

Mekanisme Reuptake dan Sintesis Neurotransmitter GABA dan Glutamat

Riati Sri Hartini¹, Citra Ariani¹, Yeni Quinta Mondiani¹

¹Fakultas Kedokteran *University*

Abstrak

Neurotransmitter GABA dan glutamat memainkan peran penting dalam transmisi sinaptik di sistem saraf. GABA transporter (GAT1) memediasi reuptake GABA di terminal neuron GABAergik dan glutamatergik. Selain itu, GABA juga direuptake dengan bantuan sel-sel glia yang ada di sekitar celah sinaps. Penelitian ini bertujuan untuk menjelaskan mekanisme reuptake dan sintesis neurotransmitter GABA dan glutamat.

Pendahuluan

Pada awalnya, neurotransmitter didefinisikan sebagai substansi yang dilepaskan oleh neuron yang dapat mempengaruhi target yang spesifik dengan cara yang spesifik. Targetnya dapat berupa neuron lain atau organ efektor contohnya otot dan kelenjar sekretorik. Sistem saraf menggunakan kelompok substansi kimia yang cocok untuk perantara sinyal, menghantarkan impuls dari neuron presinaps menjadi neuron post sinaps. Substansi kimia tersebut dapat *small-molecule transmitter* dan neuropeptide yang berukuran lebih besar dengan struktur lebih kompleks. Berdasarkan konsensus, sebuah molekul didefinisikan sebagai neurotransmitter apabila memenuhi kriteria berikut:¹

- a. Disintesis pada neuron presinaptik.
- b. Terakumulasi dalam bentuk vesikel pada tempat pelepasan di neuron presinaps dan dilepaskan dengan cara eksositosis dengan jumlah yg cukup untuk mencetuskan pengaruh yg nyata pada neuron postsinaps atau organ efektor.
- c. Saat diberikan secara eksogen dengan konsentrasi cukup, kerjanya mirip dengan transmitter endogen (misalnya mengaktifkan kanal ion yang sama atau jalur *second-messenger*).
- d. Terdapat mekanisme spesifik untuk memindahkan substansi tersebut dari lingkungan ekstraselular. Pada neurotransmisi yang bersifat *private* terjadi di celah sinaps, sedangkan pada neurotransmisi yang bersifat sosial (substansi dilepaskan ke berbagai macam sinaps) terjadi di ruang ekstrasinaps.

Small molecule transmitter dibungkus dengan vesikel yang lebih kecil, berdiameter 40 nm. Sedangkan neuropeptida merupakan polimer pendek dari asam amino yang diproses

dari *primary transcription* dari neuron dan melewati serangkaian proses translasi dan *post translation modification* pada badan Golgi, setelah itu dibungkus dengan vesikel transporter yang besar dan padat disebut sebagai (*large dense core vesicles*) dengan diameter 70-250 nm.¹

Tabel 1. Neurotransmitter Mayor yang Terdapat pada Manusia²

Amino Acids	Amines	Peptides
Gamma-aminobutyric acid (GABA)	Acetylcholine (ACh)	Cholecystokinin (CCK)
Glutamate (Glu)	Dopamine (DA)	Dynorphin
Glycine (Gly)	Epinephrine	Enkephalins (Enk)
	Histamine	N-acetylaspartylglutamate (NAAG)
	Norepinephrine (NE)	Neuropeptide Y
	Serotonin (5-HT)	Somatostatin
		Substance P
		Thyrotropin-releasing hormone
		Vasoactive intestinal polypeptide (VIP)

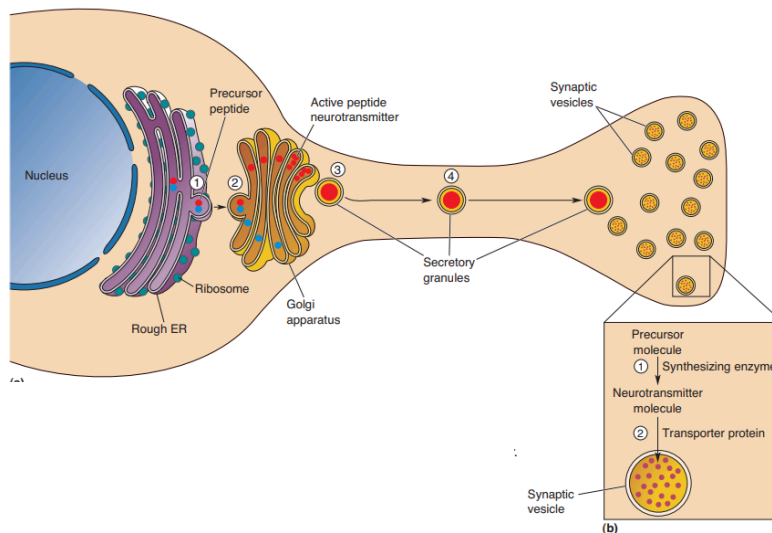
Neurotransmitter adalah substansi yang dilepaskan oleh neuron dan mempengaruhi target yang spesifik serta memenuhi kriteria-kriteria tertentu. GABA dan glutamat adalah dua neurotransmitter yang penting dalam transmisi sinaptik di sistem saraf. Mekanisme reuptake dan sintesis neurotransmitter GABA dan glutamat masih belum sepenuhnya dipahami.

Metode

Penelitian ini menggunakan metode tinjauan literatur untuk menjelaskan mekanisme reuptake dan sintesis neurotransmitter GABA dan glutamat. Sumber-sumber yang digunakan adalah buku teks dan artikel ilmiah yang relevan.

Sintesis dan Penyimpanan Neurotransmitter

Lokasi sintesis serta pembentukan neurotransmitter tergantung dari jenis neurotransmitter. Glisin (Gly) dan glutamate (Glu) adalah asam amino yang merupakan *building blocks*, sehingga jumlahnya melimpah dan dapat langsung digunakan di sitosol. Sedangkan golongan amines membutuhkan enzim penyintesis, sehingga enzim tersebut harus disintesis pada badan sel (soma) dan ditranspor ke akson terminal dengan difasilitasi oleh transport aksional. Neurotransmitter golongan peptida disintesis pada soma dan ditranspor ke akson dengan bantuan “kargo” atau *secretory granule*.²



Gambar 1. Sintesis dan Penyimpanan Neurotransmitter²

Proses sintesis dan penyimpanan neurotransmitter secara singkat dijelaskan pada gambar di atas dengan urutan sebagai berikut:

1. Prekursor neurotransmitter peptida disintesis pada retikulum endoplasma kasar.
2. Prekursor tersebut dipotong pada apparatus Golgi untuk menghasilkan neurotransmitter yang aktif.
3. Vesikel sekretorik yang mengandung peptide kemudian mengalami budding dari apparatus Golgi.
4. Granula-granula sekretorik ditranspor ke akson terminal, di mana granula-granula tersebut nantinya akan disimpan.

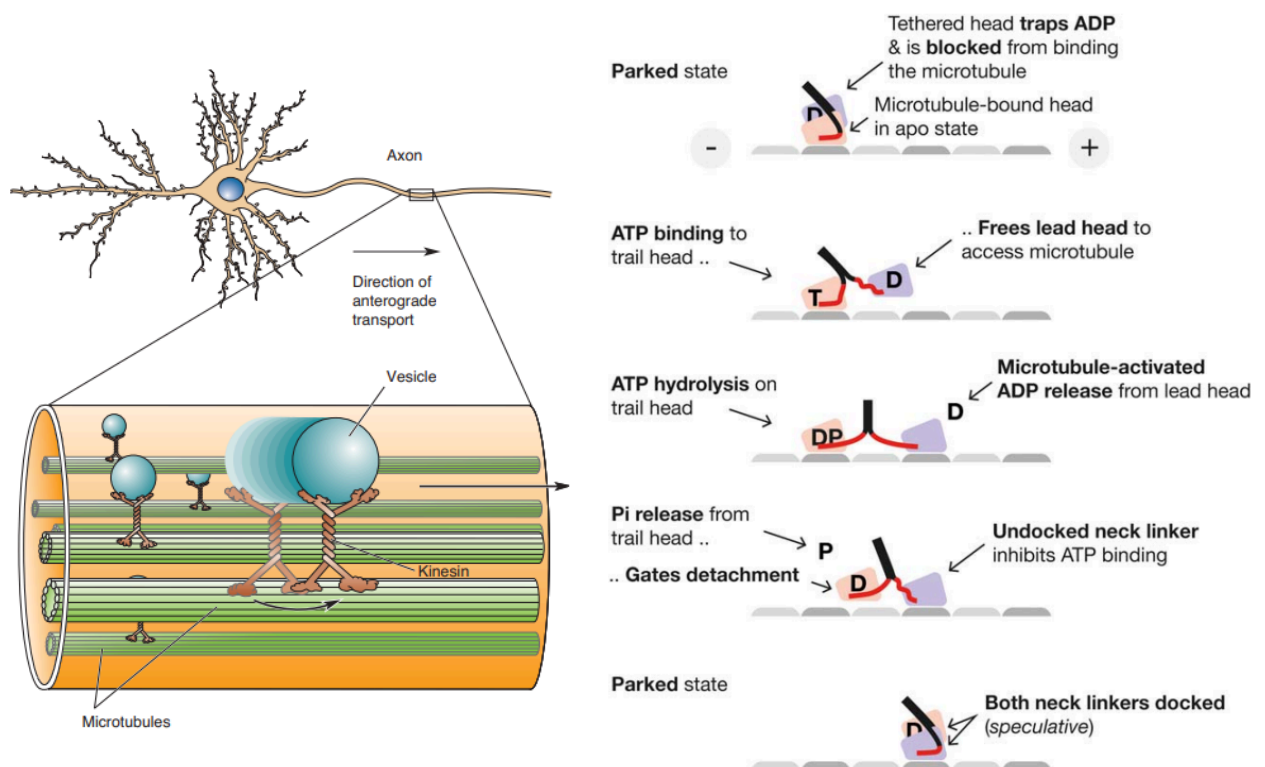
Sedangkan untuk neurotransmitter dari asam amino, sintesisnya dapat dilangsungkan pada bagian akson terminal, karena prekursornya merupakan asam amino yang terdapat banyak dan bebas di dalam sel. Prosesnya dijelaskan sebagai berikut:

1. Enzim mengatalisis perubahan prekursor berupa asam amino menjadi neurotransmitter di dalam sitosol.
2. Protein transporter mengisikan neurotransmitter ke dalam vesikel sinaps pada akson terminal untuk kemudian disimpan.

Untuk memfasilitasi penyimpanan neurotransmitter di akson terminal, maka diperlukan suatu sistem transportasi dari bagian soma (badan neuron) ke ujung akson. Transportasi Aksonal diatur oleh sitoskeleton yaitu mikrotubulus serta protein motor kinesin dan dynein. Pada sistem transport akson, terdapat 2 tipe yaitu *fast axonal transport* dan *slow axonal transport*. Transpor cepat terutama untuk mendistribusikan vesikel sinaps yang diperlukan dalam proses pelepasan neurotransmitter di akson terminal. Transpor cepat untuk

membawa neurotransmitter atau enzim katalisatornya ini berlangsung secara *anterograde* dari soma ke akson terminal. Protein motor kinesin berperan dalam transpor *anterograde*.^{3,4}

Kinesin, yaitu protein motor yang berperan dalam transport anterograde neurotransmitter “berjalan” di sepanjang mikrotubulus dengan mekanisme yang melibatkan ATP serta enzim penghidrolisis ATP menjadi ADP. Kinesin memiliki struktur “*neck linker*”, sebuah *C-terminal peptide* yang pendek. Bagian ini berfungsi sebagai pengungkit atau *lever* yang menghasilkan “gerakan” sebagai hasil dari pengikatan dengan ATP. Neck linker mengoordinasikan gerakan berjalan ini dengan mekanisme tertentu.⁵



Gambar 2. Proses Transportasi Aksonal.

Kiri: protein motor kinesin membawa vesikel dengan “berjalan” di sepanjang mikrotubulus pada akson.

Kiri: mekanisme pergerakan protein motor.^{2,5}

Di antaranya langkahnya, kinesin menunggu ATP dengan satu kepalanya, yaitu *trailing head*, berikatan kuat kepada mikrotubulus dan kepala lainnya (*leading* atau *tethered head*) terbebas dari mikrotubulus. Leading head tidak dapat mengakses mikrotubulus sebelum ATP berikatan dengan trailing head, sehingga kedua kepala tersebut tidak mengikat ATP di waktu yang bersamaan, mekanisme detail tentang ini masih belum diketahui dengan jelas. Apabila ATP tersedia melimpah, waktu menunggu ini menjadi lebih cepat.

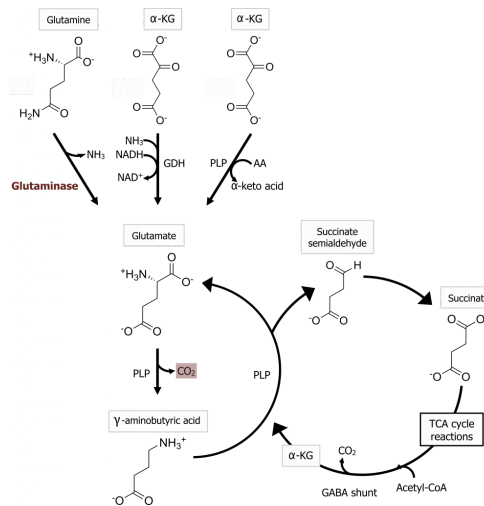
Saat ATP terikat pada *trailing head*, maka *leading/tethered head* secara cepat mengayun dan berikatan dengan area mikrotubulus di sebelahnya. Ikatan ini melepaskan ADP dari leading head serta fosfat yang dilepaskan memicu “terlepasnya” *trailing head* dari tempat ikatannya di mikrotubulus sehingga kepala ini saat ini menjadi terangkat dan keadannya menjadi seperti awal, menunggu adanya ATP kembali agar pergerakan selanjutnya dapat terjadi. Dengan mekanisme ini, *fast axonal transport* mengantarkan vesikel berisi neurotransmitter dari badan sel neuron ke akson terminal, untuk kemudian digunakan dan dilepaskan dalam proses transmisi sinyal.⁵

Glutamat

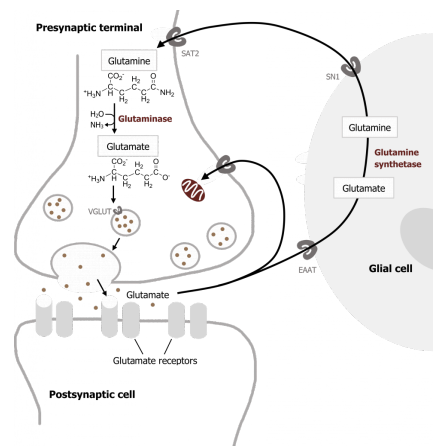
Glutamat adalah neurotransmitter yang paling umum digunakan dalam sinaps eksitatorik di sistem saraf pusat. Glutamat disintesis dari α -ketoglutarate. Glisin adalah transmitter yang digunakan oleh interneuron inhibitorik pada medulla spinalis. Glisin merupakan kofaktor aksesori untuk aktivasi reseptor *N-methyl-d-aspartate (NMDA)*⁶.

Glutamat merupakan pemancar terpenting untuk fungsi otak normal. Hampir semua neuron eksitatori dalam sistem saraf pusat (SSP) bersifat glutamatergik. Glutamat merupakan asam amino nonesensial yang tidak melewati sawar darah-otak dan karenanya harus disintesis dalam neuron dari prekursor lokal. Prekursor yang paling umum untuk sintesis glutamat adalah glutamin, yang diserap ke terminal presinaptik oleh transporter sistem A 2 (SAT2) dan kemudian dimetabolisme menjadi glutamat oleh enzim mitokondria glutaminase gambar 3.⁶

Glutamat yang disintesis dalam sitoplasma presinaptik dikemas ke dalam vesikel sinaptik oleh transporter glutamat vesikular (VGLUT). Setelah dilepaskan, glutamat dikeluarkan dari celah sinaptik oleh transporter asam amino eksitatori (EAAT). EAAT adalah keluarga dari lima kotransporter glutamat yang bergantung pada Na^+ . Beberapa EAAT terdapat dalam sel glia dan yang lainnya di terminal presinaptik. Glutamat yang diangkut ke dalam sel glia melalui EAAT diubah menjadi glutamin oleh enzim glutamin sintetase. Glutamin kemudian diangkut keluar dari sel glia oleh transporter yang berbeda, transporter sistem N 1 (SN1), dan diangkut ke terminal saraf melalui SAT2. Urutan keseluruhan kejadian ini disebut sebagai siklus glutamat–glutamin. Siklus ini memungkinkan sel glia dan terminal presinaptik bekerja sama baik untuk mempertahankan pasokan glutamat yang cukup untuk transmisi sinaptik dan untuk segera menghentikan aksi glutamat postsinaptik (gambar 4.)



Gambar 3. Glutamate and GABA synthesis. (α -KG: α -ketoglutarate; PLP: pyridoxal phosphate)



Gambar 4. Glutamate release and reuptake. (EAAT: excitatory amino acid transporters)

Ada beberapa jenis reseptor glutamat ionotropik: reseptor AMPA, reseptor NMDA, dan reseptor kainat, dinamai berdasarkan agonis yang mengaktifkannya: AMPA (α -amino-3-hidroksil-5-metil-4-isoksazol-propionat), NMDA (N-metil-D-aspartat), dan asam kainat. Semua reseptor ini adalah saluran kation berpagar glutamat yang memungkinkan lewatnya Na^+ dan K^+ . Oleh karena itu aktivasi reseptor AMPA, kainat, dan NMDA selalu menghasilkan respons postsinaptik rangsang. Sebagian besar sinapsis rangsang sentral memiliki reseptor AMPA dan NMDA. Obat antagonis yang secara selektif memblokir reseptor AMPA atau NMDA sering digunakan untuk mengidentifikasi respons sinaptik yang dimediasi oleh setiap jenis reseptor. Peran fisiologis reseptor kainat kurang terdefinisi dengan baik; dalam beberapa kasus, reseptor ini ditemukan pada terminal presinaptik dan berfungsi sebagai mekanisme umpan balik untuk mengatur pelepasan glutamat⁶.

Selain reseptor glutamat ionotropik ini, terdapat tiga kelas reseptor glutamat metabotropik (mGluR). Reseptor-reseptor ini berbeda dalam hal keterkaitannya dengan jalur

transduksi sinyal intraseluler dan dalam hal sensitivitasnya terhadap agen farmakologis. Aktivasi banyak reseptor ini menyebabkan penghambatan saluran Ca^{2+} dan Na^{+} postsinaptik. Tidak seperti reseptor glutamat ionotropik eksitatori, mGluR menyebabkan respons postsinaptik yang lebih lambat yang dapat mengeksitasi atau menghambat sel-sel postsinaptik. Akibatnya, peran fisiologis mGluR cukup bervariasi.

Gamma Aminobutyric Acid (GABA)

Sebagian besar sinapsis penghambat di otak dan sumsum tulang belakang menggunakan asam γ -aminobutyric (GABA) atau glisin sebagai neurotransmitter. Prekursor utama untuk sintesis GABA adalah glukosa, yang dimetabolisme menjadi glutamat oleh enzim siklus asam trikarboksilat. Enzim *Glutamic Acid Decarboxylase* (GAD), yang ditemukan hampir secara eksklusif pada neuron GABAergik, mengkatalisis konversi glutamat menjadi GABA. GAD membutuhkan piridoksal fosfat untuk aktivitasnya; kekurangan vitamin ini dapat menyebabkan berkurangnya sintesis GABA⁶.

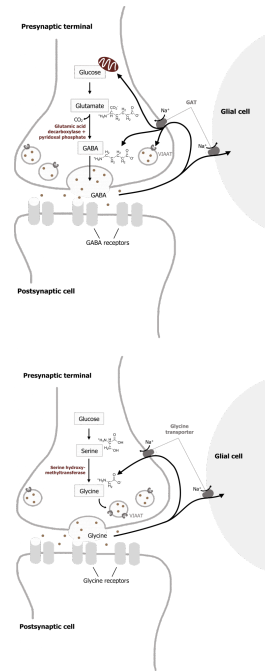
Penghentian sinyal

Setelah GABA disintesis, ia diangkut ke vesikel sinaptik melalui transporter *Vesicular Inhibitory Amino Acid Transporter* (VIAAT). Mekanisme pembuangan GABA mirip dengan glutamat. Baik neuron maupun glia mengandung kotransporter yang bergantung pada Na^{+} dengan afinitas tinggi untuk GABA, dan kotransporter ini disebut GAT. Sebagian besar GABA akhirnya diubah menjadi suksinat, yang selanjutnya dimetabolisme dalam siklus asam trikarboksilat yang memediasi sintesis ATP seluler. Dua enzim mitokondria diperlukan untuk degradasi ini: GABA transaminase dan suksinat semialdehid dehidrogenase.

Reseptor GABA

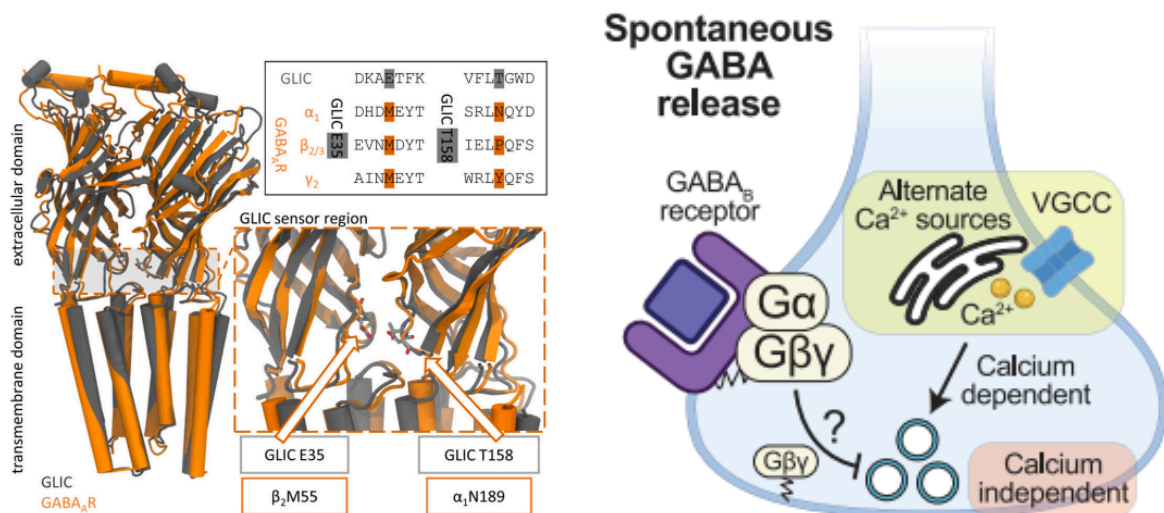
Sinaps GABAergik menggunakan dua jenis reseptor postsinaptik, yang disebut GABA A dan GABA B. GABA A adalah reseptor ionotropik, sedangkan GABA B adalah reseptor metabotropik. Reseptor GABA A ionotropik adalah saluran anion berpagar GABA, dengan Cl^{-} menjadi ion permean utama dalam kondisi fisiologis. Dengan demikian, aktivasi reseptor GABA ini menyebabkan masuknya Cl^{-} bermuatan negatif yang menghambat sel postsinaptik. Situs yang sama mengikat zolpidem hipnotik (Ambien), yang banyak digunakan untuk menginduksi tidur. Barbiturat seperti fenobarbital dan pentobarbital adalah hipnotik lain yang juga mengikat domain ekstraseluler subunit α dan β dari beberapa reseptor GABA dan mempotensiasi transmisi GABAergik; obat-obatan ini digunakan secara terapeutik untuk anestesi dan untuk mengendalikan epilepsi. Ketamin anestesi injeksi juga mengikat domain ekstraseluler reseptor GABA. Domain transmembran reseptor GABA A juga berfungsi sebagai target bagi banyak ligan, seperti anestesi inhalan dan steroid. Obat lain yang

mengikat domain transmembran reseptor GABA A adalah etanol; setidaknya beberapa aspek perilaku mabuk disebabkan oleh perubahan yang dimediasi etanol pada reseptor GABA ionotropik. Reseptor GABA B metabotropik juga tersebar luas di otak. Seperti reseptor GABA ionotropik, reseptor GABA B bersifat penghambat. Namun, alih-alih bergantung pada saluran selektif Cl^- , penghambatan yang dimediasi GABA B sering kali disebabkan oleh aktivasi saluran K^+ dan aliran keluar K^+ berikutnya .

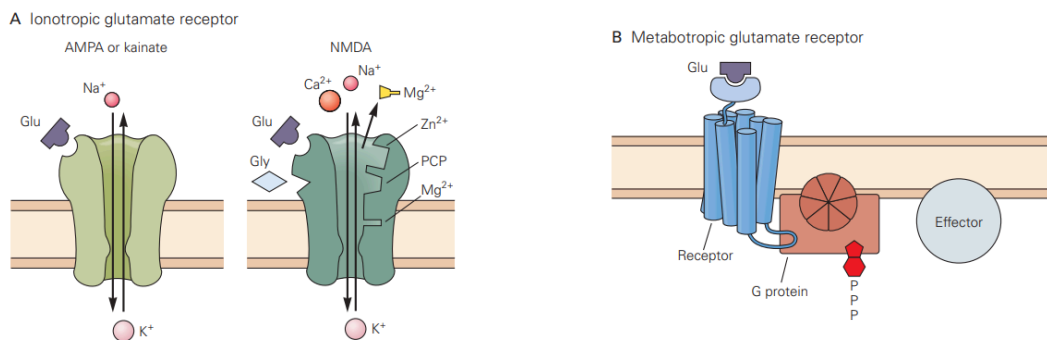


Gambar 5. GABA and glycine release. (GAT: cotransporters for GABA; VIAAT: vesicular inhibitory amino acid transporter)

Reseptor glutamat merupakan tetramer, domain membran M1-4. M2 membentuk loop dan posisinya terbenam dalam sisi sitoplasmik dan berkontribusi pada selectivity filter. Reseptor GABA_A merupakan *transmitter-gated chloride channel* yang mencetuskan hiperpolarisasi membran, sehingga bersifat inhibitorik. Sedangkan reseptor GABA_B adalah GPCR, dibentuk dari subunit GABA_{B1} dan GABA_{B2} .⁷

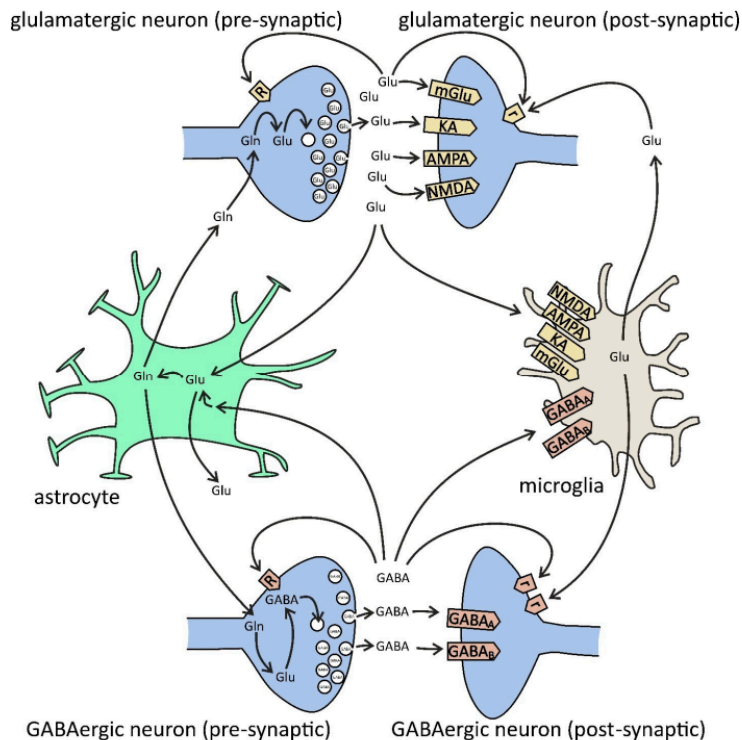


Gambar 7. Reseptor Ionotropik GABA_A (kiri) dan Reseptor GPCR GABA_B (kanan)⁸



Gambar 8. Reseptor Ionotropik Glutamat (kiri) dan Reseptor Metabotropik Glutamat (kanan)¹

Astrofit dan *microglia* membantu menyeimbangkan kadar glutamat dalam celah sinaps melalui mekanisme pembersihan dan pemindahan kembali glutamat ke neuron. Kelebihan glutamat pada celah sinaps dan daerah sekitarnya dapat dibersihkan oleh sel-sel glia dengan menggunakan transporter excitatory *amino acid transporter* (EAAT1, EAAT2). Pada astrofit, glutamate diubah menjadi glutamin, kemudian dimetabolisme menjadi glutamat. Glutamat lalu dilepaskan kembali ke sinaps dalam proses transmisi neuron yang berlangsung dengan sistem tri-atau tetrapartite. Glutamin yang merupakan prekursor neurotransmiter juga dapat ditranspor dari astrofit ke neuron untuk kemudian diubah menjadi glutamat atau GABA. Transporter glutamat yang terpenting adalah GLT-1/EAAT2.⁸



Hasil

GABA transporter (GAT1) memediasi reuptake GABA di terminal neuron GABAergik dan glutamatergik. Selain itu, GABA juga direuptake dengan bantuan sel-sel glia yang ada di sekitar celah sinaps. Dalam sel glia, GABA dikonversi menjadi glutamat oleh GAD. Glutamat kemudian diubah menjadi glutamin dengan bantuan enzim glial glutamin synthetase (GS). Glutamin kemudian ditranspor kembali ke terminal neuron dengan system N transporter (SN1/SN2) dan A system transporter (SAT). Mekanisme reuptake dan sintesis neurotransmitter GABA dan glutamat sangat penting dalam transmisi sinaptik di sistem saraf. Gangguan pada mekanisme ini dapat mencetuskan berbagai keadaan patologis, seperti Alzheimer's disease. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memahami mekanisme reuptake dan sintesis neurotransmitter GABA dan glutamat secara lebih baik.

Kesimpulan

Mekanisme reuptake dan sintesis neurotransmitter GABA dan glutamat melibatkan beberapa langkah yang kompleks. GABA transporter (GAT1) memediasi reuptake GABA di terminal neuron GABAergik dan glutamatergik. Selain itu, GABA juga direuptake dengan bantuan sel-sel glia yang ada di sekitar celah sinaps. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk

memahami mekanisme reuptake dan sintesis neurotransmitter GABA dan glutamat secara lebih baik.

Referensi

1. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ. Principles of Neural Science. 6th ed. New York, NY: McGraw Hill Professional; 2021.
2. Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. Exploring the Brain. 4th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2016.
3. Hall JE. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 13th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016.
4. Silverthorn DE. Human Physiology: An Integrated Approach. 7th ed. San Fransisco, CA: Pearson; 2016.
5. Cross RA. Review: Mechanochemistry of the kinesin-1 ATPase. Biopolymers. 2016 Aug;105(8):476-82. doi: 10.1002/bip.22862. PMID: 27120111; PMCID: PMC4924600.
6. https://pressbooks-lib-vt-edu.translate.goog/neuroscience/chapter/neurotransmitters-ach-glutamate-gaba-and-glycine/?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=id&_x_tr_hl=id&_x_tr_pto=tc
7. Alten B, Guzikowski NJ, Zurawski Z, Hamm HE, Kavalali ET. Presynaptic mechanisms underlying GABAB-receptor-mediated inhibition of spontaneous neurotransmitter release. Cell Reports. 2022 January (38): 110255.
8. Czapski GA, Strosznajder JB. Glutamate and GABA in microglia-neuron cross-talk in Alzheimer's Disease. Int. J. Mol. Sci. 2021; 22, 11677. [https](https://doi.org/10.3390/ijms220411677)