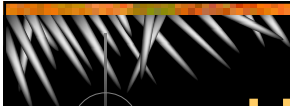




TARGET AKSI OBAT



LEVEL AKSI OBAT

Tingkatan utama aksi obat dari yang sederhana menuju yang komplek :

- molekuler,
- subseluler,
- sel,
- organ atau jaringan,
- organisme utuh

Mekanisme aksi obat :

1. **Non-spesifik** → berdasarkan sifat kimia-fisika obat → mempengaruhi lingkungan aksi → perubahan sistem biologi → respon

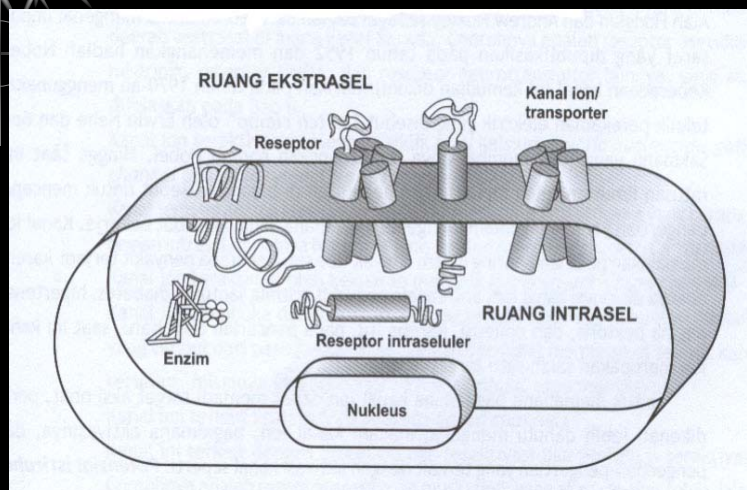
Contoh : antasida (netralisasi asam lambung)

2. **Spesifik** → berdasarkan interaksi senyawa dengan target aksi spesifik → proses biokimia sel → respon

Target aksi obat ??

1. Kanal Ion
2. Enzim
3. Molekul Pembawa
4. Reseptor

Berbagai target aksi obat

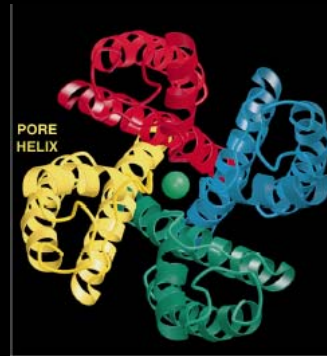


Kebanyakan target aksi terletak pada membran sel
Sebagian besar reseptor adalah reseptor membran → ada di permukaan
Beberapa target aksi obat terdapat pada daerah intraseluler : reseptor intraseluler, enzim, nukleus



KANAL ION sebagai target aksi obat

- Pertama kali dihipotesiskan oleh Alan Hodgkin dan Andrew Huxley (ahli biofisika Inggris) th 1952 → “Teori Impuls Syaraf” → hadiah nobel
- Erwin Neher dan Bert Sakman th 1970 → meneliti keberadaan kanal ion → menggunakan teknik perekaman elektrik (“patch clamp”) → hadiah nobel 1991



X-ray crystallography

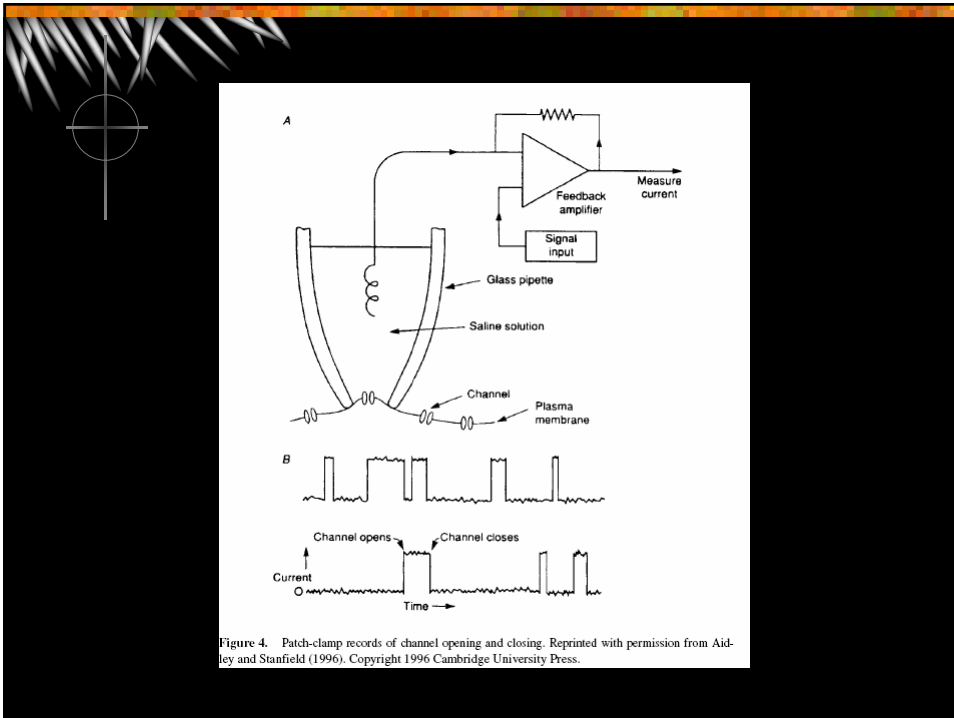
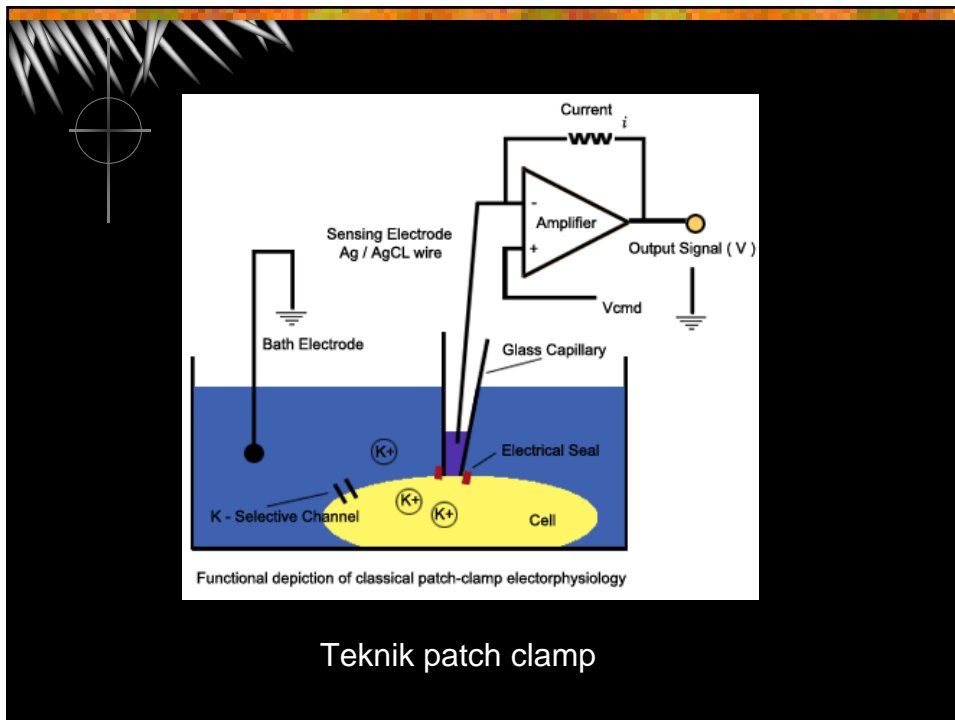


Figure 4. Patch-clamp records of channel opening and closing. Reprinted with permission from Aidley and Stanfield (1996). Copyright 1996 Cambridge University Press.



DEFINISI DAN KARAKTERISTIKA

- merupakan tempat bagi ion-ion tubuh untuk melakukan transport pada membran sel
- Kanal ion merupakan protein membran yang terdapat pada lapisan lipid membran sel tersusun dari beberapa sub-unit protein membentuk suatu pori-pori

a α subunit comprising four homologous subunits (I-IV)

b Assembled α and auxiliary subunits of a typical voltage-gated ion channel

Structure of a typical voltage-gated ion channel
Expert Reviews in Molecular Medicine © 1999 Cambridge University Press

lanjutan

- Kanal ion terdapat pada hampir setiap sel
Fungsinya ?
 - ❖ Transport ion
 - ❖ Pengaturan potensial listrik melintasi membran sel
 - ❖ Signaling sel
- Kanal ion penting dalam proses normal tubuh → beberapa penyakit terkait dengan disfungsi kanal ion misal aritmia jantung, diabetes, epilepsi, hipertensi, cystic fibrosis, dll.
- Kanal ion sebagian besar bersifat spesifik pada ion tertentu
- Pembukaan atau penutupan kanal ion diatur :
 1. senyawa kimia (ligan)
 2. sinyal listrik
 3. kekuatan mekanik

Bagaimana kanal ion dapat menjaga potensial sel dalam kondisi istirahat ?

Istilah - istilah :

1. Depolarisasi :

- Peningkatan potensial listrik pada daerah intraseluler dibandingkan kondisi istirahat
- Berkurangnya perbedaan polaritas pada membran sel antara daerah intra dan ekstra seluler

2. Repolarisasi :

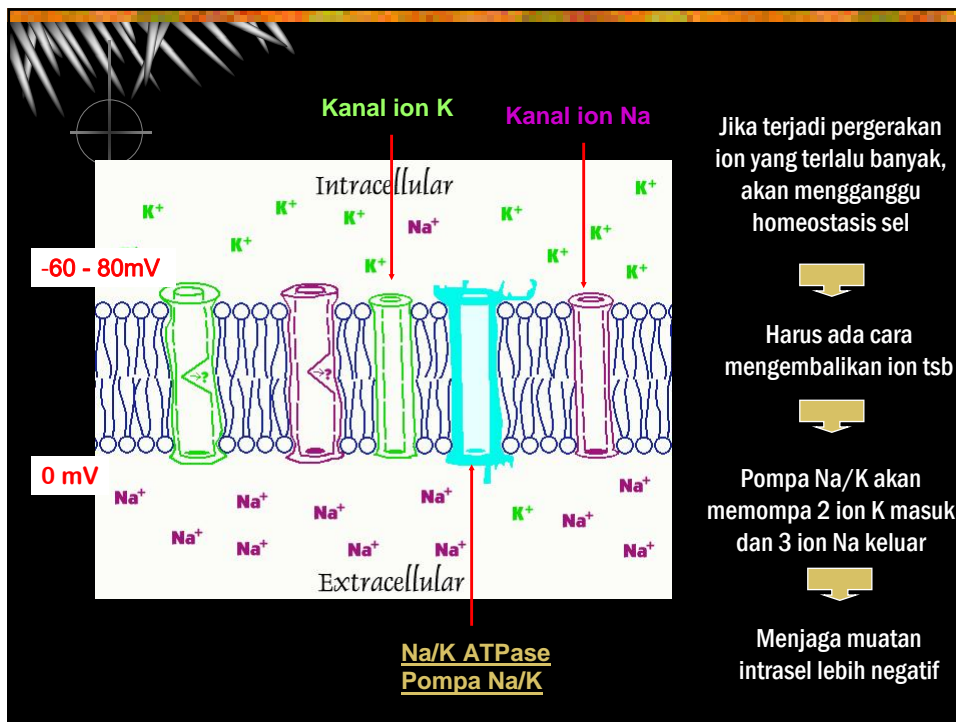
- Kondisi kembalinya perbedaan polaritas membran sel

3. Hiperpolarisasi :

- Peningkatan perbedaan polaritas membran sel antara daerah intra dan ekstra seluler

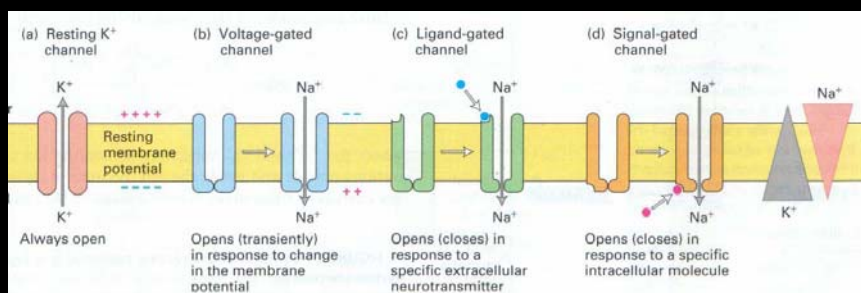
4. Resting Potensial :

- Kondisi dimana perbedaan potensial listrik intra-ekstraseluler : 60-80 mV, dan kondisi intrasel relatif lebih negatif dari ekstraseluler.



Klasifikasi kanal ion berdasarkan cara teraktivasinya

- **Kanal ion teraktivasi voltase (*voltage-gated channels*)**
 - Berespon terhadap perubahan potensial membran
 - Terbuka jika depolarisasi, tertutup jika hiperpolarisasi
 - Contoh : kanal ion Na dan K pada sel syaraf, dan kanal Ca pada sel saraf
- **Kanal ion teraktivasi ligan (*ligand-gated channel*)**
 - Berespon terhadap ligan yang berada pada daerah ekstrasel kanal
 - Contoh : reseptor asetilkolin nikotinik, reseptor NMDA
- **Kanal ion teraktivasi molekul intraseluler**
 - Berespon terhadap senyawa intraseluler misal Ca^{++} dan cAMP



➤ Kanal ion teraktivasi oleh kekuatan mekanik (*stretch-activated channel*)

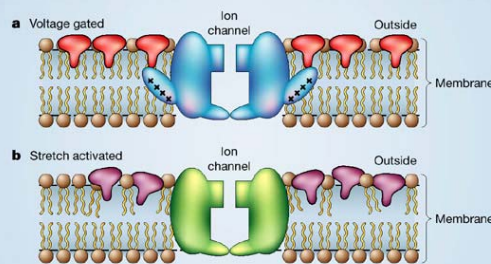
- Berespon terhadap kekuatan mekanik yang timbul dari peregangan atau pengerutan lokal membran sekitar kanal ion

➤ Kanal ion terhubung Protein G (*G protein-gated channel*)

- Teraktivasi jika protein G teraktivasi

Contoh : reseptor asetilkolin muskarinik

a voltage-gated potassium channel (a) and a stretch-activated channel (b). The peptides VSTX1 (a, red) and GsMTx4 (b, purple) partition within the membrane. Figure show that opening of the gate in **B** is blocked through alterations in lipid packing at the interface between the membrane and channel.



Macam kanal ion

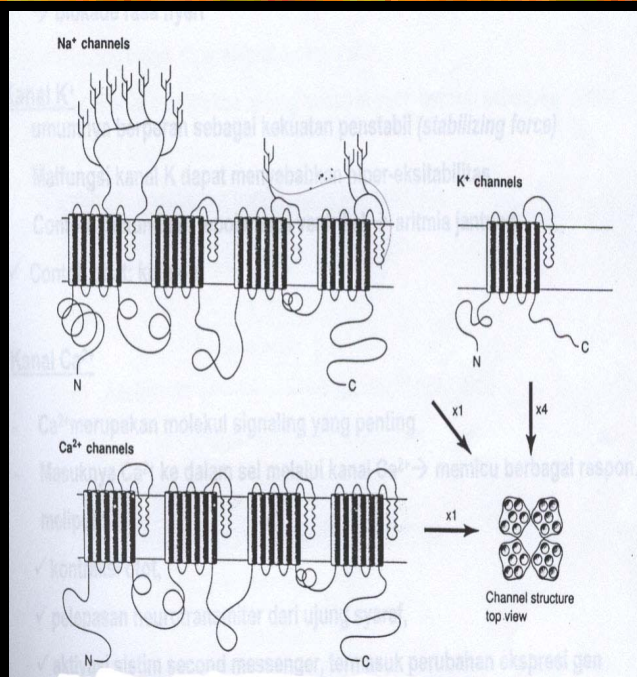
- Kanal Na^+
- Kanal K^+
- Kanal Cl^-
- Kanal Ca^{++}

Peran kanal ion pada mahluk hidup

- Kanal Na^+ → berperan dalam penyampaian impuls saraf/potensial aksi → **depolarisasi**
- Kanal K^+ → kekuatan penstabil → **repolarisasi/hiperpolarisasi**
- Kanal Ca^{++} → penting dalam signaling sel → berbagai aksi: **kontraksi, eksositosis, pelepasan neurotransmitter**
- Kanal Cl^- → **aliran osmotik, hiperpolarisasi**

Keterangan :

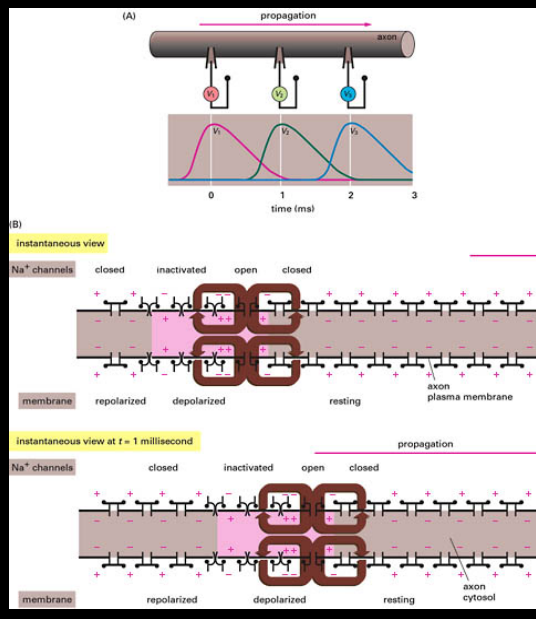
- Kanal ion Na^+ , K^+ dan Ca^{++} mempunyai struktur yang mirip, kecuali bahwa kanal K hanya punya satu sub unit
- Tersusun dari asam amino
- Setiap kanal memiliki sub-unit, yang setiap domain memiliki 6 – segmen atau heliks trans-membran.



Tinjauan Molekuler Setiap Kanal

Kanal ion Na⁺

- Bertanggungjawab meneruskan **potensial aksi** → akan terbuka jika terjadi depolarisasi
- Depolarisasi → kanal ion Na terbuka → ion Na melintasi membran → depolarisasi lebih lanjut pada kanal ion di sebelahnya → kanal ion Na tadi akan inaktif → terjadi berturut-turut ke kanan → **potensial aksi** terhantar sepanjang **akson** hingga ujung saraf



instantaneous view at $t = 1$ millisecond

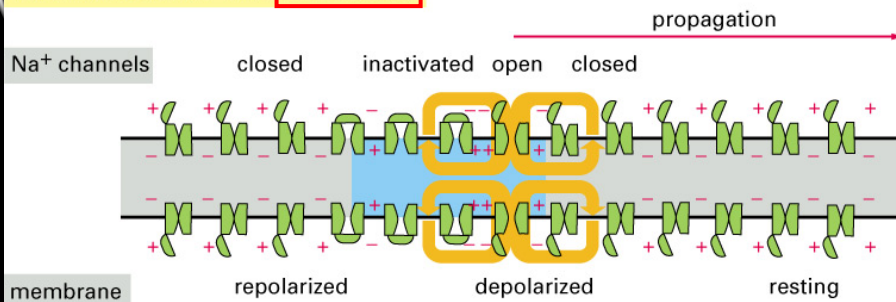


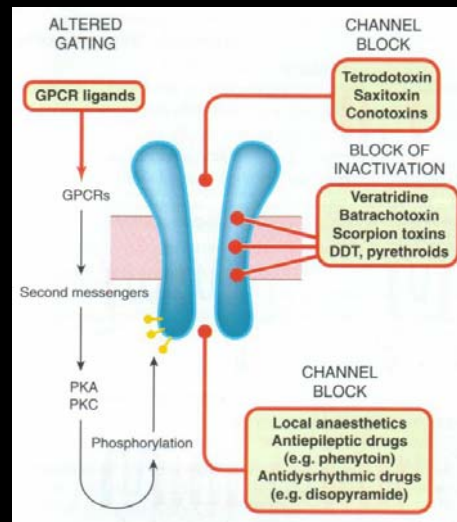
Figure 11–28 part 3 of 3. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Action potential is traveling away from the site of depolarization

Na channel inactivation prevents the depolarization from spreading backward

Contoh obat yang beraksi pada kanal ion Na

1. **Fenitoin** dan **Karbamazepin** → memperlama proses inaktivasi kanal ion Na^+ → kembalinya kanal ke bentuk aktif diperlama atau mengurangi *firing rate* → sel saraf tidak mudah dipicu → mencegah kejang
2. Anestesi lokal (**kokain**, **lidokain**, **prokain**) → melintasi membran → berikatan dengan sisi sitoplasmik kanal Na^+ → kanal terinaktivasi → blokade kanal → menghambat hantaran transmisi impuls rasa sakit



Kanal ion Ca^{++}

Macam kanal ion Ca^{++}

- **L channels (L-type)** yang berarti *long open time*.
 - banyak dijumpai pada otot jantung, sel otot polos, dan otak.
 - target aksi obat-obat antiangina dan antihipertensi : **verapamil**, **nifedipin**, **diltiazem** yang dikenal sebagai obat gol antagonis Ca^{++}
- **T channel (T-type)** yang berarti *tiny* atau *transient current*.
Kanal ini dapat diaktivasi oleh depolarisasi yang kecil.
Target aksi **etosuksimid**, obat anti epilepsy jenis **petit mal**.
- **N channel (N-type)** yang berarti *neuronal*.
Kanal ini diaktivasi oleh depolarisasi yang besar, dan utamanya berperan dalam pelepasan neurotransmitter pada ujung saraf.
- **P channel (P-type)** yang berarti *Purkinje*
berperan dalam pelepasan neurotransmitter dari ujung saraf.

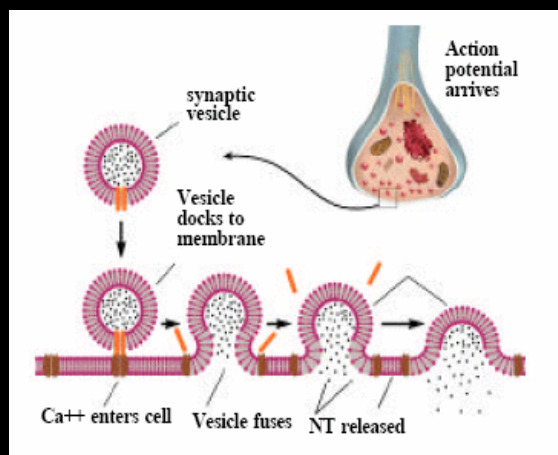
> Calcium

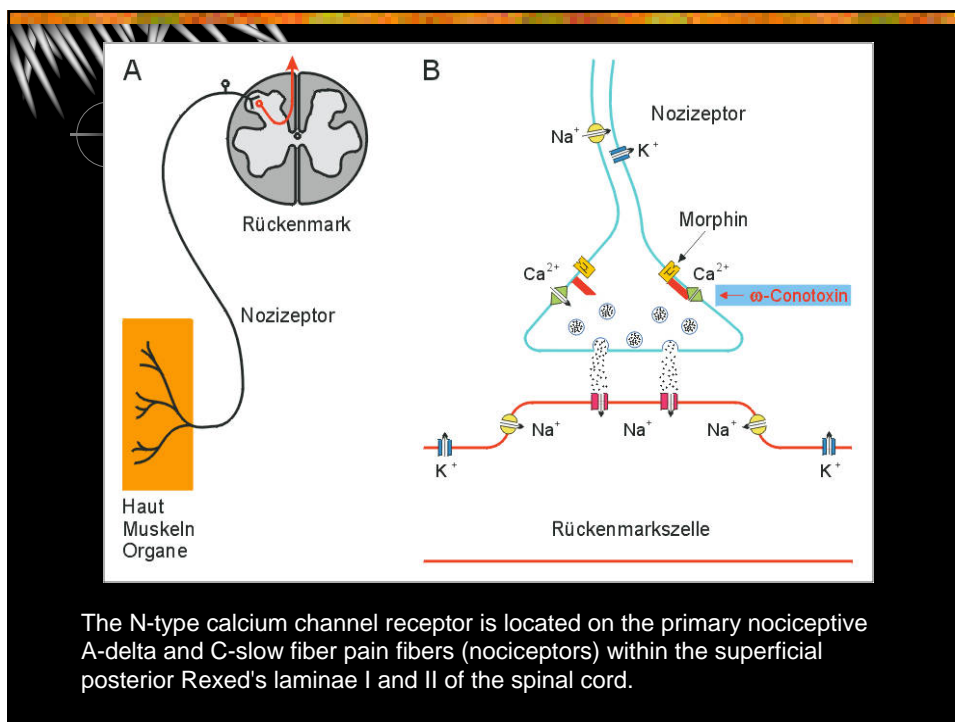
- Ca^{++} merupakan *second messenger* yang sangat banyak digunakan pada berbagai fungsi sel
- Konsentrasi Ca^{++} dalam sitosol sangat kecil (**10-20 nM**), di ekstrasel sebesar **1-2 mM**.
- Di dalam sel, Ca^{++} tersimpan di dalam **retikulum endoplasma (pada sel saraf)** atau di **retikulum sarcoplasma (pada sel otot)**

Fungsi ion Ca^{++} antara lain:

1. pelepasan neurotransmitter pada sel saraf
2. eksositosis pada secretory cells, contoh: **histamin dari mast cells**, **insulin dari sel β di pankreas**
3. kontraksi otot

Bagaimana Ca meregulasi pelepasan neurotransmitter ?





The N-type calcium channel receptor is located on the primary nociceptive A-delta and C-slow fiber pain fibers (nociceptors) within the superficial posterior Rexed's laminae I and II of the spinal cord.

Targeting Chronic and Neuropathic Pain: The N-type Calcium Channel Comes of Age

Terrance P. Snutch

Michael Smith Laboratories, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada V6T 1Z4

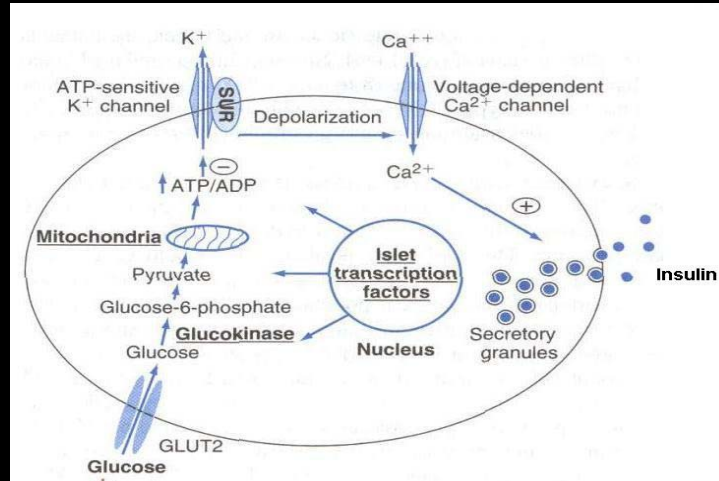
Summary: The rapid entry of calcium into cells through activation of voltage-gated calcium channels directly affects membrane potential and contributes to electrical excitability, repetitive firing patterns, excitation-contraction coupling, and gene expression. At presynaptic nerve terminals, calcium entry is the initial trigger mediating the release of neurotransmitters via the calcium-dependent fusion of synaptic vesicles and involves interactions with the soluble *N*-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor complex of synaptic release proteins. Physiological factors or drugs that affect either presynaptic calcium channel activity or the efficacy of calcium-dependent vesicle fusion have dramatic consequences on synaptic transmission, including that mediating pain signaling. The N-type calcium channel exhibits a number of characteristics that

make it an attractive target for therapeutic intervention concerning chronic and neuropathic pain conditions. Within the past year, both U.S. and European regulatory agencies have approved the use of the cationic peptide Prialt for the treatment of intractable pain. Prialt is the first N-type calcium channel blocker approved for clinical use and represents the first new proven mechanism of action for chronic pain intervention in many years. The present review discusses the rationale behind targeting the N-type calcium channel, some of the limitations confronting the widespread clinical application of Prialt, and outlines possible strategies to improve upon Prialt's relatively narrow therapeutic window. **Key Words:** N-type calcium channel, Prialt, chronic pain, neuropathic pain, ω-conotoxin.

NeuroRx[®]: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics

Vol. 2, 662–670, October 2005 © The American Society for Experimental NeuroTherapeutics, Inc.

Bagaimana peran Ca dalam proses eksositosis? contoh: insulin dari sel β Langerhans pankreas

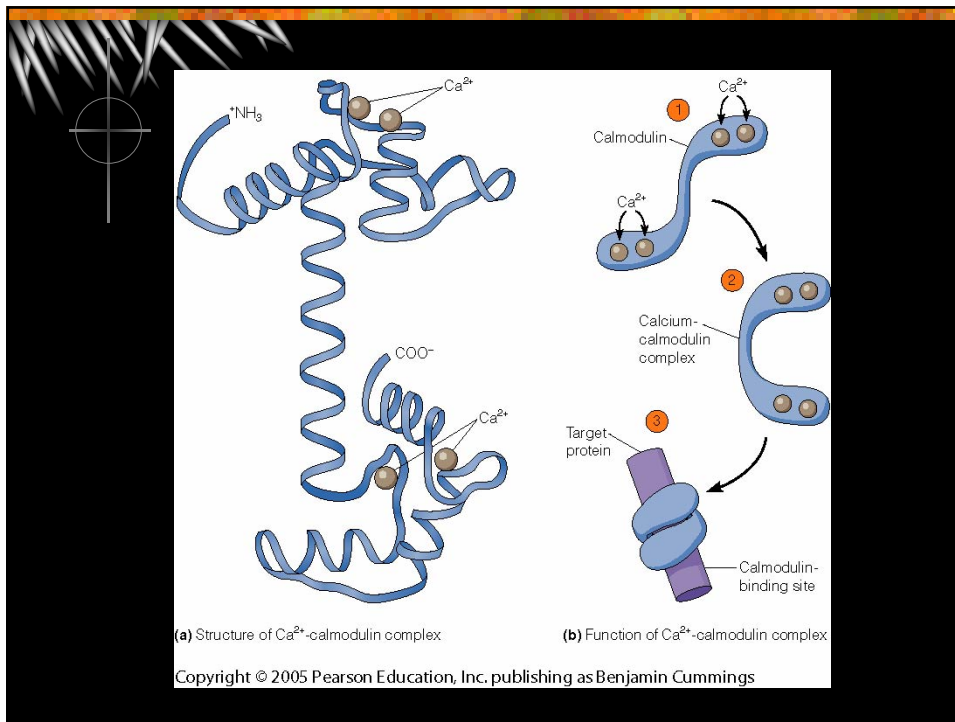


<http://www.pharmamotion.com.ar/animation-mechanism-action-sulfonylureas-acetohexamide-glibenclamide-glipizide-glicazide-chlorpropamide.html>

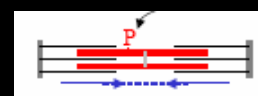
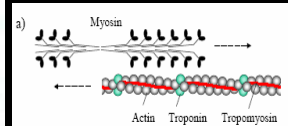
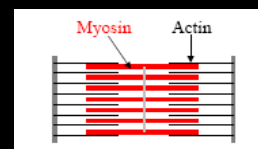
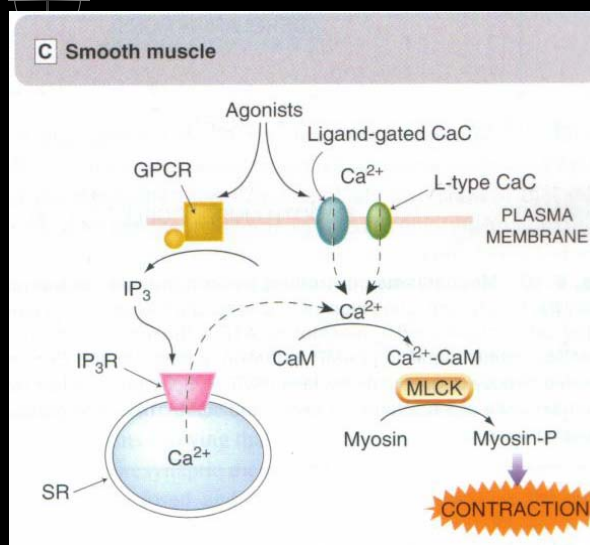
Bagaimana peranan Ca dalam kontraksi otot ?

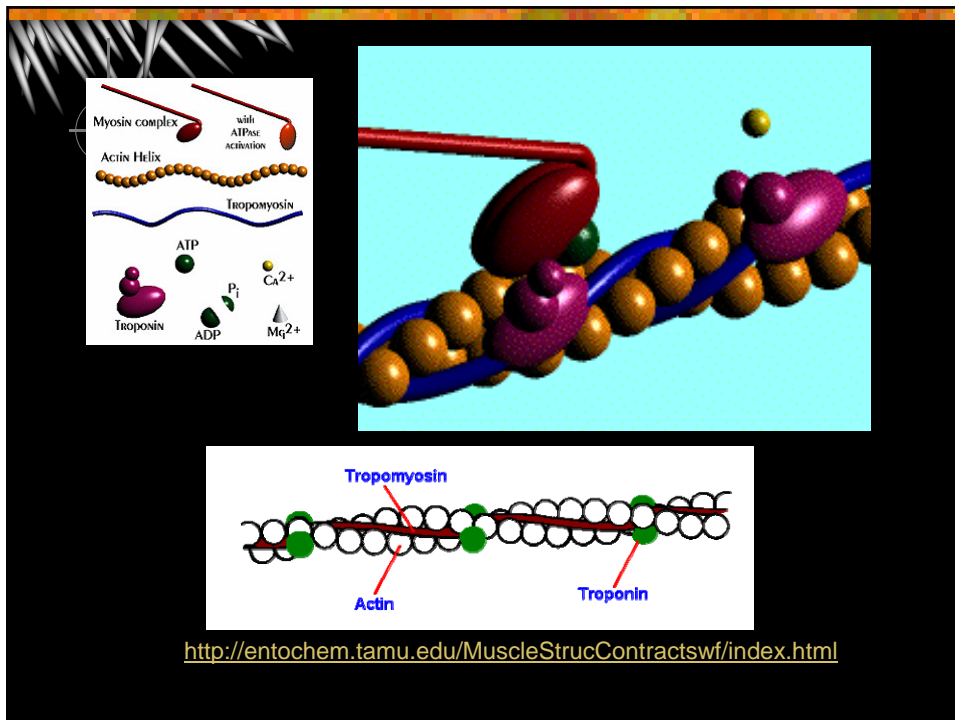
Mekanisme umum:

- Ca^{++} harus berikatan dengan suatu 'reseptor' Ca yang akan memediasi efeknya → **Calmodulin** → suatu *Ca^{++} -binding protein* yang dijumpai pada semua sel eukariot → umumnya 1% dari total massa protein sel
- Calmodulin sendiri tidak memiliki aktivitas enzim → setelah mengikat Ca (menjadi Ca^{++} /calmodulin) dia bekerja dengan mengikat protein lain → yaitu: *Ca^{++} /calmodulin-dependent protein kinase (CaM-kinase)*
- Contoh CaM-kinase: *myosin light-chain kinase (MLCK)*



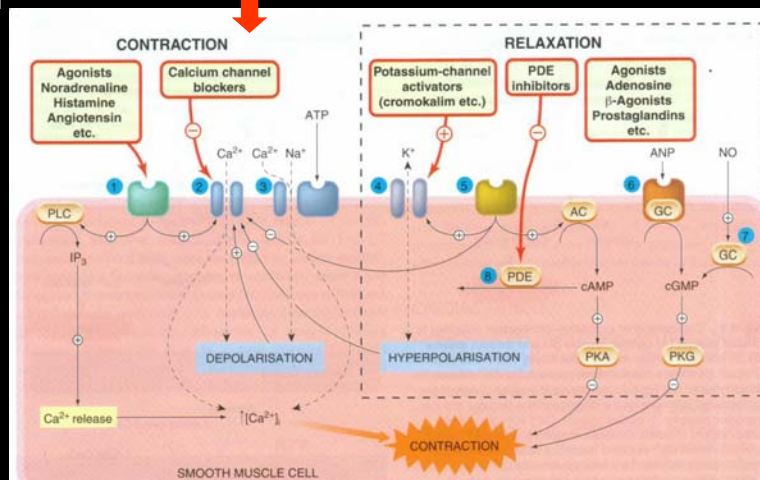
Bagaimana Ca berperan dlm kontraksi otot polos ?





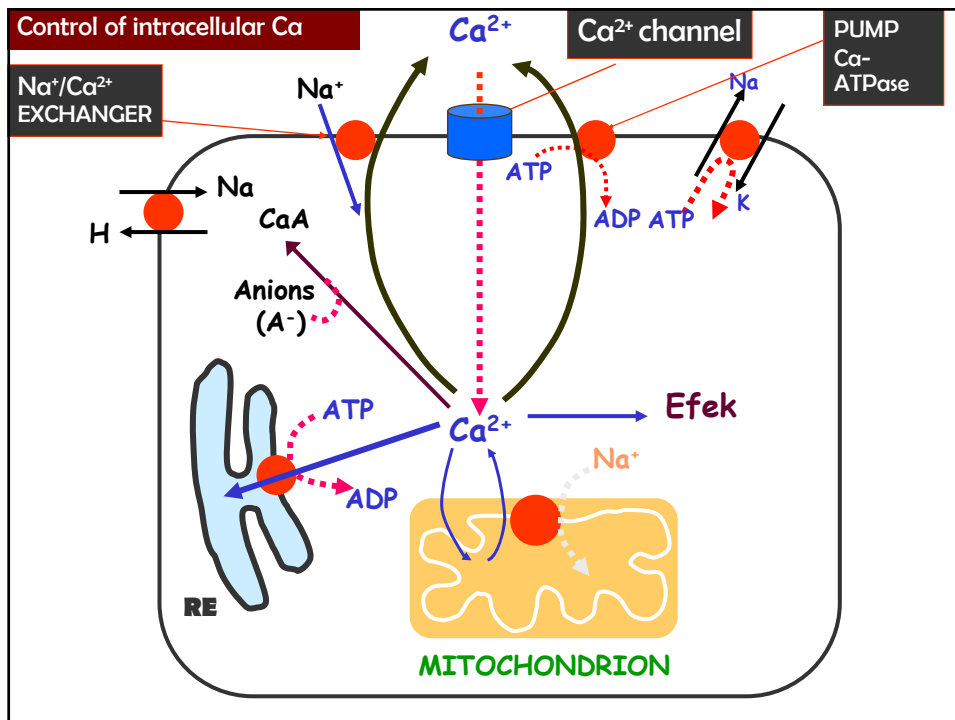
Contoh obat yang beraksi pada kanal Ca

- Antagonis Ca (Nifedipin, verapamil, diltiazem) → antihipertensi, anti angina



Bagaimana menjaga keseimbangan kadar Ca di dalam dan di luar sel ?

- Untuk menjaga agar konsentrasi Ca^{++} dalam kadar yang rendah selama istirahat → pada membran sel terdapat **pompa $\text{Ca}^{++}\text{-ATPase}$** → untuk memompa Ca^{++} keluar
- Di dalam sel saraf dan otot (yang menggunakan Ca^{++} signaling secara ekstensif) → ada tambahan: **Pompa penukar $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$** → afinitas rendah terhadap Ca^{++} sehingga baru bekerja jika kadar Ca sitosol mencapai 10 x kadar normalnya
- Selain itu di **RE** : ada **pompa $\text{Ca}^{++}\text{-ATPase}$** → take up Ca^{++} dari sitosol (menjaga konsentrasi Ca^{++} di sitosol tetap rendah)
- Jika Ca^{++} sitosol meningkat sampai lebih dari 10 mM → berbahaya bagi sel → **pompa Ca^{++} kapasitas tinggi** di mitokondria bekerja → take up Ca dari sitosol

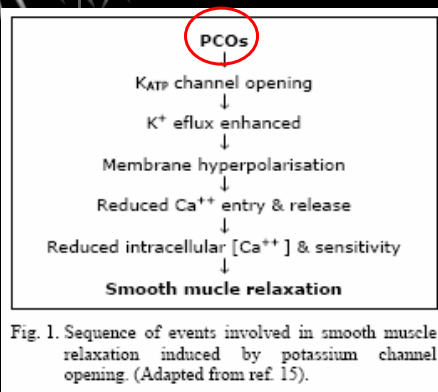


Kanal ion K⁺

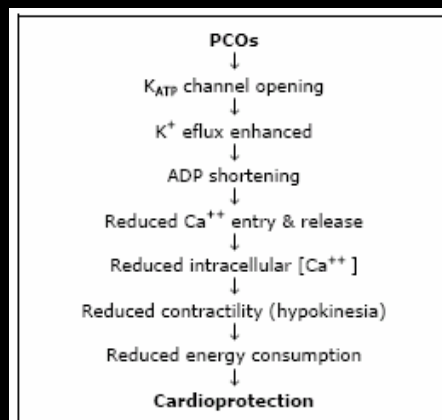
- Peran : sebagai kekuatan penstabil untuk repolarisasi dan mengatur resting potensial
- Pembukaan kanal K⁺ → menyebabkan aliran K⁺ keluar ke ekstra sel → hiperpolarisasi → hambatan transmisi potensial listrik
- Malfungsi kanal ion K⁺ → hambatan terhadap hiperpolarisasi → dapat menyebabkan hipereksitabilitas jaringan : misal penundaan repolarisasi ventrikel → aritmia jantung

Obat-obat apa yang memiliki target aksi pada kanal K ?
Bagaimana mekanismenya ?

Potassium channel openers

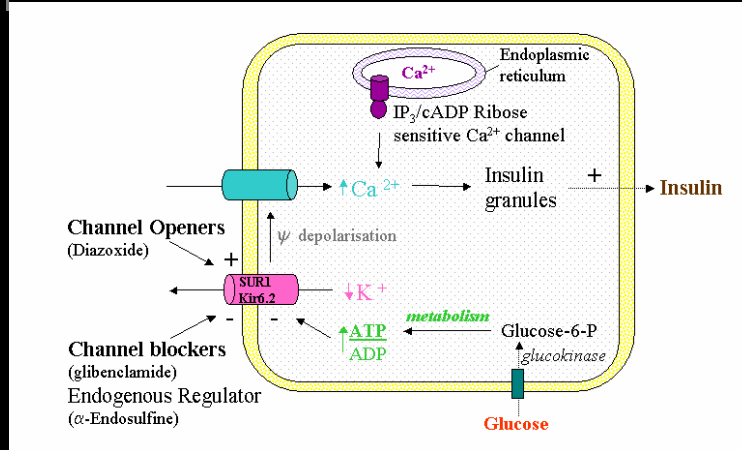


Contoh :
Minoksidil, kromakalim, levkromakalim



Membuka kanal ion K⁺ otot polos jantung dan vaskuler → efluks K⁺ ke luar sel → hiperpolarisasi → Ca intrasel turun → relaksasi otot jantung dan vaskuler → antihipertensi dan efek proteksi jantung

Sulfonilurea → pemblok selektif kanal K^+ (*ATP-sensitive K^+ channel*) pada pankreas → depolarisasi → konsentrasi Ca^{++} intrasel naik → sekresi insulin



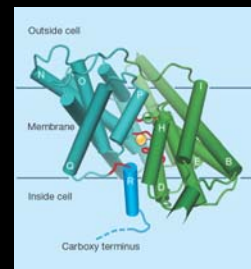
Kanal ion Cl^-

Fungsi kanal Cl^- dalam sel adalah untuk :

- ❖ regulasi volume dan homeostasis ionik,
- ❖ transport transepithelial, and
- ❖ Regulasi eksitabilitas elektrik

Pembukaan kanal Cl^- → aliran Cl^- masuk dalam sel → **hiperpolarisasi**

- Inaktivasi kanal Cl^- → hipereksitabilitas
- Beberapa jenis kanal Cl^- dapat diaktivasi oleh kekuatan mekanik → sel membengkak → kanal terbuka → Cl^- keluar sel diikuti oleh kation dan air → mengempis kembali
- Contoh kanal ion Cl^- terdapat pada *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR) → malfungsi CFTR → disfungsi kanal ion Cl^- → cystic fibrosis, infertilitas pada pria

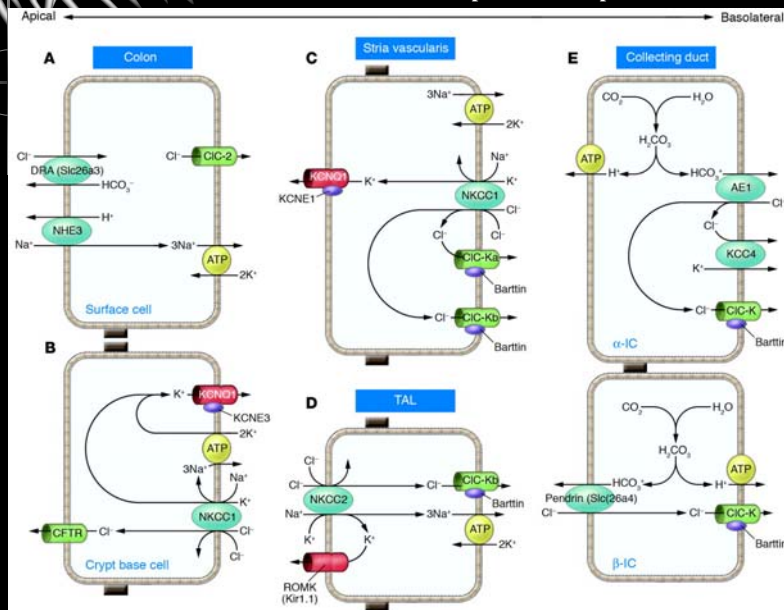


Klasifikasi tipe kanal ion Cl⁻ (Jentsch, *et al*, 2002)

No.	Nama tipe kanal	Ekspresinya pada jaringan	Fungsi
1	CLC-1	otot skeletal	stabilisasi membran plasma
2	CLC-2	luas	transport transepitelial, regulasi pH dan volume sel
3	CLC-Ka	ginjal, telinga bagian dalam	transport transepitelial
4	CLC-Kb	ginjal, telinga bagian dalam	transport transepitelial
5	CLC-3	luas (otak, ginjal, hati)	asidifikasi endosom
6	CLC-4	luas (otak, otot)	belum diketahui
7	CLC-5	ginjal, usus, hati	asidifikasi endosom
8	CLC-6	luas	belum diketahui
9	CLC-7	luas	asidifikasi lisosom

CLC = Chloride channel

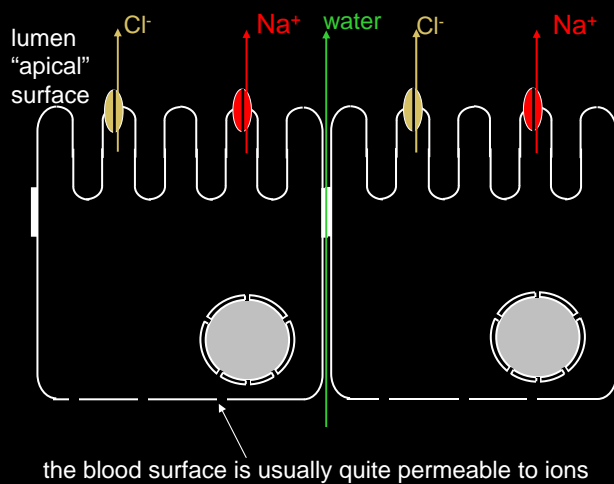
Diverse roles of Cl⁻ channels in transepithelial transport



Jentsch, T. J. et al. *J. Clin. Invest.* 2005;115:2039-2046

Copyright © 2005 American Society for Clinical Investigation

CFTR helps to control bulk water flow across epithelia



1. Na⁺ channels are usually open, but extensive Na⁺ flux requires a counterion.

2. If CFTR is open, Cl⁻ becomes the counterion. Therefore NaCl flows across the membrane.

3. Water then flows around the cells to maintain osmotic pressure.

4. Result: isotonic NaCl solution flows from the blood to the lumen (or vice-versa)

Obat pada kanal ion Cl

- Lubiproston (Amitiza®) → mengaktifkan kanal ClC-2 → meningkatkan sekresi cairan ke lumen usus → mengatasi obstipasi kronis idiopatik

ENZIM sebagai target aksi obat

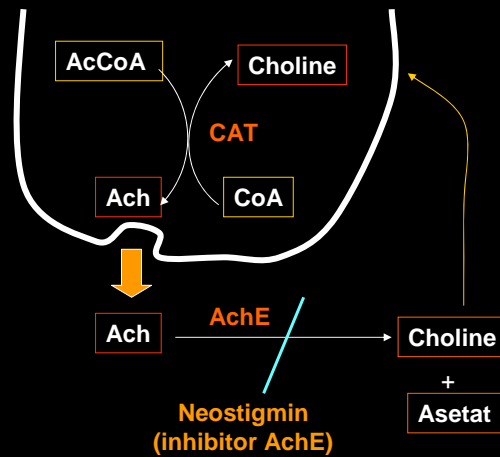
- Enzim merupakan suatu protein yang berfungsi sebagai katalis proses-proses kimia atau biokimia dalam tubuh
- Aksi obat pada enzim diperantarai 2 mekanisme :
 - ❖ Molekul obat sebagai **substrat analog** yang beraksi sebagai inhibitor kompetitif bagi enzim
 - ❖ Molekul obat sebagai substrat yang salah/palsu (**false substrate**) → molekul obat mengalami transformasi kimia → membentuk produk abnormal → jalur metabolik berubah

Molekul obat sebagai inhibitor kompetitif bagi enzim



Substrat	Enzim	Produk	Inhibitor	Kegunaan
Asetikolin	Asetilkolin esterase	Kolin, asetat	Neostigmin	Miastenia gravis
Arakidonat	Siklooksigenase	Prostaglandin	Aspirin	Inflamasi
Angiotensin I	ACE	AT II	Captopril	hipertensi
Hipoksantin	Xantin oksidase	Asam urat	Allopurinol	Gout
Folat	Dihidroreduktase	Tetrahidrofolat	Trimetoprim	antibakteri
cGMP	Fosfodiesterase		Sildenafil	Mengatasi ED

Contoh : neostigmin



Molekul obat sebagai substrat yang palsu (false substrate)

- Berinteraksi dengan enzim menghasilkan produk yang salah dan tidak berfungsi (=antimetabolit)

Contoh :

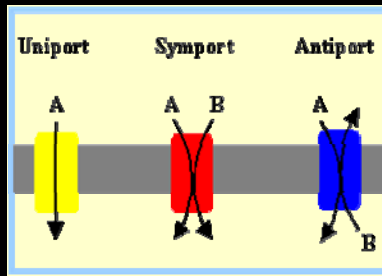
1. **5-Fluorourasil** → menggantikan **urasil** dalam biosintesis purin → terbentuk nukleotida palsu "fradulent" **nucleotide fluoro deoxyuridine monophosphat (FDUMP)** atau tidak terbentuk **2'-deoxyuridilat monophosphat (DUMP)** → tidak membentuk timidilat (DTMP) → penghambatan sintesis DNA → penghambatan pertumbuhan dan pembelahan sel
2. **Metotreksat** → menggantikan folat dalam biosintesis purin → penghambatan sintesis DNA → penghambatan pertumbuhan dan pembelahan sel

MOLEKUL PEMBAWA sebagai target aksi obat

Klasifikasi Protein Transport Membran

1. Transporter :

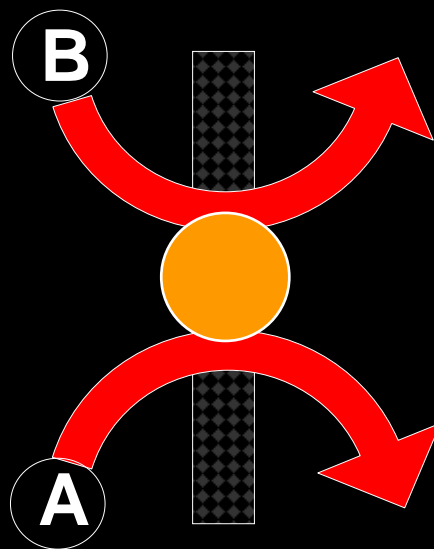
- uniport
- symport
- antiport



2. ATP-powered Ion Pump

Contoh : Na^+/K^+ ATPase, pump kalsium, K^+/H^+ ATPase di sel parietal lambung

A. CO-TRANSPORTER = "SYMPORT"



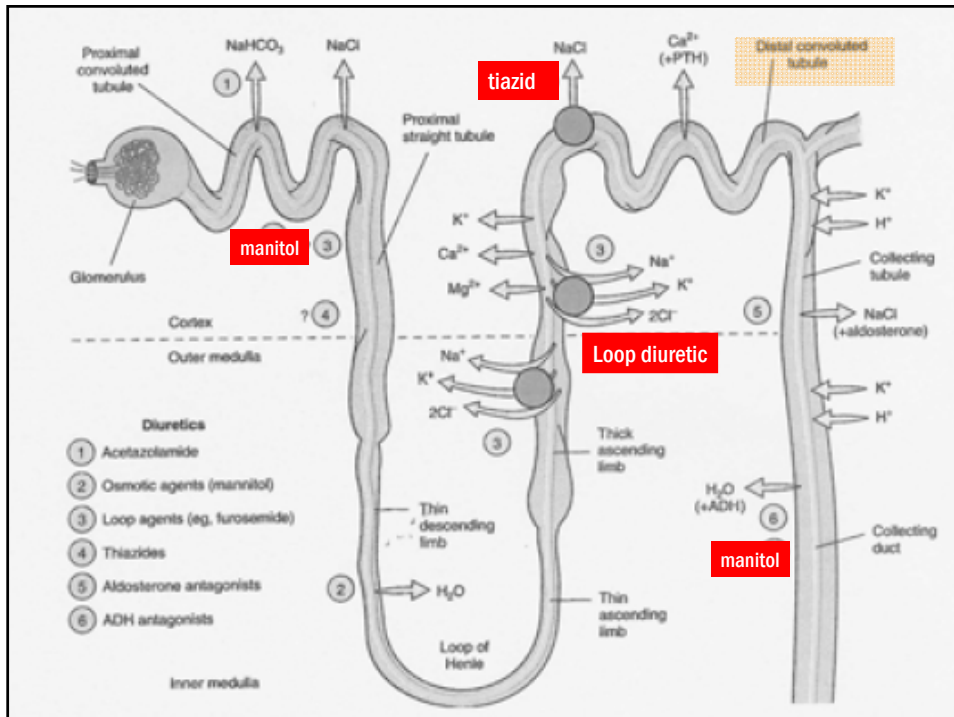
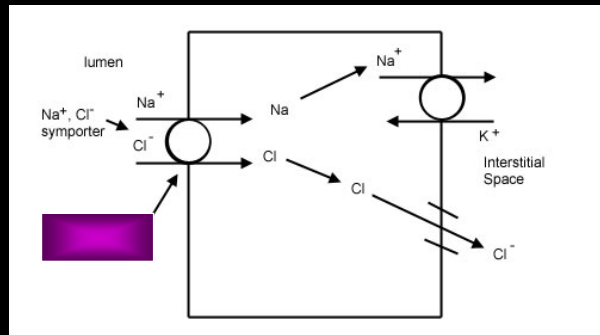
A. Symporter

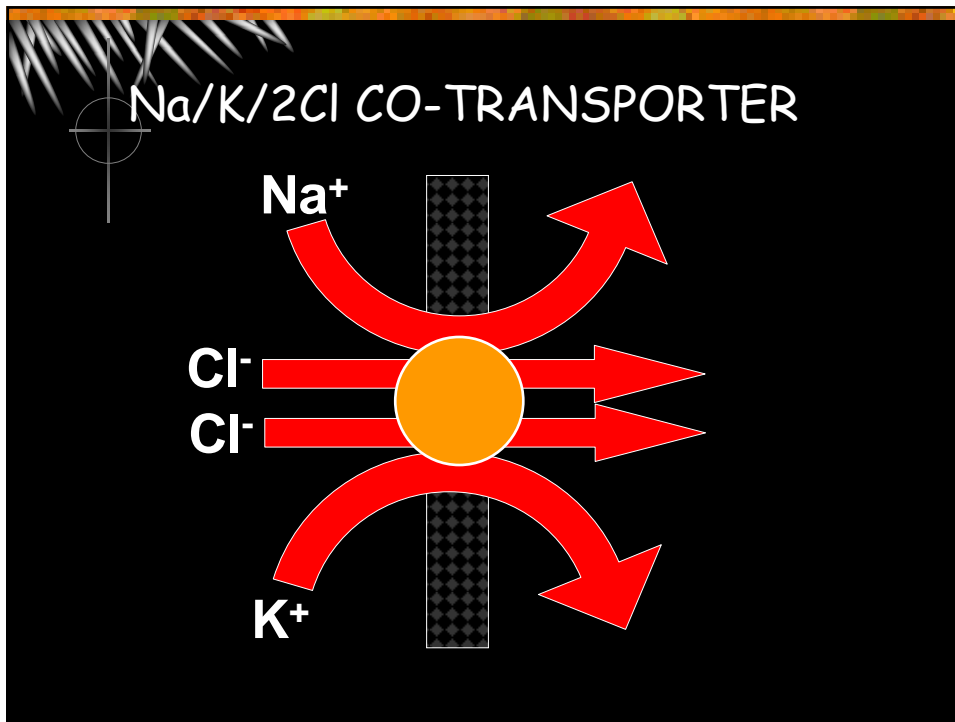
Definisi :

transporter yang menggunakan **gradient elektrokimia** dari satu ion untuk mengangkut ion lainnya untuk melintasi membran

Obat dapat menduduki sisi aktifnya mis :

Thiazide → memblok Na^+/Cl^- symporter pada tubulus distal → menghambat reabsorpsi Na^+ dan Cl^- → diuretika





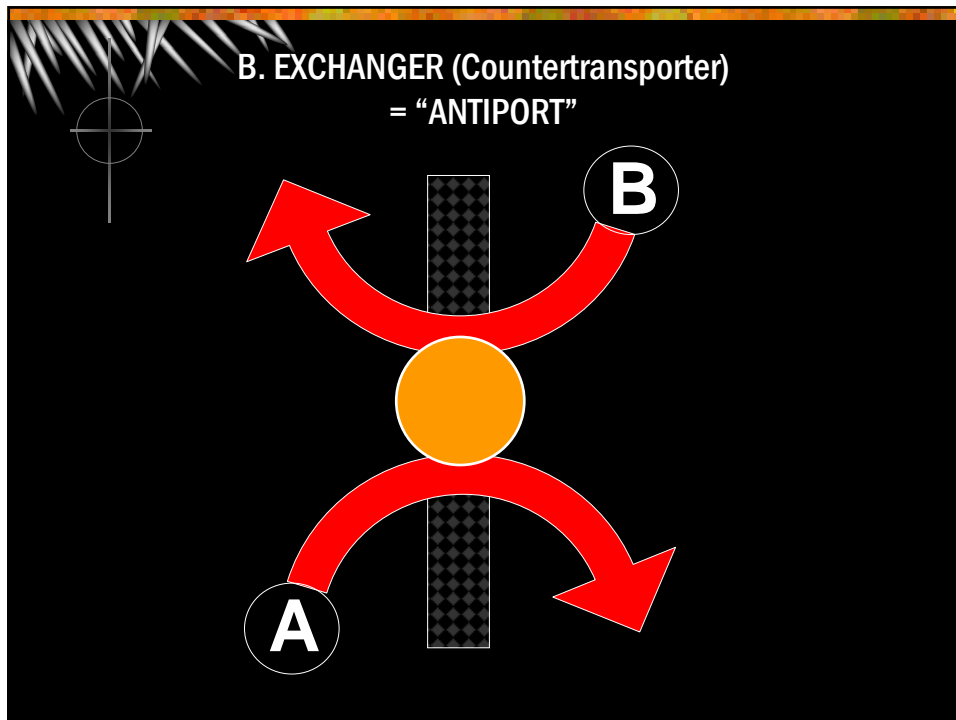
Na+/K+/2Cl- symport

- **Furosemide** → beraksi pada sisi aktif **Na⁺/K⁺/2Cl⁻ symport** pada nefron
- Loop Henle ascending mrpk tempat reabsorpsi Na dan Cl
- Diuretic loop menghambat kerja **Na-K-2Cl cotransporter** → mencegah reabsorpsi Na dan Cl → efek diuretik
- ES: hipokalemia, hiponatremia, hipocalcemia, hipomagnesia

Inhibited by loop diuretics

No water transport

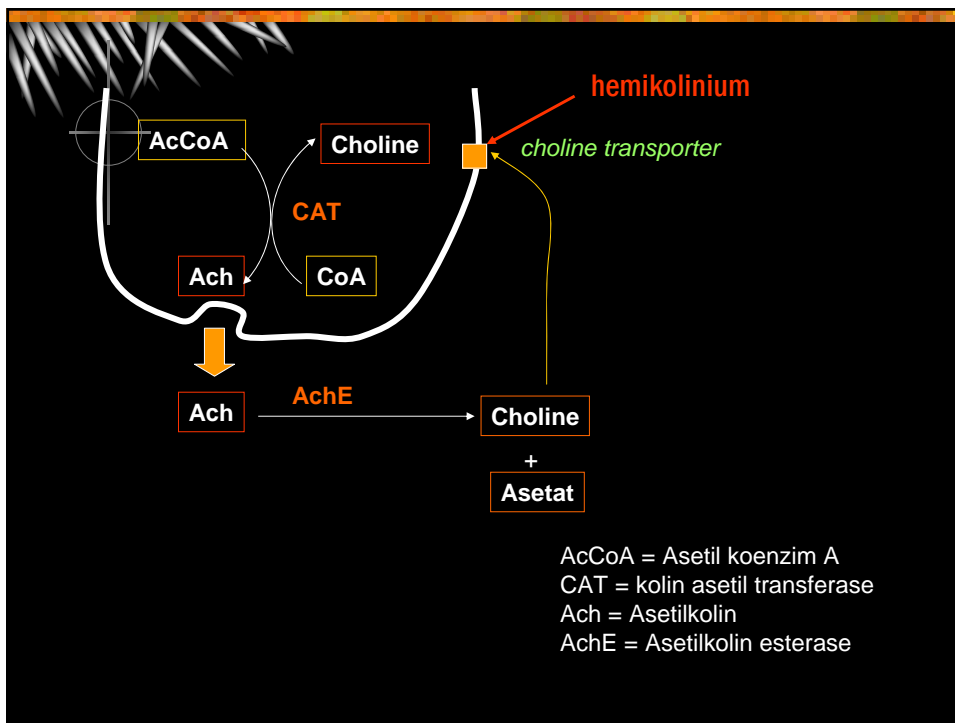
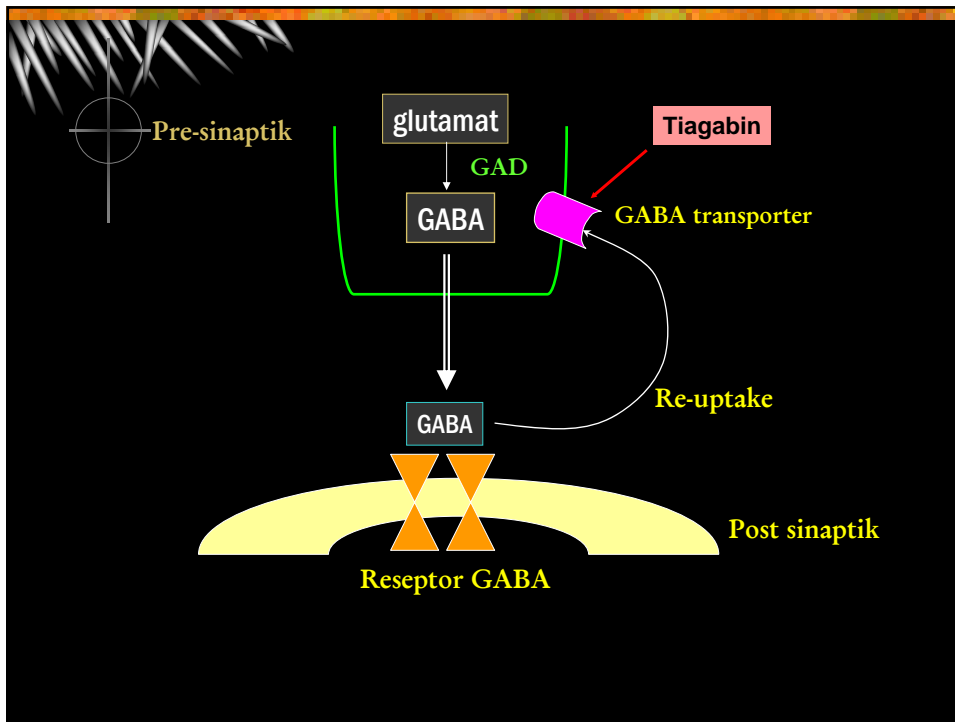
Na⁺ and other cations



B. Antiport
 Definisi : transporter yang menggunakan gradient elektrokimia dari satu ion untuk menggerakkan ion lainnya untuk melintasi membran pada sisi yang lain
 Contoh : Ca^{2+} exchanger \rightarrow menukar 3Na^+ untuk 1Ca^{++}

C. Hidrophilic Agent Transporter (Uniporter)
 Definisi : transporter yang membantu transport senyawa hidrofilik (selain ion) dalam melintasi membran sel.
 Contoh : **GABA transporter**, **GLUT (glucose transporter)**, **Cholin transporter**
 Contoh obat yang beraksi pada uniporter :

1. **Tiagabin** (obat antiepilepsi) \rightarrow menghambat pengambilan kembali (reuptake) GABA menuju ujung saraf prasinaptik \rightarrow aktivitas sel saraf berkurang
2. **Hemikolinium** \rightarrow menghambat reuptake kolin \rightarrow menurunkan aktivitas saraf kolinergik

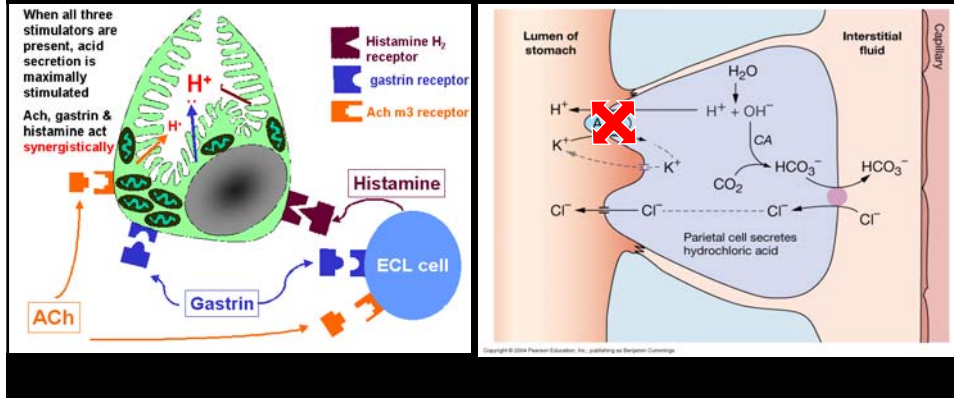


2. ATP-POWERED ION PUMP

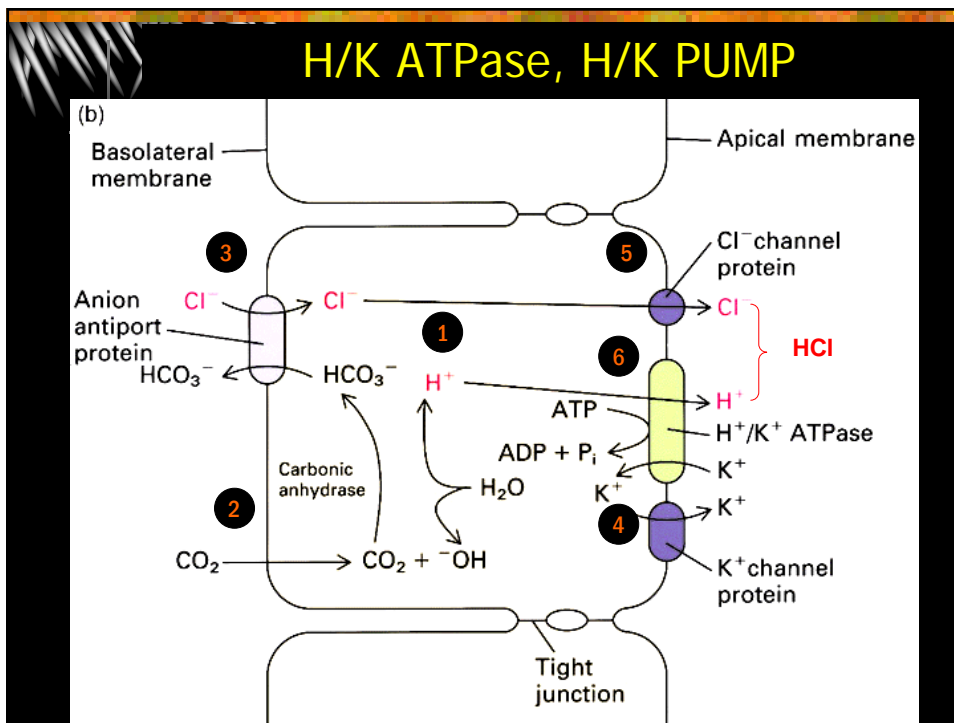
- K^+/H^+ ATPase (proton pump) di sel parietal lambung

Apabila dipacu terus \rightarrow aliran ion H^+ ke rongga lambung meningkat
 $\rightarrow HCl \gg \rightarrow$ iritasi lambung

Contoh Obat : Omeprazol



H/K ATPase, H/K PUMP

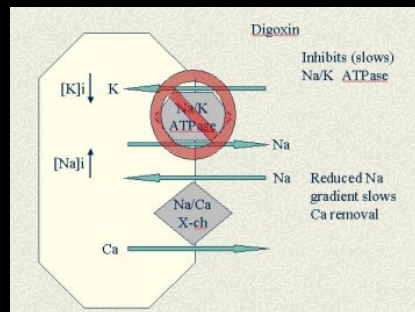
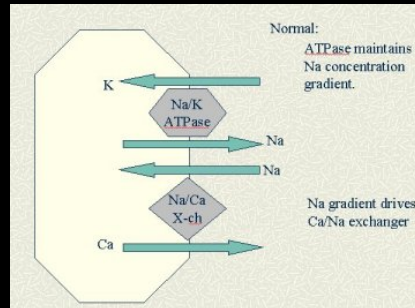


Na⁺/K⁺ ATPase

Fungsi : menjaga potensial membran

Contoh Obat : **Digoksin** dan **Ouabain**

Kedua obat → menghambat Na⁺/K⁺ ATPase → Na⁺ tidak bisa keluar sel → Na⁺-Ca⁺ Pump kurang berfungsi → Ca intraseluler besar → peningkatan kontraksi otot jantung



RESEPTOR sebagai target aksi obat

Reseptor merupakan target aksi kebanyakan obat / ligand
Menjadi berfungsi apabila berinteraksi dengan agonis



Dibahas lebih lanjut pada pertemuan berikutnya
(see you next chapter)