

Analysis of Drugs (Apomorphine, Benserazide, Carbidopa), Exercise, Network Pharmacology, Gene Expression, and Molecular Docking as Parkinson's Treatment Targets

Zheng HUANG & Wu DENG *

*School of PE, Nanchang University,
Nanchang 330031, China*

SUMMARY. Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease with rising incidence. We aimed to uncover the anti-PD mechanisms of the first-line drugs and exercise and determine novel therapeutic targets. Targets associated with the first-line PD drugs (apomorphine, benserazide, biperiden, bornaprine, bromocriptine, carbidopa, droxidopa, entacapone, and istradefylline) were obtained from SuperPred and SwissTargetPrediction. PD-associated targets were acquired from GeneCards, DisGeNET, and DigSee. Differentially expressed genes (DEGs) in PD patients after exercise were identified using gene expression omnibus (GEO) database and limma package. Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) analyses were conducted using clusterProfiler. A protein-protein interaction (PPI) network was built by STRING database and Cytoscape and the hub targets were selected using cytoHubba. Molecular docking was performed using PyMOL and AutoDock. A total of 36 overlapping targets of first-line drugs, PD, and DEGs were acquired. GO analysis revealed that the targets were mainly enriched in BPs related to cell cycle. KEGG analysis indicated that drugs and exercise alleviate PD primarily by regulating p53 and FoxO signaling pathways. In the PPI network, CCNA2, CCNB1, CDK1, and CDKN1B were the pivotal targets. Through molecular docking, 19 stably-docking pairs were obtained. Drug and exercise treatments might ameliorate PD by regulating p53 and FoxO signaling pathways, as well as targeting CCNA2, CCNB1, CDK1, and CDKN1B.

RESUMEN. La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común con una incidencia creciente. Nuestro objetivo era descubrir los mecanismos anti-EP de los fármacos de primera línea y el ejercicio y determinar nuevos objetivos terapéuticos. Los objetivos asociados con los fármacos de primera línea para la EP (apomorfina, benserazida, biperideno, bornaprina, bromocriptina, carbidopa, droxidopa, entacapona e istradefilina) se obtuvieron de SuperPred y SwissTargetPrediction. Los objetivos asociados con PD se adquirieron de GeneCards, DisGeNET y DigSee. Los genes expresados diferencialmente (DEG) en pacientes con EP después del ejercicio se identificaron utilizando la base de datos omnibus de expresión génica (GEO) y el paquete limma. Los análisis de Gene Ontology (GO) y Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) se realizaron utilizando clusterProfiler. Se construyó una red de interacción proteína-proteína (PPI) mediante la base de datos STRING y Cytoscape y los objetivos centrales se seleccionaron utilizando cytoHubba. El acoplamiento molecular se realizó utilizando PyMOL y AutoDock. Se adquirieron un total de 36 dianas superpuestas de fármacos de primera línea, PD y DEG. El análisis GO reveló que los objetivos estaban enriquecidos principalmente en BP relacionados con el ciclo celular. El análisis de KEGG indicó que las drogas y el ejercicio alivian la EP principalmente al regular las vías de señalización de p53 y FoxO. En la red PPI, CCNA2, CCNB1, CDK1 y CDKN1B fueron los objetivos fundamentales. Mediante acoplamiento molecular se obtuvieron 19 pares de acoplamiento estable. Los tratamientos farmacológicos y de ejercicio podrían mejorar la EP al regular las vías de señalización de p53 y FoxO, así como al dirigirse a CCNA2, CCNB1, CDK1 y CDKN1B.

KEY WORDS: cell cycle, drug treatment, exercise, network pharmacology, Parkinson's disease.

* author to whom correspondence should be addressed. *E-mails:* runhua.tian2@gmail.com, dengwu601@163.com