



MODUL BIOLOGI  
(KES 102)

Materi Pertemuan 13  
Nutrigenomik dan Nutrigenetik

Disusun Oleh:  
Reza Fadhillah, S.TP., M.Si

UNIVERSITAS ESA UNGGUL  
2018

## PENDAHULUAN

Masyarakat dewasa ini semakin meyakini bahwa melalui konsumsi makanan mereka bisa memelihara kesehatan dan menghindarkan diri dari risiko menderita sakit. Bagi keluarga yang mempunyai bakat atau risiko yang tinggi terhadap suatu penyakit tertentu, yang mana penyakit ini akan timbul akibat mengkonsumsi makanan dengan kandungan kolesterol, karbohidrat, maupun lemak yang tinggi, maka tindakan preventif memilih diet serat tinggi atau diet yang dikonsultasikan ke dokter ahli gizi, adalah tindakan yang 'cerdas'. Mereka yang mencoba untuk mengendalikan kadar kolesterol darahnya, maka berusaha menghindari makanan lemak hewani. Untuk mencegah risiko kanker usus besar (kolon) mereka akan mengkonsumsi makanan serat tinggi. Dan bila ingin mengendalikan berat badan akan memperhatikan nilai kalori makanannya.

Gizi 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.

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 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 dari gen 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 zat gizi 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. Efek penghambatan atau perangsangan dalam bahan makanan mempengaruhi profil DNA seluler (efek nutrigenetik atau nutrigenomik), pembentukan dan pengaturan protein (efek proteomik) dan efektivitas metabolisme intermedier bahan makanan itu terhadap organ target yang spesifik.

Gen adalah cetak biru kehidupan pada semua makhluk hidup. Gen-gen dapat diidentifikasi sebagai gen yang berperan dalam berbagai mekanisme dalam sel, menelaah inti pesan gen-gen tersebut dan meneliti metabolisme dalam jaringan tubuh yang berkaitan dengan ekspresi gen yang dipengaruhi oleh faktor-faktor lingkungan. Penelitian yang sedang dikembangkan oleh beliau adalah dalam bidang gizi dan obat-obatan dan fokus kepada nutrigenomik yang menganalisis interaksi genom dengan nutrisi alami terkait dengan pemanfaatan potensi sumber daya lokal untuk pengembangan terapi suatu penyakit dengan bahan alami nabati dan hewani.

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 susunan nukleotidanya. Pada berbagai studi dari laboratorium, diketahui bahwa hewan coba yang telah dihilangkan gennya akan menyebabkan meningkatnya kematian embrio pada hewan coba. Hal ini dikarenakan karena ketiadaan produksi mineralokortikoid dan glukokortikoid sebagai sumber nutrisi untuk tumbuh kembang individu yang baru lahir.

Masyarakat sekarang ini semakin meyakini bahwa makanan yang dikonsumsi mereka bisa memelihara kesehatan dan menghindarkan diri dari resiko menderita penyakit. Bagi keluarga yang memiliki bakat atau resiko yang tinggi terhadap suatu penyakit tertentu, yang mana penyakit ini dapat timbul akibat mengkonsumsi makanan dengan kandungan tertentu, maka tindakan yang baik adalah memilih diet yang dikonsultasikan dengan dokter ahli nutrisi. Mereka yang berusaha untuk mengendalikan kadar kolesterol darahnya, maka berusaha menghindari makanan lemak hewani. Nutrisi yang baik bagi kesehatan untuk pertumbuhan dan perkembangan, adalah nutrisi yang optimum, tidak kurang dan tidak berlebih. Tetapi pada kondisi cukup dan optimum pemanfaatannya bagi tubuh.

Nutrigenetik adalah ilmu tentang variasi genetik terhadap respon diet, dengan memfokuskan pada studi individu yang berbeda yang memiliki satu atau lebih mutasi gen tunggal polimorfisme yang dapat mempengaruhi respon terhadap diet. Nutrigenetik lebih ditunjukkan untuk pola diet tertentu untuk individu tertentu dengan peta polimorfisme yang spesifik. Nutrigenomik adalah ilmu yang mempelajari hubungan antara faktor genetik dengan nutrisi yang memiliki komposisi spesifik dan yang mampu menginduksi ekspresi gen dalam tubuh. Nutrigenomik merupakan aplikasi genomik dalam pengembangan teknologi baru, seperti transkriptomik, proteomik, metabolomik dan epigenomik berbasis pada analisis fungsi gen dan ekspresinya.

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 kita hindari, apabila dikaji berdasarkan database gen yang berasosiasi dengan suatu penyakit. Makanan yang kita makan tersusun atas molekul kimia dan mampu menginduksi ekspresi gen. komposisi kebutuhan gizi berbasis profil genotip akan memberikan tentang jenis-jenis pangan apa saja yang sesuai untuk dikonsumsi.

Nutrisi berbasis genomik individu dapat berkontribusi untuk studi tentang nutrisi manusia pada berbagai level dari bayi, anak-anak dewasa dan manula. Nutrigenomik juga dapat memberikan beberapa indikasi dari suatu gen yang polimorfisme dengan mengidentifikasi gen kunci yang mempengaruhi dietary responses. Nutrigenomik dan nutrigenetik merupakan bagian strategi kesehatan masyarakat untuk mengurangi ternyadinya insiden suatu penyakit terkait dengan diet. Penelitian nutrigenomik dan nutrigenetik masih terbuka lebar untuk dikaji lebih dalam, meliputi interaksi antara profil genomik dan atau polimorfisme gen dengan diet nutrisi yang tepat dan secara langsung tidak dapat mengontrol gen-gen target penyebab suatu penyakit. Rekomendasi diet yang tepat pada pasien maupun orang sehat sebaiknya berbasis pada profil genetik individu epidemiologi dan status klinis serta hasil analisis laboratorium pada berbagai populasi.

## Nutrigenomik

Nutrigenomik berasal dari dua kata yaitu zat gizi dan gen. Nutrigenomik adalah ilmu yang mempelajari hubungan antara zat gizi dan genetik. Ilmu ini memberikan penjelasan bagaimana zat gizi bekerja di tingkat genetik. Setiap orang memiliki susunan genetik yang khas yang berbeda dengan orang lain. Oleh karena itu, pemberian zat gizi yang sama pada setiap orang akan memberikan efek yang berbeda. Nutrigenomik adalah ilmu yang mempelajari hubungan molekuler antara zat makanan dan respon gen, yang bertujuan supaya dapat meramalkan perubahan pada unsur-unsur tersebut dapat mempengaruhi kesehatan manusia.

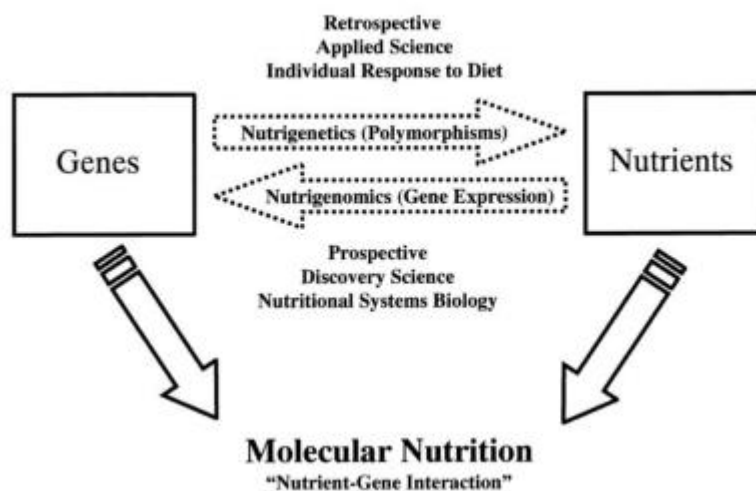
Nutrigenomik adalah ilmu yang mempelajari hubungan antara faktor genetik dengan zat gizi yang memiliki komposisi spesifik dan yang mampu menginduksi ekspresi gen dalam tubuh. Nutrigenomik merupakan aplikasi genomik dalam pengembangan teknologi baru, seperti transkriptomik, proteomik, metabolomik, dan epigenomik berbasis pada analisis fungsi gen dan ekspresinya. Variasi genetik mempengaruhi cara tubuh menyerap, menggunakan, dan menyimpan zat-zat gizi yang masuk ke dalam tubuh. Kajian nutrigenomik diharapkan dapat memfasilitasi pemahaman “cara komponen zat gizi dapat mempengaruhi mekanisme pensinyalan genes cascade pada metabolisme dalam tubuh” dan “ proses pengontrolan faktor genetik pada penyakit dengan diet tertentu.”

Nutrigenomic yang mempelajari pengaruh nutrient pada kesehatan melalui perubahan di tingkat genom (gen), transkriptom (mRNA), proteome (protein), metabolom (metabolit) serta perubahannya di tingkat fisiologis.

### Nutrigenetik

Nutrigenetik adalah ilmu tentang variasi genetik terhadap respon diet, dengan memfokuskan pada studi individu yang berbeda yang memiliki satu atau lebih mutasi gen tunggal polimorfisme (SNP: Single Nucleotide Polymorphism) yang dapat mempengaruhi respon terhadap diet. Komponen genetik yang dimiliki individu tersebut mempunyai kemampuan menginduksi metabolisme komposisi gizi atau zat-zat bioaktif dalam makanan. Nutrigenetik lebih ditujukan untuk pola diet tertentu untuk individu tertentu dengan peta polimorfisme yang spesifik.

Nutrigenetic mempelajari efek variasi genetik terhadap interaksi antara komponen diet (nutrient esensial, substansi bioaktif atau metabolit dari komponen diet) dan kesehatan sehingga menunjukkan kerentanan kelompok tertentu terhadap penyakit yang disebabkan oleh diet



### Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi

konsep dasar berkembangnya ilmu ini dilandasi oleh fakta-fakta yang telah terdokumentasi dan dikenal sebagai 5 prinsip nutrigenomik:

- A. Pertama, zat-zat makanan, baik langsung maupun tak langsung, berpengaruh pada genom manusia, yang dalam aksinya dapat mengubah ekspresi atau struktur gen.
- B. Kedua, pada kondisi tertentu dan bagi beberapa individu, diet merupakan faktor risiko yang serius sebagai penyebab munculnya sejumlah penyakit.

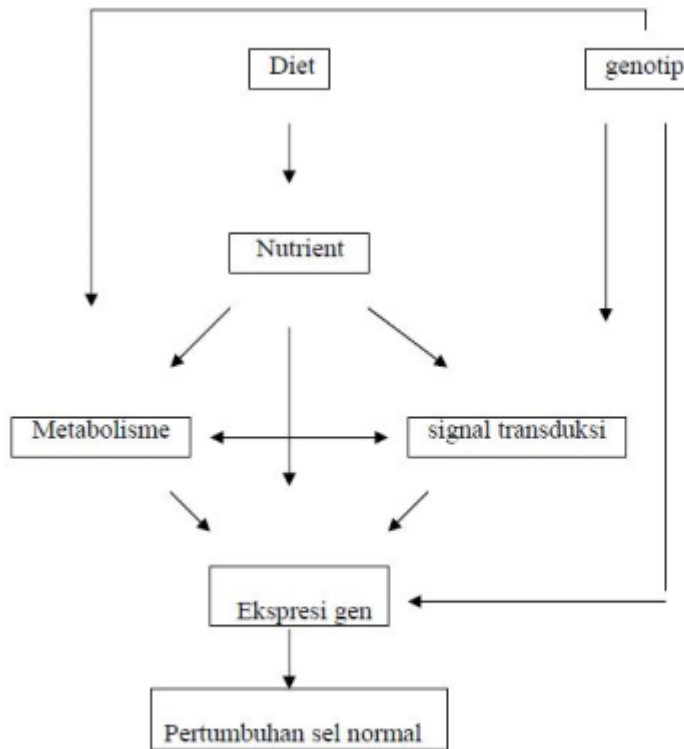
- C. Ketiga, besarnya pengaruh nutrisi pangan dapat menyehatkan atau menyebabkan sakit tergantung pada susunan genetik masing-masing individu.
- D. Keempat, beberapa gen yang diregulasi oleh diet memainkan peranan dalam inisiasi, insiden, progresi, dan atau keparahan suatu penyakit kronis.
- E. Kelima, konsumsi makanan yang didasarkan pada pengetahuan akan kebutuhan gizi (nutrisi), status gizi, dan genotipe individu dapat digunakan untuk mencegah, meredakan, atau menyembuhkan penyakit kronis

## Mekanisme Kerja

### A. Gen dan Metabolisme

Secara genetik, manusia memiliki 0,1 % perbedaan genetik dan ini telah cukup menjadi pembeda antar individu manusia. Tipe variabilitas genetik yang paling umum adalah single nucleotide polymorphism (SNP), suatu substitusi basa tunggal di dalam sekuen DNA (asam deoksiribonukleat). Dalam nutrigenomik, zat makanan dipandang sebagai signal 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 signal zat makanan tersebut. Sehingga, diet yang berbeda akan menimbulkan perbedaan pada pola gen, ekspresi protein dan produk metabolit.

Nutrigenomik mencoba menggambarkan atau menguraikan pola-pola ini, yang dikenal sebagai dietary signatures (penanda diet). Seperti dietary signatures yang telah diuji pada sel, jaringan, dan organisme tertentu, dengan cara ini pula pengaruh zat makanan pada homeostasis diselidiki. Gen yang dipengaruhi oleh berbagai tingkatan zat makanan perlu diidentifikasi terlebih dahulu, baru kemudian bagaimana cara mengatur mereka dipelajari. Perbedaan cara pengaturan sebagai akibat dari perbedaan gen masing-masing individu juga dipelajari.



### Hubungan Diet dan Perumbuhan Sel Normal

#### NUTRIGENOMIK, Jembatan Antara Ilmu Nutrisi dan Genetik

Beberapa penelitian di bidang nutrisi ternak banyak mengeksplorasi terkait defisiensi ataupun kelebihan dari beberapa komponen nutrisi yang dapat menyebabkan penyakit pada ternak, yang selanjutnya berpengaruh terhadap menurunnya produktivitas ternak. Akan tetapi terobosan di bidang genomik mendorong perkembangan beberapa teknologi yang dapat diaplikasikan di bidang nutrisi.

Beberapa teknik baru itu seperti genomik, proteomik, metabolik dan bioinformatik menjadi solusi untuk menjembatani gap antara nutrisi dan genetik. Telah banyak diketahui bahwa kekurangan pakan, ketidakseimbangan nutrisi dan atau kelebihan pakan memiliki efek yang mendalam, yang dapat menyebabkan memburuknya kesehatan dan performa. Hal ini menunjukkan bahwa, komponen nutrisi dalam pakan mempunyai efek langsung pada proses molekuler yang pada akhirnya dapat merubah ekspresi gen.

Kemajuan dalam ilmu nutrisi menemukan bahwa nutrisi atau metabolitnya dapat mengatur berbagai fungsi tubuh secara langsung atau dengan merangsang atau menonaktifkan regulator tertentu. Oleh karena itu, untuk mempelajari hubungan gen nutrisi atau interaksi antara genomik dan nutrisi, nutrigenomik telah diperkenalkan dalam penelitian bidang nutrisi.

### Konsep Nutrigenomik

Nutrigenomik merupakan suatu studi ilmiah yang mempelajari mengenai dinamika, regulasi dan cara dari suatu gen spesifik berinteraksi dengan suatu senyawa atau bioaktif pada suatu makanan tertentu. Menurut Hippocrates, makanan akan diubah menjadi informasi genetik yang diekspresikan sehingga memberikan profil metabolisme yang berbeda yang akan berdampak pada pola makan dan kesehatan.

Nutrigenomik adalah ilmu yang mempelajari hubungan antara faktor genetik dengan nutrisi yang memiliki komposisi spesifik dan yang mampu menginduksi ekspresi gen dalam tubuh. Nutrigenomik merupakan aplikasi genomik dalam pengembangan teknologi baru, seperti transkriptomik, proteomik, metabolomik, dan epigenomik berbasis pada analisis fungsi gen dan ekspresinya. Nutrigenomik adalah ilmu yang mempelajari hubungan molekuler antara stimulasi nutrisi dan respon dari gen, sehingga akan dapat dipahami tentang bagaimana nutrisi mempengaruhi jalur metabolisme/metabolic pathways dan kontrol homeostasis, bagaimana regulasi ini terganggu pada fase awal dari penyakit yang berhubungan dengan pakan, dan sejauhmana kepekaan genotipe berkontribusi terhadap penyakit tersebut pada individu.

Dilihat dari perspektif nutrigenomik, nutrisi merupakan sinyal dari pakan, yang terdeteksi oleh sistem sensor sel, yang mempengaruhi ekspresi gen dan protein, serta produksi metabolit. Meskipun hanya sedikit, penelitian pada interaksi molekuler dari bahan pakan mengindikasikan bahwa ekspresi gen dimodifikasi dari komponen pakan, termasuk di dalamnya makrokomponen (karbohidrat, protein, lemak dan kolesterol), vitamin (diantaranya A, B, E, D), mineral (diantaranya Fe, Se, Ca) dan phytochemicals termasuk flavonoids, isothiocyanates dan indoles.

Ilmu yang mempelajari bagaimana gen dan produk gen berinteraksi dengan komponen kimiawi pakan untuk mengubah fenotip, dan sebaliknya, bagaimana gen dan produk metabolisme nutrisi disebut nutritional genomics atau nutrigenomics. Dilihat dari perspektif nutrigenomik, nutrisi merupakan sinyal dari pakan, yang terdeteksi oleh sistem sensor sel, yang mempengaruhi ekspresi gen dan protein, serta produksi metabolit. Tahapan yang krusial dari nutrigenomik adalah transcriptomics, proteomics dan metabolomics.

### Interaksi antara Nutrisi dan Gen

Pakan telah lama dianggap sebagai suatu campuran kompleks dari substansi alami yang menyediakan energi dan building block untuk perkembangan dan penopang suatu organisme. Disamping hal itu, nutrisi memiliki berbagai aktivitas biologis. Beberapa nutrisi ditemukan bertindak



sebagai penangkal radikal yang dikenal sebagai antioksidan dan beberapa lainnya terlibat dalam perlindungan terhadap penyakit.

Beberapa nutrisi lainnya telah terbukti menjadi molekul pemberi isyarat yang kuat dan bertindak sebagai hormon nutrisi. Beberapa metabolit sekunder dari tanaman yang dikenal sebagai phytochemical bertindak sebagai modulator kesehatan dan produksi pada hewan. Banyak penyakit dan gangguan terkait dengan nutrisi suboptimal dari nutrisi yang esensial, ketidakseimbangan macronutrients, atau konsentrasi toksik senyawa makanan tertentu.

Ada penyakit multietiological yang disebabkan interaksi nutrisi yang berbeda terhadap beberapa gen. Hal ini berdasarkan keragaman luar biasa pada makhluk hidup dalam pencernaan makanan, penyerapan nutrisi, metabolisme, dan ekskresi telah diamati dan penyakit genetik dalam proses ini telah dilaporkan. Integritas fungsional dari gen terutama tergantung pada sinyal metabolik yang diterima nukleus dari faktor internal, misalnya hormon, dan faktor-faktor eksternal, misalnya nutrisi, dimana nutrisi merupakan salah satu yang paling berpengaruh dari rangsangan lingkungan.

Genom berevolusi dalam menanggapi berbagai jenis rangsangan lingkungan, termasuk gizi. Oleh karena itu, ekspresi informasi genetik dapat diatur lebih tinggi oleh, nutrisi, mikronutrien, dan phytochemical yang ditemukan dalam makanan. Nutrigenomic yang mempelajari pengaruh nutrisi pada kesehatan melalui perubahan di tingkat genom (gen), transkriptom (mRNA), proteom (protein), metabolom (metabolit) serta perubahannya di tingkat fisiologis.

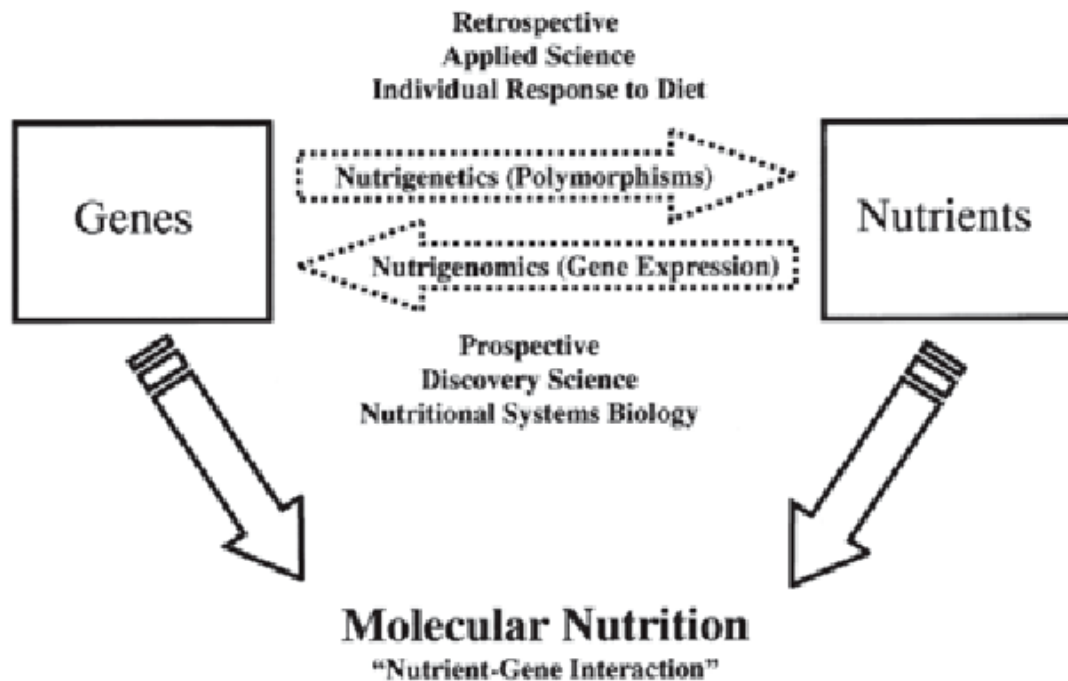
#### Aplikasi Nutrigenomik pada Kesehatan dan Nutrisi Ternak

Efek dari variasi genetik ini dipengaruhi oleh lokasi gen tersebut dan ekspresi protein dari gen 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-essensial mempengaruhi secara signifikan terhadap kesehatan.

Sampai saat ini, hampir 1000 gen penyakit manusia sudah teridentifikasi, 97% diantaranya diketahui sebagai penyebab penyakit monogenik (artinya mutasi di satu gen saja sudah cukup untuk menjelaskan penyebab penyakit). Pada beberapa penyakit monogenik, modifikasi asupan makanan dapat mencegah munculnya gejala klinis. Nutritional genomics menjanjikan terciptanya sejumlah rekomendasi diet sebagai hasil penelitian yang mendalam tentang interaksi nutrisi-gen. Rekomendasi diet yang diharapkan adalah yang sesuai dengan pola variasi genetik individual (nutrisi individual= personalized nutrition) sehingga dapat diterapkan sebagai nutrisi pencegahan terhadap timbulnya penyakit kronik.

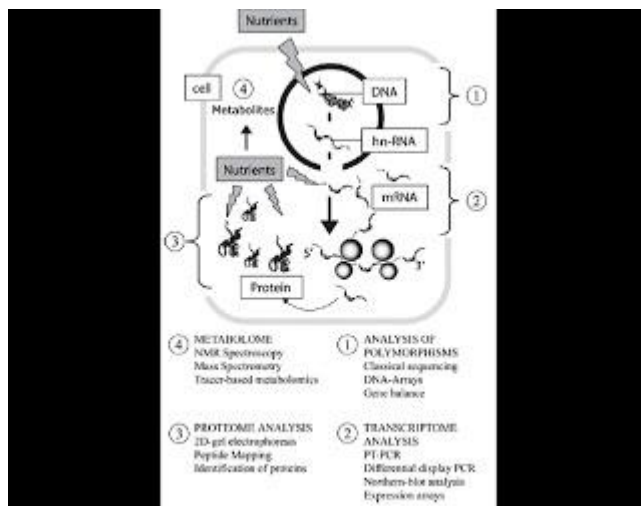
Penemuan mutakhir menyatakan bahwa efek sehat dari komponen makanan sebagian besar berhubungan dengan interaksi spesifik pada tingkat molekular yaitu partisipasi komponen diet dalam pengaturan ekspresi gen dengan mengubah aktifitas faktor transkripsi, atau melalui sekresi hormon yang mengganggu faktor transkripsi (Gambar 1).



Gambar 1: Skema interaksi nutrien-gen. (Dikutip dari Gillies PJ, J Am Diet Assoc 2003;103:S52)

Nutrisi tidak hanya bertindak sebagai substrat untuk metabolisme tetapi dapat juga mempengaruhi proses yang berlangsung secara bersinambungan dari (Dikutip dari Go et al J. Nutr. 135: 3016S–3020S, 2005)6 genom ke transkriptom ke proteom (genotip) ke fenotip (Dikutip dari Go dkk J. Nutr. 135: 3016S–3020S, 2005)6.

Nutrigenomics adalah analisis prospektif untuk mengetahui peranan berbagai zat gizi dalam mengatur ekspresi gen. Berbagai teknologi genomik canggih antara lain DNA microarray, RT-PCR (Real Time-Polymerase Chain Reaction), dan lain-lain diterapkan untuk meneliti efek zat gizi pada tingkat genom, transkriptom, proteom dan metabolom (Gambar 2).



Gambar 2: Teknologi yang digunakan pada genomik, transkriptomik, proteomik dan metabolomik untuk mempelajari respons selular terhadap perubahan lingkungan nutrisi.

Nutrigenomics sebagai ilmu pengetahuan temuan, bertujuan memahami pengaruh nutrisi terhadap jaras metabolisme, pengendalian homeostasis serta bagaimana pengaturan ini terganggu pada penyakit yang berkaitan dengan diet. Studi ekspresi gen dapat digunakan untuk identifikasi jalur/pathway dan kandidat gen yang berpengaruh terhadap sifat ekonomis. Nutrisi dan genetik sangat mempengaruhi performa reproduksi hewan perah. Hal ini sangat penting selama masa transisi dan menyusui dini, ketika hewan tersebut sangat sensitif terhadap ketidakseimbangan gizi.

Nutrigenomik dapat digunakan untuk memahami bagaimana manajemen nutrisi dapat diterapkan untuk mengatasi penyakit, performa dan produktivitas pada ternak. Dalam perjalannya pada penelitian nutrigenomik pada ternak ruminansia, tujuan nutrigenomik adalah untuk mempelajari pengaruh pakan pada perubahan ekspresi gen atau proses regulasi yang mungkin terkait dengan berbagai proses biologi yang berkaitan dengan kesehatan hewan dan produksi.

Dalam studi pada sapi pejantan yang mendapat nutrisi terbatas karena asupan pakan yang buruk, hal ini berefek pada ekspresi gen tertentu yang berhubungan dengan turnover protein, cytoskeletal remodeling dan metabolic homeostasis. Ada beragam informasi tentang pengaruh pakan pada ekspresi gen yang terkait dengan sifat produktif atau reproduksi ternak. Sebuah penelitian menyatakan bahwa kekurangan selenium dalam ransum pakan akan mengubah sintesis protein pada level transcriptional. Hal ini menyebabkan efek samping seperti efek peningkatan dari stres melalui peningkatan regulasi ekspresi gen spesifik dan signal pathway.

Di sisi lain, gen yang bertanggung jawab untuk mekanisme detoksifikasi dan perlindungan dari kerusakan oksidatif terhambat, konsekuensi ini akhirnya mengarah pada perubahan ekspresi fenotipik gejala terkait defisiensi selenium.

Dari contoh di atas terlihat bahwa, mungkin nutrigenomik dapat digunakan untuk mengidentifikasi penanda khusus untuk memanipulasi ekspresi gen melalui penggunaan nutrisi atau kombinasi keduanya, sehingga dapat meningkatkan kinerja hewan produktif serta keseluruhan. Penemuan penanda gen yang berkaitan dengan sifat-sifat ekonomis penting pada ternak seperti susu, daging, produksi wol dll. Ekspresinya dapat ditingkatkan dengan pengaturan pakan merupakan kajian penelitian nutrigenomik yang akan membantu untuk meningkatkan produksi ternak yang berkelanjutan.

Regulator mekanisme interaksi genomik dan nutrisi

Nutrisi apa yang tepat berbasis gen yang kita miliki

Masyarakat dewasa ini semakin meyakini bahwa melalui konsumsi makanan mereka bisa memelihara kesehatan dan menghindarkan diri dari risiko menderita sakit. Bagi keluarga yang mempunyai bakat atau resiko yang 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'. 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.

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.

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 ini 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 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.

Efek dari variasi genetik ini dipengaruhi oleh lokasi gen tersebut dan ekspresi protein dari gen 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 Berbasis pada Gen-gen terkait Penyakit Diabetes & Kontrol Kadar Glukosa

Nutrisi yang dikonsumsi berpengaruh terhadap beberapa penyakit salah satunya adalah diabetes melitus. Menurut penelitian Fatchiyah et al. (2009) terjadi peningkatan level mRNA gen proinsulin pada tikus diabet dengan pemberian tepung porang. Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Vuksan, et al. (2000) dinyatakan bahwa pemberian glukomanan dapat menyebabkan kadar glukosa menurun secara signifikan.

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 mengasilkan 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 pemberian glukomanan dapat menyebabkan kadar glukosa menurun secara signifikan.

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 (ADA, 1999). Aktivitas insulin menurun 12% dan level glukosa menurun 10% pada pasien DM tipe 2 yang mengkonsumsi diet.

Adanya perubahan gaya hidup dan pola makan masyarakat yang lebih memperhatikan kesehatan, memberi dampak pada industri pangan yaitu berkembangnya produk pangan dengan label "pangan nutrasetika" yang diyakini dapat memberikan efek pada kesehatan. Salah satu aspek kesehatan yang dapat diperoleh melalui konsumsi pangan nutrasetika adalah meningkatkan sistem kekebalan tubuh. Susu merupakan pangan nutrasetika alami yang mengandung bahan-bahan bioaktif terutama protein yang mempunyai manfaat penting untuk kesehatan. Protein susu yang sudah diidentifikasi meliputi Caseins ( $\alpha$ ,  $\beta$  and  $\kappa$ ),  $\alpha$ -Lactalbumin,  $\beta$ -Lactoglobulin, Immunoglobulins A, M and G, Lactoferrin, Lactoperoxidase, dan Lysozyme.

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 (Gill et al. 2000). Secara in vitro  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\kappa$ , casein, whey protein, lactoferrin, dan endogenous 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.

## Farmakogenomik menuju nutrigenomik

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. Hal ini dilandasi oleh beberapa fakta yang telah diketahui hingga saat terakhir ini:

1. zat-zat kimia pada makanan berpengaruh pada gen-gen manusia, baik secara langsung maupun tidak langsung, yang bisa mengganggu ekspresi gen.
2. dalam kondisi tertentu atau pada individu tertentu, zat-zat bioaktif makanan bisa menjadi pemicu yang menyebabkan sakit.
3. sejauh mana zat makanan berpengaruh menyehatkan atau menyebabkan sakit bagi individu tergantung pada kondisi genetik masing-masing.
4. Dan konsumsi makanan tertentu yang didasarkan pada pengetahuan kebutuhan gizi, status gizi, dan genotipe individu bisa diarahkan untuk mencegah, mengendalikan, atau bahkan menyembuhkan penyakit kronis.

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 fisiologis 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 hypotensi 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 coroner. 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. 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.