

Hepatoprotective Mechanism and Material Basis of *Swertia* Plants Based On Network Pharmacology and Molecular Docking Method

Xian-Ju HUANG¹ # *, Shi-Quan LIU¹ #, Jia-Wei DAI¹, Tian-Cai LI²,
Zhou-Yang WU³ * Jian-Xun SHI⁴, Wang-Long SHENG¹ & Yuan BO¹

¹ College of Pharmacy, South-Central Minzu University, Wuhan 430074, China.

² Northwest Institute of Plateau Biology, Chinese Academy of Sciences; Key Laboratory of Tibetan Medicine Research, Northwest Institute of Plateau Biology, Chinese Academy of Sciences; Qinghai Provincial Key Laboratory of Tibetan Medicine Pharmacology and Safety Evaluation, Xining, 810001, China.

³ Department of Anesthesiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, China.

⁴ Zhejiang Pharmaceutical College, Ningbo, China.

SUMMARY. There are more than 40 *Swertia* species distributed in Tibetan plateau and has been widely used as “Dida” in the treatment of hepatobiliary diseases by Tibetan doctors since the 8th century AD. The present study was conducted to infer the prevalent species among 26 *Swertia* plants using network pharmacology-based analysis and molecular docking method. 52 active chemical components of *Swertia* plants and 189 targets related to icteric hepatitis were screened. The results predicted that *Swertia* plants may play a role through MAPK1, SRC, PIK3CA, PIK3R1, MAPK3, HRAS, HSP90AA1, and other key targets, which existed in the pathways of cancer, PI3K-Akt signaling pathway, Hepatitis B, Proteoglycans in cancer, Focal adhesion and other pathways. Species such as *Swertia chirality* (Roxb. ex Fleming) Karst., *Swertia pseudochinensis* Hara and *Swertia mussotii* Franch showed better potential activities. Further experimentally validated the hepatoprotective effect of predicted active components using LO2 hepatocyte injury model induced by H₂O₂. The result showed that luteolin, oleanolic acid, sweroside, swertiamarin, gentiopicroside, and amarogentin may be the key components dedicate to its hepatoprotective effect. Its hepatoprotective mechanism may be related to MAPK1, PIK3CA, PIK3R1, HSP90AA1, NF- κ B and other targets enriched in PI3K-Akt pathway. This study revealed the therapeutic mechanism of *Swertia* plants on icteric hepatitis through a multi-components effect on multi-targets and multi-pathway synthesis.

RESUMEN. Hay más de 40 especies de *Swertia* distribuidas en la meseta tibetana y los médicos tibetanos la han utilizado ampliamente como “Dida” en el tratamiento de enfermedades hepatobiliares desde el siglo VIII d.C. El presente estudio se llevó a cabo para inferir las especies predominantes entre 26 plantas de *Swertia* mediante el análisis basado en farmacología en red y el método de acoplamiento molecular. Se examinaron 52 componentes químicos activos de las plantas de *Swertia* y 189 dianas relacionadas con la hepatitis icterica. Los resultados predijeron que las plantas de *Swertia* pueden desempeñar un papel a través de MAPK1, SRC, PIK3CA, PIK3R1, MAPK3, HRAS, HSP90AA1 y otros objetivos clave, que existían en las vías del cáncer, la vía de señalización PI3K-Akt, la hepatitis B, los proteoglicanos en el cáncer, Adhesión focal y otras vías. Especies como *Swertia quiralidad* (Roxb. ex Fleming) Karst., *Swertia pseudochinensis* Hara y *Swertia mussotii* Franch mostraron mejores actividades potenciales. Además, validó experimentalmente el efecto hepatoprotector de los componentes activos previstos utilizando el modelo de lesión de hepatocitos LO2 inducido por H₂O₂. El resultado mostró que la luteolina, el ácido oleanólico, el sweroside, el swertiamarin, el gentiopicroside y la amarogentina pueden ser los componentes clave dedicados a su efecto hepatoprotector. Su mecanismo hepatoprotector puede estar relacionado con MAPK1, PIK3CA, PIK3R1, HSP90AA1, NF- κ B y otras dianas enriquecidas en la vía PI3K-Akt. Este estudio reveló el mecanismo terapéutico de las plantas de *Swertia* en la hepatitis icterica a través de un efecto de múltiples componentes en múltiples objetivos y síntesis de múltiples vías.

KEY WORDS: icteric hepatitis, molecular docking, network pharmacology, *Swertia* plants.

These authors contributed equally to the paper.

* Authors to whom correspondence should be addressed. E-mails: xianju@mail.scuec.edu.cn (X-J Huang); wzy6638@sina.com (Z-Y Wu).