الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة الشهيد حمه لخضر الوادي
كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم البيولوجيا الخلوية والجزيئية

مذكرة نهاية الدراسة

مذكرة مقدمة لنيل شهادة الماستر الأكاديمي في العلوم البيولوجية

التخصص: علم السموم

الموضوع

المقاربة الشبكية متعددة الأهداف لأمراض العدوى والاستجابة المناعية الحادة.

من إعداد:

- العلمي أمينة
- الوافي بلقيس
- حساني دنيا

لجنة المناقشة

الصفة	الاسم واللقب	المؤسسة
الرئيس	د. قوال لويزة	جامعة الشهيد حمه لخضر -الوادي.
الممتحن	د. محلو زينب	جامعة الشهيد حمه لخضر -الوادي.
المشرف	د. أحمد علالي	جامعة الشهيد حمه لخضر -الوادي.

السنة الجامعية: 2026/2025

شكر وعرفان

الحمد لله رب العالمين، نحمده ونشكره على نعمه وتوفيقه، فبفضله وعونه تمكّنا من إتمام هذا العمل المتواضع، راجين أن يكون ثمرة جهد علمي نافع وخطوة في طريق البحث والمعرفة.

نتقدم بخالص عبارات الشكر والتقدير إلى الأستاذ المشرف الدكتور علالي أحمد، لما قدّمه لنا من توجيهات علمية قيّمة، وملاحظات بناءة، وصبر ومتابعة طوال مراحل إنجاز هذه المذكرة. فقد كان لإرشاداته دور كبير في توجيه هذا العمل وتحسينه منهجيًا وعلميًا.

كما نتوجه بالشكر الجزيل إلى أعضاء لجنة المناقشة الموقّرة، لقبولهم مناقشة هذا العمل، ولقراءتهم العلمية وما سيقدمونه من ملاحظات وتوجيهات تثري هذا البحث وتزيد من قيمته.

ولا يفوتنا أن نتقدم بالشكر إلى أساتذة قسم البيولوجيا بكلية علوم الطبيعة والحياة، جامعة الشهيد حمه لخضر بالوادي، على ما قدموه لنا من علم ومعرفة طوال مسارنا الجامعي.

كما نعبّر عن امتناننا العميق لعائلاتنا الكريمة، التي كانت لنا سندًا معنويًا ومصدر دعم وتشجيع في كل مراحل الدراسة، وخاصة في لحظات التعب والضغط.

وفي الأخير، نشكر كل من ساعدنا من قريب أو بعيد، ولو بكلمة طيبة أو دعوة صادقة أو نصيحة نافعة، فلكل هؤلاء منا أسمى عبارات الشكر والامتنان.

ونسأل الله تعالى أن يجعل هذا العمل خالصًا لوجهه، وأن يكون بداية موفقة لمسار علمي وبحثي أفضل.

الاهداء

إلى من كان دعاؤهما سرَّ قوتي، ونورَ طريقي،

إلى أبي الغالي عبد العزيز، سندي وفخري،

وإلى أمي الحبيبة فتيحة، التي كانت ولا تزال مصدر الحنان والصبر والعطاء...

إلى إخوتي الأعزاء،

زكريا وهناء،

وإلى البهجة الصغيرة التي تزين العائلة،

حذيفة ومصعب...

إلى كل قلبٍ صادقٍ منحني الدعم في لحظات التعب،

وإلى روحٍ قريبةٍ من قلبي، كانت حضورها دافعًا خفيًا للاستمرار والنجاح...

إلى أستاذي المشرف الدكتور علالي أحمد،

تقديرًا لتوجيهاته القيّمة، وصبره، ومرافقته العلمية طوال إنجاز هذا العمل...

وإلى كل من ساهم بكلمة طيبة، أو دعوة صادقة، أو أثر جميل في رحلتي العلمية...

أُهدي ثمرة جهدي المتواضع هذه،

راجيةً أن تكون بدايةً لطريقٍ مليءٍ بالنجاح والعلم والعطاء.

حساني دنيا

الاهداء

قبل أن يُكتب هذا الإهداء...

كان هناك ربّ كريم قال للنجاح: "كن"، فكان.

فالحمد لله حمدًا كثيرًا يليق بعظمته، الحمد لله الذي منحني القوة بعد الضعف، والأمل بعد التعب، وفرحة الوصول بعد طول انتظار. هذه المذكرة ليست مجرد صفحات علمية، بل هي قصة تعبٍ كُتب بالصبر، ونجاحٍ صُنع بالدعاء والإصرار.

إلى أبي الغالي حمزة...

أول رجل آمن بي، وكان سندي وقوتي في كل خطوة، جزاك الله عني خير الجزاء، وأدامك نورًا في حياتي.

إلى أمي الجميلة... جميلة اسمًا وقلبًا وروحًا،

إلى المرأة التي كانت دعواتها تعبر السماء لتصنع لي الطريق، لو كان للنجاح وجه... لكان وجهكِ يا أمي.

إلى إخوتي: إلياس، نزيه، وسيم، وجهينة... أنتم نعمة أحمد الله عليها كل يوم، كنتم دائمًا مصدر فرح وقوة، وبقربكم كانت كل الصعوبات تهون.

إلى عمي خميسي وعمي أيوب...

إلى من كانا دائمًا مثالًا للدعم والاهتمام،

شكرًا لكل موقف جميل ولكل كلمة منحتني دافعًا للاستمرار.

إلى دنيا وأمينة...

رفيقتا الطريق الذي لم يكن سهلًا، عشنا معًا لحظات التوتر، والسهر، والخوف من النهاية، لكننا كنا دائمًا نملك شيئًا أقوى من التعب... الإصرار.

فشكرًا لأنكما كنتما الرفقة التي تُختصر فيها كل معاني الوفاء والذكريات الجميلة.

أما الامتنان الأكبر بعد عائلتي...

فهو لأستاذي الفاضل والمؤطر أحمد علالي، الذي لم يكن مجرد مؤطر لمذكرة تخرج، بل كان مصدر دعم وثقة وتوجيه حقيقي طوال هذه الرحلة.

وفي النهاية...

أقف اليوم وأنا لا أحمل مجرد مذكرة تخرج، بل أحمل دعوات صادقة وقلوبًا آمنت بي.

وها أنا اليوم أقولها بكل فخر:

الحمد لله... لقد وصلت. **الوافي بلقيس**

الاهداء

بعد مسيرةٍ حافلةٍ بالتعب والاجتهاد، أحمد الله الذي وفقني لإتمام هذا العمل، وأهدي ثمرة جهدي إلى من كانوا سندي الحقيقي في كل مراحل حياتي...

إلى أمي آسيا، مصدر الحنان والدعاء والقوة، وإلى أبي رضا، سندي وفخري وأماني في الحياة...

إلى إخوتي سمية، مروة، أمين وعبد النور، وإلى عمتي وحيدة التي كانت دعمًا ثابتًا لي، وإلى جدتي الغالية أطال الله عمرها، وإلى روح جدي رحمه الله...

إلى ذلك القلب الذي كان ضلعي الثابت وسندي الخفي، إلى من كان حضوره طمأنينة وقوة في أصعب اللحظات...

إلى صديقاتي وأصدقائي، الذين كانوا رفقاء هذه الرحلة، شكرًا لكم على كل لحظة جميلة عشناها معًا، وعلى كل دعم وكلمة طيبة وابتسامة خففت عني تعب الدراسة... كنتم أجمل رفقة في هذه الرحلة، وستبقون دائمًا أجمل ذكرى في حياتي الجامعية.

كما أتوجه بخالص الشكر والتقدير إلى الأستاذ الفاضل أحمد علالي، على توجيهاته القيّمة وثقته بي طوال إنجاز هذا العمل.

وإلى كل من مدّ لي يد العون أو دعاءً صادقًا، أهدي هذا النجاح بكل حب وامتنان.

العلمي امينة

ملخص

تهدف هذه الدراسة إلى تحليل Cluster 5 — Infectious & Acute Immune Response بوصفه تجمعًا تحليليًا يضم حالات مرضية واستجابات حيوية مرتبطة بالعدوى والاستجابة المناعية الحادة، وذلك بالاعتماد على مقاربة علم الأدوية الشبكي. وتنطلق الدراسة من اعتبار العدوى والالتهاب الحاد ظواهر معقدة لا يمكن تفسيرها بعامل واحد أو مسار بيولوجي منفرد، بل هي ناتجة عن شبكة مترابطة من التفاعلات بين العامل الممرض، المضيف، الجينات، السيتوكينات، العمليات الالتهابية، وآليات إعادة تشكيل الأنسجة.

اعتمدت المنهجية على معالجة وتنظيف بيانات أولية من نوع مرض–نبات–مركب، ثم مطابقة المركبات واسترجاع علاقات النشاط الحيوي عبر قاعدة ChEMBL، وربط الجينات بالسياقات المرضية من خلال Open Targets. وبعد ذلك، تم بناء شبكة تحليلية من نوع Plant–Compound–Gene–Disease module بهدف إبراز العلاقات المحتملة بين النباتات الطبية، المركبات الطبيعية، الجينات، والحالات المرضية المرتبطة بهذا التجمع. كما استُعملت مؤشرات التغطية والشمولية الشبكية لترتيب النباتات والمركبات والجينات، مع التمييز بين المركبات النظيفة والمركبات ذات التنبيه التفسيري.

أظهرت النتائج النهائية وجود سبع وحدات مرضية/استجابية، وست نباتات رئيسية أو ثانوية، وستة عشر مركبًا نظيفًا، وأحد عشر مركبًا ذا تنبيه تفسيري، إضافة إلى واحد وعشرين محورًا جينيًا. وقد برزت نباتات مثل Curcuma longa و Camellia sinensis و Allium sativum، إلى جانب مركبات فلافونويدية وبوليفينولية مهمة مثل quercetin و apigenin و luteolin و curcumin و kaempferol و resveratrol و EGCG. كما كشفت النتائج عن محاور جينية بارزة مثل PTGS2 و MAPK1 و TNF و NLRP3 و MMPs، وهي محاور ذات صلة بالالتهاب، تنظيم الاستجابة المناعية، وإعادة تشكيل الأنسجة.

وتؤكد الدراسة أن هذه النتائج تمثل فرضيات بحثية منظمة وليست أدلة علاجية مباشرة، إذ إن التغطية الشبكية وحدها لا تكفي لإثبات الفعالية أو السلامة أو الصلاحية الدوائية. لذلك، تقترح الدراسة اعتماد هذه المخرجات كخريطة أولية لتوجيه مراحل بحثية لاحقة تشمل تقييم الخصائص الدوائية والسمية ADME/ADMET، الالتحام الجزيئي، المحاكاة الجزيئية، والتحقق المخبري.

الكلمات المفتاحية :علم الأدوية الشبكي؛ العدوى؛ الاستجابة المناعية الحادة؛ النباتات الطبية؛ المركبات الطبيعية؛ ChEMBL؛ Open Targets؛ Cluster 5.

Résumé

Cette étude vise à analyser le **Cluster 5 — Infectious & Acute Immune Response** en tant que regroupement analytique englobant des états pathologiques et des réponses biologiques associés aux infections et à la réponse immunitaire aiguë, en s'appuyant sur une approche de pharmacologie en réseau. Elle repose sur l'hypothèse que les infections et l'inflammation aiguë constituent des phénomènes complexes qui ne peuvent être expliqués par un seul facteur ou une unique voie biologique, mais résultent d'un réseau d'interactions entre l'agent pathogène, l'hôte, les gènes, les cytokines, les processus inflammatoires et les mécanismes de remodelage tissulaire.

La méthodologie a consisté à traiter et à nettoyer un jeu de données primaire de type maladie–plante–composé, puis à faire correspondre les composés et à récupérer les relations d'activité biologique à partir de la base de données ChEMBL. Les gènes ont ensuite été associés aux contextes pathologiques à l'aide de la plateforme Open Targets. Un réseau analytique de type **Plant–Compound–Gene–Disease module** a été construit afin de mettre en évidence les relations potentielles entre les plantes médicinales, les composés naturels, les gènes et les états pathologiques appartenant à ce regroupement. Des indicateurs de couverture et de complétude du réseau ont également été utilisés pour classer les plantes, les composés et les gènes, tout en distinguant les composés validés (« clean compounds ») des composés présentant une alerte interprétative.

Les résultats ont permis d'identifier sept modules pathologiques ou de réponse biologique, six plantes principales ou secondaires, seize composés validés, onze composés présentant une alerte interprétative, ainsi que vingt et un axes géniques. Parmi les plantes les plus importantes figurent *Curcuma longa*, *Camellia sinensis* et *Allium sativum*. Les principaux composés identifiés comprennent plusieurs flavonoïdes et polyphénols tels que la quercétine, l'apigénine, la lutéoline, la curcumine, le kaempférol, le resvératrol et l'EGCG. Les résultats ont également mis en évidence des axes géniques majeurs, notamment **PTGS2**, **MAPK1**, **TNF**, **NLRP3** et les **MMPs**, étroitement impliqués dans l'inflammation, la régulation de la réponse immunitaire et le remodelage des tissus.

Cette étude souligne que ces résultats constituent des hypothèses de recherche structurées plutôt que des preuves directes d'efficacité thérapeutique. En effet, la couverture du réseau, à elle seule, ne permet pas de démontrer l'efficacité, l'innocuité ou le potentiel pharmacologique des composés étudiés. En conséquence, les résultats obtenus sont proposés comme une feuille de route préliminaire orientant des travaux futurs, notamment l'évaluation des propriétés pharmacocinétiques et toxicologiques (ADME/ADMET), les études de docking moléculaire, les simulations de dynamique moléculaire et les validations expérimentales.

Mots-clés : pharmacologie en réseau ; infection ; réponse immunitaire aiguë ; plantes médicinales ; composés naturels ; ChEMBL ; Open Targets ; Cluster 5.

Abstract

This study aims to analyze **Cluster 5—Infectious & Acute Immune Response** as an analytical cluster encompassing disease conditions and biological responses associated with infectious processes and acute immune responses, using a network pharmacology approach. The study is based on the premise that infection and acute inflammation are complex biological phenomena that cannot be explained by a single factor or pathway but rather emerge from interconnected interactions among pathogens, the host, genes, cytokines, inflammatory processes, and tissue remodeling mechanisms.

The methodology involved preprocessing and cleaning a primary disease–plant–compound dataset, followed by compound matching and retrieval of bioactivity relationships from the ChEMBL database. Disease-associated genes were then linked using the Open Targets platform. Subsequently, a **Plant–Compound–Gene–Disease** analytical network was constructed to identify potential relationships among medicinal plants, natural compounds, genes, and disease conditions included within this cluster. Network coverage and comprehensiveness metrics were employed to prioritize plants, compounds, and genes while distinguishing validated ("clean") compounds from compounds requiring interpretative caution.

The final analysis identified seven disease/response modules, six major or secondary medicinal plants, sixteen clean compounds, eleven compounds with interpretative alerts, and twenty-one gene axes. Prominent medicinal plants included *Curcuma longa*, *Camellia sinensis*, and *Allium sativum*. Major bioactive compounds consisted primarily of flavonoids and polyphenols, including quercetin, apigenin, luteolin, curcumin, kaempferol, resveratrol, and epigallocatechin gallate (EGCG). The study also highlighted key gene axes, including **PTGS2**, **MAPK1**, **TNF**, **NLRP3**, and **MMPs**, which are critically involved in inflammation, immune response regulation, and tissue remodeling.

The findings should be interpreted as structured research hypotheses rather than direct evidence of therapeutic efficacy. Network coverage alone is insufficient to establish pharmacological effectiveness, safety, or druggability. Therefore, the proposed network should be considered a preliminary roadmap to guide subsequent investigations, including ADME/ADMET profiling, molecular docking, molecular dynamics simulations, and experimental validation.

Keywords: Network pharmacology; infection; acute immune response; medicinal plants; natural compounds; ChEMBL; Open Targets; Cluster 5.

فهرس المحتويات

العنوان	الصفحة
شكر وعرفان	I
الإهداء	II
Résumé	VII
الملخص بالعربية	VIII
Abstract	IX
فهرس المحتويات	X
فهرس الجداول	XIX
فهرس الأشكال / الصور	XXI
قائمة الاختصارات	XXIII
قائمة المصطلحات التقنية	XXVI
الفصل الأول: المقدمة العامة	1
1.1 مقدمة عامة	2
الفصل الثاني: الجانب النظري	4
2.1 تمهيد الفصل النظري	5
2.2 علم الأدوية الشبكي Network pharmacology	5
2.3 الأمراض المعدية والاستجابة المناعية الحادة	7
2.4 مفهوم الوحدات المرضية Disease modules	7
2.5 النباتات الطبية في سياق العدوى والمناعة	9
2.6 المركبات الطبيعية متعددة الأهداف	9
2.7 الفلافونويدات والبوليفينولات كمركبات شبكية	11
2.8 المحاور الجينية في العدوى والالتهاب	12
2.9 قواعد البيانات الحيوية في الدراسات الحاسوبية	13
2.10 قاعدة ChEMBL ودورها في ربط المركبات بالأهداف	14
2.11 قاعدة Open Targets ودورها في ربط الجينات بالأمراض	15
2.12 مفاهيم المحاور الجينية والمركزية الشبكية Gene hubs and centrality	16
2.13 حدود الدراسات الحاسوبية في علم الأدوية الشبكي	18

2.14 خلاصة الفصل النظري	20
الفصل الثالث: المواد والطرق	21
3.1 تصميم الدراسة ومنطق سير العمل	22
3.2 بيانات الإدخال ومجال (Cluster 5)	22
3.3 بيئة العمل والبرمجيات المستعملة	24
3.4 تنظيم المجلدات والملفات	26
3.5 تنظيف البيانات وفحص الجودة الأولي	26
3.6 توحيد أسماء النباتات (Plant harmonization)	26
3.7 توحيد أسماء المركبات والاستعلام في (ChEMBL)	26
3.8 استرجاع بيانات النشاط الحيوي (Bioactivity retrieval)	27
3.9 توحيد الأهداف والجينات (Target/Gene harmonization)	28
3.10 مطابقة الأمراض وOpen Targets	28
3.11 بناء الشبكات	28
3.12 حساب الدرجات الشبكية (Integrated scores)	29
3.13 تصنيف المركبات النظيفة والمركبات ذات التنبيه التفسيري	30
3.14 تحديد المحاور الجينية الشبكية (Gene hubs)	32
3.15 حزمة أدلة المرشحين (Candidate Evidence Package)	33
3.16 إنتاج الجداول والرسومات	35
3.17 الاعتبارات المنهجية وحدود الفصل الثالث	35
الفصل الرابع: النتائج	37
4.1 تمهيد فصل النتائج ومنطق قراءة المخرجات	38
4.2 الملخص العام للمخرجات النهائية لـ (Cluster 5)	38
4.3 بنية الوحدات المرضية داخل (Cluster 5)	39
4.4 جودة مطابقة الأمراض وتأثير (Open Targets)	41
4.4.1 تأثير عتبات Open Targets على عدد الجينات المحتفظ بها	42
4.4.2 دلالة جودة المطابقة على تفسير النتائج	42
4.5 النباتات الأكثر شمولية في (Cluster 5)	42
4.5.1 قراءة ترتيب النباتات الستة	44
4.6 النباتات الموسعة وتدقيق مرادفات النباتات	44

4.6.1 تدقيق مرادفات النباتات وتوحيد الأسماء	46
4.7 المركبات النظيفة الأكثر شمولية	47
4.7.1 قراءة ترتيب المركبات الأعلى شمولية	50
4.8 المركبات ذات التنبيه التفسيري (Flagged molecules)	51
4.8.1 قراءة مختصرة للمركبات ذات التنبيه التفسيري	54
4.9 المحاور الجينية الشبكية (Gene network hubs)	54
4.9.1 قراءة ترتيب المحاور الجينية	56
4.10 حزمة أدلة المرشحين (Candidate Evidence Package)	56
4.11 الخلاصة العامة لفصل النتائج	58
الفصل الخامس : المناقشة	59
5.1 تمهيد فصل المناقشة ومنطق التفسير	60
5.2 مناقشة بنية Cluster 5 المرضية	61
5.3 مناقشة النباتات الرئيسية ومقارنتها بالأدبيات	61
5.4 مناقشة المركبات النظيفة الأكثر شمولية	62
5.5 مناقشة المركبات ذات التنبيه التفسيري	63
5.6 مناقشة المحاور الجينية الشبكية Gene hubs	63
5.6.1 محور PTGS2/PTGS1 والبروستانويدات الالتهابية	63
5.6.2 محور MMP1/MMP9/MMP7 وإعادة تشكيل النسيج	64
5.6.3 MAPK1 وGSK3B كمحاور إشارات خلوية	64
5.6.4 TNF وCXCR1 ومحور السيتوكينات والمناعة	64
5.6.5 NLRP3 ومحور inflammasome	64
5.6.6 CYP3A4 كأثر تمثيل زائد لإنزيمات الأيض	64
5.6.7 ACE2 ومحور العدوى الفيروسية/التنفسية	65
5.6.8 NR3C1 وPPARG وESR1 كمحاور مستقبلات نووية	65
5.6.9 الجينات غير المتوقعة والعقد واسعة الحضور في قواعد البيانات	65
5.6.10 ملاحظة حول تحليل الحساسية	65
5.7 الربط الشبكي بين النباتات، المركبات، والجينات	67
5.8 مقارنة النتائج العامة بالأدبيات	68
5.9 حدود تفسير النتائج	68

5.10 القيمة العلمية والمنهجية للدراسة	70
5.11 خلاصة فصل المناقشة	70
الفصل السادس: الحدود، الاستنتاجات، والتوصيات	72
6.1 تمهيد الفصل	72
6.2 حدود الدراسة	73
6.2.1 حدود مرتبطة بطبيعة الدراسة الحاسوبية	73
6.2.2 حدود مرتبطة بقواعد البيانات	73
6.2.3 حدود مرتبطة بمطابقة المركبات والأمراض	74
6.2.4 حدود مرتبطة بغياب ADME/ADMET	74
6.2.5 حدود مرتبطة بغياب الالتحام الجزيئي والمحاكاة الجزيئية	74
6.2.6 حدود مرتبطة بغياب التحقق التجريبي	75
6.2.7 حدود مرتبطة بتفسير النباتات والمركبات والجينات	75
6.3 الاستنتاجات العامة	75
6.3.1 نجاح بناء شبكة متعددة الطبقات لـ Cluster 5	75
6.3.2 تحديد النباتات الأكثر حضورًا داخل الشبكة	75
6.3.3 تحديد المركبات النظيفة الأكثر شمولية شبكيًا	75
6.3.4 أهمية فصل المركبات ذات التنبيه التفسيري	76
6.3.5 تحديد المحاور الجينية الشبكية	76
6.3.6 أهمية تحليل الوحدات المرضية Disease modules	77
6.3.7 قيمة Candidate Evidence Package	77
6.3.8 اتساق النتائج مع الإطار النظري	77
6.4 القيمة العلمية والمنهجية للدراسة	77
6.4.1 بناء إطار شبكي قابل للتتبع	77
6.4.2 دمج ChEMBL وOpen Targets في مسار واحد	77
6.4.3 اعتماد مفهوم الوحدات المرضية	77
6.4.4 فصل المركبات النظيفة عن المركبات ذات التنبيه التفسيري	77
6.4.5 تحديد المحاور الجينية مع الحذر التفسيري	77
6.4.6 إنتاج حزمة أدلة المرشحين	78
6.4.7 قابلية نقل المنهجية إلى clusters أخرى	78

6.5 التوصيات البحثية المستقبلية	78
6.5.1 تنفيذ تحليل ADME/ADMET	78
6.5.2 اختيار قائمة مركبات محدودة للالتحام الجزيئي	78
6.5.3 تنفيذ Molecular Dynamics للمعقدات الأعلى أولوية	79
6.5.4 تنفيذ تحليل حساسية للأوزان	79
6.5.5 تنفيذ تحليل Pathway enrichment	79
6.5.6 التحقق التجريبي in vitro	79
6.5.7 تحليل المستخلصات النباتية المرشحة	79
6.5.8 توسيع مصادر البيانات والتحقق اليدوي	79
6.5.9 مقارنة Cluster 5 مع clusters أخرى	79
6.6 آفاق العمل اللاحق	82
6.6.1 المرحلة الأولى: تصفية المرشحين بعد التحليل الشبكي	82
6.6.2 المرحلة الثانية: ADME/ADMET كطبقة تصفية دوائية	82
6.6.3 المرحلة الثالثة: اختيار أهداف جزيئية قابلة للنمذجة	82
6.6.4 المرحلة الرابعة: الالتحام الجزيئي Molecular docking	82
6.6.5 المرحلة الخامسة: Molecular dynamics	82
6.6.6 المرحلة السادسة: التحقق البيولوجي والتجريبي	82
6.6.7 المرحلة السابعة: المقارنة بين clusters	82
6.7 الخلاصة النهائية	84
قائمة المراجع	85

فهرس الجداول

رقم الجدول	عنوان الجدول	الصفحة
جدول 2.8	أهم قواعد البيانات المستعملة في دراسات علم الأدوية الشبكي	14
جدول 2.11	أهم مقاييس المركزية الشبكية ودلالتها في الدراسات الجينية	17
جدول 2.12	حدود الدراسات الحاسوبية في علم الأدوية الشبكي وطرق التحكم فيها	19
جدول 3.1	ملخص بيانات الإدخال ومجال Cluster 5	23
جدول 3.2	البرمجيات وقواعد البيانات المستعملة في تحليل Cluster 5	24
جدول 3.6	معايير ضبط جودة بيانات النشاط الحيوي المستخرجة من ChEMBL	27
جدول 3.8	حالات مطابقة الأمراض في Open Targets	28
جدول 3.9	مكونات الدرجات الشبكية المركبة حسب مستوى التحليل	29
جدول 3.10	معايير تصنيف المركبات النظيفة والمركبات ذات التنبيه التفسيري	31
جدول 3.11	مؤشرات تحديد المحاور الجينية الشبكية	33
جدول 3.12	بنية حزمة أدلة المرشحين Candidate Evidence Package	33
جدول 3.13	حدود المنهجية وأثرها على تفسير النتائج	35
جدول 4.1	الملخص العام للمخرجات النهائية لـ Cluster 5	38
جدول 4.2	ملخص الوحدات المرضية داخل Cluster 5	40
جدول 4.3	قيود مطابقة الأمراض داخل Cluster 5	41
جدول 4.4	تأثير عتبات Open Targets على احتفاظ الجينات	42
جدول 4.5	النباتات الرئيسية والثانوية حسب التغطية الشبكية	42
جدول 4.6	النباتات الموسعة للنقاش داخل Cluster 5	44
جدول 4.7	تدقيق مرادفات النباتات وتوحيد الأسماء	46
جدول 4.8	المركبات النظيفة الأكثر شمولية داخل Cluster 5	47
جدول 4.9	المركبات ذات التنبيه التفسيري داخل Cluster 5	51
جدول 4.10	المحاور الجينية الشبكية الأعلى ترتيبًا داخل Cluster 5	54
جدول 4.11	ملخص حزمة أدلة المرشحين داخل Cluster 5	56
جدول 5.2	مقارنة النباتات الرئيسية بالأدبيات وحدود التفسير	61
جدول 5.5	تصنيف الجينات المحورية حسب المسارات التفسيرية الكبرى	65
جدول 5.7	نقاط الاتفاق والاختلاف بين نتائج Cluster 5 والأدبيات	68
جدول 5.8	حدود تفسير نتائج Cluster 5 واستراتيجيات التحكم	69

جدول 6.4	التوصيات البحثية المستقبلية	79
جدول 6.5	خريطة العمل المستقبلية بعد Cluster 5	82

فهرس الأشكال / الصور

رقم الشكل	عنوان الشكل	الصفحة
شكل 3.2	سير بناء الشبكات في تحليل Cluster 5	29
شكل 4.2	الوحدات المرضية حسب عدد الجينات المتقاطعة داخل Cluster 5.	40
شكل 4.3	تغير عدد الجينات المحتفظ بها حسب عتبات Open Targets association score.	42
شكل 4.4	ترتيب النباتات الرئيسية والثانوية حسب integrated plant network score.	43
شكل 4.5	ترتيب المركبات النظيفة حسب integrated molecule network score.	50
شكل 4.7	أعلى 12 محورًا جينيًا شبكيًا حسب integrated gene network score.	56

قائمة الاختصارات

المعنى بالعربية	الاختصار	المصطلح الكامل
الإنزيم المحول للأنجيوتنسين 2	ACE2	Angiotensin-Converting Enzyme 2
الامتصاص، التوزيع، الاستقلاب، والإطراح	ADME	Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion
الامتصاص، التوزيع، الاستقلاب، الإطراح، والسمية	ADMET	Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity
التصميم الدوائي بمساعدة الحاسوب	CADD	Computer-Aided Drug Design
اسم قاعدة بيانات للنشاط الحيوي للمركبات	ChEMBL	ChEMBL Bioactivity Database
سيكلوأوكسيجيناز	COX	Cyclooxygenase
ملف قيم مفصولة بفواصل	CSV	Comma-Separated Values
إيبيغالوكاتيشين غالات	EGCG	Epigallocatechin Gallate
كيناز منظم بالإشارات خارج الخلية	ERK	Extracellular signal-Regulated Kinase
أنطولوجيا الجينات	GO	Gene Ontology
لجنة تسمية الجينات البشرية	HGNC	HUGO Gene Nomenclature Committee
بروتين الصدمة الحرارية	HSP	Heat Shock Protein
التركيز المثبط لنصف الاستجابة القصوى	IC50	Half Maximal Inhibitory Concentration
إنترفيرون	IFN	Interferon
إنترلوكين	IL	Interleukin
ثابت التفكك	Kd	Dissociation Constant
موسوعة كيوتو للجينات والجينومات	KEGG	Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes
ثابت التثبيط	Ki	Inhibition Constant
كيناز البروتين المنشط بالميتوجين	MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase
المحاكاة الجزيئية	MD	Molecular Dynamics
ميتالوبروتيناز المصفوفة	MMP	Matrix Metalloproteinase
عامل نووي منظم للاستجابة الالتهابية والمناعية	NF-κB	Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
مكوّن من مكونات inflammasome في المناعة الفطرية	NLRP3	NOD-like receptor family pyrin domain containing 3
منصة Open Targets لعلاقات الجين–المرض	OT	Open Targets

Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma	PPARG	مستقبل منشط لمكاثر البيروكسيسوم غاما
Protein–Protein Interaction	PPI	تفاعل بروتين–بروتين
Prostaglandin-Endoperoxide Synthase	PTGS	إنزيم مرتبط بتخليق البروستانويدات
Quality Control	QC	ضبط الجودة
Root Mean Square Deviation	RMSD	جذر متوسط مربع الانحراف
Root Mean Square Fluctuation	RMSF	جذر متوسط مربع التذبذب
Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins	STRING	قاعدة بيانات تفاعلات البروتينات/الجينات
Toll-Like Receptor	TLR	مستقبل شبيه بالتول
Tumor Necrosis Factor	TNF	عامل نخر الورم
Tumor Protein 53	TP53	بروتين الورم 53
Universal Protein Resource	UniProt	مورد شامل لمعلومات البروتينات
Microsoft Excel Open XML Spreadsheet	XLSX	ملف جداول Excel

قائمة المصطلحات التقنية

المصطلح العربي المعتمد في الدراسة	المصطلح الإنجليزي
علم الأدوية الشبكي	Network pharmacology
طب الشبكات	Network medicine
وحدة مرضية	Disease module
محور جيني	Gene hub
تغطية شبكية	Network coverage
شمولية شبكية	Network comprehensiveness
مركب نظيف	Clean molecule
مركب ذو تنبيه تفسيري	Flagged molecule
حزمة أدلة المرشحين	Candidate Evidence Package
النشاط الحيوي	Bioactivity
ارتباط الجين بالمرض	Gene–disease association
مطابقة الأمراض	Disease mapping
المركزية الشبكية	Centrality
المركزية القائمة على عدد الروابط	Degree centrality
تقييم الخصائص الدوائية والسمية الأولية	ADME/ADMET
الالتحام الجزيئي	Molecular docking
المحاكاة الجزيئية	Molecular dynamics
التحقق التجريبي	Validation

الفصل الأول: المقدمة العامة

1.1 مقدمة عامة

يمثل مجال الأمراض المرتبطة بالعدوى والاستجابة المناعية الحادة أحد أكثر المجالات تعقيدًا في البيولوجيا المرضية، لأن الاضطراب لا ينشأ من وجود العامل الممرض وحده، بل من تفاعل متداخل بين خصائص العامل الممرض، واستجابة المضيف، وشدة تنشيط المناعة الفطرية، ودرجة انضباط الوسطاء الالتهابيين. فالعدوى البكتيرية أو الفيروسية أو الفطرية أو الطفيلية قد تقود إلى مخرجات مرضية متباينة تبعًا لموضع الإصابة، وحالة المضيف، ونمط الاستجابة المناعية، ومدى امتداد الالتهاب وإعادة تشكيل الأنسجة. ولهذا السبب، فإن القراءة الخطية التي تفسر المرض بعامل واحد أو جين واحد أو مركب واحد لا تكون كافية عادة لفهم هذا النوع من السياقات الحيوية المعقدة.

ضمن هذا الإطار، يوفر علم الأدوية الشبكي مقاربة أكثر ملاءمة لدراسة النباتات الطبية والمركبات الطبيعية، لأن النبات الواحد لا يمثل مركبًا منفردًا، بل منظومة كيميائية متعددة قد تضم فئات مختلفة من الجزيئات القادرة على الارتباط بأهداف ومسارات حيوية متعددة. ومن ثم، فإن تحليل العلاقات بين النبات والمركب والجين والمرض في صورة شبكة مترابطة يصبح أكثر قدرة على تفسير الامتداد البيولوجي المحتمل للنباتات الطبية من نموذج "مركب واحد–هدف واحد". كما أن هذا النوع من التحليل يسمح ببناء طبقات قابلة للتتبع، تبدأ من البيانات الخام، ثم تمر عبر التنظيف والتوحيد والمطابقة المرجعية، وصولًا إلى شبكة منظمة يمكن من خلالها ترتيب المرشحين النباتيين والجزيئيين والجينيين وفق مؤشرات شبكية واضحة.

تندرج الدراسة الحالية ضمن مشروع تحليلي أوسع يقسم الأمراض أو السياقات الحيوية إلى مجموعات قابلة للتحليل المستقل، ويُحلل هنا **Cluster 5 — Infectious & Acute Immune Response** بوصفه فضاءً مرضيًا/استجابيًا يضم محاور مرتبطة بالعدوى والاستجابة المناعية الحادة، بما في ذلك المكونات البكتيرية والفيروسية والفطرية والطفيلية والتنفسية والمخاطية/الهضمية. ولا يُقرأ هذا الكلستر بوصفه تصنيفًا سريريًا رسميًا، بل بوصفه إطارًا تنظيميًا وظيفيًا يسهّل بناء شبكة قابلة للتتبع بين الأمراض والنباتات والمركبات والجينات. وتكمن أهمية هذا التصور في أنه يسمح بتجميع الحالات المرضية ضمن وحدات مترابطة، ثم قياس مدى تغطية النبات أو المركب أو الجين لهذه الوحدات ضمن منظور شبكي موحد.

وتعتمد هذه الدراسة على بنية تحليلية من نوع **Plant–Compound–Gene–Disease module**، وهو تدرج منهجي يهدف إلى فصل العلاقة المباشرة المزعومة بين النبات والمرض عن العلاقات القابلة للتتبع عبر المركب والجين والمرض. ويُعد هذا الفصل ضروريًا لتجنب المبالغة في تفسير النباتات الطبية بوصفها علاجات مثبتة، لأن الشبكة في هذا السياق لا تنتج دليلًا علاجيًا مباشرًا، بل تولد فرضيات بحثية مرتبة وقابلة للاختبار. ومن هنا تنبع الإشكالية المركزية للدراسة، والمتمثلة في كيفية توظيف علم الأدوية الشبكي لبناء شبكة متعددة الطبقات داخل Cluster 5، ثم ترتيب المرشحين النباتيين والجزيئيين والجينيين وفق مؤشرات شبكية قابلة للتتبع، مع الحفاظ على الفصل الصريح بين **التغطية الشبكية** بوصفها أولوية بحثية، و**الفعالية العلاجية** بوصفها مستوى مختلفًا لا يمكن إثباته إلا عبر مراحل لاحقة من التحقق الدوائي والتجريبي.

وعليه، تسعى هذه الدراسة إلى تنظيم العلاقات المعقدة بين النباتات الطبية والمركبات الطبيعية والجينات والأمراض المرتبطة بالعدوى والاستجابة المناعية الحادة ضمن إطار منهجي صارم يبدأ بتنظيف البيانات وتوحيدها، ثم مطابقة المركبات وربطها بالأهداف الجزيئية، ثم ربط الجينات بالسياقات المرضية ذات الصلة، وأخيرًا حساب مؤشرات التغطية والشمولية الشبكية من أجل بناء خريطة مرشحين قابلة للتفسير. وبهذا المعنى، فإن قيمة الدراسة لا تكمن في تقديم ادعاء علاجي مباشر، بل في بناء أساس تحليلي منظم يساعد على تحديد العناصر الأكثر حضورًا داخل هذا المجال الحيوي المعقد، ويمهّد لاحقًا لمراحل أكثر تخصيصًا مثل تحليل الخصائص الدوائية، والالتحام الجزيئي، والمحاكاة الجزيئية، والتحقق التجريبي.

اعتمدت هذه الدراسة على نهج حاسوبي قائم على علم الأدوية الشبكي، بدأ من ملف إدخال يتضمن علاقات أولية بين الأمراض والنباتات والمركبات، ثم خضعت هذه البيانات لعمليات التنظيف والتوحيد من أجل تقليل التكرار والضجيج وتحسين قابلية التتبع. بعد ذلك استُعملت قاعدة **ChEMBL** لاسترجاع العلاقات الممكنة بين المركبات والأهداف الجزيئية، كما استُعملت منصة **Open Targets** لربط الجينات بالسياقات المرضية المرتبطة بـ **Cluster 5**. وفي مرحلة لاحقة بُنيت شبكة متعددة الطبقات من نوع **Plant–Compound–Gene–Disease module**، ثم حُسبت مؤشرات التغطية والشمولية الشبكية لترتيب النباتات والمركبات والجينات داخل مجال العدوى والاستجابة المناعية الحادة. وتأتي هذه المنهجية في إطار دراسة حاسوبية هدفها توليد فرضيات بحثية منظمة وقابلة للتتبع، لا تقديم استنتاجات علاجية مباشرة، كما أن تفاصيل سير العمل الحاسوبي وخطواته التطبيقية تُعرض بصورة مفصلة في فصل المواد والطرق .

تتكون هذه المذكرة من ستة فصول مترابطة، إضافة إلى الصفحات التمهيدية وقائمة المراجع. يقدم الفصل الأول المقدمة العامة للدراسة، من خلال عرض سياقها، والتعريف الإجرائي لـ Cluster 5، ومبررات اختيار الموضوع، إلى جانب الإشكالية، والفرضيات، والأهداف، والأهمية، والحدود العامة، والمنهجية المختصرة.

أما الفصل الثاني، فيتناول الجانب النظري للدراسة، بما يشمله من خلفية علمية حول علم الأدوية الشبكي، والأمراض المعدية، والاستجابة المناعية الحادة، والوحدات المرضية، والنباتات الطبية، والمركبات الطبيعية متعددة الأهداف، والمحاور الجينية، وقواعد البيانات الحيوية، إضافة إلى حدود الدراسات الحاسوبية.

ويخصص الفصل الثالث لعرض المواد والطرق، حيث يتم تفصيل مراحل تنظيف البيانات، وتوحيد أسماء النباتات والمركبات، واسترجاع بيانات ChEMBL، وربط الجينات بالأمراض اعتمادًا على Open Targets، ثم بناء الشبكات، وحساب الدرجات، وتصنيف المرشحين.

في حين يعرض الفصل الرابع النتائج المتحصل عليها دون تحويلها إلى استنتاجات علاجية مباشرة. أما الفصل الخامس، فيناقش هذه النتائج في ضوء الأدبيات العلمية، مع الحفاظ على الفصل الصريح بين التغطية الشبكية والفعالية العلاجية.

ويختتم الفصل السادس المذكرة من خلال عرض حدود الدراسة، والاستنتاجات العامة، والقيمة العلمية والمنهجية، إلى جانب التوصيات وآفاق العمل اللاحق.

الفصل الثاني: الجانب النظري

2.1 تمهيد الفصل النظري

يمثل هذا الفصل الخلفية العلمية التي يستند إليها تحليل Cluster 5 - Infectious & Acute Immune Response. فقبل عرض المنهجية والنتائج، من الضروري توضيح الأساس النظري الذي يبرر استعمال علم الأدوية الشبكي في دراسة مجموعة مرضية معقدة مرتبطة بالعدوى والاستجابة المناعية الحادة. ولا يتعامل هذا الفصل مع النتائج الخاصة بـCluster 5، بل يقدّم المفاهيم العامة التي تساعد على فهم لماذا تم ربط النباتات بالمركبات، والمركبات بالجزيئات الهدف، والجينات بالأمراض والوحدات المرضية.

تنطلق الدراسة من فكرة أن الأمراض المعقدة، وخاصة الحالات المرتبطة بالعدوى والالتهاب والمناعة، لا تُفسَّر عادةً بعامل جزيئي واحد أو مسار بيولوجي منفرد. فشبكات المرض تتكوّن من تفاعلات متعددة بين جينات، بروتينات، مسارات خلوية، إشارات التهابية، ومؤثرات بيئية أو دوائية. وهذا التصور يتوافق مع مبادئ طب الشبكات Network medicine، الذي يرى أن النمط المرضي غالبًا ما يعكس اضطرابًا في شبكة بيولوجية مترابطة، وليس خللًا معزولًا في جين واحد فقط [1].

ضمن هذا الإطار، يظهر علم الأدوية الشبكي كامتداد طبيعي لفهم الأمراض المعقدة، لأنه لا يدرس المركب الدوائي أو الطبيعي من زاوية هدف واحد فقط، بل يحاول فهم العلاقات المتعددة بين المركبات والأهداف والمسارات المرضية. وقد أشار Hopkins إلى أن كثيرًا من الأدوية الفعالة لا تعمل بالضرورة عبر هدف مفرد، بل قد تنتج آثارها من خلال تعديل عدة بروتينات أو مسارات، وهو ما يجعل النهج متعدد الأهداف مناسبًا لفهم التأثيرات الدوائية المعقدة [2].

يكتسب هذا النهج أهمية خاصة في دراسة النباتات الطبية والمركبات الطبيعية، لأن النبات الواحد قد يحتوي عشرات أو مئات المركبات، وقد يرتبط كل مركب بعدة أهداف جزيئية. لذلك، فإن تحليل نبات أو مركب طبيعي وفق منظور خطي بسيط قد يكون غير كافٍ لتفسير حضوره في سياقات مرضية متعددة. ومن هنا تأتي أهمية بناء شبكة تربط النبات بالمركب ثم بالجين أو الهدف ثم بالمرض، ثم استعمال هذه الشبكة لترتيب المرشحين وفق مؤشرات التغطية والاتصال والدعم المرضي.

في هذه الدراسة، لا يُستعمل علم الأدوية الشبكي لإثبات فعالية علاجية مباشرة، بل لتوليد فرضيات بحثية منظمة. لذلك فإن ظهور نبات أو مركب أو جين بدرجة عالية داخل الشبكة لا يعني أنه علاج مثبت أو هدف دوائي مؤكد، بل يعني أنه كيان واسع الاتصال داخل البيانات المتاحة ويستحق متابعة منهجية. وتُعد هذه النقطة أساسية لفهم الفصول اللاحقة، لأن الدراسة تميّز بين التغطية الشبكية والفعالية العلاجية.

بناءً على ذلك، يعرض هذا الفصل المفاهيم النظرية التي تحكم الدراسة، بدءًا من علم الأدوية الشبكي، ثم الأمراض المعدية والاستجابة المناعية الحادة، ثم مفهوم الوحدات المرضية والمحاور الجينية، ثم دور النباتات والمركبات الطبيعية متعددة الأهداف، وصولًا إلى قواعد البيانات الحيوية وحدود الدراسات الحاسوبية. ويمثل هذا الإطار النظري الأساس الذي تُبنى عليه المنهجية في الفصل الثالث، وتُقرأ من خلاله النتائج في الفصلين الرابع والخامس.

2.2 علم الأدوية الشبكي Network pharmacology

يشير مصطلح علم الأدوية الشبكي إلى نهج حاسوبي ونظري يهدف إلى دراسة التأثيرات الدوائية من خلال شبكة من العلاقات بين المركبات، الأهداف الجزيئية، الجينات، المسارات البيولوجية، والأمراض. ويختلف هذا النهج عن النموذج التقليدي في اكتشاف الدواء، الذي يركز غالبًا على مركب واحد وهدف واحد. فبدل السؤال: ما الهدف الوحيد الذي يؤثر فيه هذا المركب؟ يسأل علم الأدوية الشبكي: ما مجموعة الأهداف والمسارات التي يمكن أن يرتبط بها هذا المركب أو هذا النبات داخل شبكة بيولوجية؟

نشأ الاهتمام بعلم الأدوية الشبكي نتيجة إدراك محدودية نموذج one drug-one target-one disease في تفسير كثير من الحالات المرضية المعقدة. فالأمراض المزمنة، الالتهابية، المناعية، والعصبية لا تعتمد غالبًا على مسار واحد، بل على شبكة من التفاعلات. كما أن كثيرًا من المركبات الفعالة قد تكون متعددة الأهداف، وقد تنتج فعاليتها أو آثارها الجانبية من تفاعلها مع عدة بروتينات بدل بروتين واحد فقط [2].

يعتمد علم الأدوية الشبكي على دمج عدة طبقات من البيانات، منها بيانات المركبات الكيميائية، النشاط الحيوي، الأهداف البروتينية، الجينات، العلاقات الجينية-المرضية، والمسارات الخلوية. وبمجرد دمج هذه الطبقات، يمكن بناء شبكات تسمح بتحديد العقد الأكثر اتصالًا، المركبات الأكثر شمولية، النباتات ذات التغطية الواسعة، أو المسارات التي تتكرر عبر أكثر من حالة مرضية.

في سياق النباتات الطبية، يصبح علم الأدوية الشبكي أكثر ملاءمة، لأن النبات لا يُمثّل جزيئًا واحدًا، بل منظومة كيميائية متعددة المكونات. وقد يرتبط كل مركب نباتي بمجموعة أهداف، بينما تتقاطع هذه الأهداف مع أمراض أو مسارات مختلفة. لذلك يُستخدم هذا النهج كثيرًا لفهم التأثيرات المحتملة للنباتات والمركبات الطبيعية، خاصة عندما يكون الهدف هو توليد فرضيات أولية قبل الانتقال إلى مراحل أكثر صرامة مثل ADME/ADMET، الالتحام الجزيئي، المحاكاة الجزيئية، أو التجارب المخبرية.

مع ذلك، يجب التعامل مع علم الأدوية الشبكي بحذر. فالشبكة لا تُثبت العلاقة السببية، بل تكشف علاقات محتملة مبنية على قواعد بيانات منشورة. وقد تتأثر النتائج بتحيز قواعد البيانات، وكثافة النشر حول بعض المركبات أو الجينات، وتفاوت جودة بيانات النشاط الحيوي. لذلك تؤكد الأدبيات الحديثة أن علم الأدوية الشبكي مفيد في توليد الفرضيات، لكنه يحتاج دائمًا إلى تحقق تجريبي أو دوائي لاحق قبل الوصول إلى أي استنتاج علاجي [3].

في هذه الدراسة، تم توظيف علم الأدوية الشبكي لتحليل 5 Cluster بوصفه مجموعة مرضية/استجابية متعددة المحاور. وقد تم بناء سير العمل على الربط بين النباتات والمركبات، ثم المركبات والجينات، ثم الجينات والأمراض، وصولًا إلى ترتيب المرشحين حسب التغطية الشبكية. ولا يعني هذا الترتيب أن المرشح الأعلى هو الأكثر فعالية علاجيًا، بل يعني أنه الأكثر حضورًا داخل الشبكة المبنية من البيانات المتاحة.

2.3 الأمراض المعدية والاستجابة المناعية الحادة

تمثل الأمراض المعدية مجالًا بيولوجيًا بالغ التعقيد. فهي لا تنتج عن وجود العامل الممرض وحده، بل عن تفاعل ديناميكي بين الكائن الممرض، المضيف، والاستجابة المناعية المترتبة على ذلك. ويختلف المسار المرضي حسب طبيعة العامل الممرض، موضع العدوى، حالة المضيف، وشدة الاستجابة الالتهابية [4]. وتتميز هذه الفئة من الأمراض بأنها لا ترتبط بمسار جزيئي واحد، بل بعدة محاور مناعية والتهابية متداخلة، وهو ما يجعلها مناسبة للتحليل الشبكي بدل القراءة الخطية البسيطة.

تبدأ الاستجابة المناعية الحادة عادةً ضمن إطار المناعة الفطرية innate immunity، وهي خط الدفاع الأول ضد العوامل الممرضة. وتتعرف الخلايا المناعية الفطرية، مثل البلعميات الكبيرة، العدلات، الخلايا المتغصنة، وبعض الخلايا الظهارية، على البنى الجزيئية المرتبطة بالممرضات من خلال مستقبلات تعرف نمطية مثل Toll-like receptors وNOD-like receptors وغيرها من مستقبلات التعرف على الأنماط [5]. ويؤدي تنشيط هذه المستقبلات إلى إطلاق شبكة واسعة من الإشارات الخلوية، تشمل تفعيل NF-kB وMAPKs، وإنتاج السيتوكينات والكيماكينات والإنترفيرونات، ثم تجنيد خلايا مناعية إضافية إلى موقع العدوى [5], [6].

لا تقتصر الاستجابة الحادة على مكافحة العامل الممرض فحسب، بل تشمل أيضًا مكونات التهابية وإصلاحية. فالسيتوكينات المؤيدة للالتهاب مثل TNF-alpha وIL-1beta وIL-6 تؤدي دورًا مهمًا في تعبئة الاستجابة الدفاعية، بينما تسهم الكيماكينات في جذب الخلايا المناعية، وتدعم الإنترفيرونات الدفاع المضاد للفيروسات، في حين يشارك نظام المتممة ومشتقات حمض الأراكيدونيك والإنزيمات الالتهابية في تنظيم المشهد الالتهابي [6], [7]. وإذا كانت هذه الاستجابة منضبطة زمنيًا وكمّيًا، فإنها تساعد على احتواء العدوى؛ أما إذا تجاوزت الحدود التنظيمية، فقد تسهم في تلف الأنسجة، الاستجابة الالتهابية المفرطة، أو اختلال التوازن المناعي.

من هنا، لا تُفهم العدوى الحادة بوصفها مجرد وجود ميكروب، بل بوصفها حدثًا شبكيًا تتداخل فيه الإشارات المناعية، الالتهابية، الوعائية، والأيضية. ففي العدوى التنفسية قد تتداخل مسارات الالتهاب المخاطي، إشارات الإنترفيرون، تنشيط البلعميات، وإعادة تشكيل الأنسجة. وفي العدوى الكبدية الفيروسية، تتقاطع المناعة المضادة للفيروسات مع الالتهاب المزمن النسبي والإجهاد الخلوي. أما في العدوى الطفيلية أو الفطرية، فقد تبرز مكونات مناعية مختلفة تشمل توازنات Th1/Th2/Th17 والاستجابات الحاجزية والمخاطية.

في سياق هذه الدراسة، تكتسب هذه الخلفية أهمية خاصة لأن Cluster 5 لا يمثل مرضًا مفردًا، بل مجموعة مرضية/استجابية تشمل عدة محاور مترابطة تتعلق بالعدوى والاستجابة المناعية الحادة. ولذلك فإن تحليل هذا الـcluster لا يقتصر على حصر الأمراض، بل يهدف إلى فهم المشترك الشبكي بينها، أي الجينات والمسارات والمركبات التي قد تظهر عبر أكثر من محور مرضي.

2.4 مفهوم الوحدات المرضية Disease modules

ظهر مفهوم الوحدات المرضية disease modules في إطار طب الشبكات بوصفه وسيلة لفهم كيفية تموضع الأمراض داخل الشبكات البيولوجية. ويشير هذا المفهوم إلى أن الجينات أو البروتينات أو المسارات المرتبطة بمرض معيّن لا تتوزع عشوائيًا داخل الشبكة الحيوية، بل تميل إلى التجمّع ضمن مناطق أو وحدات فرعية مترابطة، تمثل بنية شبكية للمرض [8]. وهذا التصور مهم لأنه ينقل التحليل من مستوى قائمة جينات مرتبطة بالمرض إلى مستوى منظومة مترابطة من العناصر البيولوجية التي تشترك في تمثيل المرض.

في الأدبيات الشبكية، لا تعني الوحدة المرضية مجرد تجميع وصفي للأمراض، بل يمكن أن تشير إلى بنية شبكية ذات تماسك داخلي نسبي. غير أن استعمال هذا المفهوم في الدراسات التطبيقية قد يأخذ أيضًا طابعًا تنظيميًا، بحيث تُجمّع الأمراض المتقاربة بيولوجيًا أو استجابيًا ضمن محور أو وحدة مرضية لتسهيل التحليل والمقارنة. وفي هذه الدراسة، استُعمل المفهوم بالمعنى التحليلي-التنظيمي، أي لتجميع الأمراض المفردة في Cluster 5 ضمن محاور مرضية/استجابية تسمح بقراءة التغطية الشبكية على مستوى أعلى من المرض الواحد.

تكمن أهمية هذا المفهوم في أنه يسمح بالتمييز بين كيان يغطي عدة أمراض لكنها تقع كلها ضمن محور واحد محدود، وكيان آخر يمتد عبر عدة وحدات مرضية مختلفة، ما يعني اتساعًا شبكيًا أكبر. فإذا ارتبط مركب ما بعدة أمراض تنفسية متقاربة جدًا، فإن ذلك لا يعني بالضرورة أنه يمتلك اتساعًا شبكيًا مماثلًا لمركب آخر يغطي أمراضًا تنفسية، كبدية، طفيلية، وفطرية. لذلك فإن القراءة على مستوى الوحدة المرضية أكثر فائدة من الاكتفاء بعدّ الأمراض الخام.

في سياق Cluster 5، تسمح الوحدات المرضية بتنظيم الأمراض ضمن محاور وظيفية أو شبكية، مثل محور العدوى البكتيرية، محور العدوى التنفسية والفيروسية/البكتيرية الحادة، محور العدوى الفيروسية الكبدية، محور العدوى الطفيلية والمنقولة بالنواقل، محور العدوى الفطرية، ومحور العدوى المخاطية والهضمية. هذا التنظيم لا يعني أن الأمراض داخل كل وحدة متطابقة سريريًا، بل يعني أنها متقاربة بما يكفي لتشكيل سياق شبكي مشترك يفيد في حساب التغطية وترتيب المرشحين.

ومن منظور علم الأدوية الشبكي، يساعد مفهوم disease modules على ربط النباتات والمركبات والجينات بالسياقات المرضية الواسعة بدل التوقف عند روابط جزئية. كما يوفّر هذا المفهوم معيارًا مفيدًا في حساب network coverage، لأن التغطية لا تُقرأ فقط بعدد الجينات أو الأمراض، بل أيضًا بعدد الوحدات المرضية التي يمتد عبرها المرشح. ومع ذلك، يجب توضيح أن disease modules في هذه الدراسة لا تمثل تصنيفًا سريريًا رسميًا أو بديلًا للتصنيفات الطبية القياسية، بل تمثل إطارًا تنظيميًا وتحليليًا يخدم بناء الشبكة وقراءة نتائجها.

2.5 النباتات الطبية في سياق العدوى والمناعة

استُعملت النباتات الطبية تاريخيًا في التعامل مع حالات صحية مختلفة، ومن بينها الحالات المرتبطة بالعدوى، الالتهاب، واضطراب الاستجابة المناعية. ولا تُفسَّر قيمة النباتات الطبية في هذا السياق من خلال وجود مركب واحد فقط، بل من خلال احتوائها على طيف واسع من المركبات الثانوية مثل الفلافونويدات، الفينولات، التربينويدات، القلويدات، السابونينات، التانينات، والمركبات الكبريتية. وقد أوضحت مراجعات حديثة أن النباتات الطبية تحتوي مجموعات متنوعة من المركبات النشطة حيويًا، وأن هذه المركبات قد ترتبط بأنشطة مضادة للأكسدة، مضادة للالتهاب، مضادة للميكروبات، أو معدلة للمناعة وفق نوع المركب والنموذج المدروس [9]-[12].

في سياق العدوى، لا يقتصر الاهتمام بالنباتات الطبية على قدرتها المحتملة على التأثير في العامل الممرض مباشرة، بل يمتد إلى تأثيرها الممكن في بيئة المضيف المناعية والالتهابية. فالعدوى لا تعتمد فقط على الميكروب، بل على التفاعل بين الممرض والمضيف، وعلى شدة الاستجابة المناعية والالتهابية. لذلك قد تُناقش النباتات الطبية نظريًا من خلال ثلاثة مستويات: مستوى مضاد للميكروبات أو الفيروسات، مستوى تعديل الالتهاب، ومستوى دعم أو تنظيم الاستجابة المناعية. وهذا يفسر سبب اهتمام بعض المراجعات بالنباتات أو الأعشاب الطبية بوصفها مصادر محتملة لمركبات ذات تأثيرات مناعية أو مضادة للالتهاب، مع بقاء الحاجة إلى التحقق التجريبي والسريري [11], [12].

تُعد هذه الخلفية مهمة لدراسة Cluster 5، لأن هذا الcluster يتعامل مع مجال مرضي/استجابي مرتبط بالعدوى والاستجابة المناعية الحادة. وفي مثل هذا المجال، لا يكون السؤال النظري هو: هل يعالج النبات مرضًا معينًا؟ بل: هل يحتوي النبات على مركبات يمكن أن تظهر داخل شبكة مرتبطة بمحاور الالتهاب، المناعة، والاستجابة للعدوى؟ لذلك، فإن النباتات الطبية في هذه الدراسة تُقرأ بوصفها مصادر كيميائية متعددة المكونات، وليست تدخلات علاجية مثبتة.

من الأمثلة النظرية على النباتات التي تُناقش كثيرًا في سياقات المناعة والالتهاب: Curcuma longa بسبب curcuminoids، وCamellia sinensis بسبب catechins مثل EGCG، وAllium sativum بسبب المركبات الكبريتية، وGlycyrrhiza glabra بسبب glycyrrhizin ومشتقاته، وZingiber officinale بسبب gingerols وshogaols، وAndrographis paniculata بسبب andrographolide. ولا يعني ذكر هذه الأمثلة هنا أنها نتائج خاصة بالدراسة، بل هي أمثلة نظرية على نباتات غنية بمركبات متعددة يمكن دراستها ضمن إطار علم الأدوية الشبكي.

تختلف النباتات الطبية عن الأدوية المفردة في أن التركيب الكيميائي للنبات قد يتغير حسب الجزء النباتي المستعمل، طريقة الاستخلاص، البيئة، المنشأ الجغرافي، مرحلة النمو، التخزين، وطريقة التحضير. ولذلك فإن أي تحليل شبكي يعتمد على plant-compound associations يجب أن يُقرأ بحذر. فوجود مركب منسوب إلى نبات لا يعني بالضرورة أنه موجود بتركيز فعال في كل مستحضر من ذلك النبات، ولا يعني أنه سيصل حيويًا إلى الهدف الجزيئي داخل الجسم.

2.6 المركبات الطبيعية متعددة الأهداف

تُعد المركبات الطبيعية natural products من أهم مصادر الجزيئات النشطة بيولوجيًا، لأنها تنشأ غالبًا من مسارات أيضية ثانوية متنوعة في النباتات والكائنات الحية الأخرى. وتشمل هذه المركبات فئات واسعة مثل الفلافونويدات، الفينولات، التربينويدات، القلويدات، السابونينات، التانينات، الكومارينات، واللاكتونات. وقد أظهرت مراجعات حول المركبات النباتية الثانوية أن هذه الفئات ترتبط بأنشطة بيولوجية متعددة، من بينها أنشطة مضادة للميكروبات، مضادة للأكسدة، ومضادة للالتهاب [13].

تتميز كثير من المركبات الطبيعية بأنها لا تقتصر نظريًا على هدف جزيئي واحد. فقد تتفاعل بعض المركبات مع أكثر من بروتين أو مسار، أو قد تؤثر في شبكات إشارات متعددة مثل TLRs، Nrf2، MAPK، NF-kB، أو مسارات الإجهاد التأكسدي والالتهاب. وتدعم مراجعات حديثة فكرة أن بعض المركبات الطبيعية المضادة للالتهاب يمكن أن تعمل من خلال تعديل محاور مثل TLR4/NF-kB أو غيرها من مسارات الإشارات الالتهابية، مع التأكيد أن هذا لا يعني بالضرورة فعالية علاجية مباشرة دون تحقق إضافي [14], [15].

تُعد خاصية تعدد الأهداف هذه سببًا رئيسيًا لملاءمة المركبات الطبيعية لمنهج علم الأدوية الشبكي. فبدل تفسير المركب من خلال علاقة مفردة مع هدف واحد، يمكن تمثيله كعقدة داخل شبكة لها عدة ارتباطات مع جينات أو مسارات أو أمراض. وهذا مفيد خاصة عند دراسة أمراض أو محاور استجابية متعددة، مثل العدوى والاستجابة المناعية الحادة، حيث قد تتداخل مسارات الالتهاب، المناعة الفطرية، الإجهاد التأكسدي، وإعادة تشكيل الأنسجة.

لكن تعدد الأهداف لا يعني بالضرورة أن المركب أفضل علاجيًا. فقد يكون تعدد الاتصال مفيدًا في توليد فرضيات، لكنه قد يعكس أيضًا كثافة الدراسات المنشورة أو اتساع الاختبارات الحيوية المسجلة في قواعد البيانات. كما أن تعدد الأهداف قد يكون سيفًا ذا حدين: فقد يفتح المجال لتأثيرات متعددة، لكنه قد يزيد أيضًا من خطر التأثيرات غير المرغوبة أو التداخلات. لذلك يجب تفسير المركبات متعددة الأهداف ضمن إطار منضبط يميز بين الشمولية الشبكية والصلاحية الدوائية.

ينبغي التمييز بين نوعين من تعدد الأهداف. النوع الأول هو النشاط المتعدد الأهداف الانتقائي (selective multi-target activity)، ويعني أن المركب قد يؤثر في عدة أهداف مترابطة ضمن مسار بيولوجي أو مرضي واحد، وهو نمط قد يكون مفيدًا في الأمراض متعددة المسارات. أما النوع الثاني فهو الارتباط غير النوعي واسع النطاق (promiscuous binding)، حيث يرتبط المركب بعدد كبير من الأهداف دون خصوصية واضحة، وقد يؤدي ذلك إلى تضخيم حضوره الشبكي أو زيادة احتمال التأثيرات غير المرغوبة. لذلك لا تُفسر كثرة الارتباطات دائمًا كميزة، بل يجب قراءتها مع السياق البيولوجي وجودة البيانات.

من جهة أخرى، لا يمكن تقييم المركب الطبيعي اعتمادًا على نشاطه الحيوي فقط. فالمركب قد يظهر واسع الاتصال في قاعدة بيانات، لكنه قد يكون ضعيف الامتصاص، سريع الاستقلاب، منخفض التوافر الحيوي، أو غير قادر على الوصول إلى النسيج المستهدف. لذلك فإن الشبكة تمثل مرحلة مبكرة من التحليل، بينما تأتي لاحقًا مراحل

مثل molecular dynamics ،docking ،ADME/ADMET، والتحقق التجريبي لفحص صلاحية المركب بشكل أدق.

2.7 الفلافونويدات والبوليفينولات كمركبات شبكية

تمثل الفلافونويدات والبوليفينولات من أكثر فئات المركبات الطبيعية حضورًا في دراسات النباتات الطبية وعلم الأدوية الشبكي. ويرجع ذلك إلى انتشارها الواسع في النباتات، وتنوع بنيتها الكيميائية، وكثرة الدراسات التي تناولت خصائصها المضادة للأكسدة والمضادة للالتهاب والمعدلة للمناعة. وتشمل هذه الفئات مركبات معروفة مثل quercetin, apigenin, luteolin, kaempferol, resveratrol, curcumin و epigallocatechin gallate (EGCG)). وقد ناقشت مراجعات أن البوليفينولات الغذائية تمتلك خصائص مضادة للأكسدة والالتهاب، وأن دورها المناعي أصبح محل اهتمام متزايد، خصوصًا في سياقات الالتهاب والمناعة المخاطية [16], [18].

من منظور علم الأدوية الشبكي، لا تكمن أهمية هذه المركبات فقط في كونها شائعة في النباتات، بل في قابليتها للارتباط بعدة مسارات بيولوجية. فقد تُناقش الفلافونويدات والبوليفينولات في سياق مسارات مثل NF-kB, MAPK, Nrf2, NLRP3 inflammasome، ومسارات الإجهاد التأكسدي والسيتوكينات. وتشير مراجعات حول الفلافونويدات إلى أن هذه المركبات قد تمارس تأثيرات مضادة للالتهاب عبر تعديل إنزيمات ووسائط التهابية ومسارات مضادة للأكسدة، مع بقاء الحاجة إلى التحقق التجريبي والدوائي قبل أي استنتاج تطبيقي [17].

تُعد هذه الخاصية متعددة المسارات سببًا مهمًا لظهور الفلافونويدات والبوليفينولات كمركبات مركزية في دراسات الشبكات. فعندما يكون المركب قادرًا على الارتباط بعدة أهداف أو جينات في قواعد بيانات النشاط الحيوي، فإنه قد يحصل على درجة شمولية شبكية مرتفعة. لكن هذا لا يعني بالضرورة أن المركب يمتلك فعالية علاجية أكبر؛ إذ قد يكون ارتفاع الاتصال الشبكي ناتجًا أيضًا عن كثافة الدراسات المنشورة حوله، كما يحدث مع مركبات واسعة الدراسة مثل quercetin وcurcumin وEGCG.

لذلك، يجب التمييز بين الشمولية الشبكية والأولوية الدوائية. فالمركب الذي يظهر في الشبكة بعدد كبير من العلاقات قد يكون مفيدًا لتوليد فرضيات بحثية، لكنه لا يصبح تلقائيًا مركبًا صالحًا للتطوير الدوائي. فخصائص مثل الامتصاص، التوافر الحيوي، الاستقرار، السمية، الجرعة، والتداخلات الدوائية لا يمكن استنتاجها من الاتصال الشبكي وحده.

2.8 المحاور الجينية في العدوى والالتهاب

تُعد المحاور الجينية أو gene hubs من المفاهيم المركزية في الدراسات الشبكية، لأنها تشير إلى الجينات أو البروتينات التي تحتل مواقع عالية الاتصال داخل الشبكة. وفي سياق العدوى والاستجابة المناعية الحادة، لا تظهر الجينات المحورية عشوائيًا، بل غالبًا ما تنتمي إلى مسارات الالتهاب، المناعة الفطرية، السيتوكينات، إعادة تشكيل الأنسجة، والإشارات الخلوية. ومع ذلك، يجب التمييز بين الجين المحوري داخل الشبكة والجين المثبت كهدف علاجي؛ فالأول مؤشر وصفي للحضور والاتصال، أما الثاني فيحتاج دعمًا تجريبيًا ودوائيًا مستقلًا.

من أهم المحاور المتوقعة في العدوى والالتهاب محور 2PTGS2/COX-2/PGE. فPTGS2، المعروف أيضًا بCOX-2، يشارك في إنتاج البروستانويدات، وخاصة 2prostaglandin E، وهي وسائط دهنية مرتبطة بالالتهاب والألم والحمى وتنظيم الاستجابة المناعية. وتشير مراجعات حديثة إلى أن مسار 2PTGS2/COX-2/PGE له أدوار معقدة في الالتهاب، وقد تختلف آثاره حسب النسيج والسياق المرضي [19].

يمثل TNF محورًا آخر مهمًا في الالتهاب والمناعة. فهو سيتوكين متعدد الوظائف من عائلة TNF superfamily، ويفرز أساسًا من الخلايا المناعية مثل macrophages، ويشارك في تنظيم الالتهاب، apoptosis، الاستقلاب، والتخثر [22]. لذلك فإن ظهوره كجين محوري في شبكات العدوى والمناعة يعد متوقعًا نظريًا، لكنه لا يعني وحده أنه هدف علاجي مناسب داخل أي دراسة شبكية محددة.

تعد مسارات MAPK/ERK أيضًا من المحاور الجينية المهمة في الاستجابة المناعية. فهذه المسارات تنقل الإشارات من مستقبلات سطحية أو داخلية إلى برامج تعبير جيني تؤثر في الالتهاب، البقاء الخلوي، التمايز، والاستجابة للضغط. وقد أوضحت مراجعات حول 2/1ERK في الإشارات المناعية أن هذه المسارات تعمل downstream of immune receptors وتساهم في تنظيم التعبير الجيني المرتبط بالالتهاب والمناعة [21].

إلى جانب ذلك، تلعب matrix metalloproteinases دورًا مهمًا في إعادة تشكيل النسيج والاستجابة للضرر، وقد تُناقش في سياقات العدوى بسبب ارتباطها بالالتهاب، نفاذية الأنسجة، هجرة الخلايا، وتلف المصفوفة خارج الخلوية. وتشير مراجعات إلى أن MMPs تشارك في الأمراض المعدية والاستجابات الالتهابية، مما يجعل ظهور جينات مثل 1MMP و7MMP و9MMP داخل الشبكات المرتبطة بالعدوى أمرًا قابلًا للتفسير [20].

أما NLRP3 inflammasome فيمثل محورًا مهمًا في المناعة الفطرية، لأنه يشارك في تنشيط caspase-1 وإنتاج IL-1beta وIL-18. ويؤدي هذا المسار دورًا مزدوجًا في الأمراض المعدية؛ فمن جهة، يمكن أن يدعم الدفاع المناعي المبكر ضد العوامل الممرضة من خلال تنشيط الاستجابة الالتهابية الأولية، ومن جهة أخرى قد يسهم في الضرر النسيجي إذا أصبح تنشيطه مفرطًا أو غير مضبوط. ولهذا فإن تفسير 3NLRP داخل الشبكة يجب أن يراعي هذا الطابع المزدوج، خصوصًا في العدوى الفيروسية أو الحالات التي تترافق مع تضخيم التهابي [23].

رغم ذلك، لا تكون كل الجينات المحورية في الشبكات سهلة التفسير بيولوجيًا. فقد تظهر جينات مثل 4CYP3A أو 53TP أو TOP2A أو 1ESR أو SNCA كعقد عالية الاتصال بسبب كثافة البيانات أو اتساع دراستها في قواعد النشاط الحيوي، لا بسبب ارتباط مباشر بالعدوى الحادة. لذلك يجب أن يتضمن التحليل الشبكي طبقة تفسيرية تميز بين المحاور البيولوجية المتوقعة والمحاور التي قد تعكس database bias أو promiscuous network nodes.

2.9 قواعد البيانات الحيوية في الدراسات الحاسوبية

تعتمد دراسات علم الأدوية الشبكي الحديثة على قواعد بيانات حيوية وكيميائية متعددة، لأن بناء شبكة من نوع نبات-مركب-جين-مرض يتطلب مصادر مختلفة لكل طبقة من طبقات التحليل. فالمركبات تحتاج مصادر كيميائية

ونشاطًا حيويًا، والأهداف تحتاج توحيدًا بروتينيًا وجينيًا، والأمراض تحتاج معرفات منظمة وعلاقات gene-disease مدعومة. لذلك لا يمكن بناء شبكة موثوقة اعتمادًا على مصدر واحد فقط، بل يجب دمج قواعد متعددة مع تطبيق طبقات ضبط جودة واضحة.

تؤدي قواعد البيانات في هذا النوع من الدراسات ثلاث وظائف رئيسية. الوظيفة الأولى هي التعريف والتوحيد؛ أي إعطاء الكيان اسمًا أو معرفًا موحدًا، مثل ChEMBL ID للمركب أو approved gene symbol للجين. الوظيفة الثانية هي ربط الكيانات؛ مثل ربط المركب بهدف جزيئي أو ربط الجين بمرض معين. أما الوظيفة الثالثة فهي تقدير قوة الدعم، كما في درجات association score في Open Targets، التي تساعد على التمييز بين الروابط الأقوى والأضعف.

من الناحية المنهجية، لا ينبغي التعامل مع قواعد البيانات كأنها مصادر خالية من التحيز. فقاعدة النشاط الحيوي تعكس ما تم اختباره ونشره وإدخاله فيها، بينما قاعدة الجين-المرض تعكس الأدلة المتاحة حول العلاقة بين الجين والمرض. وبالتالي، قد تظهر مركبات أو جينات معينة بكثافة أكبر لأنها مدروسة أكثر، لا لأنها بالضرورة أكثر أهمية بيولوجيًا في السياق المرضي المدروس. ولهذا السبب يجب أن ترافق استعمال قواعد البيانات طبقات QC، مثل فحص المطابقة، إزالة التكرار، تحليل العتبات، وتوثيق الحالات غير المؤكدة.

في هذه الدراسة، كان استعمال قواعد البيانات جزءًا أساسيًا من تحويل ملف الإدخال الخام إلى شبكة قابلة للتحليل. فقد ساعدت ChEMBL على ربط المركبات بالأهداف الجزيئية، وساعدت Open Targets على ربط الجينات بالأمراض، بينما وفرت قواعد مثل UniProt وHGNC دعائم مهمة لتوحيد البروتينات والرموز الجينية [24]-[27]. ومع أن قواعد البيانات تجعل الدراسات الشبكية ممكنة، فإنها لا تعوض التحقق التجريبي.

جدول 2.8 — أهم قواعد البيانات المستعملة في دراسات علم الأدوية الشبكي

قاعدة البيانات	نوع البيانات	الدور النظري في الدراسة الشبكية	حد التفسير
ChEMBL	مركبات، نشاط حيوي، أهداف جزيئية	ربط المركبات بالأهداف وبناء طبقة compound-target	تعكس البيانات المختبرة والمنشورة
Open Targets	علاقات gene-disease ودرجات دعم	ربط الجينات بالأمراض وتقدير قوة العلاقة	Association score ليس دليلًا علاجيًا
UniProt	تسلسلات ووظائف بروتينية	توحيد معلومات البروتينات وربطها بالجينات	يحتاج اختيار النوع والكائن بعناية
HGNC	أسماء ورموز جينية بشرية معتمدة	توحيد gene symbols وتجنب المرادفات القديمة	لا يحدد وحده أهمية الجين
PubChem	معلومات كيميائية ومركبات	دعم التعرف الكيميائي العام عند الحاجة	لا يكفي وحده للعلاقات الحيوية

STRING / PPI resources	علاقات بروتين-بروتين	دعم تحليل الشبكات البروتينية والمسارات	قد يخلط أدلة تجريبية وتنبؤية
KEGG / Reactome / GO	مسارات ووظائف بيولوجية	دعم تحليل enrichment والمسارات	يحتاج تحليل مستقل ولا يُفترض آليًا

يوضح جدول 2.8 أن قواعد البيانات تؤدي أدوارًا مختلفة داخل الدراسة الشبكية. فبعضها يستعمل لتحديد المركبات، وبعضها لتوحيد الأهداف والجينات، وبعضها لربط الجينات بالأمراض أو تفسير المسارات. ولذلك فإن جودة الشبكة النهائية تعتمد على جودة الدمج بين هذه المصادر وعلى طريقة ضبط نتائجها.

2.10 قاعدة ChEMBL ودورها في ربط المركبات بالأهداف

تُعد ChEMBL من أهم قواعد البيانات المستعملة في اكتشاف الأدوية والدراسات الشبكية التي تحتاج إلى بيانات نشاط حيوي. وتصف ChEMBL نفسها بأنها قاعدة بيانات منسقة يدويًا للجزيئات النشطة حيويًا ذات الخصائص الشبيهة بالأدوية، وتجمع بيانات كيميائية، نشاطًا حيويًا، ومعلومات جينومية للمساعدة في تحويل المعلومات الجينومية إلى أدوية فعالة. كما أن نشر ChEMBL 2023 في Nucleic Acids Research يصفها بأنها منصة لاكتشاف الأدوية تمتد عبر أنواع متعددة من بيانات النشاط الحيوي وفترات زمنية مختلفة [24].

في سياق علم الأدوية الشبكي، تكمن أهمية ChEMBL في أنها تسمح بالانتقال من مستوى اسم المركب إلى مستوى العلاقة الحيوية بين المركب والهدف. فملف الإدخال النباتي قد يحتوي أسماء مركبات، لكن هذه الأسماء وحدها لا تكفي لبناء شبكة. لذلك يتم البحث عن المركب في ChEMBL، ثم استرجاع علاقاته بالأهداف الجزيئية عندما تكون متاحة وقابلة للتفسير. وبذلك تساعد ChEMBL على بناء طبقة compound-target، وهي الطبقة التي تربط النبات في النهاية بالجينات والمسارات المرضية.

تحتوي بيانات ChEMBL عادة على عدة عناصر مهمة، مثل معرف المركب، اسم المركب، معرف الهدف، نوع النشاط، قيمة النشاط، وحدة القياس، ونوع التجربة. غير أن هذه المعلومات لا تكون دائمًا متجانسة أو صالحة مباشرة للتحليل. فقد تكون بعض الأهداف غير بشرية، أو قد تكون العلاقة مرتبطة بعائلة بروتينية عامة، أو قد تكون بيانات النشاط غير مكتملة. لذلك لا يكفي استرجاع البيانات من ChEMBL، بل يجب تصفيتها وفق معايير ضبط جودة قبل استعمالها في الشبكة.

من حدود ChEMBL أنها تعكس المركبات التي دُرست ونُشرت وأُدخلت في القاعدة، وليست تمثيلًا كاملًا لكل المركبات النباتية الممكنة. وهذا يعني أن المركبات المشهورة أو كثيرة الدراسة، مثل quercetin أو curcumin أو EGCG، قد تكون ممثلة بدرجة أكبر من مركبات نباتية أقل شهرة. لذلك قد تحصل بعض المركبات على اتصال شبكي مرتفع جزئيًا بسبب كثافة البيانات المتاحة حولها، وليس فقط بسبب أهمية بيولوجية حقيقية داخل Cluster 5.

2.11 قاعدة Open Targets ودورها في ربط الجينات بالأمراض

تُعد Open Targets Platform من أهم المنصات الحديثة المستعملة في ربط الجينات بالأمراض وتوليد فرضيات علاجية. وتصف الأدبيات الحديثة المنصة بأنها قاعدة معرفة مفتوحة ومجانية الوصول توفر بيانات وأدوات لدعم تحديد الأهداف العلاجية، توصيفها، وترتيبها، كما تدمج بيانات متعددة تساعد على تقييم الأدلة الداعمة لدور الهدف في المرض [25].

في الدراسات الشبكية، يؤدي Open Targets دورًا مكملًا لـChEMBL. فبينما تساعد ChEMBL على بناء علاقة compound-target، تساعد Open Targets على بناء علاقة gene-disease. وهذا مهم لأن وجود مركب مرتبط بجين لا يكفي لتفسير أهميته في Cluster 5؛ يجب أيضًا معرفة ما إذا كان هذا الجين يرتبط بأمراض أو وحدات مرضية ذات صلة بالعدوى والاستجابة المناعية الحادة.

تعتمد Open Targets على دمج أدلة متعددة حول علاقة الجين بالمرض، وقد تشمل هذه الأدلة مجالات مثل الوراثة، التعبير الجيني، النماذج الحيوية، الأدبيات، الأدوية، وغيرها حسب نوع البيانات المتاحة. وتُختزل هذه الأدلة في درجات association score تساعد على ترتيب قوة الدعم بين الجين والمرض. غير أن هذه الدرجة لا تمثل فعالية علاجية، ولا تعني أن الجين هدف دوائي صالح، بل تعني أن العلاقة الجينية-المرضية مدعومة بدرجة معينة ضمن مصادر المنصة.

في هذه الدراسة، تُستعمل Open Targets لربط الجينات الناتجة عن طبقة ChEMBL بالأمراض داخل Cluster 5. وبعد ذلك، يمكن حساب عدد الأمراض والوحدات المرضية التي يتقاطع معها كل جين، واستعمال هذه المعلومات في ترتيب النباتات والمركبات والجينات. كما يسمح تحليل العتبات في Open Targets بفهم حساسية النتائج لقوة association score؛ فرفع العتبة يقلل عدد الجينات المحتفظ بها، لكنه قد يزيد صرامة الدعم.

كما يجب الانتباه إلى أن منصات قواعد البيانات الحيوية، ومنها Open Targets، تخضع لتحديثات دورية في مصادر الأدلة وطريقة احتساب درجات الارتباط. لذلك فإن مقارنة نتائج هذه الدراسة بدراسات أقدم يجب أن تتم بحذر، لأن اختلاف إصدار المنصة أو طريقة scoring قد يؤثر في قابلية الاستنساخ المباشر للنتائج [25].

2.12 مفاهيم المحاور الجينية والمركزية الشبكية Gene hubs and centrality

يُعد مفهوم المحاور الجينية Gene hubs من المفاهيم الأساسية في الدراسات الشبكية، ويشير إلى الجينات أو البروتينات التي تظهر بدرجة اتصال مرتفعة داخل شبكة بيولوجية أو دوائية. ففي شبكة من نوع نبات-مركب-جين-مرض، يمكن أن يظهر جين معين كمحور شبكي إذا ارتبط بعدد كبير من المركبات، أو ظهر في عدة أمراض، أو امتد عبر أكثر من وحدة مرضية. غير أن وصف الجين بأنه hub لا يعني بالضرورة أنه هدف علاجي مثبت، بل يعني أنه عقدة ذات حضور واتصال مرتفع داخل الشبكة المدروسة.

ترتبط فكرة المحاور الجينية بمفهوم أوسع في علم الشبكات هو المركزية centrality، أي قياس موقع العقدة داخل الشبكة من حيث الاتصال أو التأثير البنيوي. وقد تُقاس المركزية بطرق متعددة، مثل degree centrality

التي تعتمد على عدد الروابط المباشرة للعقدة، أو betweenness centrality التي تقيس مدى وقوع العقدة على المسارات بين عقد أخرى، أو closeness centrality التي تعبر عن قرب العقدة من بقية الشبكة. لذلك، فإن تفسير قيمة centrality يعتمد دائمًا على نوع المقياس المستعمل [28], [29].

ورغم تعدد مقاييس المركزية، فإن الدراسة الحالية اعتمدت أساسًا على قراءة degree-based centrality، أي عدد الروابط المباشرة للعقدة داخل الشبكة، بوصفها مؤشرًا وصفيًا على الحضور الشبكي للجينات. ولم تُفسر هذه المركزية كدليل سببي أو كإثبات لقابلية الاستهداف العلاجي، بل كمؤشر يساعد على تحديد الجينات الأكثر اتصالًا داخل شبكة Cluster 5.

في دراسات علم الأدوية الشبكي، تُستعمل مقاييس المركزية لتحديد الجينات أو البروتينات التي تحتل مواقع مهمة داخل الشبكة. فإذا كان الجين يمتلك عددًا كبيرًا من الروابط مع مركبات أو أمراض مختلفة، فقد يظهر كعقدة مركزية. لكن هذا الظهور قد يكون له أكثر من تفسير. فقد يعكس أهمية بيولوجية فعلية في محور مرضي معين، وقد يعكس أيضًا كثافة البيانات المنشورة حول هذا الجين، أو كونه جينًا واسع الدراسة في عدة سياقات مرضية.

من هنا، يجب التمييز بين نوعين من المحاور الجينية. النوع الأول هو محاور بيولوجية قابلة للتفسير، مثل الجينات المرتبطة بالالتهاب، السيتوكينات، المناعة الفطرية، أو إعادة تشكيل الأنسجة. والنوع الثاني هو محاور واسعة الحضور في قواعد البيانات، وهي جينات قد تظهر في الشبكة بسبب كثافة الدراسات أو تعدد السياقات التي ارتبطت بها، دون أن تكون بالضرورة خاصة بمحور العدوى أو المناعة الحادة.

ولهذا السبب لا ينبغي أن يُقرأ gene hub وحده كدليل على أولوية علاجية. فالجين الأعلى اتصالًا داخل الشبكة قد لا يكون أفضل هدف دوائي، وقد يكون استهدافه غير آمن أو غير نوعي. لذلك فإن المحاور الجينية تُستعمل في هذه الدراسة كأدوات تفسير وترتيب شبكي، وليس كقائمة أهداف علاجية نهائية.

جدول 2.11 — أهم مقاييس المركزية الشبكية ودلالتها في الدراسات الجينية

مقياس المركزية	المعنى الشبكي	دلالته المحتملة في شبكة جينية	حد التفسير
Degree centrality	عدد الروابط المباشرة للعقدة	يحدد الجينات الأكثر اتصالًا بالمركبات أو الأمراض	قد يعكس كثافة البيانات وليس الأهمية البيولوجية فقط
Betweenness centrality	مدى وقوع العقدة على المسارات بين عقد أخرى	قد يكشف جينات وسيطة تربط محاور مختلفة	لا يعني بالضرورة أنها هدف علاجي
Closeness centrality	قرب العقدة من بقية الشبكة	يوضح سهولة وصول العقدة إلى بقية الشبكة	حساس لبنية الشبكة وحجمها
Eigenvector centrality	أهمية العقدة بناءً على اتصالها بعقد مهمة	يكشف جينات مرتبطة بمحاور قوية	قد يضخم العقد المعروفة جدًا
Hub status	تصنيف العقدة كمحور عالي الاتصال	يساعد على ترتيب الجينات المرشحة للتفسير	وصف شبكي لا إثبات وظيفي
Biological interpretability	قابلية تفسير الجين ضمن مسار بيولوجي	يميز الجينات المنطقية عن الجينات غير المتوقعة	يحتاج مراجعة بشرية وسياقية
Degree-based centrality في الدراسة الحالية	عدد الروابط المباشرة للعقدة داخل شبكة Cluster 5	المقياس المستعمل أساسًا لوصف الحضور الشبكي للجينات	مؤشر وصفي لا يثبت السببية أو القابلية العلاجية

2.13 حدود الدراسات الحاسوبية في علم الأدوية الشبكي

رغم أهمية علم الأدوية الشبكي في توليد الفرضيات وتنظيم العلاقات بين النباتات، المركبات، الجينات، والأمراض، فإنه يبقى نهجًا حاسوبيًا يعتمد على قواعد بيانات ومخرجات تحليلية. لذلك يجب التعامل مع نتائجه بحذر، خصوصًا عندما يُستعمل لدراسة نباتات طبية أو مركبات طبيعية متعددة الأهداف. فالشبكة تستطيع أن تقترح علاقات، لكنها لا تثبت فعاليتها أو آليتها داخل نظام حيوي.

أول حد منهجي يتعلق بتحيز قواعد البيانات. فالمركبات أو الجينات الأكثر دراسة تظهر غالبًا بعدد أكبر من العلاقات، مما قد يرفع درجتها الشبكية. على سبيل المثال، مركبات مثل quercetin أو curcumin أو EGCG دُرست بكثافة، ولذلك قد تكون ممثلة في قواعد النشاط الحيوي أكثر من مركبات أقل شهرة. والأمر نفسه ينطبق على جينات مثل 2PTGS أو TNF أو 1MAPK التي تظهر كثيرًا في أدبيات الالتهاب والمناعة.

إضافة إلى تحيز قواعد البيانات، يجب الانتباه إلى تحيز النشر (publication bias) في أدبيات النباتات الطبية. فالنباتات أو المركبات المشهورة قد تكون ممثلة بكثافة أكبر في الدراسات المنشورة، وغالبًا ما تُنشر النتائج الإيجابية بدرجة أعلى من النتائج السلبية أو غير الحاسمة. وقد يؤدي ذلك إلى تضخيم حضور بعض النباتات أو المركبات

داخل قواعد البيانات والشبكات، لا بسبب خصوصيتها البيولوجية فقط، بل بسبب تراكم الأدبيات حولها [3], [30].

ثاني حد يتعلق بجودة بيانات النشاط الحيوي. فقواعد مثل ChEMBL تجمع بيانات من تجارب مختلفة في التصميم، النوع، القياس، والكائن الحي. وقد تكون بعض العلاقات مبنية على اختبارات in vitro أو assays عالية الإنتاجية، ولا تعكس بالضرورة تأثيرًا داخل الجسم. لذلك لا يمكن تحويل علاقة compound-target مباشرة إلى آلية علاجية دون تحقق إضافي.

ثالث حد يتعلق بعلاقات gene-disease association. فوجود ارتباط بين جين ومرض في قاعدة مثل Open Targets لا يعني أن الجين هدف علاجي مثبت، ولا يعني أن تعديل هذا الجين سيؤدي إلى نتيجة علاجية مفيدة. فهو فقط يدل على أن هناك أدلة بدرجة معينة تربط الجين بالمرض. ولذلك يجب استعمال درجات association score كطبقة دعم سياقي، وليس كدليل فعالية.

رابع حد يتمثل في غياب المعلومات الدوائية المباشرة. فالمركب قد يظهر عالي الشمولية الشبكية، لكنه قد يكون ضعيف الامتصاص، منخفض التوافر الحيوي، سريع الاستقلاب، أو ذا سمية محتملة. لذلك لا يمكن الحكم على صلاحية مركب طبيعي من خلال الشبكة فقط. وتحتاج هذه المرحلة إلى تحليلات لاحقة مثل ADME/ADMET, Lipinski rules, molecular docking, molecular dynamics، أو تجارب حيوية.

خامس حد يرتبط بالنبات نفسه. فالنبات ليس مركبًا واحدًا، ولا مستحضرًا موحدًا. وقد يختلف تركيبه الكيميائي حسب الجزء النباتي، طريقة التحضير، الاستخلاص، التخزين، والبيئة. لذلك فإن وجود مركب منسوب إلى نبات في قاعدة بيانات لا يعني بالضرورة أن هذا المركب موجود بتركيز فعال في كل عينة أو مستحضر من ذلك النبات.

سادس حد يتعلق بتفسير الشبكات نفسها. فالشبكة قد تُظهر ارتباطات كثيرة، لكن كثرة الارتباطات لا تعني بالضرورة سببية أو فعالية. وقد تظهر عقد واسعة الحضور لأنها مدروسة أكثر أو لأنها تشارك في وظائف خلوية عامة. لذلك تحتاج نتائج الشبكة دائمًا إلى مراجعة بيولوجية ومنهجية.

جدول 2.12 — حدود الدراسات الحاسوبية في علم الأدوية الشبكي وطرق التحكم فيها

الحد المنهجي	أثره المحتمل	طريقة التحكم أو التخفيف
تحيز قواعد البيانات	تضخيم المركبات أو الجينات كثيرة الدراسة	التصريح بالتحيز، مقارنة النتائج بالأدبيات، واستعمال QC
تفاوت جودة bioactivity	إدخال علاقات compound-target غير متجانسة	تصفية البيانات ومعايير قبول واضحة
غموض أسماء المركبات	مطابقة خاطئة أو متعددة في ChEMBL	استعمال manual review، وتوثيق ambiguous hits
غموض disease mapping	ربط المرض بمعرف غير مناسب	مراجعة مطابقة الأمراض وتوثيق unresolved cases

Association score لا يثبت العلاج	تحويل علاقة gene-disease إلى استنتاج علاجي خاطئ	تفسير Open Targets كطبقة دعم لا كدليل نهائي
غياب ADME/ADMET	عدم معرفة التوافر الحيوي أو السمية	إدراجها كمرحلة لاحقة لا ضمن نتائج الشبكة
غياب docking/MD	عدم إثبات الارتباط البنيوي	استعمالها لاحقًا للتحقق من فرضيات مختارة
اختلاف تركيب النباتات	عدم ثبات المركبات أو التركيزات	عدم تقديم توصيات جرعية أو علاجية
ظهور hubs غير متوقعة	تضخيم عقد واسعة الحضور في قواعد البيانات	تفسيرها كـ promiscuous nodes عند الحاجة
خطر المبالغة في النتائج	تحويل network coverage إلى therapeutic efficacy	الفصل الصارم بين التغطية الشبكية والفعالية العلاجية
تحيز النشر في النباتات الطبية	تضخيم النباتات أو المركبات كثيرة الدراسة أو ذات النتائج الإيجابية المنشورة	التصريح بهذا القيد ومقارنة النتائج نقديًا وعدم الاعتماد على score وحده

2.14 خلاصة الفصل النظري

قدّم هذا الفصل الإطار النظري الذي تستند إليه دراسة Cluster 5 - Infectious & Acute Immune Response. وقد انطلق من مفهوم علم الأدوية الشبكي بوصفه نهجًا مناسبًا لتحليل النباتات الطبية والمركبات الطبيعية في سياقات مرضية متعددة المسارات، خاصة عندما يتعلق الأمر بالعدوى والاستجابة المناعية الحادة. ويتميز هذا المجال بتداخل محاور المناعة الفطرية، الالتهاب، السيتوكينات، الإشارات الخلوية، الإجهاد التأكسدي، وإعادة تشكيل الأنسجة.

أوضح الفصل أن الأمراض المعدية لا تُفسر فقط بوجود العامل الممرض، بل بتفاعل هذا العامل مع استجابة المضيف المناعية والالتهابية. ومن هنا تبرز أهمية مفهوم الوحدات المرضية، الذي يسمح بتجميع الأمراض ضمن محاور وظيفية أو شبكية، بدل تحليلها كقائمة منفصلة. وهذا المفهوم يوفر أساسًا مهمًا لحساب التغطية الشبكية للنباتات والمركبات والجينات.

كما بيّن الفصل أن النباتات الطبية تمثل مصادر متعددة المركبات، وأن المركبات الطبيعية، خاصة الفلافونويدات والبوليفينولات، قد ترتبط نظريًا بعدة أهداف ومسارات بيولوجية. ومع ذلك، فإن تعدد الأهداف لا يعني بالضرورة فعالية علاجية، بل يعني أن هذه المركبات مناسبة لتوليد فرضيات شبكية تحتاج إلى تحقق لاحق.

ناقش الفصل كذلك المحاور الجينية ذات الصلة بالعدوى والالتهاب، مثل 3PTGS2, TNF, MAPK1, NLRP وMMPs، مع التأكيد على أن gene hub لا يعني target علاجي مثبت. كما تم توضيح أن بعض الجينات قد تظهر كمحاور بسبب كثافة بياناتها أو حضورها الواسع في قواعد البيانات، وهو ما يستدعي تفسيرًا منهجيًا حذرًا.

وأخيرًا، عرض الفصل دور قواعد البيانات الحيوية مثل ChEMBL وOpen Targets وUniProt وHGNC في بناء شبكات علم الأدوية، مع توضيح حدود هذه القواعد. فهذه المصادر تسمح بربط المركبات بالأهداف والجينات بالأمراض، لكنها لا تثبت الفعالية أو السلامة. لذلك فإن الإطار النظري العام لهذه الدراسة يقوم على مبدأ واضح: علم الأدوية الشبكي أداة قوية لتوليد الفرضيات وترتيب المرشحين، لكنه لا يغني عن التحقق الدوائي والتجريبي.

الفصل الثالث: المواد والطرق

الفصل الثالث: المواد والطرق

3.1 تصميم الدراسة ومنطق سير العمل

اعتمدت هذه الدراسة على مقاربة علم الأدوية الشبكي (Network pharmacology) لتحليل Cluster 5 – Infectious & Acute Immune Response بوصفه مجموعة مرضية/استجابية متعددة المحاور، لا مرضًا منفردًا. وتهدف هذه المقاربة إلى بناء شبكة مترابطة تجمع بين النباتات، المركبات الكيميائية، الأهداف الجزيئية/الجينات، والأمراض، ثم استعمال هذه الشبكة لترتيب المرشحين وفق مؤشرات تغطية وأولوية شبكية. ويُعد هذا المنطق متوافقًا مع التصور الحديث لعلم الأدوية الشبكي الذي ينظر إلى التأثيرات الدوائية بوصفها متعددة الأهداف ومتداخلة داخل شبكات بيولوجية، بدل اختزالها في هدف واحد [1].

تعاملت هذه المنهجية مع المخرجات بوصفها فرضيات شبكية منظمة قابلة للفحص اللاحق، وليست نتائج تجريبية أو سريرية. لذلك ثُبّت هذا المبدأ في بداية الفصل، ثم أعيد تلخيصه في حدوده النهائية فقط.

تم تصميم سير العمل على شكل سلسلة مترابطة من المراحل تبدأ من ملف بيانات خام يحتوي علاقات بين الأمراض والنباتات والمركبات، ثم تمر عبر مراحل تنظيف وتوحيد، يليها استرجاع بيانات النشاط الحيوي وربط المركبات بالأهداف الجزيئية، ثم توحيد الأهداف على مستوى الجينات، وربط هذه الجينات بالسياقات المرضية باستعمال Open Targets، ثم بناء الشبكات وتحليلها وترتيب النباتات والمركبات والجينات.

Plant → Compound → Target/Gene → Disease module → Network prioritization

يعني هذا المسار أن النبات يُدرس عبر المركبات المنسوبة إليه، ثم عبر الجينات أو الأهداف المرتبطة بهذه المركبات، ثم عبر علاقة تلك الجينات بمحاور الأمراض داخل Cluster 5.

اعتمدت الدراسة أيضًا على مبدأ التتبع المنهجي، بحيث أمكن الرجوع إلى مصدر كل نتيجة ومراجعة كل مرحلة دون خلط بين المخرجات النهائية وحالات المراجعة أو القيود المنهجية.

3.2 بيانات الإدخال ومجال (Cluster 5)

تمثل بيانات الإدخال نقطة البداية في هذه الدراسة. وقد خُصصت البيانات لتحليل Cluster 5 – Infectious & Acute Immune Response، وهو مجال مرضي/استجابي يرتبط بمحاور العدوى والاستجابة المناعية الحادة. ويشمل هذا المجال أمراضًا أو حالات مرضية ذات صلة بمحاور بكتيرية، فيروسية، تنفسية، مخاطية، كبدية، طفيلية، وفطرية.

إجرائيًا، يُستعمل مصطلح Cluster 5 في هذا الفصل بوصفه تجميعًا تحليليًا وظيفيًا لمجموعة من الحالات المرتبطة بالعدوى والاستجابة المناعية الحادة. ولا يمثل هذا التجميع تصنيفًا سريريًا رسميًا مستقلًا، بل إطارًا تنظيميًا يسمح بجمع الأمراض أو السياقات التي تتقاطع في محاور بيولوجية عامة، مثل المناعة الفطرية، الالتهاب الحاد، إشارات السيتوكينات، الاستجابة المضادة للعوامل الممرضة، وإعادة تشكيل الأنسجة. وقد استُعمل هذا التعريف الإجرائي لتوجيه مطابقة الأمراض، تنظيم disease modules، وبناء الشبكة المتعددة الطبقات.

اعتمد ملف الإدخال الأساسي على علاقات أولية من نوع Compound → Plant → Disease؛ أي أن كل صف في الملف الخام يمثل علاقة بين مرض أو حالة مرضية، ونبات، ومركب منسوب إلى ذلك النبات. وقد استُعملت هذه العلاقات الأولية لبناء قاعدة انطلاق قبل المرور إلى قواعد البيانات الخارجية.

تكوّنت البيانات الخام من أعمدة تمثل أساسًا: اسم المرض، اسم النبات، واسم المركب، مع وجود معلومات تنظيمية إضافية عند الحاجة مثل اسم cluster أو مصدر الصف. لم تُعامل هذه البيانات كما هي مباشرة، بل خضعت أولًا لفحص تمهيدي لكشف التكرارات، اختلافات الكتابة، الإدخالات غير المناسبة، والصفوف التي تحتاج مراجعة يدوية.

اقتصرت هذه المرحلة على البيانات اللازمة لبناء الشبكة وترتيب المرشحين. أما تحليلات ADME/ADMET وdocking وmolecular dynamics والتحقق التجريبي فبقيت خارج نطاق سير العمل الحالي.

جدول 3.1: ملخص بيانات الإدخال ومجال Cluster 5

العنصر	الوصف المنهجي
اسم المجال المدروس	Cluster 5 – Infectious & Acute Immune Response
نوع الدراسة	دراسة حاسوبية قائمة على علم الأدوية الشبكي
وحدة الإدخال الأساسية	علاقة مرض-نبات-مركب
الأعمدة الرئيسية	disease / plant / compound، مع أعمدة تنظيمية إضافية عند الحاجة
هدف بيانات الإدخال	بناء شبكة أولية تربط النباتات بالمركبات ثم بالأهداف والجينات والأمراض
طبيعة الأمراض	أمراض أو حالات مرتبطة بالعدوى والاستجابة المناعية الحادة
طبيعة النباتات	نباتات طبية أو نباتات ذات مركبات منسوبة في ملف الإدخال
طبيعة المركبات	أسماء مركبات خام تحتاج تنظيفًا ومطابقة في قواعد البيانات
المعالجة الأولية	تنظيف، تطبيع، إنشاء مفاتيح مطابقة، إزالة التكرارات، وتحديد حالات المراجعة اليدوية

حدود هذه المرحلة	لا تشمل docking، ADME/ADMET، molecular dynamics، أو تحققًا تجريبيًا
نوع المخرجات المرحلية	ملفات منظفة، جداول QC، وسجلات قابلة للتتبع

3.3 بيئة العمل والبرمجيات المستعملة

تم تنفيذ التحليل الحاسوبي الخاص بـCluster 5 ضمن بيئة عمل موجهة لمعالجة البيانات، الاستعلام من قواعد البيانات الحيوية، بناء الشبكات، إنتاج الجداول، وإنشاء الرسومات البيانية. واعتمدت الدراسة أساسًا على لغة Python لما توفره من مكتبات قوية لتنظيف البيانات، التعامل مع ملفات CSV/XLSX، الاتصال بواجهات قواعد البيانات، وتحليل الشبكات.

نُفذت مراحل المعالجة داخل بيئة Linux/WSL، مع فصل ملفات الإدخال والمعالجة والمخرجات لتسهيل التتبع وإعادة المراجعة.

استُخدمت pandas لقراءة الجداول، تنظيف البيانات، دمج الملفات، وحساب الملخصات، بينما استُخدمت requests للتعامل مع واجهات قواعد البيانات الخارجية. كما استُخدمت NetworkX لبناء العلاقات الشبكية وحساب مؤشرات الاتصال، واستُخدمت matplotlib لإنتاج الرسومات البيانية [4]، [7]، [8].

على مستوى قواعد البيانات، استُعملت ChEMBL كمصدر لبيانات النشاط الحيوي بين المركبات والأهداف الجزيئية [2]. كما استُعملت Open Targets لدعم ربط الجينات بالسياقات المرضية من خلال علاقات gene-disease association ودرجات الدعم المرتبطة بها [3].

جدول 3.2: البرمجيات وقواعد البيانات المستعملة في تحليل Cluster 5

الأداة أو قاعدة البيانات	النوع	الوظيفة داخل الدراسة	المخرجات المرتبطة
Python	لغة برمجة	تنفيذ سكربتات التنظيف، المطابقة، التحليل، وإنتاج الجداول	logs، JSON، CSV، جداول QC
pandas	مكتبة Python	قراءة الجداول، تنظيف البيانات، دمج الملفات، حساب الملخصات	جداول منظمة وملفات وسيطة
requests	مكتبة Python	الاتصال بواجهات قواعد البيانات	استجابات API وجداول مطابقة

NetworkX	مكتبة Python	بناء الشبكات وحساب مؤشرات الاتصال	شبكات ومؤشرات hub
matplotlib	مكتبة Python	إنشاء الرسومات البيانية	ملفات PNG للأشكال
openpyxl / أدوات جداول	أدوات جداول	قراءة أو فحص ملفات xlsx عند الحاجة	ملفات إدخال ومراجعة
python-docx	مكتبة إخراج مستندات	تجميع الجداول والأشكال في ملفات Word عند الحاجة	ملفات docx
ChEMBL	قاعدة بيانات نشاط حيوي	مطابقة المركبات واسترجاع علاقات compound-target	جداول المركبات والأهداف الحيوية
Open Targets	قاعدة بيانات gene-disease	ربط الجينات بالأمراض وتحليل association scores	جداول gene-disease وعتبات OT
UniProt / HGNC	قواعد مرجعية جينية	توحيد رموز الجينات والتحقق من الأهداف البشرية	approved gene symbols ومعرفات موحدة
Linux/WSL	بيئة تشغيل	تنظيم المجلدات وتشغيل السكربتات ومراقبة السجلات	logs، audit، checkpoints

3.4 تنظيم المجلدات والملفات

تم تنظيم ملفات المشروع وفق بنية مرحلية تهدف إلى ضمان قابلية التتبع، وتسهيل مراجعة كل خطوة من خطوات التحليل. ويُعد تنظيم المجلدات عنصرًا منهجيًا مهمًا في هذه الدراسة، لأن التحليل لا يتكون من خطوة واحدة، بل من سلسلة مراحل تبدأ من ملف الإدخال الخام وتنتهي بجداول النتائج، الرسومات، ملفات QC، وحزمة الملحقات.

اعتمد التنظيم العام على فصل ملفات الإدخال عن ملفات المعالجة، وفصل الجداول عن الرسومات، وفصل السجلات عن النتائج النهائية. وقد ساعد هذا التنظيم على منع الخلط بين الملفات الخام والملفات المنظفة، وتسهيل العودة إلى أي مرحلة عند الحاجة إلى التحقق أو إعادة التشغيل.

3.5 تنظيف البيانات وفحص الجودة الأولي

بعد تحديد ملف الإدخال ومجال الدراسة، خضعت البيانات الخام إلى مرحلة تنظيف وفحص جودة أولي قبل استعمالها في الاستعلام من قواعد البيانات أو بناء الشبكات. وتُعد هذه المرحلة ضرورية في دراسات علم الأدوية الشبكي، لأن الأخطاء الموجودة في ملف الإدخال يمكن أن تنتقل لاحقًا إلى جميع مراحل التحليل.

استهدفت هذه المرحلة التأكد من أن الصفوف المستعملة في التحليل تمثل علاقات قابلة للتفسير من نوع Disease → Plant → Compound. ولذلك تم فحص الصفوف من حيث اكتمال أسماء الأمراض، النباتات، والمركبات، ومن حيث وجود تكرارات مباشرة أو تكرارات ناتجة عن اختلافات بسيطة في الكتابة.

3.6 توحيد أسماء النباتات (Plant harmonization)

تم توحيد الأسماء العلمية والمرادفات النباتية تحت اسم نباتي موحد، وذلك لمنع تكرار النبات نفسه بأكثر من تسمية داخل الشبكة.

سمح هذا التوحيد بتجميع المركبات والعلاقات الجينية المرتبطة بكل نبات في كيان واحد قبل حساب التغطية الشبكية.

3.7 توحيد أسماء المركبات والاستعلام في (ChEMBL)

بعد توحيد النباتات، انتقلت الدراسة إلى المركبات الكيميائية لأنها تمثل حلقة الربط بين النبات والجين داخل الشبكة.

صُنفت نتائج المطابقة في ChEMBL إلى حالات واضحة أو غامضة أو غير محلولة، ثم استُعملت الحالات المقبولة فقط في المراحل اللاحقة.

3.8 استرجاع بيانات النشاط الحيوي (Bioactivity retrieval)

بعد توحيد المركبات وربط أكبر عدد ممكن منها بمعرفات ChEMBL، تم الانتقال إلى مرحلة استرجاع بيانات النشاط الحيوي. وتهدف هذه المرحلة إلى استخراج العلاقات بين المركبات والأهداف الجزيئية، بحيث يمكن بناء شبكة compound-target تمثل الأساس الذي ستُشتق منه لاحقًا علاقات المركبات بالجينات والأمراض.

استُعملت ChEMBL لاسترجاع علاقات المركب بالهدف، مع تصفية السجلات غير المناسبة قبل إدخالها في الشبكة.

احتُفظ بالعلاقات التي تمتلك هدفًا واضحًا وقابلًا للتحويل إلى مستوى الجين، بينما وُسمت العلاقات الغامضة أو غير القابلة للتفسير للمراجعة.

جدول 3.6: معايير ضبط جودة بيانات النشاط الحيوي المستخرجة من ChEMBL

المعيار	الهدف	القرار
وجود ChEMBL ID	ربط المركب بسجل معروف	إدراج المركب في bioactivity retrieval
وضوح الهدف الجزيئي	بناء علاقة compound–target قابلة للتتبع	قبول العلاقة أو مراجعتها
قابلية التحويل إلى gene symbol	إنتاج شبكة compound–gene	الاحتفاظ بالعلاقات القابلة للتوحيد
ملاءمة الكائن والاختبار	تقليل العلاقات غير المناسبة	استبعاد أو وسم الحالات غير الملائمة
إزالة التكرارات والغموض	منع تضخيم الأهداف	تلخيص أو مراجعة العلاقة

3.9 توحيد الأهداف والجينات (Target/Gene harmonization)

بعد استرجاع بيانات النشاط الحيوي من ChEMBL، أصبحت الدراسة تحتوي على طبقة من العلاقات بين المركبات والأهداف الجزيئية. غير أن هذه الأهداف لا تكون دائمًا جاهزة مباشرة للتحليل على مستوى الجينات، لأنها قد تظهر بصيغ مختلفة، مثل معرفات ChEMBL للأهداف، أسماء بروتينات، عائلات بروتينية، أو أهداف غير مفردة.

تهدف هذه المرحلة إلى تحويل شبكة Compound → Target إلى شبكة أكثر قابلية للتحليل على مستوى الجين: Compound → Gene. وقد تم الاعتماد عند الحاجة على مصادر مرجعية مثل UniProt وHGNC لتوحيد الرموز الجينية والتحقق من الأهداف البشرية [5]، [6].

3.10 مطابقة الأمراض وOpen Targets

بعد توحيد الجينات، رُبطت هذه الجينات بالأمراض الخاصة بـCluster 5 باستعمال Open Targets، مع اعتبار association score طبقة دعم سياقي.

بدأت هذه المرحلة بتوحيد أسماء الأمراض الموجودة في ملف الإدخال، ثم محاولة مطابقتها مع معرفات مرضية مناسبة في Open Targets. ولم تُعامل أسماء الأمراض الخام كمطابقات جاهزة، لأن المصطلح المرضي قد يظهر في الملف بصيغة عامة، أو مترجمة، أو غير مطابقة تمامًا للتسمية المعتمدة في قاعدة البيانات.

بعد تحديد معرف المرض المناسب، استُرجعت العلاقات gene–disease واستُعملت درجات Open Targets في حساب الدعم الشبكي.

جدول 3.8: حالات مطابقة الأمراض في Open Targets

المعيار	الهدف	القرار
مطابقة مرض مقبولة	ربط المرض بمعرف مناسب	إدخاله في gene–disease analysis
مطابقة قريبة أو متعددة	منع اختيار معرف غير دقيق	قبول حذر أو مراجعة
مطابقة خاطئة أو غير محلولة	حماية التغطية من التضخيم	استبعاد من تقاطع Open Targets
قبول دون تقاطع جيني	توثيق المرض دون تضخيم النتائج	لا يدخل في التغطية النهائية
تحليل العتبات والوحدات	اختبار حساسية النتائج وتنظيمها	استعماله في تحليل modules

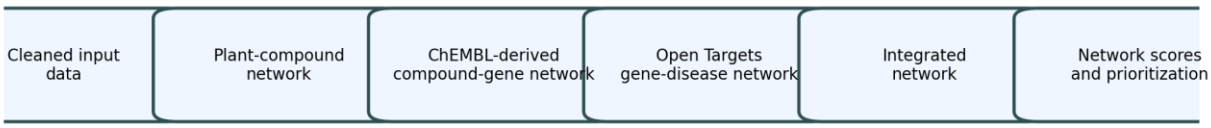
3.11 بناء الشبكات

بعد اكتمال طبقات التنظيف والتوحيد والمطابقة، بُنيت الشبكة المتكاملة التي تجمع النبات، المركب، الجين، والمرض/الوحدة المرضية.

اعتمد بناء الشبكات على أربع طبقات رئيسية: شبكة النبات-المركب، شبكة المركب-الجين، شبكة الجين-المرض، ثم الشبكة المتكاملة التي تجمع هذه المستويات في مسار Plant → Compound → Gene → Disease / Disease module.

استُعملت الشبكة لتنظيم العلاقات وحساب المؤشرات، ثم ترتيب المرشحين داخل كل مستوى تحليلي.

Figure 3.2 - Plant-Compound-Gene-Disease workflow



شكل 3.2: سير بناء الشبكات في تحليل Cluster 5

3.12 حساب الدرجات الشبكية (Integrated scores)

بعد بناء الشبكات، حُسبت درجات شبكية مركبة لترتيب النباتات والمركبات والجينات داخل 5 Cluster وفق مؤشرات مطبّعة وقابلة للمقارنة.

اعتمدت الدرجات المركبة على مبدأين منهجيين: التطبيع العددي للمؤشرات، بحيث تصبح قابلة للمقارنة ضمن نطاق موحد، ثم الدمج الموزون لهذه المؤشرات حسب مستوى التحليل. واستُعملت الأوزان لتحديد مساهمة كل مكوّن في الترتيب الشبكي، لا لتقدير أثر علاجي أو بيولوجي مباشر.

$$\text{Integrated score} = \Sigma\ w_i \times \text{normalized indicator}_i$$

استُعملت الأوزان بطريقة تمنح الأولوية لمؤشرات التغطية والوحدات المرضية، مع الإبقاء على إشارات Open Targets كطبقة دعم سياقي.

جدول 3.9: مكونات الدرجات الشبكية المركبة حسب مستوى التحليل

مستوى التحليل	المؤشرات الداخلة في الدرجة	معنى الدرجة	حدود التفسير
النبات	تغطية الوحدات، تغطية الأمراض، الجينات المتقاطعة، إشارات Open Targets، والدرجة الشبكية السابقة. استُعملت تغطية الشبكة والوحدات كأعلى مكونات وزنًا، تليها تغطية الأمراض والجينات، ثم دعم Open Targets.	أولوية النبات من حيث التغطية الشبكية	مؤشر شبكي وصفي
المركب	عدد الوحدات، عدد الأمراض، عدد الجينات، network comprehensiveness، وإشارات Open Targets. يعطي هذا المستوى أولوية للمركبات الممتدة عبر عدة وحدات مرضية مع عدد جينات داعم.	شمولية المركب داخل شبكة 5 Cluster	ليست تقييمًا دوائيًا

الجين	تغطية الوحدات والأمراض، درجة الاتصال degree-based centrality، وإشارات Open Targets. استُعملت centrality كمؤشر وصفي للحضور الشبكي لا كدليل سببي.	موقع الجين كمحور شبكي	ليس target مثبتًا
المرض	الجينات المتقاطعة، وحدة المرض، وقوة ارتباطات Open Targets عند توفرها. لا تُستعمل هذه المؤشرات لتقدير الشدة السريرية.	تمثيل المرض داخل الشبكة	تمثيل شبكي فقط
الوحدة المرضية	عدد الأمراض، الجينات، المركبات، والنباتات ضمن الوحدة. الهدف هو توصيف اتساع المحور داخل الشبكة.	اتساع المحور المرضي داخل الشبكة	وحدة تحليلية وليست تصنيفًا سريريًا نهائيًا
Candidate package	نوع الكيان، الدرجة، الفئة، الدعم، وحد التفسير. تُستعمل الحزمة للتتبع والتنظيم لا للتحقق التجريبي.	إطار تتبعي للمرشحين	أداة تنظيمية

3.13 تصنيف المركبات النظيفة والمركبات ذات التنبيه التفسيري

بعد حساب درجات المركبات، قُسمت النتائج إلى clean molecules وflagged molecules حسب قابلية التفسير الكيميائي والمنهجي.

يُقصد بالمركبات النظيفة في هذه الدراسة المركبات النباتية أو الطبيعية التي تمتلك شمولية شبكية واسعة، ولا تنطبق عليها معايير التنبيه التفسيري المعتمدة. ولا تعني كلمة "نظيفة" هنا أن المركب آمن أو صالح دوائيًا، بل تعني فقط أنه قابل للتفسير ضمن سياق المركبات النباتية بدرجة أعلى من الجزيئات العامة أو الدوائية أو الداخلية المنشأ.

أما المركبات ذات التنبيه التفسيري فهي مركبات ظهرت في الشبكة بدرجات معتبرة، لكنها تحتاج إلى قراءة حذرة بسبب طبيعتها أو سياقها. وتشمل هذه الفئة عدة أنواع، مثل المركبات الدوائية المعروفة، الجزيئات الداخلية المنشأ، الأحماض الدهنية أو المغذيات واسعة الانتشار، والأسماء البنيوية العامة أو scaffolds.

جدول 3.10: معايير تصنيف المركبات النظيفة والمركبات ذات التنبيه التفسيري

فئة المركب	الوصف المنهجي	أمثلة محتملة	القرار التحليلي	حد التفسير
مركب نظيف	مركب نباتي/طبيعي محدد ذو شمولية شبكية قابلة للتفسير	QUERCETIN، APIGENIN، LUTEOLIN، CURCUMIN	إدراجه ضمن clean molecules	حد شبكي لا دوائي
مركب دوائي معروف	مركب له سياق فارماكولوجي أو دوائي واضح	QUINIDINE، CAFFEINE	وسمه كـ flagged molecule	لا يُفسر كمركب نباتي عادي
جزيء داخلي المنشأ	جزيء فسيولوجي واسع الوجود داخل الجسم	DOPAMINE، ADENOSINE، GLUTAMIC ACID	وسمه كـ background/flagged	قد يعكس اتصالًا فسيولوجيًا عامًا
حمض دهني/مغذٍ واسع	مركب غذائي أو أيضي منتشر في مصادر كثيرة	OLEIC ACID، LINOLEIC ACID، PALMITIC ACID	وسمه كـ flagged lipid/nutrient-like molecule	لا يدل على نبات مرشح محدد
اسم بنيوي عام	اسم يمثل فئة أو هيكلًا بنيويًا عامًا وليس مركبًا واضحًا	FLAVONE	وسمه كـ generic scaffold	يحتاج تفسيرًا حذرًا
مركب غامض أو غير محدد	اسم غير كافٍ لتحديد كيان كيميائي واضح	أسماء عامة أو غير معيارية	مراجعة أو استبعاد	يمنع بناء تفسير غير موثوق

3.14 تحديد المحاور الجينية الشبكية (Gene hubs)

بعد بناء شبكة المركبات-الجينات وربط الجينات بالأمراض والوحدات المرضية، تم تحديد الجينات الأكثر اتصالًا داخل شبكة Cluster 5. وقد سميت هذه الجينات في الدراسة بالمحاور الجينية الشبكية (gene network

hubs)، لأنها تمثل عقدًا جينية تتكرر عبر عدد أكبر من المركبات أو الأمراض أو الوحدات المرضية مقارنة بغيرها من الجينات.

المحور الجيني هنا هو عقدة عالية الاتصال داخل الشبكة، وقد يتأثر موقعه بوفرة البيانات في قواعد النشاط الحيوي أو علاقات gene–disease.

إذا حُسبت المركزية وفق درجة الاتصال، فإنها تُقرأ على أنها degree-based centrality، أي مؤشر يعتمد على عدد الحواف المرتبطة بالعقدة. وفي هذه الحالة، الجين ذو المركزية الأعلى هو الجين الذي يمتلك عددًا أكبر من الروابط داخل الشبكة. ولا تعني هذه المركزية أن الجين أكثر أهمية بيولوجيًا أو أكثر قابلية للاستهداف علاجيًا.

جدول 3.11: مؤشرات تحديد المحاور الجينية الشبكية

المؤشر	معناه داخل الدراسة	دوره في تحديد gene hubs	حد التفسير
عدد الوحدات المرضية	عدد disease modules التي يظهر فيها الجين	يبين اتساع الجين عبر محاور 5 Cluster	مؤشر اتصال فقط
عدد الأمراض	عدد الأمراض المرتبطة بالجينة داخل الشبكة	يوضح انتشار الجين عبر الحالات المرضية	قد يتأثر بكثافة بيانات Open Targets
عدد المركبات المرتبطة	عدد المركبات التي ترتبط بالجينة	يوضح كثافة compound-gene relationships	قد يتأثر بكثافة bioactivity data
Max OT score	أعلى درجة Open Targets مرتبطة بالجينة	يعطي مؤشرًا على قوة دعم gene-disease association	ليس دليلًا على قابلية الاستهداف
Centrality	مؤشر اتصال الجين داخل الشبكة	يحدد العقد الأكثر اتصالًا	مقياس وصفي لا سببي
Biological interpretability	قابلية ربط الجين بمسارات منطقية في 5 Cluster	يساعد على تصنيف المحاور الجينية	يحتاج مراجعة بشرية

Database-bias flag	احتمال كون الجين واسع الحضور بسبب قواعد البيانات	يمنع تضخيم تفسير hubs غير المتوقعة	لا يلغي الجين بل يحد تفسيره
Hub class	تصنيف الجين كـprimary أو secondary hub	يساعد في تنظيم النتائج	فئة تحليلية وليست علاجية

3.15 حزمة أدلة المرشحين (Candidate Evidence Package)

بعد إتمام مراحل بناء الشبكات، حساب الدرجات المركبة، تصنيف المركبات، وتحديد المحاور الجينية، تم تجميع المخرجات النهائية في إطار تتبعي واحد تحت اسم حزمة أدلة المرشحين (Candidate Evidence Package). وتهدف هذه الحزمة إلى ربط كل كيان مرشح بفئته، درجته الشبكية، مبرر ظهوره، وحدود تفسيره، بحيث لا تبقى النتائج موزعة في جداول منفصلة يصعب تتبعها.

لا تُعد حزمة الأدلة مرحلة تحليل مستقلة تضيف نتائج جديدة، بل هي مرحلة تنظيمية ومنهجية تجمع النتائج النهائية في صيغة قابلة للمراجعة. فهي تربط بين النباتات الأعلى تغطية، المركبات النظيفة، المركبات ذات التنبيه التفسيري، والمحاور الجينية الشبكية.

جدول 3.12: بنية حزمة أدلة المرشحين Candidate Evidence Package

مكون الحزمة	الوصف المنهجي	أمثلة على المحتوى	وظيفة المكون
نوع الكيان	يحدد ما إذا كان الصف نباتًا، مركبًا، جينًا، أو كيانًا ذا تنبيه	Plant / Clean molecule / Flagged molecule / Gene hub	فصل مستويات التحليل
اسم الكيان	الاسم الموحد للكيان بعد التنظيف والتوحيد	Curcuma longa، QUERCETIN، PTGS2	ضمان التتبع والاتساق
فئة التصنيف	الفئة المنهجية التي ينتمي إليها الكيان	Primary plant، clean molecule، flagged molecule، hub gene	توضيح سبب إدراجه
الدرجة الشبكية	integrated score أو مؤشر ترتيبي مناسب	plant score / molecule score / gene score	ترتيب المرشحين داخل كل فئة

مؤشرات الدعم	عناصر داعمة مثل عدد الوحدات، الأمراض، الجينات، أو OT score	disease coverage، gene count، Max OT score	تفسير مصدر الدرجة
حد التفسير	يحدد ما لا يمكن استنتاجه من النتيجة	قراءة شبكية فقط، لا تعني ADME، ليست target مثبتًا	منع المبالغة
ملاحظة QC	توثيق حالات الحذر أو التنبيه	flagged، database bias، manual review	تحسين الشفافية
الإحالة للملحق	يحدد إن كانت التفاصيل الموسعة محفوظة في الملحقات	full candidate table	تخفيف متن المذكرة

3.16 إنتاج الجداول والرسومات

بعد تثبيت المخرجات النهائية، أُنتجت الجداول والرسومات من الملفات المرحلية والنهائية، مع مطابقة النص والجداول والأشكال والملحقات.

شملت الجداول ملخصات الوحدات المرضية، النباتات، flagged molecules، clean molecules، المحاور الجينية، عتبات Open Targets، وحزمة أدلة المرشحين.

أما الرسومات فاستُعملت لتوضيح سير العمل، توزيع الوحدات، أثر العتبات، وترتيب النباتات والمركبات والجينات.

3.17 الاعتبارات المنهجية وحدود الفصل الثالث

يصف هذا الفصل المواد والطرق المستعملة في تحليل Cluster 5، ولذلك يركز على الخطوات الحاسوبية والمنهجية دون تقديم نتائج تفصيلية أو مناقشة أدبية. وقد تم الحرص على فصل المنهجية عن النتائج، بحيث تُعرض تفاصيل الترتيب النهائي للنباتات والمركبات والجينات في الفصل الرابع، بينما تُناقش دلالاتها وحدودها في الفصل الخامس.

من أهم الاعتبارات المنهجية في هذه الدراسة أن جميع المخرجات تعتمد على قواعد بيانات منشورة ومصادر نشاط حيوي وجيني، وليست ناتجة عن تجارب مخبرية جديدة. لذلك فإن النتائج التي تنتج عن هذا السير المنهجي يجب أن تُقرأ على أنها فرضيات شبكية لا أدلة تجريبية.

كما أن الدراسة لم تتضمن في هذا الفصل أو في سير العمل الحالي أي تحليل ADME/ADMET. وبالتالي، لا يمكن الحكم من خلال هذه المنهجية على امتصاص المركبات، توزيعها، استقلابها، إطراحها، سميتها، أو تداخلاتها

الدوائية. كذلك لم تشمل الدراسة molecular docking أو molecular dynamics، ولذلك فإن العلاقات بين المركبات والجينات أو البروتينات لا تُفسر كدليل على ارتباط بنيوي داخل موقع فعال أو جيب بروتيني.

توجد أيضًا حدود مرتبطة بقواعد البيانات نفسها. فقاعدة ChEMBL تعكس المركبات والتجارب التي نُشرت أو أُدرجت فيها، وقد تكون بعض المركبات أكثر تمثيلًا بسبب كثافة النشر حولها. كما أن Open Targets يوفر درجات دعم لعلاقات الجين-المرض، لكنها لا تعني أن الجين هدف علاجي مثبت. لذلك تم التعامل مع هذه القواعد على أنها مصادر لتوليد الفرضيات، لا مصادر لإثبات الفعالية.

جدول 3.13: حدود المنهجية وأثرها على تفسير النتائج

الحد المنهجي	معناه في الدراسة	أثره على تفسير النتائج
غياب التجارب المخبرية	لم تُنفذ اختبارات خلوية أو حيوية مباشرة	النتائج لا تثبت فعالية بيولوجية
غياب ADME/ADMET	لم تُفحص الخصائص الدوائية أو السمية	لا يمكن الحكم على صلاحية المركبات دوائيًا
غياب docking	لم تُنمذج العلاقة البنيوية بين المركبات والبروتينات	لا يمكن إثبات نمط الارتباط الجزيئي
غياب molecular dynamics	لم يُدرس استقرار المعقدات	لا يمكن الحكم على الاستقرار البنيوي
تحيز قواعد البيانات	بعض المركبات والجينات أكثر دراسة من غيرها	قد تتأثر الدرجات بكثافة النشر
حدود ChEMBL	القاعدة لا تمثل كل المركبات النباتية الممكنة	قد تُفقد مركبات قليلة الدراسة
حدود Open Targets	association score ليس دليلًا علاجيًا	العلاقات gene-disease تبقى داعمة فقط
اختلاف تركيب النباتات	النبات ليس مستحضرًا موحدًا	لا يمكن تحويل النتائج إلى جرعات أو توصيات
المركبات flagged	بعض الجزيئات واسعة أو داخلية أو دوائية	تحتاج تفسيرًا منفصلًا عن clean molecules

حساسية الأوزان	تعتمد الدرجة المركبة على أوزان منهجية لمكونات التغطية والدعم الشبكي	يستلزم ذلك تحليل حساسية لاحقًا لاختبار ثبات ترتيب المرشحين

في نهاية هذا الفصل، يمكن القول إن المنهجية المعتمدة وفرت إطارًا منظمًا لتحويل بيانات خام من نوع مرض-نبات-مركب إلى شبكة متعددة الطبقات قابلة للتحليل. وتُعرض النتائج الناتجة عن هذا السير في الفصل الرابع، بينما تُناقش دلالاتها العلمية والمنهجية في الفصل الخامس.

الفصل الرابع: النتائج

الفصل الخامس: المناقشة

الفصل السادس: الحدود، الاستنتاجات، والتوصيات

الفصل السادس: الحدود، الاستنتاجات، والتوصيات

6.1 تمهيد الفصل

يمثل هذا الفصل الخاتمة العلمية والمنهجية لدراسة Cluster 5 — Infectious & Acute Immune Response. فبعد عرض الخلفية النظرية في الفصل الثاني، وتفصيل المواد والطرق في الفصل الثالث، ثم تقديم النتائج في الفصل الرابع ومناقشتها في الفصل الخامس، يأتي هذا الفصل لتحديد حدود الدراسة، واستخلاص أهم الاستنتاجات العامة، واقتراح التوصيات البحثية المستقبلية.

لا يهدف هذا الفصل إلى إعادة عرض النتائج التفصيلية أو تكرار المناقشة، بل يهدف إلى تحويل مخرجات الدراسة إلى رؤية ختامية منضبطة. لذلك يتم التركيز هنا على ما يمكن استنتاجه بثقة من التحليل الشبكي، وما لا يمكن استنتاجه دون مراحل تحقق إضافية. ويعد هذا التمييز ضروريًا لأن الدراسة اعتمدت على منهجية حاسوبية قائمة على علم الأدوية الشبكي، ولم تتضمن تجارب مخبرية أو تقييمات دوائية مباشرة.

أظهرت الفصول السابقة أن Cluster 5 يمثل مجالًا مرضيًا/استجابيًا معقدًا يتقاطع فيه محور العدوى مع محاور المناعة الفطرية، الالتهاب، السيتوكينات، الإشارات الخلوية، وإعادة تشكيل الأنسجة. كما أظهرت الدراسة أن بناء شبكة متعددة الطبقات من نوع Plant → Compound → Gene → Disease module يسمح بتوليد فرضيات منظمة حول النباتات والمركبات والجينات الأكثر حضورًا داخل الشبكة.

تتمثل أهمية هذا الفصل في أنه يضع النتائج ضمن مجالها الصحيح. فالنباتات المرشحة شبكيًا، والمركبات النظيفة الأعلى شمولية، والمحاور الجينية تمثل كيانات ذات أولوية بحثية يمكن أن توجه مراحل لاحقة مثل ADME/ADMET، الالتحام الجزيئي، المحاكاة الجزيئية، والتحقق التجريبي، دون أن تتحول مباشرة إلى ادعاءات علاجية.

وعليه، سيتم في هذا الفصل عرض حدود الدراسة أولًا، ثم تلخيص الاستنتاجات العامة، ثم توضيح القيمة العلمية والمنهجية، ثم تقديم توصيات مستقبلية وآفاق عمل لاحقة. وبذلك يغلق الفصل السادس الدراسة بطريقة متوازنة تجمع بين إبراز قيمة العمل وتحديد حدوده.

6.2 حدود الدراسة

رغم أن هذه الدراسة وفرت إطارًا شبكيًا منظمًا لتحليل Cluster 5، فإن نتائجها يجب أن تُقرأ ضمن حدود واضحة. ولا تمثل هذه الحدود ضعفًا في الدراسة، بل تمثل شرطًا أساسيًا لتفسيرها علميًا. فكل دراسة حاسوبية قائمة على قواعد بيانات وسير عمل شبكي تكون محدودة بطبيعة البيانات، جودة المطابقة، خوارزميات الترتيب، ونطاق التحليل المنجز.

في هذه الدراسة، تم التعامل مع النتائج باعتبارها فرضيات شبكية لا أدلة علاجية. لذلك لا يمكن استعمالها وحدها لتأكيد فعالية نبات أو مركب، أو اقتراح جرعة، أو إثبات أمان، أو تحديد آلية علاجية نهائية. وتُعرض الحدود التالية لتوضيح المجال الصحيح لتفسير النتائج.

6.2.1 حدود مرتبطة بطبيعة الدراسة الحاسوبية

اعتمدت الدراسة على تحليل حاسوبي قائم على علم الأدوية الشبكي، ولم تعتمد على تجارب مخبرية مباشرة. وهذا يعني أن العلاقات المستخرجة بين النباتات، المركبات، الجينات، والأمراض هي علاقات بياناتية وشبكية مبنية على مصادر منشورة، وليست علاقات مثبتة تجريبيًا داخل نموذج حيوي واحد.

تسمح هذه القراءة بترتيب المرشحين وتحديد الكيانات ذات الاتصال الواسع داخل الشبكة، لكنها لا تسمح بإثبات السببية البيولوجية. فوجود مسار شبكي من نبات إلى مركب ثم إلى جين ثم إلى وحدة مرضية لا يثبت أن النبات يؤثر فعليًا في ذلك الجين داخل الجسم أو يغير مسار المرض سريريًا.

6.2.2 حدود مرتبطة بقواعد البيانات

اعتمدت الدراسة على قواعد بيانات مثل ChEMBL وOpen Targets. وقد مكّنت هذه القواعد من بناء طبقتين أساسيتين في الشبكة: طبقة compound–target وطبقة gene–disease. غير أن هذه القواعد لا تمثل الواقع البيولوجي الكامل، بل تمثل البيانات المنشورة والمنسقة والمتاحة داخل كل قاعدة.

قد يؤدي ذلك إلى تحيز واضح نحو المركبات والجينات الأكثر دراسة. فمركبات مثل quercetin وcurcumin وEGCG قد تظهر بدرجات عالية جزئيًا لأنها دُرست بكثافة. وبالمثل، قد تظهر جينات مثل 2PTGS وTNF و1MAPK كمحاور قوية لأنها ممثلة بكثرة في أدبيات الالتهاب وقواعد النشاط الحيوي.

6.2.3 حدود مرتبطة بمطابقة المركبات والأمراض

تضمنت الدراسة مراحل مطابقة معقدة لأسماء المركبات في ChEMBL وأسماء الأمراض في Open Targets. ورغم تطبيق خطوات التنظيف، التطبيع، وإنشاء matchkeys، فإن بعض الحالات بقيت عرضة للغموض. فقد تظهر بعض المركبات بأسماء عامة أو مرادفات متعددة، وقد لا تكون بعض الأمراض ممثلة بدقة في قاعدة Open Targets.

كما أن بعض الأمراض قد تكون مقبولة من حيث المطابقة الاسمية، لكنها لا تنتج تقاطعًا جينيًا كافيًا مع شبكة الدراسة. لذلك تم توثيق حالات المراجعة اليدوية، والمطابقات غير المؤكدة، والحالات غير المتقاطعة، بما يمنع تضخيم التغطية المرضية أو المركبية.

6.2.4 حدود مرتبطة بغياب ADME/ADMET

لم تشمل الدراسة تقييم خصائص ADME/ADMET، أي الامتصاص، التوزيع، الاستقلاب، الإطراح، والسمية. وهذا حد جوهري، لأن المركب قد يكون واسع الاتصال داخل الشبكة لكنه ضعيف الامتصاص أو منخفض التوافر الحيوي أو سريع الاستقلاب أو ذا سمية محتملة.

لذلك تمثل نتائج المركبات في هذه الدراسة أولوية شبكية لا أولوية دوائية نهائية. فالصلاحية الدوائية تحتاج تقييمًا مستقلًا يشمل قواعد Lipinski، مؤشرات الذوبانية، النفاذية، الاستقلاب الكبدي، السمية، والتداخلات المحتملة.

6.2.5 حدود مرتبطة بغياب الالتحام الجزيئي والمحاكاة الجزيئية

لم تتضمن الدراسة molecular docking أو molecular dynamics. لذلك لا يمكن الحكم من خلالها على قوة ارتباط المركبات بالبروتينات، أو نمط التفاعل داخل الجيب النشط، أو استقرار المعقدات الجزيئية عبر الزمن.

وجود علاقة بين مركب وجين أو target في قاعدة بيانات لا يعني أن المركب سيرتبط فعليًا بالبروتين المرتبط بذلك الجين بطريقة مستقرة أو فعالة. لذلك تبقى علاقات compound–gene في هذه الدراسة علاقات بياناتية وشبكية، وليست نتائج بنيوية.

6.2.6 حدود مرتبطة بغياب التحقق التجريبي

لم تشمل الدراسة اختبارات مخبرية مثل قياس تثبيط إنزيمات، قياس السيتوكينات، اختبار نشاط مضاد للميكروبات أو الفيروسات، أو تجارب خلوية على مسارات الالتهاب والمناعة. كما لم تشمل نماذج حيوانية أو بيانات سريرية.

لذلك لا يمكن الجزم بأن أي نبات أو مركب من المرشحين يؤثر فعليًا في محاور مثل 2PTGS أو TNF أو 1MAPK أو 3NLRP داخل نظام حيوي. كما لا يمكن تحديد اتجاه التأثير، هل هو تثبيط أو تنشيط أو تعديل غير مباشر.

6.2.7 حدود مرتبطة بتفسير النباتات والمركبات والجينات

تتطلب نتائج الدراسة قراءة تفريقية حسب نوع الكيان. فالنباتات لا تمثل مستخلصات معيارية أو جرعات محددة، بل كيانات نباتية مرتبطة بمركبات منسوبة إليها. وقد يختلف تركيب النبات حسب الجزء المستعمل، طريقة الاستخلاص، البيئة، التخزين، والتحضير.

أما المركبات، فقد تم فصلها إلى مركبات نظيفة ومركبات ذات تنبيه تفسيري، لأن بعض الجزيئات قد تظهر بدرجات عالية لكنها لا تصلح للتفسير كمركبات نباتية مباشرة، مثل الجزيئات الداخلية المنشأ، الأحماض الدهنية، المركبات الدوائية، أو الأسماء البنيوية العامة. أما الجينات، فإن ظهورها كمحاور شبكية يحتاج إلى جمع الدرجة الشبكية بالسياق البيولوجي ونوع الكيان المدروس.

6.3 الاستنتاجات العامة

بناءً على الفصول السابقة، يمكن اعتبار دراسة Cluster 5 — Infectious & Acute Immune Response نموذجًا تطبيقيًا لعلم الأدوية الشبكي في تحليل مجموعة مرضية/استجابية متعددة المحاور. وقد نجحت الدراسة في تحويل بيانات أولية من نوع مرض–نبات–مركب إلى شبكة متعددة الطبقات تربط النباتات بالمركبات، والمركبات بالجينات أو الأهداف، والجينات بالأمراض والوحدات المرضية.

لا تمثل الاستنتاجات الآتية أحكامًا علاجية أو دوائية، بل خلاصات منهجية وشبكية مبنية على النتائج التي عُرضت في الفصل الرابع ونوقشت في الفصل الخامس. لذلك فإن كل استنتاج يجب أن يُقرأ ضمن إطار ترتيب شبكي وتوليد فرضيات، لا إثبات فعالية علاجية.

6.3.1 نجاح بناء شبكة متعددة الطبقات لـ Cluster 5

أول استنتاج رئيسي هو أن الدراسة نجحت في بناء شبكة متكاملة من نوع Plant → Compound → Gene → Disease module. وقد أتاح هذا البناء فهم العلاقات بين النباتات والمركبات والجينات والأمراض على أكثر

من مستوى. فبدل التعامل مع النباتات كقائمة منفصلة أو المركبات كجزيئات منفردة، أصبحت الدراسة قادرة على تتبع المسار الكامل من النبات إلى المركب، ثم إلى الجين، ثم إلى الوحدة المرضية.

6.3.2 تحديد النباتات الأكثر حضورًا داخل الشبكة

أظهر التحليل أن بعض النباتات امتلكت تغطية شبكية أعلى من غيرها داخل Cluster 5، مثل Curcuma longa وCamellia sinensis وAllium sativum وGlycyrrhiza glabra وZingiber officinale و Andrographis paniculata. ويعود ظهورها إلى ارتباطها بمركبات متعددة قادرة على الوصول إلى عدد من الجينات والوحدات المرضية داخل الشبكة.

6.3.3 تحديد المركبات النظيفة الأكثر شمولية شبكيًا

خلصت الدراسة إلى أن قائمة المركبات النظيفة الأعلى شمولية تضمنت مركبات طبيعية معروفة في أدبيات الالتهاب والمناعة، مثل QUERCETIN وAPIGENIN وLUTEOLIN وCURCUMIN وCHRYSIN وMYRICETIN وELLAGIC ACID وKAEMPFEROL وBAICALEIN وGENISTEIN وRESVERATROL وEPIGALLOCATECHIN GALLATE. ويشير ذلك إلى حضور قوي للفلافونويدات والبوليفينولات داخل الشبكة، مع ضرورة قراءة هذا الحضور في ضوء كثافة النشر حول بعض هذه المركبات.

6.3.4 أهمية فصل المركبات ذات التنبيه التفسيري

من الاستنتاجات المنهجية المهمة أن الدراسة فصلت بين clean molecules وflagged molecules. وقد كان هذا الفصل ضروريًا لأن بعض الجزيئات قد تحصل على درجات شبكية معتبرة لكنها لا تصلح للتفسير كمركبات نباتية نظيفة، مثل الجزيئات الداخلية المنشأ، الأحماض الدهنية واسعة الانتشار، المركبات الدوائية المعروفة، أو الأسماء البنيوية العامة.

6.3.5 تحديد المحاور الجينية الشبكية

خلصت الدراسة إلى أن شبكة Cluster 5 تضمنت عددًا من المحاور الجينية المهمة، من بينها 2PTGS و1MMP و1PTGS و1MAPK و4CYP3A وTNF و3NLRP و9MMP و7MMP و2ACE و53TP وPPARG وHSPA1A و1HSP90AB. وقد ظهر جزء منها ضمن مسارات بيولوجية منطقية في العدوى والالتهاب، مثل محور البروستانويدات، السيتوكينات، inflammasome، MAPK، وإعادة تشكيل الأنسجة.

يستحق ظهور 2ACE ضمن المحاور الجينية قراءة تفسيرية خاصة. فـ2ACE يرتبط بقوة بسياق SARS-CoV-2 وCOVID-19، وقد يكون حضوره في قواعد البيانات قد تضخم بعد سنة 2020 نتيجة كثافة النشر حول هذا المحور. لذلك لا ينبغي تفسير ظهوره كمحور شبكي داخل Cluster 5 باعتباره دليلًا عامًا على مركزية بيولوجية واسعة في كل محاور العدوى، بل كعقدة تحتاج إلى تمييز بين المعقولية البيولوجية والتحيز الزمني للنشر.

6.3.6 أهمية تحليل الوحدات المرضية Disease modules

من الاستنتاجات المركزية أن استعمال الوحدات المرضية سمح بقراءة Cluster 5 بطريقة أكثر دقة من الاكتفاء بقائمة أمراض منفصلة. فقد أتاح هذا التنظيم فهم امتداد النباتات والمركبات والجينات عبر محاور مرضية متعددة،

مثل العدوى البكتيرية، العدوى التنفسية والحادة، العدوى الفيروسية الجهازية، العدوى الكبدية الفيروسية، العدوى الطفيلية أو المنقولة بالنواقل، العدوى الفطرية، والعدوى المخاطية والهضمية.

6.3.7 قيمة Candidate Evidence Package

خلصت الدراسة إلى أن Candidate Evidence Package كانت أداة مهمة لتنظيم المخرجات النهائية. فقد جمعت هذه الحزمة النباتات، المركبات النظيفة، المركبات ذات التنبيه التفسيري، والمحاور الجينية ضمن إطار واحد قابل للتتبع، مع ربط كل مرشح بفئته ودرجته وحدود تفسيره.

6.3.8 اتساق النتائج مع الإطار النظري

تدعم نتائج Cluster 5 الإطار النظري الذي عُرض في الفصل الثاني. فقد أظهرت النتائج حضورًا قويًا للفلافونويدات والبوليفينولات، ومحاور جينية مرتبطة بالالتهاب والمناعة، ونباتات غنية بمركبات متعددة. وهذا الاتساق يقوي المعقولية البيولوجية والمنهجية للنتائج دون أن يعوض مراحل التحقق اللاحقة.

6.4 القيمة العلمية والمنهجية للدراسة

تتمثل القيمة العلمية والمنهجية لدراسة Cluster 5 — Infectious & Acute Immune Response في أنها لم تتعامل مع البيانات النباتية والكيميائية والمرضية كقوائم مستقلة، بل أعادت تنظيمها في شبكة متعددة الطبقات تربط بين النباتات، المركبات، الجينات، والوحدات المرضية. وقد سمح هذا التنظيم بتحويل بيانات خام واسعة وغير متجانسة إلى إطار تحليلي قابل للتتبع والتفسير.

لا تكمن أهمية الدراسة في ادعاء اكتشاف علاج أو إثبات فعالية مركب معين، بل في تقديم نموذج منهجي منضبط لترتيب المرشحين وتوليد الفرضيات داخل مجال مرضي معقد. فالدراسة أبرزت كيف يمكن لعلم الأدوية الشبكي أن يساعد في فهم العلاقة بين النباتات الطبية والمركبات الطبيعية ومحاور العدوى والمناعة، مع المحافظة على حدود تفسيرية واضحة.

6.4.1 بناء إطار شبكي قابل للتتبع

سمح إطار Disease module → Gene → Compound → Plant بتتبع العلاقة من النبات إلى المركب، ثم من المركب إلى الجين، ثم من الجين إلى المرض أو الوحدة المرضية. وهذا التتبع مهم لأنه يمنع القراءة السطحية للنتائج، ويجعل كل مرشح قابلًا للمراجعة من حيث مصدر ظهوره داخل الشبكة.

6.4.2 دمج ChEMBL وOpen Targets في مسار واحد

دمجت الدراسة بين ChEMBL بوصفه مصدرًا لعلاقات compound–target وOpen Targets بوصفه مصدرًا لعلاقات gene–disease. وقد أعطى هذا الدمج بعدين متكاملين: بعدًا كيميائيًا/حيويًا وبعدًا مرضيًا، مع تفسير association score كدعم سياقي لا دليل علاجي.

6.4.3 اعتماد مفهوم الوحدات المرضية

أضافت الدراسة قيمة تحليلية من خلال تنظيم أمراض Cluster 5 في صورة disease modules، مما سمح بقراءة النتائج على مستوى محاور مرضية بدل الاكتفاء بعدّ الأمراض المفردة.

6.4.4 فصل المركبات النظيفة عن المركبات ذات التنبيه التفسيري

كان فصل clean molecules عن flagged molecules خطوة ضرورية لتحسين دقة القراءة العلمية للنتائج، لأن بعض الجزيئات قد تظهر بدرجات مرتفعة لكنها ليست مناسبة للتفسير كمركبات نباتية مباشرة.

6.4.5 تحديد المحاور الجينية مع الحذر التفسيري

قدمت الدراسة قائمة بمحاور جينية شبكية داخل Cluster 5، لكنها لم تتعامل معها كأهداف علاجية مثبتة. وميزت بين الجينات ذات المعقولية البيولوجية في العدوى والالتهاب والجينات التي قد تعكس حضورًا واسعًا في قواعد البيانات.

6.4.6 إنتاج حزمة أدلة المرشحين

تمثل Candidate Evidence Package أداة تنظيمية جمعت المرشحين في إطار واحد قابل للتتبع، مع تحديد فئة كل كيان وحدود تفسيره، وبذلك أصبحت جسرًا بين النتائج والمناقشة والتوصيات المستقبلية.

6.4.7 قابلية نقل المنهجية إلى clusters أخرى

المنهجية المعتمدة في Cluster 5 قابلة للنقل إلى clusters مرضية أخرى بشرط عدم نقل النتائج نفسها، مما يدعم استمرارية المشروع البحثي ومقارنة المخرجات لاحقًا.

6.5 التوصيات البحثية المستقبلية

بناءً على حدود الدراسة واستنتاجاتها، يمكن اقتراح مجموعة من التوصيات البحثية المستقبلية. وتهدف هذه التوصيات إلى نقل نتائج Cluster 5 من مستوى الترشيح الشبكي إلى مستويات أكثر صرامة تشمل التقييم الدوائي، النمذجة الجزيئية، والتحقق التجريبي.

يجب تنفيذ هذه التوصيات تدريجيًا، لأن الانتقال المباشر من نتائج الشبكة إلى التجارب دون تصفية إضافية قد يؤدي إلى اختيار عدد كبير من المرشحين أو تفسير غير مضبوط. لذلك يُقترح البدء بالمركبات والنباتات الأكثر وضوحًا من حيث التغطية الشبكية والمعقولية البيولوجية، مع استبعاد أو تأجيل الكيانات ذات التنبيه التفسيري العالي.

6.5.1 تنفيذ تحليل ADME/ADMET

أول توصية مستقبلية هي تنفيذ تحليل ADME/ADMET للمركبات النظيفة الأعلى شمولية، بما يشمل الامتصاص، التوزيع، الاستقلاب، الإطراح، السمية، قواعد Lipinski، الذوبانية، النفاذية، والتداخلات الدوائية المحتملة. هذه الخطوة ضرورية لأن الشمولية الشبكية لا تعني الصلاحية الدوائية.

6.5.2 اختيار قائمة مركبات محدودة للالتحام الجزيئي

بعد ADME/ADMET، يُنصح باختيار قائمة مركبات محدودة لإجراء molecular docking، بالاعتماد على الدرجة الشبكية، تصنيف clean molecule، نتائج ADME/ADMET، المعقولية البيولوجية، وغياب تنبيه تفسيري قوي. ويمكن أن تشمل الأهداف البروتينية ذات الأولوية الأولية، بحسب توفر البنى المناسبة وجودة البيانات، محاور مثل 2PTGS لارتباطه بمسار البروستانويدات والالتهاب، و3NLRP لارتباطه بالمناعة الفطرية والinflammasome، و1MAPK بوصفه محورًا في نقل الإشارات الالتهابية، وبعض MMPs مثل 9MMP أو

1MMP عند دراسة إعادة تشكيل الأنسجة. أما الأهداف واسعة الحضور أو شديدة التأثر بتحيز قواعد البيانات، فيجب التعامل معها بحذر قبل إدخالها في docking.

6.5.3 تنفيذ Molecular Dynamics للمعقدات الأعلى أولوية

بعد docking، لا يكفي الاعتماد على docking score فقط. لذلك يُوصى بتنفيذ molecular dynamics للمعقدات الأعلى أولوية بهدف تقييم استقرار المركب داخل موقع الارتباط، RMSF، RMSD، الروابط الهيدروجينية، وثبات تفاعل protein–ligand عبر الزمن.

6.5.4 تنفيذ تحليل حساسية للأوزان

بما أن الدرجات الشبكية المركبة تعتمد على دمج عدة مؤشرات، مثل تغطية الوحدات المرضية، تغطية الأمراض، عدد الجينات، وإشارات Open Targets، فإن إجراء تحليل حساسية للأوزان sensitivity analysis يمثل خطوة مستقبلية مهمة. يسمح هذا التحليل باختبار ما إذا كان ترتيب النباتات أو المركبات أو الجينات يبقى مستقرًا عند تغيير الأوزان، أو إذا كان حساسًا بشدة لاختيار وزن معين. ويساعد ذلك على تعزيز موثوقية الترتيب النهائي وتقليل احتمال أن تكون النتائج مدفوعة بافتراضات وزنية محددة.

6.5.5 تنفيذ تحليل Pathway enrichment

يُوصى بإجراء GO وKEGG وReactome enrichment على قائمة الجينات المحورية أو الجينات المرتبطة بالمركبات الأعلى أولوية. ويجب الانتباه إلى أن تحليل enrichment يكون أكثر موثوقية عندما يُطبق على قائمة جينات ذات حجم كافٍ وتمثيل مناسب، وليس على عدد محدود جدًا من gene hubs. لذلك يمكن توسيع قائمة الإدخال لتشمل الجينات المرتبطة بالمركبات أو النباتات الأعلى أولوية، مع تطبيق عتبات واضحة قبل التحليل.

6.5.6 التحقق التجريبي in vitro

بعد تضييق قائمة المركبات والجينات، تُعد التجارب المخبرية خطوة ضرورية. يمكن أن تشمل التجارب المقترحة اختبارات مضادة للالتهاب، قياس TNF-α وIL-6 وIL-1β، اختبارات NF-κB أو MAPK activation، اختبار NLRP3 inflammasome، اختبارات مضادة للميكروبات أو الفيروسات حسب المحور المرضي، واختبارات cytotoxicity.

6.5.7 تحليل المستخلصات النباتية المرشحة

بما أن الدراسة انطلقت من نباتات طبية، فمن المهم ألا تقتصر المتابعة على المركبات المفردة فقط. لذلك يُوصى بتحليل مستخلصات النباتات المرشحة، مع تحديد الجزء النباتي المستعمل، توحيد طريقة الاستخلاص، التحليل الكيميائي للمستخلص، تقدير المركبات الرئيسية، واختبار النشاط البيولوجي.

6.5.8 توسيع مصادر البيانات والتحقق اليدوي

توصي الدراسة بتوسيع مصادر البيانات في المراحل المستقبلية، مثل PubChem وBindingDB وSTITCH وSTRING وReactome وKEGG وGO، وربما قواعد النباتات الطبية عند الحاجة وبحذر. ويجب أن يتم ذلك مع ضبط جودة صارم، لأن زيادة عدد القواعد قد تزيد التغطية لكنها قد تزيد الضوضاء والتحيز.

6.5.9 مقارنة Cluster 5 مع clusters أخرى

بما أن المشروع العام يتضمن عدة clusters، فإن مقارنة نتائج Cluster 5 مع clusters أخرى قد تساعد على تحديد النباتات المشتركة، المركبات ذات الشمولية العابرة، الجينات المتكررة، المسارات المشتركة، والمرشحين الأكثر نوعية لمحور العدوى والمناعة الحادة.

6.6 آفاق العمل اللاحق

تختلف آفاق العمل اللاحق عن التوصيات البحثية في أن التوصيات تجيب عن سؤال "ما الذي ينبغي إنجازه؟"، بينما تجيب الآفاق عن سؤال "كيف يمكن ترتيب هذه المراحل عمليًا وبأي تسلسل؟". لذلك يركز هذا القسم على تحويل التوصيات السابقة إلى مسار تنفيذي تدريجي يبدأ بالتصفية الحاسوبية وينتهي بالتحقق التجريبي.

بناءً على نتائج Cluster 5 وحدودها المنهجية، يمكن تصور مسار عمل لاحق تدريجي ينقل الدراسة من مستوى الترشيح الشبكي إلى مستوى أقوى من التحقق الدوائي والبيولوجي. ولا ينبغي أن يتم هذا الانتقال دفعة واحدة، بل عبر مراحل مترابطة تبدأ بتصفية المرشحين، ثم اختبار خصائصهم الدوائية، ثم نمذجة ارتباطهم الجزيئي، ثم التحقق من آثارهم الحيوية.

16.6. المرحلة الأولى: تصفية المرشحين بعد التحليل الشبكي

تبدأ آفاق العمل اللاحق بتحديد قائمة مختصرة من المرشحين بدل الانتقال بكل النباتات والمركبات والجينات إلى المراحل التالية. وينبغي أن تعتمد هذه القائمة على درجة التغطية الشبكية، تصنيف المركب ضمن clean molecules، انخفاض التنبيه التفسيري، ارتباط المركب بمحاور جينية قابلة للتفسير، تغطية أكثر من disease module، وتوفر بيانات كيميائية وبنيوية كافية.

6.6.2 المرحلة الثانية: ADME/ADMET كطبقة تصفية دوائية

بعد اختيار قائمة مختصرة من المركبات النظيفة، تمثل ADME/ADMET المرحلة المنطقية التالية. والهدف منها هو استبعاد المركبات التي قد تكون ضعيفة الامتصاص، منخفضة التوافر الحيوي، شديدة الاستقلاب، أو ذات مؤشرات سمية مرتفعة.

6.6.3 المرحلة الثالثة: اختيار أهداف جزيئية قابلة للنمذجة

قبل تنفيذ docking، يجب اختيار بروتينات أو أهداف جزيئية مناسبة. ولا يكفي أن يكون الجين hub داخل الشبكة، بل يجب أن يكون قابلًا للتفسير بيولوجيًا، مرتبطًا بمحور واضح مثل الالتهاب أو المناعة، له بنية بروتينية متاحة أو قابلة للنمذجة، وقابلًا لاختبار الارتباط الجزيئي.

6.6.4 المرحلة الرابعة: الالتحام الجزيئي Molecular docking

تمثل مرحلة molecular docking خطوة انتقالية بين الترشيح الشبكي والنمذجة البنيوية. وتهدف إلى اختبار إمكانية ارتباط المركبات المختارة بالبروتينات المستهدفة، وتحديد نمط التفاعل، الطاقة التقديرية للارتباط، والأحماض الأمينية المشاركة في التفاعل، مع تفسير النتائج بحذر.

6.6.5 المرحلة الخامسة: Molecular dynamics

بعد docking، تمثل molecular dynamics خطوة مهمة للتحقق من استقرار المعقدات الأعلى أولوية. فبعض المركبات قد تظهر docking score جيدًا، لكنها لا تبقى مستقرة داخل موقع الارتباط خلال المحاكاة.

6.6.6 المرحلة السادسة: التحقق البيولوجي والتجريبي

تمثل التجارب المخبرية المرحلة الضرورية لتحويل الفرضيات إلى أدلة بيولوجية. ويجب أن تصمم التجارب بناءً على الفرضية الناتجة عن المراحل السابقة، مع إدراج اختبار cytotoxicity لتحديد ما إذا كان التأثير المرصود ناتجًا عن نشاط نوعي أو عن سمية عامة.

6.6.7 المرحلة السابعة: المقارنة بين clusters

نظرًا لأن المشروع العام يتضمن أكثر من cluster، يمكن أن تكون المقارنة بين clusters مرحلة مستقبلية مهمة. فالمرشحات التي تتكرر عبر عدة clusters قد تمثل مركبات أو نباتات عامة متعددة المحاور، بينما المرشحات التي تظهر بقوة في Cluster 5 فقط قد تكون أكثر نوعية لمحور العدوى والمناعة الحادة.

جدول 6.5 — خريطة العمل المستقبلية بعد Cluster 5

المرحلة المستقبلية	الهدف	المدخلات	الأولوية	المخرجات المتوقعة
تصفية المرشحين	اختيار قائمة مختصرة	نتائج الشبكة، clean molecules، gene hubs	عالية جدًا	قائمة مركبات ونباتات وجينات قابلة للمتابعة
ADME/ADMET	تقييم الصلاحية الدوائية الأولية	المركبات النظيفة المختارة	عالية جدًا	مركبات ذات خصائص دوائية أفضل
اختيار targets	تحديد بروتينات قابلة للنمذجة	gene hubs والمعقولية البيولوجية	عالية	قائمة targets مناسبة لdocking
Molecular docking	اختبار الارتباط البنيوي	مركبات + بروتينات مختارة	عالية	ترتيب معقدات ligand–protein
Molecular dynamics	تقييم استقرار المعقدات	أفضل نتائج docking	عالية بعد docking	معقدات أكثر موثوقية

Pathway enrichment	تفسير المسارات الجينية	gene lists أو targets مختارة	متوسطة إلى عالية	مسارات بيولوجية مدعومة
In vitro validation	اختبار الأثر الحيوي	مركبات/مستخلصات مختارة	عالية للمرشحين النهائيين	دليل تجريبي أولي
تحليل المستخلصات	ربط النتائج بالنبات الفعلي	النباتات المرشحة	متوسطة إلى عالية	بروفايل كيميائي ونشاط بيولوجي
مقارنة clusters	تحديد المرشحين العامة والنوعية	نتائج clusters المختلفة	متوسطة	خريطة مرشحين عابرة أو خاصة

6.7 الخلاصة النهائية

خلصت هذه الدراسة إلى أن Cluster 5 — Infectious & Acute Immune Response يمثل مجالًا مرضيًا/استجابيًا معقدًا يتطلب نهجًا متعدد المستويات لفهم علاقاته النباتية والكيميائية والجينية. وقد وفر علم الأدوية الشبكي إطارًا مناسبًا لبناء شبكة تربط بين النباتات، المركبات، الجينات، والوحدات المرضية، مما سمح بترتيب المرشحين وتحديد محاور تفسيرية مهمة.

أظهرت الدراسة أن بعض النباتات تمتلك حضورًا شبكيًا واسعًا داخل Cluster 5، وأن عددًا من المركبات الطبيعية، خاصة الفلافونويدات والبوليفينولات، تظهر كشديدة الشمولية داخل الشبكة. كما أظهرت أن بعض الجينات المرتبطة بالالتهاب والمناعة وإعادة تشكيل الأنسجة تمثل محاور شبكية مهمة. غير أن هذه النتائج بقيت ضمن مستوى توليد الفرضيات، ولم تتحول إلى استنتاجات علاجية أو دوائية مباشرة.

من أهم نقاط القوة في الدراسة أنها لم تعتمد على score وحده، بل أضافت طبقات تفسيرية ومنهجية مثل disease modules، فصل clean molecules عن flagged molecules، تحليل gene hubs، وتكوين Candidate Evidence Package. كما حافظت الدراسة على تمييز واضح بين التغطية الشبكية والفعالية العلاجية، وهو تمييز ضروري في الدراسات الحاسوبية.

رغم ذلك، تبقى الدراسة محدودة بغياب molecular dynamics، docking، ADME/ADMET، والتحقق التجريبي. لذلك لا يمكن من خلالها تقديم توصيات علاجية، أو اقتراح جرعات، أو تأكيد فعالية نبات أو مركب. لكنها تقدم أساسًا قويًا ومنظمًا لاختيار المرشحين الأكثر جدارة بالمتابعة في مراحل لاحقة.

وعليه، فإن هذه الدراسة لا تقدم إثباتًا علاجيًا مباشرًا، بل ترسي خريطة شبكية منظمة للمرشحين يمكن أن توجه المراحل البحثية اللاحقة نحو التقييم الدوائي والبنيوي والتجريبي. وتتمثل قيمتها الأساسية في أنها وفرت إطارًا قابلًا

للتتبع لتحليل نباتات ومركبات متعددة الأهداف ضمن سياق العدوى والاستجابة المناعية الحادة، مع الالتزام بحدود تفسيرية واضحة.

قائمة المراجع

قائمة المراجع

[1] Janeway, C. A., Jr., & Medzhitov, R. (2002). Innate immune recognition. *Annual Review of Immunology, 20*, 197–216.

[2] Barabási, A.-L., Gulbahce, N., & Loscalzo, J. (2011). Network medicine: A network-based approach to human disease. *Nature Reviews Genetics, 12*(1), 56–68.

[3] Al-Khayri, J. M., et al. (2022). Flavonoids as potential anti-inflammatory molecules: A review. *Molecules, 27*(9), 2901.

[4] Hopkins, A. L. (2008). Network pharmacology: The next paradigm in drug discovery. *Nature Chemical Biology, 4*(11), 682–690.

[5] Panossian, A. (2025). Trends and pitfalls in the progress of network pharmacology research on natural products. *Pharmaceuticals, 18*(4), Article 538.

[6] Zdrazil, B., et al. (2024). The ChEMBL database in 2023: A drug discovery platform spanning multiple bioactivity data types and time periods. *Nucleic Acids Research, 52*(D1), D1180–D1192.

[7] Buniello, A., et al. (2025). Open Targets Platform: Facilitating therapeutic hypotheses building in drug discovery. *Nucleic Acids Research, 53*(D1), D1467–D1475.

[8] Newman, M. E. J. (2010). *Networks: An Introduction*. Oxford University Press.

[9] Medzhitov, R. (2008). Origin and physiological roles of inflammation. *Nature, 454*(7203), 428–435.

[10] Chen, G., Shaw, M. H., Kim, Y.-G., & Nunez, G. (2009). NOD-like receptors: Role in innate immunity and inflammatory disease. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease, 4*, 365–398.

[11] Nathan, C. (2002). Points of control in inflammation. *Nature, 420*(6917), 846–852.

[12] Menche, J., et al. (2015). Disease networks: Uncovering disease–disease relationships through the incomplete interactome. *Science, 347*(6224), 1257601.

[13] El-Saadony, M. T., et al. (2025). Medicinal plants: Bioactive compounds, biological activities, and applications in human and animal health. *Scientific Reports, 15*, 1–26.

[14] Roy, A., et al. (2022). Flavonoids: A bioactive compound from medicinal plants and its therapeutic applications. *BioMed Research International, 2022*, Article 5445291. https://doi.org/10.1155/2022/5445291

[15] Alanazi, H. H., Elasbali, A. M., Alanazi, M. K., & El Azab, E. F. (2023). Medicinal herbs: Promising immunomodulators for the treatment of infectious diseases. *Molecules, 28*(24), Article 8045. https://doi.org/10.3390/molecules28248045

[16] Gasmi, A., et al. (2023). Natural ingredients to improve immunity. *Pharmaceuticals, 16*(4), Article 528. https://doi.org/10.3390/ph16040528

[17] Sahoo, A., et al. (2024). Secondary metabolites in topical infectious diseases and nanomedicine applications. *Nanomedicine, 19*(13), 1191–1215. https://doi.org/10.2217/nnm-2024-0017

[18] Zhao, Y., et al. (2025). Decoding nature: Multi-target anti-inflammatory mechanisms of natural products. *Frontiers in Pharmacology*.

[19] Nakadate, K., et al. (2025). Anti-inflammatory actions of plant-derived compounds and prevention of chronic diseases: From molecular mechanisms to applications. *International Journal of Molecular Sciences, 26*(11), Article 5206.

[20] Yahfoufi, N., Alsadi, N., Jambi, M., & Matar, C. (2018). The immunomodulatory and anti-inflammatory role of polyphenols. *Nutrients, 10*(11), 1618.

[21] Sharma, M., Desjardins, Y., & Williams, A. R. (2025). Immunomodulatory properties of dietary polyphenols: A role for combating infections at mucosal surfaces? *Microbiome Research Reports, 4*, Article 44. https://doi.org/10.20517/mrr.2025.81

[22] Martín-Vázquez, E., et al. (2023). The PTGS2/COX2-PGE2 signaling cascade in inflammation. *International Journal of Biological Sciences, 19*(13), 4157–4169.

[23] Lee, H. S., & Kim, T. H. (2022). The role of matrix metalloproteinase in inflammation and infectious diseases. *International Journal of Molecular Sciences, 23*(17), 10546.

[24] Lucas, R. M., et al. (2022). ERK1/2 in immune signalling. *Biochemical Journal, 479*(24), 2377–2393.

[25] National Center for Biotechnology Information. (n.d.). *TNF tumor necrosis factor [Homo sapiens]*. NCBI Gene.

[26] Li, Y., Qiang, R., Cao, Z., Wu, Q., Wang, J., & Lyu, W. (2024). NLRP3 inflammasomes: Dual function in infectious diseases. *Journal of Immunology, 213*(4), 407–417. https://doi.org/10.4049/jimmunol.2300745

[27] The UniProt Consortium. (2025). UniProt: The Universal Protein Knowledgebase in 2025. *Nucleic Acids Research, 53*(D1), D609–D617.

[28] Tweedie, S., et al. (2021). Genenames.org: The HGNC and VGNC resources in 2021. *Nucleic Acids Research, 49*(D1), D939–D946.

[29] Freeman, L. C. (1978). Centrality in social networks: Conceptual clarification. *Social Networks, 1*(3), 215–239.

[30] Lazer, D., Kennedy, R., King, G., & Vespignani, A. (2014). The parable of Google Flu: Traps in big data analysis. *Science, 343*(6176), 1203–1205.

[31] Hagberg, A. A., Schult, D. A., & Swart, P. J. (2008). Exploring network structure, dynamics, and function using NetworkX. In *Proceedings of the 7th Python in Science Conference* (pp. 11–15).

[32] The pandas development team. (2020). *pandas-dev/pandas: pandas*. Zenodo.

[33] Hunter, J. D. (2007). Matplotlib: A 2D graphics environment. *Computing in Science & Engineering, 9*(3), 90–95.

[34] El-Saadony, M. T., et al. (2023). Impacts of turmeric and its principal bioactive curcumin on human health. *Frontiers in Nutrition*.

[35] Jennings, M. R., & Parks, R. J. (2020). Curcumin as an antiviral agent. *Viruses, 12*(11), Article 1242.

[36] Wang, Y. Q., et al. (2021). Antiviral effects of green tea EGCG and its potential application against COVID-19. *Molecules, 26*(13), Article 3962.

[37] Radeva-Ilieva, M., Stoeva, S., Hvarchanova, N., & Georgiev, K. D. (2025). Green tea: Current knowledge and issues. *Foods, 14*(5), Article 745.

[38] Rouf, R., et al. (2020). Antiviral potential of garlic (*Allium sativum*) and its active organosulfur compounds. *Trends in Food Science & Technology*.

[39] El-Saadony, M. T., et al. (2024). Garlic bioactive substances and their therapeutic applications for improving human health: A comprehensive review. *Frontiers in Immunology, 15*, Article 1277074.

[40] Zuo, J., et al. (2023). A review of the antiviral activities of glycyrrhizic acid, glycyrrhetinic acid and glycyrrhetinic acid monoglucuronide. *Pharmaceuticals*.

[41] dos Santos Leite, C., et al. (2022). The anti-inflammatory properties of licorice (*Glycyrrhiza glabra*) and its derived compounds. *Molecules*.

[42] Ayustaningwarno, F., et al. (2024). A critical review of ginger's (*Zingiber officinale*) antioxidant, anti-inflammatory, and immunomodulatory activities. *Frontiers in Nutrition*.

[43] Intharuksa, A., et al. (2022). A comprehensive review of *Andrographis paniculata*: Traditional uses, phytochemistry, pharmacology, and clinical trials. *Plants*.

[44] Prabhakornritta, P., et al. (2025). Exploring the clinical effects of *Andrographis paniculata*-derived compounds, extracts, or derivatives for the treatment of COVID-19: A systematic review and meta-analysis.

[45] Aghababaei, F., & Hadidi, M. (2023). Recent advances in potential health benefits of quercetin. *Pharmaceuticals, 16*(7), Article 1020.

[46] Allemailem, K. S., et al. (2024). Apigenin: A bioflavonoid with a promising role in disease prevention and treatment.

[47] Li, X., et al. (2025). Anti-oxidant, anti-inflammatory and antiviral properties of luteolin.

[48] Nicoliche, T., et al. (2024). Antiviral, anti-inflammatory and antioxidant effects of curcumin.

[49] Goh, Y. X., et al. (2022). Genistein: A review on its anti-inflammatory properties. *Frontiers in Pharmacology*.

[50] Li, K., et al. (2021). Antiviral properties of baicalin: A concise review.

[51] Lee, H. S., & Kim, T. H. (2022). The role of matrix metalloproteinases in inflammation and infectious diseases.

[52] Zhang, Y., et al. (2024). CYP3A4 and CYP3A5: The crucial roles in clinical drug metabolism.

[53] McVoy, M. A., et al. (2025). The role of ACE2 in SARS-CoV-2 infection, pathogenesis, and cardiovascular impacts.

[54] Wang, X., et al. (2019). Estrogen receptors in inflammation. *Frontiers in Immunology*.

[55] Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2001). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews, 46*(1–3), 3–26.

[56] Trott, O., & Olson, A. J. (2010). AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry, 31*(2), 455–461.

[57] Subramanian, A., et al. (2005). Gene set enrichment analysis: A knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 102*(43), 15545–15550.