

REGULASI EKSPRESI GEN

MAKALAH

Disusun oleh :

R. RIZKY SUGANDA P.

D100.531

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS ISLAM BANDUNG
2011**

DAFTAR ISI

Daftar Isi	i
Daftar Gambar	ii
Daftar Tabel	iv
BAB I. PENDAHULUAN	1
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	3
2.1 Peran Pengaturan Ekspresi Gen	4
2.2 Regulasi Ekspresi Gen Pada Eukariot	6
2.2.1 Regulasi pada tingkat DNA	6
2.2.1.1 Modifikasi Kimia dari DNA	6
2.2.1.2 Kehilangan Gen	6
2.2.1.3 Amplifikasi Gen	7
2.2.1.4 Penyusunan kembali Gen	8
2.2.2 Regulasi pada tingkat Transkripsi	9
2.2.2.1 Kondensasi Kromatin	9
2.2.2.2 Pengaktifan Gen Spesifik	11
2.2.3 Regulasi Pasca-Transkripsi	13
2.2.3.1 Penggunaan Penyambungan Alternatif dan tempat Poliadenilasi	13
2.2.3.2 Penyuntingan RNA	14
2.2.3.3 Transpor mRNA	15
2.2.4 Regulasi pada tingkat Translasi	15
2.2.5 Regulasi Pasca-Translasi	16
BAB III. KESIMPULAN	18
DAFTAR PUSTAKA	20

Daftar Gambar

Gambar 1. Amplifikasi gen	7
Gambar 2. Penyusunan ulang DNA (<i>DNA rearrangement</i>)	9
Gambar 3. Inaktivasi gen selama perkembangan sel darah merah	10
Gambar 4. Kerja suatu <i>inducer</i> pada sel mamalia	11
Gambar 5. Protein yang mengatur transkripsi	11
Gambar 6. Pengaktifan serangkaian gen oleh sebuah <i>inducer</i>	12
Gambar 7. Regulasi gen pada kromosom berbeda	12
Gambar 8. Penyambungan alternatif pada gen kalsitonin	14
Gambar 9. Pengaturan aktivitas eIF2 oleh hem	16
Gambar 10. Modifikasi protein	17

Daftar Tabel

Tabel 1. Perbedaan antara Eukariot dan Prokariot	4
--	---

BAB I

PENDAHULUAN

Ekspresi gen adalah suatu istilah yang memiliki perbedaan interpretasi.¹ Oleh karena itu akan dijelaskan terlebih dahulu pengertian dari gen. Gen adalah segmen molekul DNA yang mengandung semua informasi yang diperlukan untuk sintesis produk (rantai polipeptida atau molekul RNA), yang termasuk rangkaian pengkodean dan nonpengkodean.² Menurut Dorland pengertian ekspresi gen adalah sebagai berikut, pertama adalah aliran informasi genetik dari gen ke protein, kedua merupakan proses atau pengaturan proses, yang dengannya efek suatu gen dapat diwujudkan, lalu yang ketiga ekspresi gen merupakan perwujudan ciri yang dapat diturunkan yang terjadi pada individu pembawa gen yang menentukan sifat tersebut.²

Dari pengertian di atas ekspresi gen merupakan mekanisme dari transkripsi gen dan translasi mRNA yang berpengaruh terhadap protein yang diproduksi.¹

Para ilmuwan mengatakan ketika sel mensintesis protein, gen untuk protein itu telah terekspresi. Sel dapat meregulasi ekspresi gen untuk membuat tipe protein, dalam jumlah dan angka yang dibutuhkan. Hampir semua sel tubuh mempunyai gen untuk membuat semua protein manusia, tetapi tiap jenis sel hanya membuat protein yang mereka butuhkan. Misalnya, sel pankreas mengekspresikan gen insulin; di sel lain, gen itu tidak bekerja. Demikian pula dengan sel pankreas tidak membuat protein hemoglobin, dimana hanya dibutuhkan oleh sel darah merah.³

Penelitian baru-baru ini telah memperkenalkan beberapa hal yang mengagumkan dari zat nutrisi dapat meregulasi ekspresi gen dan sintesis protein. Penemuan ini telah memulai untuk menjelaskan beberapa hubungan antara zat nutrisi, gen, dan perkembangan penyakit. Misalnya keuntungan dari

asam lemak PUFA dalam mencegah penyakit jantung, telah dapat dijelaskan perannya dalam mempengaruhi ekspresi gen untuk enzim lipid.^{1,3,4,5}

Memang terdapat pengaruh dari interaksi nutrisi dengan gen pada ekspresi gen, jelasnya zat nutrisi dan komponen makanan lainnya dapat mengubah suatu individu yang mengalami mutasi yang mempengaruhi proses metabolik.⁴

Banyaknya hubungan yang saling mempengaruhi antara nutrisi dan genetika melibatkan kemampuan dari zat nutrisi untuk memodulasi ekspresi gen. Salah satu yang telah diketahui dari interaksi gen dan nutrisi adalah kemampuan dari zat nutrisi untuk berikatan pada faktor transkripsi. Ikatan ini dapat meningkatkan atau mengganggu dengan kemampuan faktor transkripsi untuk berikatan pada elemen respon dalam bagian promotor gen, dimana dapat mengambil alih kontrol pengikatan RNA polimerase. Dalam hal ini, zat nutrisi membantu mengontrol ekspresi gen secara positif maupun negatif.⁴

Zat nutrisi dapat mempengaruhi ekspresi gen secara langsung seperti yang disebutkan di atas atau secara tidak langsung (melalui hormon atau sistem sinyal), serta kemungkinan lain melalui kontrol translasi mRNA.¹ Karena hal itu, dibutuhkan pemahaman tentang regulasi ekspresi gen.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 PERAN PENGATURAN EKSPRESI GEN

Ekspresi gen diatur untuk adaptasi, perkembangan, dan diferensiasi. Walaupun sebagian besar sel dalam suatu organisme memiliki rangkaian gen yang identik, pada setiap saat, dalam sebuah sel hanya sejumlah kecil gen yang diekspresikan. Gen lainnya tidak aktif. Organisme memperoleh sejumlah manfaat dengan mengatur aktivitas gennya. Baik sel prokariotik maupun eukariotik beradaptasi terhadap perubahan dalam lingkungannya dengan mengaktifkan atau menghentikan ekspresi gen. Karena proses transkripsi RNA dan sintesis protein memakan energi cukup banyak, sel melakukan penghematan bahan bakar dengan cara hanya membuat protein bila sedang dibutuhkan.⁶

Selain beradaptasi terhadap perubahan lingkungan, organisme eukariotik mengatur ekspresi gennya selama periode perkembangan. Sewaktu sebuah telur yang telah dibuahi berubah menjadi organisme multisel, terjadi sintesis bermacam-macam protein, dalam jumlah yang berbeda. Pada manusia, sewaktu anak berkembang menjadi remaja lalu dewasa, perubahan fisik dan fisiologis yang terjadi adalah akibat variasi ekspresi gen, dengan demikian artinya variasi sintesis protein. Bahkan setelah organisme mencapai tahap perkembangan dewasa, tetap terjadi pengaturan ekspresi gen yang memungkinkan sel tertentu menjalani diferensiasi untuk memperoleh fungsi baru.⁶

2.2 REGULASI EKSPRESI GEN PADA EUKARIOT

Karena adanya perbedaan antara sel eukariotik dan prokariotik (tabel 1) mekanisme pengaturan kandungan protein antara keduanya juga berbeda.⁶ Pada makalah ini hanya akan dijelaskan regulasi ekspresi gen pada sel eukariot, karena manusia termasuk eukariot.

	Eukariot	Prokariot
Inti	Ya	Tidak
Kromosom		
Jumlah	23 per sel haploid	1 per sel haploid
DNA	Linear	Sirkular
Histon	Ya	Tidak
Genom		
Diploid	Sel somatik	Tidak
Haploid	Sel germinativum	Semua sel
Ukuran	3×10^9 pasangan basa per sel haploid	4×10^6 pasangan basa
Gen		
Unik	64%	100%
Repetitif		
Sedang	25%	Tidak ada
Sangat	10%	Tidak ada
Operon	Tidak	Ya
mRNA		
Polisistronik	Tidak	Ya
Capped	Ya	Tidak
Ekor poli(A)	Ya	Tidak
Intron	Ya	Tidak
Translasi	Terpisah dari transkripsi	Bersamaan dengan transkripsi

Tabel 1. Perbedaan antara Eukariot dan Prokariot

(dikutip dari Marks, 2004)

Dasar molekuler untuk regulasi gen pada sel eukariot, terutama pada sel manusia, sekarang ini menjadi salah satu yang paling banyak dipelajari dalam biologi molekuler. Tujuan utamanya adalah untuk menemukan bagaimana gen berpartisipasi dalam mengontrol program yang terlihat pada pertumbuhan dan perkembangan sel. Regulasi ekspresi gen pada eukariot dikontrol oleh mekanisme yang kompleks, dan tidak diorganisasi di operon.⁷

Sebagai tambahan, regulasi ekspresi gen dapat terjadi pada tiga tingkat aspek genomik:

- a) Pada tingkat DNA. Misalnya, karena modifikasi kimia dari basa, dan modifikasi histon, dan modifikasi lainnya.
- b) Pada tingkat transkripsi. Misalnya, dengan melibatkan faktor transkripsi, dengan sambungan alternatif, atau tempat alternatif untuk penambahan ekor poli(A) (tempat poliadenilasi) dapat menghasilkan mRNA yang berbeda dari hnRNA tunggal. Hal ini menyebabkan sebuah gen dapat menghasilkan protein yang berlainan..
- c) Pada tingkat translasi. Sinyal dari luar tubuh sel dapat mempengaruhi langkah inisiasi. Stabilitas mRNA juga memainkan peranan. mRNA dengan waktu-paruh yang lama menghasilkan lebih banyak protein daripada mRNA yang memiliki waktu-paruh yang singkat.^{6,7}

Ada tiga faktor yang sangat penting untuk memahami ekspresi gen :

- 1) Sinyal molekuler. Banyak jenis molekul berinteraksi dengan sel, lewat protein permukaan sel atau reseptor intraseluler merangsang transduksi sinyal, sehingga sel dapat beradaptasi pada perubahan lingkungan.
- 2) Tingkat hirarki molekuler. Tingkat dimana dogma central dari biologi molekuler terlibat dalam ekspresi gen.
- 3) Mekanisme molekuler.⁷

2.2.1 REGULASI PADA TINGKAT DNA

2.2.1.1 Modifikasi kimia dari DNA

Residu sitosin pada DNA dapat mengalami metilasi untuk menghasilkan 5-metilsitosin. Metilasi ini dapat mempengaruhi ekspresi gen.^{6,7}

Pola metilasi DNA dari gene khusus berhubungan dengan status ekspresi mereka dapat diungkap oleh analisis enzim restriksi dari gen DNA dari berbagai jaringan. Pada keadaan tertentu, gen yang mengalami metilasi lebih sulit ditranskripsi daripada yang tidak mengalami metilasi. Misalnya, pada sel noneritroid gen globin mengalami metilasi lebih ekstensif daripada pada sel dimana gen ini diekspresikan.^{6,7}

Status metilasi dari gen selama perkembangan adalah indikator penting untuk mengerti diferensiasi sel.⁷

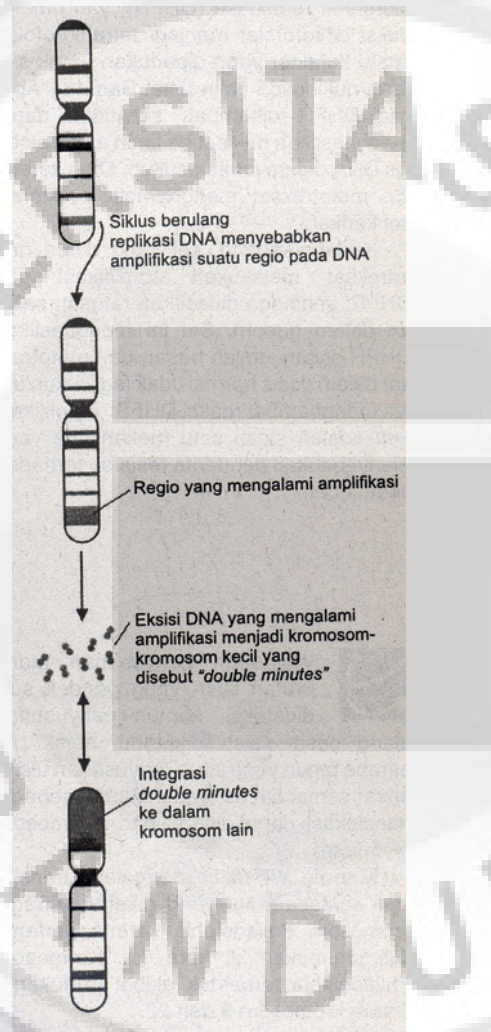
Beberapa gen mungkin dapat mengalami metilasi *denovo* pada tingkatan tertentu dalam perkembangan. Contoh terbaik dari fenomena ini adalah gen dalam kromosom X, yang secara selektif dimodifikasi dalam kromosom teraktivasi setelah tahap blastokist.⁷

2.2.1.2 Kehilangan Gen

Apabila gen mengalami delesi total atau parsial dari sel, protein fungsional tidak dapat diproduksi. Contoh ekstrim hilangnya gen terjadi selama perkembangan sel darah merah.^{6,7} Sel imatur (eritroblas) memiliki inti yang menghasilkan mRNA untuk rantai hemoglobin. Seiring dengan pematangan sel, inti dikeluarkan sehingga sel darah merah yang benar-benar matang tidak memiliki inti sehingga tidak memiliki gen dan tidak lagi dapat menghasilkan mRNA.⁶

2.2.1.3 Amplifikasi Gen

Amplifikasi gen adalah mekanisme untuk meningkatkan jumlah protein spesifik dengan membangkitkan banyak salinan gen.^{6,7}



Gambar 1. Amplifikasi gen

(dikutip dari Marks, 2004)

Pada beberapa spesies, selama stadium tertentu dalam perkembangan normal terjadi amplifikasi gen. Namun, amplifikasi di luar jadwal (*unscheduled amplification*) juga terjadi.⁶ Sebagai contoh gen memproduksi histon hadir dalam status teramplifikasi. Sebagai tambahan beberapa gen dikenal dapat diamplifikasi sebagai respon dari perubahan lingkungan.⁷

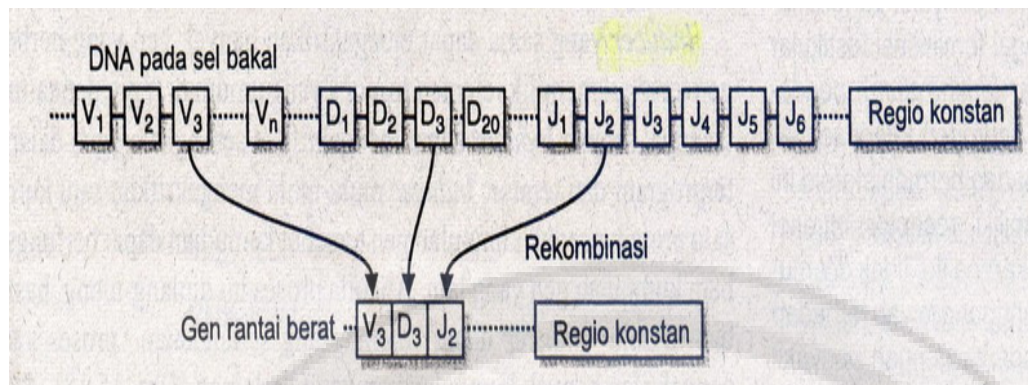
Misalnya :⁷

- a) Gen dihidrofolate reduktase (DHFR).
- b) Gen metallothionin. Gen ini memproduksi *metallothionin protecting cell* dari logam berat toksik (tembaga, raksa, zinc, dan kadmium).
- c) Gen resisten terhadap obat-obat tertentu

2.2.1.4 Penyusunan Kembali Gen

Penyusunan kembali gen ini maksudnya adalah suatu mekanisme yang segmen DNA-nya berpindah dari satu tempat ke tempat lain dalam suatu genom, dan berikatan dengan yang lain, sehingga protein yang berbeda dapat terbentuk. Peran penting dari penyusunan kembali gen ini adalah dalam pembentukan aneka ragam antibody.^{6,7}

Antibodi memiliki dua rantai ringan dan dua rantai berat, yang masing-masing mengandung regio variabel dan regio konstan. Sel B membentuk antibodi. Pada prekursor sel B, terdapat lebih dari 200 urutan V_H , 20 urutan D_H , dan urutan J_H berkumpul di regio panjang kromosom. Terjadi serangkaian proses rekombinasi yang menyatukan satu urutan V_H , satu urutan D_H , dan satu urutan J_H menjadi sebuah ekson yang mengkode regio variabel rantai berat antibodi.⁶



Gambar 2. Penyusunan ulang DNA (*DNA rearrangement*)

(dikutip dari Marks, 2004)

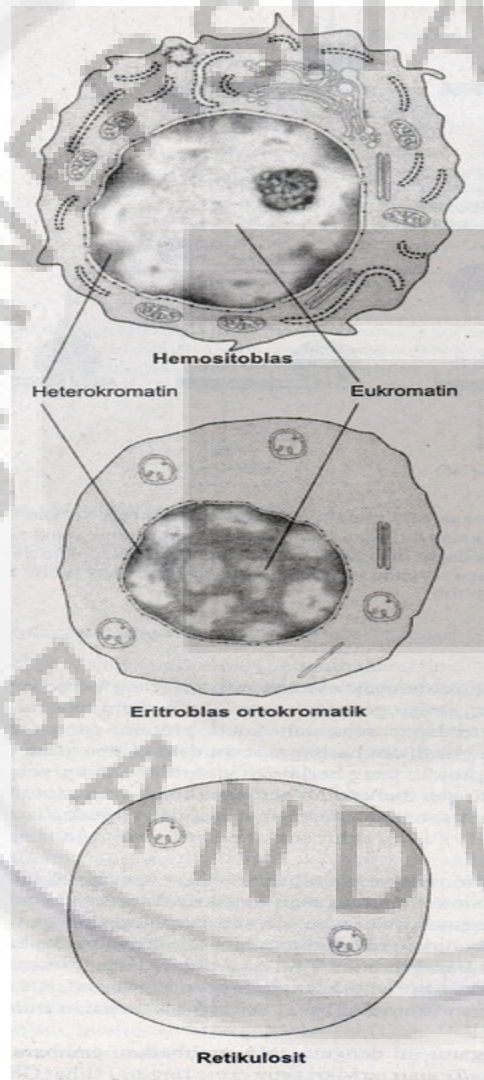
Pada tahap perkembangan selanjutnya, selama diferensiasi sel B matang, terjadi proses rekombinasi yang menyatukan urutan VDJ dengan satu dari lima elemen rantai berat. Hasil dari seluruh penyusunan ulang gen ini adalah bahwa sel B kemudian menghasilkan satu antibodi yang hanya memiliki satu regio variabel dan satu regio konstan.⁶

2.2.2 REGULASI PADA TINGKAT TRANSKRIPSI

2.2.2.1 Kondensasi Kromatin

Inti yang khas mengandung kromatin yang dipadatkan (heterokromatin) dan kromatin yang difus (eukromatin). Gen dalam heterokromatin tidak aktif, sedangkan gen yang terdapat dalam eukromatin menghasilkan mRNA. Selama perkembangan, terjadi perubahan jangka panjang dalam aktivitas gen sewaktu kromatin berubah dari bentuk difus menjadi bentuk yang dipadatkan atau sebaliknya.^{6,7}

Misalnya, selama pematangan sel darah merah, hormon eritropoietin merangsang hemositoblas untuk membelah dan berdiferensiasi menjadi eritroblas. Pada tahap ini sel mengandung sejumlah besar eukromatin dan dengan aktif membelah serta menghasilkan RNA. Seiring dengan pematangan sel, eukromatin berubah menjadi lebih padat, dan sintesis RNA menurun. Akhirnya, inti dikeluarkan dari sel.⁶

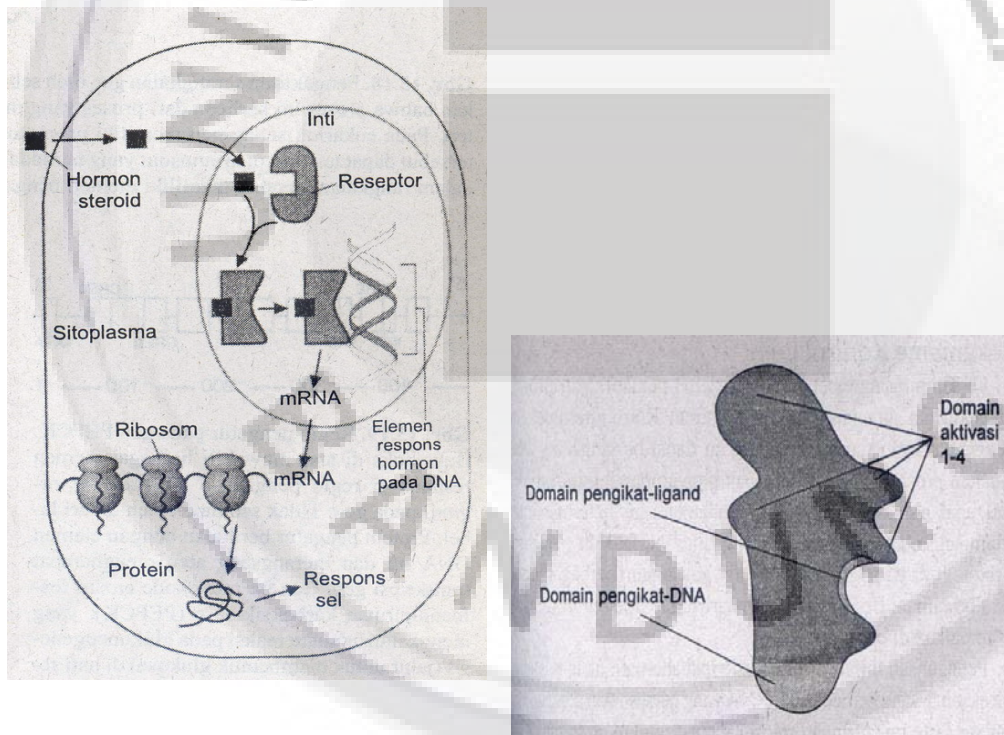


Gambar 3. Inaktivasi gen selama perkembangan sel darah merah

(dikutip dari Marks, 2004)

2.2.2.2 Pengaktifan Gen Spesifik

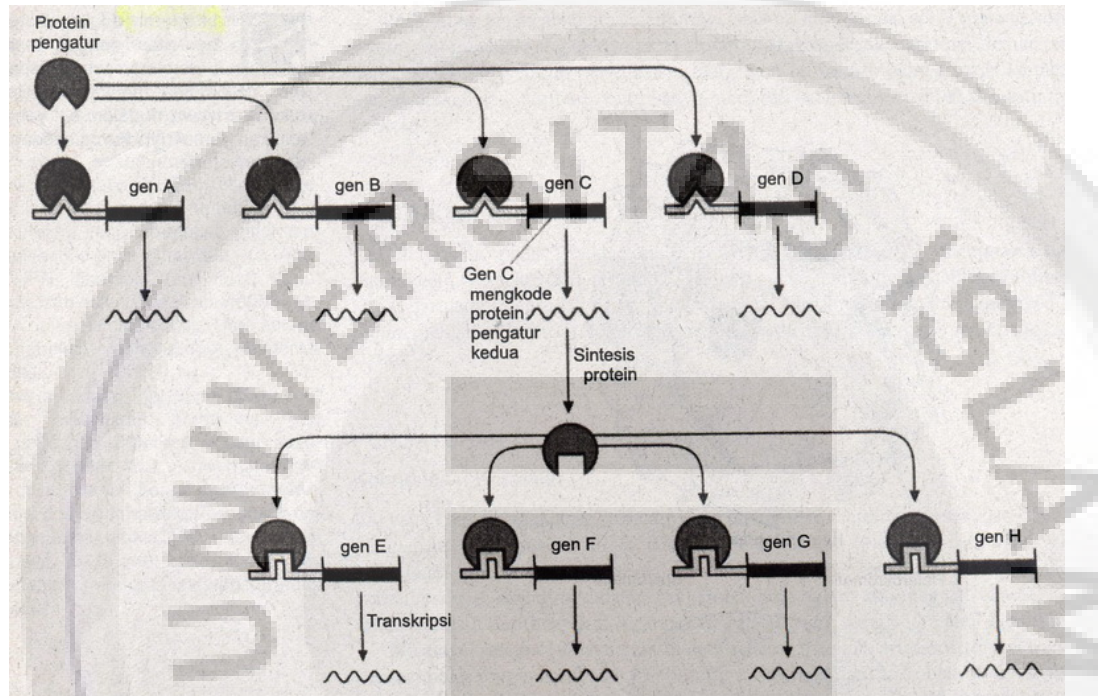
Pada sel eukariotik, gen spesifik diaktifkan dalam beberapa menit sampai jam oleh faktor regulator. Faktor regulator disini kita sebut dengan *inducer*. *Inducer* adalah suatu senyawa, seperti hormon steroid, yang masuk ke dalam sel dan berikatan dengan protein reseptor (Gbr 4). Reseptor ini juga memiliki domain yang mengikat elemen respons spesifik (elemen *sis*, yaitu, urutan DNA dalam regio pengatur suatu gen). Apabila kompleks inducer-reseptor berikatan dengan DNA, gen mungkin menjadi aktif atau pada beberapa kasus, menjadi tidak aktif. Inducer lain yang berlaku seperti hormon steroid adalah hormon tiroid, 1,25-dihidroksikolekalsiferol (bentuk aktif vitamin D), dan asam retinoat (suatu bentuk vitamin A).^{6,7}



Gambar 4.(kiri) Kerja suatu *inducer* pada sel mamalia (dikutip dari Marks, 2004)

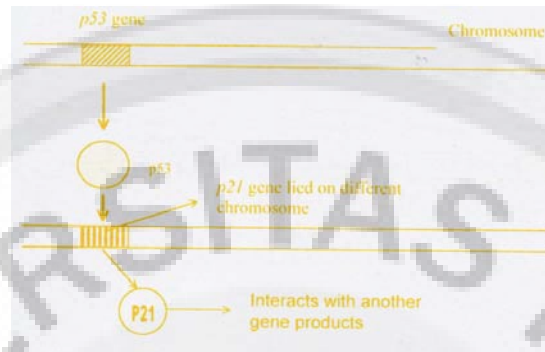
Gambar 5.(kanan) Protein yang mengatur transkripsi (dikutip dari Murray, 2003)⁸

Hormon polipeptida dan *growth factor* (faktor pertumbuhan) juga dapat mengatur ekspresi gen, dengan cara senyawa tersebut bereaksi dengan reseptor yang terletak di permukaan sel, merangsang reaksi yang menghasilkan *second messenger* di dalam sel yang akhirnya mengaktifkan gen.^{6,7}



Gambar 6. Pengaktifan serangkaian gen oleh sebuah *inducer*

(dikutip dari Marks, 2004)



Gambar 7. Regulasi gen pada kromosom berbeda

(dikutip dari Shahib, 2002)

2.2.3 REGULASI PASCA-TRANSKRIPSI

Pengaturan dapat terjadi selama pengolahan transkrip primer (hnRNA) dan selama transpor mRNA dari inti ke sitoplasma.⁶

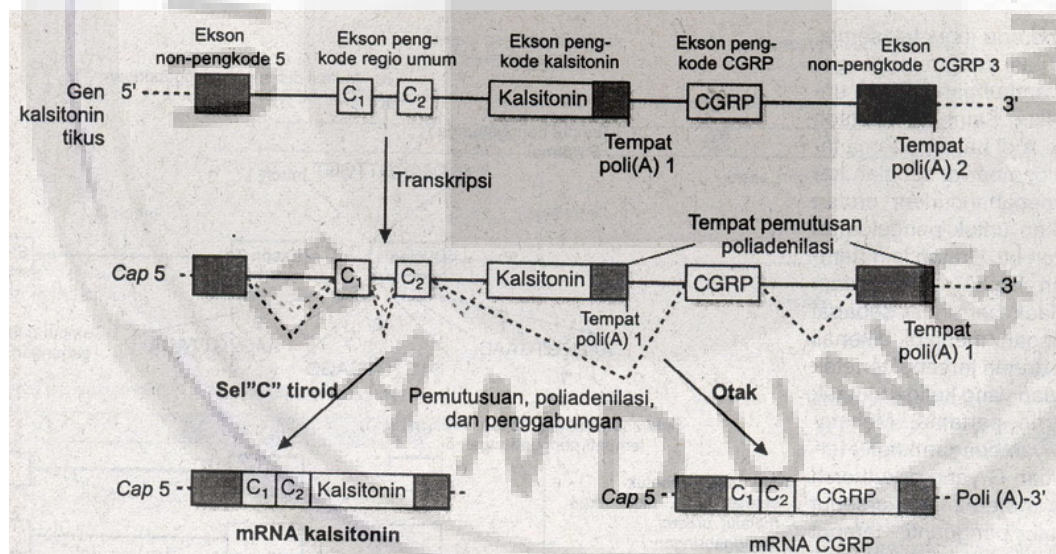
2.2.3.1 Penggunaan Penyambungan Alternatif dan tempat Poliadenilasi

Pengolahan transkrip primer terdiri dari penambahan cap di ujung-5', pengeluaran intron, dan penambahan ekor poli(A) ke ujung-3' (poliadenilasi) untuk menghasilkan mRNA matang.^{6,9,10}

Pada keadaan tertentu, penggunaan penyambungan alternatif (*alternative splicing*) dan tempat poliadenilasi menyebabkan satu gen menghasilkan protein yang berbeda. Misalnya, pada sel parafolikel kelenjar tiroid, gen kalsitonin menghasilkan sebuah mRNA yang mengkode pembentukan kalsitonin. Di

otak, gen yang sama digabungkan dengan cara berbeda dan menggunakan tempat poliadenilasi yang berbeda, sehingga hasilnya adalah protein yang berperan dalam indera pengecap (Gambar 8).^{6,7,11,12,13,14,15}

Selain mengalami penyusunan ulang, gen yang mengkode antibodi juga diatur oleh perubahan dalam penyambungan dan poliadenilasi.^{6,7} Pada stadium awal perkembangan, limfosit pra-B menghasilkan antibodi IgM yang terikat ke membran sel. Antibodi ini dihasilkan dari mRNA yang mengandung ekson yang mengkode pembentukan regio hidrofobik di terminal C- protein. Regio hidrofobik ini melekatkan antibodi IgM ke membran sel. Kemudian, selama diferensiasi sel penghasil-antibodi, digunakan tempat poliadenilasi yang lain sehingga ekson hidrofobik tersebut dikeluarkan dari transkrip. Dihasilkan protein yang lebih pendek (IgD) yang tidak lagi melekat ke membran sel, tetapi disekresikan dari sel.⁶



Gambar 8. Penyambungan alternatif pada gen kalsitonin

(dikutip dari Marks, 2004)

2.2.3.2 Penyuntingan RNA

Pada beberapa keadaan, RNA mengalami perubahan ("disunting") setelah transkripsi. Pada semua jaringan urutan gen adalah sama. Namun, mRNA yang ditranskripsikan dari gen tersebut berbeda. Walaupun belum sepenuhnya dipahami, tampaknya mekanisme yang digunakan melibatkan perubahan sebuah basa atau penambahan atau pengurangan sebuah nukleotida setelah transkripsi disintesis.⁶

Salah satu contoh penyuntingan RNA terjadi dalam pembentukan apoprotein B (apoB) yang disintesis di sel hati dan usus dan berfungsi sebagai komponen lipoprotein yang dihasilkan oleh jaringan tersebut.⁶

2.2.3.3 Transpor mRNA

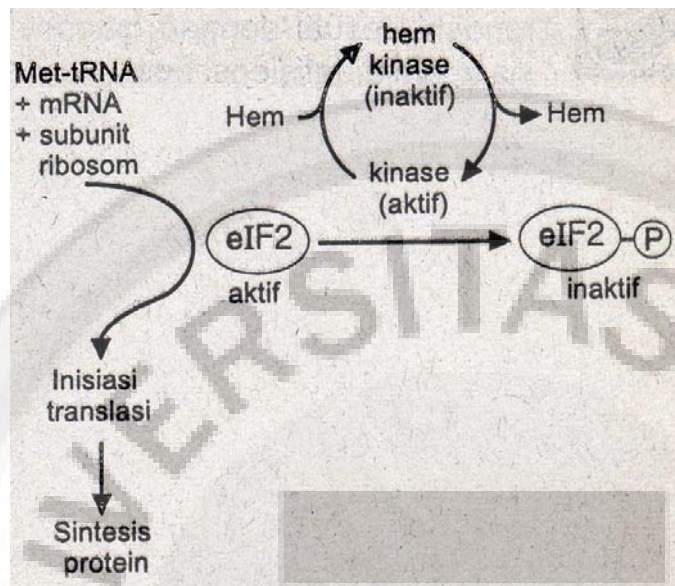
Pada eukariot, mRNA harus berpindah dari inti melalui pori-pori inti ke sitoplasma agar dapat ditranslasikan. Nuklease menguraikan mRNA, mencegah pembentukan protein yang dikode oleh mRNA. Selama transportasi, mRNA terikat ke protein yang membantu mencegah penguraiannya.⁶

2.2.4 REGULASI PADA TINGKAT TRANSLASI

Sebagian besar kontrol translasional eukariotik mempengaruhi sintesis protein. Faktor inisiasi untuk translasi, terutama faktor inisiasi eukariotik 2 (eIF2) merupakan pusat mekanisme pengatur ini. Kerja eIF2 ini dapat dihambat oleh fosforilasi. Contoh regulasi pada tingkat translasi ini adalah sintesis globin.^{6,7}

Retikulosit yang tidak memiliki inti, oleh karena itu tidak memiliki DNA untuk ditranskripsi, harus mengatur sintesis globin di tingkat translasi. Globin dihasilkan apabila kadar hem di dalam sel tinggi, tetapi tidak dihasilkan apabila kadar hem tersebut rendah. Hem bekerja dengan mencegah fosforilasi eIF2. Kinase yang menyebabkan fosforilasi eIF2 berada dalam keadaan inaktif apabila berikatan dengan hem. Dengan demikian apabila kadar hem tinggi, eIF2 tidak mengalami fosforilasi dan menyebabkan inisiasi sintesis globin. Sewaktu kadar hem di dalam sel menurun, eIF2 mengalami fosforilasi dan menjadi tidak aktif.⁶

mRNA tertentu memiliki lengkung tajam di ujung-5' yang dapat mengikat protein yang menghambat inisiasi translasi. Misalnya, feritin, protein yang berperan dalam penyimpanan besi di dalam sel, disintesis apabila kadar besi meningkat. mRNA untuk feritin memiliki lengkung tajam dekat ujung-5'nya yang mengikat suatu protein pengatur apabila kadar besi rendah. Apabila protein ini berikatan dengan mRNA, translasi tidak terjadi. Apabila kadar besi meningkat, besi berikatan dengan protein tersebut sehingga bentuk protein berubah dan tidak lagi berikatan dengan mRNA feritin. Oleh karena itu, terjadi translasi mRNA dan dihasilkan feritin.⁶



Gambar 9. Pengaturan aktivitas eIF2 oleh hem

(dikutip dari Marks, 2004)

2.2.5 REGULASI PASCA-TRANSLASI

Perubahan modifikasi pascatranslasi terjadi pada struktur protein setelah proses translasi selesai dan dilepaskan menjadi polipeptida dari ribosom.⁷

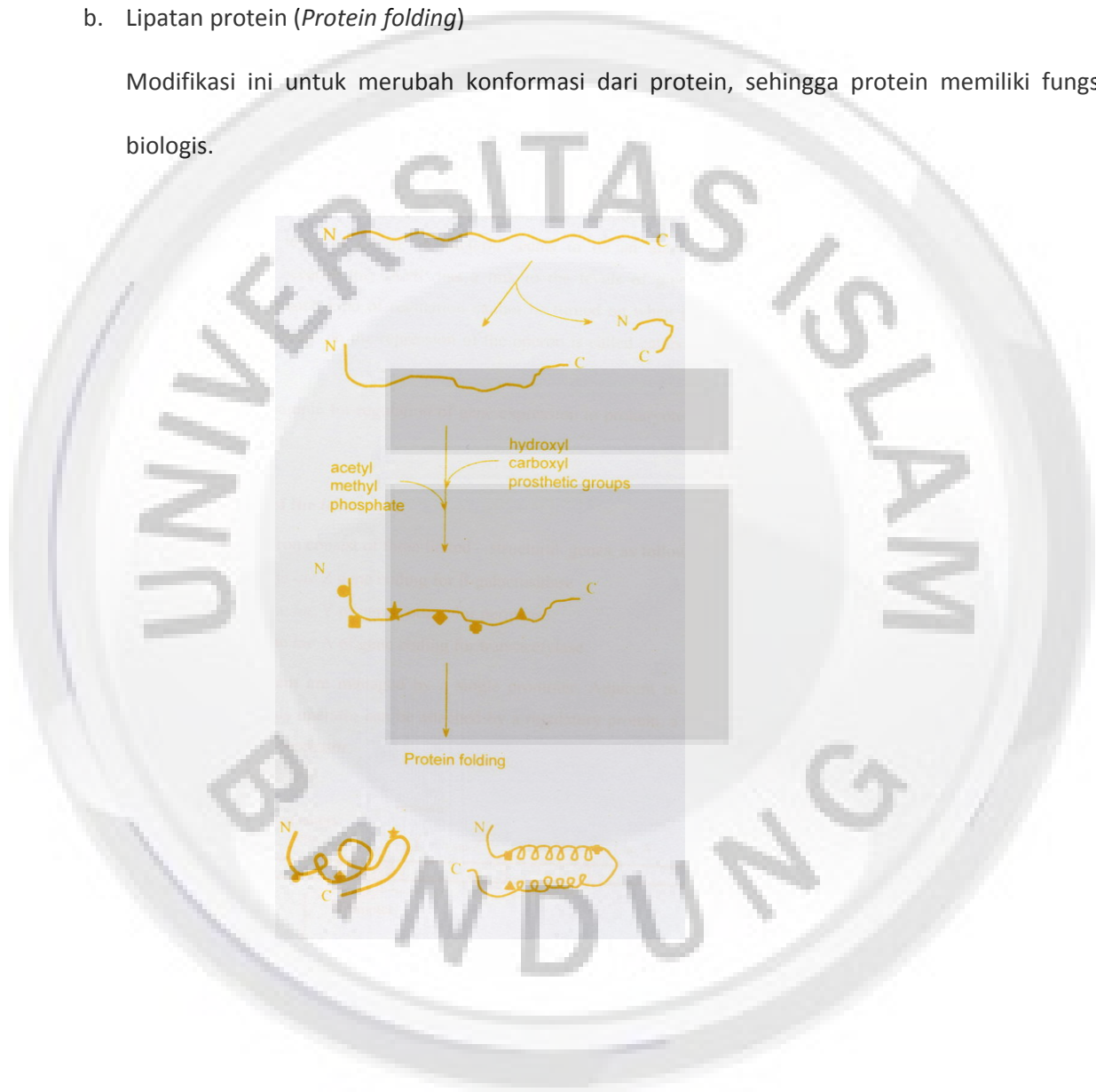
Modifikasi dapat berasal dari dua kelompok:⁷

- a. Modifikasi kimia

Modifikasi sederhana seperti penambahan astil, metil, fosfat, hidroksil, karboksil, dan gugus prostetik. Modifikasi lain adalah penambahan molekul besar seperti karbohidrat dan asam lemak rantai panjang sampai protein.

b. Lipatan protein (*Protein folding*)

Modifikasi ini untuk merubah konformasi dari protein, sehingga protein memiliki fungsi biologis.



Gambar 10. Modifikasi protein

(dikutip dari Shahib, 2002)

BAB III

KESIMPULAN

Ekspresi gen diatur oleh mekanisme yang rumit. Gen eukariotik tidak terorganisasi menjadi operon. Namun, masing-masing gen untuk sebuah rantai polipeptida dikontrol oleh promotornya sendiri. Pengaturan ekspresi gen terjadi di tingkat DNA oleh modifikasi kimia asam-basa, oleh hilangnya atau amplifikasi gen, dan oleh penyusunan ulang (*rearrangement*) gen. Pengaturan juga terjadi di tingkat transkripsi, selama pengolahan RNA, atau selama transpor RNA dari inti ke sitoplasma. Mekanisme pengatur tambahan beroperasi di dalam sitoplasma pada tingkat translasi.

Untuk suatu gen spesifik, pengaturan dapat terjadi secara bersamaan di berbagai tingkat, dan banyak faktor bekerja secara bersamaan untuk merangsang atau menghambat ekspresi suatu gen.

Cepatnya perkembangan ilmu genetika membuka kesempatan untuk ilmu gizi dan disiplin ilmu lainnya untuk mempelajarinya. Fokusnya terhadap dasar molekuler dari suatu penyakit, agar dapat diketahui cara terapinya. Karena genetika terkait dengan kesehatan, medis, farmakologis, dan terapi nutrisi akan lebih disesuaikan dengan genotip dari tiap individu. Nutrisi akan menjadi kunci untuk mencegah atau meredakan ekspresi dari suatu penyakit dari individu yang rentan. Nutrisi juga akan menjadi kunci untuk meningkatkan kualitas hidup untuk mereka yang penyakitnya telah berkembang, karena zat gizi yang spesifik dapat digunakan untuk mengubah hasil biokimiawi. Oleh karena itu para ahli kesehatan atau nutrisi harus mempunyai dasar yang kuat dalam genetika.

DAFTAR PUSTAKA

1. Shils, ME. & Olson, JA. 1999. *Modern Nutrition in Health and Disease*. Maryland : Lippincott Williams and Wilkins.
2. Dorland, W.A. Newman. 2002. *Kamus Kedokteran Dorland, E/29*. Jakarta : Buku Kedokteran EGC.
3. Whitney, E. & Rolfes, SR. 2005. Protein: Amino Acids. Dalam *Understanding Nutrition*. Belmont : Wadsworth Thomson Learning, Inc.
4. DeBusk, R.M. 2004. Introduction to Nutritional Genomics. Dalam Mahan, LK. & Escott-Stump, S. Dalam *Krause's Food, Nutrition, & Diet Therapy*. Philadelphia : Elsevier Marieb
5. Marks, D.B. 2004. Pengaturan Ekspresi Gen. Dalam *Biokimia Kedokteran Dasar*. Jakarta : Buku Kedokteran EGC
6. Shahib, N. 2002. *Genetic Information*. Bandung : Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran
7. Murray, R.K. 2003. Regulasi Ekspresi Gen. Dalam *Biokimia Harper*. Jakarta : Buku Kedokteran EGC
9. Landry, J.R., Mager, D.L., Wilhelm, B.T. (2003) Complex controls: the role of alternative promoters in mammalian genomes *Trends Genet.*, **19**, 640–648
10. Zhang, T., Haws, P., Wu, Q. (2004) Multiple variable first exons: a mechanism for cell- and tissue-specific gene regulation *Genome Res.*, **14**, 79–89
11. Stamm, S., Ben-Ari, S., Rafalska, I., Tang, Y., Zhang, Z., Toiber, D., Thanaraj, T.A., Soreq, H. (2005) Function of alternative splicing *Gene*, **344**, 1–20

12. Kriventseva, E.V., Koch, I., Apweiler, R., Vingron, M., Bork, P., Gelfand, M.S., Sunyaev, S. (2003) Increase of functional diversity by alternative splicing *Trends Genet.*, **19**, 124–128
13. Maniatis, T. and Tasic, B. (2002) Alternative pre-mRNA splicing and proteome expansion in metazoans *Nature*, **418**, 236–243
14. Hastings, M.L. and Krainer, A.R. (2001) Pre-mRNA splicing in the new millennium *Curr. Opin. Cell Biol.*, **13**, 302–309
15. Smith, C.W. and Valcarcel, J. (2000) Alternative pre-mRNA splicing: the logic of combinatorial control *Trends Biochem. Sci.*, **25**, 381–388

