



Evaluation of natural flavonoids' binding affinity to the A₂A adenosine receptor based on molecular docking

Gulrukhan ULUGBEKOVA¹, Zafar MAMAJONOV², Irodakhon MAMATOVA³

Andijan State Medical Institute

ARTICLE INFO

Article history:

Received July 2025

Received in revised form

15 August 2025

Accepted 20 August 2025

Available online

25 September 2025

Keywords:

A₂A receptor,
flavonoids,
molecular docking,
quercetin,
apigenin,
purinergic signaling,
immunomodulator.

ABSTRACT

In this study, the interaction of natural flavonoids — Quercetin, Apigenin, Kaempferol, Pelargonidin-3-glucoside, Rutin, Salicylic acid, and Gallic acid — with the A₂A adenosine receptor was investigated using the molecular docking method. According to the results, the binding energy ranged from –5.6 to –9.4 kcal/mol, with the highest affinity observed for Quercetin (–9.4 kcal/mol) and Apigenin (–9.3 kcal/mol). These compounds were found to form stable hydrogen bonds with amino acid residues in the receptor's active site — Asn253, Glu169, and Phe168. The findings indicate that flavonoids have potential as A₂A receptor antagonists and may serve as natural compounds that reduce immunosuppression.

2181-3663/© 2025 in Science LLC.

DOI: <https://doi.org/10.47689/2181-3663-vol4-iss2-pp74-78>

This is an open-access article under the Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru>)

Tabiiy flavonoidlarning A₂A adenozin retseptor bilan bog'lanish affinitetini molekulyar doking asosida baholash

ANNOTATSIYA

Kalit so'zlar:

A₂A retseptor,
flavonoidlar,
molekulyar doking,
quercetin,
apigenin,
purinergik signalizatsiya,

Ushbu maqolada tabiiy flavonoidlar — Quercetin, Apigenin, Kaempferol, Pelargonidin-3-glucoside, Rutin, Salisil kislota va Gall kislotaning A₂A adenozin retseptor bilan o'zaro ta'siri molekulyar doking usuli yordamida o'rganildi. Natijalarga ko'ra, bog'lanish energiyasi –5.6 dan –9.4 kcal/mol oralig'ida bo'lib, eng yuqori affinitet Quercetin (–9.4 kcal/mol) va Apigenin (–9.3

¹ Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Andijan State Medical Institute.

E-mail: ulugbekovagulruh@gmail.com

² Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Andijan State Medical Institute.

E-mail: mamajonovzafar374@gmail.com

³ Doctor of Chemical Sciences, Professor, Andijan State Medical Institute.

E-mail: rrobina@inbox.ru

immunomodulyator.

kcal/mol) uchun qayd etildi. Ushbu birikmalar retseptorning faol markazidagi Asn253, Glu169 va Phe168 aminokislotalari bilan barqaror vodorod bog'lari hosil qilgani aniqlandi. Natijalar flavonoidlarning A₂A retseptor antagonistlari sifatida immunosupressiyani kamaytiruvchi tabiiy modda sifatida potentsial ahamiyatga egaligini ko'rsatadi.

Оценка аффинитета связывания природных флавоноидов с A₂A аденозиновым рецептором на основе молекулярного докинга

Ключевые слова:

A₂A-рецептор,
флавоноиды,
молекулярный докинг,
кверцетин,
апигенин,
пуриnergическая
сигнализация,
иммуномодуляторы.

АННОТАЦИЯ

В данной работе изучено взаимодействие природных флавоноидов — кверцетина, апигенина, кемпферола, пеларгонидина-3-глюкозида, рутина, салициловой и галловой кислот — с аденозиновым рецептором A₂A методом молекулярного докинга. Согласно полученным результатам, энергия связывания находится в диапазоне от -5,6 до -9,4 ккал/моль, при этом наибольшая аффинность отмечена у кверцетина (-9,4 ккал/моль) и апигенина (-9,3 ккал/моль). Установлено, что данные соединения образуют устойчивые водородные связи с аминокислотами активного центра рецептора — Asn253, Glu169 и Phe168. Результаты показывают, что флавоноиды обладают потенциалом в качестве антагонистов A₂A-рецепторов и могут рассматриваться как природные соединения, снижающие иммунносупрессию.

KIRISH

Purinerjik signalizatsiya tizimi so'nggi yillarda saraton immunologiyasi va farmakologiyasida muhim yo'nalishlardan biriga aylandi. Hujayra tashqarisida to'planuvchi adenzin molekulalari immun hujayralar yuzasidagi A₂A adenzin retseptorlari orqali immunosupressiv ta'sir ko'rsatadi. Ushbu retseptorlarning ortiqcha faollashuvi T-limfotsitlar, NK-hujayralar va makrofaglarning sitotoksik faoliyatini pasaytirib, o'sma mikro-muhitida immun tizimni susaytiradi [1].

Shu sababl, A₂A retseptorlarni bloklovchi tabiiy yoki sintetik antagonistlarni izlash saraton terapiyasida istiqbolli yo'nalish hisoblanadi. Oxirgi yillarda olib borilgan tadqiqotlar flavonoidlar o'simliklarda keng tarqalgan polifenolik birikmalar purinerjik retseptorlar faoliyatiga ta'sir ko'rsatish qobiliyatiga ega ekanligini ko'rsatmoqda [2]. Ular ko'p sonli gidroksil guruhlari yordamida oqsil retseptorlarning faol markazlari bilan barqaror vodorod bog'lari hosil qiladi, bu esa ularni tabiiy A₂A retseptor antagonistlari sifatida ko'rib chiqish imkonini beradi.

A₂A retseptorlari, ayniqsa, saratonga katta ahamiyatga egadir, chunki ularning faolligi T-hujayralarning IFN-γ sekresiyasini pasaytiradi, immun nazoratni susaytiradi va o'sma hujayralarining yashovchanligini oshiradi [3, 4]. Shu bois, flavonoidlar asosida

ushbu retseptorlarni nishonga oluvchi tabiiy modulyatorlarni aniqlash immunoterapiya samaradorligini oshirishning yangi molekulyar strategiyasi sifatida qaralmoqda.

Mazkur tadqiqotda Quercetin, Apigenin, Kaempferol, Pelargonidin-3-glucoside, Rutin, Salisil kislota va Gall kislota kabi bioaktiv moddalarning A₂A adenosin retseptori bilan o'zaro bog'lanish xususiyatlari molekulyar doking usuli orqali tahlil qilindi. Natijalar flavonoidlarning retseptorga nisbatan yuqori affinitetga ega ekanini va ular immunosupressiyani tabiiy yo'l bilan kamaytiruvchi potentsial modda sifatida ishlatilishi mumkinligini ko'rsatadi.

MATERIALLAR VA METODLAR

Tadqiqotda A₂A adenosin retseptori (PDB) kristall tuzilmasi asosida molekulyar doking o'tkazildi. Retseptorning aktiv markazi adenosinning tabiiy bog'lanish joyi sifatida belgilandi. Tabiiy bioaktiv birikmalar sifatida Quercetin, Apigenin, Kaempferol, Pelargonidin-3-glucoside, Rutin, Salisil kislota, Gall kislota va taqqoslash uchun Doksorubitsin tanlandi.

Ligandlar 3D tuzilmalari *PubChem* ma'lumotlar bazasidan yuklab olindi. Molekulyar doking tahlili MCule server platformasi (<https://mcule.com>) yordamida o'tkazildi. Har bir ligand uchun grid box retseptor markazidagi Asn253, Glu169, Phe168 va His278 aminokislotalarini o'z ichiga olgan hududga joylashtirildi.

Bog'lanish energiyasi (ΔG , kcal/mol) qiymatlari asosida ligandlarning affiniteti baholandi. Natijalar -5.6 dan -9.4 kcal/mol oralig'ida qayd etilib, quyi energiya yuqori affinitetni bildiradi.

NATIJALAR VA MUHOKAMA

Doking natijalari flavonoidlar orasida Quercetin (-9.4 kcal/mol) va Apigenin (-9.3 kcal/mol) eng yuqori affinitetni namoyish etishini ko'rsatdi. Ularning molekulalari A₂A retseptorning faol markazida joylashgan Asn253, Glu169 va Phe168 qoldiqlari bilan 3–5 ta vodorod bog'lari hosil qilgani kuzatildi (rasm1, 2). Kaempferol (-9.1 kcal/mol) va Pelargonidin-3-glucoside (-8.7 kcal/mol) ham yuqori bog'lanish energiyasi ko'rsatib, flavonoidlarning retseptorga kuchli inhibitiv potentsialini tasdiqladi.

1-jadval

Ayrim tabiiy birikmalarni A₂A retseptori bilan bog'lanish darajasi

№	Modda nomi	Docking score (kcal/mol)	Izoh
1	Quercetin	-9.4	Eng kuchli bog'lanish
2	Apigenin	-9.3	Kuchli bog'lanish
3	Kaempferol	-9.1	Kuchli bog'lanish
4	Pelargonidin-3-glucoside	-8.7	Kuchli bog'lanish
5	Rutin	-6.3	Flavonoid, yuqori interaksiya
6	Salisil kislota	-5.8	O'rtacha affinitet
7	Gall kislota	-5.6	Antioksidant, barqaror kompleks
8	Doksorubitsin	-3.8	Kuchsiz bog'lanish

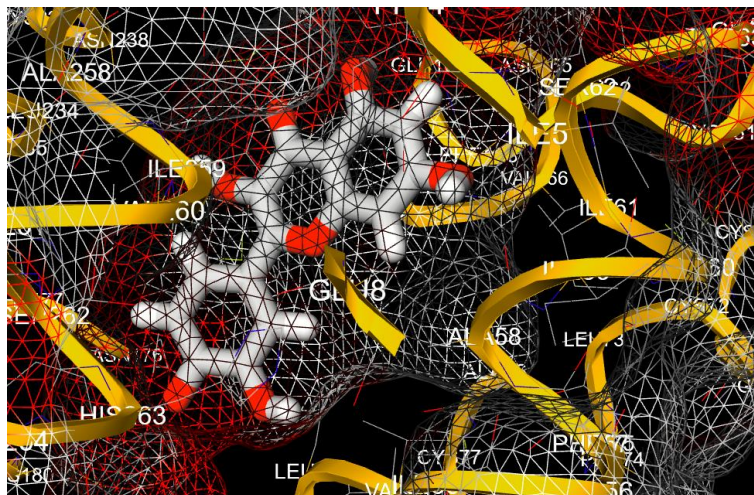
O'rtacha affinitet Rutin (-6.3), Salisil kislota (-5.8) va Gall kislota (-5.6) uchun qayd etildi. Ularning strukturasi A₂A retseptor markaziga nisbatan moslashuvchan

bo'lsa-da, ko'p sonli gidroksil guruhlarining bitta yo'nalishga to'planmasligi sababli bog'lanish zaifroq bo'lgan.

Taqqoslash uchun ishlatilgan Doksorubitsin (-3.8 kcal/mol) eng past affinitetga ega bo'lib, bu uning purinergik bloklovchi sifatida emas, balki topoizomeraza II α inhibitori sifatidagi ta'sirini tasdiqlaydi. Bu natija doksorubitsinning A₂A retseptor bilan to'g'ridan-to'g'ri bog'lanish qobiliyati zaifligini ko'rsatadi.

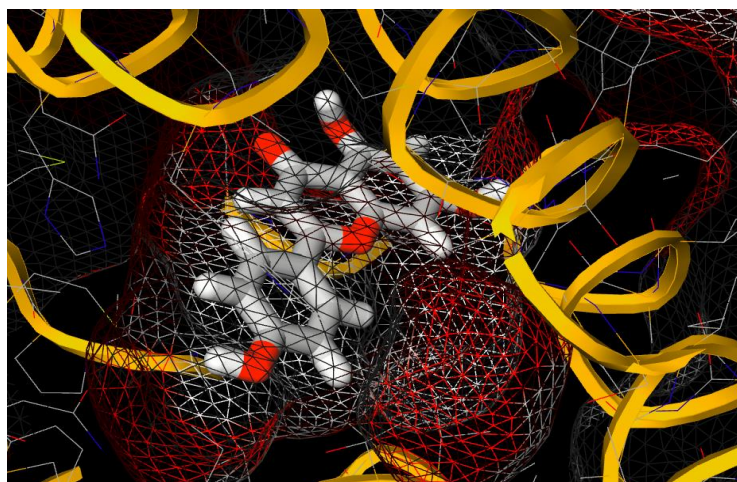
1-rasm.

Qversetinni A₂A retseptori bilan bog'lanishi



2-rasm.

Apigeninni A₂A retseptori bilan bog'lanishi



Shu bilan birga, flavonoidlarning ko'p sonli gidroksil guruhleri va aromatik halqalari π - π stacking hamda vodorod bog'lanishlari orqali retseptor markazida barqaror kompleks hosil qilishini kuzatish mumkin bo'ldi.

Natijalar A₂A retseptor faoliyatini tabiiy yo'l bilan tormozlash imkoniyatini ochib beradi. Ayniqsa, *Quercetin* va *Apigenin* singari birikmalar adenosin signal yo'lini bloklay, immunosupressiyani kamaytirish va T-limfotsit faolligini oshirish orqali sratonga qarshi immun javobni kuchaytirishi mumkin.

XULOSA

A₂A retseptor bilan flavonoidlarning o'zaro ta'siri docking tahlili orqali tasdiqlandi, energiya qiymatlari –5.6 dan –9.4 kcal/mol oralig'ida bo'ldi. Eng kuchli bog'lanish *Quercetin* va *Apigenin* birikmalarida kuzatildi, ular retseptor markazidagi Asn253, Glu169 va Phe168 aminokislotalari bilan barqaror vodorod bog'lari hosil qilgan. Doksorubitsin retseptor bilan zaif affinitet ko'rsatib, purinergik antagonizm mexanizmida ishtirok etmasligi aniqlandi. Olingan natijalar flavonoidlarning tabiiy A₂A retseptor antagonistlari sifatida immunosupressiyani kamaytirish va saraton immunoterapiyasini kuchaytirishda istiqbolli ekanini ko'rsatadi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR RO'YXATI:

1. Antonioli, L., Fornai, M., Blandizzi, C., & Haskó, G. (2022). Adenosine signaling and the immune system: When a lot of “good” turns into something “bad.” Trends in Pharmacological Sciences, 43(5), 395–407. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2022.02.006>
2. Jacobson, K. A., Tosh, D. K., Jain, S., & Gao, Z. G. (2020). Advances in the development of adenosine receptor ligands and their therapeutic applications. Frontiers in Pharmacology, 11, 67. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00067>
3. Vijayan, D., Young, A., Teng, M. W. L., Smyth, M. J. (2017). Targeting immunosuppressive adenosine in cancer. Nature Reviews Cancer, 17(12), 709–724. <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.86>
4. Kumar, A., Sawhney, G., Nagar, R. K., Chauhan, N., Gupta, N., Kaul, A., Ahmed, Z., Sangwan, P. L., Satheesh Kumar, P., & Yadav, G. (2021). Evaluation of the immunomodulatory and anti-inflammatory activity of Bakuchiol using RAW 264.7 macrophage cell lines and in animal models stimulated by lipopolysaccharide (LPS). International Immunopharmacology, 91, 107264. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107264>