

Network Pharmacology for Decoding Potential Active Constituents in Fructus Forsythiae and Mechanisms for Applying to Respiratory Ailments

Lili PAN^{1 #}, Chonghui DAN^{2 #}, Shenggui XU¹, Guangyong WANG³, Yanyan WU^{4 * &} & Jiani LV^{5 * &}

¹ Pharmacy Administration Office, The Third Hospital of Nanchang City, Nanchang, Jiangxi 330009, China

² Pharmacy Department, Chongqing Emergency Medical Center, Chongqing University Central Hospital, Chongqing 400000, China.

³ Pharmacy Department, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou, Jiangsu 221009, China

⁴ Pharmacy Department, Chongqing Health Center for Women and Children, Chongqing 400021, China

⁵ Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, Zhejiang, 310006, China

SUMMARY. Respiratory disorders are considered to be debilitating medical conditions in nations worldwide. In this study, the mode of action of *Fructus Forsythiae*, a traditional Chinese herb, was investigated against respiratory disorders to determine the pharmacological action of the herb. A literature search elucidated the presence of chemical compounds which were then again screened for their potential protein targets and their action against respiratory disorders. The PPIN was constructed using STITCH database, while the pathway enrichment analysis was conducted using Cytoscape and its plugin ClueGO. Furthermore, various ingredients of *Fructus Forsythiae* were docked with the largest hub, *i.e.* JUN. The literature search yielded the presence of 40 components, out of which 145 target compounds were observed. The screening of these targets led to the determination of 20 potential targets which were found to be associated with respiratory disorders. Ten GO terms were depicted to be affiliated with the biological processes as well the genes of the signaling pathways, which were observed to be JUN, FOS, and MAPK14, respectively. Based on docking findings, quercetin and wogonin showed the lowest docking score with JUN protein, *i.e.* -6.9 and -7.3, respectively. The findings of the study depict the positive and protective effect of *Fructus Forsythiae* against respiratory disorders, which is possible due to not only one but multiple modes of actions which could be further elucidated with detailed *in silico* modeling and prediction studies. The biological processes affiliated with the herb, such as response to muscle stretch, hydrogen peroxide metabolic process, positive regulation of DNA replication, cellular response to inorganic substance, brown fat cell differentiation, regulation of fibroblast proliferation, response to mechanical stimulus, regeneration, muscle cell proliferation, cellular response to glucocorticoid stimulus also offer an insight to the modes of action of the herb against respiratory medical conditions. Quercetin and wogonin combine well with JUN protein. This affinity suggests a promising potential of *Fructus Forsythiae* use in treating bone trauma, likely through JUN.

RESUMEN. Los trastornos respiratorios se consideran condiciones médicas debilitantes en las naciones de todo el mundo. En este estudio, se investigó el modo de acción de *Fructus Forsythiae*, una hierba china tradicional, contra los trastornos respiratorios para determinar la acción farmacológica de la hierba. Una búsqueda bibliográfica aclaró la presencia de compuestos químicos que luego se examinaron nuevamente para determinar sus posibles dianas proteicas y su acción contra los trastornos respiratorios. El PPIN se construyó utilizando la base de datos STITCH, mientras que el análisis de enriquecimiento de la vía se realizó utilizando Cytoscape y su complemento ClueGO. Además, varios ingredientes de *Fructus Forsythiae* se acoplaron con el concentrador más grande, es decir, JUN. La búsqueda bibliográfica arrojó la presencia de 40 componentes, de los cuales se observaron 145 compuestos objetivo. La selección de estos objetivos condujo a la determinación de 20 objetivos potenciales que se encontraron aso-

KEY WORDS: cytoscape, docking study, *Fructus Forsythiae*, GO term, mode of action, respiratory disorder, STITCH.

Equal contribution.

* Authors to whom correspondence should be addressed. E-mails: wuyanyan20200812@sina.com (Y. Wu); lvjiani1981@sina.com (J. Lv).

ciados con trastornos respiratorios. Se representó que diez términos GO estaban afiliados a los procesos biológicos, así como a los genes de las vías de señalización, que se observó que eran JUN, FOS y MAPK14, respectivamente. Según los resultados del acoplamiento, la quercetina y la wogonina mostraron la puntuación de acoplamiento más baja con la proteína JUN, es decir, -6,9 y -7,3, respectivamente. Los hallazgos del estudio muestran el efecto positivo y protector de *Fructus Forsythiae* contra los trastornos respiratorios, lo cual es posible debido no sólo a uno sino a múltiples modos de acción que podrían dilucidarse aún más con estudios detallados de modelado y predicción *in silico*. Los procesos biológicos relacionados con la hierba, como la respuesta al estiramiento muscular, el proceso metabólico del peróxido de hidrógeno, la regulación positiva de la replicación del ADN, la respuesta celular a sustancias inorgánicas, la diferenciación de células grasas marrones, la regulación de la proliferación de fibroblastos, la respuesta a estímulos mecánicos, la regeneración muscular la proliferación celular, la respuesta celular al estímulo de los glucocorticoides también ofrecen una idea de los modos de acción de la hierba contra las afecciones médicas respiratorias. La quercetina y la wogonina combinan bien con la proteína JUN. Esta afinidad sugiere un potencial prometedor del uso de *Fructus forsythiae* en el tratamiento de traumatismos óseos, probablemente hasta JUN.
