polimorfisme gen APO-A1 studi menunjukkan pentingnya variasi APO-A untuk menjelaskan profil aterogenik subjek dan dapat menjadi signifikan dalam diagnosis dan pengobatan CVD.

Diabetes Mellitus Tipe II (DMT2) adalah penyakit utama lain yang mempengaruhi populasi secara global dan genetik dan lingkungan faktor yang berhubungan erat dengan obesitas. GWAS menunjukkan bahwa TCF7L2 (gen 2 seperti faktor transkripsi 7), Kir6.2 & SUR1 (sel β pankreas KATP menyalurkan dua subunit), IRS1 (substrat reseptor insulin 1), DHCR7 rs12785878 (7-dehydrocholesterol reductase) sedikit gen yang dipelajari secara rumit yang menyebabkan kerentanan genetik terhadap DMT2. Studi lokus gen TCF7L2 memberikan wawasan tentang peran signifikannya dalam T2DM, karena terlibat dalam sekresi insulin di sel- β dari pankreas. Polimorfisme pada gen ini berkorelasi dengan produksi insulin yang rendah, sehingga meningkatkan risiko DMT2.

Studi lain menyoroti peran vitamin D dalam insulin dan resistensi obesitas. Analisis selama dua tahun pada kelompok besar peserta menunjukkan bahwa varian terkait metabolisme vitamin D dari gen DHCR7 dengan diet protein tinggi mungkin telah meningkatkan resistensi insulin. Beberapa gen signifikan lainnya yang terlibat dalam interaksi gen-diet telah tercantum dalam Tabel 2.

Tabel 2: Gen yang terlibat dalam interaksi gen-diet.

Genetic variants	Outcome/Risk association	Study
FTO rs 15558902	Insulin resistance	Zheng et al. (2015)
DHCR7 rs 12785878	Insulin resistance	Qi et al. (2015a,b)
IRS1 rs1522813, rs2943641	Insulin resistance; body weight; metabolic syndrome	Qi et al. (2011, 2013)
FTO rs9939609, rs1558902	Body composition and fat distribution; appetite	Zhang et al. (2012), Huang et al. (2014)
TCF7L2 rs12256372	Body composition; insulin resistance	Fisher et al. (2008), Mather et al. (2012)
TCF7L2 rs7903146		
PPARG Pro12Ala	Obesity risk	Memisoglu et al. (2003)
PLIN 11482GA, 14994SAT	Insulin resistance	Corella et al. (2006)
SCARB1 exon1, rs4238001	Insulin sensitivity	Perez-Martinez et al. (2005)
FTO	Obesity risk	Redden et al. (2016)
FLJ35541	BMI	Ahmad et al. (2016)
LPL (lipoprotein lipase)	HDL-C	Ayyappa et al. (2017)
TCF7L2 and MC4R	HDL-C	Bodhini et al. (2017)
FTO rs 17817449	CVD, T2DM; obesity risk	Duicu et al. (2016)
INSIG2 rs17047757, rs7566605	Obesity risk	Malzahn et al. (2014), Kaulfers et al. (2015)
APO-A rs135506	Obesity risk	Dominguez-Reyes et al. (2015)
ALOX-5	CVD	Mehrabian et al. (2002)
ALOX-12/15	CVU	Merched et al. (2011)
HHR23/ALX	CVU	Petri et al. (2014)
ChemR23/ERV1	CVD	Fernández (2018)
Ac2-26 (annexin A1 peptide)	CVD	Drechsler et al. (2015)

Berdasarkan diskusi di atas, kami dapat mengatakan bahwa data signifikan yang tersedia dari proyek genom manusia membantu kami dalam memahami struktur, fungsi dan organisasi gen manusia. Selain itu, kemajuan teknologi untuk analisis genom seperti genome studi asosiasi luas, polimorfisme nukleotida tunggal, genotipe, studi penanda gen dan genetika throughput tinggi metode sekuensing, membuat pemahaman dan analisis berbagai gen terkait penyakit dapat diakses oleh komunitas ilmiah. Itu data berharga yang dihasilkan dari semua teknik ini membantu dalam mengidentifikasi penyakit poligenik, pencegahannya, pengobatannya dan menyembuhkan, pada akhirnya meningkatkan kesehatan manusia.

4. Tumbuhnya Kepedulian Konsumen Terhadap Kesehatan/Makanan Baru untuk Kesehatan yang Lebih Baik

Kini saatnya konsumen memikirkan kesehatan, hidup sehat dan makanan sehat meski dengan harga mahal. Untuk kesehatan konsumen berada di depan dan tengah untuk mencapai itu dia mengaduk-aduk produk makanan yang berjajar di rak supermarket. Sekarang status kesehatan, berat, ukuran dan bentuk tubuh adalah bidang yang bersangkutan dan konsumen sangat akrab dengan fakta terkenal yang spesifik ini makanan dapat mendorong untuk memenuhi keinginan tersebut. Perubahan yang bijaksana ini dilakukan dengan konsep "Personalized Nutrition" pada dasarnya, untuk memperoleh kehidupan yang sehat. Konsumen

sekarang juga mengendus makanan segar, organik, dan makanan olahan minimal yang mengandung bahan-bahan bermanfaat yang membantu melawan penyakit dan meningkatkan kesehatan. Atribut kesehatan sekarang menjadi hal yang sangat penting bagi sebagian besar responden pasar berkembang, yang bersedia membayar harga premium untuk manfaat kesehatan, terutama yang lebih muda. Konsumen enggan membeli makanan yang mengandung artifisial, pewarna, perasa dan pengawet, padahal ingin membeli makanan yang diproduksi dari buah-buahan dan sayur-sayuran.

Di antara tren paling modern, dorongan utama adalah untuk produk organik dan bahan organik yang ada dalam kemasan makanan. Menurut Food Navigator, kadang-kadang, 81% keluarga Amerika membeli makanan organik dan diperkirakan bahwa bagian tersebut akan tumbuh sebesar 14% antara 2013 dan 2018. Apa yang disebut "diet paleo" dan "makan bersih" adalah dua mode berikutnya tren kesehatan yang baru-baru ini muncul dan tren tersebut tampaknya akan meluas dalam waktu dekat. Diet ini beragam, tetapi mengandalkan banyak pada produk "bebas dari", bahkan jika produk tersebut bebas susu, bebas gula, atau bebas gluten. Di AS, total pasar produk bebas gluten diperkirakan tumbuh dan mencapai \$2,34 miliar pada tahun 2019 yang merupakan peningkatan 140% dari tahun 2014. Sesuai dengan Neison Global health dan laporan kesehatan, 49% responden global percaya bahwa mereka kelebihan berat badan dan 50% mencoba untuk menurunkan berat badan.

Namun, makanan yang diperkaya/fungsional memudahkan kilaunya di dunia barat sebagai penawaran sintetis dan olahan, tetapi Asia Pasifik masih menggunakan yoghurt probiotik sebagai tren panas. Selain itu, fortifikasi zat gizi mikro adalah kunci dalam pertumbuhan pasar untuk mengatasi gizi buruk.

5. Penerapan Alat dan Teknik "Omics" dalam Ilmu Gizi

Dengan kemajuan pesat dan keragaman dalam platform analitik yang menjanjikan dan analisis berbasis komputer, penelitian dalam ilmu pangan dan nutrisi kemungkinan akan direvolusi dengan penggunaan aplikasi "omics" dalam waktu dekat. Syarat "omics" secara kolektif disebut teknologi yang digunakan untuk analisis struktur, fungsi, dan interaksi antarmolekul dari berbagai biomolekul dalam sampel biologis. Teknologi ini digunakan dalam "high-throughput" yang mengarah ke multiple pengukuran secara bersamaan dan identifikasi set global produk gen yaitu, gen yang diekspresikan, protein dan metabolit dalam sampel

yang dipelajari. Pengukuran "omics" throughput tinggi yang umum digunakan meliputi genomik, transkriptomik, proteomik, dan metabolomik.

Hasil pengukuran ini dipengaruhi oleh rangsangan eksternal termasuk faktor lingkungan (baik makro dan mikro), susunan genetik individu, kondisi eksperimental dan status gizi dll. Oleh karena itu, perkembangan teknologi "omics" dengan throughput tinggi di atas memberikan banyak peluang untuk memahami efek diet pada tingkat molekuler dan variabilitas besar dalam tanggapan. Inovasi teknologi diperlukan untuk meningkatkan kapasitas dan efisiensi diagnosa berbagai penyakit, imunologi, formulasi nutrisi selain untuk menentukan keamanan dan mutu obat. Makanan. Sebagaimana terungkap dari literatur, pentingnya dan relevansi teknologi "foodomic" atau "omics" dalam makana dan nutrisi telah mendapat perhatian baru-baru ini.

Setelah pengurutan genom manusia, teknologi pengurutan genom telah mengubah penelitian ilmu biologi dan biological teknologi ini sekarang juga telah dipraktikkan dalam ilmu klinis yang mengarah pada pembuatan data genomik dari lebih dari 60 juta pasien global dan diharapkan dalam perawatan kesehatan dalam 5 tahun ke depan. Secara internasional, investasi lebih dari US\$4 miliar telah dibuat oleh pemerintah lebih dari 14 negara dalam beberapa tahun terakhir, untuk pendirian inisiatif pengobatan genom

Sejak 2013, pemerintah dari setidaknya 14 negara besar telah berinvestasi untuk mengatasi hambatan implementasi dan pengujian transisi dari pusat keunggulan mereka ke praktik medis arus utama. Studi Transkriptomik mengungkapkan ekspresi status gen tertentu atau set lengkap gen yang diekspresikan dari seorang individu pada suatu waktu (transkriptom) dan hasilnya jantan bergantung pada penggunaan teknologi seperti real-time-PCR dan DNA-microarrays yang kuat. Selain itu, sekuensing RNA (RNA seq) memiliki muncul sebagai alternatif yang kuat untuk analisis transkriptom karena mencakup spektrum RNA yang lebih besar dan menyediakan lebih banyak fungsi informasi.

Analisis transkriptomik memberikan peluang untuk mempelajari mRNA yang diekspresikan atau perubahan dalam ekspresi gen (s) dalam sampel eksperimental sebagai konsekuensi dari perubahan diet atau faktor lain. Misalnya, pembuatan profil transkrip telah digunakan secara luas untuk mengevaluasi kemungkinan efek antosianin pada obesitas terkait ekspresi gen dalam adiposit, identifikasi biomarker dan juga untuk merancang strategi mitigasi yang tepat

terutama untuk produk makanan siap saji. Beberapa microRNA (miR) yang kuat dan spesifik nutrisi sebagai indikator stres nutrisi telah dilaporkan pada tanaman.

Menggunakan indikator defisiensi miRNA dalam tanaman, jika ditemukan, indikator tersebut akan sangat berguna dalam menentukan urgensi nutrisi tertentu bagi konsumen.

Istilah "metabolomik" mengacu pada studi tentang metabolit atau molekul kecil yang ada dalam sampel biologis. Pelengkap dari keseluruhan metabolit dalam sampel apa pun dikenal sebagai "metabolom". Hasil dari teknologi ini adalah terutama tergantung pada penggunaan teknik analitik dengan efisiensi pemisahan dan reproduktifitas yang tinggi yaitu GC-MS, inti proton resonansi magnetik (NMR), HPLC-TOF-MS (bersama dengan teknologi yang ditingkatkan UPLC-TOF-MS). Ini menjadi lebih sedikit waktu mengonsumsi dan membuka banyak peluang skrining untuk metabolit dalam komponen makanan, cairan tubuh dan jaringan in-situ dan perubahan di dalamnya sebagai respons terhadap pengaruh diet, lingkungan atau faktor genetik.

Metabolomik sebagai titik akhir analisis molekuler manusia. Aplikasinya untuk studi diet intervensi memungkinkan pemahaman yang lebih besar tentang efek diet individu dalam menjalani perubahan metabolisme, kesehatan seseorang dan terkait gangguan bersama dengan hubungan antara genotipe dan fenotipe. Misalnya, metabolomik telah digunakan dalam berbagai penelitian untuk mengevaluasi profil metabolit akibat konsumsi serat, teh, kopi, minyak ikan, diet tinggi lemak dan sejumlah besar metabolisme gangguan terungkap. Pendekatan metabolomik dapat digunakan untuk intervensi gizi, untuk mengidentifikasi biomarker makanan dan untuk pengembangan nutrisi atau obat-obatan yang dipersonalisasi.

Penelitian nutrisi tradisional terutama berkaitan dengan suplementasi nutrisi untuk makanan dan pencegahan penyakit tertentu kekurangan atau gangguan nutrisi.

Namun baru-baru ini, dengan munculnya teknologi -omic, aspek nutrisi telah meluas dan itu sekarang bahkan menyelidiki berbagai aspek kesehatan dari masing-masing bahan dalam makanan, mengingat efek peningkatan kesehatannya, kinerjanya optimalisasi, dan penilaian kemungkinan pencegahan penyakit. Nutrisi yang dipersonalisasi berhubungan dengan semua manfaat kesehatan yang mungkin, pencegahan timbulnya penyakit dan analog dengan

obat yang dipersonalisasi dengan mengadaptasi makanan yang sesuai dengan kebutuhan spesifik individu.

Penelitian nutrisi modern telah membangun dasar untuk memahami variabilitas dalam hal preferensi, persyaratan dan tanggapan terhadap diet pada tingkat individu dan dapat menjadi alat empiris untuk menilai konseling gizi yang dipersonalisasi untuk pemeliharaan kesehatan dan pencegahan penyakit. Menguraikan interaksi molekuler antara makanan dan kesehatan membutuhkan penggunaan pendekatan holistik sehingga aspek kesehatan yang penting tidak boleh dikompromikan. Pendekatan terbaru digunakan untuk menyelidiki respons individu terhadap makanannya termasuk penggunaan teknologi -omics yaitu, genomik, metabolomik, dan proteomik bersama dengan pendekatan biologi sistem.

Teknologi -omics ini mengintegrasikan dan menganalisis data yang dihasilkan selama studi intervensi diet bersama dengan efek potensial pada nutrisi yang dipersonalisasi. Ada kebutuhan untuk pemahaman yang komprehensif tentang hubungan timbal balik antara nutrisi dan manfaat kesehatan yang sesuai selain dari pengetahuan tentang nutrisi. dinamika jaringan dalam konteks keadaan sakit dan pra-penyakit.

Nutriproteomik masih merupakan bidang penelitian yang baru lahir, yang mengeksplorasi alat proteomik untuk mengkarakterisasi perubahan molekuler dan seluler dalam ekspresi protein dan interaksinya dengan nutrisi lain karena ketersediaan hayati dan fungsi masing-masing nutrisi termasuk peptida dan protein bioaktif dapat dipengaruhi oleh keberadaan nutrisi/senyawa lain. Nutriproteomik dapat berfungsi sebagai alat potensial dalam nutrisi yang dipersonalisasi. Nutriproteomik dapat membantu dalam kuantifikasi dan/atau karakterisasi peptida bioaktif dan protein yang berasal dari makanan selain menemukan biomarker untuk menjelaskan mekanisme aksi dan kemanjurannya.

Protein dan peptida manusia yang diekspresikan secara endogen juga dapat digunakan sebagai biomarker untuk memantau respons fisiologis pada tingkat individu. Peptida bioaktif dan protein yang berasal dari makanan pada umumnya memberikan banyak respons seperti: pertumbuhan dan regulasi homeostatik dan bahkan dapat menyebabkan reaksi alergi yang merugikan dalam beberapa kasus. Proteomik merupakan pusat penelitian nutrigenomik dan menjelaskan bagaimana genom kita mengekspresikan dirinya sebagai respons terhadap diet. Proteomik dalam nutrisi dapat mengidentifikasi dan mengukur protein dan peptida bioaktif dan juga membahas bioefikasi nutrisinya.

Penerapan teknik proteomik untuk menentukan kualitas makanan terutama yang berkaitan dengan nutrisi yang dipersonalisasi terutama dilakukan dengan menganalisis proteom lengkap atau metabolom makanan. Pendekatan proteomik bahkan dapat digunakan dalam pengawasan pasca-pemasaran makanan yang berasal dari tanaman rekayasa genetika dan dapat berfungsi sebagai alat penting di masa depan dalam identifikasi senyawa bioaktif dalam nutraceuticals dan makanan fungsional selain dari diagnosis dan pengembangan vaksin/obat.

Nutriproteomik juga berpotensi digunakan dalam penelitian medis dan nutrisi untuk merevolusi biomarker dan pengembangan obat, penemuan nutraceutical, biologi pemodelan proses, nutrisi praklinis yang menghubungkan diet dan penyakit dan menyusun cara untuk nutrisi yang dipersonalisasi. Meskipun beberapa tantangan seperti dinamika protein, kompleksitas analitik, biaya dan resolusi perlu ditangani, tetapi cakupan aplikasi proteomik dalam nutrisi pribadi berkembang pesat dan menjanjikan strategi baru dan holistik untuk intervensi nutrisi dapat muncul dalam waktu dekat.

6. Tantangan dan Kesimpulan ke Depan

Berdasarkan fakta dan pembahasan pada bagian sebelumnya, terbukti bahwa ilmu gizi presisi telah mengalami kemajuan besar karena tersedianya berbagai studi penelitian sebagai bukti konsep menuju efektivitasnya. Tanpa ragu, itu adalah kebutuhan dari jam untuk menguraikan pengetahuan tentang interaksi gen-diet yang kompleks, yang menjadi lebih kompleks karena perkembangan produk makanan baru di tempat lain. Oleh karena itu, implementasi aktual dari model yang sukses adalah tugas yang sangat penting untuk waktu nyata keberhasilan konsep. Masalah termasuk etika yang terkait dengan berbagi data genomik yang dihasilkan, variabilitas data "omics" yang lebih tinggi di sampel, kurangnya tren tenaga kerja untuk pembangkitan, analisis dan penanganan data besar, perlu ditangani.

Beberapa contoh pendekatan multi-omics yang tersedia dalam literatur dan pendekatan ini perlu diterapkan untuk mendapatkan pemahaman yang lebih baik tentang ekosistem mikroba makanan. Namun, pendekatan ini juga mengalami keterbatasan tertentu, karena biayanya yang relatif tinggi dan kebutuhan akan keterampilan bioinformatika dan biostatistik khusus untuk analisis datanya. Selain itu, biaya analisis yang lebih tinggi membuat penyelidikan ini tidak dapat didekati

oleh sebagian besar populasi. Selain itu, kompleksitas masalah meningkat bersamaan dengan adanya berbagai nutrisi, dengan bahan kimia yang beragam struktur yang memiliki banyak target dengan afinitas dan kekhususan yang berbeda. Di masa depan, perpaduan Foodomics dan biologi sistem dapat membawa informasi penting tentang interaksi inang-mikrobioma, nutrisi-imunologi, makanan mikroorganisme termasuk resistensi patogen, produksi hewan ternak, dan lain-lain, atau untuk sepenuhnya memahami pascapanen fenomena melalui pendekatan universal yang menghubungkan respons genetik dan lingkungan dan mengidentifikasi jaringan biologis dasar.

DAFTAR PUSTAKA

- Chaudharya N, Kumarb V, Sangwanc P, Pantd NC, Saxenae A, Joshif S, and Yadavg AN. 2019. Personalized Nutrition and -Omics. *Comprehensive Foodomics*, Volume 3; 469-507. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100596-5.22880-1>.
- Ahmad, S., Zhao, W., Renström, F., Rasheed, A., Zaidi, M., Samuel, M., et al., 2016. A novel interaction between the FLJ33534 locus and smoking in obesity: a genome-wide study of 14 131 Pakistani adults. *Int. J. Obes.* 40, 186.
- Alfaro, A.C., Young, T., 2018. Showcasing metabolomic applications in aquaculture: a review. *Rev. Aquacult.* 10, 135–152.
- Asensio-Ramos, M., Hernández-Borges, J., Rocco, A., Fanali, S., 2009. Food analysis: a continuous challenge for miniaturized separation techniques. *J. Separ. Sci.* 32, 3764–3800.
- Ashley, E.A., 2016. Towards precision medicine. *Nat. Rev. Genet.* 17, 507.
- Aufartová, J., Mahugo-Santana, C., Sosa-Ferrera, Z., Santana-Rodríguez, J.J., Nováková, L., Solich, P., 2011. Determination of steroid hormones in biological and environmental samples using green microextraction techniques: an overview. *Anal. Chim. Acta* 704, 33–46.
- Ayyappa, K., Shatwan, I., Bodhini, D., Bramwell, L., Ramya, K., Sudha, V., et al., 2017. High fat diet modifies the association of lipoprotein lipase gene polymorphism with high density lipoprotein cholesterol in an Asian Indian population. *Nutr. Metab.* 14, 8.
- Balasubramanian, S., Panigrahi, S., 2011. Solid-phase microextraction (SPME)

- techniques for quality characterization of food products: a review. *Food Bioprocess Technol.* 4, 1–26.
- Barroso, I., Luan, J.a., Middelberg, R.P., Harding, A.-H., Franks, P.W., Jakes, R.W., et al., 2003. Candidate gene association study in type 2 diabetes indicates a role for genes involved in b-cell function as well as insulin action. *PLoS Biol.* 1, e20.
- Birney, E., Vamathevan, J., Goodhand, P., 2017. Genomics in Healthcare: GA4GH Looks to 2022. *BioRxiv*, p. 203554.
- Bodhini, D., Gaal, S., Shatwan, I., Ramya, K., Ellahi, B., Surendran, S., et al., 2017. Interaction between TCF7L2 polymorphism and dietary fat intake on high density lipoprotein cholesterol. *PLoS One* 12, e0188382.
- Bodian, D.L., Kothiyal, P., Hauser, N.S., 2019. Pitfalls of clinical exome and gene panel testing: alternative transcripts. *Genet. Med.* 21, 1240–1245.
- Bouchard, C., 1995. The genetics of obesity: from genetic epidemiology to molecular markers. *Mol. Med. Today* 1, 45–50.
- Brennan, L., Hu, F.B., 2019. Metabolomics-based dietary biomarkers in nutritional epidemiology: current status and future opportunities. *Mol. Nutr. Food Res.* 63, 1701064.
- Browdy, C.L., Hulata, G., Liu, Z., Allan, G.L., Sommerville, C., de Andrade, T.P., et al., 2010. Novel and emerging technologies: can they contribute to improving aquaculture sustainability. In: *Farming the Waters for People and Food. Proceedings of the Global Conference on Aquaculture*, pp. 149–191.



MODUL MATA KULIAH NUTRIGENETIKA DAN NUTRIGENOMIKA
(IBP 631)

Topik :

Masa depan Nutrigenetika dan Nutrigenomika

DISUSUN OLEH :

Dr. TITTA NOVIANTI, S.Si., M.Biomed.

UNIVERSITAS ESA UNGGUL

2020

Masa Depan Nutrigenetika dan Nutrigenomika

A. Kemampuan Akhir Yang Diharapkan

Setelah mempelajari modul ini, diharapkan mahasiswa mampu :

1. Menjelaskan bagaimana peranan nutrigenetika dan nutrigenomika di bidang Kesehatan
2. Menganalisis masa depan nutrigenetika dan nutrigenomika sebagai personalized medicine

B. Uraian

1. Pendahuluan

Dewasa ini banyak timbul penyakit degenerative akibat ketidakseimbangan nutrisi di dalam tubuh, bahkan menyebabkan kematian. Penyakit tersebut banyak diderita tidak hanya mereka yang berusia lanjut, bahkan usia mereka yang berusia produktif (30-50 tahun). Penyakit hipertensi, diabetes melitus, hiperkolesterolemia, asam urat, merupakan penyakit yang sering timbul akibat kesalahan dalam pola makan dan gaya hidup. Data dari Departemen Kesehatan, angka dari jumlah penderita penyakit degenerative ini meningkat setiap tahun.

Berbagai upaya pencegahan dan terapi terhadap penyakit ini terus dikembangkan dan diteliti, sehingga diharapkan dapat memperkecil angka keasakitan dan kematian akibat penyakit degenerative. Hasil dari penelitian-penelitian tersebut, terbukti sangat erat kaitannya antara nutrisi seseorang dengan kondisi kesehatannya. Hasil studi Nutrigenetika dan Nutrigenomika menunjukkan bahwa nutrisi akan mampu mengubah ekspresi gen seseorang yang berakibat baik atau buruk bagi seseorang, serta kondisi genetic seseorang merupakan ciri khas kondisi kemampuan mengkonsumsi nutrisi tertentu. Upaya agar seseorang dapat menghindari timbulnya suatu penyakit, maka sangatlah penting setiap orang mengenal kondisi tubuhnya dan mengenal genetika. Maka, hal ini merupakan masa depan nutrigenetika dan nutrigenomika yang akan dibutuhkan setiap orang agar tetap sehat.

2. Manfaat nutrigenetika dan nutrigenomika

Bagi keluarga yang mempunyai keturunan genetika beresiko tinggi terhadap suatu penyakit tertentu, misal tekanan darah tinggi, kolesterol, asam urat, kanker, gula darah, maka perlu tindakan preventif dengan diet serat tinggi atau diet makanan yang disarankan dokter ahli nutrisi. Hal tersebut merupakan tindakan yang tepat agar kadar kolesterol dan gula darah terkendali, sehingga penyakit yang beresiko tinggi dapat dihindari. Mereka yang beresiko tinggi munculnya kolesterol akan mencoba untuk mengendalikan kadar kolesterol dalam darah, dan berusaha menghindari makanan lemak hewani. Sedangkan mereka yang beresiko mengidap kanker usus besar (kolon) maka mereka akan mengonsumsi makanan serat tinggi. Bagi mereka yang ingin mengendalikan berat badan selain mengonsumsi makanan serat tinggi, juga harus memperhatikan nilai kalori makanan.

Berdasarkan hasil penelitian nutrigenetika dan nutrigenomika yang telah banyak dipublikasikan dan disosialisasikan, menjadikan masyarakat saat ini semakin meyakini bahwa melalui konsumsi makanan mereka bisa memelihara kesehatan dan menghindarkan diri dari risiko menderita sakit. Hal tersebut dapat dilihat dari tingginya konsumsi dan kebutuhan masyarakat akan herbal yang mengandung zat bioaktif yang memiliki manfaat Kesehatan bagi tubuh.

Penelitian di bidang nutrigenetic dan nutrigenomic terus dikembangkan dikarenakan kebutuhan yang terus meningkat untuk proses pencegahan dan terapi berbagai penyakit. Berbagai nutrisi dari berbagai sumber yang diduga memiliki bahan bioaktif dari metabolit sekunder diteliti kaitannya dengan berbagai penyakit yang berkembang dengan berbagai metode mulai dari bioinformatika sampai analisis secara genomic, transkriptomik, proteomik dan metabolomic. Sehingga dapat diketahui bagaimana interaksi nutrisi tersebut secara biologi molekuler dalam tubuh manusia. Informasi ini sangat berharga sebagai data metabolit sekunder yang memiliki korelasi dengan ekspresi gen dalam tubuh. Demikian juga ekspresi gen yang distimulasi menjadi data genomic yang dapat disimpan di big data, untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai personalized medicine bagi setiap orang karena keanekaragaman genetika yang dimilikinya.

Nutrisi yang baik sangat vital untuk kesehatan, pertumbuhan dan perkembangan yang optimum, juga untuk pertahanan terhadap penyakit. Namun, jenis makanan yang sama dikonsumsi oleh individu yang berbeda menimbulkan efek yang berbeda pula, dikarenakan variasi genetic yang dimiliki setiap orang

berbeda. Pengontrolan jumlah bahan dan jenis makanan yang dikonsumsi akan dipengaruhi oleh polimorfisme gen-gen yang mengekspresikan reseptor rasa atau sitokin yang berperan pada sarana komunikasi antar sel-sel pada sinyal perifer pada saat sinyal kimia diterima yang berasal dari nutrisi.

Regulasi metabolik, ekspresi suatu gen mengatur aktivitas fungsi metabolik biokimiawi secara individual. Oleh karena itu, komposisi genetik dan kebutuhan metabolik penting dalam menentukan diet yang dipilih untuk hasil yang optimum bagi setiap individu. Hal ini menunjukkan pengontrolan antara faktor genetik dan lingkungan (makanan) tergantung pada kerentanan ataupun ketahanan tubuh secara individual.

Gen adalah materi genetik dari rangkaian molekul asam deoksiribonukleat (DNA) yang membawa sifat yang diwariskan dari orang tua ke anak keturunannya baik pada organisme tingkat rendah maupun tinggi, kecuali beberapa virus yang memiliki materi genetik berupa molekul asam ribonukleat (RNA). Untuk mempelajari suatu fungsi gen atau mengetahui apa yang gen lakukan dalam sel kita adalah dengan melihat apa yang terjadi pada organisme ketika gen tersebut dihilangkan dengan menyisipkan gen lain atau menghilangkan sebagian susunan basa nukleotidanya.

Kajian aplikasi ilmu genetika terhadap kesehatan dan nutrisi manusia diharapkan mengeksplorasi bahan-bahan alami baik dari herbal maupun bioaktif peptide produk alami hewan. Pada dasarnya senyawa dari makanan dapat dipelajari dan dikembangkan sebagai modulator dari ekspresi gen dibandingkan sebagai nutrisi sederhana bagi ilmu gizi dasar. Variasi genetik mempengaruhi bagaimana tubuh menyerap, menggunakan, dan menyimpan zat-zat gizi yang masuk ke dalam tubuh.

Nutrigenomik melibatkan teknologi yang beragam dalam mengupas program genetik yang berperan dalam sel dan jaringan yang dipengaruhi oleh diet. Nutrigenomik meliputi pembelajaran yang luas dengan dua tujuan utama. Tujuan yang pertama adalah untuk “menganalisis karakter dari masing-masing individu.” Tujuan yang kedua adalah untuk “menggunakan informasi tersebut dalam pencegahan penyakit yang berhubungan dengan gaya hidup dengan efektifitas dari konsumsi dan komponen makanan”.

Nutrisi berbasis genomik dapat meningkatkan pengetahuan untuk melakukan diet dan pemilihan gaya hidup yang mungkin dapat mengubah

kerentanan terhadap penyakit dan meningkatkan potensi kesehatan. Kajian nutrigenomik memberitahu makanan apa yang kita butuhkan dan makanan apa yang harus kita hindari, apabila dikaji berdasarkan database gen yang berasosiasi dengan suatu penyakit.

Makanan yang kita makan tersusun atas molekul kimia yang mampu menginduksi ekspresi gen. Komposisi kebutuhan gizi berbasis profil genotip akan memberikan pengetahuan tentang jenis-jenis pangan apa saja yang sesuai untuk dikonsumsi. Pengetahuan ini penting untuk menjaga kesehatan dan menghindarkan dari potensi penyakit kronis yang mungkin menyerang sehingga kebutuhan terhadap obat juga dapat dikurangi.

Beberapa komponen nutrisi esensial juga dapat mempengaruhi perubahan aktivitas gen dan kesehatan, seperti karbohidrat, asam amino, asam lemak, kalsium, zinc, selenium, folate dan Vitamin A, C & E, dan juga komponen bioaktif non-esensial mempengaruhi secara signifikan terhadap kesehatan. Peningkatan pengetahuan tentang nutrisi berbasis gen melalui pemilihan diet dan gaya hidup diharapkan dapat mengubah kerentanan terhadap penyakit dan meningkatkan potensi kesehatan.

Perubahan dari pasien menjadi konsumen sehat pada konsep nutrigenetik menjadi salah satu langkah strategis untuk menunda terjadinya onset suatu penyakit dan manifestasi klinis, sehingga mungkin dapat dikatakan pendekatan preventif lebih baik dari pada pengobatan.

Angka kematian di Indonesia pada tahun 2016 menurut data badan kesehatan dunia hampir sebanyak 3/4 dari seluruh angka kematian diakibatkan oleh penyakit tidak menular seperti penyakit jantung, diabetes mellitus tipe 2, stroke dan kanker. Salah satu yang diharapkan untuk dapat membantu menangani persoalan ini adalah Ahli Gizi karena gizi memegang peranan penting dalam proses pencegahan dan penanganan dari penyakit-penyakit tidak menular tersebut. Hal ini kemudian menuntut ahli gizi untuk memiliki pemahaman yang mendalam mengenai penyakit sehingga dapat membantu mencari strategi pemecahan masalah yang berhubungan dengan penyakit ini.

Berkembangnya ilmu pengetahuan dan teknologi memungkinkan proses pencegahan dapat dilakukan sedini mungkin bahkan ketika gejala-gejala awal penyakit tersebut belum muncul. Dengan bantuan teknologi di bidang genetika, kini

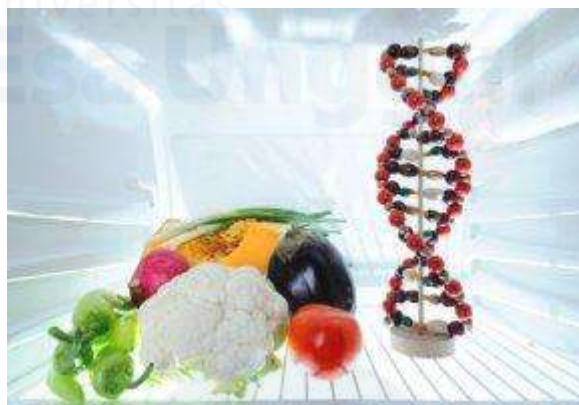
petugas kesehatan mampu memprediksi risiko penyakit dengan lebih presisi melalui pemanfaatan data variasi genetik seseorang. Teknologi ini kini telah hadir di Indonesia.

Analisis molekuler seperti variasi genetik yang awalnya hanya dilakukan di universitas, kini telah ditawarkan oleh beberapa laboratorium klinik terkemuka. Namun untuk dapat membaca hasil pemeriksaan nutrigenomik dan nutrigenetik serta memberikan rekomendasi terhadap pasien atau klien, seorang Ahli Gizi harus memiliki pengetahuan mengenai variasi genetik karena rekomendasi gizi tentunya akan berbeda antara pasien yang satu dengan lainnya berdasarkan genetiknya.

3. Personalized medicine

Dengan menggunakan pengetahuan mengenai variasi genetik penyesuaian rekomendasi gizi menjadi penting karena tubuh memiliki kemampuan memetabolisme zat gizi secara berbeda. Tantangan tersebar dari komunitas peneliti di bidang nutrigenomik ini adalah mempersiapkan model pemberian layanan *personalized nutrition* yang berbasis bukti serta dietisien dalam memberikan layanan tersebut.

Human Genome Project (HGP) telah memetakan 30.000 gen pada DNA manusia. Salah satu dampak dari penemuan pengetahuan baru tersebut adalah berkembangnya cabang ilmu baru yaitu nutrigenomik.



Nutrigenomik berasal dari dua kata yaitu nutrisi dan gen. Nutrigenomik adalah ilmu yang mempelajari hubungan antara nutrisi dan genetik. Ilmu ini memberikan penjelasan bagaimana nutrisi bekerja di tingkat genetik. Setiap orang memiliki susunan genetik yang khas yang berbeda dengan orang lain. Oleh karena

itu, pemberian nutrisi yang sama pada setiap orang akan memberikan efek yang berbeda.

Kaitan ini terlihat dalam pengaruh makanan terhadap alergi dan kegemukan (obesitas). Ada orang yang memiliki alergi terhadap makanan tertentu dan ada yang tidak. Begitupula ada orang yang mudah menjadi gemuk atau kurus dan ada pula yang tidak.

Saat ini para ilmuwan sudah menemukan gen-gen yang mempengaruhi obesitas yaitu LEP, LEPR, PC1, MC4-R, NROB2, dan POMC. Sebuah terapi bisa jadi lebih efektif atau kurang efektif pada seorang pasien obesitas bergantung pada profil genetiknya. Misalnya, terapi leptin akan efektif pada pasien yang terdapat mutasi pada gen leptin. Nutrigenomik membantu dokter untuk memilih pengobatan yang bersifat individu berdasarkan pada profil genetik pasien.

Contoh aplikasi lainnya adalah dalam bidang *sport nutrition*. Berbekal teknologi analisa genetik, peneliti di bidang *sport nutrition* dapat mengetahui dengan pasti apa yang terjadi dalam sel otot saat dan setelah olahraga intensif dan bagaimana performa dan pemulihannya dapat diperbaiki. Bagian paling penting dalam bidang baru ini adalah pertumbuhan dan kekuatan otot. Dengan bantuan teknik genetik molekuler, dokter dapat menentukan sumber protein dan mikronutrien terbaik untuk membantu perkembangan otot.

4. Layanan pemeriksaan Genomik

Pada tahun 2004, seorang *molecular biologist* telah berhasil menerapkan terapi nutrigenomik berbasis RNA untuk mengobati autisme. Toksin dari lingkungan, berupa toksisitas logam berat, infeksi virus kronik, radang dan defisiensi genetik sebagai penyebab utama autisme. Dia telah berhasil menyembuhkan banyak anak autisme dengan suplemen gizi berbasis RNA sehingga diberi nama terapi nutrigenomik berbasis RNA.

Tahap-tahap terapi Autisme adalah pemetaan genetik untuk menentukan program nutrisi, program pembersihan usus besar, detoksifikasi logam berat, pembuangan toksin lingkungan, menghambat inflamasi, dan memanfaatkan dukungan nutrisi berbasis RNA untuk mengoreksi mutasi genetik dan memperbaiki tautan genetik yang lemah. Memperbaiki defek DNA yang spesifik adalah target utama terapi gen tetapi ini tidak dipakai dalam aplikasi klinik.

Lebih masuk akal dan lebih mudah untuk mengoreksi masalah pada tingkat RNA. Mengoreksi seluruh defek DNA tidak praktis secara klinik. Namun,

memberikan pengganti nukleotida RNA spesifik untuk memperbaiki defek cetakan asli DNA dapat dilakukan oleh terapi berbasis RNA. Nutrigenomik yang sekarang sedang berkembang mengubah arah penelitian dan praktik pengaturan nutrisi.

Meskipun ahli nutrisi saat ini sudah dapat memberikan rekomendasi nutrisi secara personal, namun di masa depan mereka akan menggunakan pengetahuan ini untuk meningkatkan kualitas rekomendasi nutrisi untuk populasi. Apa olahraga yang cocok dan berapa kebutuhan nutrisi yang pas untuk tubuh Anda bisa diketahui lewat pemeriksaan genetik. Sekitar 75 gen dapat dicek lewat pemeriksaan tersebut dengan total 11 panel. Nantinya dengan mengetahui panel *weight management* dan panel hormonal, akan diketahui pola diet yang sesuai dengan profil genetik individu.

Pemeriksaan genetik nutrigenomik perlu dilakukan untuk mengetahui nutrisi yang tepat dalam memberikan rekomendasi kepada pasien untuk menjaga tubuh tetap sehat. Nutrigenomik merupakan satu terobosan ilmu genetika yang bisa mendukung para dokter gizi untuk memberikan konsultasi yang tepat, meal plan yang sesuai genetik, serta memandu aktivitas fisik pasien agar mendapatkan kondisi tubuh yang ideal dan sehat.

Seseorang dapat merawat kesehatan kulit, juga untuk menjaga tubuh tetap ideal dengan mengonsultasikan hasil NutrigenMe ke dokter gizi. Dengan rekomendasi dokter gizi melalui meal plan dan olahraga, sangat membantu saya dan keluarga untuk hidup lebih sehat.

Keunggulan NutrigenMe dibanding pemeriksaan genetik lainnya adalah dari segi pemilihan gen yang secara penelitian memberikan dampak lebih kuat terhadap kesehatan tubuh. Pemeriksaan ini cukup mudah, dengan menggunakan air ludah (kandungan DNA dari dinding mukosa mulut) dan ditampung dalam kit lengkap dengan pengawetnya.

Pemeriksaan ini tidak menggunakan darah karena kandungan DNA darah, rambut, maupun mukosa dinding mulut adalah sama sehingga untuk pasien akan sangat praktis, nyaman, non invansif, terhindar risiko infeksi, dan cepat. Secara global pemeriksaan nutrigenomik ini sudah menjadi tren terutama bagi orang yang memperhatikan kesehatan. Kesehatan bukan dalam konteks penyakit, tapi lebih kepada pencegahan penyakit kardiometabolik terutama penyakit jantung, stroke, hipertensi, diabetes, gagal ginjal, dan obesitas yang semakin meningkat dari tahun ke tahun.

Profil genetik dapat menjelaskan risiko individu dalam perkembangan suatu penyakit. Mengetahui profil genetik hanya butuh waktu singkat, yaitu 2 x 24 jam. Setelah tahu profil gen, kita bisa memulai diet dengan nutrisi yang benar. Sebab, setiap gen memerlukan jenis nutrisi berbeda. Keterkaitan nutrisi dengan faktor genetik inilah yang disebut nutrigenomik. Ia mencontohkan salah satu individu yang memiliki garis keturunan penyakit diabetes melitus harus melakukan diet serat tinggi dengan memperbanyak konsumsi buah-buahan dan sayuran. Juga dianjurkan mengonsumsi kacang-kacangan.

Sementara untuk individu yang memiliki keturunan Rheumatoid arthritis (RA) atau penyakit rheumatik disarankan untuk mengonsumsi susu kambing peranakan etawa. Sel-sel CD4+ lah yang menginisiasi penyakit RA ini. Karena itu, protein susu di dalam susu kambing etawa ini mampu menjadi daya imun bagi kerusakan tulang.

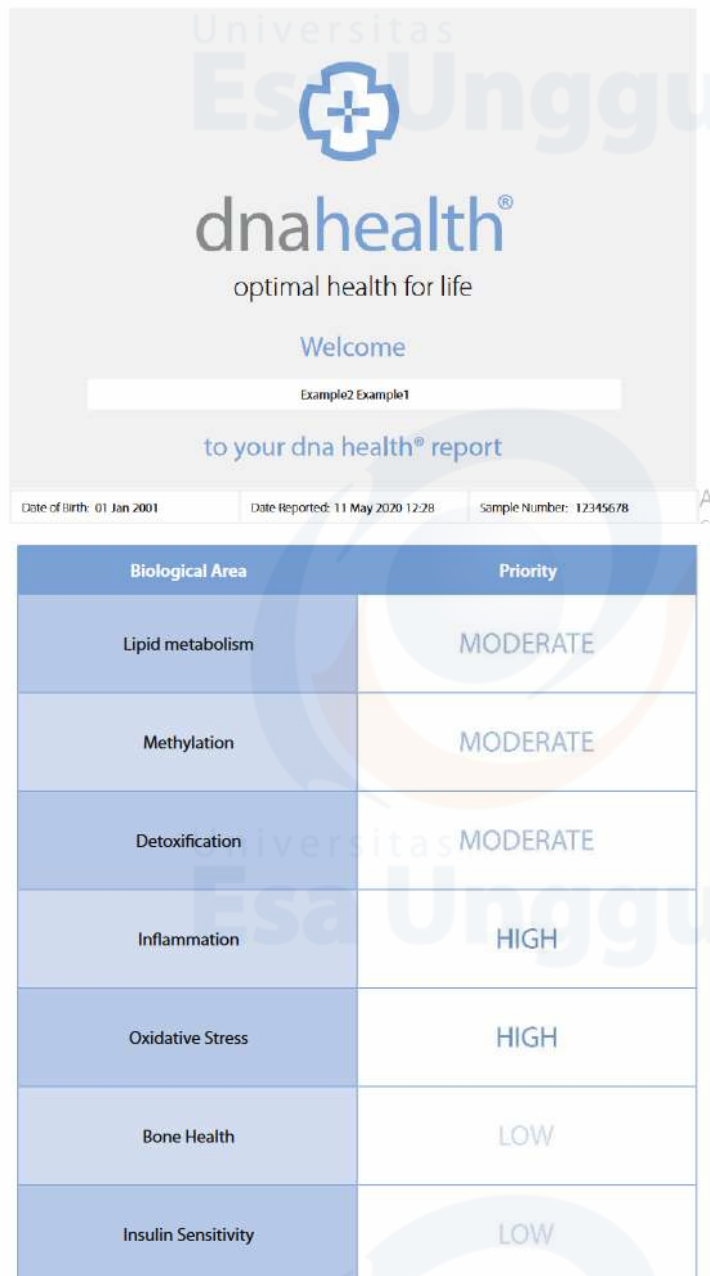
Profil genetik juga penting dilakukan bagi wanita hamil. Sebab, salah mengonsumsi nutrisi berdampak pada ketidaknampaknya jenis kelamin bayi. Di RSSA Malang, dari 3500 kelahiran ada 35 bayi yang tidak kelihatan jenis kelaminnya. Itu karena kesalahan pola nutrisi,

Untuk itu bagi ibu hamil harus segera mungkin memeriksakan kromosom sejak kehamilan masuk empat bulan. Dari hasil scan kromosom itu, maka jenis kelamin bayi akan diketahui. Setelah jenis kelamin diketahui, maka nutrisi bisa disesuaikan. Tetapi sebaiknya tetap berpedoman pada empat sehat lima sempurna.

Begitu pula bagi ibu calon bayi yang memiliki garis keturunan penyakit diabetes harus mulai mengurangi konsumsi gula. Mengganti gula dengan madu. Jangan sampai penyakit kita juga membahayakan bayi. Di sisi lain, nutrigenomik mencakup efek diet pada stabilitas genom. Faktor-faktor ini termasuk kerusakan DNA ke tingkat kromosom, metilasi DNA, dan ekspresi RNA. Kerusakan yang terjadi pada DNA dapat terjadi pada basis, dalam urutan DNA, jika telomer dipersingkat atau pemutusan kromosom.

Perusahaan tertentu yang kami gunakan untuk mempelajari interaksi nutrisi dan gen Anda Kehidupan DNA. Perusahaan ini memungkinkan kami untuk melihat susunan genetik Anda dan melihat faktor makanan apa yang secara positif mempengaruhi kesehatan Anda untuk masa depan yang lebih baik. Dua tes khusus yang kami anjurkan agar pasien kami lakukan adalah Kesehatan DNA dan Diet DNA. Tes Kesehatan DNA untuk 36 variasi gen yang terlibat dalam

peningkatan risiko penyakit dan gaya hidup. Beberapa penyakit yang mereka periksa termasuk: osteoporosis, peradangan dan stres oksidatif, sensitivitas insulin, dan risiko diabetes.



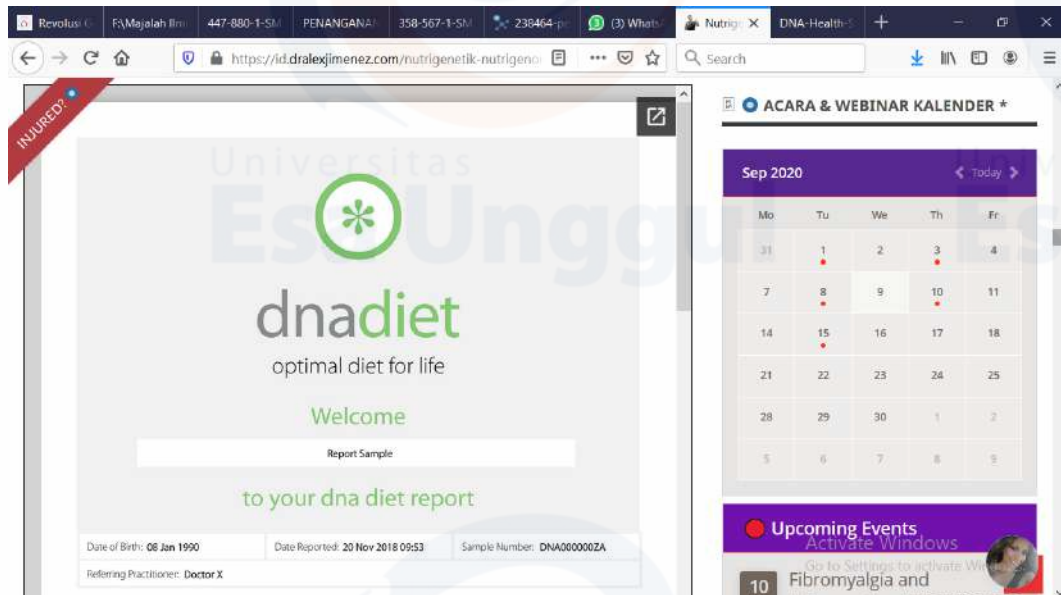
The screenshot shows the dnahealth website interface. At the top, there is a logo with a blue cross and the text 'dnahealth® optimal health for life'. Below this, a 'Welcome' message is followed by a search bar containing 'Example2 Example1'. A link 'to your dna health® report' is visible. Below the header, a metadata bar shows 'Date of Birth: 01 Jan 2001', 'Date Reported: 11 May 2020 12:28', and 'Sample Number: 12345678'. The main content is a table with two columns: 'Biological Area' and 'Priority'.

Biological Area	Priority
Lipid metabolism	MODERATE
Methylation	MODERATE
Detoxification	MODERATE
Inflammation	HIGH
Oxidative Stress	HIGH
Bone Health	LOW
Insulin Sensitivity	LOW

Report summary



Tes diet DNA dari [Kehidupan DNA](#) mempertimbangkan berbagai variasi gen yang memainkan dampak signifikan pada metabolisme, penyerapan, dan penyimpanan karbohidrat dan lemak. Dari sini, hasil lab ini memberikan informasi kepada praktisi kesehatan Anda tentang diet apa yang paling cocok untuk hasil kesehatan optimal Anda. Sampel dari a [Diet DNA](#) laporan ditampilkan di bawah ini:



Dengan memahami dasar genetika seseorang dan reaktivitasnya terhadap makanan tertentu, kami dapat membuat rencana yang lebih personal dan mendapatkan ukuran yang lebih akurat dari jaringan apa yang akan ditargetkan oleh gen Anda.

Dalam interaksi langsung, molekul-molekulnya kecil, larut dalam lemak, dan dimediasi oleh pembawa. Molekul-molekul ini mampu langsung menembus membran sel dan mencapai inti dan DNA. Namun, dalam interaksi tidak langsung molekulnya lebih besar dan hidrofilik. Ini tidak dapat memasuki sel tetapi berinteraksi di permukaan sel mengirimkan sinyal. Sinyal ini memuncak pada faktor transkripsi dan mengaktifkan TF dan dipindahkan ke nukleus di mana ia kemudian berikatan dengan DNA. Di sinilah gen atau sistem gen ditentukan untuk menghidupkan "on" atau "off".

"Tumor Necrosis Factors Alpha" TNFA- 308 G> A

Alel A -308 G> A dari gen TNFA menghasilkan peningkatan 2 kali lipat dalam transkripsi TNFA dan peningkatan produksi. Ini terkait dengan kelas rendah [peradangan kronis](#).

Alasan interaksi ini adalah nutrigenetik dan nutrigenomik adalah karena interaksi ini mengubah lingkungan dengan meningkatkan produksi terlebih dahulu, kemudian dengan memengaruhi gen TNFA dengan asam lemak n-3. Informasi lebih lanjut tentang gen dapat ditemukan [sini](#).

Chiropractic

Nutrisi telah terbukti mengubah ekspresi informasi genetik dan regulasi genetik. Diet memengaruhi ekspresi ini pada tingkat gen dengan bertindak berdasarkan transkripsi. [Perawatan chiropractic](#) difokuskan pada diagnosis dan pengobatan gangguan neuromuskuler melalui penyesuaian manual atau manipulasi tulang belakang, dekompresi sendi dan saraf. Ketika pasien menerima penyesuaian chiropraktik, mereka sering melaporkan merasa lebih sadar tentang lingkungan mereka dan secara keseluruhan mengalami peningkatan kesejahteraan. Ini karena fakta bahwa subluksasi mendistorsi persepsi kita tentang lingkungan.

Perawatan chiropractic tidak hanya memiliki kemampuan untuk

mempengaruhi ekspresi gen tetapi juga tubuh dan otak dengan meningkatkan aliran darah dan komunikasi dalam sistem saraf pusat. Ini memiliki dampak positif pada stres oksidatif dan perbaikan DNA. Mengurangi stres oksidatif secara signifikan mengurangi kemungkinan penyakit dan meningkatkan efektivitas jalur biokimia kami. Untuk membaca lebih lanjut tentang dampak perawatan chiropraktik dan epigenetik, silakan lihat artikel ini [Warisan dan Gaya Hidup: Epigenetika dan Potensi untuk Chiropractic](#) di bawah ini:

Dengan penggunaan nutrigenomik, nutrigenomik, dan perawatan chiropraktik, kesehatan yang lebih baik dapat dicapai. Dengan mengambil persyaratan nutrisi

per individu daripada melihat semua orang sebagai sama, kita dapat menyelidiki dan memodifikasi ekspresi genetik mereka sehingga menghasilkan kualitas hidup yang lebih baik. Menggabungkan gen, komponen makanan, mengurangi racun, dan penyesuaian chiropraktik untuk melepaskan stres tambahan yang dirasakan oleh sistem saraf tubuh, kita memiliki kemampuan untuk membuat dampak yang bertahan lama.

Tips & Trik

Untuk memulai dengan mengubah masa depan Anda untuk kesehatan yang optimal, yang terbaik adalah menemui penyedia layanan kesehatan yang dapat menguji untuk genetik khusus Anda. Kedua, mulailah dengan menghilangkan racun yang tidak perlu dari penggunaan sehari-hari Anda. Ini termasuk deterjen cucian tertentu yang mengandung bahan kimia, sabun, dan transisi dari menggunakan plastik ke gelas (gelas, botol air, Tupperware, dll.). Kurangi jumlah stres yang ditanggung oleh tubuh Anda. Ini bisa dilakukan dengan pernapasan perut, meditasi, yoga, olahraga, atau membaca. Dapatkan penyesuaian chiropraktik secara teratur untuk memastikan sistem saraf berkomunikasi dengan baik dan menghilangkan stres tambahan yang dibawa. Akhirnya, last but not least, mulai di dapur. Atur kembali perjalanan belanjaan dan perencanaan makan Anda untuk berputar di sekitar sayuran, buah-buahan, dan daging tanpa lemak organik. Ini akan memberikan nutrisi mikro yang dibutuhkan tubuh Anda untuk berkembang dan menghasilkan ekspresi gen yang sehat daripada menciptakan respons pro-inflamasi.

Saya merasa sulit dipercaya bahwa kita memiliki pengetahuan dan sumber daya untuk mengubah ekspresi genetik kita dan kesehatan masa depan kita. Informasi ini telah memberi kami kemampuan untuk memperlambat perkembangan penyakit dan mengurangi faktor risiko. Jika seorang dokter memberi tahu Anda, dalam 3 tahun Anda akan mengalami peradangan kronis, rasa sakit, dan kondisi kesehatan yang mendasarinya, apakah Anda ingin mengubah jalur itu? Dengan mencari tahu apa yang Anda lebih berisiko dan faktor-faktor apa yang mempengaruhi ekspresi genetik Anda, Anda memiliki kemampuan untuk menjalani gaya hidup aktif yang sehat tanpa peradangan kronis, rasa sakit, dan tidak menerima diagnosis segera, jika tidak pernah! Ini adalah informasi yang sangat kuat dan penting. Semakin banyak orang memahami bagaimana genetika dipengaruhi oleh lingkungan kita dan bagaimana kesehatan usus kita terkait dengan penyakit, dan bagaimana kita dapat mengurangi semuanya dengan memulai di dapur, semakin cepat kita dapat

mulai melihat pengurangan jumlah individu yang didiagnosis dengan kondisi kesehatan setiap tahun

3 Potensi Manfaat Nutrigenomik

1. Rekomendasi diet tidak akan lagi menjadi "satu ukuran untuk semua."

Pedoman diet biasanya didasarkan pada studi skala besar. Sementara mereka bekerja untuk kebanyakan orang, outlier statistik tersesat dalam shuffle. Itu sebabnya beberapa diet bekerja sangat baik untuk rekan kerja Anda, tetapi jangan mengecilkan skala ketika Anda mencobanya.

Dengan nutrigenomik, individu akan mendapatkan pemahaman yang lebih jelas tentang bagaimana tubuh mereka makanan yang mereka konsumsi. Dengan menganalisis informasi tentang gen Anda dan varian mereka, pola makan, gaya hidup, dan lingkungan, seorang ahli gizi akan dapat melakukannya **buat rencana nutrisi** yang dioptimalkan untuk kesehatan tubuh Anda.

2. Obat resep juga akan meningkat.

Sama seperti beberapa tubuh bereaksi berbeda dari norma pada makanan tertentu, demikian juga tubuh dan obat-obatan. Dengan merangkul nutrigenomik, kita akan melihat obat resep menuju rute yang dipersonalisasi juga.

Saat ini, sebagian besar dokter dan pasien tidak tahu apakah suatu obat akan menyebabkan reaksi obat yang merugikan pada seseorang sampai terjadi; dan kejadian ADR yang serius dan fatal di AS tinggi dan merupakan masalah klinis yang penting. (4)

Dengan nutrigenomik, karena dokter lebih memahami bagaimana tubuh pasien menangani nutrisi dan suplemen, mereka akan dapat memprediksi efek obat atau dosis tertentu dengan lebih baik tanpa harus mengambil pendekatan "tunggu dan lihat" yang sering terjadi sekarang.

3. Kita mungkin bisa mencegah obesitas.

Implikasi untuk mencegah dan mengobati penyakit seperti obesitas dengan nutrigenomik sangat besar. Sebagai contoh, satu studi melihat bagaimana nutrigenomik dapat digunakan dalam penurunan berat badan. (5)

Para peneliti menggunakan 24 varian dalam 19 gen yang berkaitan dengan metabolisme untuk merancang pola makan yang dikontrol kalori. Mereka menggunakan rencana ini untuk 50 orang yang, bersama dengan itu, diberi saran latihan yang dioptimalkan untuk genotipe mereka. Kelompok kontrol yang terdiri dari 43 orang hanya diberi saran diet dan olahraga biasa.

Setelah hampir satu tahun, mereka yang berada dalam kelompok yang dipersonalisasi lebih cenderung menurunkan berat badan dan mempertahankannya. Mereka juga kehilangan lebih banyak berat badan daripada kelompok kontrol, melihat penurunan indeks massa tubuh dalam jangka panjang dan meningkatkannya **kadar glukosa darah**.

Tindakan pencegahan

Sebesar suara nutrigenomik, ada beberapa pertimbangan penting.

Sebagai permulaan, kami masih belajar sedikit tentang nutrigenomik. Berbahaya menganggapnya sebagai obat untuk semua masalah kesehatan. Jumlah informasi yang tersedia sangat banyak, dan akan membutuhkan waktu bagi para ilmuwan untuk menentukan gen dan ekspresi gen apa yang perlu difokuskan untuk mencapai hasil kesehatan yang positif.

Dalam subkelompok genetik, juga penting untuk menguji apakah rekomendasi yang dipersonalisasi menghasilkan hasil dan manfaat yang diharapkan. Pengujian konstan ini diperlukan untuk memastikan masa depan nutrigenomik.

Penting juga bahwa pendekatan nutrisi baru ini diintegrasikan ke dalam pelatihan ahli gizi, ahli diet dan dokter umum, sehingga nutrigenomik menjadi bagian dari percakapan medis yang lebih besar dan tidak disingkirkan.

Dan berbicara tentang, ketika nutrigenomik menjadi lebih populer, bagaimana informasi dibuat tersedia untuk umum dan digunakan juga merupakan topik perdebatan hangat. Misalnya, ada beberapa perusahaan yang saat ini menggunakan usap pipi untuk mendapatkan DNA dan berjanji untuk membuat profil nutrigenomik untuk seseorang.

Sampai sekarang, bagaimanapun, tidak ada dokter yang benar-benar mendukung program ini; kompleksitas yang terlibat dalam menafsirkan nutrigenomik untuk setiap individu berarti bahwa, saat ini, itu tidak benar-benar cocok untuk layanan surat-masuk. Faktanya, pada tahun 2006, Kantor Akuntabilitas Pemerintah AS menemukan bahwa tes ini tidak memiliki kredibilitas ilmiah dan menyesatkan. (6)

Ada masalah etika yang terlibat dengan nutrigenomik juga. Siapa yang harus memiliki akses ke nutrigenomik - perusahaan asuransi harus mencakup pengujian, atau hanya tersedia bagi mereka yang dapat membayar sendiri? Dan apa yang terjadi jika seseorang diketahui memiliki kerentanan genetik - yang bisa menjadi beban emosional utama dan bukan beban yang siap ditanggung setiap orang.

DAFTAR PUSTAKA

Vol. VIII No 1 April 2015 ISSN 1979 -8091JURNAL KEPERAWATAN
50NUTRIGENOMIKALTERNATIF PENANGANAN KESEHATAN DI MASA
DEPANJujuk ProboningsihJurusan Keperawatan Poltekkes Kemenkes Surabaya