

# **P-GLYCOPROTEIN ENZYME AND ITS ROLE IN METABOLISM OF DRUGS**

**Tilakova Zulhiya Niyozovna**

**Teacher of the Department of Biology, Bukhara State University**

## **P-GLIKOPROTEIN FERMENTI VA UNING DORI PREPARATLARINI METABOLIZMIDAGI ROLI**

**Tilakova Zulxiya Niyozovna**

**Buxoro Davlat Universiteti Biologiya kafedrası o`qituvchisi**

***Annotatsiya.** P-glikoprotein (P-gp) (ingl. permeability — o`tkazuvchanlik ) dori preparatlari (DP) lari metabolizmida ishtirok etuvchi transport oqsili bo`lib, u ATF ga bog`liq oqsil transporter hisoblanadi. Fermentning molekulyar og`irligi 170 kDa bo`lib, tarkibida 1280 ta aminokislota qoldig`i, uzunligi 136A, kengligi 70A bo`lgan 2 ta gomologik qismda guruhlangan. P-gp transport oqsili jigar, oshqozon, buyrakda va odam boshmiya endotelial hujayralarida sintezlanadi. Ferment turli hujayralarning sitoplazmatik membranalarida lokalizatsiya bo`lib, DP lari yoki ularning metabolitlarini hujayradan tashqariga chiqarish vazifasini bajaradi.*

***Annotation.** P-glycoprotein (P-gp) is a transport protein involved in the metabolism of drugs (DP), which is an ATF-dependent protein transporter. The enzyme has a molecular weight of 170 kDa and is grouped into 2 homologous parts with 1280 amino acid residues, 136A in length and 70A in width. P-gp transport protein is synthesized in the liver, stomach, kidneys, and endothelial cells of the human brain. The enzyme is localized in the cytoplasmic membranes of various cells and is responsible for the extracellular release of DPs or their metabolites.*

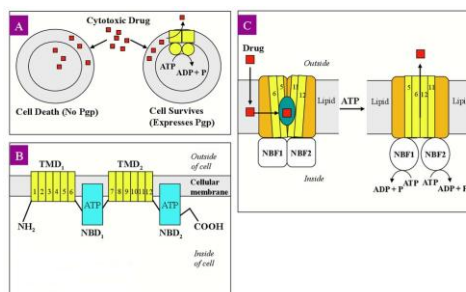
***Kalit so`zlar.** Dori preparatlari, P-glikoprotein, plazmatik membrana, metabolizm.*

***Keywords.** Drugs, P-glycoprotein, plasma membrane, metabolism.*

P-glikoprotein (P-gp) (ingl. *permeability* — oʻtkazuvchanlik ) DP lari metabolizmida ishtirok etuvchi transport oqsili boʻlib, u ATF ga bogʻliq oqsil transporter hisoblanadi. Ferment 1976-yilda R.L. Juliano va V. Ling tomonidan tuxumdon oʻsimta hujayralarida aniqlangan. Hozirda bu tashuvchi oqsil odam va hayvonlarning koʻplab organ va toʻqimalarida uchraydi.

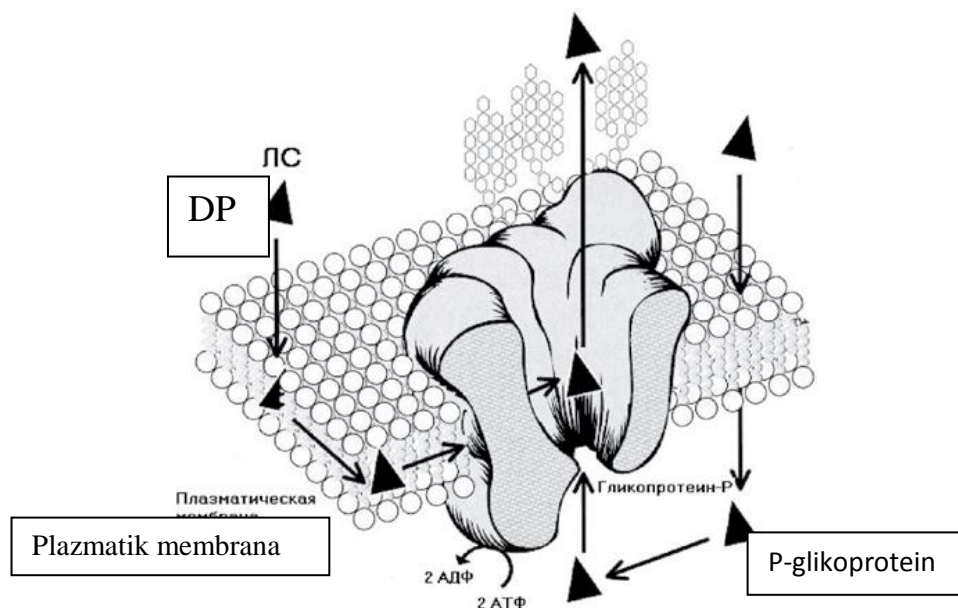
P-gp transport oqsili molekulyar ogʻirligi 170 kDa boʻlib, tarkibida 1280 ta aminokislota qoldigʻi, uzunligi 136A, kengligi 70A boʻlgan 2 ta gomologik qismda guruhlangan. (1-rasm). Har bir qism katta transmembranali gidrofob domenni (TMD) ifodalaydi. TMD membrana bilan bogʻlangan 3 juft alfa-yoʻlakdan va nukleotid bogʻlovchi bitta sitoplazmatik domendan (NBD) (unda ATF ulanadigan joy mavjud) tashkil topgan. Transporter oqsilining ikkala qismi ham harakatlanuvchi bogʻlovchi polipeptid yordamida oʻzaro bogʻliq boʻlib, bu ikkala yarim sharning aniq fazoviy oʻzaro taʼsirini taʼminlaydi [1].

P-gp transport oqsili jigar, oshqozon, buyrakda va odam boshmiya endotelial hujayralarida sintezlanadi. Ferment turli hujayralarning sitoplazmatik membranalarida lokalizatsiya boʻlib, DP lari yoki ularning metabolitlarini hujayradan tashqariga chiqarish vazifasini bajaradi (2-rasm) [2]. Jigarda u oʻt yoʻllariga qaragan gepatotsitlar yuzasida, mayda oʻt yoʻllarining apikal yuzasida, ingichka va yoʻgʻon ichaklarda epiteliy hujayralarining apikal yuzasida, buyrakda - proksimal naychalar membranasi, oshqozon osti bezida - mayda apikal kanallar yuzasida lokalizatsiya qilinadi [3,4].



**1-rasm.** P-gp fermenti. **A**-hujayrada P-gp fermenti bor yoki yoʻq boʻlgandagi holat. **B**-P-gp fermenti hujayra membranasi lokalizatsiyasi va tarkibiy qismlari: TMD1, TMD2-transmembranali domenlar 1,2; NBD1, NBD2-nukleotid bogʻlovchi domenlar 1,2; 1-12-

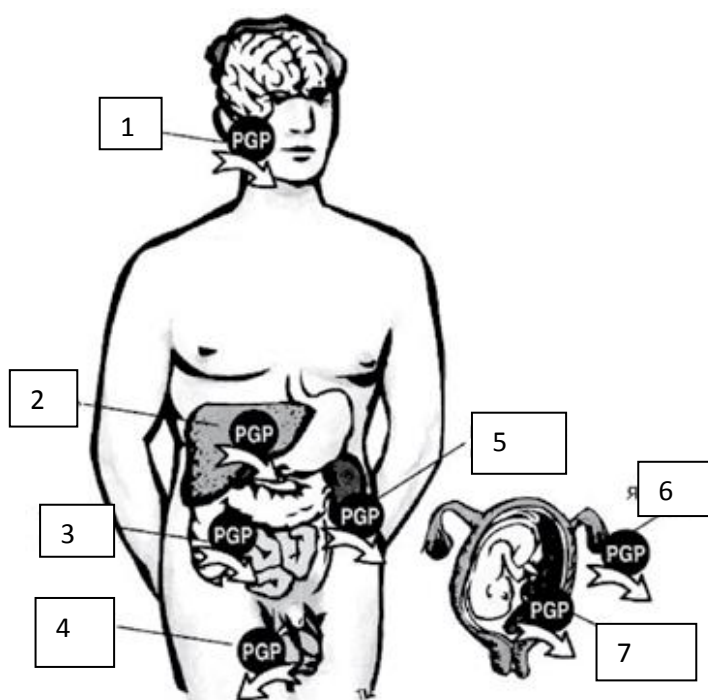
transmembran segmentlari; ATP-adenozintrifosfat, ADP- adenzindifosfat. C- P-gp segmentlari orqali dori preparatlarining hujayra tashqarisiga chiqarilishi.



**2-rasm.** P-гликопротеин fermenti ishlash mexanizmi. DP-dori preparatlari, ATF-adenozintrifosfat, ADF-adenozindifosfat

P-gp dastlab o`simta hujayralarida o`simta sitostatikasiga qarshilik ko`rsatish mexanizmi sifatida o`rganilgan. Ammo, odamning normal to`qimalarida ham P-gp sintezi bo`lishi aniqlanadi. Ferment enterotsitlarda, gepatotsitlarda, buyrak usti naychalarining hujayralarida va gistogemologik to`siqlarning endoteliotsitlarida topilgan.

Ichakda P-gp bir qator DP lari uchun nasos vazifasini bajaradi. Ichak epiteliysida lokalizatsiya qilingan P-gp effluksni amalga oshiradi. DP lari - uning substratlari - ichak bo`shlig`iga kiradi va shu bilan ularning so`rilishini kamaytiradi. Gepatotsitlarda joylashgan P-gp safro kapillyarlarida ksenobiotiklarni yo`q qilishga yordam beradi. Buyrak naychasi epiteliysidagi P-gp fermenti siydikda ksenobiotiklarning faol sekretsiyasida ishtirok etadi. Gistogemologik endoteliotsitlarda P-gp ksenobiotiklarning markaziy asab tizimiga kirib borishiga yo`ldosh, tuxumdon moyak orqali to`sqinlik qiladi (3-rasm).



**3-rasm.** Odam organizmida *P-gp* lokalizatsiyasi. 1-gematoensefalik baryer (GEM), 2-jigar, 3-ingichka ichak, 4- moyak, 5-buyrak kanalchalari, 6-tuxumdon, 7- yo`ldosh.

*P-gp* fermentining asosiy vazifasi ksenobiotiklar so`rilishini oldini olish va ular tanaga kirganda erta yo`q qilish hisoblanadi.

Shuni ta`kidlash kerakki, *P-gp* erkaklarda va ayollarda sezilarli darajada farq qiladi. Schuetz va boshqalar (1995 y) *P-gp* kodlovchi gen (*MDR1*) ekspressiyasining erkaklarda ayollarga nisbatan 2,4 marta yuqori ekanligini aniqlashgan [5]. Cummins ga ko`ra (2002), aynan mana shu hodisa erkaklar va ayollardagi bir qator DP lari farmakokinetikasida jins farqlarining asosi bo`lib xizmat qiladi [6].

*P-gp* oqsili substratlari massasi 300 dan 2000 Daltongacha bo`lgan lipofil DP larini o`z ichiga oladi. Uning substratlariga organik kationlar, passiv organik asoslar, ba'zi organik anionlar va zaryadlanmagan birikmalar, shu jumladan polipeptidlar va ularning hosilalari misol bo`ladi. Bularga bir qator keng qo`llaniladigan dori preparatlari: yurak glikozidlari, kalsiy kanali blakatorlari, GMG-KoA-reduktazalar (statinlar) ingibitorlari, H1-gistamin retseptor

blokatorlari, makrolidlar, ba`zi sitostatiklar, retroviruslarga qarshi preparatlar va boshqalar kiradi (2-jadval) [7, 8].

P-gp fermentining **induktorlari** ham mavjud bo`lib, ular P-gp faolligini oshiradi.

Hozirda P-gp faolligi substrat feksofenadinning metabolizmi orqali baholanadi [7, 8].

P-gp fermenti funksional faolligining oshishi natijasida DP larining hujayradan intensiv chiqarilishi va ularning oshqozon-ichak yo`lida so`rilishiga to`sqinlik qilib, farmakoterapiyani samarasiz o`tishiga olib kelishi mumkin. Ferment faolligining pasayishi esa DP ning dozasini oshib ketishiga va salbiy reaksiyalarni rivojlanishiga olib keladi.

#### **Adabiyotlar ro`yxati**

1. Li Y, Yuan H, Yang K, et al. The structure and function of P-glycoprotein. *Curr Med Chem* 2010;17(8):786-800.
2. Ayrton A, Morgan P. Role of transport proteins in drug absorption, distribution and excretion *Xenobiotica* 2001;31:469-497
3. Sharom FJ. The P-glycoprotein multidrug transporter. *Essays Biochem* 2011;50:161-78.
4. Lee CY, Lai TY, Wu YM, et al. Gene Expression of P-glycoprotein and Cytochrome P450 3A4 in Peripheral Blood Mononuclear Cells and Correlation With Expression in Liver. *Transplant Proc* 2010;42(3):834-6.
5. Schuetz EG, Furuya KN, Schuetz JD. Interindividual variation in expression of P-glycoprotein in normal human liver and secondary hepatic neoplasms. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;275:1011-8
6. Cummins L. Sex-related differences in the clearance of cytochrome P450 3A4 substrates may be caused by P-glycoprotein. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 75: 56-67
7. Kim RB. Drugs as P-glycoprotein substrates, inhibitors, and inducers. *Drug Metab Rev* 2002;34:47-54
8. Marzolini, Paus, Buclin, Kim. Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): Recent advances and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:1