

FARMAKOLOGI MOLEKULER
Target Aksi Obat dan Mekanisme
Molekulernya

Zullies Ikawati

GADJAH MADA UNIVERSITY PRESS

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR TABEL	ix
BAB I PENDAHULUAN	1
BAB II KANAL ION SEBAGAI TARGET AKSI OBAT	6
A. Pengertian Kanal Ion dan Klasifikasinya	6
B. Peran Kanal Ion dalam Menjaga Potensial Istirahat (<i>Resting Potential</i>) Sel	8
C. Tinjauan Molekuler Kanal Ion	13
BAB III ENZIM SEBAGAI TARGET AKSI OBAT	37
A. Pengertian Enzim	37
B. Mekanisme Inhibisi Enzim	37
C. Contoh Obat sebagai Inhibitor Enzim	39
BAB IV TRANSPORTER SEBAGAI TARGET AKSI OBAT	44
A. Pengertian Transporter dan Klasifikasinya	44
B. Tinjauan Farmakologi Transporter	49
BAB V RESEPTOR KANAL ION SEBAGAI TARGET AKSI OBAT	56
A. Pendahuluan	56
B. Reseptor Asetilkolin Nikotinik	56
C. Reseptor GABA ^A	62
D. Reseptor Glutamat	68
E. Reseptor 5-HT ₃ (Serotonin)	71
BAB VI RESEPTOR TERGANDENG PROTEIN G SEBAGAI TARGET AKSI OBAT	76
A. Pendahuluan	76
B. Reseptor Asetilkolin Muskarinik	82
C. Reseptor Adrenergik	87
D. Reseptor Dopamin	95

	E. Reseptor Angiotensin	100
	F. Reseptor Histamin	102
BAB VII	RESEPTOR TIROSIN KINASE SEBAGAI TARGET AKSI OBAT	110
	A. Pendahuluan	110
	B. Reseptor Faktor Pertumbuhan (<i>Growth Factor</i>)	113
	C. Reseptor Sitokin (<i>Cytokines Receptor</i>)	118
	D. Reseptor Insulin	122
BAB VIII	RESEPTOR INTI SEBAGAI TARGET AKSI OBAT	125
	A. Pendahuluan	125
	B. Reseptor Glukokortikoid	126
	C. <i>Peroxisome Proliferators-Activated Receptors</i> (PPAR)	132
	D. Reseptor Estrogen	135
BAB IX	MEKANISME MOLEKULER ARTRITIS REMATOID ..	140
	A. Pendahuluan	140
	B. Mekanisme Molekuler Inflamasi pada Arthritis Rematoid	141
	C. Mekanisme Molekuler Destruksi Kartilago	142
	D. Mekanisme Molekuler Erosi Tulang pada Arthritis Rematoid	144
	E. Target Molekuler Pengembangan Obat	147
BAB X	MEKANISME MOLEKULER ASMA	151
	A. Pendahuluan	151
	B. Patofisiologi Asma	151
	C. Mekanisme Molekuler pada Asma	153
	D. Pengembangan Agen Biologis untuk Terapi Asma	159
DAFTAR PUSTAKA	162

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1	Diagram skematik suatu sel dengan perkiraan lokasi beberapa macam target untuk aksi obat	2
Gambar 2.1	Diagram skematik dari macam-macam kanal ion yang berada di membran sel saraf	8
Gambar 2.2	Diagram skematik sebuah badan sel saraf dengan komposisi ion Na^+ di kompartemen ekstrasel dan K^+ di kompartemen intrasel	9
Gambar 2.3	Diagram skematik kanal ion Na^+ (A), pompa $\text{K}^+ \text{Na}^+$ ATPase (B), dan kanal ion K^+ pada sebuah membran sel	10
Gambar 2.4	Proses penghantaran potensial aksi sebagai hasil dari pembukaan dan inaktivasi kanal ion Na	13
Gambar 2.5	Struktur tipikal suatu kanal ion teraktivasi voltase	14
Gambar 2.6	Pembukaan kanal ion oleh perubahan membran potensial	15
Gambar 2.7	Jalur utama sekresi insulin, baik yang dipicu oleh glukosa maupun obat golongan sulfonil urea	19
Gambar 2.8	Skema aksi obat-obat pembuka kanal K^+ (<i>potassium channel openers/PCOs</i>)	20
Gambar 2.9	Beberapa contoh obat beserta tempat aksinya pada kanal ion Na	25
Gambar 2.10	Mekanisme molekuler terjadinya kontraksi pada otot polos	29
Gambar 2.11	Pelepasan suatu neurotransmitter dari vesikel sinaptik di ujung saraf	30
Gambar 2.12	Pengaturan homeostatis ion Ca^{++}	31
Gambar 3.1	Diagram skematik yang menggambarkan enzim kolinesterase sebagai target aksi obat (neostigmin)	39
Gambar 3.2	Mekanisme peningkatan efek kardiovaskuler oleh tiramin yang disebut <i>cheese reaction</i>	41
Gambar 4.1	Perubahan konformasi pada suatu protein pembawa yang dapat menyeberangkan suatu senyawa dari satu sisi membran sel ke sisi yang lain	45

Gambar 4.2	Gambaran skematik perbedaan <i>uniport</i> , <i>simport</i> dan <i>antiport</i>	46
Gambar 4.3	Skematik transporter yang termasuk keluarga <i>solute-carrier</i> dan non-SLC	49
Gambar 4.4	Diagram skematik yang menggambarkan aksi obat (Tiagabin) pada molekul transporter (transporter GABA GAT-1)	53
Gambar 4.5.	Mekanisme aksi furosemid (<i>loop diuretic</i>) yang bekerja pada <i>simport</i> $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ -pada <i>loop</i> Henle	54
Gambar 4.6	Sekresi asam lambung dan aksi omeprazol menekan sekresi asam lambung	55
Gambar 5.1	Jalur biosintesis asetilkolin	57
Gambar 5.2	Gambaran skematik aksi obat pada reseptor asetilkolin nikotinik dan pada jalur sintesis dan degradasinya	58
Gambar 5.3	Rangkaian aktivasi reseptor asetilkolin nikotinik pada <i>neuromuscular junction</i>	59
Gambar 5.4	Jalur sintesis dan degradasi GABA	63
Gambar 5.5	Beberapa tempat ikatan pada reseptor GABA_A	64
Gambar 5.6	Diagram skematik biosintesis dan degradasi glutamat	67
Gambar 5.7	Klasifikasi reseptor glutamat ionotropik	68
Gambar 5.8	Aktivasi reseptor NMDA di daerah <i>hippocampus</i> di otak diawali dengan aktivasi reseptor glutamat non-NMDA	70
Gambar 5.9	Jalur biosintesis dan degradasi serotonin	72
Gambar 5.10	Model suatu sinaps serotonergik	73
Gambar 6.1	Gambaran skematik reseptor terganggu protein G	77
Gambar 6.2	Gambaran skematik aktivasi GPCR oleh suatu hormon sampai terbentuknya cAMP	78
Gambar 6.3.	Reaksi perubahan protein G dari bentuk aktif menjadi inaktif, atau sebaliknya, dengan katalisis enzim GAP dan GEF	79
Gambar 6.4	Skema aktivasi GPCR melalui jalur fosfolipase	81
Gambar 6.5	Model kolinergik sinaps	83
Gambar 6.6	Aksi asetilkolin pada reseptor asetilkolin muskarinik M_2 di otot jantung	85
Gambar 6.7	Skema jalur sintesis dan degradasi neurotransmitter noradrenalin/norepinefrin	88
Gambar 6.8	Gambaran skematik sinaps adrenergik beserta tempat aksi obat-obatnya, baik pada jalur sintesis maupun degradasinya	89
Gambar 6.9	Skematik reseptor dopamin pada sinaps	100

Gambar 6.10	Skema reseptor angiotensin AT ₁ dan signal transduksinya	102
Gambar 7.1	Gambaran skematik struktur dari beberapa reseptor tirosin kinase	111
Gambar 7.2.	Signal transduksi pada reseptor tirosin kinase	112
Gambar 7.3.	Signal transduksi pada reseptor <i>growth factor</i> melalui jalur Ras/Raf/MAP kinase	113
Gambar 7.4	Signal transduksi pada reseptor tirosin kinase pada sel kanker beserta kemungkinan target aksi obatnya	117
Gambar 7.5	Signal transduksi pada reseptor <i>cytokines</i>	121
Gambar 7.6	Jalur <i>signaling</i> yang mengaktifasi reseptor insulin	124
Gambar 8.1	Transduksi sinyal pada reseptor glukokortikoid, suatu reseptor intraseluler	128
Gambar 8.2	Aktivitas genomik glukokortikoid yang melibatkan transaktivasi dan transrepresi	129
Gambar 8.3	Mekanisme aksi obat kortikosteroid sebagai anti-inflamasi	130
Gambar 8.4	Mekanisme aktivasi PPAR dan fungsi biologis yang dihasilkannya melalui transkripsi gen	134
Gambar 8.5	Distribusi reseptor estrogen α (ERa) dan β (ERb) pada tubuh manusia, baik pada pria maupun wanita	136
Gambar 8.6	Skema aktivasi reseptor estrogen oleh estrogen sampai menghasilkan suatu efek	137
Gambar 9.1	Jalur <i>signaling</i> diferensiasi monosit menjadi osteoklas	145
Gambar 9.2.	Proses patogenesis artritis rematoid	147
Gambar 10.1	Proses patogenesis asma	153
Gambar 10.2	Interaksi molekuler sel Th dengan <i>antigen presenting cell</i> (APC)	154
Gambar 10.3	Jalur <i>signaling</i> pada aktivasi sel mast oleh IgE	156
Gambar 10.4	Mekanisme inflamasi eosinofilik	157
Gambar 10.5	Jalur <i>signaling</i> IL-5 pada eosinofil	158

DAFTAR TABEL

Tabel 1	Perbedaan utama empat kelompok reseptor yang digolongkan menurut transduksi sinyalnya	4
Tabel 2	Penggolongan Kanal K teraktivasi voltase (K _v)	16
Tabel 3	Klasifikasi kanal K <i>inward rectifier</i> (K _{IR})	16
Tabel 4	Klasifikasi kanal teraktivasi Ca (K _{Ca})	17
Tabel 5	Klasifikasi tipe kanal ion Na	22
Tabel 6	Klasifikasi kanal ion Ca	27
Tabel 7	Klasifikasi kanal ion Cl	34
Tabel 8	Obat-obat yang bekerja sebagai inhibitor enzim	43
Tabel 9	Klas dan subklas sistem transporter berdasarkan <i>Transporter System Data Base</i>	48
Tabel 10	Penggolongan sub tipe reseptor 5-HT beserta agonis, antagonis, dan perannya dalam sistem biologis	74
Tabel 11	Ringkasan tentang distribusi, transduksi signal, dan respons seluler reseptor muskarinik	83
Tabel 12	Ringkasan tentang distribusi, transduksi signal, dan respons seluler reseptor adrenergik	90
Tabel 13	Obat-obat yang bekerja pada reseptor adrenergik beserta aksi farmakologisnya	94
Tabel 14	Ringkasan tentang distribusi, transduksi signal, dan respons seluler reseptor dopamin	96
Tabel 15	Profil sub tipe reseptor histamin	103
Tabel 16	Macam sitokin dan fungsinya	119
Tabel 17	Macam-Macam reseptor inti beserta ligannya masing-masing	126
Tabel 18	Efek kortikosteroid pada transkripsi gen	131
Tabel 19	Obat golongan glukokortikoid dan perbandingan sifatnya	134