

## Aktivitas Neuroproteksi dari Reseptor Metabotropic Glutamate Ligan

### Pendahuluan

Glutamat diperoleh respon sinaptik rangsang cepat dalam sistem saraf pusat (SSP) dengan mengaktifkan saluran kation ligan-gated disebut reseptor glutamat ionotropic (iGluRs) dan memainkan peran penting dalam berbagai fungsi SSP. Selain itu, di pertengahan hingga akhir 1980-an, penelitian dilakukan yang memberikan bukti pertama keberadaan reseptor glutamat yang tidak ligan-gated saluran kation tetapi digabungkan dengan sistem efektor melalui protein GTP-binding disebut reseptor glutamat metabotropic (mGluRs). Keanekaragaman dan distribusi heterogen mGluR subtype bisa memberikan kesempatan bagi pengembangan agen farmakologis yang selektif target sistem CNS khusus untuk mencapai efek terapeutik.

Pada jaringan dengan perfusi yang kurang dengan adanya kegagalan energi akan terjadi depolarisasi membran dan pelepasan neurotransmitter eksitatorik, seperti glutamat yang terdapat pada ruangan ekstraseluler, dimana terminal presinap melepaskan glutamat, dan konsentrasinya akan meningkat hingga 20 kali lipat. Setelah dilepaskan, glutamat dapat ditangkap oleh neuron dan sel glia. Sel glia akan mengubah glutamat menjadi glutamin oleh aktifitas enzim glutamin sintetase. Glutamin dapat dilepaskan dan diambil kembali oleh neuron untuk dihidrolisis menjadi glutamat. Dalam keadaan normal, glutamat dengan cepat diklirens dari sinapsis dan kadarnya menjadi normal kembali. Tetapi pada keadaan iskemik terjadi pelepasan glutamat yang berlebihan dan terdapat adanya kegagalan pengambilan glutamat.

Terdapat 2 bentuk reseptor glutamat, yaitu :

1. Reseptor metabotropik, dimana reseptornya bergandengan dengan protein G dan memodulasi second messenger dalam sel seperti inositol trifosfat, Ca dan nukleotid siklik.
2. Reseptor inotropik, yang terdiri atas reseptor yang mempunyai hubungan langsung dengan saluran ion membran. Reseptor ini terbagi lagi dalam reseptor N-methyl-d-aspartate (NMDA), reseptor  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionate (AMPA) dan kainat.

Reseptor glutamat metabotropic, atau mGluRs, adalah jenis reseptor glutamat yang aktif melalui proses metabotropic tidak langsung. Mereka adalah anggota dari keluarga C kelompok G-protein-coupled receptors, atau GPCRs. Seperti semua reseptor glutamat, mengikat mGluRs dengan glutamat, asam amino yang berfungsi sebagai neurotransmitter anexcitatory. mGluRs melakukan berbagai fungsi dalam sistem saraf pusat dan perifer: Misalnya, mereka terlibat dalam belajar, memori, kecemasan, dan persepsi nyeri. Mereka ditemukan di neuron pra-dan postsynaptic di sinapsis dari hippocampus, cerebellum, dan korteks serebral, serta bagian lain dari otak dan jaringan perifer. Seperti reseptor metabotropic lainnya, mGluRs memiliki tujuh domain transmembran yang span membran sel. Tidak seperti reseptor ionotropic, reseptor glutamat metabotropic tidak saluran ion. Sebaliknya, mereka mengaktifkan kaskade biokimia, yang mengarah ke modifikasi protein lain, misalnya seperti untuk saluran ion. Hal ini dapat menyebabkan perubahan dalam rangsangan sinaps, misalnya dengan menghambat presynaptic neurotransmisi, atau modulasi dan bahkan induksi respon postsynaptic.

The G protein-coupled mGluRs membentuk keluarga saat ini delapan subtype (mGluR1 ke -8), dibagi menjadi tiga kelompok (I-III) atas dasar identitas mereka asam amino urutan, profil farmakologis dan jalur transduksi sinyal. Reseptor glutamat metabotropic membentuk keluarga saat ini delapan subtype (mGluR1 ke -8), dibagi menjadi tiga kelompok (I-III). Group-I mGluRs (mGluR1 dan mGluR5) yang positif digabungkan ke phosphoinositide / Cacascade. Group-II (mGluR2 dan mGluR3) dan kelompok-III (mGluR4, mGluR6, mGluR7 dan mGluR8) reseptor keduanya negatif digabungkan ke adenilat siklase dalam sistem ekspresi heterolog. Keragaman mGluR selanjutnya meningkat oleh varian yang dihasilkan oleh splicing alternatif pada intraseluler C wilayah terminal. Varian sambatan untuk mGluR1 (disebut mGluR1a,-b,-c,-d,-e), mGluR4 (a, b), mGluR5 (a, b), mGluR7 (a, b) dan mGluR8 (a, b) telah kloning dan karakteristik farmakologi. Sedikit perbedaan fisiologis antara farmakologis atau seperti varian mGluR sambatan, kemungkinan besar dihasilkan dari gen reseptor yang sama, dilaporkan sampai saat ini. Tiga kelompok mGluRs dapat dibedakan farmakologi dengan menggunakan agonis selektif. 3,5-DHPG selektif mengaktifkan kelompok-I mGluRs, sementara (2R, 4R)-APDC dan LY-354740 adalah contoh untuk kelompok-II agonis selektif;

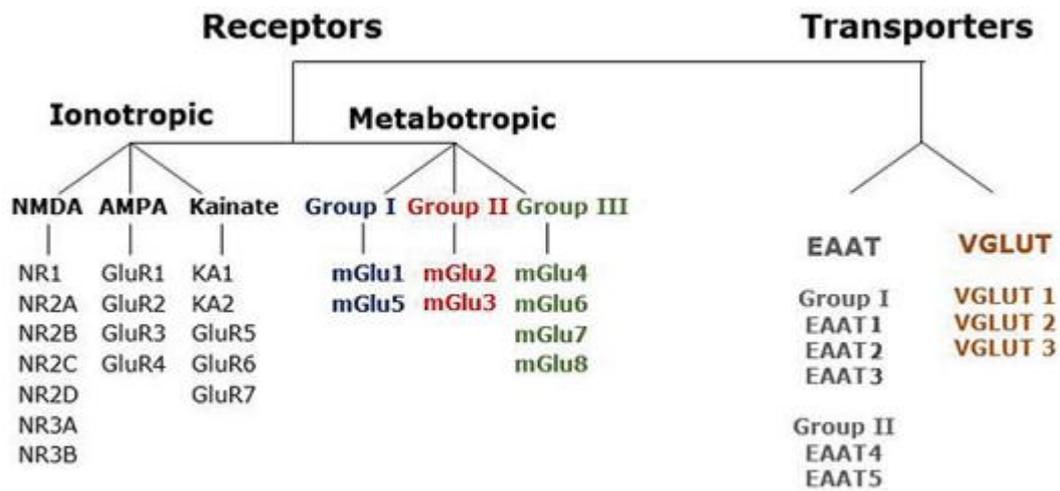


Figure 1. Classification of glutamate transporters and receptors