الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة الشهيد حمه لخضر–الوادي
كلية علوم الطبيعة والحياة–قسم البيولوجيا
مذكرة مكملة لنيل شهادة الماستر في علوم الطبيعة والحياة
تخصص: كيمياء حيوية تطبيقية

عنوان المذكرة

المقاربة الشبكية متعددة الأهداف لأمراض

Cluster 1
Insulin Resistance & Chronic Inflammation

إعداد الطالبة:
نعيمة بوجلال

إشراف الأستاذ:
د . أحمد علالي

جدول المناقشين

الصفة	الاسم واللقب	المؤسسة
رئيساً	د. عمار التهامي العايش	جامعة الوادي
مشرفاً ومقرراً	د .أحمد علالي	جامعة الوادي
مناقشاً	د. ابتسام العايب	جامعة الوادي

الموسم الجامعي: 2026/2025.

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَٰنِ الرَّحِيمِ

﴿وَإِذَا مَرِضْتُ فَهُوَ يَشْفِينِ﴾

شكر وعرفان

الحمد لله رب العالمين الذي أعاننا بفضله وكرمه على إتمام هذا العمل العلمي .

أتقدم بأسمى عبارات الشكر والامتنان، وخالص التقدير والعرفان، إلى أستاذنا الفاضل والمشرف القدير: أحمد علالي

الذي تفضل بالإشراف على هذه المذكرة، ولم يبخل علي بتوجيهاته ونصائحه وصبره طيلة فترة إنجاز هذا البحث ، فجزاه الله عني خير الجزاء.

كما نتوجه بالشكر الجزيل إلى الأساتذة الأفاضل أعضاء لجنة المناقشة لتفضلهم بقراءة هذه المذكرة وتقييمها .

فهرس المحتويات

شكر وعرفان ..... **ب**

فهرس المحتويات ..... **ج**

1. قائمة الجداول (LIST OF TABLES) ..... **ح**

2. قائمة الأشكال والرسومات (LIST OF FIGURES) ..... **ي**

3. قائمة المختصرات والرموز (LIST OF ABBREVIATIONS) ..... **ل**

CLUSTER 1 — الملخصات النهائية ..... **م**

الملخص بالعربية ..... م

RESUME EN FRANÇAIS ..... ن

ABSTRACT IN ENGLISH ..... س

الفصل الأول الجانب النظري: **1**

مقدمة الجزء الأول :الجانب النظري. **2**

1 . 1. مقدمة عامة حول الاضطرابات الاستقلابية والالتهاب المزمن. **3**

2.1. مقاومة الأنسولين :المفهوم، الأسس الخلوية، والانعكاسات المرضية **3**

3.1 . الالتهاب المزمن منخفض الدرجة وعلاقته بالاضطرابات الاستقلابية **5**

4.1.العلاقة الثنائية بين مقاومة الأنسولين والالتهاب المزمن **6**

5.1. CLUSTER 1 : الأمراض المرتبطة بمقاومة الأنسولين والالتهاب المزمن **7**

6.1. المحاور الجزيئية الرئيسية في CLUSTER 1 ..... **9**

1 . 7 . النباتات الطبية والمركبات الطبيعية في تعديل المسارات الاستقلابية والالتهابية **10**

1 .8. تعدد المركبات وتعدد الأهداف في النباتات الطبية **12**

1 . 9 . NETWORK PHARMACOLOGY : المفهوم وأهميته في دراسة الأمراض متعددة العوامل **13**

1. 10 . NETWORK MEDICINE وربط الأمراض عبر الجينات والمسارات المشتركة **14**

1 . 11 . قواعد البيانات الحيوية والكيميائية المستعملة في الدراسة **15**

1 . 12 . تحليل الشبكات الحيوية :العقد، الحواف، المركزية، والتغطية 16
1 . 13 . التغطية الشبكية مقابل الأولوية العلاجية 17
1 . 14 . حدود NETWORK PHARMACOLOGY في غياب ADME/ADMET
dockingو والتحقق التجريبي 19
1 . 15 . خلاصة الجزء النظري وربطه بالجزء العملي 20
الفصل الثاني : الجزء العملي..... 22
2 . 1 . تصميم الدراسة وسير العمل العام 23
.2.2 1 CLUSTER تعريف واختيار الأمراض المدروسة 25
2 . 3 . تحديد المحاور الآلية الخمسة للدراسة 26
2 . 4 . مصادر البيانات الأولية وبنية ملف الإدخال 26
2 . 5 . تنظيف البيانات الأولية ومعايير قبول/استبعاد الصفوف 27
2 . 6 . توحيد أسماء النباتات والمركبات وبناء مفاتيح المطابقة 28
2 . 7 . بناء سجل المركبات وخطة البحث في CHEMBL 29
2 . 8 . حلّ المركبات في CHEMBL وجلب النشاطات الحيوية 29
2 . 9 . فلترة النشاطات الحيوية وتوحيد قوة الأدلة 31
2 . 10 . جلب الأهداف وتحديد الأهداف البشرية المراجعة 31
2 . 11 . توحيد الرموز الجينية وربط الأهداف بـ UNIPROT/HGNC..... 32
2 . 12 . OPEN TARGETS ربط الأمراض بالأهداف باستعمال 33
2 . 13 . الفلترة المرضية المبكرة قبل بناء الشبكة 34
2 . 14 . COMPOUND–GENE–DISEASE بناء شبكة 35
2 . 15 . تعريف وتحليل الوحدات الآلية الخمسة 36
2 . 16 . PLANT–LEVEL PROJECTION الإسقاط النباتي 36
2 . 17 . PLANT_MATCHKEY تصحيح وتجميع النتائج على مستوى 37

2 . 18 . تحليل التغطية النباتية وحساسية الترتيب 38

2 . 19 . COVERAGE-ONLY SHORTLIST إنشاء القائمة المختصرة 39

2 . 20 . إنشاء حزمة أدلة المرشحات 40

2 . 21 . إنتاج الأشكال والجداول النهائية وحزمة الملحق 41

2 . 22 . وقابلية إعادة الإنتاج ،QC التدقيق المرحلي، ملفات 41

2 . 23 . حدود المنهجية في هذه المرحلة 43

2 . 24 . البرمجيات، بيئة التشغيل، وتنظيم الملفات 43

2 . 25 . خلاصة الجزء المنهجي 45

الفصل الثالث : النتائج و المناقشة 47

3 . النتائج 48

3 . 1 . ملخص سير العمل التحليلي وجودة المخرجات 48

3 . 2 . نتائج تنظيف البيانات والمدخلات الأولية 49

3 . 3 . نتائج توحيد المركبات وبناء سجل المركبات 50

3 . 4 . نتائج جلب النشاطات الحيوية وربط المركبات بالأهداف 50

3 . 5 . نتائج فلترة الأهداف البشرية وتوحيد الرموز الجينية 51

3 . 6 . DISEASE-INFORMED FILTERING نتائج ربط الأمراض وإدخال 51

3 . 7 . COMPOUND-GENE-DISEASE بناء الشبكة الأساسية 52

3 . 8 . 1 CLUSTER تغطية المحاور الآلية الخمسة في 53

3 . 8 . 1 . المركبات الأكثر شمولية داخل شبكة CLUSTER 1..... 53

3 . 9 . PLANT-LEVEL PROJECTION الإسقاط النباتي 55

3 . 10 . تحليل التغطية النباتية وحساسية الترتيب 55

3 . 11 . القائمة المختصرة للنباتات ذات التغطية الشبكية 56

3 . 11 . 1 . النباتات والمركبات المتوقعة والأقل توقعًا ضمن القائمة المختصرة 57

3 . 12 . حزمة أدلة المرشحات: المركبات، الجينات، الأمراض، والوحدات 57

3 . 13 . الأشكال والجداول النهائية المعتمدة في النتائج 58

3 . 14 . خلاصة فصل النتائج 59

4 . المناقشة 60

4 . 1 . تمهيد عام للمناقشة 60
4 . 2 . تفسير معنى التغطية الشبكية الواسعة 60
4 . 3 . مناقشة المحاور الآلية الخمسة 61
4 . 3 . 1 . إشارات الأنسولين و PI3K/Akt/AMPK 61
4 . 3 . 2 . الالتهاب المزمن TNF/IL-6/NF-κB 61
4 . 3 . 3 . الإجهاد التأكسدي 62
4 . 3 . 4 . استقلاب الدهون والسمنة و NAFLD 62
4 . 3 . 5 . المضاعفات الوعائية والقلبية والعصبية 62
4.4 . تفسير تشبع تغطية الأمراض والوحدات 62
4 . 5 . مناقشة النباتات الأعلى تغطية بحذر 63
4 . 5 . 1 . دور المركبات الأكثر شمولية في تفسير التغطية النباتية 64
4 . 5 . 2 . مقارنة نتائج الدراسة مع الأدبيات الحديثة: العناصر المتوقعة والأقل حضورًا في الأدبيات التقليدية 64
4 . 6 . قيمة تحليل الحساسية وثبات الرتبة 66
4 . 7 . قوة الدراسة 66
4 . 8 . حدود الدراسة 67
4 . 9 . الاتجاهات المستقبلية 68
4 10. خلاصة المناقشة 69
5 . الخاتمة العامة 70
قائمة المراجع 72
A . IEEE المراجع العلمية المنشورة بنمط 73
B . QC المراجع الداخلية لسير العمل وملفات 75
قائمة الملحقات 77
Appendix A. QC summaries and workflow audit 78
A.2. المؤشرات الأساسية المعتمدة 81
Appendix B. Coverage-only shortlisted plants 81
B.2. أبعاد التغطية للنباتات المختصرة 82
Appendix C. Plant–compound evidence summary 83

83 ..... **Appendix D. Plant–gene evidence summary**

85 ..... **Appendix E. Disease and mechanistic module evidence**

86 ..... **Appendix F. Final figures package**

86 ..... F.1. figure_R1_workflow.png

86 ..... F.2. figure_R3_top_candidate_scores.png

87 ..... F.3. figure_candidate_dimensions.png

87 ..... F.4. figure_R4_candidate_module_heatmap.png

88 ..... F.5. figure_R5_candidate_disease_heatmap.png

88 ..... **Appendix G. Final tables and delivery files**

89 ..... G.2. الأشكال المختارة ومصادر بياناتها

90 ..... G.3. فهرس حزمة Stage 15

90 ..... **Appendix H. Claim boundary checklist**

91 ..... **APPENDIX I. COMPREHENSIVE COMPOUND EVIDENCE**

1. قائمة الجداول (List of Tables)

الفصل الأول : الجانب النظري

الجدول I 1. الانعكاسات النسيجية لمقاومة الأنسولين 4

الجدول I 2. وسطاء الالتهاب المزمن ودورهم في الاضطرابات الاستقلابية 6

الجدول I 3. عناصر الحلقة الثنائية بين مقاومة الأنسولين والالتهاب المزمن 7

لجدول I 4. تصنيف أمراض حسب المحور المرضي المشترك Cluster 1 8

الجدول I 5. المحاور الجزيئية الرئيسية في Cluster 1 9

الجدول I 6. أمثلة لعائلات المركبات الطبيعية ومساراتها المحتملة في Cluster 1 11

الجدول I 7. الفرق بين تعدد الأهداف والتضخيم الشبكي 12

الجدول I 8. الفرق بين النموذج التقليدي و Network Pharmacology 14

الجدول I 9. دور Network Medicine في تفسير Cluster 1 15

الجدول I 10. قواعد البيانات المستعملة في الدراسة ووظيفة كل منها 16

الجدول I 11. المفاهيم الأساسية في تحليل الشبكات الحيوية ..... 17...

الجدول I 12 . الفرق بين التغطية الشبكية والأولوية العلاجية 18

الجدول I 13. حدود Network Pharmacology في غياب طبقات التحقق اللاحقة 19

الجدول I 14. انتقال المفاهيم النظرية إلى خطوات عملية 21

الفصل الثاني : الجانب العملي

الجدول II 1 . ملخص مراحل سير العمل العام 24

الجدول II 2 . الأمراض المدرجة ضمن Cluster 1 وتصنيفها المنهجي 25

الجدول II 3. المحاور الآلية الخمسة المعتمدة في الدراسة 26

الجدول II 4. بنية ملف الإدخال الأولي في Cluster 1 27

الجدول II 5. معايير قبول واستبعاد الصفوف في مرحلة تنظيف البيانات 27

الجدول II 6. دور مفاتيح المطابقة في توحيد أسماء النباتات والمركبات 28

الجدول II 7. مكونات سجل المركبات وخطة البحث في ChEMBL 29

الجدول II 8. خطوات حلّ المركبات وجلب النشاطات الحيوية من ChEMBL 30

الجدول II 10. معايير تحديد الأهداف البشرية المراجعة 32

الجدول II 12. خطوات ربط الأمراض بالأهداف باستعمال Open Targets 33

الجدول II 14. مكونات شبكة Compound–Gene–Disease 35

الجدول II.15 الوحدات الآلية الخمس ومعايير استعمالها في التحليل 36

الجدول II 17. دور Stage 10B في تصحيح الإسقاط النباتي 37

الجدول II 18. سيناريوهات تحليل الحساسية المستعملة في ترتيب النباتات 38

الجدول II 19. معايير إنشاء القائمة المختصرة Coverage-Only Shortlist 39

الجدول II 20. طبقات حزمة أدلة المرشحات 40

الجدول II 21. تنظيم الجداول والأشكال النهائية وحزمة الملحق 41

الجدول II 22. عناصر التدقيق المرحلي وقابلية إعادة الإنتاج 42

الجدول II .23. حدود المنهجية وتأثيرها على تفسير النتائج **43**
الجدول II .24. البرمجيات والمكتبات المستعملة في سير العمل **44**
الجدول II .25. قواعد البيانات المستعملة ووظيفتها في الدراسة **45**
الفصل الثالث : النتائج و المناقشة
الجدول III .1. ملخص جودة سير العمل ومخرجات Cluster 1 ..... **48**
الجدول III .2. ملخص نتائج تنظيف البيانات والمدخلات الأولية **49**
الجدول III .3. ملخص بناء سجل المركبات وخطة البحث **50**
الجدول III .4. ملخص نتائج حل المركبات وجلب النشاطات الحيوية من ChEMBL **50**
الجدول III .5. ملخص نتائج فلترة الأهداف البشرية وتوحيد الرموز الجينية **51**
الجدول III .6. ملخص نتائج ربط الأمراض وإدخال disease-informed filtering **51**
الجدول III .7. ملخص بناء الشبكة الأساسية Compound-Gene-Disease **52**
الجدول III .8. ملخص تغطية المحاور الآلية الخمسة في Cluster 1 ..... **53**
الجدول III . 8 . 1 . أعلى 10 مركبات شمولية داخل شبكة Cluster 1 ..... **54**
لجدول III .9. ملخص الإسقاط النباتي بعد التصحيح على مستوى plant_matchkey **55**
الجدول III .10. ملخص تحليل التغطية النباتية وحساسية الترتيب **55**
الجدول III .11. القائمة المختصرة للنباتات ذات التغطية الشبكية **56**
لجدول III .12. ملخص حزمة أدلة المرشحات في Stage 12 ..... **58**
الجدول III .13. تنظيم الجداول والأشكال النهائية في النتائج والملحق **58**
الجدول IV .1. تفسير مؤشرات التغطية الشبكية وحدودها **61**
لجدول IV .2. تفسير المحاور الآلية الخمسة وحدود الاستنتاج **62**
الجدول IV .3. معنى تشبع تغطية الأمراض والوحدات **63**
الجدول IV .4. تفسير فئات القائمة المختصرة بحذر **64**
الجدول IV .4B. المقارنة التفسيرية بين العناصر المتوقعة والعناصر الأقل توقعًا 65
الجدول IV .5. قيمة سيناريوهات تحليل الحساسية في المناقشة **66**
الجدول IV .6. نقاط القوة المنهجية في دراسة Cluster 1 ..... **67**
الجدول IV .7. حدود الدراسة وتأثيرها على تفسير النتائج **68**
الجدول IV .8. الاتجاهات المستقبلية المقترحة بعد تحليل Cluster 1 ..... **69**

2. قائمة الأشكال والرسومات (List of Figures)

رقم الشكل ..... عنوان الشكل ..... رقم الصفحة

الفصل الأول : الجانب النظري

الشكل I .0. البنية العامة للجانب النظري وربطه بالجزء العملي 2

الشكل I .1. الإطار العام للعلاقة بين مقاومة الأنسولين والالتهاب المزمن 3

الشكل I .2. المسار الخلوي المبسط لإشارة الأنسولين ومقاومة الأنسولين 4

الشكل I .3. الالتهاب المزمن منخفض الدرجة في السمنة والاضطرابات الاستقلابية 5

الشكل I .4. الحلقة المرضية بين مقاومة الأنسولين والالتهاب المزمن 7

الشكل I .5. منطق تجميع أمراض Cluster 1 9

الشكل I .6. المحاور الجزيئية الخمسة في Cluster 1 10

الشكل I .7. منطق تأثير المركبات الطبيعية متعددة الأهداف 11

الشكل I .8. تعدد المركبات وتعدد الأهداف في النباتات الطبية 12

الشكل I .9. **الفرق بين النموذج التقليدي و Network Pharmacology 13**

الشكل I .10. مبدأ Network Medicine في ربط أمراض Cluster 1 14

الشكل I .11. تدفق البيانات بين قواعد البيانات 10

الشكل I .12. البنية العامة لشبكة Compound–Gene–Disease 17

الشكل I .13. الانتقال من التغطية الشبكية إلى الأولوية العلاجية 18

الشكل I .14. حدود الانتقال من Network Pharmacology إلى التحقق العلاجي 20

الشكل I .15. الربط بين الإطار النظري وسير العمل العملي 21

الفصل الثاني : الجانب التطبيقي

الشكل II .1. سير العمل العام لتحليل Cluster 1 24

الشكل II .8. سير حلّ المركبات وجلب النشاطات الحيوية من ChEMBL 30

الشكل II .9. توحيد النشاطات الحيوية وتحويلها إلى روابط مركب–هدف 31

الشكل II .11 . **معايير تحديد الأهداف البشرية المراجعة 32**

الشكل II .12. إدخال ربط الأمراض قبل بناء الشبكة 33

الشكل II .13. الفلترة المرضية المبكرة قبل بناء الشبكة 34

الشكل II .14. البنية الطبقية لشبكة Compound–Gene–Disease 35

الشكل II .16. منطق الإسقاط النباتي من الشبكة إلى النبات 37

الشكل II .18. منطق تحليل التغطية النباتية وحساسية الترتيب 38

الشكل II .20. البنية الطبقية لحزمة أدلة المرشحات 40

الشكل II .22. نظام QC وقابلية إعادة الإنتاج في سير العمل 42

الشكل II .24. تنظيم السكريبتات والمخرجات وقابلية التتبع 45

Box II .1. ملخص المنهجية المعتمدة في Cluster 1 46

الفصل الثالث : النتائج و المناقشة

الشكل III .1. مخطط سير العمل التحليلي 48

الشكل III .2. توزيع صفوف الإدخال بعد التنظيف **49**
الشكل III .4. انتقال المركبات من bioactivity retrieval إلى ChEMBL resolution **50**
الشكل III .6. إدخال disease-informed filtering قبل بناء الشبكة **52**
الشكل III .7. بنية الشبكة الأساسية Compound-Gene-Disease **52**
الشكل III .8. الوحدات الآلية الخمس المغطاة في Cluster 1 ..... **53**
الشكل III . 10 . منطق تحليل حساسية ترتيب النباتات **56**
الشكل III .11. ترتيب النباتات المختصرة حسب متوسط درجة الحساسية **57**
الشكل III .12. بنية حزمة أدلة المرشحات **58**
III Box .1. الرسالة الأساسية لفصل النتائج **59**
الشكل IV .1. الإطار المفاهيمي لتفسير نتائج Cluster 1 ..... **60**
الشكل IV .3. تفسير التشبع **63**
الشكل IV .4. دور تحليل الحساسية **66**
الشكل IV .5. حدود الانتقال إلى التقييم العلاجي **68**
V Box .1. الرسالة النهائية للدراسة 71

3. قائمة المختصرات والرموز (List of Abbreviations)

المختصر ..... **المفهوم باللغة الإنجليزية** ..... **المفهوم باللغة العربية**

- **Akt**: Protein Kinase B ..... بروتين كيناز ب
- **AMPK**: AMP-activated Protein Kinase ..... البروتين كيناز المنشط بـ AMP
- **ChEMBL**: Chemical Database of Bioactive Molecules قاعدة البيانات الكيميائية للجزيئات الحيوية
- **HGNC**: HUGO Gene Nomenclature Committee ..... لجنة تسمية الجينات البشرية
- **IL-6**: Interleukin 6 ..... إنترلوكين 6
- **NAFLD**: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease ..... مرض الكبد الدهني غير الكحولي
- **NF-κB**: Nuclear Factor kappa B ..... العامل النووي كابا ب
- **PI3K**: Phosphoinositide 3-kinase ..... فوسفواينوسيتيد 3-كيناز
- **TNF-α**: Tumor Necrosis Factor-alpha ..... عامل نخر الأورام ألفا
- **UniProt**: Universal Protein Resource ..... المورد العالمي للمعلومات البروتينية

Cluster 1 — الملخصات النهائية

Insulin Resistance & Chronic Inflammation

الملخص بالعربية

تُعد مقاومة الأنسولين والالتهاب المزمن منخفض الدرجة من المحاور البيولوجية المركزية في عدد من الاضطرابات الاستقلابية والوعائية والعصبية المزمنة .تهدف هذه الدراسة إلى تحليل Cluster 1: Insulin Resistance & Chronic Inflammation باستعمال مقاربة علم الأدوية الشبكي وطب الشبكات ، من أجل استكشاف التغطية الشبكية للنباتات الطبية ومركباتها الطبيعية عبر شبكة تربط بين المركبات، الجينات، الأمراض والمحاور الآلية المشتركة ، .

–اعتمدت الدراسة على سير عمل حسابي مرحلي بدأ بتنظيف بيانات أولية من نوع نبات–مركب مرض، ثم توحيد أسماء النباتات والمركبات وبناء سجل مركبات موحد .بعد ذلك، تم حلّ المركبات ثم فلترة الأهداف البشرية وتوحيد الرموز UniProt/HGNC ، وجلب النشاطات الحيوية من قاعدة الجينية باستعمال ChEMBL . كما تم إدخال ربط الأمراض مبكرًا باستعمال Open Targets قبل بناء الشبكة بهدف إنتاج شبكة ، Compound–Gene–Disease أكثر ارتباطًا بسياق أمراض Cluster 1 . بعد بناء الشبكة تم تحليل تغطية خمسة محاور آلية رئيسية :إشارات ، الأنسولين PI3K/Akt/AMPK و الالتهاب المزمن TNF-α/IL-6/NF-κB ، الإجهاد التأكسدي ، استقلاب الدهون والسمنة و NAFLD والمضاعفات الوعائية والقلبية والكلوية ، والعصبية .

أظهرت النتائج أن سير العمل حافظ على تغطية كاملة لأمراض Cluster 1 ، وعددها 18 مرضًا ،كما تم بناء شبكة أساسية مكونة من 1,038 عقدة و5,875 حافة، شملت 496 مركبًا، 524 جينًا ، و18 مرضًا .كما غطت .الشبكة المحاور الآلية الخمسة كاملة وبعد الإسقاط النباتي وتصحيح النتائج على مستوى plant_matchkey تم تحليل 84 نباتًا ، ، ثم أُجري تحليل حساسية لترتيب النباتات عبر خمسة سيناريوهات أوزان مختلفة . أسفر التحليل عن قائمة مختصرة تضم 11 نباتًا ذات تغطية شبكية واسعة، منها 8 نباتات ضمن الفئة الأساسية : Green Tea، Japanese knotweed، Arjunaو، Birch، Lemon Balm، Evening Primrose، Nettle، Cherry و3 نباتات ضمن الفئة الموسعة : Garlic ، Yerba Mate ، و Ginger .

تُفسَّر هذه القائمة بوصفها قائمة تغطية شبكية فقط ، ولا تمثل ترتيبًا علاجيًا نهائيًا . فالدراسة الحالية لم تتضمن تقييم ADME/ADMET أو ، docking ، أو molecular dynamics ، أو تقييم السمية ، أو الجرعة أو ، التحقق التجريبي لذلك تمثل النتائج مرحلة ترشيح معلوماتي مبكر ، يمكن البناء عليها في مراحل لاحقة لاختيار المركبات والأهداف الأكثر ملاءمة للتحقق الدوائي والبنيوي والتجريبي .

الكلمات المفتاحية :مقاومة الأنسولين؛ الالتهاب المزمن؛ النباتات الطبية؛ علم الأدوية الشبكي؛ شبكة –مركب–جين مرض؛ التغطية الشبكية .

Résumé en français

La résistance à l'insuline et l'inflammation chronique de bas grade représentent deux axes biologiques majeurs impliqués dans plusieurs troubles métaboliques, vasculaires, rénaux et neurologiques chroniques. Cette étude vise à analyser le Cluster 1: Insulin Resistance & Chronic Inflammation à l'aide d'une approche de pharmacologie de réseau et de médecine de réseau, afin d'explorer la couverture systémique des plantes médicinales et de leurs composés naturels à travers un réseau reliant les composés, les gènes, les maladies et les modules mécanistiques.

La méthodologie adoptée repose sur un workflow computationnel progressif. Les données initiales de type plante–composé–maladie ont d'abord été nettoyées et normalisées, puis les noms des plantes et des composés ont été harmonisés à l'aide de clés de correspondance. Un registre de composés a ensuite été construit avant l'interrogation de ChEMBL pour la résolution des composés et la récupération des données de bioactivité. Les cibles humaines ont été filtrées et harmonisées à l'aide de UniProt/HGNC, puis les associations gène–maladie ont été intégrées à partir de Open Targets avant la construction du réseau final. Cette étape de filtrage précoce guidé par la maladie a permis de construire un réseau Compound–Gene–Disease plus spécifique au contexte pathologique du cluster étudié.

Le réseau final a été interprété selon cinq axes mécanistiques principaux : la signalisation de l'insuline et l'axe PI3K/Akt/AMPK, l'inflammation chronique TNF-α/IL-6/NF-κB, le stress oxydatif, le métabolisme lipidique associé à l'obésité et à la NAFLD, ainsi que les complications vasculaires, cardiaques, rénales et neurologiques. Les résultats ont montré une couverture complète des 18 maladies du Cluster 1 et des cinq modules mécanistiques. Le réseau principal comprenait 1 038 nœuds et 5 875 arêtes, incluant 496 composés, 524 gènes et 18 maladies.

Après projection au niveau des plantes et correction par plant_matchkey, 84 plantes ont été analysées. Une analyse de sensibilité a ensuite été réalisée à travers cinq scénarios de pondération afin d'évaluer la stabilité du classement des plantes. Cette analyse a permis d'identifier une liste restreinte de 11 plantes présentant une large couverture réseau. Huit plantes ont été classées dans la catégorie principale : Green Tea, Japanese knotweed, Cherry, Nettle, Evening Primrose, Lemon Balm, Birch et Arjuna, tandis que trois plantes ont été classées dans la catégorie élargie : Garlic, Yerba Mate et Ginger.

Cette liste doit être interprétée comme une liste basée uniquement sur la couverture réseau et non comme une priorisation thérapeutique finale. En effet, cette étude n'a pas inclus d'évaluation ADME/ADMET, de docking moléculaire, de dynamique moléculaire, d'analyse de toxicité, de dose ou de validation expérimentale. Les résultats constituent donc une étape préliminaire de sélection informationnelle, pouvant servir de base à des analyses futures plus avancées portant sur les propriétés pharmacocinétiques, les interactions moléculaires, la sécurité et la validation biologique.

Mots-clés : résistance à l'insuline ; inflammation chronique ; plantes médicinales ; pharmacologie de réseau ; réseau composé–gène–maladie ; couverture réseau.

Abstract in English

Insulin resistance and chronic low-grade inflammation represent central biological axes in several chronic metabolic, vascular, renal, and neurological disorders. This study aimed to analyze Cluster 1: Insulin Resistance & Chronic Inflammation using a network pharmacology and network medicine approach, in order to explore the systemic network coverage of medicinal plants and their natural compounds across a multilayer network linking compounds, genes, diseases, and mechanistic modules.

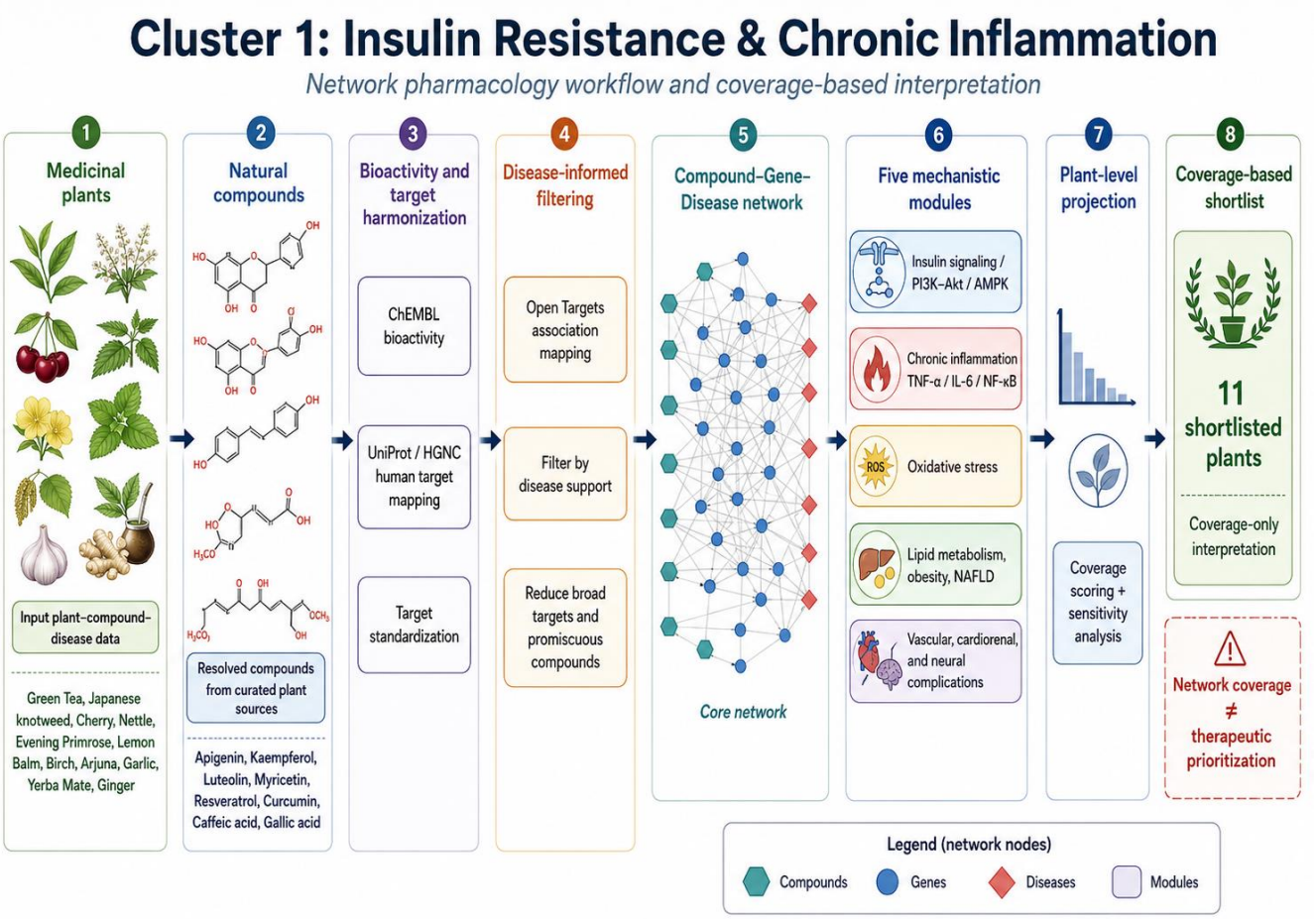
A stepwise computational workflow was implemented. Initial plant–compound–disease data were cleaned and normalized, and plant and compound names were harmonized using matchkeys. A compound registry was then built, followed by compound resolution and bioactivity retrieval from ChEMBL. Human targets were filtered and harmonized using UniProt/HGNC, and gene–disease associations were integrated from Open Targets before constructing the final network. This early disease-informed filtering step was used to generate a Compound–Gene–Disease network that was more specific to the disease context of Cluster 1.

The final network was interpreted through five predefined mechanistic axes: insulin signaling and the PI3K/Akt/AMPK axis, chronic inflammation through TNF-α/IL-6/NF-κB, oxidative stress, lipid metabolism related to obesity and NAFLD, and vascular, cardiac, renal, and neurological complications. The results showed complete coverage of the 18 Cluster 1 diseases and all five mechanistic modules. The core network contained 1,038 nodes and 5,875 edges, including 496 compounds, 524 genes, and 18 diseases.

After plant-level projection and correction using plant_matchkey, 84 plants were analyzed. A sensitivity analysis was then performed across five weighting scenarios to assess the stability of plant rankings. This analysis identified a coverage-only shortlist of 11 plants with broad network coverage. Eight plants were classified as core coverage candidates: Green Tea, Japanese knotweed, Cherry, Nettle, Evening Primrose, Lemon Balm, Birch, and Arjuna, while three plants were classified as extended coverage candidates: Garlic, Yerba Mate, and Ginger.

This shortlist should be interpreted strictly as a network coverage-based candidate list, not as a final therapeutic prioritization. The present study did not include ADME/ADMET assessment, molecular docking, molecular dynamics, toxicity evaluation, dose assessment, or experimental validation. Therefore, the findings represent an early information-driven screening stage that may support future studies focusing on pharmacokinetic filtering, molecular interaction analysis, safety assessment, and biological validation.

Keywords: insulin resistance; chronic inflammation; medicinal plants; network pharmacology; compound–gene–disease network; network coverage.


Cluster 1: Insulin Resistance & Chronic Inflammation
Network pharmacology workflow and coverage-based interpretation
1
Medicinal plants
Input plant–compound–disease data
Green Tea, Japanese knotweed, Cherry, Nettle, Evening Primrose, Lemon Balm, Birch, Arjuna, Garlic, Yerba Mate, Ginger
2
Natural compounds
Resolved compounds from curated plant sources
Apigenin, Kaempferol, Luteolin, Myricetin, Resveratrol, Curcumin, Caffeic acid, Gallic acid
3
Bioactivity and target harmonization
ChEMBL bioactivity
UniProt / HGNC human target mapping
Target standardization
4
Disease-informed filtering
Open Targets association mapping
Filter by disease support
Reduce broad targets and promiscuous compounds
5
Compound–Gene–Disease network
Core network
6
Five mechanistic modules
Insulin signaling / PI3K–Akt / AMPK
Chronic inflammation TNF-α / IL-6 / NF-κB
ROS
Oxidative stress
Lipid metabolism, obesity, NAFLD
Vascular, cardiorenal, and neural complications
7
Plant-level projection
Coverage scoring + sensitivity analysis
8
Coverage-based shortlist
11 shortlisted plants
Coverage-only interpretation
Network coverage ≠ therapeutic prioritization
Legend (network nodes)
Compounds
Genes
Diseases
Modules

الفصل الأول

الجانب النظري:

1. مقدمة الجزء الأول :الجانب النظري

تتناول هذه الدراسة **Cluster 1: Insulin Resistance & Chronic Inflammation** بوصفه مجموعة مرضية مترابطة تتمحور حول مقاومة الأنسولين والالتهاب المزمن منخفض الدرجة .ولا ينظر إلى هذه المجموعة على أنها قائمة أمراض مستقلة، بل كشبكة بيولوجية تتقاطع فيها اضطرابات استقلابية، التهابية، وعائية، كلوية، عصبية ، وأورامية بدرجات متفاوتة .

يمثل الالتهاب المزمن منخفض الدرجة أحد العناصر المركزية في هذا الإطار، إذ يربط بين السمنة ، مقاومة الأنسولين ،NAFLD ،السكري من النوع الثاني، متلازمة الأيض ، واضطرابات القلب .والأوعية كما أن وسطاء الالتهاب مثل TNF-α و IL-6 و مسارات مثل NF-κB و JNK قد تساهم في تعطيل إشارات الأنسولين وتوسيع الخلل الاستقلابي .

يناقش هذا الجزء النظري الأسس البيولوجية لمقاومة الأنسولين، الالتهاب المزمن، العلاقة الثنائية بينهما والأمراض التي تندرج ، ضمن Cluster 1 . كما يعرض المحاور الجزيئية الخمسة التي اعتمدت عليها الدراسة ، ودور النباتات الطبية والمركبات الطبيعية، ومفاهيم علم الأدوية الشبكي وطب الشبكات

- كيف يمكن عبر علم الأدوية الشبكي , استكشاف التغطية الشبكية للنباتات الطبية و مركباتها ضمن نموذج يوحد (المركبات , الأهداف , الأمراض و المحاور الآلية) ؟

وأخيرًا يوضح هذا الجزء الفرق بين التغطية الشبكية والأولوية العلاجية .فظهور نبات أو مركب ، ضمن شبكة واسعة لا يعني أنه علاج مثبت، بل يعني أنه يمتلك حضورًا معلوماتيًا يستحق التحليل اللاحق

الشكل I .0. البنية العامة للجانب النظري وربطه بالجزء العملي

Insulin resistance + chronic low-grade inflammation
↓
Metabolic, vascular, renal, neural and inflammatory disorders
↓
Five mechanistic axes
↓
Medicinal plants and natural compounds
↓
Network Pharmacology / Network Medicine
↓
Plant–Compound–Gene–Disease–Module workflow
↓
Network/systemic coverage analysis

1.1. مقدمة عامة حول الاضطرابات الاستقلابية والالتهاب المزمن

تمثل الاضطرابات الاستقلابية المزمنة إحدى أهم الإشكاليات الصحية المعاصرة، لأنها لا تظهر غالبًا كأمراض منفصلة، بل كشبكة مترابطة من الاختلالات تشمل مقاومة الأنسولين، السمنة، السكري من النوع الثاني، اضطراب الدهون ، الكبد الدهني غير الكحولي، وارتفاع الخطر القلبي الوعائي]1[.

في هذا السياق ، تعد مقاومة الأنسولين نقطة مركزية في نشوء العديد من الأمراض الاستقلابية . فهي لا تعبر فقط عن ضعف استجابة الخلايا للأنسولين، بل ترتبط أيضًا باضطراب استقلاب الغلوكوز والدهون، وزيادة الأحماض الدهنية الحرة، وخلل وظيفة النسيج الدهني [3] ,[2] .

إلى جانب مقاومة الأنسولين، يشكل الالتهاب المزمن منخفض الدرجة عنصرًا أساسيًا في الاضطرابات الاستقلابية ففي حالات السمنة والخلل الاستقلابي يحدث تنشيط مزمن لخلايا مناعية داخل الأنسجة الاستقلابية، مما يرفع إفراز وسطاء التهابية مثل IL-6و TNF-α ويؤدي إلى تعطيل إشارات الأنسولين [5] ,[4] ,[1] .

بناءً على ذلك ، فإن Cluster 1 لا يمثل مرضًا واحدًا، بل مجموعة مرضية مترابطة تجمع أمراضًا استقلابية التهابية، وعائية، عصبية، وكلوية .وهذا يبرر استعمال منظور طب الشبكات لفهم ، العلاقات المشتركة بين الأمراض والجينات والمسارات]15[.

الشكل I .1. الإطار العام للعلاقة بين مقاومة الأنسولين والالتهاب المزمن

Metabolic overload / obesity
↓
Insulin resistance + chronic low-grade inflammation
↓
Oxidative stress + lipid dysregulation + endothelial dysfunction
↓
Metabolic, vascular, renal, neural, and inflammatory complications
↓
Rationale for network-based analysis

2.1. مقاومة الأنسولين :المفهوم، الأسس الخلوية، والانعكاسات المرضية

،تعرف مقاومة الأنسولين بأنها انخفاض قدرة الأنسجة المستهدفة، خصوصًا العضلات الهيكلية، الكبد والنسيج الدهني، على الاستجابة الطبيعية للأنسولين .في الحالة الفيزيولوجية يساعد الأنسولين على إدخال الغلوكوز إلى الخلايا ، تثبيط إنتاج الغلوكوز الكبدي، تنظيم استقلاب الدهون، وتحفيز تخزين الطاقة]2[.

على المستوى الخلوي، يبدأ تأثير الأنسولين بارتباطه بمستقبل الأنسولين على سطح الخلية، مما يؤدي إلى تنشيط بروتينات IRS ثم مسار PI3K/Akt . ويعد هذا المسار ضروريًا لانتقال ناقل الغلوكوز GLUT4 إلى الغشاء الخلوي في العضلات والنسيج الدهني [2] .

لا تقتصر مقاومة الأنسولين على اضطراب امتصاص الغلوكوز، بل تشمل أيضًا اضطرابًا في استقلاب الدهون ففي النسيج الدهني، يؤدي ضعف تأثير الأنسولين إلى زيادة تحلل الدهون وارتفاع الأحماض .

يمثل AMPK مسارًا موازيًا ومكمّلًا لإشارة الأنسولين، لا جزءًا مباشرًا من مسار مستقبل الأنسولين /PI3K/Akt . فهو يعمل كمستشعر للطاقة الخلوية يُنشَّط عند انخفاض نسبة ATP/AMP ، ويساهم في تعزيز امتصاص الغلوكوز وأكسدة الأحماض الدهنية بصورة مستقلة نسبيًا عن مستقبل الأنسولين . لذلك يكتسب AMPK أهمية خاصة في حالات مقاومة الأنسولين بوصفه محورًا تعويضيًا ومكمّلًا لتنظيم الطاقة الخلوية]7[.

الشكل I .2. المسار الخلوي المبسط لإشارة الأنسولين ومقاومة الأنسولين

Insulin → Insulin receptor → IRS proteins → PI3K → Akt
↓
GLUT4 translocation + glycogen synthesis + metabolic regulation
↓
Normal glucose uptake
Defect at receptor / IRS / PI3K / Akt / GLUT4
↓
Insulin resistance

الجدول I .1. الانعكاسات النسيجية لمقاومة الأنسولين .

النتيجة المرضية	ما يحدث في مقاومة الأنسولين	الدور الطبيعي للأنسولين	النسيج
فرط السكر بعد الوجبات	ضعف انتقال واستعمال GLUT4 الغلوكوز	زيادة امتصاص الغلوكوز	العضلات
NAFLDفرط السكر و	استمرار إنتاج الغلوكوز وزيادة تصنيع الدهون	تثبيط إنتاج الغلوكوز	الكبد
lipotoxicity وdyslipidemia	زيادة الأحماض الدهنية الحرة	كبح تحلل الدهون	النسيج الدهني
خطر قلبي وعائي	خلل بطاني والتهاب وعائي	دعم وظيفة البطانة	الأوعية

تطور السكري من النوع الثاني	مع β إجهاد خلايا الوقت	تعويض بزيادة إفراز الأنسولين	البنكرياس

3.1. الالتهاب المزمن منخفض الدرجة وعلاقته بالاضطرابات الاستقلابية

،يمثل الالتهاب المزمن منخفض الدرجة أحد المفاهيم المركزية في فهم الاضطرابات الاستقلابية الحديثة خاصة السمنة، مقاومة الأنسولين، السكري من النوع الثاني، الكبد الدهني غير الكحولي، وتصلب الشرايين]1[,]4[.

في حالة السمنة وزيادة النسيج الدهني، لا يبقى النسيج الدهني مجرد مخزن للطاقة، بل يتحول إلى عضو نشط مناعيًا وغديًا .إذ يمكن أن يحدث تضخم في الخلايا الدهنية، إجهاد خلوي، وجذب للخلايا المناعية macrophages خاصة إلى النسيج الدهني]4[,]5[.

تعد السيتوكينات الالتهابية من أهم الروابط بين الالتهاب ومقاومة الأنسولين . فـ TNF-α يمكن أن يؤثر في مسار الأنسولين عبر زيادة فسفرة IRS على بقايا السيرين مما يضعف نقل الإشارة نحو PI3K/Akt . كما تساهم مسارات JNK و IKKβ/NF-κB ,في تعطيل إشارات الأنسولين]5[. [6]

يرتبط الالتهاب منخفض الدرجة أيضًا بخلل وظيفة الكبد والمضاعفات الوعائية، إذ يعزز إنتاج بروتينات الطور الحاد و تنشيط البطانة الوعائية وجذب الخلايا المناعية إلى جدار الأوعية [12] ,[11] .

الشكل I .3. الالتهاب المزمن منخفض الدرجة في السمنة والاضطرابات الاستقلابية

Adipose tissue expansion / obesity
↓
Adipocyte stress + immune cell infiltration
↓
TNF-α / IL-6 / MCP-1 release
↓
JNK / IKKβ / NF-κB activation
↓
Impaired insulin signaling
↓
Insulin resistance + metabolic complications

الجدول I 2. وسطاء الالتهاب المزمن ودورهم في الاضطرابات الاستقلابية .

علاقته بمقاومة الأنسولين	الدور البيولوجي	الوسيط /المسار
يضعف إشارات الأنسولين عبر IRS/JNK/NF-κB	سيتوكين التهابي يزداد في السمنة	TNF-α
يرتبط بالالتهاب الجهازي واضطراب الاستقلاب	وسيط التهابي واستقلابي	IL-6
يزيد ارتشاح والتهاب macrophages النسيج الدهني	يجذب الخلايا المناعية إلى النسيج الدهني	MCP-1
IRS يساهم في تعطيل	مسار استجابة للإجهاد والالتهاب	JNK
يعزز استمرار الالتهاب منخفض الدرجة	محور تنظيمي للتعبير الالتهابي	IKKβ/NF-κB

4.1.العلاقة الثنائية بين مقاومة الأنسولين والالتهاب المزمن

تمثل العلاقة بين مقاومة الأنسولين والالتهاب المزمن منخفض الدرجة علاقة ثنائية الاتجاه؛ إذ لا يمكن اعتبار أحدهما سببًا منفردًا والآخر نتيجة فقط .تؤدي مقاومة الأنسولين إلى اضطرابات تشمل فرط سكر الدم، زيادة الأحماض الدهنية الحرة، تراكم الدهون، وخلل وظيفة النسيج الدهني، بينما يساهم الالتهاب في تعطيل إشارات الأنسولين [5] ,[1] .

على المستوى الجزيئي، تساهم السيتوكينات الالتهابية في تعطيل إشارات الأنسولين عبر مسارات متعددة. JNK فتنشيط و IKKβ/NF-κB يمكن أن يؤدي إلى فسفرة بروتينات IRS على مواقع غير مناسبة مما يضعف ، انتقال الإشارة نحو PI3K/Akt [6] ,[5] .

في المقابل ، تسهم مقاومة الأنسولين نفسها في استمرار الالتهاب ، إذ يزيد تحلل الدهون وتتحرر الأحماض الدهنية الحرة نحو الدوران . هذه الأحماض قد تتراكم في الكبد والعضلات ، وتسبب lipotoxicity ، و تزيد إنتاج ROS ، مما يعزز الإجهاد التأكسدي و تنشيط المسارات الالتهابية [10] ,[8] .

تظهر هذه العلاقة الثنائية بوضوح في السكري من النوع الثاني، السمنة، متلازمة الأيض، و NAFLD و تبرر استعمال مقاربة شبكية بدل المقاربة أحادية الهدف [3] ,[15] .

الشكل I .4. الحلقة المرضية بين مقاومة الأنسولين والالتهاب المزمن

Adiposity / metabolic overload
↓
Insulin resistance
↓
↑ Free fatty acids + hyperglycemia
↓
Oxidative stress + lipotoxicity
↓
Chronic low-grade inflammation
↓
TNF-α / IL-6 / NF-κB activation
↓
Further impairment of insulin signaling
↺

الجدول I .3. عناصر الحلقة الثنائية بين مقاومة الأنسولين والالتهاب المزمن

أثره في الالتهاب	أثره في مقاومة الأنسولين	العنصر
ترفع إفراز السيتوكينات	تقلل حساسية الأنسولين	زيادة النسيج الدهني
تنشط المسارات الالتهابية	تعزز lipotoxicity	الأحماض الدهنية الحرة
يعزز الالتهاب الجهازي	يضعف IRS/PI3K/Akt	TNF-α
ينظم التعبير الالتهابي	يساهم في تعطيل إشارات الأنسولين	NF-κB
يعزز الالتهاب وتلف الأنسجة	يضعف الإشارة الخلوية	ROS

5.1. Cluster 1 : الأمراض المرتبطة بمقاومة الأنسولين والالتهاب المزمن

Cluster 1 يمثل مجموعة مرضية مترابطة لا قائمة أمراض مستقلة .وقد جمعت هذه الأمراض لأنها تشترك بدرجات مختلفة في محاور بيولوجية مركزية تشمل مقاومة الأنسولين، الالتهاب المزمن منخفض الدرجة ا ضطراب الدهون، الإجهاد التأكسدي، خلل البطانة الوعائية، والمضاعفات الاستقلابية والوعائية والعصبية [1] ,[2], [15] .

يمثل السكري من النوع الثاني السمنة ، ومتلازمة الأيض ، النواة المركزية لهذا cluster فالسمنة . الحشوية ترتبط بتوسع النسيج الدهني و حدوث التهاب منخفض الدرجة ، مما يؤدي إلى زيادة السيتوكينات و تعطيل إشارات الأنسولين [3] ,[1] .

يرتبط NAFLD و اضطراب الدهون ارتباطًا وثيقًا بمقاومة الأنسولين؛ إذ تزداد الأحماض الدهنية الحرة المتجهة إلى الكبد ، مما يساهم في تراكم الدهون الكبدية واضطراب تصنيع وتصدير الدهون [10], [11] .

أدرج PCOS والنقرس وارتفاع ضغط الدم لأنها ترتبط بفرط الأنسولين ، مقاومة الأنسولين ، الالتهاب منخفض الدرجة ، وفرط حمض اليوريك أو الخطر الوعائي . كما تمثل تصلب الشرايين ، ،مرض القلب الإقفاري والسكتة الدماغية الامتداد الوعائي لمحاور الالتهاب ومقاومة الأنسولين [12] .

تشمل مضاعفات السكري المزمنة اعتلال الشبكية السكري، اعتلال الكلية السكري، والاعتلال العصبي المحيطي ، وتنشأ من تداخل فرط السكر، الإجهاد التأكسدي، الالتهاب ، .وخلل الأوعية الدقيقة كما أُدرجت Alzheimer و vascular dementia و بعض السرطانات المرتبطة بالاستقلاب والالتهاب بحذر بوصفها ارتباطات خطر أو امتدادات شبكية محتملة، لا علاقات سببية مباشرة ولا مكوّنًا مركزيًا للـ cluster .

الجدول I .4. تصنيف أمراض حسب المحور المرضي المشترك Cluster 1

الرابط البيولوجي الأساسي	الأمراض المدرجة	الفئة المرضية
مقاومة الأنسولين والالتهاب منخفض الدرجة	Type 2 diabetes, Obesity, Metabolic syndrome	الاضطرابات الاستقلابية المركزية
،اضطراب الدهون مقاومة ،lipotoxicity الأنسولين	NAFLD, Dyslipidemia	الكبد والدهون
،فرط الأنسولين، الالتهاب الخطر الوعائي	PCOS, Gout, Hypertension	هرمونية/استقلابية والتهاب
خلل البطانة، الالتهاب الوعائي، اضطراب الدهون	Atherosclerosis, Ischemic heart disease, Stroke	أمراض قلبية وعائية
الأوعية ،ROS ،فرط السكر الدقيقة	Diabetic retinopathy, Diabetic nephropathy, Peripheral neuropathy	مضاعفات السكري
عوامل خطر استقلابية ووعائية والتهاب مزمن	Alzheimer, Vascular dementia	عصبية-وعائية
بيئة التهابية-استقلابية داعمة للمخاطر	Pancreatic cancer, Colorectal cancer	أورام مرتبطة بالاستقلاب والالتهاب

الشكل I .5. منطق تجميع أمراض Cluster 1

Insulin resistance + chronic inflammation
↓
Metabolic disorders
↓
Lipid/liver dysfunction
↓
Vascular and cardiovascular complications
↓
Diabetic microvascular complications
↓
Neurovascular and chronic inflammatory extensions

6.1. المحاور الجزيئية الرئيسية في Cluster 1

تمثل المحاور الجزيئية في Cluster 1 ،الطبقة البيولوجية التي تفسر الترابط بين مقاومة الأنسولين الالتهاب المزمن، اضطراب الدهون، الإجهاد التأكسدي، والمضاعفات الوعائية والعصبية .

يعد محور PI3K/Akt من أهم المسارات المرتبطة بإشارة الأنسولين، ويبدأ بارتباط الأنسولين بمستقبله وتنشيط ثم PI3K وAkt ، مما يسمح بتنظيم دخول الغلوكوز وتخزين الطاقة [2] . وإلى جانبه ، يمثل AMPK مسارًا موازيًا ومكمّلًا لتنظيم الطاقة الخلوية، إذ يُنشَّط أساسًا بانخفاض نسبة ATP/AMP ويساهم في امتصاص الغلوكوز وأكسدة الأحماض الدهنية بصورة مستقلة نسبيًا عن مستقبل الأنسولين]7[.

يمثل محور TNF-α/IL-6/NF-κB الرابط الالتهابي المركزي ، إذ يمكن لتوسع النسيج الدهني أن يؤدي إلى ارتشاح مناعي وزيادة إفراز السيتوكينات التي تعطل إشارات الأنسولين]1] ,[5] ,[6[.

يمثل الإجهاد التأكسدي محورًا مهمًا لأنه يربط بين فرط السكر، زيادة الأحماض الدهنية الحرة ، خلل الميتوكوندريا ، الالتهاب ، .ومضاعفات السكري ويعد NRF2/KEAP1 من أهم أنظمة الدفاع المضادة للأكسدة [9] ,[8] .

يرتبط اضطراب استقلاب الدهون بشكل مباشر بمقاومة الأنسولين و NAFLD بينما تمثل ، المضاعفات الوعائية والقلبية والكلوية والعصبية الامتداد المزمن لمحاور Cluster 1 [12] ,[10] .

الجدول I .5. المحاور الجزيئية الرئيسية في Cluster 1

Cluster 1 الدور في	أمثلة للمسارات أو الجينات	المحور الجزيئي
إشارات الأنسولين، الطاقة الخلوية، استقلاب الغلوكوز	IRS, PI3K, Akt, AMPK, GLUT4	PI3K/Akt/AMPK

الالتهاب منخفض الدرجة وتعطيل إشارات الأنسولين	TNF, IL6, NF-κB, JNK, IKKβ	TNF-α/IL-6/NF-κB
الإجهاد التأكسدي، خلل الميتوكوندريا، المضاعفات	ROS, NRF2, KEAP1, HMOX1, NQO1	Oxidative stress/NRF2
اضطراب الدهون، الكبد الدهني، متلازمة الأيض	FFA, lipotoxicity, hepatic steatosis	Lipid metabolism/NAFLD
،المضاعفات القلبية، الوعائية الكلوية والعصبية	endothelial dysfunction, NO, adhesion molecules	Vascular-cardiorenal-neural axis

الشكل I .6. المحاور الجزيئية الخمسة في Cluster 1

Insulin Resistance & Chronic Inflammation
↓
PI3K/Akt/AMPK insulin signaling
↓
TNF-α / IL-6 / NF-κB inflammation
↓
Oxidative stress / NRF2 response
↓
Lipid metabolism / obesity / NAFLD
↓
Vascular, cardiac, renal and neural complications

1 . 7 . النباتات الطبية والمركبات الطبيعية في تعديل المسارات الاستقلابية والالتهابية

،تمثل النباتات الطبية مصدرًا غنيًا بالمركبات الطبيعية النشطة مثل polyphenols، flavonoids ، terpenoids، alkaloids، saponins، phenolic acids، stilbenes، catechins وغيرها من العائلات الكيميائية .وتكمن أهميتها في أنها قد تتداخل مع عدة مسارات بيولوجية مرتبطة بمقاومة الأنسولين والالتهاب المزمن]19[–]21[.

في سياق الاضطرابات الاستقلابية ، حظيت polyphenols ،باهتمام واسع لأنها توجد في الشاي الفواكه الخضروات، الأعشاب، والبذور، وترتبط بأنشطة محتملة تشمل تقليل الإجهاد التأكسدي، تعديل ، الالتهاب، دعم حساسية الأنسولين، والتأثير في استقلاب الدهون .

تعد flavonoids مثل ، catechinsو apigeninو kaempferolو quercetin من أهم ، المجموعات النباتية المرتبطة بالاستقلاب والالتهاب .كما ترتبط مركبات مثل resveratrol

gingerolsو curcuminو AMPK بمسارات و NF-κB والاستجابة المضادة للأكسدة، لكن تفسيرها يحتاج حذرًا بسبب التوافر الحيوي والجرعة]22[.

من الناحية المنهجية، تكمن أهمية النباتات الطبية في أنها لا تعمل وفق نموذج مركب واحد–هدف واحد فقط، بل تحتوي غالبًا على عدة مركبات قد ترتبط بعدة أهداف ومسارات، وهو ما ينسجم مع مقاربة علم الأدوية الشبكي]19[,]20[.

الجدول I .6. أمثلة لعائلات المركبات الطبيعية ومساراتها المحتملة في Cluster 1

عائلة المركبات	أمثلة	مسارات مرتبطة محتملة	حدود التفسير
Polyphenols	phenolic acids, stilbenes	oxidative stress, inflammation, lipid metabolism	تختلف حسب التوافر الحيوي والجرعة
Flavonoids	quercetin, kaempferol, apigenin	NF-κB, AMPK, antioxidant response	لا تثبت الفعالية بمجرد وجودها في النبات
Catechins	EGCG	oxidative stress, glucose/lipid metabolism	تحتاج تقييم الامتصاص والتراكيز الحيوية
Stilbenes	resveratrol	AMPK, SIRT1, inflammation	التوافر الحيوي محدود ويحتاج تحققًا
Curcuminoids	curcumin	NF-κB, inflammatory cytokines, oxidative stress	ضعف الامتصاص يمثل قيدًا مهمًا

الشكل I .7. منطق تأثير المركبات الطبيعية متعددة الأهداف

Medicinal plant
↓
Multiple phytochemicals
↓
Multiple molecular targets
↓
Insulin signaling / inflammation / oxidative stress / lipid metabolism
↓
Network-level coverage
↓
Further validation required

1 .8. تعدد المركبات وتعدد الأهداف في النباتات الطبية

تتميز النباتات الطبية بكونها أنظمة كيميائية معقدة تحتوي على عدد كبير من المركبات الطبيعية، بدل أن تكون مصدرًا لمركب واحد فقط. فقد يحتوي النبات الواحد على مركبات فينولية، فلافونويدات، تربينات، أحماض عضوية، قلويدات، صابونينات، ومركبات طيارة [21] ,[20] .

ينسجم مفهوم تعدد المركبات مع تعدد الأهداف، لأن مركبات النبات المختلفة قد ترتبط بعدة بروتينات أو مسارات داخل الخلية . في الأمراض المعقدة مثل مقاومة الأنسولين والالتهاب المزمن، قد تكون هذه الخاصية مهمة نظريًا لأن المرض نفسه لا ينتج عادة من خلل هدف جزيئي واحد [19] .

مع ذلك، لا ينبغي تفسير تعدد المركبات دائمًا على أنه ميزة علاجية مؤكدة. فوجود عدة مركبات في النبات لا يعني بالضرورة أنها تصل كلها إلى الجسم بتراكيز فعالة، أو أنها تعمل بتآزر كما قد توجد تفاعلات بين المركبات بعضها داعم وبعضها متضاد أو غير معروف [21] ,[22] .

من جهة أخرى، قد يؤدي تعدد الأهداف إلى تضخيم التغطية الشبكية إذا لم تطبق فلاتر صارمة . فبعض المركبات الطبيعية تظهر مرتبطة بعدد كبير جدًا من الأهداف كما أن بعض الأهداف الجزيئية ، قد تظهر في عدة أمراض. لذلك يجب ضبط أثر broad و promiscuous compounds targets .

الشكل I .8. تعدد المركبات وتعدد الأهداف في النباتات الطبية

Medicinal plant
↓
Multiple phytochemicals
↓
Multiple molecular targets
↓
Multiple pathways: insulin signaling / inflammation / oxidative stress / lipid metabolism
↓
Network coverage
↓
Requires ADME/ADMET, toxicity and experimental validation

الجدول I .7. الفرق بين تعدد الأهداف والتضخيم الشبكي

الخطر المنهجي	الفائدة	المعنى	المفهوم
لا يعني أن كل المركبات فعالة حيويًا	يسمح بتغطية كيميائية أوسع	النبات يحتوي على مركبات عديدة	تعدد المركبات
قد يضخم التغطية إذا لم تُفلتر الروابط	يناسب الأمراض متعددة العوامل	المركبات ترتبط بعدة أهداف	تعدد الأهداف

يحتاج تحققًا تجريبيًا	فرضية مهمة في النباتات الطبية	مركبات قد تعمل معًا	التآزر المحتمل
قد ترفع ترتيب النبات بشكل مضلل	قد تكشف محاور عامة	مركبات كثيرة الارتباط	Promiscuous compounds
قد تقلل خصوصية الشبكة	قد تكون مركزية بيولوجيًا	أهداف تظهر في عدة أمراض	Broad targets

1 . 9 . Network Pharmacology : المفهوم وأهميته في دراسة الأمراض متعددة العوامل

تمثل Network Pharmacology مقاربة حديثة في دراسة الأدوية والمركبات الحيوية، تقوم على –فكرة أن التأثير البيولوجي لا يفسر دائمًا من خلال علاقة بسيطة من نوع مركب واحد–هدف واحد مرض واحد، بل من خلال شبكة متعددة الطبقات تربط المركبات ، الأهداف الجزيئية ، المسارات ، والأمراض [19] .

تعتمد Network Pharmacology على دمج البيانات الكيميائية والبيولوجية والمرضية في شبكة واحدة، حيث تمثل العقد كيانات مثل المركبات والبروتينات والجينات والأمراض، وتمثل الحواف العلاقات بينها مثل مركب هدف أو جين–مرض]19[,]20[– .

تكمن أهمية هذه المقاربة في أنها أكثر ملاءمة للأمراض متعددة العوامل .فالأمراض المرتبطة بـ Cluster 1 ،لا تنتج عن خلل جزيئي واحد، بل عن تداخل عدة مسارات تشمل مقاومة الأنسولين الالتهاب المزمن، الإجهاد التأكسدي، اضطراب الدهون، وخلل البطانة الوعائية .

في هذه الدراسة ، استعملت Network Pharmacology كأداة لفهم التغطية الشبكية للنباتات والمركبات المرتبطة بمقاومة الأنسولين والالتهاب المزمن، وليس كأداة لإثبات الفعالية العلاجية .

الشكل I .9. الفرق بين النموذج التقليدي و Network Pharmacology

Medicinal plant
↓
Multiple compounds
↓
Multiple molecular targets
↓
Multiple diseases / pathways
↓
Network-based coverage analysis
↓
Hypothesis generation for further validation

الجدول I .8. الفرق بين النموذج التقليدي و Network Pharmacology

Network Pharmacology	النموذج التقليدي	العنصر
مركبات متعددة	مركب واحد غالبًا	وحدة التحليل
أهداف متعددة	هدف واحد أو عدد محدود	الهدف الجزيئي
أمراض أو محاور مترابطة	مرض محدد غالبًا	المرض
شبكية ومتعددة الطبقات	خطية ومباشرة	نوع العلاقة
عالية نسبيًا	محدودة	ملاءمته للنباتات الطبية
يولد فرضيات وتغطية شبكية	قد يدعم آلية محددة	نوع الاستنتاج

1. 10 . Network Medicine وربط الأمراض عبر الجينات والمسارات المشتركة

Network Medicine تمثل مقاربة منظومية لفهم الأمراض من خلال شبكات الجينات والبروتينات والمسارات والأنماط المرضية .وتقوم على فكرة أن الأمراض البشرية لا تنتج غالبًا عن خلل جين واحد أو مسار منفرد، بل عن اضطراب في شبكة بيولوجية مترابطة [15] .

ينظر إلى المرض باعتباره اضطرابًا داخل disease module أي مجموعة من الجينات أو ، البروتينات المتفاعلة التي ترتبط بوظيفة بيولوجية أو مسار مرضي معين .فإذا كانت أمراض متعددة

Network Medicine تسمح ببناء شبكة Compound– ثم دمجها مع شبكة Gene–Disease ، لينتج نموذج Compound–Gene–Disease وهذا هو المنطق المستعمل في هذه . الدراسة عند إدخال Open Targets قبل بناء الشبكة النهائية]26] ,[27] .

غير أن اشتراك مرضين في جين أو مسار لا يعني بالضرورة وجود علاقة سببية مباشرة بينهما .كما أن الجينات العامة كثيرة الظهور قد ترفع التشابه الشبكي دون أن تكون خاصة بمرض محدد .

الشكل I .10. مبدأ Network Medicine في ربط أمراض Cluster 1

Disease A: Type 2 diabetes ↘
shared genes/pathways → insulin signaling / inflammation / oxidative stress
Disease B: NAFLD ↗
Disease C: Atherosclerosis ↘
shared genes/pathways → endothelial dysfunction / lipid inflammation
Disease D: Stroke ↗

الجدول I .9. دور Network Medicine في تفسير Cluster 1

فائدته في هذه الدراسة	معناه	المفهوم
تفسير الأمراض كشبكات لا ككيانات منفصلة	مجموعة جينات أو بروتينات مرتبطة بمرض أو محور مرضي	Disease module
فهم التداخل بين أمراض Cluster 1	جينات تظهر في أكثر من مرض	Shared genes
ربط مقاومة الأنسولين بالالتهاب والمضاعفات	مسارات مشتركة بين أمراض متعددة	Shared pathways
تفسير اجتماع السمنة، السكري، الضغط، واضطراب الدهون	تزامن أو ترابط أمراض متعددة	Comorbidity
Open أساس إدخال في المنهجية Targets	شبكة تربط الجينات بالأمراض	Gene–Disease network

11.1. قواعد البيانات الحيوية والكيميائية المستعملة في الدراسة

تعد قواعد البيانات الحيوية والكيميائية عنصرًا أساسيًا في دراسات Network Pharmacology ،لأنها تسمح بالانتقال من أسماء النباتات والمركبات إلى أدلة أكثر تنظيمًا تشمل النشاطات الحيوية الأهداف البروتينية، الرموز الجينية، وارتباطات الجينات بالأمراض .

استعملت ChEMBL لحل أسماء المركبات الطبيعية وتحويلها إلى معرفات كيميائية عندما تكون المطابقة ممكنة ، ثم لجلب بيانات النشاط الحيوي المرتبطة بهذه المركبات مثل IC50 و Ki وEC50 و Inhibition [24] .

استعملت UniProt للتحقق من أن الأهداف المرتبطة بالنشاطات الحيوية تمثل بروتينات بشرية موثوقة ، ويفضل أن تكون reviewed .ثم ربطها برموز جينية مناسبة ، كما استعملت رموز HGNC لتوحيد الجينات داخل الشبكة [25] .

استعملت Open Targets لربط الجينات بالأمراض المدرجة ضمن Cluster 1 . وفي هذه الدراسة لم تستعمل Open Targets لاختيار أهداف علاجية نهائية، بل لإدخال disease-informed filtering قبل بناء الشبكة]26[,]27[.

الجدول I .10. قواعد البيانات المستعملة في الدراسة ووظيفة كل منها

المخرج المستعمل	دورها في هذه الدراسة	نوع البيانات	قاعدة البيانات
Compound–Target evidence	حل المركبات وجلب النشاطات الحيوية	مركبات، نشاطات حيوية، أهداف	ChEMBL
UniProt accession	التحقق من الأهداف البشرية وربطها بالبروتينات	بروتينات وتسلسلات ووظائف	UniProt
approved gene symbol	توحيد الجينات ومنع تضارب الأسماء	رموز جينية بشرية معتمدة	HGNC
Gene–Disease associations	ربط الجينات بأمراض Cluster 1	ارتباطات جين–مرض	Open Targets

الشكل I .11. تدفق البيانات بين قواعد البيانات

Plant–Compound input
↓
ChEMBL: Compound IDs + bioactivity evidence
↓
UniProt / HGNC: Human reviewed targets + approved gene symbols
↓
Open Targets: Gene–Disease associations
↓
Compound–Gene–Disease network

12.1. تحليل الشبكات الحيوية : العقد، الحواف، المركزية، والتغطية

يعد تحليل الشبكات الحيوية أحد الأسس المنهجية المهمة في دراسات Network Pharmacology وNetwork Medicine لأنه يسمح بتمثيل العلاقات البيولوجية المعقدة في صورة بنية قابلة للتحليل [18] ,[13] .

تمثل العقد الوحدات الأساسية داخل الشبكة، وقد تكون مركبات أو جينات أو أمراضًا .أما الحواف فتمثل العلاقات بين العقد، مثل علاقة نشاط حيوي بين مركب وهدف أو علاقة جين–مرض .

تشير المركزية إلى أهمية العقدة داخل الشبكة حسب موقعها وعدد علاقاتها . ويمكن أن تشير العقد ذات المركزية العالية إلى جينات أو مركبات ذات حضور شبكي قوي، لكن يجب تفسيرها بحذر لأنها قد تعكس كثافة الدراسة في قواعد البيانات لا الأهمية البيولوجية فقط]18[.

،تعني التغطية الشبكية مدى قدرة مركب أو نبات على تغطية طبقات الشبكة :المركبات، الجينات الأمراض الوحدات الآلية، وكثافة الأدلة .وهي لا تعني فعالية علاجية، بل حضورًا معلوماتيًا داخل ، النموذج .

الجدول I .11. المفاهيم الأساسية في تحليل الشبكات الحيوية

المفهوم	التعريف	استعماله في هذه الدراسة
Node	كيان داخل الشبكة	مركب، جين، مرض
Edge	علاقة بين عقدتين	Compound–Gene أو Gene–Disease
Degree	عدد روابط العقدة	كشف المركبات أو الأهداف كثيرة الارتباط
Centrality	أهمية العقدة داخل الشبكة	دعم تفسير العقد المحورية بحذر
Network coverage	مدى تغطية النبات أو المركب للشبكة	أساس تحليل النباتات
Broad target	هدف عام مرتبط بعدة أمراض أو مركبات	يحتاج وسمًا أو فلترة
Promiscuous compound	مركب كثير الارتباط	قد يضخم التغطية

الشكل I .12. البنية العامة لشبكة Compound–Gene–Disease

Compounds
↓
Compound–Gene edges
↓
Genes / Targets
↓
Gene–Disease edges
↓
Diseases

13.1. التغطية الشبكية مقابل الأولوية العلاجية

يعد التمييز بين التغطية الشبكية والأولوية العلاجية نقطة منهجية أساسية في هذه الدراسة .فالتغطية الشبكية تعني أن نباتًا أو مركبًا ما يمتلك حضورًا واسعًا داخل شبكة مكونة من مركبات وجينات وأمراض ووحدات آلية .أما الأولوية العلاجية فتعني وجود أدلة إضافية حول القابلية الدوائية والسلامة والجرعة والفعالية التجريبية .

عندما نقول إن نباتًا معينًا يغطي عددًا كبيرًا من الجينات أو الأمراض داخل الشبكة، فهذا لا يعني أنه يعالج هذه الأمراض، بل يعني أن مركباته، كما تظهر في قواعد البيانات، ترتبط بجينات لها علاقة معلوماتية أو مرضية بهذه الأمراض]19[,]20[.

لتقييم الامتصاص والتوزيع ADME/ADMET الأولوية العلاجية تتطلب طبقات تحقق إضافية مثل عند الحاجة، ثم تقييم molecular dynamics أو docking والاستقلاب والإطراح والسمية، ثم الجرعة والسلامة والتحقق التجريبي]22[,]23[.

يصبح هذا التمييز أكثر أهمية لأن الأمراض المدروسة كثيرة ومترابطة، وقد تشترك Cluster 1 في في جينات ومسارات عامة مثل الالتهاب والإجهاد التأكسدي وخلل البطانة الوعائية.

الجدول I . 12 . الفرق بين التغطية الشبكية والأولوية العلاجية

الأولوية العلاجية Therapeutic Prioritization	**التغطية الشبكية Network Coverage**	**العنصر**
ترشيح علاجي مدعوم بطبقات تحقق دوائية وتجريبية	حضور النبات أو المركب داخل شبكة الجينات والأمراض والمسارات	المعنى
ADME/ADMET، docking، الجرعة، السمية، التجارب	–قواعد بيانات، روابط مركب هدف، روابط جين–مرض	مصدر الدليل
دوائي/تطبيقي	معلوماتي/منظومي	مستوى الاستنتاج
هل يصلح النبات أو المركب كمرشح علاجي؟	هل يغطي النبات الشبكة؟	السؤال
أولوية علاجية محتملة بعد التحقق	تغطية شبكية واسعة	الصياغة المقبولة
لا تستعمل قبل التحقق	يعالج المرض	الصياغة الممنوعة

الشكل I .13. الانتقال من التغطية الشبكية إلى الأولوية العلاجية

Network coverage
↓
Coverage-only shortlist
↓
ADME/ADMET filtering
↓
Docking / molecular dynamics
↓
Toxicity and dose evaluation
↓

Experimental or clinical validation
↓
Therapeutic prioritization

14.1. حدود Network Pharmacology في غياب ADME/ADMET والتحقق التجريبي Docking

رغم أهمية Network Pharmacology في دراسة الأمراض متعددة العوامل والنباتات متعددة المركبات، فإنها تبقى مقاربة معلوماتية/حسابية في المقام الأول .فهي تساعد على بناء فرضيات حول العلاقات بين المركبات والأهداف والأمراض والمسارات، لكنها لا تكفي وحدها لإثبات الفعالية العلاجية أو السلامة]19[,]20[.

أول حد مهم يتمثل في أن الشبكة تعتمد على قواعد بيانات منشورة ومفهرسة .هذه القواعد قوية ومنظمة لكنها قد تتأثر بتحيزات التوثيق؛ فالمركبات أو الجينات الأكثر دراسة قد تظهر بروابط أكثر، ليس لأنها ، بالضرورة أكثر فعالية، بل لأنها موثقة أكثر .

الحد الثاني هو أن وجود علاقة لا يعني بالضرورة أن المركب سيصل إلى Compound–Target الهدف داخل الجسم بتركيز فعال .فغياب ADME/ADMET يمنع الحكم على القابلية الدوائية للمركبات حتى لو كانت ذات تغطية شبكية عالية]22[.

كما أن غياب molecular docking يعني أن الدراسة لم تختبر نمط ارتباط المركبات بالأهداف على المستوى البنيوي .وبالتالي لا يمكن من التحليل الشبكي وحده استنتاج قوة الارتباط البنيوي أو ثبات المعقد]23[.

إضافة إلى ذلك، لا تقدم Network Pharmacology دليلًا مباشرًا على السمية أو الجرعة أو التداخلات الدوائية .وهذا مهم في النباتات الطبية لأن النبات الواحد قد يحتوي على مركبات عديدة تختلف سلامتها وتركيزاتها حسب الجزء النباتي والتحضير .

الجدول I .13. حدود Network Pharmacology في غياب طبقات التحقق اللاحقة

أثره على تفسير النتائج	ماذا يعني؟	الحد المنهجي
احتمال تحيز نحو المركبات والجينات الأكثر دراسة	النتائج مرتبطة بما هو منشور ومفهرس	الاعتماد على قواعد البيانات
لا يمكن الحكم على القابلية الدوائية	لم تقيم الامتصاص والسمية والتوزيع والاستقلاب	غياب ADME/ADMET
لا يمكن مقارنة قوة الارتباط الجزيئي	لم يختبر الارتباط البنيوي بالموقع الفعال	غياب docking
لا يمكن تقييم استقرار المعقد	لم يختبر ثبات المركب–الهدف مع الزمن	غياب molecular dynamics

لا يمكن تقديم توصيات علاجية	لا توجد معلومات أمان أو استعمال	غياب السمية والجرعة
لا يمكن إثبات السببية أو الفعالية	لا توجد بيانات مباشرة داخل الخلايا أو الجسم	غياب التجارب الحيوية
قد تضخم التغطية الشبكية	أهداف عامة تظهر في أمراض كثيرة	وجود broad targets
قد ترفع ترتيب النبات بشكل مضلل	مركبات كثيرة الارتباط	وجود promiscuous compounds

الشكل I .14. حدود الانتقال من Network Pharmacology إلى التحقق العلاجي

Network Pharmacology
↓
Coverage-only candidates
↓
Missing validation layers:
ADME/ADMET
Docking
Molecular dynamics
Toxicity
Dose
Experimental validation
↓
Therapeutic prioritization not yet justified

1 . 15 . خلاصة الجزء النظري وربطه بالجزء العملي

يظهر الجزء النظري أن Cluster 1 لا يمثل مرضًا واحدًا، بل شبكة مرضية مترابطة تجمع بين مقاومة الأنسولين، الالتهاب المزمن منخفض الدرجة، اضطراب الدهون، الإجهاد التأكسدي، والمضاعفات الوعائية والقلبية والكلوية والعصبية [1], [2], [15] .

انطلاقًا من هذا الأساس ، كان من الضروري التعامل مع أمراض Cluster 1 بوصفها مجموعة مرضية متعددة المحاور، وليس كقائمة أمراض مستقلة .كما بين الجزء النظري أن النباتات الطبية تمثل أنظمة كيميائية متعددة المركبات، وقد تمتلك مركباتها قدرة معلوماتية على تغطية أهداف ومسارات متعددة [19–21] .

ومن هنا يأتي الربط المباشر مع الجزء العملي .فالجانب النظري حدّد أن الدراسة تحتاج إلى منهجية قادرة على ربط Plant → Compound → Gene → Disease → Mechanistic

module . ولهذا صمم الجزء العملي لبناء شبكة Compound–Gene–Disease مدعومة ببيانات Open Targetsو UniProt/HGNCو ChEMBL .

كما أن المحاور الجزيئية الخمسة التي عرضت نظريًا استعملت لاحقًا في الجزء العملي كوحدات آلية لتفسير الجينات والمركبات والنباتات داخل الشبكة .

بناءً على ذلك، يشكل الجزء النظري الأساس العلمي والمنهجي للجزء العملي؛ فهو يبرر اختيار Cluster 1 ويوضح المحاور المرضية والجزيئية المشتركة، ويفسر ملاءمة ، Network Networkو Medicine Pharmacology ، ويضع حدود التفسير قبل الانتقال إلى التحليل الحسابي .

الشكل I .15. الربط بين الإطار النظري وسير العمل العملي

Theoretical framework
↓
Insulin resistance + chronic inflammation
↓
Five mechanistic axes
↓
Network Pharmacology / Network Medicine rationale
↓
Practical workflow: Plant → Compound → Gene → Disease → Module
↓
Network/systemic coverage analysis
↓
Coverage-only shortlist

الجدول I .14. انتقال المفاهيم النظرية إلى خطوات عملية

ترجمته في الجزء العملي	معناه في الجزء النظري	المفهوم النظري
والمحاور cluster تعريف أمراض الآلية	Cluster محور استقلابي مركزي في 1	مقاومة الأنسولين
TNF-α/IL-6/NF-κB وحدة	رابط بين السمنة والسكري والمضاعفات	الالتهاب المزمن
oxidative stress/NRF2 وحدة	حلقة بين الخلل الاستقلابي والمضاعفات	الإجهاد التأكسدي
بناء سجل المركبات وربطها بـ ChEMBL	النباتات تحتوي مركبات متعددة	تعدد المركبات
Compound–Gene بناء روابط	المركبات قد تغطي أهدافًا عديدة	تعدد الأهداف
Open عبر Gene–Disease ربط Targets	الأمراض تشترك في جينات ومسارات	Network Medicine
plant-level coverage تحليل	حضور معلوماتي داخل الشبكة	التغطية الشبكية

الفصل الثاني
الجانب التطبيقي

2.مقدمة الجزء الثاني :المواد والطرق

يعرض هذا الجزء المنهجية المعتمدة في تحليل **Cluster 1: Insulin Resistance & Chronic Inflammation**، انطلاقًا من بيانات أولية تربط بين الأمراض والنباتات والمركبات، وصولًا إلى بناء شبكة متعددة الطبقات تربط النباتات، المركبات، الجينات، الأمراض، والوحدات الآلية. وقد صُمم سير العمل بهدف دراسة التغطية الشبكية والآلية دون الانتقال في هذه المرحلة إلى تقييم علاجي نهائي .

اعتمدت الدراسة على مقاربة علم الأدوية الشبكي وطب الشبكات، مع إدخال ربط الأمراض مبكرًا قبل بناء الشبكة، وتطبيق فلاتر مسبقة لتقليل أثر المركبات كثيرة الارتباط والأهداف العامة .كما حُفظ الفصل الواضح بين **therapeutic prioritization** و**network/systemic coverage** .

تضمن سير العمل مراحل متتابعة شملت تنظيف البيانات، توحيد أسماء النباتات والمركبات، بناء سجل المركبات، حلّ المركبات في ChEMBL ، جلب النشاطات الحيوية، فلترة الأهداف البشرية، ربط الأمراض بالأهداف عبر Open Targets ، بناء شبكة Compound–Gene–Disease ، تحليل المحاور الآلية الخمسة، الإسقاط النباتي، تحليل الحساسية، وإنشاء قائمة مختصرة ذات تفسير مضبوط .

لم تتضمن هذه المنهجية في مرحلتها الحالية أي تحليل molecular أو ADME/ADMET أو molecular dynamics أو docking أو تقييم للسمية أو الجرعة أو التحقق التجريبي؛ لذلك تفسر المخرجات بوصفها تغطية شبكية وآلية فقط .

2 . 1 . تصميم الدراسة وسير العمل العام

تهدف الدراسة إلى بناء سير عمل شبكي متكامل لتحليل النباتات والمركبات المرتبطة بـ Cluster 1 إلى شبكة متعددة الطبقات Plant–Compound–Disease من خلال الانتقال المنظم من بيانات . صُمم سير العمل بحيث يعطي أولوية للتنظيف المبكر، ربط الأمراض قبل بناء الشبكة، تقليل أثر المركبات والأهداف العامة، ثم تقييم التغطية الشبكية للنباتات دون تحويلها إلى أولوية علاجية .

مرّ سير العمل عبر مراحل مترابطة بدأت بتنظيف ملف الإدخال، ثم توحيد أسماء النباتات والمركبات ، وبناء سجل مركبات قابل للبحث .بعد ذلك تم حلّ المركبات في ChEMBL وجلب النشاطات الحيوية، ثم فلترة الأهداف البشرية وربطها بمعرفات UniProt والرموز الجينية، ثم إدخال ربط الأمراض باستعمال Open Targets قبل بناء الشبكة [C1-S8]–[C1-S1] .

بعد بناء شبكة Compound–Gene–Disease تم تحليل تغطية المحاور الآلية الخمسة، ثم ، إسقاط النتائج على مستوى النباتات، وتنفيذ تحليل حساسية للترتيب، وإنشاء قائمة مختصرة مبنية على التغطية الشبكية فقط [C1-S12]–[C1-S9] .

الشكل II .1. سير العمل العام لتحليل Cluster 1

Raw Plant–Compound–Disease data
↓
Intake and preflight QC
↓
Compound registry and ChEMBL query planning
↓
ChEMBL bioactivity retrieval
↓
Human target filtering and gene harmonization
↓
Open Targets disease-informed filtering
↓
Compound–Gene–Disease network
↓
Mechanistic module annotation
↓
Plant-level projection and sensitivity analysis
↓
Evidence package, figures, appendix, and QC lock

الجدول II . 1 . ملخص مراحل سير العمل العام

نوع المخرجات	الهدف	المرحلة
جداول قبول/استبعاد وملف QC	–فحص وتطبيع بيانات النبات المركب–المرض	تنظيف البيانات
compound registry وquery plan	توحيد المركبات وبناء خطة بحث	سجل المركبات
bioactivity tables	حلّ المركبات وجلب النشاطات الحيوية	ChEMBL retrieval
human target tables	تحديد الأهداف البشرية المراجعة	Target filtering
disease-supported edges	ربط الأهداف بأمراض Cluster 1	Disease filtering
nodes, edges, GraphML	بناء شبكة Compound–Gene–Disease	Network construction
plant-level summaries	إسقاط الأدلة على مستوى النبات	Plant projection

scenario scores and ranks	اختبار ثبات ترتيب النباتات	Sensitivity analysis
reports, figures, ZIP, QC lock	إنتاج الجداول والأشكال والملحق	Final packaging

2 .2. تعريف Cluster 1 واختيار الأمراض المدروسة

تم تعريف Cluster 1 بوصفه مجموعة مرضية تتمحور حول مقاومة الأنسولين والالتهاب المزمن منخفض الدرجة .لم يتم اختيار الأمراض عشوائيًا، بل اعتمادًا على وجود محاور مشتركة تشمل اضطراب إشارات الأنسولين، الالتهاب، الإجهاد التأكسدي، اضطراب الدهون، وخلل البطانة الوعائية .

شملت الدراسة 18 مرضًا أو حالة مرضية : Type 2 diabetes, Obesity, Metabolic syndrome, NAFLD, PCOS, Hypertension, Dyslipidemia, Atherosclerosis, Ischemic heart disease, Alzheimer, Gout, Diabetic retinopathy, Diabetic nephropathy, Peripheral neuropathy, Vascular dementia, Stroke, Pancreatic cancer, Colorectal cancer .

استُعملت أسماء الأمراض باللغة الإنجليزية داخل ملفات العمل لتسهيل مطابقتها مع Open Targets disease ، مع إمكانية ترجمتها في متن المذكرة عند الحاجة .واستعملت القائمة لاحقًا في mapping .بحيث لا تبنى الشبكة على علاقة مركب–هدف فقط، بل على علاقة مركب–هدف–مرض

الجدول II . 2 . الأمراض المدرجة ضمن Cluster 1 وتصنيفها المنهجي

سبب الإدراج المنهجي	الأمراض المدرجة	الفئة المرضية
النواة المركزية لمقاومة الأنسولين والالتهاب المزمن	Type 2 diabetes, Obesity, Metabolic syndrome	الاضطرابات الاستقلابية الأساسية
ارتباطها باضطراب الدهون ومقاومة الأنسولين	NAFLD, Dyslipidemia	الكبد والدهون
ارتباطها بفرط الأنسولين والالتهاب والخطر الوعائي	PCOS, Gout, Hypertension	هرمونية/استقلابية
امتداد وعائي وقلبي للخلل الاستقلابي والالتهاب	Atherosclerosis, Ischemic heart disease, Stroke	القلب والأوعية
مضاعفات مزمنة مرتبطة بالسكري والأوعية الدقيقة	Diabetic retinopathy, Diabetic nephropathy, Peripheral neuropathy	مضاعفات السكري
ارتباط محتمل بعوامل استقلابية ووعائية والتهاب مزمن	Alzheimer, Vascular dementia	عصبية/وعائية

امتدادات مرضية تحتاج تفسيرًا حذرًا عبر disease mapping	Pancreatic cancer, Colorectal cancer	أورام مرتبطة بالالتهاب والاستقلاب

2 . 3 . تحديد المحاور الآلية الخمسة للدراسة

تم اختيار خمسة محاور آلية اعتمادًا على الطبيعة البيولوجية لـ Cluster 1 لا تهدف هذه المحاور . إلى إثبات فعالية علاجية، بل إلى توفير إطار بيولوجي منظم يسمح بقراءة العلاقات الشبكية بين المركبات والجينات والأمراض .

استُعملت هذه المحاور كطبقة تفسيرية فوق شبكة Compound–Gene–Disease بحيث يمكن ، تقييم ارتباط الجينات المغطاة بمحاور بيولوجية ذات صلة مباشرة بمقاومة الأنسولين والالتهاب المزمن . [C1-S9]

الجدول II .3. المحاور الآلية الخمسة المعتمدة في الدراسة

حدود التفسير	أمثلة للمسارات/المفاهيم	المحور الآلي
لا يثبت تحسين حساسية الأنسولين	Insulin receptor, IRS, PI3K/Akt, AMPK	إشارات الأنسولين وPI3K/Akt/AMPK
لا يثبت تأثيرًا مضادًا للالتهاب	TNF-α, IL-6, NF-κB	الالتهاب المزمن TNF-α/IL-6/NF-κB
لا يثبت نشاطًا مضادًا للأكسدة داخل الجسم	ROS, NRF2/KEAP1/ARE	الإجهاد التأكسدي
لا يثبت خفض الدهون أو علاج NAFLD	Free fatty acids, dyslipidemia, hepatic steatosis	استقلاب الدهون والسمنة وNAFLD
لا يثبت حماية وعائية أو عصبية	Endothelial dysfunction, nephropathy, retinopathy, neuropathy	المضاعفات الوعائية والقلبية والكلوية والعصبية

2 .4. مصادر البيانات الأولية وبنية ملف الإدخال

اعتمدت الدراسة على ملف إدخال رئيسي بصيغة باسم Excel cluster1_plant_compounds_master.xlsx بوصفها Sheet1 واستعملت الورقة ، المصدر الأولي للبيانات . تكوّن الملف من أربعة أعمدة أساسية : cluster, disease, plant , compound [C1-S1] .

أظهر الفحص الأولي أن الملف احتوى على 27,643 صفًا و4 أعمدة، مع 18 مرضًا خامًا، 97 نباتًا خامًا، و3,186 مركبًا خامًا قبل التنظيف والتطبيع [C1-S1] .

عومل ملف الإدخال كمصدر أولي لعلاقات نبات–مركب–مرض فقط، ولم يتضمن في هذه المرحلة أي معلومات عن النشاط الحيوي أو docking أو ADME/ADMET أو السمية أو الجرعة .

الجدول II .4. بنية ملف الإدخال الأولي في Cluster 1

ملاحظات منهجية	دوره في سير العمل	المحتوى	العمود
لا يستعمل كدليل علاجي	تحديد انتماء الصف إلى Cluster 1	اسم أو رمز المجموعة المرضية	cluster
يحتاج تطبيعًا وربطًا بـ Open Targets	disease أساس لاحقًا mapping	اسم المرض الخام	disease
يحتاج فصل النباتات الحقيقية عن المنتجات والصيغ	أساس بناء plant_matchkey	اسم النبات الخام	plant
يحتاج تطبيعًا وفحصًا قبل ChEMBL	أساس بناء compound registry	اسم المركب الخام	compound

2 .5. تنظيف البيانات الأولية ومعايير قبول/استبعاد الصفوف

هدفت مرحلة تنظيف البيانات إلى تحويل ملف الإدخال الخام إلى مجموعة بيانات قابلة للاستعمال في التحليل الشبكي .شملت هذه المرحلة فحص البنية، توحيد الصيغ النصية، إزالة التكرارات، فصل النباتات الحقيقية عن المنتجات أو التركيبات أو الضوضاء، وتمييز المركبات المحددة عن الأصناف الكيميائية العامة.

بعد التنظيف والتطبيع، تم اعتماد 27,050 صفًا للتحليل اللاحق، مع الاحتفاظ بـ 84 نباتًا مقبولًا و3,049 مركبًا مقبولًا .كما تم تسجيل 451 تكرارًا بعد التطبيع، وصف واحد مكرر مباشرة، و141 بواقع Cluster 1 صفًا موجهًا للمراجعة اليدوية .حافظت البيانات المقبولة على تغطية كاملة لأمراض 18/18 مرضًا [C1-S1] .

الجدول II .5. معايير قبول واستبعاد الصفوف في مرحلة تنظيف البيانات

الإجراء	معيار القرار	نوع الصف
قبول	مرض ونبات ومركب قابلون للتتبع	Disease–Plant–Compound واضح
استبعاد	الصف مطابق لصف سابق	تكرار مباشر
استبعاد	الصف مختلف خامًا لكنه مطابق بعد matchkey	تكرار بعد التطبيع

مراجعة أو استبعاد	مستحضر أو صيغة لا تمثل كيانًا واضحًا	Product / preparation / formula
مراجعة أو استبعاد	صنف كيميائي عام غير محدد	Broad compound class
استبعاد	لا يمثل نباتًا حقيقيًا	Non-plant entry
مراجعة يدوية	يحتاج قرارًا يدويًا	إدخال غامض

6. 2. توحيد أسماء النباتات والمركبات وبناء مفاتيح المطابقة

هدفت هذه المرحلة إلى توحيد أسماء النباتات والمركبات الخام وتحويلها إلى مفاتيح مطابقة معيارية matchkeys قابلة للاستعمال في جميع المراحل اللاحقة . يسمح plant_matchkey بتجميع الصيغ النباتية المتشابهة، بينما يسمح compound_matchkey بتجميع أسماء المركبات المتكررة أو المتقاربة قبل بناء سجل المركبات .

لم يستعمل matchkey كاسم علمي نهائي أو معرف كيميائي نهائي، بل كأداة عملية لاكتشاف التكرارات وتجميع الصيغ المتشابهة .وكان هذا مهمًا لاحقًا في Stage 10B لمنع تضخيم عدد النباتات في الإسقاط النباتي [C1-S10B] .

الجدول II .6. دور مفاتيح المطابقة في توحيد أسماء النباتات والمركبات

الهدف من المفتاح	مفتاح المطابقة	المدخل الخام	العنصر
توحيد الأسماء النباتية وكشف التكرارات	plant_matchkey	plant_raw	النبات
بناء سجل مركبات فريد ومنع التكرار	compound_matchkey	compound_raw	المركب
ضمان الانتماء إلى Cluster 1	disease normalized name	disease_raw	المرض
اختيار اسم موحد للعرض	representative plant name	raw variants	النبات الممثل
اختيار اسم مناسب للبحث	registry compound name	raw variants	المركب الممثل

2 .7. بناء سجل المركبات وخطة البحث في ChEMBL

تهدف هذه المرحلة إلى تحويل قائمة المركبات المقبولة بعد تنظيف البيانات إلى سجل مركبات منظم قابل للبحث في ChEMBL . اعتمد السجل على compound_matchkey واسم المركب الممثل ، مع تخصيص compound_id داخلي لكل مركب [C1-S2] .

شمل Stage 2 بناء سجل من 3,049 مركبًا، منها 3,047 في standard queue و2 في risk review queue ، مع إنشاء 3,317 صفًا في خطة البحث و3,236 نص بحث فريد . كما تم الاحتفاظ بتغطية 18 مرضًا و84 نباتًا [C1-S2] .

صنفت المركبات حسب درجة الخطورة واحتمالية الغموض قبل البحث في ChEMBL بهدف منع ، إدخال مركبات غامضة أو أصناف عامة مباشرة في البحث .

الجدول II .7. مكونات سجل المركبات وخطة البحث في ChEMBL

الغرض المنهجي	الوصف	المكوّن
تتبع المركب عبر المراحل	معرف داخلي لكل مركب	compound_id
منع التكرار وتجميع الصيغ المتشابهة	مفتاح مطابق موحد	compound_matchkey
توحيد صيغة المركب	الاسم المعتمد للعرض والبحث	representative_compound_name
ترتيب البحث تقنيًا	P1/P2/P3/P4 أو ما يعادلها	priority class
عزل الحالات غير الآمنة للبحث المباشر	إشارات الغموض أو الخطورة	risk flags
compound تنفيذ resolution	نص البحث في ChEMBL	query text

2 .8. حلّ المركبات في ChEMBL وجلب النشاطات الحيوية

اعتمدت مرحلة حلّ المركبات على خطة البحث الناتجة من Stage 2 تم إرسال نصوص البحث . المرتبطة بكل مركب إلى ChEMBL لإيجاد مطابقات كيميائية مناسبة، ثم جلب النشاطات الحيوية للمركبات التي امتلكت معرفات واضحة [C1-S3], [C1-S4] .

في Stage 3 تم اختيار 3,047 مركبًا، وحُلّ 1,064 مركبًا، بينما بقي 1,983 مركبًا غير محلول بسبب معدل الغموض والفشل التقني، لكن تمت التوصية بالمتابعة إلى WARN أو غامض .سُجلت حالة Stage 4 باستعمال المركبات المقبولة [C1-S3] .

يمثل معدل حل المركبات في Stage 3 حدًا منهجيًا مهمًا، إذ لم تُحل سوى 1,064 من أصل 3,047 مركبًا تقريبًا، بينما بقيت نسبة معتبرة غير محلولة أو غامضة .قد تعود هذه الحالات إلى اختلاف المرادفات، الأسماء العامة، المشتقات النباتية، الصيغ غير القياسية، أو المركبات غير المفهرسة بوضوح في ChEMBL . لذلك فإن الشبكة النهائية تمثل الجزء القابل للربط بقواعد بيانات النشاط الحيوي، ولا تمثل كامل التنوع الكيميائي الأولي في ملف الإدخال .

في Stage 4 تم طلب 811 جزيئًا فريدًا، واسترجاع 116,089 صف نشاط خام، منها 53,160 صفًا مرشحًا review أو core ، و 35,014 صفًا strict core ، مع تغطية نشاط بلغت 787 جزيئًا [C1-S4] .

الشكل II .8. سير حلّ المركبات وجلب النشاطات الحيوية من ChEMBL

Compound query plan
↓
ChEMBL compound search
↓
Resolved compounds
↓
Unique ChEMBL molecule IDs
↓
Bioactivity retrieval
↓
Raw bioactivity rows
↓
Early activity QC

الجدول II .8. خطوات حلّ المركبات وجلب النشاطات الحيوية من ChEMBL

المخرج	المعالجة	المدخل	الخطوة
resolved / ambiguous / unresolved compounds	البحث عن المركبات في ChEMBL	query plan	ChEMBL compound resolution
ChEMBL molecule IDs	اعتماد المطابقات الواضحة	resolved compounds	اختيار المركبات المقبولة
unique molecules	إزالة الاستعلامات المكررة	repeated molecule IDs	دمج التكرارات
raw bioactivity table	جلب صفوف النشاط الحيوي	ChEMBL molecule IDs	bioactivity retrieval

candidate activity rows	فحص الأنواع والقيم والأهداف	raw activities	early activity QC

2 .9. فلترة النشاطات الحيوية وتوحيد قوة الأدلة

هدفت هذه المرحلة إلى تحويل صفوف النشاط الحيوي الخام إلى روابط أكثر قابلية للاستعمال بين المركبات والأهداف الجينية .تم التحقق من نوع النشاط الحيوي، وجود قيمة قابلة للتفسير، توحيد الوحدات عند الإمكان، تطبيق عتبات قوة النشاط، ودمج الأدلة المتكررة [C1-S6] .

أنتج Stage 6 نحو 3,171 رابطًا مقبولًا بين المركبات والأهداف، و4,418 رابطًا موسعًا، مع 418 جزيئًا مقبولًا و613 جينًا مقبولًا .كما تم وسم مركب واحد عالي الدرجة و4 أهداف عالية الدرجة [C1-S6] .

الشكل II .9. توحيد النشاطات الحيوية وتحويلها إلى روابط مركب–هدف

Raw ChEMBL bioactivity rows
↓
Activity type and value filtering
↓
Unit harmonization
↓
Potency thresholding
↓
Evidence consolidation
↓
Accepted compound–target edges

2 .10. جلب الأهداف وتحديد الأهداف البشرية المراجعة

هدفت هذه المرحلة إلى تحويل الأهداف الخام المرتبطة بالنشاطات الحيوية في ChEMBL إلى مجموعة أهداف بشرية موثوقة وقابلة للاستعمال في بناء الشبكة .استُبعدت الأهداف غير البشرية أو العامة جدًا مثل عند عدم ملاءمتها protein family أو cell-line, organism, tissue- C1] S5] .

تم جلب 3,013 سجل هدف بنجاح، واستخراج 2,237 صف target component ، و1,912 UniProt accession . أسفرت الفلترة عن 870 مكونًا بشريًا مراجعًا ومقبولًا، مع 348 مكونًا للمراجعة و1,019 مستبعدًا [C1-S5] .

الجدول II .10. معايير تحديد الأهداف البشرية المراجعة

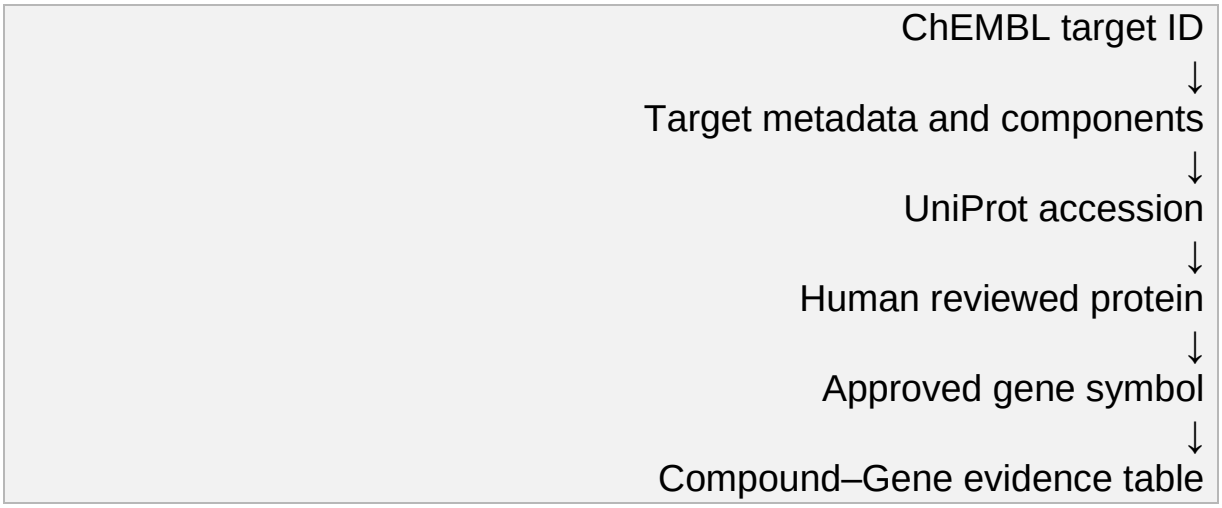
سبب القرار	القرار المنهجي	معيار الفلترة
هدف بشري واضح وقابل للربط الجيني	قبول	Single protein + Homo sapiens + reviewed
ثقة أقل في السجل	مراجعة أو استبعاد	Single protein + Homo sapiens + unreviewed
غير مناسب لتفسير أمراض الإنسان	استبعاد	Non-human target
هدف واسع قد يضخم الشبكة	استبعاد أو مراجعة	Protein family
قد لا يمثل جينًا واحدًا واضحًا	مراجعة	Protein complex
لا يمثل هدفًا جزيئيًا مباشرًا	استبعاد	Cell-line / organism / tissue

2 .11. توحيد الرموز الجينية وربط الأهداف بـ UniProt/HGNC

تهدف هذه المرحلة إلى تحويل الأهداف البشرية المقبولة إلى رموز جينية موحدة قابلة للاستعمال في بناء الشبكة والتحليل اللاحق .تحقق الربط عبر المسار : Compound → ChEMBL target → UniProt accession → approved gene symbol.

استُعمل approved_symbol كمفتاح ربط أساسي بين compound–target evidence و gene–disease associations . أي هدف لا يمتلك رمزًا جينيًا واضحًا أو يسبب غموضًا في المطابقة وُجه للمراجعة أو الاستبعاد من الشبكة الأساسية .وقد بلغ عدد الرموز الجينية المقبولة 870 رمزًا [C1-S5] .

الشكل II .11 . معايير تحديد الأهداف البشرية المراجعة



12. 2. ربط الأمراض بالأهداف باستعمال Open Targets

تهدف هذه المرحلة إلى ربط الأهداف الجينية المقبولة بأمراض Cluster 1 باستعمال Open Targets وذلك قبل بناء الشبكة النهائية .سمح ذلك بالانتقال من علاقة ، Compound → Gene إلى علاقة Compound → Gene → Disease [C1-S7] .

استُعملت درجة ارتباط المرض–الهدف في Open Targets كمعيار أولي، مع حد أدنى association score ≥ 0.05 . واعتُمدت هذه العتبة بوصفها عتبة موسعة للحفاظ على حساسية الاسترجاع في مرحلة مبكرة، لا بوصفها عتبة تأكيد صارمة .

لذلك جرى لاحقًا تقاطع هذه الارتباطات مع روابط المركب–الجين، مع تطبيق ضوابط على الأهداف العامة واسعة الظهور والمركبات كثيرة الارتباط لتقليل الضوضاء المحتملة .

لم تُجرَ في هذه النسخة مقارنة كمية مستقلة مع عتبات أعلى مثل 0.1 أو 0.2؛ لذلك عُدّ هذا القرار حدًا منهجيًا يُقترح اختباره مستقبلًا عبر تحليل حساسية خاص بعتبات Open Targets . في Stage 7 تم ربط 18/18 مرضًا، واسترجاع 122,401 صف ارتباط خام، ثم فلترة 30,617 صفًا، مع 11,951 جينًا فريدًا بعد الفلترة [C1-S7] .

الشكل II .12. إدخال ربط الأمراض قبل بناء الشبكة

Accepted compound–gene edges
↓
Approved gene symbols
↓
Open Targets disease–target associations
↓
Disease-informed filtering
↓
Disease-supported compound–gene edges
↓
Compound–Gene–Disease network construction

الجدول II .12. خطوات ربط الأمراض بالأهداف باستعمال Open Targets

الخطوة	المدخل	المعالجة	المخرج
إعداد الأمراض	قائمة أمراض Cluster 1	توحيد أسماء الأمراض	disease query list
Disease mapping	disease query list	البحث في Open Targets	mapped disease identifiers

raw association table	جلب disease–target associations	mapped diseases	Target association retrieval
filtered disease–target table	تطبيق حد أدنى للدرجة	disease–target scores	Association filtering
supported genes	تقاطع مع جينات Stage 6	approved gene symbols	Gene intersection
compound–gene–disease edges	بناء روابط مدعومة مرضيًا	compound–gene + gene–disease	Edge construction

13. 2. الفلترة المرضية المبكرة قبل بناء الشبكة

تهدف الفلترة المرضية المبكرة إلى ضمان أن الروابط التي ستدخل شبكة Compound–Gene–Disease ليست مجرد روابط عامة بين مركبات وأهداف، بل روابط لها دعم مرضي ضمن أمراض Cluster 1 .

اعتمدت الفلترة على تقاطع روابط من gene–disease المقبولة مع روابط compound–gene من Open Targets . كما تم وسم أو تقليل أثر المركبات كثيرة الارتباط والأهداف العامة واسعة الظهور . نتج عن ذلك 19,016 صف دعم مرضي أساسي، و3,228 حافة compound–gene ، و2,647 حافة gene–disease مع 496 مركبًا و524 جينًا و18 مرضًا ، [C1-S7] .

الشكل II 13. الفلترة المرضية المبكرة قبل بناء الشبكة

```
Accepted Compound–Gene edges
↓
Gene–Disease associations from Open Targets
↓
Disease-supported intersection
↓
Remove no-disease-support edges
↓
Control promiscuous compounds and broad targets
↓
Core edges for Compound–Gene–Disease network
```

14. 2. بناء شبكة Compound–Gene–Disease

تهدف هذه المرحلة إلى بناء الشبكة الأساسية بعد اكتمال الفلترة المرضية المبكرة .اعتمد بناء الشبكة على نوعين من الأدلة :حواف Compound–Gene المدعومة ببيانات ChEMBL ، وحواف Gene–Disease المدعومة بارتباطات Open Targets [C1-S8] .

تكونت الشبكة الأساسية من 1,038 عقدة و5,875 حافة، وشملت 496 مركبًا، 524 جينًا، و18 مرضًا .خضعت الشبكة لفحص طوبولوجي للتحقق من سلامة العقد والحواف وغياب العيوب الأساسية قبل الانتقال إلى تحليل الوحدات الآلية [C1-S8] .

الشكل II .14. البنية الطبقية لشبكة Compound–Gene–Disease

Compound layer
↓
Compound–Gene bioactivity edges
↓
Gene layer
↓
Gene–Disease association edges
↓
Disease layer

الجدول II .14. مكونات شبكة Compound–Gene–Disease

دوره في الشبكة	مصدره	الوصف	المكوّن
تمثل الطبقة الكيميائية	ChEMBL + compound registry	المركبات المقبولة بعد وفلترة ChEMBL النشاط	Compound nodes
تمثل الطبقة الجينية	ChEMBL + UniProt/HGNC	الأهداف البشرية المراجعة والموحدة	Gene nodes
تمثل الطبقة المرضية	Open Targets	أمراض Cluster 1 المربوطة	Disease nodes
تربط المركبات بالأهداف	بعد الفلترة ChEMBL	روابط نشاط حيوي مقبولة	Compound–Gene edges
تربط الجينات بالأمراض	Open Targets	روابط مرضية مدعومة	Gene–Disease edges

2 .15. تعريف وتحليل الوحدات الآلية الخمسة

بعد بناء شبكة Compound–Gene–Disease تم ربط الجينات الموجودة في الشبكة بخمس ، وحدات آلية تمثل المحاور المركزية لـ Cluster 1 . سمح هذا التوسيم بتحويل الشبكة من بنية علاقات إلى إطار بيولوجي قابل للتفسير [C1-S9] .

استُعملت الوحدات الآلية لحساب تغطية الجينات والمركبات والأمراض، ثم لاحقًا تغطية النباتات .لا يعني ربط الجين بوحدة آلية أن النبات يعدل هذه الوحدة علاجيًا، بل يعني فقط وجود تغطية شبكية ضمن النموذج .

الجدول II.15. الوحدات الآلية الخمس ومعايير استعمالها في التحليل

الوحدة	المحور البيولوجي	مستوى الاستعمال في الشبكة	حدود التفسير
M1	إشارات الأنسولين وPI3K/Akt/AMPK	ربط الجينات بمحور مقاومة الأنسولين والطاقة	لا يثبت تحسين حساسية الأنسولين
M2	TNF-α/IL-6/NF-κB	ربط الجينات بمحور الالتهاب المزمن	لا يثبت تأثيرًا مضادًا للالتهاب
M3	ROS/NRF2/redox response	ربط الجينات بمحور الإجهاد التأكسدي	لا يثبت نشاطًا مضادًا للأكسدة
M4	lipid metabolism/obesity/NAFLD	ربط الجينات بمحور الدهون والكبد الدهني	لا يثبت خفض الدهون أو علاج NAFLD
M5	vascular–cardiorenal–neural complications	ربط الجينات بالمضاعفات المزمنة	لا يثبت حماية وعائية أو عصبية

2 .16. الإسقاط النباتي Plant-Level Projection

تهدف مرحلة الإسقاط النباتي إلى نقل التحليل من مستوى المركبات والجينات والأمراض إلى مستوى النباتات .لم يتم تقييم النبات مباشرة، بل تم تقييمه عبر المسار Plant → Compound → Gene → Disease → Mechanistic module [C1-S10].

اعتمد الإسقاط على ربط جدول النباتات والمركبات الناتج من مراحل التنظيف بسجل المركبات وبشبكة Compound–Gene–Disease ، ثم حساب عدد المركبات الشبكية والجينات والأمراض والوحدات الآلية لكل نبات

الشكل II .16. منطق الإسقاط النباتي من الشبكة إلى النبات

Plant
↓
Plant-associated compounds
↓
Network compounds
↓
Human genes
↓
Cluster 1 diseases
↓
Mechanistic modules
↓
Plant-level coverage summary

2 .17. تصحيح وتجميع النتائج على مستوى plant_matchkey

جاءت Stage 10B لتصحيح نتائج الإسقاط النباتي وتجميعها على مستوى plant_matchkey بدل الاعتماد على الصيغ الخام لأسماء النباتات .هدفت هذه الخطوة إلى منع تضخيم عدد النباتات بسبب اختلافات كتابية أو صيغ متعددة لاسم النبات نفسه [C1-S10B] .

بعد التصحيح ، بلغ عدد source plant matchkeys 84 ، وعدد النباتات الفريدة المصححة 84 ، وعدد صفوف الملخص المصحح 84 .كما غطت جميع النباتات 5/5 وحدات آلية و18/18 مرضًا ، وخرجت المرحلة بحالة PASS [C1-S10B] .

الجدول II .17. دور Stage 10B في تصحيح الإسقاط النباتي

العنصر	قبل التصحيح	بعد التصحيح
وحدة التجميع	أسماء نباتية خام أو صيغ متعددة	plant_matchkey
تمثيل النبات	قد يظهر النبات في أكثر من صف	صف واحد لكل نبات
حساب المركبات	قد يتوزع بين صيغ متعددة	مجمع لكل نبات موحد
تحليل الحساسية	قد يتأثر بتكرار النباتات	يعتمد على ملفات مصححة
الاعتماد النهائي	غير مفضل للنتائج النهائية	Stage المرجع الرسمي قبل 11

18. 2. تحليل التغطية النباتية وحساسية الترتيب

تهدف هذه المرحلة إلى تقييم النباتات المصححة اعتمادًا على مؤشرات شبكية متعددة، ثم اختبار مدى ثبات ترتيبها عند تغيير أوزان هذه المؤشرات .اعتمد التحليل على 84 نباتًا موحدًا وخمسة سيناريوهات أوزان [C1-S11] .

أظهرت Stage 11 تشبع بعدي module coverageو disease coverage ، مع تغطية قصوى 18/18 مرضًا و5/5 وحدات .لذلك أصبحت مؤشرات عدد الجينات، عدد المركبات، كثافة الأدلة، وثبات الرتبة أكثر تمييزًا .بلغ mean Top-10 Jaccard overlap قيمة 0.762937 ، وسجلت 7 نباتات highly stable top10 و 8 نباتات stable high coverage دون نباتات rank-sensitive [C1-S11] .

الشكل II .18. منطق تحليل التغطية النباتية وحساسية الترتيب

Corrected plant-level coverage table
↓
Coverage indicators
↓
Five weighting scenarios
↓
Scenario-specific plant scores
↓
Rank stability assessment
↓
Coverage-only shortlist candidates

الجدول II .18. سيناريوهات تحليل الحساسية المستعملة في ترتيب النباتات

الهدف المنهجي	المؤشرات ذات الوزن الأعلى	السيناريو
إعطاء قراءة عامة للتغطية	توزيع متوازن	balanced
اختبار أهمية المحاور البيولوجية	تغطية الوحدات الآلية	module-heavy
اختبار شمول الأمراض	تغطية الأمراض	disease-heavy
اختبار عمق التغطية الجينية	عدد الجينات	gene-heavy
اختبار قوة الدعم الكيميائي والشبكي	عدد المركبات وكثافة الأدلة	compound-evidence-heavy

Box II.2. منطق حساب درجة التغطية وتحليل الحساسية

حُسبت درجات النباتات عبر سيناريوهات الأوزان اعتمادًا على مؤشرات تغطية مطبّعة تشمل عدد المركبات الشبكية، عدد الجينات، عدد الأمراض، عدد الوحدات الآلية، وكثافة الأدلة .في كل سيناريو ، تُحسب درجة النبات كتركيب موزون للمؤشرات بعد تطبيعها، ثم تُقارن الرتب بين السيناريوهات لتقدير ثبات الرتبة .

صيغة مبسطة : يمثل p حيث ،Score(p,s) = Σ w_k(s) × normalized_metric_k(p) يمثل مؤشر التغطية .استُعمل التطبيع النسبي لكل مؤشر داخل kيمثل سيناريو الأوزان، و sالنبات، و مجموعة النباتات المصححة قبل الجمع المرجح، بحيث تصبح المؤشرات ذات المقاييس المختلفة قابلة للمقارنة .أما Mean sensitivity score فيمثل متوسط درجات النبات عبر السيناريوهات الخمسة، بينما يقيّم مقدار تغيّر ترتيب النبات بين السيناريوهات وعدد مرات بقائه Rank stability ضمن المراتب العليا .القيم المفقودة أو غير القابلة للحساب عوملت كغياب دعم لذلك المؤشر بدل تحويلها إلى دليل إيجابي، مع تفسير النتيجة كدرجة تغطية فقط لا كدرجة فعالية .

تعريف تشغيلي للضبط الشبكي :وُسمت المركبات كثيرة الارتباط عندما أظهرت درجة ارتباط مرتفعة على نحو غير مفسر مقارنة ببقية المركبات، ووُسمت الأهداف العامة واسعة الظهور عندما ارتبطت بعدد كبير من المركبات أو الأمراض بطريقة تقلل خصوصية الشبكة .استُخدم هذا الوسم لتوجيه المراجعة وتقليل أثر التضخيم الشبكي، بينما بقيت العتبات الدقيقة قابلة للتشديد في تحليل حساسية لاحق خاص بالـ degree filteringو promiscuity .

19. 2 إنشاء القائمة المختصرة Coverage-Only Shortlist

تهدف هذه المرحلة إلى تحويل نتائج تحليل التغطية والحساسية إلى قائمة مختصرة مضبوطة من النباتات ذات التغطية الشبكية الأعلى والأكثر استقرارًا .وُصفت القائمة صراحة بأنها قائمة مختصرة مبنية على التغطية الشبكية فقط (coverage-only shortlist) [C1-S11B] .

أسفر Stage 11B عن 11 نباتًا مختصرًا، منها 8 ضمن A_core_coverage_shortlist و 3 ضمن B_extended_coverage_shortlist ،لم تُفسر هذه القائمة كترتيب علاجي نهائي . بل كمرشحات معلوماتية للتحليل اللاحق [C1-S11B] .

الجدول II .19. معايير إنشاء القائمة المختصرة Coverage-Only Shortlist

المعيار	دوره في الاختصار	حدود التفسير
Mean sensitivity score	تلخيص قوة التغطية عبر السيناريوهات	لا يمثل فعالية علاجية
Rank stability	اختبار ثبات النبات عند تغيير الأوزان	لا يمثل أمانًا أو فعالية
Network compound count	تقدير الدعم الكيميائي	لا يثبت التوافر الحيوي

Network gene count	تقدير اتساع الأهداف	لا يثبت التأثير داخل الجسم
Disease coverage	Cluster قياس شمول أمراض 1	مشبع ولا يكفي وحده
Module coverage	قياس شمول المحاور الآلية	مشبع ولا يكفي وحده
Evidence density	تقدير حجم الروابط الداعمة	لا يثبت السببية

20. 2. إنشاء حزمة أدلة المرشحات

تهدف مرحلة إنشاء حزمة أدلة المرشحات إلى توثيق الأساس الشبكي الذي دعم ظهور كل نبات في القائمة المختصرة. صُممت الحزمة لتجميع الأدلة عبر أربع طبقات: المركبات، الجينات، الأمراض، والوحدات الآلية [C1-S12] .

أنتجت Stage 12 حزمة أدلة تضمنت 1,650 صفًا من أدلة المركبات، و3,146 صفًا من أدلة الجينات، و198 صفًا من أدلة الأمراض، و66 صفًا من أدلة الوحدات الآلية، مع الحفاظ على تغطية 18/18 مرضًا و5/5 وحدات آلية [C1-S12] .

الشكل II .20. البنية الطبقية لحزمة أدلة المرشحات

Coverage-only shortlisted plants
↓
Compound evidence
↓
Gene evidence
↓
Disease evidence
↓
Mechanistic module evidence
↓
Thesis-ready tables + appendix evidence package

الجدول II .20. طبقات حزمة أدلة المرشحات

موضعها المقترح	دورها في تفسير المرشح	مصدرها	طبقة الأدلة
الملحق	توثيق مركبات النبات الداعمة	Stage 10B/12	Plant–Compound evidence
الملحق	توثيق الأهداف البشرية المغطاة	Stage 8/12	Plant–Gene evidence

النتائج أو الملحق	توثيق الأمراض المرتبطة بجينات النبات	Stage 7/12	Plant–Disease evidence
النتائج أو الملحق	توثيق المحاور الآلية المغطاة	Stage 9/12	Plant–Module evidence
النتائج	تلخيص المرشحات النهائية	Stage 11B/12	Candidate summary

21. 2. إنتاج الأشكال والجداول النهائية وحزمة الملحق

هدفت هذه المرحلة إلى تحويل المخرجات التقنية إلى جداول وأشكال قابلة للإدراج في مذكرة الماستر .
لم تضف هذه المرحلة تحليلًا بيولوجيًا جديدًا، بل أعادت تنظيم وتغليف النتائج في صيغة أكاديمية

أنتجت Stage 15 عشرة ملفات صور بصيغ SVGو PNG ، وعبأت 10 ملفات صور و4 ملفات جداول و5 تقارير داخل حزمة ZIP ،بحجم 1,244,886 بايت وخرجت بحالة PASS [C1-S15]

الجدول II .21. تنظيم الجداول والأشكال النهائية وحزمة الملحق

الغرض	مكان الاستعمال	نوع الملف	العنصر
عرض النباتات المختصرة	فصل النتائج	جدول مذكرة / CSV	جدول المرشحات المختصر
تلخيص المركبات والجينات والأمراض والوحدات	النتائج أو الملحق	CSV	جدول حزمة الأدلة
توثيق Plant–Compound evidence	الملحق	CSV	أدلة المركبات التفصيلية
دعم العرض البصري	النتائج	PNG/SVG	أشكال الترتيب والتغطية
إعادة إنتاج الرسوم	audit/appendix	CSV	بيانات الأشكال
حفظ الحزمة كاملة	الملحق النهائي	ZIP	ZIP package

22. 2. التدقيق المرحلي ، ملفات QC ، وقابلية إعادة الإنتاج

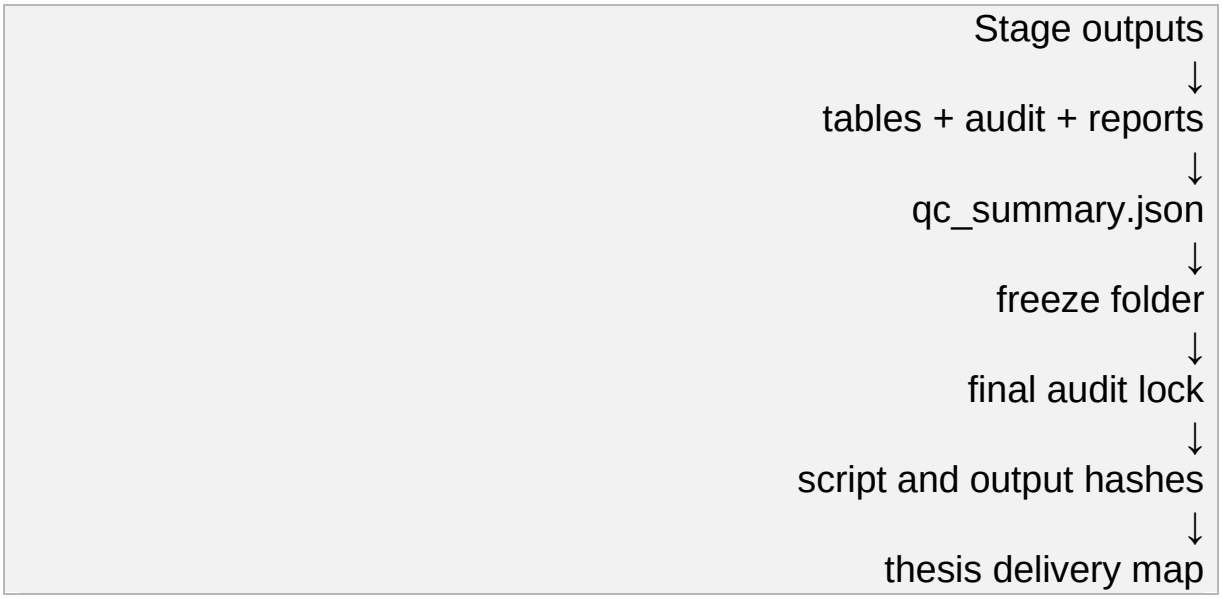
اعتمدت الدراسة على مبدأ :كل مرحلة =مخرجات + reports + audit +
أي أن كل مرحلة لم تنتج الجداول النهائية فقط، بل أنتجت ملفات مرافقة .qc_summary.json

تسمح بتتبع مصدر البيانات وطريقة المعالجة وعدد الصفوف أو العقد أو الحواف التي انتقلت إلى المرحلة التالية .

في نهاية سير العمل، جمع QC ملفات Stage 16 وتحقق من اكتمال المراحل، وحسب بصمات SHA256 للسكريبتات والمخرجات .تم جمع 18 ملف QC ، وتحديد 17 مرحلة متوقعة دون مراحل مفقودة ، مع 16 حالة PASS وحالة WARN واحدة ودون FAIL [C1-S16] .

أكد Stage 17 أن القرار النهائي هو READY_FOR_THESIS_USE ، مع الحفاظ على التفسير ضمن حدود التغطية الشبكية فقط ما لم تُضف مراحل ADME/ADMET أو السلامة أو docking لاحقًا [C1-S17] .

الشكل II .22. نظام QC وقابلية إعادة الإنتاج في سير العمل



الجدول II .22. عناصر التدقيق المرحلي وقابلية إعادة الإنتاج

الغرض	الوصف	العنصر
تلخيص حالة المرحلة	لكل مرحلة QC ملف	qc_summary.json
حفظ المخرجات القابلة للتحليل	الجداول الناتجة	tables/
دعم المراجعة والتحقق	ملفات تتبع القبول والاستبعاد	audit/
تسهيل قراءة المخرجات	تقارير وصفية	reports/
منع الخلط بين النسخ	مجلد تشغيل ثابت	freeze_*
دعم الاستئناف	نتائج وسيطة محفوظة	cache
تثبيت النسخة المستعملة	بصمات رقمية للملفات	SHA256 hashes
تنظيم النتائج والملاحق	خريطة استعمال الملفات	delivery map

2 .23. حدود المنهجية في هذه المرحلة

تقتصر المنهجية الحالية على تحليل التغطية الشبكية والآلية، ولا تتضمن تقييمًا دوائيًا أو بنيويًا أو تجريبيًا نهائيًا .لذلك، فإن جميع النتائج يجب أن تُفهم ضمن إطار Network/Systemic وليس Therapeutic Recommendation Coverage .

لم تتضمن الدراسة الحالية ADME/ADMET ، molecular dynamics، docking ، تقييم السمية، الجرعة، أو التحقق التجريبي .كما أن النتائج تعتمد على قواعد بيانات حيوية وكيميائية قد تتأثر بتحيز التوثيق العلمي نحو المركبات أو الجينات الأكثر دراسة .

لهذا، فإن النباتات المختصرة تُعد مرشحات معلوماتية للتحليل اللاحق، وليست نباتات علاجية مثبتة .

الجدول II .23. حدود المنهجية وتأثيرها على تفسير النتائج

ما يلزم لاحقًا	تأثيره على التفسير	ماذا يعني؟	الحد المنهجي
تحديث البيانات ومراجعة الأدبيات	احتمال تحيز نحو المركبات المدروسة أكثر	النتائج مرتبطة بما هو مفهرس ومنشور	الاعتماد على قواعد البيانات
ADME/ADMET فلترة	لا يمكن الحكم على القابلية الدوائية	لم تُقيّم الخصائص الدوائية	غياب ADME/ADMET
لاحق docking	لا يمكن الحكم على قوة الارتباط الجزيئي	لا يوجد تحقق بنيوي من الارتباط	غياب docking
toxicity and dose review	لا يمكن تقديم توصيات علاجية	لا توجد معلومات أمان أو استعمال	غياب السمية والجرعة
استعمال gene/compound/rank stability	لا تكفي للمفاضلة بين النباتات	بعض المؤشرات أصبحت غير تمييزية	تشبع disease/module coverage
in vitro/in vivo validation	لا تثبت السببية	النتائج معلوماتية	غياب التحقق التجريبي
تحسين المرادفات والبحث في قواعد بيانات إضافية	قد يؤثر على تمثيلية التنوع الكيميائي الأصلي	لم تُحل سوى من 1,064 مركبًا في 3,047 Stage 3	معدل حل المركبات في ChEMBL

2 .24. البرمجيات، بيئة التشغيل، وتنظيم الملفات

تم تنفيذ سير العمل باستعمال سكريبتات Python منظمة حسب مراحل التحليل، حيث خُصص لكل مرحلة سكريبت مستقل داخل مجلد pipeline/stage_scripts اعتمدت المعالجة على مكتبات . API متخصصة لمعالجة الجداول، بناء الشبكات، الاتصال بواجهات .وإنتاج الأشكال ،

نُظمت مخرجات كل مرحلة داخل مجلدات reports وaudit وtables تحتوي على *_freeze وqc_summary.json وinput_copy و . كما صُممت بعض المراحل التي تتعامل مع قواعد أو ملفات وسيطة، بما يسمح بالاستئناف عند توقف الجهاز أو انقطاع cache خارجية للاستفادة من الاتصال .

الجدول II .24. البرمجيات والمكتبات المستعملة في سير العمل

الدور في الدراسة	الأداة /المكتبة
تنفيذ السكريبتات ومعالجة البيانات	Python
قراءة الجداول، التنظيف، الدمج، والتلخيص	pandas
العمليات العددية والحسابات الداعمة	numpy
الاتصال بواجهات API مثل ChEMBL وOpen Targets	requests
قراءة وكتابة ملفات QC وملفات التدقيق	json
إدارة المسارات والمجلدات	pathlib / os
بناء شبكة Compound–Gene–Disease وحساب المؤشرات	networkx
إنتاج الأشكال البيانية النهائية	matplotlib
حساب بصمات SHA256 للسكريبتات والمخرجات	hashlib
إنشاء حزمة الملحق النهائية ونقل الملفات	zipfile / shutil

الجدول II .25. قواعد البيانات المستعملة ووظيفتها في الدراسة

الوظيفة في سير العمل	قاعدة البيانات
حلّ المركبات وجلب النشاطات الحيوية المرتبطة بالمركبات والأهداف	ChEMBL
توثيق الأهداف البشرية وربطها ببروتينات مراجعة	UniProt
توحيد الرموز الجينية المستعملة في الشبكة	HGNC / approved gene symbols
ربط الجينات بأمراض وإدخال Cluster 1 disease-informed filtering	Open Targets

الشكل II .24. تنظيم السكريبتات والمخرجات وقابلية التتبع

```
pipeline/stage_scripts/
↓
stage-specific script
↓
freeze folder
↓
tables + audit + reports
↓
qc_summary.json
↓
final audit lock + delivery map
```

2 .25. خلاصة الجزء المنهجي

يعرض هذا الجزء المنهجي سير عمل حسابيًا متكاملًا لتحليل اعتمادًا على مقاربة شبكية Cluster 1 متعددة الطبقات .بدأ العمل من ملف إدخال أولي يربط بين الأمراض والنباتات والمركبات، ثم مر عبر مراحل تنظيف وتطبيع صارمة، شملت توحيد أسماء النباتات والمركبات وبناء مفاتيح المطابقة .

بعد ذلك، تم بناء سجل مركبات منظم وخطة بحث في ChEMBL ، ثم حلّ المركبات وجلب النشاطات الحيوية ، وتوحيد قوة الأدلة، وربط الأهداف البشرية بمعرفات UniProt والرموز الجينية .ولتعزيز خصوصية الشبكة، تم إدخال ربط الأمراض عبر Open Targets قبل بناء الشبكة النهائية .

بعد بناء شبكة Compound–Gene–Disease ، تم تحليل المحاور الآلية الخمسة، ثم إسقاط النتائج على مستوى النباتات وتصحيحها عبر plant_matchkey . بعد ذلك أُجري تحليل التغطية والحساسية، وتم إنشاء قائمة مختصرة مبنية على التغطية فقط، ثم حزمة أدلة تفصيلية وجداول وأشكال وملحق نهائي .

وتبقى حدود المنهجية واضحة : لم يتم في هذه المرحلة إدخال docking أو ADME/ADMET أو molecular dynamics أو تقييم السمية أو الجرعة أو التحقق التجريبي، ولذلك تمثل المخرجات النهائية تغطية شبكية وآلية فقط .

II Box .1. ملخص المنهجية المعتمدة في Cluster 1

Raw Plant–Compound–Disease data
↓
Cleaning and matchkey normalization
↓
Compound registry and ChEMBL query planning
↓
ChEMBL bioactivity retrieval
↓
Human target filtering and gene harmonization
↓
Open Targets disease-informed filtering
↓
Compound–Gene–Disease network
↓
Mechanistic module annotation
↓
Plant-level projection
↓
Sensitivity analysis
↓
Coverage-only shortlist
↓
Evidence package, figures, appendix, QC lock

الفصل الثالث

النتائج و المناقشة

3. النتائج

يعرض هذا الفصل النتائج الناتجة عن سير العمل الشبكي الخاص بـ Cluster 1: Insulin Resistance & Chronic Inflammation. وقد رُتبت النتائج وفق المراحل المنهجية التي انتقلت من تنظيف بيانات النبات-المركب-المرض إلى بناء شبكة Compound-Gene-Disease ، ثم تحليل المحاور الآلية، والإسقاط النباتي، وتحليل الحساسية، وإنشاء القائمة المختصرة ذات التغطية الشبكية .تلتزم صياغة هذا الفصل بعرض الأرقام والمخرجات دون تحويلها إلى استنتاجات علاجية نهائية؛ إذ تُفسر النتائج في هذه المرحلة بوصفها network/systemic coverage فقط .

3 .1. ملخص سير العمل التحليلي وجودة المخرجات

أُنجز سير العمل عبر مراحل متتابعة تضمنت تنظيف البيانات، بناء سجل المركبات، جلب النشاطات الحيوية، فلترة الأهداف البشرية، إدخال ربط الأمراض قبل بناء الشبكة، ثم بناء الشبكة وتحليلها على مستوى الوحدات الآلية والنباتات .أنتجت كل مرحلة جداول، ملفات تدقيق، تقارير، وملف qc_summary.json ، مما سمح بمتابعة جودة المخرجات وقابلية إعادة الإنتاج [C1-S1]-[C1-S17] .

الجدول III .1. ملخص جودة سير العمل ومخرجات Cluster 1

المحور	المخرج الرئيسي	QC حالة
تنظيف البيانات	صفوف مقبولة ومفاتيح مطابقة	PASS
سجل المركبات	compound registry وخطة بحث	PASS
ChEMBL	حل المركبات وجلب النشاطات الحيوية	PASS
الأهداف البشرية	توحيد الأهداف والرموز الجينية	PASS
Open Targets	فلترة موجهة بالمرض	PASS
الشبكة الأساسية	nodes وedges وGraphML	PASS
الإسقاط النباتي	ملخص تغطية نباتي مصحح	PASS
حزمة الأدلة	جداول مرشحات وأدلة تفصيلية	PASS

الشكل III .1. مخطط سير العمل التحليلي

Raw Plant-Compound-Disease data
→ Cleaning and matchkey normalization

→ ChEMBL and target filtering
→ Open Targets disease-informed filtering

→ Compound-Gene-Disease network
→ Plant-level projection and sensitivity analysis
→ Coverage-only shortlist and evidence package

3 .2. نتائج تنظيف البيانات والمدخلات الأولية

أظهر الفحص الأولي أن ملف الإدخال كان منظمًا حول العلاقة Disease-Plant-Compound .
وبعد تطبيق التنظيف والتطبيع وبناء مفاتيح المطابقة، تم اعتماد 27,050 صفًا للتحليل اللاحق، مع التكرارات المباشرة والتكرارات بعد matchkey normalization [C1-S1] .

الجدول III .2. ملخص نتائج تنظيف البيانات والمدخلات الأولية

المؤشر	القيمة
عدد الصفوف الخام	27,643
عدد الأعمدة	4
الأمراض الخام الفريدة	18
النباتات الخام	97
المركبات الخام	3,186
الصفوف المقبولة بعد التنظيف	27,050
النباتات المقبولة بعد التطبيع	84
المركبات المقبولة بعد التطبيع	3,049
التكرارات المباشرة	1
التكرارات بعد التطبيع	451
صفوف المراجعة اليدوية	141
تغطية أمراض Cluster 1	18/18

الشكل III .2. توزيع صفوف الإدخال بعد التنظيف

Raw rows: 27,643
→ Accepted rows: 27,050
→ Normalized duplicates: 451
→ Manual review: 141
→ Disease coverage maintained: 18/18

3 .3. نتائج توحيد المركبات وبناء سجل المركبات

compound_matchkey، أدى توحيد أسماء المركبات إلى بناء سجل مركبات منظم اعتمادًا على ChEMBL. بحيث أصبح لكل مركب معرف داخلي واسم تمثيلي وخطة بحث قابلة للاستعمال في أسهم هذا التنظيم في منع تضخيم عدد المركبات بسبب اختلافات الكتابة، كما سمح بفصل المركبات القياسية عن الحالات عالية الخطورة أو الغامضة [C1-S2] .

الجدول III .3. ملخص بناء سجل المركبات وخطة البحث

العنصر	وصف النتيجة
المدخل	Stage 1 المركبات المقبولة بعد
وحدة التجميع	compound_matchkey
عدد المركبات المقبولة	3,049
المعرف الداخلي	لكل مركب compound_id
نطاق الخطة	standard queue وrisk-review queue
وظيفة المرحلة	تجهيز ChEMBL query plan ومنع التكرار

3 .4. نتائج جلب النشاطات الحيوية وربط المركبات بالأهداف

استُعملت خطة البحث لحل المركبات في ChEMBL ثم جلب النشاطات الحيوية المرتبطة بالمركبات المحلولة .وقد احتُفظ بالنشاطات الخام ثم خضعت لاحقًا لتوحيد وفلترة بهدف إنشاء روابط مركب-هدف قابلة للاستعمال في الشبكة .بعد توحيد قوة الأدلة، أنتجت Stage 6 طبقة روابط مقبولة وموسعة بين المركبات والأهداف [C1-S3]-[C1-S6] .

الجدول .III.4 ملخص نتائج حل المركبات وجلب النشاطات الحيوية من ChEMBL

القيمة/الوصف	المؤشر
ChEMBL	القاعدة المستعملة
compound query plan	وحدة البحث
IC50, Ki, Kd, EC50, inhibition, activity	نوع الأدلة
3,171	Compound-Gene الروابط المقبولة
4,418	Compound-Gene الروابط الموسعة
418	الجزيئات المقبولة بعد توحيد النشاط
613	الجينات المقبولة بعد توحيد النشاط

الشكل III .4. انتقال المركبات من bioactivity إلى ChEMBL resolution retrieval

Compound registry
→ ChEMBL compound resolution
→ Bioactivity retrieval

→ Activity standardization
→ Accepted and expanded compound-gene edges

3 .5. نتائج فلترة الأهداف البشرية وتوحيد الرموز الجينية

بعد جلب النشاطات الحيوية، جرى تحليل أهداف ChEMBL وتفكيكها إلى مكونات بروتينية، ثم الاحتفاظ بالأهداف البشرية المناسبة وربطها بـ UniProt والرموز الجينية الموحدة .ساعدت هذه المرحلة على منع إدخال أهداف غير بشرية أو عامة جدًا في الشبكة، ووفرت طبقة جينات صالحة لربط الأمراض [C1-S5] .

الجدول III .5. ملخص نتائج فلترة الأهداف البشرية وتوحيد الرموز الجينية

القيمة/الوصف	المؤشر
أهداف ChEMBL المرتبطة بالنشاطات الحيوية	نطاق الفلترة
هدف بشري قابل للربط الجيني	معيار القبول الرئيسي
UniProt	المرجع البروتيني
approved_symbol	مفتاح الربط النهائي
870	عدد الرموز الجينية المقبولة
PASS	حالة QC

3 . 6 . نتائج ربط الأمراض وإدخال disease-informed filtering

مثلت هذه المرحلة التحسين المنهجي الأهم في Cluster 1 ، إذ تم ربط الجينات بالأمراض عبر Open Targets قبل بناء الشبكة .وقد تم الحفاظ على تغطية كاملة لأمراض Cluster 1 ، ثم تقاطع روابط لإنتاج روابط مدعومة مرضيًا Gene-Disease مع Compound-Gene [C1-S7] .

الجدول III .6. ملخص نتائج ربط الأمراض وإدخال disease-informed filtering

القيمة	المؤشر
18	الأمراض المدخلة
18/18	الأمراض المربوطة
30,617	Open Targets association rows بعد الفلترة
4,418	Input Stage 6 edges
21,955	Disease-supported rows قبل degree filters
19,016	Core disease-supported rows

Core compound-gene edges	3,228
Core unique genes	524
Core supported diseases	18/18

الشكل III .6. إدخال disease-informed filtering قبل بناء الشبكة

Accepted compound-gene edges
→ Open Targets gene-disease associations
→ Disease-supported intersection
→ Degree control for broad targets and promiscuous compounds
→ Core edges for network construction

3 .7. بناء الشبكة الأساسية Compound-Gene-Disease

اعتمادًا على الروابط المدعومة مرضيًا، تم بناء الشبكة الأساسية التي تضم ثلاث طبقات :المركبات ، الجينات، والأمراض .وقد احتوت الشبكة على 1,038 عقدة و5,875 حافة، مع حضور كامل لطبقة الأمراض وعددها 18 مرضًا [C1-S8] .

الجدول III .7. ملخص بناء الشبكة الأساسية Compound-Gene-Disease

القيمة	المؤشر
1,038	إجمالي العقد
5,875	إجمالي الحواف
496	عقد المركبات
524	عقد الجينات
18	عقد الأمراض
3,228	Compound-Gene edges
2,647	Gene-Disease edges
18/18	تغطية الأمراض
PASS	حالة QC

الشكل III .7. بنية الشبكة الأساسية Compound-Gene-Disease

Compound layer
→ Compound-Gene bioactivity edges
→ Gene layer
→ Gene-Disease association edges

→ Disease layer

3 . 8 . تغطية المحاور الآلية الخمسة في Cluster 1

بعد بناء الشبكة، تم ربط الجينات بالوحدات الآلية الخمس المحددة في الدراسة .أظهرت النتائج أن الشبكة غطت جميع المحاور الآلية، مما يسمح بتفسير النتائج ضمن أبعاد إشارات الأنسولين، الالتهاب، الإجهاد التأكسدي، استقلاب الدهون، والمضاعفات الوعائية والقلبية والكلوية والعصبية [C1-S9] .

الجدول III .8. ملخص تغطية المحاور الآلية الخمسة في Cluster 1

حالة التغطية	الوحدة الآلية
مغطاة	إشارات الأنسولين و PI3K/Akt/AMPK
مغطاة	الالتهاب المزمن TNF-alpha/IL-6/NF-kB
مغطاة	الإجهاد التأكسدي
مغطاة	استقلاب الدهون والسمنة و NAFLD
مغطاة	المضاعفات الوعائية والقلبية والكلوية والعصبية
5/5	التغطية الإجمالية للوحدات

الشكل III .8. الوحدات الآلية الخمس المغطاة في Cluster 1

M1: insulin signaling
M2: inflammation
M3: oxidative stress
M4: lipid metabolism/NAFLD
M5: vascular-cardiorenal-neural complications

وبالنظر إلى البنية الكيميائية الداعمة لهذه التغطية الشبكية، تبرز أهمية تحليل طبقة المركبات ذاتها، إذ تمثل المركبات الحلقة الوسيطة بين النباتات من جهة والجينات والأمراض والوحدات الآلية من جهة أخرى.

وبالنظر إلى البنية الكيميائية الداعمة لهذه التغطية الشبكية، تبرز أهمية تحليل طبقة المركبات نفسها، إذ تمثل الحلقة الوسيطة بين النباتات من جهة والجينات والأمراض والوحدات الآلية من جهة أخرى .

3 . 8 . 1 . المركبات الأكثر شمولية داخل شبكة Cluster 1

أظهر التحليل على مستوى المركبات أن بعض المركبات امتلكت حضورًا شبكيًا أوسع من غيرها داخل شبكة Cluster 1 وذلك من خلال ارتباطها بعدد أكبر من الجينات والأمراض والوحدات الآلية .وقد ،

تم تقييم شمولية المركبات اعتمادًا على عدد الجينات المغطاة، عدد أمراض Cluster 1 المرتبطة بهذه الجينات، عدد الوحدات الآلية المغطاة، وعدد النباتات المختصرة التي ظهر فيها المركب ضمن حزمة الأدلة .

بيّن جدول المركبات الأعلى شمولية أن Apigenin جاء في المرتبة الأولى، إذ غطى 85 جينًا و18 مرضًا والوحدات الآلية الخمس، وظهر عبر 11 نباتًا من النباتات المختصرة .كما أظهر Luteolin تغطية كاملة للوحدات الخمس وارتبط بـ46 جينًا و17 مرضًا، بينما غطى Kaempferol وResveratrol وMyricetin عددًا كبيرًا من الجينات والأمراض مع أربع وحدات آلية .تم توحيد trans-Resveratrol في خانة تفسيرية واحدة لأن trans-Resveratrol وResveratrol يمثل الصيغة/الأيزومير الأكثر شيوعًا ضمن سجل resveratrol ولأن ظهورهما منفصلين قد ، يؤدي إلى ازدواجية في تفسير طبقة المركبات .وتوضح هذه النتائج أن طبقة المركبات تمثل وسيطًا

تفسيرياً مهمًا بين النباتات والتغطية الجينية والمرضية .

مع ذلك، لم تُفسَّر المركبات الأعلى شمولية باعتبارها مركبات علاجية نهائية، لأن ارتفاع تغطية المركب قد يعكس ،تعدد أهدافه، أو كثافة دراسته في قواعد البيانات، أو حضوره في عدة نباتات .لذلك تم التعامل مع هذه المركبات بوصفها مركبات ذات حضور شبكي واسع، وليست مركبات ذات أولوية دوائية نهائية .

الجدول III . 8 . 1 . أعلى 10 مركبات شمولية داخل شبكة Cluster 1

يعرض هذا الجدول نسخة ملخصة بعد توحيد Resveratrol مع trans-Resveratrol لتجنب الازدواجية .أما التفاصيل الكاملة لمصفوفة المركبات الشاملة فتُعرض في Appendix I .

الترتيب	المركب	عدد الجينات	عدد الأمراض	عدد الوحدات	عدد النباتات
1	Apigenin	85	18	5	11
2	Kaempferol	46	17	5	11
3	Luteolin	64	18	4	11
4	Myricetin	57	18	4	9
5	Resveratrol (incl. trans-isomer)	55	18	4	3
6	Ellagic acid	64	17	4	9
7	Curcumin	61	18	3	1
8	Caffeic acid	25	18	3	11
9	Gallic acid	24	18	3	11
10	Tannic acid	14	18	3	1

يوضح هذا التحليل أن التغطية النباتية العالية لا تنتج فقط من عدد الأمراض أو الوحدات المغطاة، بل تعتمد أيضًا على طبقة كيميائية وسيطة تضم مركبات قادرة على ربط النباتات بعدد كبير من الجينات

والأمراض .يمثل الجدول المعروض في فصل النتائج ملخصًا وصفيًا لأعلى المركبات الشمولية، بينما تُعرض تفاصيل المركبات الشاملة وملفاتها الكاملة في Appendix I .

3 . 9 . الإسقاط النباتي Plant-Level Projection

نُقلت نتائج الشبكة إلى مستوى النباتات عبر الربط بين Compound-وPlant-Compound Gene-Moduleو Gene-Diseaseو Gene . وقد سمحت هذه المرحلة بتقدير تغطية كل نبات للمركبات والجينات والأمراض والوحدات الآلية .ثم صُححت النتائج لاحقًا على مستوى plant_matchkey لضمان تمثيل كل نبات بسجل واحد [C1-S10B] .

الجدول III .9. ملخص الإسقاط النباتي بعد التصحيح على مستوى plant_matchkey

القيمة	المؤشر
plant_matchkey	وحدة التصحيح
84	النباتات المصححة الفريدة
84	النباتات التي تغطي 5/5 وحدات
84	النباتات التي تغطي 18/18 مرضًا
18/18	الأمراض المغطاة
5/5	الوحدات المغطاة
PASS	حالة QC

3 . 10 . تحليل التغطية النباتية وحساسية الترتيب

أُجري تحليل الحساسية لتقييم ثبات ترتيب النباتات عند تغيير أوزان مؤشرات التغطية .استُعملت خمسة سيناريوهات : gene-heavy، disease-heavy، module-heavy، balanced وcompound-evidence-heavy . أظهرت النتائج درجة جيدة من ثبات قوائم النباتات العليا، مع عدم تسجيل نباتات شديدة الحساسية للترتيب [C1-S11] .

الجدول III .10. ملخص تحليل التغطية النباتية وحساسية الترتيب

القيمة	المؤشر
84	عدد النباتات المدخلة للتحليل
5	عدد سيناريوهات الحساسية
18/18	أقصى تغطية للأمراض
5/5	أقصى تغطية للوحدات الآلية
7	highly_stable_top10 plants
8	stable high coverage plants
0	rank-sensitive plants
0.763	Mean Top-10 Jaccard overlap
PASS	حالة QC

الشكل III . 10 . منطق تحليل حساسية ترتيب النباتات

Corrected plant-level table
→ Five weighting scenarios
→ Plant scores and ranks
→ Rank stability assessment
→ Coverage-only shortlist candidates

3 . 11 . القائمة المختصرة للنباتات ذات التغطية الشبكية

أسفرت Stage 11B عن تحديد 11 نباتًا ضمن قائمة مختصرة مبنية على التغطية الشبكية فقط . توزعت القائمة إلى 8 نباتات ضمن الفئة الأساسية و3 نباتات ضمن الفئة الموسعة .لا تمثل هذه القائمة ترتيبًا علاجيًا، بل تعكس ثبات التغطية الشبكية داخل النموذج الحسابي [C1-S11B] .

الجدول III .11. القائمة المختصرة للنباتات ذات التغطية الشبكية

الرتبة	النبات الشائع	الاسم العلمي	الفئة	متوسط درجة الحساسية	ثبات الرتبة	المركبات/الجينات/الأمراض/الوحدات
1	Green Tea	*Camellia sinensis*	A_core	0.979109	highly stable	77 / 284 / 18 / 5
2	Japanese knotweed	*Reynoutria japonica / Polygonum cuspidatum*	A_core	0.948105	highly stable	63 / 297 / 18 / 5
3	Cherry	*Prunus spp.*	A_core	0.932541	highly stable	71 / 310 / 18 / 5
4	Nettle	*Urtica dioica*	A_core	0.931391	highly stable	69 / 311 / 18 / 5
5	Evening Primrose	*Oenothera biennis*	A_core	0.928503	highly stable	78 / 289 / 18 / 5
6	Lemon Balm	*Melissa officinalis*	A_core	0.923210	highly stable	78 / 286 / 18 / 5

7	Birch	*Betula spp.*	A_core	0.915554	highly stable	71 / 291 / 18 / 5
8	Arjuna	*Terminalia arjuna*	A_core	0.912190	stable high	63 / 295 / 18 / 5
9	Garlic	*Allium sativum*	B_extended	0.911900	moderately stable	76 / 240 / 18 / 5
10	Yerba Mate	*Ilex paraguariensis*	B_extended	0.906313	moderately stable	69 / 286 / 18 / 5
11	Ginger	*Zingiber officinale*	B_extended	0.906063	moderately stable	68 / 257 / 18 / 5

الشكل III .11. ترتيب النباتات المختصرة حسب متوسط درجة الحساسية

Green Tea → Japanese knotweed → Cherry → Nettle → Evening Primrose → Lemon Balm → Birch → Arjuna → Garlic → Yerba Mate → Ginger

3 . 11 . 1 . النباتات والمركبات المتوقعة والأقل توقعًا ضمن القائمة المختصرة

أظهرت القائمة المختصرة وجود نباتات ومركبات كان ظهورها متوقعًا في سياق الاستقلاب والالتهاب ، مثل Garlicو Gingerو Green Tea وبعض المركبات الفلافونويدية متعددة الأهداف .كما أظهرت القائمة نباتات أقل تداولًا في أدبيات مقاومة الأنسولين المباشرة، مثل Lemon Balm وYerba Mateو Arjunaو Evening Primroseو Birchو تُعرض هذه الملاحظة هنا بوصفها نتيجة وصفية، ويُناقش معناها البيولوجي والمنهجي في فصل المناقشة .

3 . 12 . حزمة أدلة المرشحات :المركبات، الجينات، الأمراض، والوحدات

بعد تحديد القائمة المختصرة، أُنشئت حزمة أدلة تفصيلية لكل نبات مرشح .ضمت هذه الحزمة طبقات Plant-Moduleو Plant-Diseaseو Plant-Geneو Plant-Compound ، بما يسمح بتتبع سبب إدراج كل نبات في القائمة المختصرة [C1-S12] .

الجدول III .12. ملخص حزمة أدلة المرشحات في Stage 12

وظيفة الطبقة	عدد الصفوف	طبقة الأدلة
تلخيص النباتات المختصرة ومؤشرات التغطية	11	Candidate evidence summary
توثيق المركبات الداعمة لكل نبات	1,650	Compound evidence
توثيق الجينات أو الأهداف المغطاة	3,146	Gene evidence
توثيق الأمراض المغطاة داخل Cluster 1	198	Disease evidence
توثيق الوحدات الآلية المغطاة	66	Module evidence
تغطية كاملة لأمراض الدراسة	18/18	تغطية الأمراض
تغطية كاملة للمحاور الآلية	5/5	تغطية الوحدات
الحزمة صالحة للنتائج والملحق	PASS	حالة QC

الشكل III .12. بنية حزمة أدلة المرشحات

Shortlisted plants = 11
→ Compound evidence = 1,650 rows
→ Gene evidence = 3,146 rows
→ Disease evidence = 198 rows
→ Module evidence = 66 rows

3 . 13 . الأشكال والجداول النهائية المعتمدة في النتائج

حددت المراحل النهائية الجداول والأشكال الأنسب لإدراجها في فصل النتائج والملحق .وقد روعي في الاختيار أن تبقى الجداول الرئيسية مختصرة، بينما تُنقل الجداول التفصيلية الكبيرة إلى الملحقات، خاصة أدلة المركبات والجينات والأمراض والوحدات [C1-S15]-[C1-S13] .

الجدول III .13. تنظيم الجداول والأشكال النهائية في النتائج والملحق

الغرض	الموضع المقترح	العنصر
عرض القائمة المختصرة	فصل النتائج	Table III.11
تلخيص حزمة الأدلة	فصل النتائج	Table III.12
تفاصيل Plant-Compound	الملحق	Compound evidence tables
تفاصيل Plant-Gene	الملحق	Gene evidence tables

تفاصيل الأمراض والوحدات	الملحق	Disease/module evidence
دعم العرض البصري وإعادة الاستخدام	النتائج والملحق	Figures PNG/SVG

3 . 14 . خلاصة فصل النتائج

أظهر فصل النتائج أن سير العمل الخاص بـ Cluster 1 نجح في تحويل بيانات نبات-مركب-مرض أولية إلى شبكة متعددة الطبقات تربط المركبات بالجينات والأمراض والوحدات الآلية، ثم إسقاط هذه العلاقات على مستوى النباتات .حافظت النتائج على تغطية كاملة لأمراض Cluster 1 والوحدات الآلية الخمس، وأنتجت قائمة مختصرة من 11 نباتًا ذات تغطية شبكية واسعة .ومع ذلك، فإن هذه القائمة مبنية على التغطية الشبكية فقط، ولا يمكن تحويلها إلى أولوية علاجية في غياب ADME/ADMET و docking والتقييم التجريبي .

III Box .1. الرسالة الأساسية لفصل النتائج

Data cleaning → 27,050 accepted rows
Core network → 1,038 nodes / 5,875 edges
Mechanistic coverage → 5/5 modules
Plant-level projection → 84 plants
Coverage-only shortlist → 11 plants
Final interpretation → network/systemic coverage, not therapeutic prioritization

4 . المناقشة

يناقش هذا الفصل الدلالة البيولوجية والمنهجية لنتائج Cluster 1: Insulin Resistance & Chronic Inflammation. وقد صيغت المناقشة مع الحفاظ على الفصل بين عرض النتائج وتفسيرها، ومع الالتزام بأن النباتات المختصرة تمثل مرشحات ذات تغطية شبكية فقط وليست أولوية علاجية نهائية .لذلك تركز المناقشة على معنى التغطية الشبكية، المحاور الآلية الخمسة، تشبع تغطية الأمراض والوحدات، قيمة تحليل الحساسية، قوة الدراسة، حدودها، والاتجاهات المستقبلية .

4 . 1 . تمهيد عام للمناقشة

اعتمدت هذه الدراسة على مقاربة شبكية لتحليل النباتات والمركبات المرتبطة بمحور مقاومة الأنسولين والالتهاب المزمن .وتكمن أهمية هذه المقاربة في أن أمراض Cluster 1 لا تمثل حالات منفصلة تمامًا، بل تتداخل عبر مسارات مشتركة تشمل إشارات الأنسولين، الالتهاب منخفض الدرجة، الإجهاد التأكسدي، اضطراب الدهون، وخلل الأوعية .لذلك، فإن تفسير النتائج يجب أن ينطلق من طبيعة هذه المجموعة المرضية بوصفها شبكة متعددة المحاور، لا مرضًا منفردًا .

أظهرت النتائج أن الدراسة استطاعت الانتقال من بيانات أولية من نوع نبات-مركب-مرض إلى شبكة Compound-Gene-Disease مدعومة ببيانات Open Targets وChEMBL ثم إلى ، إسقاط نباتي وتحليل حساسية .وهذا التسلسل يمنح النتائج قيمة تفسيرية، لكنه لا يحولها إلى دليل علاجي

الشكل IV .1. الإطار المفاهيمي لتفسير نتائج Cluster 1

Insulin resistance + chronic inflammation
→ Compound-Gene-Disease network
→ Five mechanistic modules
→ Plant-level projection
→ Coverage-only interpretation

4 . 2 . تفسير معنى التغطية الشبكية الواسعة

تشير التغطية الشبكية الواسعة إلى أن النبات، عبر مركباته المسجلة، يرتبط بعدد كبير من الجينات أو الأمراض أو المحاور الآلية داخل النموذج الشبكي .وهي بذلك تمثل مؤشرًا على اتساع الحضور المعلوماتي داخل الشبكة، وليس مؤشرًا مباشرًا على الفعالية العلاجية .فالنبات الذي يغطي عدة أمراض ،أو وحدات آلية قد يكون مدعومًا بعدد كبير من المركبات، أو بجينات عامة مشتركة بين أمراض كثيرة أو بمركبات كثيرة الارتباط .

لذلك، لا يكفي تفسير النباتات الأعلى رتبة باعتبارها "الأفضل علاجياً ."الصياغة الأدق هي أنها نباتات أظهرت تغطية شبكية واسعة وثباتًا نسبيًا في ترتيبها .وتزداد قوة هذا التفسير عندما تكون التغطية مدعومة بعدد مناسب من المركبات والجينات وكثافة الأدلة، وعندما يبقى ترتيب النبات مستقرًا عبر سيناريوهات تحليل الحساسية .

الجدول IV .1. تفسير مؤشرات التغطية الشبكية وحدودها

ما لا يعنيه	المعنى الصحيح في الدراسة	المفهوم
لا تعني علاج كل مرض	وجود جينات مرتبطة بأمراض داخل الشبكة Cluster 1	تغطية الأمراض
لا تعني تعديل المحور داخل الجسم	ارتباط الجينات بمحاور آلية محددة	تغطية الوحدات
لا تعني قوة سريرية مباشرة	عدد الروابط الداعمة داخل النموذج	كثافة الأدلة
لا يعني أمانًا أو فعالية علاجية	استقرار ترتيب النبات عند تغيير الأوزان	ثبات الرتبة

4 .3. مناقشة المحاور الآلية الخمسة

استُعملت المحاور الآلية الخمسة لتفسير الشبكة بيولوجيًا، وليس لإثبات تأثيرات علاجية مباشرة .وقد كان الهدف من هذه المحاور توفير إطار يساعد على فهم كيف تتوزع الجينات المغطاة ضمن مسارات مرتبطة بمقاومة الأنسولين والالتهاب المزمن .

4 . 3 . 1 . إشارات الأنسولين و PI3K/Akt/AMPK

يمثل محور PI3K/Akt/AMPK النواة الاستقلابية في Cluster 1 مع ضرورة التمييز بين ، PI3K/Akt بوصفه مسارًا مباشرًا لإشارة الأنسولين، و AMPK بوصفه مسارًا موازيًا ومكمّلًا لاستشعار الطاقة وتنظيم امتصاص الغلوكوز وأكسدة الأحماض الدهنية .ظهور تغطية لهذا المحور داخل الشبكة يدعم ملاءمة النموذج لسياق مقاومة الأنسولين، لكنه لا يعني أن النبات يحسّن حساسية الأنسولين داخل الجسم]1[,]2[,]7[.

4 .3 .2. الالتهاب المزمن TNF/IL-6/NF-κB

يعد محور TNF-α/IL-6/NF-κB عنصرًا محوريًا في تفسير العلاقة بين السمنة، مقاومة الأنسولين، والاضطرابات الوعائية .فتنشيط السيتوكينات ومسارات NF-κB يمكن أن يساهم في تعطيل إشارات الأنسولين وتعزيز الالتهاب منخفض الدرجة .لذلك فإن تغطية هذا المحور من طرف بعض النباتات تعكس ارتباطها الشبكي بجينات التهابية مهمة، لكنها لا تثبت تأثيرًا مضادًا للالتهاب دون تجارب مستقلة]3[-]5[.

4 .3.3. الإجهاد التأكسدي

يربط الإجهاد التأكسدي بين فرط السكر ، lipotoxicity ، الالتهاب، ومضاعفات السكري .لذلك فإن حضور جينات مرتبطة بالاستجابة التأكسدية أو محور NRF2 داخل الشبكة يضيف بعدًا تفسيرياً مهمًا .غير أن هذا المحور يتطلب حذرًا خاصًا، لأن الاستجابة المضادة للأكسدة تعتمد على السياق الخلوي والجرعة والمرض، ولا يمكن استنتاجها من التغطية الشبكية وحدها]8[,]9[.

4 .3 .4. استقلاب الدهون والسمنة و NAFLD

يمثل اضطراب استقلاب الدهون حلقة وصل بين مقاومة الأنسولين، السمنة، الكبد الدهني، واضطراب الدهون لذلك، فإن تغطية هذا المحور تعكس صلة الشبكة بواحد من أهم الامتدادات الاستقلابية لـ . Cluster 1 ويجب تفسير هذه النتيجة كدعم لمنطق إدراج . dyslipidemiaو NAFLD داخل cluster ، لا كدليل على أن النباتات المختصرة تعالج الكبد الدهني أو تخفض الدهون]8[,]9[.

4 .3 .5. المضاعفات الوعائية والقلبية والعصبية

يسمح محور المضاعفات الوعائية والقلبية والكلوية والعصبية بربط الخلل الاستقلابي المبكر بالنتائج المزمنة طويلة المدى .فالإجهاد التأكسدي والالتهاب واضطراب الدهون يمكن أن تسهم في خلل البطانة الوعائية وتصلب الشرايين ومضاعفات السكري الدقيقة .ظهور تغطية لهذا المحور يدعم الاتساع المنظومي للشبكة، لكنه لا يثبت حماية وعائية أو عصبية للنباتات المختصرة]10[,]11[.

الجدول IV .2. تفسير المحاور الآلية الخمسة وحدود الاستنتاج

حدود التفسير	الدلالة في المناقشة	المحور
لا يثبت تحسين الحساسية للأنسولين	يدعم ارتباط الشبكة بمقاومة الأنسولين	PI3K/Akt/AMPK
لا يثبت تأثيرًا مضادًا للالتهاب	يفسر البعد الالتهابي المزمن	TNF-α/IL-6/NF-κB
لا يثبت نشاطًا مضادًا للأكسدة داخل الجسم	يربط الخلل الاستقلابي بالمضاعفات	Oxidative stress/NRF2
لا يثبت علاج NAFLD أو dyslipidemia	يربط السمنة والكبد والدهون	Lipid metabolism/NAFLD
لا يثبت حماية وعائية أو عصبية	يفسر الامتداد المزمن متعدد الأعضاء	Vascular-cardiorenal-neural

4 .4. تفسير تشبع تغطية الأمراض والوحدات

أظهرت النتائج أن العديد من النباتات المصححة غطت جميع أمراض Cluster 1 وجميع الوحدات الآلية الخمس .هذه النتيجة مهمة لأنها توضح شمول الشبكة، لكنها في الوقت نفسه تقلل القدرة التمييزية لمؤشري module coverageو disease coverage . فعندما تصل أغلب النباتات إلى 18/18 مرضًا و5/5 وحدات، يصبح من غير المنهجي الاعتماد على هذين المؤشرين وحدهما لترتيب النباتات .

لذلك، كان الانتقال إلى مؤشرات أكثر تفصيلًا ضرورة منهجية .تشمل هذه المؤشرات عدد المركبات الشبكية، عدد الجينات، كثافة الأدلة، وثبات الرتبة عبر تحليل الحساسية .وهذا يفسر لماذا لم تُبنَ القائمة المختصرة على تغطية الأمراض والوحدات فقط، بل على مزيج من مؤشرات التغطية والقوة والاستقرار .

الجدول IV .3. معنى تشبع تغطية الأمراض والوحدات

المؤشر الأكثر تمييزًا	مشكلة التفسير	المؤشر المشبع
عدد الجينات والدعم المرضي	لا يفرق جيدًا بين النباتات عند التشبع	Disease coverage = 18/18
عدد الجينات الداعمة لكل وحدة	لا يميز قوة الدعم داخل كل محور	Module coverage = 5/5
تحليل الحساسية وثبات الرتبة	قد يتأثر بالمركبات كثيرة الارتباط	حضور واسع داخل الشبكة

الشكل IV .3. تفسير التشبع

Coverage saturation
→ reduced discrimination
→ need for gene count, compound count, evidence density, rank stability

4 .5. مناقشة النباتات الأعلى تغطية بحذر

أسفرت الدراسة عن قائمة مختصرة تضم 11 نباتًا ذات تغطية شبكية واسعة .تضمنت الفئة الأساسية Green Tea، Japanese knotweed، Cherry، Nettle، Evening Primrose، Garlic، Yerba Mate، Arjunaو، Birch، Lemon Balm بينما تضمنت الفئة الموسعة Gingerو . ويجب تفسير هذه النباتات بوصفها مرشحات معلوماتية مبنية على التغطية فقط، لا بوصفها خيارات علاجية نهائية .

تقدم هذه القائمة نقطة بداية مفيدة للتحليل اللاحق، لأنها تركز على النباتات التي حافظت على حضور شبكي قوي عبر عدة مؤشرات .غير أن القيمة النهائية لأي نبات ستتوقف لاحقًا على مركباته القابلة للامتصاص، أهدافه الأكثر صلة، ملف السمية، الجرعة، والبيانات التجريبية .لذلك، ينبغي أن تبقى الصياغة العلمية محايدة" :الأعلى تغطية شبكية "بدل "الأكثر فعالية" .

الجدول IV .4. تفسير فئات القائمة المختصرة بحذر

التفسير الصحيح	النباتات	الفئة
تغطية شبكية عالية وثبات أفضل داخل النموذج	Green Tea؛ Japanese knotweed؛ Cherry؛ Nettle؛ Evening Primrose؛ Lemon Balm؛ Birch؛ Arjuna	A_core_coverage_shortlist
تغطية مهمة لكنها أقل ثباتًا أو أقل قوة من الفئة الأساسية	Garlic؛ Yerba Mate؛ Ginger	B_extended_coverage_shortlist

4 . 5 .1. دور المركبات الأكثر شمولية في تفسير التغطية النباتية

تمثل المركبات الأكثر شمولية طبقة تفسيرية مهمة بين النباتات والجينات، لأنها تساعد على فهم سبب حصول بعض النباتات على تغطية شبكية مرتفعة .فالنباتات الأعلى تغطية لا تكتسب رتبتها من اسم النبات بحد ذاته، بل من مجموعة المركبات المرتبطة بها، ومن قدرة هذه المركبات على تغطية جينات وأمراض ووحدات آلية متعددة داخل Cluster 1 .

أظهر التحليل أن Resveratrolو Myricetinو Luteolinو Kaempferolو Apigenin كانت trans-وResveratrol من بين المركبات الأكثر حضورًا داخل الشبكة .وقد تم التعامل مع Resveratrol كمدخلات مرتبطة بنفس العائلة الكيميائية لتجنب ازدواجية القراءة في الجدول التلخيصي .غير أن شمولية المركب يجب أن تُفسَّر بحذر؛ فقد تعكس تعدد أهداف حقيقيًا، لكنها قد تعكس أيضًا كثافة التوثيق في قواعد البيانات أو كثرة الدراسات المنشورة حول مركبات طبيعية بعينها .لذلك تُستعمل هذه المركبات كعناصر داعمة لتفسير التغطية النباتية، لا كترتيب دوائي نهائي .

يدعم هذا المستوى الكيميائي تفسير القائمة المختصرة، لأنه يوضح أن ترتيب النباتات لا يعتمد على مستوى النبات فقط، بل على مركبات وسيطة تغطي أهدافًا ومحاور متعددة .ويظل الانتقال من مركب شامل شبكيًا إلى مركب مرشح دوائيًا مشروطًا لاحقًا بفلترة ،تقييم السمية، ADME/ADMET molecular dynamics وربما ،docking والتحقق التجريبي .

4 . 5 .2. مقارنة نتائج الدراسة مع الأدبيات الحديثة :العناصر المتوقعة والأقل حضورًا في الأدبيات التقليدية

تتوافق نتائج هذه الدراسة مع اتجاهات حديثة في الأدبيات من خلال بروز نباتات كان ظهورها متوقعًا ضمن سياق مقاومة الأنسولين والالتهاب المزمن .

ضمن النباتات الأعلى تغطية، وهو منسجم مع دراسات حديثة حول مكملات Green Tea فقد جاء الشاي الأخضر والمؤشرات الالتهابية لدى مرضى متلازمة الأيض والاضطرابات المرتبطة بها]28[. كما أن ظهور Garlic يتوافق مع مراجعات منهجية وتحليلات تلوية حول مكونات متلازمة الأيض ،[29] بينما يدعم ظهور Yerba Mate سياقًا أدبيًا حديثًا يربطه بالتأثيرات الأيضية والمضادة للأكسدة والالتهاب]31[.

في المقابل، أظهرت القائمة نباتات أقل حضورًا في الأدبيات التقليدية لمقاومة الأنسولين، مثل Lemon Balmو Birchو Evening Primroseو Arjuna . ولا يعني ذلك أنها نباتات علاجية جديدة، بل إنها أظهرت حضورًا شبكيًا يستحق التحليل اللاحق .

من زاوية Evening Primroseمن زاوية المحور الوعائي-القلبي]32[، و Arjuna يمكن تفسير من زاوية الإشارات المضادة للأكسدة والالتهاب Lemon Balmالأحماض الدهنية والالتهاب]30[، و Cherry مع حضور عصبي-سلوكي أو قلبي-استقلابي محتمل بحسب نوع المستخلص]34 .[أما فيمكن ربط ظهوره جزئيًا بالأدبيات الخاصة بالأنثوسيانينات ومكونات متلازمة الأيض]33[.

على مستوى المركبات، كان ظهور Apigenin Resveratrolو Luteolinو Kaempferolو Curcuminو ضمن المركبات الأكثر شمولية متوقعًا، لأنها مركبات طبيعية متعددة الأهداف وواسعة التوثيق في قواعد بيانات النشاط الحيوي .

غير أن هذا الظهور يجب تفسيره في ضوء تحيز التوثيق؛ فالمركبات الأكثر دراسة قد تمتلك عددًا أكبر من الروابط المسجلة، مما يرفع حضورها الشبكي دون أن يعني بالضرورة تفوقًا بيولوجيًا مطلقًا .لذلك تكمن قيمة الدراسة في الجمع بين تأكيد نباتات ومركبات متوقعة، وإبراز فرضيات نباتية أقل تقليدية، مع الحفاظ على تفسيرها كمرشحات شبكية فقط .

الجدول IV .4B. المقارنة التفسيرية بين العناصر المتوقعة والعناصر الأقل توقعًا

قراءة تفسيرية	أمثلة من نتائج الدراسة	الفئة
توافق مع أدبيات الاستقلاب، الالتهاب، البوليفينولات، ومتلازمة الأيض	Green Tea؛ Garlic؛ Ginger؛ Japanese knotweed	متوقعة من الأدبيات
مركبات متعددة الأهداف لكنها شديدة التوثيق، لذلك تحتاج قراءة حذرة	Apigenin؛ Kaempferol؛ Luteolin؛ Resveratrol؛ Curcumin	مركبات متوقعة
تستحق التحليل اللاحق لأنها أظهرت حضورًا شبكيًا رغم أنها أقل	Lemon Balm؛ Birch؛ Evening Primrose؛	أقل توقعًا/فرضيات شبكية

مركزية في أدبيات مقاومة الأنسولين المباشرة	Arjuna؛ Yerba Mate؛ Cherry	

4 .6. قيمة تحليل الحساسية وثبات الرتبة

يعد تحليل الحساسية خطوة مهمة لأنه يختبر مدى اعتماد ترتيب النباتات على اختيار الأوزان .فإذا بقي النبات في مراتب عالية عبر سيناريوهات مختلفة، فإن ذلك يدل على ثبات نسبي في التغطية داخل النموذج .أما النبات الذي يظهر قويًا في سيناريو واحد فقط، فيحتاج إلى تفسير أكثر حذرًا .

في هذه الدراسة، ساعدت سيناريوهات الأوزان الخمسة على منع الاعتماد على نتيجة واحدة قد تكون متحيزة لمؤشر معين .وبذلك أصبح ثبات الرتبة عنصرًا مكملاً للتغطية، لأنه يختبر استقرار التفسير وليس مجرد اتساعه .ومع ذلك، فإن ثبات الرتبة لا يساوي الفعالية العلاجية، بل يعني فقط أن النبات مستقر داخل نموذج التغطية الشبكية .

الجدول IV .5. قيمة سيناريوهات تحليل الحساسية في المناقشة

قيمته التفسيرية	ما يختبره	سيناريو التحليل
خط أساس للمقارنة	قراءة عامة للتغطية	balanced
اختبار المحاور البيولوجية	أهمية الوحدات الآلية	module-heavy
اختبار اتساع المرض	شمول الأمراض	disease-heavy
تمييز النباتات ذات أهداف أكثر	عمق التغطية الجينية	gene-heavy
تقليل الاعتماد على المرض والوحدات فقط	الدعم الكيميائي وكثافة الأدلة	compound-evidence-heavy

الشكل IV .4. دور تحليل الحساسية

Single ranking
→ multiple weighting scenarios
→ compare plant ranks
→ identify stable coverage candidates

4 .7. قوة الدراسة

تتمثل قوة الدراسة في تصميمها المرحلي الصارم، حيث لم تُبنَ الشبكة مباشرة من بيانات خام، بل مرت عبر تنظيف وتطبيع، سجل مركبات، جلب نشاطات حيوية، فلترة أهداف بشرية، توحيد رموز جينية، ثم إدخال ربط الأمراض قبل بناء الشبكة .هذا التسلسل يقلل من الضجيج ويجعل الشبكة أكثر ارتباطًا بسياق Cluster 1 .

كما أن استعمال qc_summary.jsonو audit وملفات Stage-wise QC يعزز قابلية التتبع ،وإعادة الإنتاج .إضافة إلى ذلك فإن تصحيح الإسقاط النباتي على مستوى plant_matchkey ساعد على تجنب تضخيم عدد النباتات، بينما وفر تحليل الحساسية أداة لتقييم ثبات الترتيب بدل الاعتماد على درجة واحدة .

الجدول IV .6. نقاط القوة المنهجية في دراسة Cluster 1

أهميتها	نقطة القوة
تقليل الضوضاء والتكرارات	تنظيف مبكر للبيانات
Cluster 1 زيادة خصوصية الشبكة لسياق	Disease-informed filtering قبل بناء الشبكة
خفض التضخيم الشبكي	promiscuousو broad targets تقليل أثر compounds
منع تضخيم النباتات	plant_matchkey تصحيح
اختبار ثبات ترتيب النباتات	تحليل الحساسية
رفع قابلية التتبع وإعادة الإنتاج	auditو QC ملفات

4 .8. حدود الدراسة

رغم قوة التصميم، تبقى الدراسة محدودة بطبيعتها الحسابية واعتمادها على قواعد البيانات .فالمركبات أو الجينات الأكثر دراسة قد تظهر بروابط أكثر، وقد يؤدي ذلك إلى تحيز في التغطية .كما أن العلاقة لا تثبت السببية، بل توفر مسارًا معلوماتيًا لتوليد فرضيات Plant-Compound-Gene-Disease .

استُعمل لتعزيز (association score ≥ 0.05) الموسع Open Targets كما أن حد الحساسية لا للتأكيد الصارم .لذلك ينبغي في الأعمال اللاحقة اختبار عتبات أعلى مثل 0.1 أو 0.2 ومقارنة أثرها على عدد الجينات، الحواف، تغطية الأمراض، وترتيب النباتات، حتى يُفصل أثر حساسية الاسترجاع عن خصوصية الشبكة.

حيث حُلّ Stage 3، كان محدودًا نسبيًا في ChEMBL يُضاف إلى ذلك أن معدل حل المركبات في من أصل 3,047 مركبًا .وبذلك فإن الشبكة الأساسية اعتمدت على المركبات التي أمكن 1,064 ربطها بمعرفات ونشاطات حيوية قابلة للتتبع، بينما بقيت مركبات أخرى خارج التحليل بسبب الغموض أو غياب المطابقة الواضحة .هذا الحد قد يؤثر في تمثيلية التنوع الكيميائي للنباتات، خصوصًا إذا كانت المركبات غير المحلولة تشمل مشتقات نباتية أو أسماء مرادفة غير مفهرسة بوضوح .

أهم حدود الدراسة أنها لم تتضمن في هذه المرحلة molecular docking، ADME/ADMET، dynamics تقييم السمية، الجرعة، أو التحقق التجريبي .ولذلك لا تسمح النتائج الحالية بتقديم توصيات علاجية أو ترتيب سريري للنباتات .كما أن اسم النبات في البيانات لا يحدد دائمًا الجزء النباتي أو طريقة الاستخلاص أو تركيز المركبات .

الجدول IV .7. حدود الدراسة وتأثيرها على تفسير النتائج

ما يلزم لاحقًا	أثره على التفسير	الحد
تحديث ومراجعة مصادر البيانات	احتمال تحيز نحو المركبات والجينات الأكثر دراسة	الاعتماد على قواعد البيانات
فلترة خصائص دوائية لاحقة	لا يمكن الحكم على القابلية الدوائية	غياب ADME/ADMET
تحقق بنيوي للأهداف المختارة	لا توجد مقارنة بنيوية للارتباط	غياب docking/MD
مراجعة أمان وجرعة	لا يمكن تقديم توصية استعمال	غياب السمية والجرعة
اختبارات in vitro/in vivo	لا تثبت السببية أو الفعالية	غياب التحقق التجريبي
الاعتماد على الجينات، المركبات، وثبات الرتبة	ضعف القدرة التمييزية لبعض المؤشرات	تشبع disease/module coverage
تحسين المرادفات والاستعانة بقواعد إضافية	قد يحد من تمثيلية المركبات الأصلية	معدل حل المركبات في ChEMBL

الشكل IV .5. حدود الانتقال إلى التقييم العلاجي

Network coverage
→ Coverage-only shortlist
→ ADME/ADMET
→ docking / molecular dynamics
→ toxicity and dose
→ experimental validation

4 .9. الاتجاهات المستقبلية

تمثل نتائج هذه الدراسة نقطة بداية لمراحل أكثر انتقائية .وتبدأ الخطوة المنطقية التالية بفلترة المركبات المرتبطة بالنباتات المختصرة عبر ADME/ADMET ، ثم اختيار عدد محدود من المركبات والأهداف الأكثر تمثيلًا لإجراء docking .

بعد ذلك يمكن استعمال للأزواج الأكثر وعدًا، ثم تقييم السمية والجرعة molecular dynamics والجزء النباتي وطريقة الاستخلاص قبل أي تحقق تجريبي .

ومن المفيد لاحقًا إجراء تحليل تداخل المركبات بين النباتات المختصرة .يهدف هذا التحليل إلى معرفة ما إذا كانت القائمة تمثل تنوعًا كيميائيًا حقيقيًا أم تغطية متقاربة مدفوعة بمركبات مشتركة مثل .Gallic acidو Caffeic acidو Kaempferolو Apigenin وسيساعد ذلك على اختيار نباتات أكثر تكاملًا بدل اختيار نباتات متقاربة كيميائيًا فقط ينبغي أيضًا دعم الشبكة مستقبلًا بتحليل طوبولوجي. أكثر تفصيلًا، مثل توزيع الدرجة، مؤشرات المركزية، وقياس العقد الجسرية بين الوحدات الآلية .

كما يمكن تنفيذ تحليل إثراء للجينات الشبكية، وبناء شبكة تفاعل بروتين-بروتين عبر GO/KEGG hub genes ثم مقارنة ،BioGRID أو STRING .الناتجة مع الأهداف المغطاة بالمركبات

لا تُعرض هذه التحليلات في النسخة الحالية لأنها لم تُنفذ كمرحلة مستقلة، لكنها تمثل امتدادًا منطقيًا للتحقق من البنية الشبكية .

كما يمكن مستقبلًا مقارنة نتائج Cluster 1 مع clusters أخرى لمعرفة النباتات أو الجينات أو المحاور المشتركة بين المجموعات المرضية .هذا قد يساعد على بناء خريطة أوسع للأمراض المزمنة متعددة المحاور، مع الحفاظ على الفصل بين التغطية الشبكية والترشيح العلاجي النهائي .

الجدول IV .8. الاتجاهات المستقبلية المقترحة بعد تحليل Cluster 1

الغرض	المرحلة المستقبلية
تحديد المركبات ذات قابلية دوائية أولية أفضل	ADME/ADMET filtering
اختيار أهداف مركزية وغير عامة بشكل مفرط	Target prioritization
اختبار الارتباط البنيوي الأولي	Molecular docking
تقييم ثبات الأزواج المختارة	Molecular dynamics
دعم السلامة قبل أي تفسير تطبيقي	Toxicity and dose review
تحويل الفرضيات الشبكية إلى أدلة بيولوجية	Experimental validation
فهم التشابه والاختلاف بين المجموعات المرضية	Cross-cluster comparison
اختبار ما إذا كانت الجينات الشبكية مثرية إحصائيًا في مسارات الأنسولين والالتهاب والإجهاد التأكسدي	GO/KEGG enrichment
والعقد الجسرية عبر hub genes تحديد ومؤشرات المركزية STRING/BioGRID	PPI and centrality analysis
قياس التشابه الكيميائي بين النباتات المختصرة وتجنب اختيار نباتات متقاربة جدًا في المركبات	Compound overlap analysis

4 .10. خلاصة المناقشة

توضح المناقشة أن نتائج Cluster 1 تدعم وجود نباتات ذات تغطية شبكية واسعة لمحاور مقاومة الأنسولين والالتهاب المزمن، لكنها في الوقت نفسه تؤكد أن هذه التغطية لا تكفي لاستخلاص أولوية علاجية نهائية .

فقد أظهر التحليل تشبعًا في تغطية الأمراض والوحدات، مما جعل التفسير يعتمد على مؤشرات أكثر تمييزًا مثل عدد المركبات، عدد الجينات، كثافة الأدلة، وثبات الرتبة .كما أبرزت المناقشة أهمية الفلترة plant_matchkey الموجهة بالمرض وتصحيح وتحليل الحساسية في تقليل التضخيم الشبكي .

وبناءً على ذلك، تمثل القائمة المختصرة مرحلة ترشيح معلوماتي مبكر، وليست توصية علاجية أو سريرية .

5 . الخاتمة العامة

هدفت هذه الدراسة إلى تحليل Cluster 1: Insulin Resistance & Chronic Inflammation باستعمال مقاربة Network Medicineو Network Pharmacology ، من أجل فهم العلاقات المحتملة بين النباتات الطبية، مركباتها الطبيعية، الأهداف الجينية، الأمراض المرتبطة بمقاومة الأنسولين والالتهاب المزمن، والوحدات الآلية المشتركة .وقد انطلقت الدراسة من لا تمثل كيانات منفصلة تمامًا، بل شبكة مرضية cluster فرضية منهجية مفادها أن أمراض هذا متعددة المحاور تتداخل فيها إشارات الأنسولين، الالتهاب منخفض الدرجة، الإجهاد التأكسدي، اضطراب الدهون، والمضاعفات الوعائية والقلبية والكلوية والعصبية]1[-]4[.

اعتمد العمل على سير تحليلي مرحلي صارم بدأ بتنظيف بيانات النبات-المركب-المرض، ثم توحيد أسماء النباتات والمركبات، وبناء سجل المركبات، وجلب النشاطات الحيوية من ChEMBL وتحديد ، الأهداف البشرية المراجعة، وتوحيد الرموز الجينية، ثم إدخال ربط الأمراض باستعمال Open Targets .قبل بناء الشبكة وقد شكّل إدخال disease-informed filtering قبل بناء شبكة Compound-Gene-Disease نقطة قوة منهجية، لأنه سمح بتقليل الروابط العامة غير المرتبطة بسياق أمراض Cluster 1 .

،أظهرت النتائج أن سير العمل نجح في بناء شبكة متعددة الطبقات تربط المركبات بالجينات والأمراض ثم إسقاط هذه الشبكة على مستوى النباتات .كما أظهرت مرحلة تحليل الوحدات الآلية أن الشبكة غطت المحاور الخمسة المعتمدة في الدراسة، وهي :محور إشارات الأنسولين و PI3K/Akt/AMPK ، محور الالتهاب المزمن TNF-α/IL-6/NF-κB محور الإجهاد التأكسدي، محور استقلاب الدهون ، والسمنة و NAFLD ، ومحور المضاعفات الوعائية والقلبية والكلوية والعصبية .

على مستوى النباتات، أسفر تحليل التغطية والحساسية عن تحديد قائمة مختصرة تضم 11 نباتًا ذات تغطية شبكية واسعة، منها 8 نباتات ضمن الفئة الأساسية و3 نباتات ضمن الفئة الموسعة .ضمت الفئة الأساسية Green Tea، Japanese knotweed، Cherry، Nettle، Evening Primrose، Lemon Balm، Birch، وArjuna، Garlic، بينما ضمت الفئة الموسعة Yerba Mate، وGinger. وتمثل هذه القائمة المختصرة المبنية على التغطية الشبكية وثبات الرتبة مرحلة ترشيح معلوماتي، ولا تمثل ترتيبًا علاجيًا نهائيًا .

تكمن القيمة العلمية لهذه الدراسة في أنها لا تقدم ادعاءً علاجيًا مباشرًا، بل تقدم إطارًا منظمًا لتوليد فرضيات قابلة للتحقق .فقد ساعدت المقاربة الشبكية على تحديد النباتات التي تمتلك حضورًا معلوماتيًا واسعًا عبر المركبات والجينات والأمراض والوحدات الآلية، مع الحفاظ على التمييز بين therapeutic prioritization وnetwork/systemic coverage .

ورغم قوة التصميم المرحلي، تبقى الدراسة محدودة بكونها لم تتضمن في هذه المرحلة تحليل ADME/ADMET ،أو تقييم السمية ،molecular dynamics أو ،molecular docking أو ، أو الجرعة، أو التحقق التجريبي .لذلك ينبغي التعامل مع النباتات المختصرة بوصفها مرشحات

بناءً على ذلك، يمكن القول إن هذه الدراسة نجحت في بناء إطار شبكي قابل للتتبع لتحليل النباتات والمركبات المرتبطة بمحاور مقاومة الأنسولين والالتهاب المزمن .وتوفر النتائج أساسًا مناسبًا لمراحل مستقبلية أكثر انتقائية، تشمل فلترة ،اختيار المركبات والأهداف الأكثر تمثيلًا ،ADME/ADMET ،docking إجراء تقييم السمية والجرعة، ثم التحقق التجريبي .

الرسالة النهائية للدراسة .Box V.1
شبكة مرضية استقلابية-التهابية = Cluster 1
Compound-Gene-Disease بناء شبكة ←
تحليل المحاور الآلية الخمسة ←
إسقاط النتائج على مستوى النباتات ←
نباتًا ضمن القائمة المختصرة المبنية على التغطية الشبكية 11 ←
ADME/ADMET + docking + toxicity + لا توجد أولوية علاجية نهائية دون ← validation

قائمة المراجع

قائمة المراجع — Cluster 1

Insulin Resistance & Chronic Inflammation

A. المراجع العلمية المنشورة بنمط IEEE

[1] G. S. Hotamisligil, “Inflammation and metabolic disorders,” Nature, vol. 444, pp. 860–867, 2006.

[2] M. C. Petersen and G. I. Shulman, “Mechanisms of insulin action and insulin resistance,” Physiological Reviews, vol. 98, no. 4, pp. 2133–2223, 2018.

[3] R. A. DeFronzo, “From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus,” Diabetes, vol. 58, no. 4, pp. 773–795, 2009.

[4] S. E. Shoelson, J. Lee, and A. B. Goldfine, “Inflammation and insulin resistance,” Journal of Clinical Investigation, vol. 116, no. 7, pp. 1793–1801, 2006.

[5] C. de Luca and J. M. Olefsky, “Inflammation and insulin resistance,” FEBS Letters, vol. 582, no. 1, pp. 97–105, 2008.

[6] R. G. Baker, M. S. Hayden, and S. Ghosh, “NF-κB, inflammation, and metabolic disease,” Cell Metabolism, vol. 13, no. 1, pp. 11–22, 2011.

[7] N. B. Ruderman, D. Carling, M. Prentki, and J. M. Cacicedo, “AMPK, insulin resistance, and the metabolic syndrome,” Journal of Clinical Investigation, vol. 123, no. 7, pp. 2764–2772, 2013.

[8] J. L. Rains and S. K. Jain, “Oxidative stress, insulin signaling, and diabetes,” Free Radical Biology and Medicine, vol. 50, no. 5, pp. 567–575, 2011.

[9] M. Dodson et al., “NRF2 and diabetes: The good, the bad, and the complex,” Diabetes, vol. 71, no. 12, pp. 2463–2471, 2022.

[10] C. D. Byrne and G. Targher, “NAFLD: A multisystem disease,” Journal of Hepatology, vol. 62, no. 1, pp. S47–S64, 2015.

[11] H. Tilg and A. R. Moschen, “Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis,” Hepatology, vol. 52, no. 5, pp. 1836–1846, 2010.

[12] P. Libby, “Inflammation in atherosclerosis,” Nature, vol. 420, pp. 868–874, 2002.

[13] A.-L. Barabási and Z. N. Oltvai, “Network biology: understanding the cell’s functional organization,” Nature Reviews Genetics, vol. 5, pp. 101–113, 2004.

[14] K.-I. Goh et al., “The human disease network,” Proceedings of the National Academy of Sciences, vol. 104, no. 21, pp. 8685–8690, 2007.

[15] A.-L. Barabási, N. Gulbahce, and J. Loscalzo, “Network medicine: a network-based approach to human disease,” Nature Reviews Genetics, vol. 12, pp. 56–68, 2011.

[16] J. Loscalzo and A.-L. Barabási, “Systems biology and the future of medicine,” Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine, vol. 3, no. 6, pp. 619–627, 2011.

[17] J. Menche et al., “Uncovering disease-disease relationships through the incomplete interactome,” Science, vol. 347, no. 6224, 2015.

[18] M. E. J. Newman, Networks: An Introduction. Oxford, U.K.: Oxford University Press, 2010.

[19] A. L. Hopkins, “Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery,” Nature Chemical Biology, vol. 4, no. 11, pp. 682–690, 2008.

[20] S. Li and B. Zhang, “Traditional Chinese medicine network pharmacology: theory, methodology and application,” Chinese Journal of Natural Medicines, vol. 11, no. 2, pp. 110–120, 2013.

[21] H. Wagner and G. Ulrich-Merzenich, “Synergy research: approaching a new generation of phytopharmaceuticals,” Phytomedicine, vol. 16, no. 2–3, pp. 97–110, 2009.

[22] C. A. Lipinski, “Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution,” Drug Discovery Today: Technologies, vol. 1, no. 4, pp. 337–341, 2004.

[23] G. M. Morris and M. Lim-Wilby, “Molecular docking,” in Molecular Modeling of Proteins, Methods in Molecular Biology, vol. 443, Humana Press, 2008, pp. 365–382.

[24] B. Zdrazil et al., “The ChEMBL Database in 2023: a drug discovery platform spanning multiple bioactivity data types and time periods,” Nucleic Acids Research, vol. 52, no. D1, pp. D1180–D1192, 2024.

[25] The UniProt Consortium, “UniProt: the Universal Protein Knowledgebase in 2025,” Nucleic Acids Research, vol. 53, no. D1, pp. D609–D617, 2025.

[26] P. W. Harrison et al., “The next-generation Open Targets Platform: reimagined, redesigned, rebuilt,” Nucleic Acids Research, vol. 51, no. D1, pp. D1353–D1359, 2023.

[27] A. Buniello et al., “Open Targets Platform: facilitating therapeutic hypotheses building in drug discovery,” Nucleic Acids Research, vol. 53, no. D1, pp. D1467–D1475, 2025.

[28] F. S. de Oliveira Assis et al., “Effect of green tea supplementation on inflammatory markers among patients with metabolic syndrome and related disorders: A systematic review and meta-analysis,” Preventive Nutrition and Food Science, vol. 29, no. 2, pp. 106–117, 2024.

[29] S. Varade et al., “Effect of garlic on the components of metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials,” Journal of Ethnopharmacology, vol. 318, pt. B, p. 116960, 2024.

[30] M. Sharifi et al., “The effect of Oenothera biennis (evening primrose) oil on inflammatory diseases: A systematic review of clinical trials,” BMC Complementary Medicine and Therapies, vol. 24, article 89, 2024.

[31] M. F. B. José et al., “Physiological effects of yerba maté (Ilex paraguariensis): A systematic review,” Nutrition Reviews, vol. 81, no. 9, pp. 1163–1179, 2023.

[32] P. Ramesh and A. Palaniappan, “Terminalia arjuna, a cardioprotective herbal medicine: Relevancy in the modern era of pharmaceuticals and green nanomedicine—A review,” Pharmaceuticals, vol. 16, no. 1, article 126, 2023.

[33] M. Godyla-Jablonski et al., “Effects of anthocyanins on components of metabolic syndrome—A review,” Nutrients, vol. 16, no. 8, article 1103, 2024.

[34] I. M. Mathews et al., “Clinical efficacy and tolerability of lemon balm (Melissa officinalis L.) in psychological well-being: A review,” Nutrients, vol. 16, no. 20, article 3545, 2024.

B. المراجع الداخلية لسير العمل وملفات QC

[C1-S1] Stage 1 QC summary, Intake & Preflight, Cluster 1: Insulin Resistance & Chronic Inflammation, 2026.

[C1-S2] Stage 2 QC summary, Compound Registry, Risk Stratification & Query Planning, Cluster 1, 2026.

[C1-S3] Stage 3 QC summary, ChEMBL Compound Resolution & Cache-Based Resume, Cluster 1, 2026.

[C1-S4] Stage 4 QC summary, ChEMBL Bioactivity Retrieval & Early Activity QC, Cluster 1, 2026.

[C1-S5] Stage 5 QC summary, Target Retrieval, Human Protein Filtering & Early Broad-Target Control, Cluster 1, 2026.

[C1-S6] Stage 6 QC summary, Activity Standardization, Potency Filtering & Evidence Consolidation, Cluster 1, 2026.

[C1-S7] Stage 7 QC summary, Disease-Informed Target Filtering & Compound–Target Network Prebuild, Cluster 1, 2026.

[C1-S8] Stage 8 QC summary, Core Network Construction & Topological QC, Cluster 1, 2026.

[C1-S9] Stage 9 QC summary, Mechanistic Module Annotation & Cluster 1 Coverage Analysis, Cluster 1, 2026.

[C1-S10B] Stage 10B QC summary, Plant Matchkey Consolidation QC, Cluster 1, 2026.

[C1-S11] Stage 11 QC summary, Plant-Level Coverage Scoring & Sensitivity Analysis, Cluster 1, 2026.

[C1-S11B] Stage 11B QC summary, Controlled Interpretation & Coverage-Only Shortlist, Cluster 1, 2026.

[C1-S12] Stage 12 QC summary, Candidate Evidence Package & Thesis-Ready Results Tables, Cluster 1, 2026.

[C1-S15] Stage 15 QC summary, Optional Figure Generation & Final Appendix Packaging, Cluster 1, 2026.

[C1-S16] Stage 16 QC summary, Final Audit Summary & Reproducibility Lock, Cluster 1, 2026.

[C1-S17] Stage 17 QC summary, Final Closure Summary & Master Thesis Delivery Map, Cluster 1, 2026.

قائمة الملحقات

الملحقات النهائية

يتضمن هذا الجزء ملخصات ضبط الجودة، القائمة المختصرة للنباتات، أدلة التغطية، الأشكال النهائية، حدود الادعاءات، وفهرس ملفات الملحق.

فهرس الملحقات

المحتوى الرئيسي	العنوان	الملحق
حالات ضبط الجودة والمقاييس الرئيسية للمراحل	QC summaries and workflow audit	Appendix A
القائمة المختصرة النهائية ومؤشرات التغطية	Coverage-only shortlisted plants	Appendix B
ملخص أدلة المركبات الداعمة للنباتات المختصرة	Plant-compound evidence summary	Appendix C
ملخص أدلة الجينات والأهداف البشرية	Plant-gene evidence summary	Appendix D
تغطية الأمراض والوحدات الآلية	Disease and mechanistic module evidence	Appendix E
الأشكال النهائية الناتجة من Stage 15	Final figures package	Appendix F
فهرس الجداول والملفات النهائية	Final tables and delivery files	Appendix G
العبارات المسموحة والممنوعة في التفسير	Claim boundary checklist	Appendix H

Appendix A. QC summaries and workflow audit

يوثق هذا الملحق حالة ضبط الجودة لمراحل سير العمل. يبين الجدول التالي آخر ملفات QC المتاحة لكل مرحلة، مع حالة المرحلة وملاحظات مختصرة. وجود حالة WARN في Stage 3 لا يمنع اعتماد السير لأنه مرتبط بانخفاض/تعذر بعض عمليات حل المركبات، بينما استمرت المراحل اللاحقة وفق المخرجات المقبولة والموثقة.

المرحلة	QC	وقت التشغيل	ملخص
Stage 1: Intake & Preflight	PASS	30-04-2026 22:29:16	accepted rows=27050; diseases=18
Stage 2: Compound Registry, Risk & Stratification Query Planning	PASS	30-04-2026 22:43:16	compound registry=3049; plants=84
Stage 3: ChEMBL Compound & Resolution Cache-Based Resume	WARN	01-05-2026 09:12:08	resolved=1064; rate=0.349196

Stage 4: ChEMBL Bioactivity Retrieval & Early Activity QC	PASS	01-05-2026 12:16:30	;raw activities=116089 molecules=787
Stage 5: Target Retrieval, Human & Protein Filtering Early Broad-Target Control	PASS	01-05-2026 15:24:31	accepted human reviewed components=870
Stage 6: Activity ,Standardization Potency Filtering Evidence & Consolidation	PASS	01-05-2026 15:29:55	;accepted edges=3171 expanded=4418
Stage 7: Disease-Informed Target & Filtering –Compound Target Network Prebuild	PASS	01-05-2026 15:39:47	mapped diseases=18; pre-network edges=5875
Stage 8: Core Network & Construction Topological QC	PASS	01-05-2026 15:52:46	nodes=1038; edges=5875
:Stage 9 Mechanistic Module & Annotation Cluster 1 Coverage Analysis	PASS	01-05-2026 15:55:55	modules=5/5
Stage 10: Plant-& Level Projection –Plant –Compound Gene–Disease Integration	PASS	01-05-2026 16:00:13	plants with network support=84; plant-gene edges=23725; diseases=18; modules=5
Stage 10B: Plant Matchkey Consolidation QC	PASS	01-05-2026 16:12:13	corrected unique plants=84; diseases=18/18; modules=5/5

Stage 11: Plant-Level Coverage & Scoring Sensitivity Analysis	PASS	01-05-2026 16:14:47	plants=84; scenarios=5; mean top10 Jaccard=0.762937
:Stage 11B Controlled & Interpretation Coverage-Only Shortlist	PASS	01-05-2026 16:16:57	shortlist=11; core=8; extended=3; rank-sensitive=0
:Stage 12 Candidate Evidence & Package Thesis-Ready Results Tables	PASS	01-05-2026 16:20:05	evidence package=11; compound rows=1650; gene rows=3146; disease rows=198; module rows=66
Stage 13: Results ,Synthesis Tables-Figures & Selection Discussion Boundaries	PASS	01-05-2026 16:22:46	candidates=11; tables=6; figures=5; disease/modules saturated
Stage 14: Final & Results Discussion Drafting for Thesis	PASS	01-05-2026 16:25:39	candidates=11; core=8; extended=3; draft package generated
:Stage 15 Optional Figure & Generation Final Appendix Packaging	PASS	01-05-2026 16:33:03	figures=10; packaged tables=4; reports=5; ZIP generated
Stage 16: Final & Audit Summary Reproducibility Lock	PASS	01-05-2026 16:51:01	QC files=18; latest PASS=16; WARN=1; FAIL=0; missing stages=0
Stage 17: Final Closure Summary Master Thesis & Delivery Map	PASS	01-05-2026 16:55:51	READY_FOR_THESIS_USE; delivery manifest rows=14; candidate count=11

A.2. المؤشرات الأساسية المعتمدة

المصدر المرحلي	القيمة	المؤشر
Stage 1	27,050	الصفوف المقبولة بعد التنظيف
Stage 1/10B	84	النباتات المقبولة بعد التطبيع
Stage 2	3,049	المركبات المقبولة بعد التطبيع
Stage 3	1,064	المركبات المحلولة في ChEMBL
Stage 4	116,089	صفوف النشاط الحيوي الخام
Stage 5	870	الأهداف البشرية المراجعة المقبولة
Stage 6	3,171	روابط Compound-Target المقبولة
Stage 7/8	18/18	الأمراض المربوطة
Stage 8	1,038	عقد الشبكة الأساسية
Stage 8	5,875	حواف الشبكة الأساسية
Stage 9	5/5	الوحدات الآلية المغطاة
Stage 11B/12	11	النباتات المختصرة
Stage 12	66 / 198 / 3,146 / 1,650	أدلة المركبات/الجينات/الأمراض/الوحدات

Appendix B. Coverage-only shortlisted plants

يعرض هذا الملحق القائمة المختصرة النهائية للنباتات ذات التغطية الشبكية. هذه القائمة لا تمثل ترتيبًا علاجيًا، بل تمثل ترتيبًا معلوماتيًا مبنيًا على mean sensitivity score وثبات الرتبة ومؤشرات التغطية.

الرتبة	النبات الشائع	الاسم العلمي	فئة القائمة	متوسط درجة الحساسية	ثبات الرتبة
1	Green Tea	*Camellia sinensis*	A_core_coverage_shortlist	0.979	highly_stable_top10
2	Japanese knotweed	*Reynoutria japonica / Polygonum cuspidatum*	A_core_coverage_shortlist	0.948	highly_stable_top10
3	Cherry	*Prunus spp.*	A_core_coverage_shortlist	0.933	highly_stable_top10
4	Nettle	*Urtica dioica*	A_core_coverage_shortlist	0.931	highly_stable_top10
5	Evening Primrose	*Oenothera biennis*	A_core_coverage_shortlist	0.929	highly_stable_top10
6	Lemon Balm	*Melissa officinalis*	A_core_coverage_shortlist	0.923	highly_stable_top10

7	Birch	*Betula spp.*	A_core_coverage_shortlist	0.916	highly_stable_top10
8	Arjuna	*Terminalia arjuna*	A_core_coverage_shortlist	0.912	stable_high_coverage
9	Garlic	*Allium sativum*	B_extended_coverage_shortlist	0.912	moderately_stable
10	Yerba Mate	*Ilex paraguariensis*	B_extended_coverage_shortlist	0.906	moderately_stable
11	Ginger	*Zingiber officinale*	B_extended_coverage_shortlist	0.906	moderately_stable

B.2. أبعاد التغطية للنباتات المختصرة

النبات الشائع / الاسم العلمي	المركبات	الجينات	الأمراض	الوحدات	Top-10 scenarios
Green Tea Camellia sinensis	77	284	18	5	5
Japanese knotweed Reynoutria japonica / Polygonum cuspidatum	63	297	18	5	5
Cherry Prunus spp.	71	310	18	5	5
Nettle Urtica dioica	69	311	18	5	5
Evening Primrose Oenothera biennis	78	289	18	5	5
Lemon Balm Melissa officinalis	78	286	18	5	5
Birch Betula spp.	71	291	18	5	5
Arjuna Terminalia arjuna	63	295	18	5	4
Garlic Allium sativum	76	240	18	5	4

Yerba Mate Ilex paraguariensis	69	286	18	5	2
Ginger Zingiber officinale	68	257	18	5	3

Appendix C. Plant-compound evidence summary

يوثق هذا الملحق ملخص أدلة المركبات للنباتات المختصرة. الجداول التفصيلية الكاملة لأدلة Plant-Compound تُحفظ عادة ضمن مخرجات Stage 12، بينما يبين الجدول التالي عدد المركبات الشبكية الداعمة لكل نبات في النسخة المعتمدة للملحق.

النبات الشائع /الاسم العلمي	عدد المركبات الشبكية	وسم التفسير
Green Tea Camellia sinensis	77	قوي شبكيًا ضمن حدود التغطية
Japanese knotweed Reynoutria japonica / Polygonum cuspidatum	63	قوي شبكيًا ضمن حدود التغطية
Cherry Prunus spp.	71	قوي شبكيًا ضمن حدود التغطية
Nettle Urtica dioica	69	قوي شبكيًا ضمن حدود التغطية
Evening Primrose Oenothera biennis	78	قوي شبكيًا ضمن حدود التغطية
Lemon Balm Melissa officinalis	78	قوي شبكيًا ضمن حدود التغطية
Birch Betula spp.	71	قوي شبكيًا ضمن حدود التغطية
Arjuna Terminalia arjuna	63	قوي شبكيًا ضمن حدود التغطية
Garlic Allium sativum	76	واسع التغطية مع أولوية تفسيرية ثانوية
Yerba Mate Ilex paraguariensis	69	واسع التغطية مع أولوية تفسيرية ثانوية
Ginger Zingiber officinale	68	واسع التغطية مع أولوية تفسيرية ثانوية

Appendix D. Plant-gene evidence summary

يوثق هذا الملحق ملخص أدلة الجينات والأهداف البشرية المرتبطة بالنباتات المختصرة عبر مركباتها. عدد الجينات يعكس اتساع التغطية البيولوجية داخل الشبكة ولا يمثل إثباتًا للتأثير داخل الجسم.

النبات الشائع /الاسم العلمي	عدد الجينات	عدد المركبات	عدد الأمراض	عدد الوحدات
Green Tea Camellia sinensis	284	77	18	5
Japanese knotweed Reynoutria japonica / Polygonum cuspidatum	297	63	18	5
Cherry Prunus spp.	310	71	18	5
Nettle Urtica dioica	311	69	18	5
Evening Primrose Oenothera biennis	289	78	18	5
Lemon Balm Melissa officinalis	286	78	18	5
Birch Betula spp.	291	71	18	5
Arjuna Terminalia arjuna	295	63	18	5
Garlic Allium sativum	240	76	18	5
Yerba Mate Ilex paraguariensis	286	69	18	5
Ginger Zingiber officinale	257	68	18	5

Appendix E. Disease and mechanistic module evidence

يعرض هذا الملحق تغطية الأمراض والوحدات الآلية لدى النباتات المختصرة. جميع النباتات المختصرة غطت 18/18 مرضًا و5/5 وحدات آلية؛ لذلك يجب تفسير الفرق بين النباتات عبر كثافة الأدلة، عدد الجينات، وعدد المركبات، وليس عبر عدد الأمراض أو الوحدات وحده.

النبات الشائع /الاسم العلمي	تغطية الأمراض	تغطية الوحدات	ثبات الرتبة
Green Tea Camellia sinensis	18/18	5/5	highly_stable_top10
Japanese knotweed Reynoutria japonica / Polygonum cuspidatum	18/18	5/5	highly_stable_top10
Cherry Prunus spp.	18/18	5/5	highly_stable_top10
Nettle Urtica dioica	18/18	5/5	highly_stable_top10
Evening Primrose Oenothera biennis	18/18	5/5	highly_stable_top10
Lemon Balm Melissa officinalis	18/18	5/5	highly_stable_top10
Birch Betula spp.	18/18	5/5	highly_stable_top10
Arjuna Terminalia arjuna	18/18	5/5	stable_high
Garlic Allium sativum	18/18	5/5	moderately_stable
Yerba Mate Ilex paraguariensis	18/18	5/5	moderately_stable
Ginger Zingiber officinale	18/18	5/5	moderately_stable

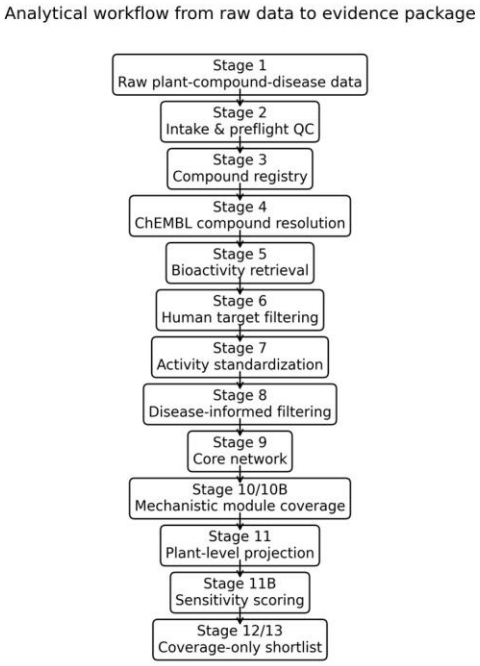
الوحدات الآلية الخمس

1. إشارات الأنسولين وPI3K/Akt/AMPK
2. الالتهاب المزمن TNF-alpha/IL-6/NF-kB
3. الإجهاد التأكسدي
4. استقلاب الدهون والسمنة وNAFLD
5. المضاعفات الوعائية والقلبية والكلوية والعصبية

Appendix F. Final figures package

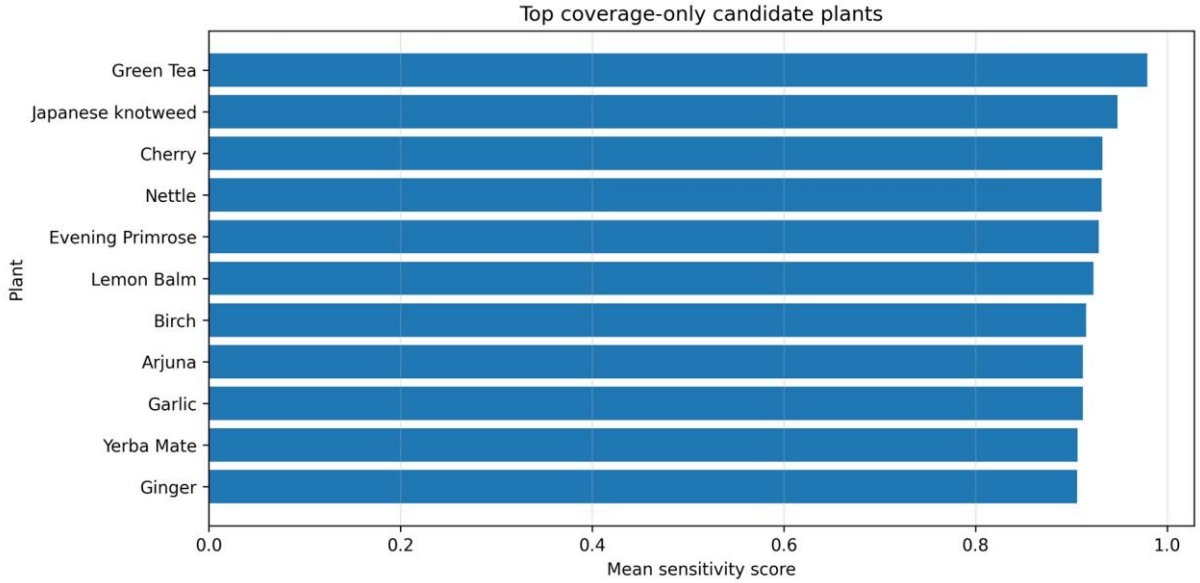
يعرض هذا الملحق الأشكال النهائية الناتجة من Stage 15.

F.1. figure_R1_workflow.png



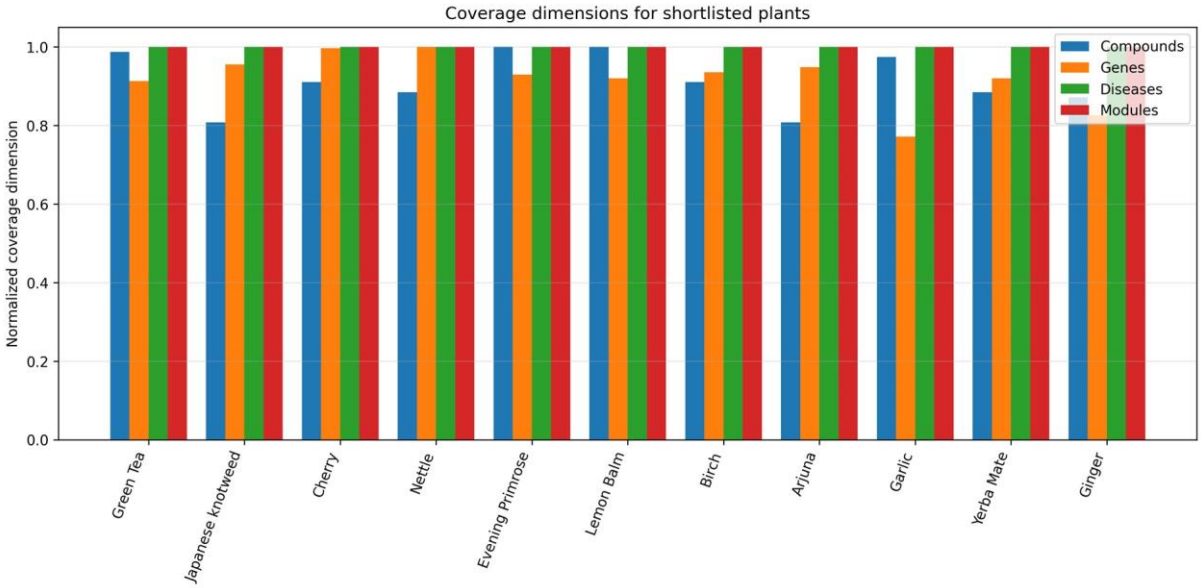
الشكل F.1. مخطط سير العمل التحليلي من البيانات الخام إلى حزمة الأدلة، مع إبراز الفصل بين التغطية الشبكية والترتيب العلاجي النهائي.

F.2. figure_R3_top_candidate_scores.png



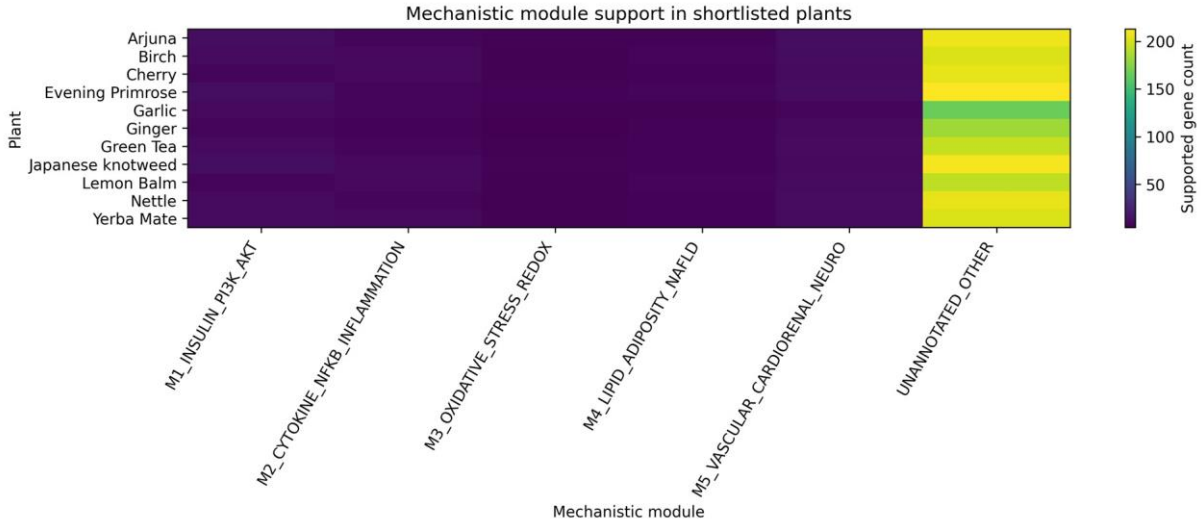
الشكل F.2. ترتيب النباتات المختصرة حسب متوسط درجة الحساسية. تمثل الدرجة تغطية شبكية فقط ولا تعكس أولوية علاجية نهائية.

F.3. figure_candidate_dimensions.png



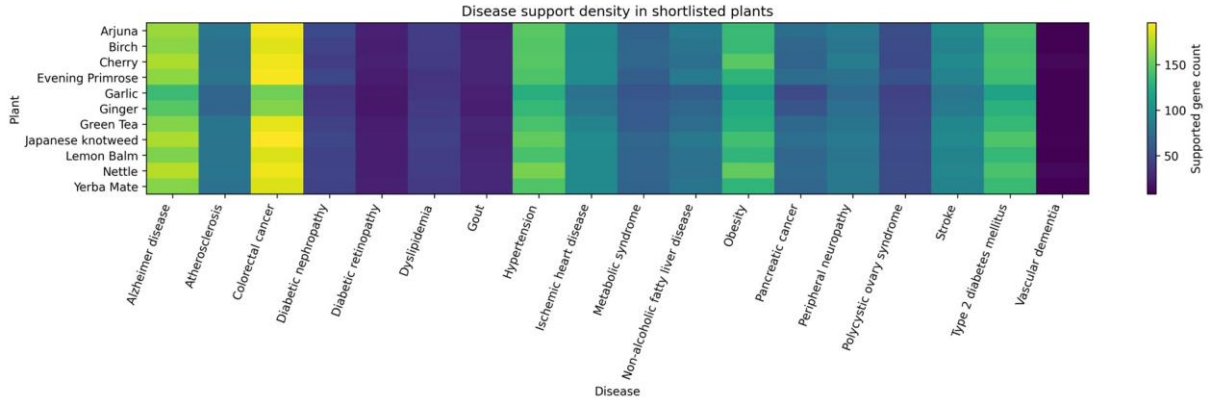
الشكل F.3. مقارنة أبعاد التغطية بين النباتات المختصرة، وتشمل المركبات والجينات والأمراض والوحدات الآلية بعد التطبيع البصري.

F.4. figure_R4_candidate_module_heatmap.png



الشكل F.4. كثافة دعم الوحدات الآلية في النباتات المختصرة، مع ضرورة تفسيرها بحذر بسبب تشبع تغطية الوحدات.

F.5. figure_R5_candidate_disease_heatmap.png



الشكل F.5. كثافة الدعم الشبكي للأمراض داخل Cluster 1 لدى النباتات المختصرة، ولا يمثل الشكل دليلًا سريريًا أو علاجيًا.

Appendix G. Final tables and delivery files

يوثق هذا الملحق الجداول والملفات النهائية المدرجة أو المشار إليها في حزمة الملاحق.

Table ID	العنوان المقترح	ملف المصدر	الأولوية
Table_R1	ملخص النباتات المختصرة وفق التغطية الشبكية فقط	stage13_candidate_summary_condensed.csv	Essential
Table_R2	حزمة أدلة المركبات للنباتات المختصرة	stage12_candidate_compound_evidence.csv	Essential/Supplementary
Table_R3	تغطية الجينات والوحدات الآلية للنباتات المختصرة	stage12_candidate_gene_evidence.csv	Essential

Table_R4	تغطية الأمراض للنباتات المختصرة	stage12_candidate_disease_evidence.csv	Essential
Table_R5	تغطية الوحدات الآلية الخمس في Cluster 1	stage12_candidate_module_evidence.csv	Essential
Table_M1	تتبع المراحل والملفات المستعملة في حزمة الأدلة	stage12_methods_traceability_table.csv	Recommended

G.2. الأشكال المختارة ومصادر بياناتها

Figure ID	العنوان المقترح	مصدر البيانات	الأولوية
_FigureR1	مخطط سير العمل من البيانات الخام إلى حزمة الأدلة	stage13_workflow_figure_plan.csv	Essential
_FigureR2	الشبكة المفاهيمية Plant–Compound–Gene–Disease Module	stage13_conceptual_network_edges.csv	Essential
_FigureR3	أفضل النباتات المختصرة حسب	stage13_figure_top_candidate_scores.csv	Essential

			mean sensitivity score
Recommended	stage13_figure_candidate_module_heatmap.csv	تغطية الوحدات الآلية في النباتات المختصرة	_Figure R4
Optional/Supplementary	stage13_figure_candidate_disease_heatmap.csv	تغطية الأمراض في النباتات المختصرة	_Figure R5

G.3. فهرس حزمة Stage 15

المسار داخل الحزمة	النوع
README_STAGE15.txt	README
figures/figure_R1_workflow.png	PNG figure
figures/figure_R1_workflow.svg	SVG figure
figures/figure_R3_top_candidate_scores.png	PNG figure
figures/figure_R3_top_candidate_scores.svg	SVG figure
figures/figure_R4_candidate_module_heatmap.png	PNG figure
figures/figure_R4_candidate_module_heatmap.svg	SVG figure
figures/figure_R5_candidate_disease_heatmap.png	PNG figure
figures/figure_R5_candidate_disease_heatmap.svg	SVG figure
figures/figure_candidate_dimensions.png	PNG figure
figures/figure_candidate_dimensions.svg	SVG figure
reports/stage14_discussion_chapter_draft_ar.md	Report
reports/stage14_final_thesis_insert_package_ar.md	Report
reports/stage14_limitations_conclusion_ar.md	Report
reports/stage14_readme.md	Report
reports/stage14_results_chapter_draft_ar.md	Report
stage15_appendix_index_ar.md	Report
tables/stage14_claim_boundary_checklist.csv	CSV table
tables/stage14_final_candidate_table.csv	CSV table
tables/stage14_selected_figures_final.csv	CSV table
tables/stage14_selected_tables_final.csv	CSV table
tables/stage15_figure_captions_ar.csv	CSV table

Appendix H. Claim boundary checklist

يحدد هذا الملحق حدود العبارات المسموحة والممنوعة عند تفسير نتائج Cluster 1. الهدف هو منع تحويل التغطية الشبكية إلى ادعاءات علاجية غير مدعومة.

نوع الادعاء	مسموح؟	الصياغة المقترحة	الصياغة الممنوعة
Network/systemic coverage	YES	أظهر النبات تغطية شبكية واسعة ضمن البيانات المتاحة.	
Therapeutic efficacy	NO	يتطلب ذلك تحققًا لاحقًا.	النبات فعال علاجيًا.
Safety	NO	لم يتم تقييم السلامة أو السمية في هذه المرحلة.	النبات آمن.
Dose or clinical use	NO	لا يمكن استنتاج الجرعة أو طريقة الاستعمال.	يُستعمل بجرعة محددة.
ADME/ADMET suitability	NO	لم تُطبق فلاتر ADME/ADMET بعد.	المركبات صالحة دوائيًا.
Docking binding strength	NO	لم يُجر docking أو تحقق بنيوي في هذه المرحلة.	يرتبط بقوة بالهدف.
Candidate for further analysis	YES	يمكن اعتباره مرشحًا للتحليل اللاحق.	

القاعدة النهائية للتفسير

المسموح: الحديث عن تغطية شبكية، ثبات رتبة، أدلة مركب-جين-مرض، ومرشحات للتحليل اللاحق.
غير المسموح: ادعاء فعالية علاجية، سلامة، جرعة، أولوية docking، أو صلاحية ADME/ADMET قبل إنجاز هذه الطبقات.

Appendix I. Comprehensive compound evidence

يعرض هذا الملحق ملخصًا للمركبات الأكثر شمولية داخل شبكة Cluster 1 اعتمادًا على ملفات Stage 12 ، الخاصة بحزمة أدلة المرشحات .تم حساب شمولية المركب بناءً على عدد الجينات، عدد الأمراض، عدد الوحدات الآلية .وعدد النباتات المختصرة التي ظهر فيها .تمثل هذه القيم حضورًا شبكيًا فقط، ولا تعني أولوية علاجية أو دوائية نهائية

الجدول .I-1 أعلى 10 مركبات شمولية داخل شبكة Cluster 1

الترتيب	المركب	عدد الجينات	عدد الأمراض	عدد الوحدات	عدد النباتات
1	Apigenin	85	18	5	11
2	Kaempferol	46	17	5	11
3	Luteolin	64	18	4	11
4	Myricetin	57	18	4	9
5	Resveratrol (incl. trans-isomer)	55	18	4	3
6	Ellagic acid	64	17	4	9
7	Curcumin	61	18	3	1
8	Caffeic acid	25	18	3	11
9	Gallic acid	24	18	3	11
10	Tannic acid	14	18	3	1