

## G-OQSIL BILAN BOG'LANGAN RETSEPTORLARNING TUZILISHI VA FUNKTSIYASI

*Xalilov Hikmatulla Dilshod o`g`li*

*Toshkent tibbiyot akademiyasi Normal va patologik fiziologiya kafedrası assistenti O`zbekiston, Toshkent sh.*

*Shadmanova Nargiza Kurbanovna*

*Toshkent tibbiyot akademiyasi Normal va patologik fiziologiya kafedrası assistenti O`zbekiston, Toshkent sh.*

**Annotatsiya:** G-protein bilan bog'langan retseptorlar (GPCR) bizni gormonlar, neurotransmitterlar va atrof-muhit stimulyatorlariga fiziologik javoblarimizning ko'pchiligida vositachilik qiladi va shuning uchun kasalliklarning keng spektri uchun terapevtik maqsadlar sifatida katta imkoniyatlarga ega. Ular membrana-oqsil tuzilishi va biologiyasi nuqtai nazaridan ham hayratlanarli molekulalardir. So'nggi o'ttiz yil ichida farmakologiyadan in vivo ravishda funktsional tavsifga qadar turli xil GPCRlarni tushinishda katta yutuqlarga erishildi. So'nggi yuqori aniqlikdagi strukturaviy tadqiqotlar GPCR faollashuvining molekulyar mexanizmlari va konstitutsiyaviy faollik haqida tushuncha berdi.

**Kalit so'zlar:** g-oqsil, retseptor, adrenergic, adenozin, membrane, rhodopsin, sekretin, glutamate, siklik AMF, proteinkinaz A.

**Tadqiqot maqsadi:** g-oqsil bilan bog'langan retseptorlarning tuzilishi va vazifalarini tahlil qilish.

**Materiallar va uslublar.** Ushbu mavzu bo'yicha 19 ta adabiyot manbalari tahlili o'tkazildi.

**Kirish:** So'nggi ikki yil ichida G-oqsil bilan bog'langan retseptorlarning (GPCR) tarkibiy biologiyasida ajoyib yutuqlar kuzatildi. Diqqatga sazovor qismari ligandlar bilan faollashtirilgan GPCRlarning birinchi kristalli tuzilmalarini - insonning  $b_2$  adrenergik retseptorlari ( $b_2$  AR), qushlarning  $b_1$  AR va inson  $A_{2A}$  adenozin retseptorlari - shuningdek, opsin va rodopsin faol shaklning tuzilmalarini o'z ichiga oladi. Ushbu muvaffaqiyatlar butun dunyo bo'ylab ko'plab laboratoriyalarning o'nlab yillar davomida olib borgan sa'y-harakatlari natijasida yuzaga keldi va membrana-oqsil biofizikasi, hujayra biologiyasi, fiziologiyasi va dori-darmonlarni kashf qilish nuqtai nazaridan katta qiziqish uyg'otadi.

GPCR'lar membrana oqsillarining eng katta oilasi bo'lib, gormonlar va neurotransmitterlarga ko'pchilik hujayra reaksiyalarida vositachilik qiladi, shuningdek, ko'rish, hid va ta'm uchun javobgardir. Eng asosiy darajada, barcha GPCRlar o'zgaruvchan hujayra ichidagi va hujayradan tashqari hududlari bilan

ajratilgan etita membranani qamrab oluvchi a-spiral segmentlarning mavjudligi bilan tavsiflanadi. Umurtqali hayvonlardagi GPCRlar ketma-ketligi va strukturaviy o'xshashligi[1] asosida odatda 3ta oilaga bo'linadi : rodopsin (A oilasi), sekretin (B oilasi), glutamat (C oilasi). Rodopsinlar oilasi bu oilalarning eng kattasi va eng xilmaxilidir va a'zolari umumiy tizimli xususiyatlar va faollashuv mexanizmlarini nazarda tutuvchi saqlanib qolgan ketma-ketlik motivlari bilan tavsiflanadi. Ushbu o'xshashliklarga qaramay, individual GPCRlar bir nechta G-protein subtiplarini, shuningdek, G-oqsilga bog'liq bo'lmagan signalizatsiya yo'llari va murakkab tartibga solish jarayonlarini o'z ichiga olgan signal o'tkazish faoliyatining noyob kombinatsiyalariga ega. So'nggi uch o'n yillikdagi jadal ilmiy va sanoat tadqiqotlariga qaramay, GPCR funktsiyasining tarkibiy asoslari haqida juda kam narsa ma'lum. So'nggi ikki yil ichida olingan kristall tuzilmalar oqsil tuzilishi ushbu murakkab signal molekularining noyob funktsional xususiyatlarini qanday belgilashini tushunish uchun birinchi imkoniyatdir.

### **Ko'p qirrali funktsiyalari**

Umurtqali hayvonlar fiziologiyasining ko'p qismi GPCR signalini uzatishga asoslangan. Gormonlar, neurotransmitterlar, ionlar, fotonlar va boshqa ogohlantirishlar uchun retseptorlar sifatida GPCRlar hujayralarning ichki va tashqi muhitlari o'rtasidagi aloqaning muhim tugunlaridan biridir. GPCR ning klassik roli agonistlarning o'ziga xos geterotrimerik G oqsillarining faollashuviga bog'lanishi, bu esa quyi oqim effektor oqsillarining modulyatsiyasiga olib keladi. Insonning  $b_2AR$  ni misol qilib oladigan bo'lsak, adrenalin va noradrenalinning simpatik neurotransmissiyaning maqsadli to'qimalaridagi hujayralari bilan bog'lanishi geterotrimerik G oqsilining (Gas) stimulyator bo'linmasini faollashishiga, adenilatsiklazing stimulyatsiyasiga, to'planishiga olib keladi. siklik AMF (cAMF), cAMFga bog'liq proteinkinaz A (PKA) faollashishi va mushak hujayralari qisqarishida ishtirok etadigan oqsillarning fosforlanishi [2]. Shu bilan birga, ko'plab tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, ko'plab GPCRlar ancha murakkab signalizatsiya xatti-harakatlariga ega. Misol uchun,  $b_2AR$  muhim konstitutsiyaviy faollikni namoyish etadi, bu esa teskari agonistlar[3-4] tomonidan bloklanishi mumkin.  $b_2AR$  kardial miyositlarda[5] Gas va ingibitor subbirlik (Gai) bilan birlashadi, shuningdek [6-7], arrestin orqali G-oqsildan mustaqil ravishda AMF kinaza yo'llari orqali signal berishi mumkin. Xuddi shunday, GPCR desensitizatsiyasi jarayoni ko'plab yo'llarni o'z ichiga oladi, jumladan, retseptorlari fosforillanish hodisalari, arrestin vositachiligida endosomalarga interrizatsiya, retseptorlarni qayta ishlash va lizosomal degradatsiya[8-9]. Ushbu faoliyatlar GPCR oligomerizatsiyasi[10], o'ziga xos membrana bo'linmalariga lokalizatsiya[11] va natijada lipid-bilayer tarkibidagi farqlar kabi omillar bilan yanada murakkablashadi. Bunday ko'p qirrali funktsional xatti-harakatlar ko'plab turli GPCRlar uchun kuzatilgan.

Ushbu murakkab funktsional xatti-harakatlar GPCRlarning biokimyoviy va biofizik xususiyatlari bilan qanday mos keladi? Ligandning retseptorning tuzilishi va biofizik xususiyatlariga, shuning uchun biologik javobga ta'siri ligand samaradorligi deb nomlanadi. Tabiiy va sintetik ligandlarni turli xil samaradorlik sinflariga guruhlash mumkin: to'liq agonistlar maksimal retseptorlarni stimulyatsiya qilishga qodir; qisman agonistlar to'yingan konsentratsiyalarda ham to'liq faollikni keltirib chiqara olmaydi; neytral antagonistlar signalizatsiya faoliyatiga ta'sir qilmaydi, lekin boshqa ligandlarning retseptor bilan bog'lanishiga to'sqinlik qilishi mumkin; va teskari agonistlar bazal yoki konstitutsiyaviy faollik darajasini bog'lanmagan retseptorlardan pastroq darajada kamaytiradi. Alohida GPCR uchun ligand samaradorligining keng spektri shuni ko'rsatadiki, bog'lovchi qism va G-oqsil o'zaro ta'sir qilish joyi o'rtasida samarali energiya almashinuvi retseptorlar va gormonlar o'rtasidagi ko'plab o'zaro ta'sirlarga bog'liq va shunchaki bog'lanish joyini egallashdan ko'proq narsani talab qiladi. Bundan tashqari, tozalangan floresan b2AR bo'yicha biofizik tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, funktsional guruhlarning turli kichik to'plamlarini o'z ichiga olgan qisman va to'liq agonistlar[12-13] retseptorlaridagi konformatsion kalitlarning alohida kichik to'plamlari bilan shug'ullanish orqali turli konformatsion holatlarni barqarorlashtiradi. Ushbu natijalar GPCR faollashuvining murakkab rasmiga olib keladi, bunda ligandning tuzilishi bilan barqarorlashtirilgan aniq konformatsiya ma'lum bir yo'lning samaradorligini belgilaydi. Ko'pgina GPCRlar bir nechta signalizatsiya tizimini rag'batlantirishi mumkin va o'ziga xos ligandlar turli yo'llar uchun turli nisbiy samaradorlikka ega bo'lishi mumkin [14]. Haddan tashqari holatda, turli xil signalizatsiya yo'llari uchun hatto qarama-qarshi harakatlar kuzatiladi: b2AR uchun, arrestin AMF kinaza yo'lining agonistlari ham klassik sAMF / PKA yo'li uchun teskari agonistlardir [15]. GPCR-lar endi oddiy ikki holatli kalitlar sifatida ishlaymaydi. Aksincha, ular ko'proq molekulyar restatlarga o'xshab, nisbatan yaqin energiyaga ega bo'lgan konformatsiyalar uzluksizligini namuna olishga qodir [16]. Maxsus ligandlar ma'lum effektorlar bilan o'zaro ta'sir qilishi mumkin bo'lgan ma'lum konformatsiyalar to'plamini barqarorlashtirish orqali turli signal yo'llari uchun turli xil samaralarga erishadi.

**Xulosa:** So'nggi tuzilmalar GPCR tadqiqotlari uchun qanchalik muhim bo'lsa, kristallografiya ushbu fiziologik muhim retseptorlarni tavsiflash va tushunish uchun katta cheklovlarga ega. Yuqorida muhokama qilinganidek, GPCRlar tabiatan moslashuvchan oqsillar bo'lib, ular bog'langan ligand mavjudligi, lipid muhiti va o'zaro ta'sir qiluvchi oqsillarning mavjudligi kabi omillarga qarab konformatsiyalar spektrini ko'rsatishga qodir. GPCR ning konformatsion dinamikasi akademik qiziqishdan ko'ra ko'proq: retseptorlarning holatini barqarorlashtirish GPCR funktsiyasini modulyatsiya qilishning kalitidir. Konformatsion holatlar va ular orasidagi o'zaro konversiya tezligi o'rtasidagi munosabatlarni o'rganish uchun bizga molekulyar harakatlarga mos

keladigan vaqt shkalasida turli retseptor qoldiqlarining nisbiy pozitsiyalarini to'g'ridan-to'g'ri o'lchashni amalga oshiradigan eritmaga asoslangan yoki membranaga mos keladigan biofizik vositalar kerak. Hozirgacha floresan spektroskopiya mos ravishda b2AR va rodopsin uchun konformatsion o'zgarishlarni o'rganish imkonini berdi [17-18]; ammo, spektroskopiyasi kabi boshqa usullarni qo'llash GPCR dinamikasi [19] haqidagi bilimlarimizni sezilarli darajada kengaytirishga yordam beradi. GPCR ning oligomerizatsiya kabi muhim tarkibiy xususiyatlari kristallografik tuzilmalar tomonidan samarali hal etilmaydi va bu hodisalarni o'rganish uchun biofizik usullardan foydalanish mumkin. Faqat yuqori aniqlikdagi rentgen kristallografiyasi bilan biofizik usullarning qo`shilishi GPCR funktsiyasini to'liq tizimli tushunishni ta'minlaydi.

#### Adabiyotlar:

1. Shenoy SK va boshqalar. Beta-arrestinga bog'liq, G proteiniga bog'liq bo'lmagan ERK1/2 beta2 adrenergik retseptorlari tomonidan faollashishi. *J Biol Chem.* 2006;

2. Azzi M va boshqalar. MAPK ning teskari agonistlar tomonidan beta-arrestin vositachiligida faollashishi G oqsili bilan bog'langan retseptorlari uchun aniq faol konformatsiyalarni ochib beradi. *Proc Natl Acad Sci A QSh.* 2003; 100 :11406–11411.

3. Hanyaloglu AC, von Zastrow M. Endositik membrana savdosi orqali GPCRlarni tartibga solish va uning potentsial oqibatlarini. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2008; a

4. Terrillon S, Bouvier M. G-oqsil bilan bog'langan retseptorlari dimerizatsiyasining rollari. *EMBO Rep.* 2004;

5. Xalilov, XD, N.K.Shadmanova, M.N.Qayumov. "Gipertireozizmni eksperimental modellashtirish". (2023).

6. Karabayev, Sanjar, et al. "SOG'LIQNI SAQLASHDA TELETIBBIYOT IMKONIYATLARI, XUSUSIYATLARI VA TO'SIQLARI." *Евразийский журнал медицинских и естественных наук* 3.2 Part 2 (2023): 41-46.

7. Dilshodovich, Khalilov Hikmatulla, Kayimov Mirzohid Normurotovich, and Esanov Alisher Akromovich. "RELATIONSHIP BETWEEN THYROID DISEASE AND TYPE 2 DIABETES." (2023).

8. Dilshodovich, Khalilov Hikmatulla. "SHIELD OF INTESTINAL MICROFLORA CHANGE EFFECT ON THE GLANDS." *American Journal of Pediatric Medicine and Health Sciences* (2993-2149) 1.5 (2023): 81-83.

9. XALILOV, HIKMATULLA DILSHOD O'GLI, SIROJIDDIN SHOKIRJONOVICH MANAJONOV, and DOSTON AXMAD O'GLI SHUKUROV. "ICHAK MIKROFLORASINI QALQONSIMON BEZNING FIZIOLOGIYASI VA PATOLOGIK FIZIOLOGIYASIGA TASIRI."

10. Шадманова, Н. К., and Х. Д. Халилов. "НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ

ИНТЕРЕС ИЗУЧЕНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ДИЗАДАПТИВНЫХ РЕАКЦИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ." *Евразийский журнал академических исследований* 3.8 (2023): 126-134.

11. Insel PA va boshqalar. Kaveolalar va lipid raftlari: yurak miyositlarida G protein bilan bog'langan retseptor signalizatsiya qiluvchi mikrodomenlar. *Ann NY akad Sci.* 2005;

12. Ghanouni P, Steenhuis JJ, Farrens DL, Kobilka BK. Beta 2-adrenergik retseptorining G-oqsil-birikma domenida agonistlar keltirib chiqaradigan konformatsion o'zgarishlar. *Proc Natl Acad Sci AQSh.* 2001;

13. Swaminath G va boshqalar. Agonistlarning beta2 adreno-reseptorlari bilan ketma-ket bog'lanishi. Oraliq konformatsion holatlar uchun kinetik dalillar. *J Biol Chem.* 2004;

14. Swaminath G va boshqalar. Beta2-adrenergik retseptorlarni katexol bilan bog'lash joyini tekshirish agonistlar va qisman agonistlar tomonidan bog'lanish va faollashtirishdagi farqlarni aniqlaydi. *J Biol Chem.* 2005;

15. Galandrin S, Oligny-Longpre G, Bouvier M. Dori samaradorligining qochqin tabiati: dori kashfiyoti uchun ta'sir. *Trends Pharmacol Sci.* 2007;

16. Wisler JW va boshqalar. Beta-bloker ta'sirining noyob mexanizmi: karvedilol beta-arrestin signalini rag'batlantiradi. *Proc Natl Acad Sci AQSh.* 2007;

17. Kobilka BK, Deupi X. G-oqsil bilan bog'langan retseptorlarning konformatsion murakkabligi. *Trends Pharmacol Sci.* 2007;

18. Hubbell WL, Altenbach C, Hubbell CM, Khorana HG. Rodopsin tuzilishi, dinamikasi va faollashuvi: kristallografiya, saytga yo'naltirilgan spin etiketlash, sulfhidril reaktivligi va disulfid o'zaro bog'lanishidan istiqbol. *Adv Protein Chem.* 2003

19. Werner K, Richter C, Klein-Seetharaman J, Schwalbe H. HEK293 hujayralarida sutemizuvchilar GPCRlarining izotop belgilari va yuqori aniqlikdagi suyuqlik NMR spektroskopiyasi bilan sigir rhodopsinning C-terminalini tavsiflash. *J Biomol NMR.* 2008;