Mekanisme Molekuler Probiotik dalam Modulasi Fungsi Barrier Usus dan Respons Imun: *A Systematic Literature Review*

Nurfadillah Salam[1], Aufa Hudzhaifah[2], Racmawati[3]
[1]Pendidikan Biologi/Universitas Negeri Makassar
Alamat e-mail: [1]nurfadillahsalam28@gmail.com,
[2]aufahudzhaifah.250033301008@unm.ac.id, [3]racmawaty@unm.ac.id

ABSTRACT

This study reviews the molecular mechanisms of probiotics in maintaining intestinal barrier function and regulating inflammation through a Systematic Literature Review of 21 selected articles from the Scopus database (2023–2026). The findings show that probiotics strengthen intestinal barrier integrity by modulating the TLR–NF-κB–MAPK pathway, increasing tight junction protein expression, regulating mitochondrial apoptosis, and influencing SCFA metabolism, bile acids, and the Akt/mTOR pathway. Evidence from in vitro, in vivo, and multi-omics studies supports the protective role of probiotics against intestinal inflammation. Overall, probiotics demonstrate strong potential as microbiome-based therapeutic agents, although further clinical validation is still required.

***Keywords**: probiotics, intestinal barrier, gene expression, molecular signaling pathways, systematic literature review.*

ABSTRAK

Penelitian ini mengkaji mekanisme molekuler probiotik dalam mempertahankan fungsi barrier usus dan mengatur peradangan melalui pendekatan Systematic Literature Review terhadap 21 artikel terpilih dari basis data Scopus periode 2023–2026. Hasil kajian menunjukkan bahwa probiotik mampu memperkuat integritas barrier usus dengan memodulasi jalur TLR–NF-κB–MAPK, meningkatkan ekspresi protein tight junction, mengatur apoptosis mitokondria, serta memengaruhi metabolisme SCFA, asam empedu, dan jalur Akt/mTOR. Bukti dari studi in vitro, in vivo, dan multi-omics mendukung peran protektif probiotik terhadap inflamasi usus. Secara keseluruhan, probiotik menunjukkan potensi yang kuat sebagai agen terapi berbasis mikrobioma, meskipun masih diperlukan validasi klinis lebih lanjut.

Kata kunci: probiotik, intestinal barrier, ekspresi gen, jalur sinyal molekuler, systematic literature review.

A. Pendahuluan

Saluran gastrointestinal merupakan sistem biologis kompleks yang berperan dalam pencernaan, regulasi imun, dan metabolisme untuk menjaga homeostasis tubuh. Stabilitas sistem ini dipengaruhi oleh barrier usus yang terdiri atas lapisan mukus, sel epitel dengan tight junction, sel imun, dan mikrobiota

komensal yang berfungsi menyaring nutrien sekaligus mencegah masuknya patogen dan molekul proinflamasi. Gangguan integritas barrier usus atau "leaky gut" berkontribusi terhadap berbagai penyakit kronis seperti penyakit inflamasi usus, autoimun, sindrom metabolik, alergi, dan gangguan neuroinflamasi.

Integritas barrier usus dipengaruhi oleh regulasi protein tight junction seperti occludin, claudin, dan ZO-1/ZO-2 melalui berbagai jalur sinyal intraseluler. Ketidakseimbangan jalur tersebut dapat meningkatkan permeabilitas epitel dan memicu produksi sitokin proinflamasi, sehingga modulasi molekuler menjadi strategi penting dalam menjaga fungsi barrier usus dan mengendalikan inflamasi kronis. Probiotik merupakan intervensi biologis potensial yang mampu memberikan manfaat kesehatan melalui modulasi fungsi barrier dan respons imun. Namun, perbedaan strain probiotik, desain penelitian, heterogenitas subjek, serta berkembangnya teknologi omics menghasilkan data yang kompleks sehingga diperlukan sintesis literatur yang terstruktur untuk memahami pola regulasi gen dan jalur sinyal yang konsisten.

Periode publikasi terbaru, khususnya tahun 2023 hingga 2026, menunjukkan peningkatan signifikan dalam penelitian berbasis molekuler mengenai interaksi probiotik dan inang. Namun demikian, hingga saat ini belum terdapat telaah sistematis yang secara khusus memfokuskan pada sintesis bukti terkini mengenai bagaimana probiotik memodulasi ekspresi gen serta jalur sinyal molekuler yang berperan dalam mempertahankan integritas barrier usus dan regulasi inflamasi.

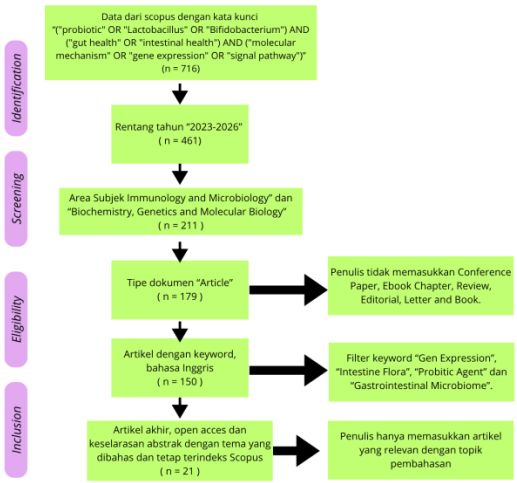
Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini bertujuan untuk melakukan *systematic literature review* terhadap artikel-artikel ilmiah yang terindeks dalam basis data Scopus pada periode 2023–2026 guna menjawab pertanyaan penelitian: Bagaimana probiotik memodulasi ekspresi gen dan jalur sinyal molekuler yang berperan dalam integritas barrier usus dan respon imun? Dengan sintesis yang komprehensif terhadap literatur terkini, artikel ini diharapkan dapat memberikan kontribusi konseptual dan praktis dalam memperjelas

kerangka mekanistik probiotik sebagai agen imunomodulator dan pelindung barrier usus.

B. Metode Penelitian

Metode penelitian menggunakan *Sistematic Literature Review* (SLR). SLR merupakan pendekatan yang lugas dan metodis untuk mengumpulkan, menganalisis, dan meringkas semua penelitian terkait subjek tertentu. SLR menekankan pada subjektivitas dengan merinci prosedur pencarian dan seleksi literatur serta melakukan analisis terinci dan transparan (Wada et al., 2023).

Langkah-langkah dalam Tinjauan Literatur (Ncube & Ngulube, 2025) yaitu: Pemetaan teori utama, analisis kritikal, visualisasi kerangka teoritis, dan diagram alur yang menghubungkan teori, variabel dan konteks penelitian. Studi ini menggunakan pendekatan PRISMA. Pendekatan ini berfokus pada bagaimana penulis mampu menjamin pelaporan yang menyeluruh dan transparan untuk semua jenis penelitian (Page et al., 2021). Proses pembuatan PRISMA terdiri dari empat langkah yaitu: Identification, *Screening*, *Eligibility* dengan memilih makalah yang akan dijadikan dasar tinjauan pustaka, dan *Inclusion* (mengolaborasi dan menyajikan hasil).



Gambar 1. Tahapan PRISMA

Pada Februari 2026, pencarian data dari Scopus dilakukan dengan kata kunci "("probiotic" OR "Lactobacillus" OR "Bifidobacterium") AND ("gut health" OR "intestinal health") AND ("molecular mechanism" OR "gene expression" OR "signal pathway")". Sebanyak 716 dokumen ditemukan selama pencarian; 93 artikel akhirnya ditemukan setelah beberapa kendala. Setelah pemetaan 93 artikel Scopus, inklusi ditentukan menggunakan tahun publikasi "2023-2026" dan tingkat publikasi artikel "final", area subjek "Immunology and Microbiology" dan "Biochemistry, Genetics and Molecular Biology" tipe

dokumen “article”, Filter keyword “Gen Expression”, “Intestine Flora”, “Probitic Agent” dan “Gastrointestinal Microbiome”. Setelah 93 artikel ditemukan menggunakan parameter pencarian jurnal, artikel-artikel tersebut dipilih untuk diikutsertakan berdasarkan judul, abstrak, dan kata kunci yang membahas spesies probiotik pada usus manusia. Sistem analisis matriks kemudian digunakan untuk memeriksa tujuh belas makalah relevan yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Setelah pengumpulan data dilakukan analisis VosViewer dan mekanisme molekuler probiotik dalam modulasi fungsi barier usus dan respon imun.

Berikut ini hasil review 2 artikel dari 21 artikel yang termasuk dalam review artikel ini.

NO	JUDUL, NAMA PENULIS, TAHUN TERBIT	TUJUAN PENELITIAN	METODE PENELITIAN	HASIL PENELITIAN	KELEBIHAN DAN KEKURANGAN PENELITIAN
1	*Cobalamin-mediated protection of Faecalibacterium duncaniae against oxidative stress: Insights from proteomic and membrane fatty acid profiles* Maria Alejandra de Angel Fontalvo a , Simon M´enard a , Rime Chebbo a , Jasmina Vidic a , Alban Amoros a , Christine P´echoux b , Lydie Oliveira Correia a , S´ebastien Dupont c , Florence Dubois-	Menganalisis peran cobalamin dalam meningkatkan ketahanan *F. duncaniae* terhadap stres oksidatif. Mengidentifikasi perubahan profil protein (proteomik) akibat perlakuan oksidatif. Mengevaluasi perubahan komposisi asam lemak membran sebagai mekanisme adaptasi sel. Mengungkap mekanisme molekuler yang	Jenis penelitian: Eksperimental laboratorium Pendekatan: Proteomik kuantitatif + analisis lipid membran Strain bakteri: *Faecalibacterium duncaniae* strain A2-165 Model penelitian: Kultur bakteri *in vitro* dengan induksi stres oksidatif Perlakuan utama: Paparan oksigen ± suplementasi cobalamin Teknik analisis: LC-MS/MS proteomics, analisis fatty acid membrane, analisis pertumbuhan bakteri Parameter utama:	Hasil utama menunjukkan bahwa suplementasi cobalamin memberikan efek protektif signifikan terhadap *F. duncaniae* melalui beberapa mekanisme: 1. Perubahan profil proteomik Terjadi peningkatan ekspresi protein yang berperan dalam sistem antioksidan dan metabolisme redoks. Aktivasi protein yang menjaga keseimbangan energi sel selama stres oksidatif. 2. Modifikasi komposisi asam lemak membran Membran menjadi lebih stabil terhadap kerusakan oksidatif. Adaptasi lipid membantu mempertahankan integritas sel. 3. Peningkatan viabilitas bakteri	Kelebihan: • Menggunakan pendekatan multi-omics (proteomik + lipidomics). • Memberikan penjelasan molekuler, bukan hanya fenomenologis. • Relevan terhadap pengembangan probiotik generasi baru. • Menghubungkan nutrisi mikroba (vitamin B12) dengan ketahanan oksidatif. • Data mendukung mekanisme adaptasi membran sebagai strategi survival bakteri anaerob. Kekurangan: • Model masih terbatas pada sistem *in vitro* sehingga belum merepresentasikan kondisi kompleks usus manusia. • Tidak mengevaluasi interaksi dengan sel epitel usus atau sistem imun host.

	Brissonnet a , Laurent Beney c , Bonastre Oliete c , Jean-Marc Chatel a , Sandrine Auger 2026.	mendasari respons protektif terhadap ROS.	Viabilitas sel, ekspresi protein stres, komposisi lipid membran	Kultur dengan cobalamin menunjukkan survival rate lebih tinggi dibanding kontrol. 4. Adaptasi metabolik Cobalamin berfungsi sebagai kofaktor penting dalam reaksi metabolisme yang menjaga homeostasis redoks.	• Jalur sinyal belum diverifikasi menggunakan pendekatan genetik (misalnya knockout gene). • Tidak mengukur langsung efek imunomodulator pada host.
2	*RNA sequencing reveals stable reference genes for reverse transcription quantitative PCR monitoring of Lactiplantibacillus plantarum in fermented milk* yang ditulis oleh para peneliti bidang mikrobiologi pangan dan biologi molekuler. Linghui Kong, Qing He, Qingshou Yao,	mengidentifikasi gen referensi yang paling stabil menggunakan pendekatan RNA sequencing (RNA-seq) sehingga dapat meningkatkan validitas kuantifikasi ekspresi gen probiotik selama fermentasi susu.	Penelitian ini menggunakan pendekatan eksperimental molekuler dengan model fermentasi susu (*fermented milk model*) yang diinokulasi menggunakan strain *Lactiplantibacillus plantarum*. Analisis dilakukan melalui teknologi RNA sequencing untuk memperoleh profil transkriptom global bakteri pada berbagai tahap fermentasi, kemudian dilanjutkan	RNA-seq berhasil mengidentifikasi sejumlah gen referensi dengan tingkat stabilitas ekspresi yang tinggi sepanjang proses fermentasi susu, yang lebih konsisten dibandingkan gen referensi konvensional yang sering digunakan sebelumnya. Validasi RT-qPCR memperlihatkan bahwa penggunaan gen referensi terpilih meningkatkan akurasi normalisasi ekspresi gen target pada *L. plantarum*. Outcome utama penelitian ini adalah tersedianya panel gen referensi yang reliabel untuk pemantauan dinamika ekspresi gen probiotik selama	**Kelebihan:** penggunaan pendekatan transkriptomik berbasis RNA sequencing yang memberikan cakupan analisis global, integrasi metode bioinformatika dan validasi eksperimental RT-qPCR, serta kontribusi praktis bagi standardisasi analisis molekuler probiotik dalam industri pangan fermentasi. Selain itu, penelitian ini menyediakan dasar metodologis yang kuat untuk studi ekspresi gen probiotik pada sistem pangan nyata, bukan hanya kultur laboratorium. **Kekurangan:** model yang masih terbatas pada satu jenis matriks pangan (susu

	and Jiayang Qin 2026		dengan validasi menggunakan RT-qPCR. Jalur biologis yang teridentifikasi terutama berkaitan dengan jalur metabolisme inti bakteri, seperti translational machinery pathway, metabolisme karbohidrat fermentatif, serta regulasi respons adaptasi terhadap stres lingkungan fermentasi.	fermentasi pangan, sehingga memungkinkan evaluasi fungsi metabolik dan aktivitas probiotik secara lebih presisi. Secara biologis, stabilitas ekspresi gen tersebut menunjukkan bahwa bakteri mempertahankan fungsi metabolisme inti meskipun mengalami perubahan lingkungan fermentasi, yang mencerminkan mekanisme adaptasi transkripsional terhadap stres nutrisi dan asidifikasi medium.	fermentasi), tidak mengevaluasi interaksi bakteri dengan mikrobiota lain atau sel inang usus, serta belum mengaitkan perubahan ekspresi gen secara langsung dengan outcome fisiologis atau efek imunologis pada host.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Jalur molekuler utama yang dimodulasi probiotik menjadi fokus penting dalam memahami mekanisme probiotik dalam menjaga kesehatan usus dan homeostasis inang. Salah satu probiotik yang banyak diteliti adalah Lactiplantibacillus plantarum, yang diketahui berperan melalui produksi metabolit bioaktif, modulasi mikrobiota usus, serta regulasi ekspresi gen yang berkaitan dengan integritas epitel dan respons imun. Oleh karena itu, pendekatan molekuler seperti RNA sequencing dan analisis RT-qPCR dengan reference gene yang stabil menjadi dasar penting untuk menghasilkan interpretasi yang akurat terhadap mekanisme probiotik dalam memodulasi fungsi barrier usus (Kong, 2026).

Jalur molekuler utama yang dimodulasi probiotik sebagaimana disintesis dari kumpulan artikel yang direview menunjukkan bahwa efek probiotik bersifat multidimensional dan melibatkan interaksi kompleks antara genom bakteri, metabolit yang dihasilkan, serta sistem sinyal seluler inang (He et al., 2025). Salah satu jalur yang paling konsisten dilaporkan adalah aktivasi Toll-like receptors (TLRs), khususnya TLR2 dan TLR4, yang berperan sebagai sensor awal komponen mikroba pada sel epitel maupun sel imun. Studi mengenai *Bacillus subtilis* menunjukkan bahwa induksi ekspresi human beta-defensin-2 (hBD-2) bergantung pada aktivasi TLR2 yang kemudian memicu jalur NF-κB dan MAPK (p38, ERK, dan JNK) (Ju et al., 2025). Penghambatan TLR2 atau NF-κB secara signifikan menurunkan ekspresi hBD-2, mengindikasikan bahwa jalur ini merupakan mediator utama efek imunomodulator probiotik.

Selain itu, gangguan integritas lapisan spora *Bacillus subtilis* meningkatkan ekspresi TLR4 pada makrofag dan mengaktivasi jalur MyD88–IRAK1–NF-κB2 yang berujung pada peningkatan produksi sitokin proinflamasi seperti IL-1β, IL-6, IL-8, dan TNF-α (Liao et al., 2025). Dengan demikian, poros TLR–NF-κB–MAPK merupakan pusat regulasi imun bawaan yang dimodulasi probiotik untuk mengendalikan respons inflamasi dan meningkatkan pertahanan mukosa.

Selain jalur imun bawaan, penguatan fungsi barrier epitel usus

merupakan target molekuler sentral probiotik. Pada penelitian yang dilakukan oleh H. Kim et al (2025), *Lactobacillus helveticus HY7804* meningkatkan ekspresi gen yang terkait dengan oksidasi asam lemak, menurunkan ekspresi gen yang terkait dengan apoptosis, menyelamatkan ekspresi gen yang terkait dengan *tight junction* dan menekan ekspresi sitokin pro-inflamasi dan pensinyalan TLR4/MyD88/NF-κB di usus sehingga cocok untuk meningkatkan kesehatan usus.

Pada penelitian *Bifidobacterium adolescentis*, suplementasi probiotik meningkatkan ekspresi protein tight junction seperti ZO-1 dan Claudin-1 serta memperbaiki integritas epitel usus (Zhao et al., 2025). Perbaikan ini berkaitan dengan modulasi metabolisme arginin dan regulasi nitric oxide melalui peningkatan ekspresi gen Otc, Ugt1a1, dan Ces1d, yang berkontribusi terhadap proliferasi dan homeostasis sel epitel (Zhao et al., 2025). Temuan serupa dilaporkan pada model inflamasi yang diinduksi LPS, di mana ferulic acid dan N-feruloylserotonin meningkatkan ekspresi occludin, ZO-1, dan claudin, sehingga menurunkan permeabilitas usus dan mencegah kondisi "*leaky gut*" (Hu et al., 2025). Lebih lanjut, extracellular vesicles dari *Lactiplantibacillus plantarum* terbukti meningkatkan ekspresi ZO-1, Occludin, dan E-cadherin serta menurunkan tingkat apoptosis epitel secara dose-dependent (bergantung dosis) pada model kolitis (Wu et al., 2025). Secara molekuler, efek ini menunjukkan bahwa probiotik memodulasi stabilitas kompleks tight junction melalui regulasi transkripsi dan sinyal seluler yang menjaga integritas struktur epitel.

Regulasi apoptosis intrinsik juga merupakan jalur penting yang dimodulasi probiotik. Pada model DSS-colitis, target molekuler seperti mitochondrial permeability transition pore (mPTP), cytochrome C, caspase-9, dan caspase-3 dianalisis sebagai komponen jalur apoptosis mitokondria. Extracellular vesicles probiotik mampu menurunkan pelepasan cytochrome C dan menghambat aktivasi kaspase, sehingga mengurangi apoptosis sel epitel dan mempertahankan viabilitas mukosa. Mekanisme ini memperlihatkan bahwa probiotik tidak hanya memperbaiki struktur barrier secara pasif, tetapi secara aktif

mengintervensi jalur kematian sel untuk mempertahankan fungsi epitel.

Produksi dan sensing *short-chain fatty acids* (SCFA) juga menjadi jalur molekuler sentral. Analisis genomik terhadap genus *Faecalibacterium* mengidentifikasi keberadaan jalur butyryl-CoA:acetate CoA transferase sebagai mekanisme utama produksi butirat (Sabater et al., 2026). Butirat yang dihasilkan kemudian mengaktivasi reseptor SCFA seperti GPR41 dan GPR43 pada sel epitel usus serta berkontribusi pada inhibisi aktivasi NF-κB dan penurunan sitokin proinflamasi . Pada model inflamasi LPS, peningkatan SCFA berkorelasi dengan penurunan TNF-α, IL-6, dan IL-1β serta perbaikan struktur mukosa . Jalur SCFA–reseptor–antiinflamasi ini menegaskan bahwa metabolit mikroba berfungsi sebagai mediator molekuler antara mikrobiota dan sistem imun inang.

Selain modulasi inflamasi dan barrier, probiotik juga memengaruhi jalur metabolisme sistemik. Studi mengenai *Lactobacillus rhamnosus* JY02 pada model atrofi otot menunjukkan aktivasi jalur Akt/mTOR dan penurunan ekspresi gen atrogenik MuRF1 serta Atrogin-1 . Aktivasi Akt/mTOR meningkatkan sintesis protein dan mempertahankan massa otot, baik pada model sel maupun hewan . Temuan ini memperluas cakupan modulasi molekuler probiotik dari sistem gastrointestinal menuju regulasi anabolisme jaringan perifer.

Jalur metabolisme asam empedu juga teridentifikasi sebagai mekanisme molekuler penting, terutama dalam konteks resistensi antibiotik. Penelitian *Bifidobacterium infantis* menunjukkan bahwa modulasi metabolisme asam empedu, khususnya TUDCA dan TCA, berperan dalam menekan penyebaran antibiotic resistance genes melalui penghambatan horizontal gene transfer (Li et al., 2025). Dengan demikian, probiotik memengaruhi dinamika resistome usus melalui perubahan tekanan ekologi dan metabolit empedu.

Adaptasi terhadap stres oksidatif merupakan jalur molekuler intrinsik probiotik yang menentukan viabilitas dan efektivitasnya. Pada *Faecalibacterium duncaniae*, suplementasi cobalamin meningkatkan ekspresi protein antioksidan dan sistem metabolisme redoks berdasarkan analisis

proteomik (Alejandra et al., 2026). Selain itu, terjadi modifikasi komposisi asam lemak membran yang meningkatkan stabilitas terhadap kerusakan oksidatif . Jalur proteksi redoks ini menunjukkan bahwa probiotik memiliki mekanisme adaptif untuk mempertahankan fungsi biologisnya dalam lingkungan usus yang dinamis.

Pendekatan integratif genomik dan metabolomik pada strain probiotik tertentu juga mengungkap keberadaan *biosynthetic gene clusters* yang berkaitan dengan produksi bakteriosin dan peptida antimikroba (Molina et al., 2025). Kesesuaian antara klaster gen dan metabolit yang terdeteksi mengindikasikan bahwa aktivitas antimikroba merupakan hasil kerja sinergis berbagai jalur metabolik, bukan hanya satu molekul tunggal. Integrasi ini memperkuat konsep bahwa efek probiotik didasarkan pada regulasi genetik yang terkoordinasi dan produksi metabolit bioaktif yang spesifik.

Hasil penelitian Kumari et al (2024) tentang probiotik *Levilactobacillus brevis* (RAMULAB51) menunjukkan bahwa isolat probiotik, khususnya RAMULAB51 memiliki kemampuan toleransi terhadap pH, fenol, serta sifat hidrofobisitas dan auto-agregasi yang tinggi dan mengindikasikan potensi kolonisasi yang kuat pada epitel usus, yang merupakan prasyarat penting dalam memperkuat integritas barrier usus melalui peningkatan interaksi dengan sel epitel dan stimulasi produksi protein tight junction. Selain itu, kemampuan ko-agregasi dengan bakteri patogen seperti **Micrococcus luteus** serta aktivitas antimikroba yang signifikan menunjukkan peran kompetitif dalam menghambat kolonisasi patogen, yang secara tidak langsung menurunkan aktivasi respon imun inflamasi. Dari sisi metabolik, aktivitas penghambatan enzim α-glukosidase dan α-amilase berkontribusi dalam menurunkan kadar glukosa sistemik, yang kemudian berdampak pada modulasi sinyal metabolik dan imun, termasuk peningkatan ekspresi gen seperti PPAR-γ, C/EBPα, adiponektin, dan GLUT-4 yang diketahui memiliki efek antiinflamasi dan meningkatkan sensitivitas insulin. Secara keseluruhan, temuan ini menunjukan mekanisme respon imun melalui interaksi kompleks antara metabolit mikroba, regulasi gen

inang, serta penghambatan pertumbuhan patogen.

Temuan mengenai LAB-fermented WF (*Woodfordia fruticosa*) oleh E. Lee & Lee (2024) memberikan bukti kuat yang relevan dengan konsep dalam artikel review artikel ini. Secara molekuler, penurunan signifikan adhesi patogen seperti *Listeria monocytogenes* dan *Vibrio parahaemolyticus* menunjukkan bahwa produk fermentasi oleh bakteri asam laktat mampu memperkuat fungsi barrier usus melalui mekanisme *competitive exclusion* dan peningkatan integritas epitel, yang kemungkinan dimediasi oleh interaksi antara komponen dinding sel bakteri, metabolit fermentasi (seperti asam organik dan bakteriosin), serta peningkatan ekspresi protein *tight junction*. Di sisi lain, peningkatan produksi IL-6 (interleukin-6) dalam kondisi paparan patogen mengindikasikan aktivasi respon imun mukosa, yang merupakan bagian dari sistem pertahanan awal usus. Aktivasi ini diduga melibatkan pengenalan molekul mikroba oleh reseptor seperti *Toll-like receptors* (TLRs), yang kemudian memicu jalur pensinyalan intraseluler untuk menghasilkan sitokin proinflamasi secara terkontrol. Dengan demikian, hasil penelitian ini memperkuat kerangka bahwa probiotik dan produk turunannya tidak hanya berfungsi sebagai agen antimikroba, tetapi juga sebagai imunomodulator yang mampu menjaga keseimbangan antara toleransi imun dan respon protektif, sekaligus mempertahankan homeostasis barrier usus.

Menurut Watthanasakphuban et al. (2023) peningkatan viabilitas probiotik melalui rekayasa molekuler berperan penting dalam memperkuat fungsi barrier usus dan modulasi respon imun. Pada Limosilactobacillus reuteri KUB-AC5, ekspresi enzim antioksidan seperti Mn-katalase dan Mn-superoksida dismutase (Mn-SOD) terbukti menurunkan akumulasi ROS intraseluler sehingga meningkatkan biomassa dan kelangsungan hidup bakteri. Peningkatan stabilitas ini mendukung kolonisasi probiotik yang lebih optimal pada epitel usus, sehingga memperkuat produksi mukus, regulasi protein tight junction, serta interaksi imun mukosa dalam menjaga homeostasis usus.

Dalam kerangka mekanisme molekuler probiotik, temuan terkait

Lactobacillus rhamnosus JY02 menunjukkan bahwa efek probiotik tidak hanya terbatas pada saluran gastrointestinal, tetapi juga melibatkan regulasi sistemik melalui poros usus–otot. Studi oleh J. Lee et al. (2023) menunjukan bahwa suplementasi probiotik mampu menekan atrofi otot dengan menurunkan ekspresi penanda degradasi seperti MuRF1 dan atrogin-1, serta meningkatkan penanda anabolik seperti MHC Iβ, MHC IIα, dan Myo-D. Secara molekuler, efek ini berkaitan dengan kemampuan probiotik dalam memodulasi keseimbangan antara proses katabolik dan anabolik, yang dalam konteks lebih luas mencerminkan adanya pengaruh terhadap jalur regulasi metabolik dan inflamasi sistemik.

Hasil penelitian yang ditulis oleh Alonso et al. (2023) pada *Lactiplantibacillus pentosus* menunjukkan bahwa pre-adaptasi terhadap minyak nabati seperti minyak zaitun dan minyak bunga matahari mampu menginduksi perubahan fenotipik dan genotipik yang signifikan, terutama dalam hal sensitivitas terhadap antibiotik dan regulasi gen terkait respons stres. Peningkatan ekspresi gen seperti *rpsL*, *recA*, dan *uvrB* mengindikasikan aktivasi mekanisme perbaikan DNA, respons terhadap kerusakan seluler, serta penyesuaian proses translasi sebagai bentuk adaptasi terhadap kondisi lingkungan yang menantang.

Temuan ini diinterpretasikan sebagai bukti bahwa efektivitas probiotik tidak hanya ditentukan oleh spesies atau strain, tetapi juga oleh kondisi pra-paparan yang membentuk kesiapan fisiologis dan molekuler bakteri tersebut. Dalam konteks usus, yang merupakan lingkungan dengan tekanan selektif tinggi seperti fluktuasi pH, keberadaan asam empedu, serta kompetisi dengan mikrobiota lain, kemampuan adaptif ini menjadi krusial. Aktivasi sistem transport seperti *efflux pumps* dan *ABC transporters* yang dilaporkan dalam studi tersebut menunjukkan adanya reprogramming metabolik yang memungkinkan probiotik mempertahankan homeostasis internal sekaligus mengeliminasi senyawa toksik. Hal ini secara langsung berkaitan dengan kemampuan probiotik untuk bertahan hidup dan berkolonisasi secara efektif, yang merupakan prasyarat

utama dalam menjalankan fungsi biologisnya terhadap epitel usus.

Lebih lanjut, dalam kerangka mekanisme molekuler yang dibahas dalam review ini, adaptasi berbasis stres tersebut dapat dipandang sebagai lapisan awal yang mendukung aktivasi jalur-jalur lain, seperti penguatan tight junction, modulasi sitokin, maupun interaksi dengan reseptor imun. Dengan kata lain, sebelum probiotik mampu memodulasi jalur seperti TLR–NF-κB atau meningkatkan ekspresi protein barrier, bakteri tersebut harus terlebih dahulu mencapai kondisi fisiologis yang stabil melalui regulasi genetik dan metabolik. Oleh karena itu, mekanisme adaptif yang ditunjukkan oleh *Lactiplantibacillus pentosus* ini memperluas perspektif tentang bagaimana probiotik bekerja, tidak hanya sebagai agen pasif yang menghasilkan metabolit, tetapi sebagai sistem biologis dinamis yang secara aktif menyesuaikan diri terhadap lingkungan untuk mempertahankan viabilitas dan fungsi imunomodulatornya.

Selain itu, perubahan ekspresi gen dan sensitivitas terhadap antibiotik menunjukkan bahwa interaksi antara probiotik dan lingkungan tidak hanya berdampak pada fungsi fisiologis, tetapi juga pada potensi penyebaran atau regulasi gen resistensi. Mekanisme molekuler probiotik harus dipahami secara holistik, mencakup aspek adaptasi, stabilitas genetik, dan interaksi ekologis. Dengan demikian, integrasi studi ini dalam review ini memberikan penekanan bahwa keberhasilan probiotik dalam memperkuat barrier usus dan memodulasi respons imun sangat bergantung pada kemampuan adaptasi molekuler yang dimilikinya sebelum dan selama berinteraksi dengan sistem biologis inang.

Secara keseluruhan, sintesis dari artikel-artikel dalam review artikel ini menunjukkan bahwa probiotik memodulasi jaringan jalur molekuler yang meliputi poros TLR–NF-κB–MAPK, regulasi *tight junction*, jalur apoptosis mitokondria, metabolisme SCFA dan asam empedu, aktivasi Akt/mTOR, serta adaptasi redoks dan produksi metabolit sekunder. Interaksi terintegrasi antarjalur tersebut menghasilkan efek protektif terhadap inflamasi, memperkuat integritas barrier usus, menjaga homeostasis imun, dan bahkan memengaruhi regulasi metabolik

sistemik. Dengan demikian, probiotik dapat dipahami sebagai agen biologis yang bekerja pada tingkat transkriptomik, proteomik, dan metabolomik secara simultan dalam mempertahankan kesehatan host.

E. Kesimpulan

Secara keseluruhan, hasil review menunjukkan bahwa probiotik berperan sebagai agen biologis aktif yang memodulasi fungsi barrier usus dan respons imun melalui berbagai jalur molekuler terintegrasi, seperti TLR–NF-κB–MAPK, regulasi protein tight junction, produksi short-chain fatty acids (SCFA), serta pengendalian stres oksidatif dan metabolisme seluler. Konsistensi temuan dari pendekatan genomik, transcriptomics, metabolomik, hingga model in vitro dan in vivo memperkuat bukti bahwa interaksi probiotik dan inang berlangsung secara kompleks pada tingkat molekuler untuk menjaga homeostasis usus. Meskipun demikian, sebagian besar penelitian masih bersifat preklinis sehingga diperlukan validasi melalui uji klinis berbasis biomarker molekuler guna mendukung pengembangan terapi probiotik yang lebih presisi, terstandardisasi, dan relevan secara klinis.

DAFTAR PUSTAKA

Alejandra, M., Fontalvo, D. A., Simon, M., Chebbo, R., Vidic, J., Amoros, A., Christine, P., & Oliveira, L. (2026). *Cobalamin-mediated protection of Faecalibacterium duncaniae against oxidative stress : Insights from proteomic and membrane fatty acid profiles*. *306*(December 2025).

Alonso, E., Benomar, N., Lavilla, L., Jos, J., Knapp, C. W., & Abriouel, H. (2023). *Changes in resistome profile of potential probiotic Lactiplantibacillus pentosus in response to edible oil adaptation*. *109*(September 2022). https://doi.org/10.1016/j.fm.2022.104148

He, Y., Mok, K., Chumnanpuen, P., Nakphaichit, M., & Vongsangnak, W. (2025). *Dissecting Metabolic Functions and Sugar Transporters Using Genome and Transportome of Probiotic Limosilactobacillus fermentum KUB-D18*. 1–18.

Hu, X., Han, X., Liu, G., Guan, G., & Xia, C. (2025). *Ferulic acid and N-Feruloylserotonin ameliorate LPS-induced intestinal inflammation via modulation of gut microbiota , metabolome , and transcriptome*. *July*, 1–16. https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1597774

Ju, Y., Ok, S., Park, J., Kwon, Y., Im, J., Lee, D., Ho, S., & Kun, Y. (2025). *Bacillus subtilis Induces Human Beta Defensin - 2 Through its Lipoproteins in Human Intestinal Epithelial Cells*. 1648–1662. https://doi.org/10.1007/s12602-024-10224-4

Kim, H., Jeon, H., Jeong, J., Lee, K., Kim, J., Shim, J., Lee, J., Gwon, H., & Lee, D. (2025). *Lactobacillus helveticus HY7804 Modulates the Gut – Liver Axis to Improve Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease in a Mouse Model*. 1–19.

Kim, J., Jo, J., Cho, S., & Kim, H. (2024). *Genomic insights and functional evaluation of Lacticaseibacillus paracasei EG005 : a promising probiotic with enhanced antioxidant activity*. *October*, 1–14. https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1477152

Kong, L. (2026). RNA sequencing reveals stable reference genes for reverse- transcription quantitative PCR monitoring of Lactiplantibacillus plantarum in fermented milk. *Journal of Dairy Science*, *109*(2), 1096–1107. https://doi.org/10.3168/jds.2025-27682

Lee, E., & Lee, K. (2024). *Woodfordia fruticosa fermented with lactic acid bacteria impact on foodborne pathogens adhesion and cytokine production in HT-29 cells*. *May*, 1–12. https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1346909

Lee, J., Kang, M., Yoo, J., Lee, S., Kang, M., Yun, B., Kim, J. N., Moon, H., Chung, Y., & Oh, S. (2023). *Lactobacillus rhamnosus JY02 Ameliorates Sarcopenia by Anti-Atrophic Effects in a Dexamethasone-Induced Cellular and Murine Model*. *33*(7), 915–925.

Li, Z., Hu, J., Pan, Y., Xi, Y., Zhang, L., Li, Z., Hu, J., Pan, Y., Xi, Y., & Zhang, L. (2025). *inhibit the spread of antimicrobial resistance*. *10*(11).

Liao, B., Han, Y., Wei, Z., Ding, X., Lv, Y., Sun, X., & Yang, M. (2025). *Disruption of Spore Coat Integrity in Bacillus subtilis Enhances Macrophage Immune Activation*.

Molina, D., Angamarca, E., George, C., Popescu, R. G., & Tenea, G. N. (2025). *Integrating Metabolomics and Genomics to Uncover Antimicrobial Compounds in Lactiplantibacillus plantarum UTNGt2 , a Cacao-Originating Probiotic from Ecuador*. 1–15.

Moretti, C. H., Grasset, E., Zhu, J., Roos, S., Moretti, C. H., Grasset, E., Zhu, J., Yang, G., Olofsson, L. E., & Khan, M. T. (2025). *Article Identification of human gut bacteria that produce bioactive serotonin and promote colonic innervation II Identification of human gut bacteria that produce bioactive serotonin and promote colonic innervation*. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2025.116434

Ncube, M. M., & Ngulube, P. (2025). Mapping theoretical approaches: a scoping review of data analytics in higher education. *Discover Education*, *4*(1). https://doi.org/10.1007/s44217-025-00647-8

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., … Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *Bmj*, *372*(4), 1–9. https://doi.org/10.1136/bmj.n71

Rahayu, E. S., & Utami, T. (2023). *Probiotik dan Gut Microbiota: Serta Manfaatnya pada Kesehatan*. PT Kanisius. https://books.google.co.id/books?id=DIW3EAAAQBAJ

Sabater, C., Vázquez, X., & Duncan, S. H. (2026). *mGem : Faecalibacterium , an important protector of gut health*. *November 2025*.

Uddin, J., Thompson, B., Leslie, J. L., Fishman, C., Sol-church, K., Kumar, P., & Jr, W. A. P. (2024). Investigating the impact of antibiotic-induced dysbiosis on protection from Clostridium difficile colitis by mouse colonic innate lymphoid cells. *ASM Jounals*, *15*(3). https://doi.org/https://doi.org/10.1128/mbio.03338-23

Wada, H. F., Pertiwi, A., Hasiolan, M. I. S., Lestari, S., Sudipa, I. G. I., Patalu, J. S., Boari, Y., Puspitaningrum, J., Ifadah, E., & Rahman. (2023). Buku Ajar Metodologi Penelitian. In *Cv Science Techno Direct* (Issue January).

Watthanasakphuban, N., Srila, P., Pinmanee, P., & Sompinit, K. (2023). Development of high cell density Limosilactobacillus reuteri KUB - AC5 for cell factory using oxidative stress reduction approach. *Microbial Cell Factories*, 1–11. https://doi.org/10.1186/s12934-023-02076-4

Wu, Y., Huang, X., Li, Q., Yang, C., Huang, X., Du, H., & Situ, B. (2025). *Reducing severity of inflammatory bowel disease through colonization of Lactiplantibacillus plantarum and its extracellular vesicles release*.

Yoo, Y., Kim, S., Lee, W., Kim, J., Son, B., Lee, K. J., Shin, H., Yoo, Y., Kim, S., Lee, W., Kim, J., Son, B., Lee, K. J., & Shin, H. (2025). The prebiotic potential of dietary onion extracts: shaping gut microbial structures and promoting beneficial metabolites. *ASM Jounals*, *10*(1). https://doi.org/https://doi.org/10.1128/msystems.01189-24

Zhao, H., Wang, H., Zhao, X., Song, Y., Liang, D., Ma, Y., & Xu, Z. (2025). *Bifidobacterium adolescentis Strengthens Gut Barrier in Post-Voyage Functional Constipation*. *Mdd*, 1–22.