الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة الشهيد حمة لخضر الوادي

كلية العلوم الطبيعة والحياة
قسم البيولوجيا الخلوية والجزيئية

مذكرة تخرج لنيل شهادة ماستر

الموضوع

دراسة حاسوبية شبكية للنباتات الطبية والمركبات الطبيعية المرتبطة بالمناعة الذاتية واضطرابات محور(Th1/Th17)

Autoimmunity & Th1/Th17 Dysregulation

اعداد الطالبة
- بالعبيدي إلهام

المشرف
- د. علالي أحمد

اللجنة المناقشة

الاسم واللقب	الرتبة	الجامعة	الصفة
محده اسماعيل	دكتور	جامعة حمه لخضر الوادي	رئيس لجنة
علالي أحمد	دكتور	جامعة حمه لخضر الوادي	مشرفا ومقررا
بوراس ياسين	دكتور	جامعة حمه لخضر الوادي	المناقش

السنة الجامعية 2026/2025

الاهداء

إلى منبع العطاء والدعم الحقيقي.. إلى أسرتي الكريمة:

إلى روح والدي العزيز (رحمه الله).. يا من غَرَست فيّ حب العلم والتميز، وسَندتني بكلماتك ودعواتك الصادقة في كل خطوة، إليك يا من أرى في عينيه فخر النجاح، أهدي هذا الثمر.

إلى والدتي الغالية.. ملاك روحي ونور دربي، من رافقتني ساهرةً بدعائها، وبددت بحنانها كل عثرات الطريق وتحدياته، إلى دعائك المستمر الذي كان حصني وجسر عبوري، أهدي هذا العمل المتواضع.

إلى إخوتي وأخواتي.. شركاء العمر والخطى، من كانوا لي سنداً وعوناً، ومصدر تفاؤل وإصرار طوال مسيرتي الدراسية.

إلى كل من ترك أثراً طيباً في رحلتي العلمية:

إلى أساتذتي الأفاضل.. يا من أنرتم طريقي بفيض علمكم، وغرستم فيّ شغف البحث والتحري، وكنتم خير موجّه ومنارة طوال سنوات الدراسة والبحث.

إلى أصدقائي وزملائي.. رفاق الدرب والمقاعد، من شاطروني عناء السهر، وتطلعات الغد، ولحظات التعب والفرح.

إلى كل هؤلاء.. وإلى كل من آمن بي وبقدرتي على الإنجاز، أهدي ثمرة هذا الجهد البشري والبحث المتواصل، سائلاً المولى عز وجل أن ينفع به ويجعله خطوة مباركة في مسيرة العلم والعمل.

الشكر والعرفان

بسم الله الرحمن الرحيم

" اللَّهُ لَا إِلَٰهَ إِلَّا هُوَ الْحَيُّ الْقَيُّومُ ۚ لَا تَأْخُذُهُ سِنَةٌ وَلَا نَوْمٌ ۚ لَّهُ مَا فِي السَّمَاوَاتِ وَمَا فِي الْأَرْضِ ۗ مَن ذَا الَّذِي يَشْفَعُ عِندَهُ إِلَّا بِإِذْنِهِ ۚ يَعْلَمُ مَا بَيْنَ أَيْدِيهِمْ وَمَا خَلْفَهُمْ ۖ وَلَا يُحِيطُونَ بِشَيْءٍ مِّنْ عِلْمِهِ إِلَّا بِمَا شَاءَ ۚ وَسِعَ كُرْسِيُّهُ السَّمَاوَاتِ وَالْأَرْضَ ۖ وَلَا يَئُودُهُ حِفْظُهُمَا ۚ وَهُوَ الْعَلِيُّ الْعَظِيمُ"

قال الله تعالى " ولئن شكرتم لأزيدنكم " الحمد الله الذي أكرمني ووفقني وقدرني على إنجاز هذا العمل والصلاة والسلام على سيد الخلق وعلى آله وصحبه وسلم يسعدني وقد أنهيت بفضل الله تعالى إعداد هذه المذكرة أن أتوجه إلى الله جلا جلاله وعلى مقامه بالحمد والشكر الذي هدانا وأنار الطريق أمامي ومدني بالصبر والعزم والتصميم لإتمام هذا العمل .

إنه شرف لي أن أتقدم بعبارات الشكر والتقدير والامتنان إلى دكتور الفاضل احمد علالي الذي اشراف على هذا العمل وأحاطه بكل عناية والاهتمام والتوجيه ليظهر في أبهى صورة جزه الله كل الخير والعافية .

كما أتقدم بالشكر الجزيل والامتنان الكبير لكل الطاقم قسم البيولوجي خاصة منهم الذين واصلو مجهوداهم هذي السنة وقدموا لنا يد العون والمساعدة بفضل الله تعالى وعزمهم حققت هدفي ورسمت مستقبل زاهر بكل مجهودي الخاص والعزيمة والمثابرة اتممت الطور الجامعي بكل افتخار

ملخص

تتمحور هذه الدراسة حول تقييم النباتات الطبية والمستخلصات الطبيعية ودورها المحتمل في التعامل مع اضطرابات المناعة الذاتية، وتحديداً ما يتعلق بمحور $$Th1/Th17.

واستندت الدراسة إلى منهجية "الصيدلة الشبكية" كأداة تحليلية لدراسة المسارات المناعية والجزيئية المعقدة مثل $$IL-23/IL-17 و$$TNF/NF-\kappa B$. وقد مر العمل بعدة مراحل تنظيمية بدأت بتنقية البيانات، ثم ربط المركبات بأهدافها الحيوية عبر قواعد بيانات عالمية معتمدة مثل ChEMBL وUniProt، وصولاً إلى رسم خريطة تفاعلية متكاملة تربط بين (النبات، المركب، الهدف، والمرض)، مع إخضاع هذه البيانات لاختبارات حساسية دقيقة وفق سيناريوهات بحثية محددة.

وقد كشفت المخرجات عن مجموعة من النباتات المحورية التي أظهرت ترابطاً وثيقاً وثابتاً في الشبكة التحليلية، ومن أبرزها: العرقسوس (Licorice)، الأرقطيون (Burdock)، الكركم (Turmeric)، المليسة (Melissa officinalis)، القراص (Nettle)، والحبة السوداء (Black seed) وتزامن ذلك مع ظهور مركبات طبيعية فعالة أبدت شمولية عالية في التفاعل، جاء في مقدمتها: Quercetin، Kaempferol، Apigenin، Luteolin، Genistein، Caffeic acid، Ursolic acid، وIsoliquiritigenin. كما ساهم تحليل الحساسية في ضبط التوازن بين المؤشرات الواسعة والمتحفظة، مما أتاح ترتيب النباتات والمركبات المرشحة بدقة وبناءً على موثوقية البيانات المتاحة.

وفي الختام، تُشدد الدراسة على أن هذه النتائج تعكس خارطة تفاعلية وافتراضية للروابط الشبكية، ولا تعني بالضرورة إثباتاً قاطعاً للفعالية العلاجية داخل الجسم أو في العيادات، خاصة مع عدم إجراء اختبارات الامتصاص والتوزيع والتمثيل الغذائي والإخراج (ADME)، أو التحقق المختبري والمحاكاة الجزيئية. ومع ذلك، تظل الأهمية الجوهرية لهذا العمل في كونه ركيزة ومنطلقاً لتوليد فرضيات علمية متماسكة، تساهم في توجيه الجهود البحثية وترتيب أولويات المواد الطبيعية التي تستحق التركيز والتحقق التجريبي في المستقبل.

Résumé

Cette étude s'articule autour de l'évaluation des plantes médicinales et des extraits naturels, ainsi que de leur rôle potentiel dans la prise en charge des troubles auto-immuns, plus particulièrement en ce qui concerne l'axe $Th1/Th17$. L'étude s'est appuyée sur la méthodologie de la « pharmacologie en réseau » (Network Pharmacology) en tant qu'outil analytique pour étudier les voies immunitaires et moléculaires complexes telles que $IL-23/IL-17$ et $TNF/NF-\kappa B$. Ce travail a suivi plusieurs étapes structurelles, commençant par le nettoyage des données, puis l'association des composés à leurs cibles biologiques via des bases de données mondiales reconnues telles que *ChEMBL* et *UniProt*, pour aboutir à la cartographie d'un réseau interactif intégré reliant (plante, composé, cible et maladie), tout en soumettant ces données à des analyses de sensibilité rigoureuses selon des scénarios de recherche spécifiques.

Les résultats ont révélé un ensemble de plantes pivots qui ont montré une connectivité étroite et stable au sein du réseau analytique, dont les plus notables sont : la réglisse (*Licorice*), la bardane (*Burdock*), le curcuma (*Turmeric*), la mélisse (*Melissa officinalis*), l'ortie (*Nettle*) et la nigelle (*Black seed*). Cela a coïncidé avec l'émergence de composés naturels efficaces affichant une grande transversalité dans le réseau, en tête desquels : *Quercetin*, *Kaempferol*, *Apigenin*, *Luteolin*, *Genistein*, *Caffeic acid*, *Ursolic acid* et *Isoliquiritigenin*. De plus, l'analyse de sensibilité a permis d'équilibrer les lectures larges et restrictives, facilitant ainsi la hiérarchisation précise des plantes et des composés candidats sur la base de la fiabilité des données disponibles.

En conclusion, l'étude souligne que ces résultats reflètent une cartographie interactive et virtuelle des connexions de réseau, et ne constituent pas nécessairement une preuve définitive d'une efficacité thérapeutique clinique *in vivo*. Cela est d'autant plus vrai en l'absence d'études ADME (Absorption, Distribution, Métabolisme, Élimination), de validation expérimentale ou de simulation moléculaire. Néanmoins, la valeur fondamentale de ce travail réside dans sa capacité à servir de pilier et de point de départ pour générer des hypothèses scientifiques solides, contribuant ainsi à orienter les efforts de recherche et à hiérarchiser les substances naturelles qui méritent une attention particulière et une validation expérimentale future.

فهرس العام

العنوان	رقم الصفحة
الاهداء	-
الشكر والعرفان	-
الملخص	-
الفهرس العام	-
قائمة الجداول	-
قائمة رسم التوضيحي	-
المقدمة	1
الفصل الأول	-
مقدمة الفصل	3
1. المناعة الذاتية	4
1.1 تعريف المناعة الذاتية	4
2.1 التحمل المناعي وفقدان التمييز بين الذات واللذات	4
3.1 دور الخلايا التائية	4
4.1 دور الخلايا البائية والأجسام المضادة الذاتية	5
5.1 السيتوكينات والالتهاب المزمن	5
6.1 العوامل الوراثية والبيئية	5
7.1 الإجهاد التأكسدي والمناعة الذاتية	6
2. محور Th1/Th17 في الالتهاب والمناعة الذاتية	7
1.2 الخلايا التائية المساعدة+CD4	7
2.2 محور Th1	7
3.2 محور Th17	7
4.2 محور IL-23/IL-17	7
5.2 توازن Th17/Treg	8
6.2 علاقة Th1/Th17 بمسارات NF-KBو JAK/STATوMAPK	8
7.2 أهمية هذا المحور في Cluster 2	8
3. الأمراض المرتبطة بالمناعة الذاتية واضطراب Th1/Th17	9
1.3 مبرر تجميع الأمراض	9
2.3 القاعدة المناعية المشتركة	10
3.3 أمثلة الأمراض المرتبطة بالمحور	10
4.3 المحاور المشتركة داخل Cluster 2	10
5.3 الالتهاب المزمن وفقدان التحمل المناعي	10
6.3 القواسم الجزيئية التيتبرر المقاربة الشبكية	10
4. المسارات الجزيئية الرئيسية في الدراسة	11

العنوان	رقم الصفحة
1.4 محور IL-23/IL-17	11
2.4 محور TNF/NF-κB/MAPK	11
3.4 مسار JAK/STAT	12
4.4 تنشيط الخلايا التائية وعرض المستضد	12
5.4 الخلايا البائية والمتممة	12
6.4 المناعة الفطرية و NLRP3 inflammasome	12
7.4 الإجهاد التأكسدي ومحور Nrf2/Keap1	12
8.4 محور الخلايا البدينة والإيكوسانويدات	12
9.4 إعادة تشكيل النسيج و الحاجز النسيجي	12
5. النباتات الطبية والمركبات الطبيعية في الأمراض المناعية	13
1.5 النباتات الطبية كمصادر متعددة المركبات	14
2.5 الفلافونويدات والمركبات الفينولية	14
3.5 التربينويداتوالقلويداتو مركبات أخرى	14
4.5 مفهوم multi-target phytochemicals	14
5.5 حدود تفسير النشاطات النباتية دون تحقق تجريبي	14
6. Network Pharmacology	15
1.6 المفهوم	15
2.6 أهميته في الأمراض المعقدة	15
3.6 ملاءمته للنباتات الطبية	15
4.6 شبكة Plant–Compound–Target–Disease	15
5.6 الفرق بين network coverage و therapeutic efficacy	16
6.6 تحديات Network Pharmacology	16
خلاصة الفصل الأول	17
الفصل الثاني	-
مقدمة الفصل	19
1. مدخل الجزء العملي: من البيانات الخام إلى الفرضيات الشبكية	20
2. منطق التصميم وحدود القراءة منذ البداية	22
3. تصميم الدراسة ونوعها	22
4. مجال الدراسة وتعريف Cluster 2	24
5. بيانات الإدخال الأولية وبنية ملف الدراسة	27
6. تنظيف البيانات وتوحيد الأسماء	28
7. استرجاع علاقات المركب– الهدف من ChEMBL	30
8. توحيد الأهداف الجزيئية عبر UniProt/HGNC	31
9. ربط الأهداف بالأمراض عبر Open Targets	32

العنوان	رقم الصفحة
10. بناء شبكة Plant–Compound–Target–Disease	33
11. التصنيف الميكانيكي للأهداف الجزيئية	35
12. منهجية تصنيف الأهداف ضمن الوحدات الميكانيكية(M1–M10)	35
13. تحليل التغطية الشبكية	36
14. تحليل الحساسيةS5/S6/S8	38
15. الترشيح المحافظ وحزمة الأدلة للمرشحين	39
16. التنظيف التصنيفي النهائي للنباتات	40
17. الإخراج النهائي، مراقبة الجودة، والأرشفة	41
18. الاعتبارات الأخلاقية وحدود البيانات	42
خلاصة الفصل المنهجي	44
الفصل الثالث: النتائج	-
مقدمة الفصل	46
1. ملخص سير العمل و(QC) النهائي	47
1.1 نتائج التنظيف التصنيفي للنباتات	48
2.1 نتائج تغطية النباتات	50
1.2.1- تغطية النباتات للأمراض	50
2.2.1- مقارنة تغطية النباتات وفق سيناريوهات الحساسية(S5, S6, S8)	51
3.2.1- تغطية النباتات للوحدات الآلية	52
4.2.1- النواة النباتية الصغيرة	53
5.2.1- خلاصة نتائج تغطية النباتات	54
3.1 نتائج شمولية المركبات	54
1.3.1- المركبات الأعلى تغطية للأمراض	55
2.3.1- المركبات الأعلى تغطية للأهداف	56
3.3.1- المركبات الأكثر دعمًا للنباتات المرشحة	56
4.3.1- المركبات الأعلى شمولية حسب المؤشرات المركبة	58
5.3.1- خلاصة نتائج شمولية المركبات	59
4.1 نتائج تحليل الحساسية(S5/S6/S8)	59
1.4.1- نتائج السيناريو(S5)	59
2.4.1- نتائج السيناريو(S6)	59
3.4.1- نتائج السيناريو(S8)	60
4.4.1- مقارنة تفسيرية بين السيناريوهات	60
5.4.1- أثر تحليل الحساسية على اختيار المرشحين	61
5.1 خلاصة نتائج تحليل الحساسية	61
2. حزمة الأدلة للمرشحين(Candidate Evidence Package)	61

العنوان	رقم الصفحة
1.2 مكونات الحزمة	61
2.2 دعم النبات بالمركبات	61
3.2 التكامل المنهجي(Plant → Compound → Target → Disease)	61
4.2 معايير الثبات الشبكي للمرشحين	62
5.2 حدود قراءة حزمة الأدلة	62
6.2 خلاصة الحزمة	62
خلاصة النتائج	63
الفصل الرابع: المناقشة	-
مقدمة الفصل	65
1. الدلالة العامة للنتائج	66
2. لماذا لا نرشح نباتًا واحدًا؟	67
3. تفسير النباتات المرشحة	68
1.3 Licorice	69
2.3 Burdock	69
3.3 Turmeric	69
4.3 Melissa officinalis	70
5.3 Nettle	70
6.3 Black seed	70
7.3 نباتات داعمة أخرى	70
4. تفسير المركبات المرشحة	71
1.4 الكيرسيتين(Quercetin)	71
2.4 الكيمبفيرول (Kaempferol)،الأبيجينين (Apigenin)،واللوتيولين(Luteolin)	71
3.4 الجينستين (Genistein)،حمض الكافيك (Caffeic acid)،وحمض الأورسوليك(Ursolic acid)	72
4.4 الإيزوليكيريتيجينين (Isoliquiritigenin) والـE-Guggulsterone	72
5. محورTh1/Th17في تفسير النتائج	73
6. أثر (promiscuityوbroad targets) على قراءة النتائج	74
7. مقارنة النتائج بالأبحاث الحديثة	75
8. القيمة المنهجية للدراسة	76
9. حدود التفسير	77
خلاصة المناقشة	79
الفصل الخامس: الحدود، الاستنتاج، والتوصيات	80
مقدمة الفصل	81
1. حدود الدراسة	82
1.1. حدود الدراسة الحاسوبية	82

العنوان	رقم الصفحة
2.1. حدود قواعد البيانات	82
3.1. حدود ChEMBL	82
4.1. حدود Open Targets	83
5.1. حدود network coverage	83
6.1. غياب ADME/ADMET	83
7.1. غياب molecular docking	83
8.1. غياب molecular dynamics	84
9.1. غياب validation التجريبي	84
10.1. حدود التصنيف النباتي	84
11.1. حدود clean molecules و flagged molecules	84
2. الاستنتاج العام	85
1.2. ماذا أنجزت الدراسة؟	85
2.2. أهم نتائج النباتات	86
3.2. أهم نتائج المركبات	86
4.2. قيمة تحليل الحساسية	86
5.2. القيمة النهائية للدراسة	87
3. التوصيات	87
1.3. مراجعة تصنيفية للنباتات	87
2.3. فصل clean molecules عن flagged molecules	88
3.3. اختصار قائمة المركبات	88
4.3. تنفيذ ADME/ADMET لاحقًا	88
5.3. تنفيذ docking على أهداف مختارة	88
6.3. Molecular dynamics للمعقدات الأقوى فقط	88
7.3. Validation تجريبي موجه	88
8.3. مقارنة أعمق مع الأدبيات الحديثة	89
9.3. تحليل شبكات تفاعل البروتينات (PPI)، التحليل الوظيفي، وقاعدة ليبينسكي كخطوات لاحقة	89
الخاتمة النهائية	-

قائمة الجداول

عنوان الجدول	رقم الصفحة
جدول 1: أهم آليات المناعة الذاتية	8
جدول 2: أهم عناصر محور Th1/Th17	10
جدول 3: الأمراض والمحاور المشتركة داخل Cluster 2	12
جدول 4: الوحدات الآلية M1–M10 المستعملة في الدراسة	14
جدول 5: عائلات المركبات الطبيعية ذات الصلة بالالتهاب والمناعة	16
جدول 6: عناصر (Network Pharmacology) في الدراسة	18
جدول 7: إحصاءات مرحلية مختصرة لسير العمل الحاسوبي	25
جدول 8: عناصر تصميم الدراسة وحدودها منذ البداية	25
جدول 9: قائمة أمراض	27
جدول 10: مستويات القراءة داخل Cluster 2	27
جدول 11: وصف ملف الإدخال الأولي	28
جدول 12: معايير الإدراج والاستبعاد	30
جدول 13: مخرجات مرحلة ChEMBL	31
جدول 14: معايير قبول الأهداف الجزيئية	32
جدول 15: مخرجات ربط الأهداف بالأمراض	33
جدول 16: مكونات الشبكة ومؤشرات التحليل	35
جدول 17: الوحدات الميكانيكية المستعملة في الدراسة	37
جدول 18: مؤشرات التغطية الشبكية	38
جدول 19: التعريف التقني لسيناريوهات الحساسية (S5, S6, S8)	39
جدول 20: الدور التفسيري لتحليل الحساسية	39
جدول 21: مكونات Candidate Evidence Package	41
جدول 22: تصنيف النباتات بعد التنظيف التصنيفي النهائي	42
جدول 23: مكونات حزمة الإخراج النهائي	43
جدول 24: إحصائيات الشبكة النهائية نتعددة الطبقات	46
جدول 25: ملخص مخرجات (QC) الخاصة بحزمة نتائج	47
جدول 26: ملخص النباتات النهائية القابلة للتقرير بعد التنظيف التصنيفي	48
جدول 27: توزيع النباتات حسب حالة الثبات التصنيفي	48
جدول 28: النواة النباتية الصغيرة وتوازن التغطية المرضية والآلية	52
جدول 29: المركبات الأعلى شمولية حسب مؤشرات الأمراض والأهداف ودعم النباتات	57
جدول 30: مقارنة تفسيرية بين السيناريوهات (S5/S6/S8)	59
جدول 31: ملخص حزمة الأدلة للنواة النباتية المرشحة	61
جدول 32: مستويات الدلالة العامة النتائج(Cluster 2)	65
جدول 33: النواة النباتية الصغيرة وتفسيرها المحافظ	66
جدول 34: أسئلة تفسير النباتات المرشحة	68
جدول 35: أسئلة تفسير المركبات المرشحة	70
جدول 36: تفسير المركبات الأعلى حضورًا شبكيًا	71
جدول 37: دور محور Th1/Th17 والمسارات المرتبطة به في تفسير النتائج	73
جدول 38: تأثير معايير الفلترة (S5, S6, S8) على قراءة نتائج التغطية الشبكية	74

عنوان الجدول	رقم الصفحة
جدول 39: مقارنة نتائج Cluster 2 بالأبحاث الحديثة	75
جدول 40: القيمة المنهجية للدراسة	76
جدول 41: حدود تفسير نتائج Network	77
جدول 42: حدود الدراسة وأثرها على تفسير النتائج	84
جدول 43: الاستنتاجات الرئيسية للدراسة	86
جدول 44: التوصيات العملية للمراحل اللاحقة	88

قائمة رسم التوضيحي

عنوان الرسم التوضيحي	رقم الصفحة
رسم توضيحي 1: مخطط فقدان التحمل المناعي.....	8
رسم توضيحي 2: توازن Th17/Treg ودوره في الالتهاب	10
رسم توضيحي 3: خريطة Cluster 2 المرضية	12
رسم توضيحي 4: شبكة المسارات الجزيئية داخلCluster 2	14
رسم توضيحي 5: من النبات إلى المركبات متعددة الأهداف	16
رسم توضيحي 6: نموذج Plant–Compound–Target–Disease	18
رسم توضيحي 7: التصميم العام للجزء العملي	22
رسم توضيحي 8: سير عمل تنظيف البيانات وتوحيد الأسماء	30
رسم توضيحي 9: بنية شبكةPlant–Compound–Target–Disease	35
رسم توضيحي 10: تغطية النباتات للأمراض وفق سيناريوهات الحساسية(S5, S6, S8)	50
رسم توضيحي 11: تغطية النباتات للوحدات الآلية تحت السيناريوهات(S5/S6/S8)	51
رسم توضيحي 12: النواة النباتية الصغيرة: التغطية المرضية المحافظة مقابل التغطية الآلية المحافظة	53
رسم توضيحي 13: المركبات الأعلى من حيث تغطية الأمراض	54
رسم توضيحي 14: المركبات الأعلى من حيث تغطية الأهداف الجزيئية	55
رسم توضيحي 15: المركبات الأكثر دعمًا للنباتات المرشحة.....	56
رسم توضيحي 16: العلاقة بين تغطية المركبات للأهداف ودعم النباتات المرشحة.....	57
رسم توضيحي 17: متوسط تغطية النباتات للأمراض عبر السيناريوهات(S5/S6/S8).....	59
رسم توضيحي 18: العلاقة بين متوسط التغطية المرضية المحافظة ومتوسط التغطية الآلية المحافظة للنواة النباتية الصغيرة	67
رسم توضيحي 19: العلاقة بين تغطية المركبات للأهداف وعدد النباتات التي تدعمها	72

قائمة المختصرات

الاختصار	المصطلح الكامل	المعنى
ADME	Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion	الامتصاص، التوزيع، الاستقلاب، الإطراح
ADMET	Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity	الخصائص الدوائية والسمية
ChEMBL	Chemical Database of Bioactive Molecules	قاعدة بيانات النشاط الحيوي للمركبات
HGNC	HUGO Gene Nomenclature Committee	لجنة تسمية الجينات البشرية
IL	Interleukin	إنترلوكين
JAK	Janus Kinase	كينازجانوس
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase	MAPK مساركينازات
MD	Molecular Dynamics	الديناميكيات الجزيئية
MHC	Major Histocompatibility Complex	معقد التوافق النسيجي الرئيسي
NF-κB	Nuclear Factor kappa B	عامل نووي منظم للالتهاب
NLRP3	NLR Family Pyrin Domain Containing 3	inflammasome مكوّن رئيسي في
NRF2	Nuclear factor erythroid 2-related factor 2	عامل استجابة مضاد للأكسدة
QC	Quality Control	مراقبة الجودة
ROS	Reactive Oxygen Species	أنواع الأكسجين التفاعلية
STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription	ناقل ومفعل النسخ
TCR	T-cell receptor	مستقبل الخلية التائية
Th1	T helper 1	1 خلايا تائية مساعدة نمط
Th17	T helper 17	17 خلايا تائية مساعدة نمط
Treg	Regulatory T cells	خلايا تائية تنظيمية
TNF	Tumor Necrosis Factor	عامل نخر الورم
UniProt	Universal Protein Resource	قاعدة بيانات البروتينات
SVG	Scalable Vector Graphics	صيغة رسومية متجهية
PNG	Portable Network Graphics	صيغة صور نقطية

تمثل الأمراض المزمنة والمعقدة أحد أبرز التحديات الصحية والعلمية في العصر الحديث، نظرًا لانتشارها الواسع وتعدد آلياتها البيولوجية وتشابك عواملها الجزيئية والخلوية والبيئية. فلم يعد من الممكن تفسير كثير من الأمراض الشائعة من خلال نموذج خطي بسيط يقوم على علاقة مباشرة بين سبب واحد ومرض واحد وهدف علاجي واحد، بل أصبحت هذه الأمراض تُفهم على أنها اضطرابات شبكية مترابطة تشمل محاور متعددة مثل الالتهاب المزمن، الإجهاد التأكسدي، اضطراب المناعة، اختلال الاستقلاب، الخلل الوظيفي البطاني، اضطراب الإشارات الخلوية، وإعادة تشكيل الأنسجة.

ضمن هذا السياق، برز مفهوم Network Pharmacology أو الصيدلة الشبكية كإطار حديث يجمع بين علم الأدوية، بيولوجيا الأنظمة، المعلوماتية الحيوية، والكيمياء الحاسوبية، بهدف فهم العلاقات المعقدة بين المركبات النشطة، الأهداف الجزيئية، المسارات البيولوجية، والأمراض. وتقوم هذه المقاربة على فكرة أساسية مفادها أن المركب الواحد قد يؤثر في عدة أهداف، وأن النبات الطبي الواحد قد يحتوي على عدة مركبات قادرة على التفاعل مع شبكات متعددة من البروتينات والمسارات. ولذلك، فإن دراسة النباتات الطبية ضمن نموذج Plant–Compound–Target–Disease توفر رؤية أوسع من المقاربات التقليدية التي تركز على مركب منفرد أو هدف وحيد.

تكتسب النباتات الطبية أهمية خاصة في هذا المجال، لأنها تمثل مصادر طبيعية غنية بمركبات كيميائية متنوعة، مثل الفلافونويدات، المركبات الفينولية، التربينويدات، القلويدات، السابونينات، والكومارينات. وقد ارتبطت هذه المركبات في العديد من الدراسات بمحاور بيولوجية مهمة مثل NF-κB ، MAPK، JAK/STAT، mTOR، PPARγ، TNF-α، IL-6، IL-17، ومحاور الإجهاد التأكسدي. غير أن وجود هذه المركبات داخل النبات أو ظهورها في قواعد البيانات لا يكفي وحده لإثبات الفعالية العلاجية، مما يجعل التحليل الشبكي خطوة استكشافية ضرورية لترتيب الأولويات وتوليد الفرضيات البحثية.

تنطلق هذه المذكرة من إشكالية مركزية تتمثل في أن الاستخدام التقليدي والواسع للنباتات الطبية لا يقابله دائمًا فهم جزيئي دقيق لآلياتها المحتملة. فرغم توفر دراسات عديدة حول نباتات أو أمراض منفردة، إلا أن الحاجة ما تزال قائمة إلى منهجية أكثر شمولًا تسمح بربط النباتات والمركبات الطبيعية بالأهداف الجزيئية والمسارات البيولوجية عبر مجموعة من الأمراض المتداخلة. ومن هنا تأتي أهمية تصنيف الأمراض ضمن شبكات مرضية مترابطة،

مثل الشبكات الاستقلابية، القلبية الوعائية، المناعية الالتهابية، العصبية النفسية، التنفسية، الكلوية، والسرطانية، باعتبارها أطرًا تحليلية تساعد على فهم التداخل بين الأمراض بدل التعامل معها كوحدات معزولة.

تهدف هذه الدراسة إلى بناء سير عمل حاسوبي منظم لدراسة النباتات الطبية والمركبات الطبيعية من منظور الصيدلة الشبكية، وذلك من خلال جمع البيانات وتنظيفها، توحيد أسماء الأمراض والنباتات والمركبات، تحديد العلاقات بين المركبات والأهداف، ربط الأهداف بالأمراض، بناء الشبكات متعددة الطبقات، ثم تحليل المسارات البيولوجية والأهداف المشتركة. كما يمكن أن تمتد المنهجية إلى مراحل أكثر تقدمًا مثل تحليلKEGG/GO enrichment ، بناء شبكة تفاعل البروتيناتPPI ، تقييم خصائصADME/ADMET، وتنفيذ molecular docking على قائمة مختصرة من المركبات والأهداف المختارة.

ومع ذلك، تعتمد هذه المذكرة على قراءة علمية محافظة للنتائج. فالتغطية الشبكية (network coverage) لا تعني فعالية علاجية (therapeutic efficacy) كما أن ظهور نبات أو مركب داخل الشبكة لا يجعله مرشحًا علاجيًا نهائيًا إنما تمثل هذه النتائج فرضيات بحثية قابلة للتطوير والاختبار في مراحل لاحقة، سواء عبر التحليل الدوائي الحاسوبي، أو الدراسات البنيوية، أو التحقق التجريبي الخلوي والحيواني ويُعد هذا التمييز ضروريًا للحفاظ على الصرامة العلمية وتجنب المبالغة في تفسير نتائج الدراسات الحاسوبية.

بناءً على ذلك، تسعى هذه المذكرة إلى تقديم إطار منهجي متكامل يربط بين المعرفة التقليدية حول النباتات الطبية والأدوات الحديثة في المعلوماتية الحيوية والصيدلة الحاسوبية. ولا تهدف الدراسة إلى إثبات فعالية علاجية مباشرة، بل إلى بناء خريطة أولويات علمية تساعد على تحديد النباتات والمركبات والأهداف والمسارات الأكثر قابلية للمراجعة والتحقق. وبهذا يمكن أن تسهم الدراسة في دعم البحث المستقبلي في مجال الصيدلة الشبكية متعددة الأهداف، وتوفير أساس منهجي قابل للتطبيق على شبكات مرضية مختلفة.

قسمت المذكرة إلى خمسة فصول، تسبقها صفحات تمهيدية وتليها قائمة المراجع والملحقات

الفصل الأول الإطار النظري للدراسة من خلال عرض مفهوم الأمراض المعقدة والشبكات المرضية، ومبادئ الصيدلة الشبكية، وأهمية النباتات الطبية والمركبات الطبيعية في المقاربات متعددة الأهداف كما يوضح هذا الفصل الفرق بين التغطية الشبكية والفعالية العلاجية، حتى تُقرأ نتائج الدراسة ضمن حدودها العلمية الصحيحة.

أما الفصل الثاني فيعرض المواد والطرق المعتمدة في الدراسة، بدءًا من جمع البيانات وتنظيفها وتوحيد أسماء الأمراض والنباتات والمركبات، مرورًا بربط المركبات بالأهداف الجزيئية، وتوحيد الأهداف، وربطها بالأمراض، وصولًا إلى بناء الشبكات وتحليل المسارات البيولوجية. كما يوضح هذا الفصل الأدوات الحاسوبية وقواعد البيانات المستعملة، ومعايير مراقبة الجودة في كل مرحلة.

ويخصص الفصل الثالث لعرض النتائج، حيث تُقدّم مخرجات تنظيف البيانات، إحصاءات الشبكات، نتائج تغطية النباتات والمركبات، تحليل المسارات، وشبكات التفاعل بين الأهداف. كما تُعرض فيه النتائج بطريقة وصفية منظمة دون الخلط بينها وبين تفسيرها البيولوجي أو المنهجي.

أما الفصل الرابع فيناقش النتائج في ضوء الأدبيات العلمية الحديثة، مع تفسير دلالة النباتات والمركبات والأهداف والمسارات التي برزت في التحليل. كما يناقش هذا الفصل حدود التغطية الشبكية، وأثر تحيز قواعد البيانات، واحتمال تعدد الأهداف أو الارتباطات غير النوعية، مع الحفاظ على قراءة محافظة لا تحوّل النتائج إلى ادعاءات علاجية مباشرة.

ويعرض الفصل الخامس حدود الدراسة، والاستنتاجات العامة، والتوصيات المستقبلية. ويركز هذا الفصل على ما يمكن استنتاجه بثقة من التحليل الشبكي، وما يحتاج إلى مراحل لاحقة مثلADME/ADMET ، molecular docking، molecular dynamics، أو التحقق التجريبي. وفي النهاية، تضم المذكرة قائمة المراجع والملحقات التي تحتوي على الجداول الموسعة، ملفات التوثيق، ومخرجات التحليل الداعمة.

الفصل الأول: الجزء النظري

المقدمة

تمثل أمراض المناعة الذاتية نموذجًا واضحًا للأمراض المعقدة التي لا يمكن تفسيرها بآلية منفردة أو هدف جزيئي واحد. فهي تنشأ عندما يفشل الجهاز المناعي في الحفاظ على التوازن بين الدفاع ضد العوامل الغريبة وحماية أنسجة الجسم الذاتية، مما يؤدي إلى استجابات مناعية مزمنة قد تشمل الخلايا التائية، الخلايا البائية، الأجسام المضادة الذاتية، السيتوكينات الالتهابية، المناعة الفطرية، والإجهاد التأكسدي [1]، [2].

تزداد أهمية هذا التعقيد عندما تكون الدراسة موجهة إلى

Autoimmunity & Th1/Th17 Dysregulation لأن هذا التجميع لا يمثل مرضًا واحدًا، بل إطارًا تحليليًا/وظيفيًا يجمع أمراضًا تتقاطع في اضطرابات مناعية والتهابية مشتركة.

هذا الفصل لا يعرض نتائج الدراسة، بل يبني الخلفية النظرية التي تبرر اختيار المحاور والمسارات اللاحقة.

ينطلق الفصل من الأسس البيولوجية للمناعة الذاتية، ثم ينتقل إلى محور(Th1/Th17) باعتباره محورًا مركزيًا في تفسير الالتهاب المناعي، قبل عرض المسارات الجزيئية الرئيسية ذات الصلة بالدراسة كما يناقش دور النباتات الطبية والمركبات الطبيعية بوصفها مصادر متعددة المركبات ومتعددة الأهداف، ثم يختتم بمفهومNetwork Pharmacology وملاءمته لدراسة الأمراض المعقدة والنباتات الطبية.

التمييز بين (Cluster 2) كإطار تحليلي وبين التصنيفات السريرية الرسمية فإدراج أمراض متعددة ضمن هذا (Cluster)لا يعني أنها مرض واحد أو أنها تستجيب بالضرورة للمرشح نفسه، بل يعني أنها تشترك في محاور بيولوجية تسمح بتحليلها ضمن شبكة واحدة كما أن أي تغطية شبكية لاحقة لا ينبغي تفسيرها كفعالية علاجية، بل كفرضية بيولوجية قابلة للاختبار في مراحل لاحقة.

1. المناعة الذاتية والأسس البيولوجية

1.1 التعريف

تشير المناعة الذاتية إلى حالة يفقد فيها الجهاز المناعي قدرته على ضبط الاستجابة تجاه مكونات الجسم الذاتية، فتظهر استجابات مناعية موجهة ضد خلايا أو أنسجة أو بروتينات ذاتية ولا تعني المناعة الذاتية دائمًا وجود مرض سريري واضح، فقد توجد أجسام مضادة ذاتية أو خلايا ذاتية التفاعل دون ظهور أعراض، لكن تطور المرض يحدث عندما تتجاوز هذه الاستجابات آليات التنظيم والتحمل المناعي وتتحول إلى التهاب مزمن وتلف نسيجي [1].

تُعد أمراض المناعة الذاتية متعددة العوامل، إذ تتداخل فيها القابلية الوراثية، العوامل البيئية، العدوى، التغيرات الهرمونية، اضطراب الحاجز النسيجي، تغيرات الميكروبيوم، والإجهاد التأكسدي لذلك، فإن تفسيرها يحتاج إلى مقاربة شبكية بدل تفسير خطي بسيط [2].

2.1 التحمل المناعي وفقدان التمييز بين الذات واللذات

يمثل التحمل المناعي immune tolerance الآلية التي تمنع الجهاز المناعي من مهاجمة مكونات الجسم الذاتية. ويتحقق ذلك عبر مستويين رئيسيين: التحمل المركزي والتحمل المحيطي يحدث التحمل المركزي أساسًا في الغدة الزعترية بالنسبة للخلايا التائية، وفي نخاع العظم بالنسبة للخلايا البائية، بينما يعمل التحمل المحيطي خارج الأعضاء اللمفاوية المركزية عبر آليات تشمل كبح الخلايا الذاتية التفاعل ودور الخلايا التائية التنظيمية Treg [1]،[3] .

عندما تفشل هذه الآليات، يمكن أن تنجو خلايا مناعية ذاتية التفاعل وتُفعّل لاحقًا في وجود محفزات بيئية أو التهابية. وهنا يتحول التفاعل المناعي من استجابة دفاعية مضبوطة إلى التهاب موجّه ضد الذات.

3.1 دور الخلايا التائية

تلعب الخلايا التائية دورًا محوريًا في المناعة الذاتية، خاصة الخلايا التائية المساعدة CD4+ T cells فهذه الخلايا لا تعمل فقط كمنسق للاستجابة المناعية، بل تساهم في توجيه نوع الالتهاب عبر تمايزها إلى أنماط وظيفية مثل Th1 وTh17 وTreg.

تساهم خلايا Th1 في إنتاج سيتوكينات مثل IFN-γ، وترتبط باستجابات مناعية خلوية قوية. أما خلايا Th17 فتنتج IL-17A وIL-17F وسيتوكينات أخرى، وتشارك في تجنيد الخلايا الالتهابية وتضخيم الالتهاب في الأنسجة في المقابل، تعمل خلايا Treg على كبح الاستجابات المناعية والحفاظ على التحمل المحيطي [4]، [5].

4.1 دور الخلايا البائية والأجسام المضادة الذاتية

لا تقتصر المناعة الذاتية على الخلايا التائية فقط، بل تشارك الخلايا البائية أيضًا في تطور المرض عبر إنتاج الأجسام المضادة الذاتية، عرض المستضد، وإفراز سيتوكينات تؤثر في تنشيط الخلايا التائية والخلايا المناعية الأخرى.

يمكن أن تسهم الخلايا البائية في استمرار الالتهاب حتى عندما لا تكون الأجسام المضادة الذاتية هي العامل الوحيد في المرض لذلك، فإن محور (B-cell/autoantibody/complement) يمثل أحد المحاور المهمة التي يجب أخذها في الاعتبار عند تفسير أمراض المناعة الذاتية [1].

5.1 السيتوكينات والالتهاب المزمن

تمثل السيتوكينات شبكة الإشارات التي تربط بين الخلايا المناعية والأنسجة المصابة وفي المناعة الذاتية، يؤدي اضطراب إنتاج السيتوكينات إلى استمرار الالتهاب وتجنيد خلايا جديدة وتنشيط مسارات داخلية مثل NF-KB وJAK/STAT وMAPKومن السيتوكينات المهمة في هذا السياق: TNF-α، IL-6، IL-1β، IL-17، IL-23، IFN-γ وغيرها [6]، [7].

تُعد السيتوكينات نقطة ربط مهمة بين النتائج البيولوجية والمقاربة الشبكية، لأنها لا تعمل منفردة، بل ضمن شبكات إشارات متداخلة. فقد يؤدي ارتفاع IL-6 وIL-23 إلى دعم تمايز Th17، بينما يساهم TNF-α وNF-κB في تضخيم الالتهاب وإنتاج وسائط إضافية.

6.1 العوامل الوراثية والبيئية

تنشأ المناعة الذاتية غالبًا من تفاعل بين القابلية الوراثية والعوامل البيئية. تشمل القابلية الوراثية اختلافات في جينات عرض المستضد، تنظيم الخلايا التائية، السيتوكينات، مستقبلات المناعة الفطرية، ومسارات الإشارات. أما العوامل البيئية فقد تشمل العدوى، التدخين، النظام الغذائي، الميكروبيوم، الملوثات، التوتر، وبعض الأدوية أو المحفزات الخارجية [2].

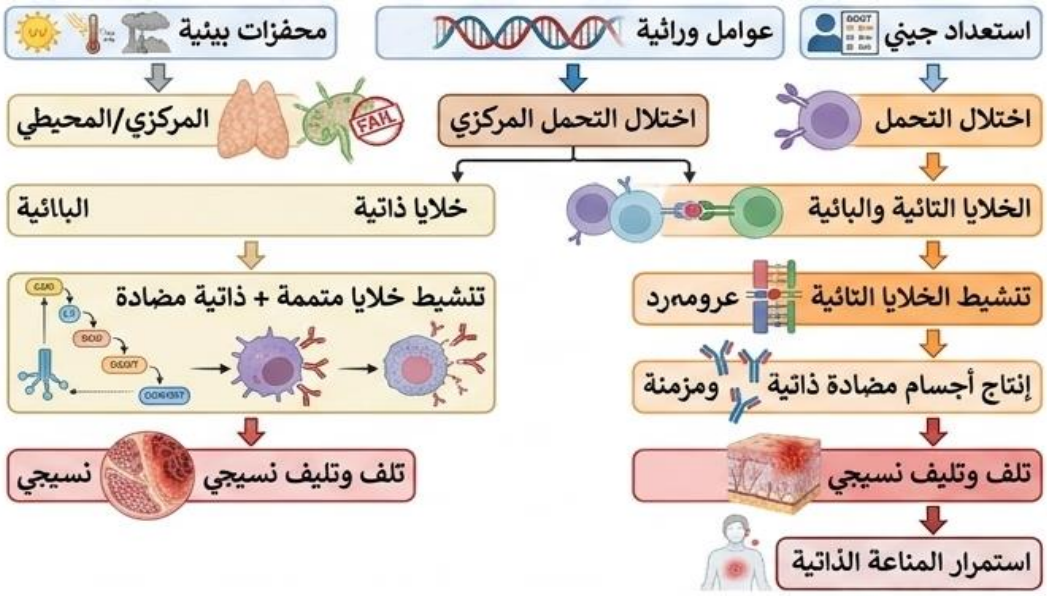
7.1 الإجهاد التأكسدي والمناعة الذاتية

يرتبط الإجهاد التأكسدي بزيادة إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية ROS أو ضعف منظومات الدفاع المضاد للأكسدة. وفي أمراض المناعة الذاتية، يمكن للإجهاد التأكسدي أن يساهم في تلف البروتينات والدهون والحمض النووي، مما قد يولد مستضدات ذاتية معدلة أو يعزز تنشيط المناعة الفطرية والالتهاب [10].

كما يتقاطع الإجهاد التأكسدي مع مسارات مثل NF-κB وNrf2/Keap1، حيث يرتبط الأول بتضخيم الالتهاب، بينما يمثل الثاني محورًا دفاعيًا ضد الإجهاد الخلوي. لذلك، فإن إدراج محور الإجهاد التأكسدي ضمن Cluster 2 منطقي من الناحية البيولوجية.

الآلية	الوصف المختصر	أهميتها في Cluster 2
فقدان التحمل المناعي	فشل ضبط الخلايا الذاتية التفاعل	أساس نشوء المناعة الذاتية
تنشيط الخلايا التائية	فرط Th1/Th17 أو ضعف Treg	يفسر محور Th1/Th17
تنشيط الخلايا البائية	إنتاج أجسام مضادة ذاتية	يفسر محور B-cell/complement
السيتوكينات الالتهابية	TNF، IL-6، IL-17، IL-23	تضخيم الالتهاب المزمن
المناعة الفطرية	TLRs وNLRP3 وغيرها	ربط الضرر النسيجي بالالتهاب
الإجهاد التأكسدي	ROS وضعف مضادات الأكسدة	دعم الالتهاب وتعديل المستضدات
العوامل الوراثية والبيئية	قابلية + محفزات خارجية	تفسير تعدد الأمراض والمسارات

جدول 1 : أهم آليات المناعة الذاتية



رسم توضيحي 1 : مخطط فقدان التحمل المناعي

2. محور Th1/Th17 في الالتهاب والمناعة الذاتية

يمثل محور Th1/Th17 أحد أهم المحاور المناعية في تفسير الالتهاب المزمن والمناعة الذاتية، لأنه يربط بين تنشيط الخلايا التائية المساعدة، إنتاج السيتوكينات الالتهابية، اختلال التوازن التنظيمي، وتلف الأنسجة [4]، [5].

في سياق Cluster 2، لا يُفهم محور Th1/Th17 كمسار منفرد، بل كنقطة تقاطع بين عدة مسارات تشمل IL-23/IL-17،JAK/STAT3،NF-κB،MAPK المناعة الفطرية، والإجهاد التأكسدي.

1.2 الخلايا التائية المساعدة CD4+

تُعد الخلايا التائية المساعدة CD4+ T cells من الخلايا المركزية في تنظيم الاستجابة المناعية فعند تنشيطها، يمكن أن تتمايز إلى أنماط وظيفية متعددة مثل Th1 وTh2 وTh17 وTreg حسب طبيعة السيتوكينات والإشارات الموجودة في البيئة المناعية.

2.2 محور Th1

يمثل محور Th1 أحد أقدم المحاور المعروفة في الاستجابة المناعية الخلوية تتمايز خلايا Th1 غالبًا في بيئة غنية بسيتوكينات مثل IL-12، وتنتج أساسًا IFN-γ، الذي يعزز تنشيط البلاعم والاستجابات المناعية الخلوية [4].

3.2 محور Th17

تُعد خلايا Th17 نمطًا فرعيًا من الخلايا التائية المساعدة CD4+ يتميز بإنتاج IL-17A وIL-17F. وتتكون هذه الخلايا تحت تأثير سيتوكينات مثل IL-6 وTGF-β وIL-1β وIL-23، مع دور مهم لمسار STAT3 وعامل النسخ RORγt [5].

4.2 محور IL-23/IL-17

يُعد محور IL-23/IL-17 من أهم المحاور المرتبطة بخلايا Th17 يعمل IL-23 على دعم بقاء خلايا Th17 واستمرار نمطها الالتهابي، بينما تمثل IL-17A وIL-17F سيتوكينات فعالة في تجنيد الخلايا الالتهابية وتحفيز إنتاج وسائط التهابية في الأنسجة [6].

5.2 توازن Th17/Treg

يمثل توازن Th17/Treg نقطة مركزية في تفسير المناعة الذاتية فخلايا Th17 تميل إلى تعزيز الالتهاب، بينما تعمل خلايا Treg على تثبيط الاستجابات المناعية والحفاظ على التحمل المحيطي وعندما يزداد نشاط Th17 أو تنقص كفاءة Treg، ينتقل الجهاز المناعي نحو بيئة أكثر التهابًا [5].

6.2 علاقة Th1/Th17 بمسارات NF-KB وJAK/STAT وMAPK

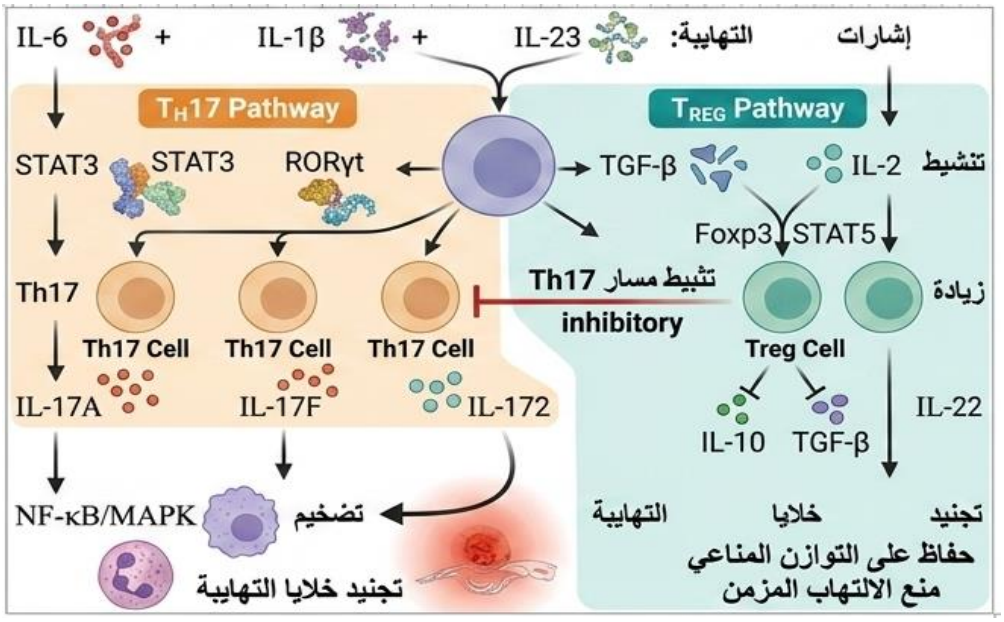
لا يعمل محور Th1/Th17 بمعزل عن مسارات الإشارة داخل الخلية فمسارJAK/STAT، وخاصة STAT3 يلعب دورًا مهمًا في تمايزTh17 واستجابة الخلايا للسيتوكينات مثل IL-6 وIL-23 كما أن مسارات NF-Kb وMAPK تشارك في تضخيم الالتهاب عبر تحفيز التعبير عن السيتوكينات والكيموكينات [7]، [8].

7.2 أهمية هذا المحور في Cluster 2

تأتي أهمية محور Th1/Th17 في Cluster 2 من كونه يوفر رابطًا بيولوجيًا بين أمراض متعددة مرتبطة بالمناعة الذاتية والالتهاب المزمن لكنه لا يختزل Cluster 2 في هذا المحور وحده، بل يعمل ضمن شبكة أوسع تشمل المناعة الفطرية، الخلايا البائية، المتممة، الإجهاد التأكسدي، والحاجز النسيجي.

العنصر	الدور البيولوجي	علاقته بـ Cluster 2
CD4+ T cells	مصدر Th1 وTh17 وTreg	تتحكم في اتجاه الاستجابة المناعية
Th1	إنتاج IFN-γ وتنشيط المناعة الخلوية	يساهم في الالتهاب المناعي
Th17	إنتاج IL-17A/IL-17F	محور رئيسي في الالتهاب المناعي
IL-23	دعم بقاء واستمرار Th17	يثبت النمط الالتهابي
IL-17	تجنيد الخلايا الالتهابية وتنشيط الأنسجة	يربط Th17 بتلف الأنسجة
Treg	كبح الاستجابة المناعية	يحافظ على التحمل المناعي
STAT3	تمايز Th17 واستجابة السيتوكينات	يربط JAK/STAT بمحور Th17
NF-κB/MAPK	تضخيم السيتوكينات والالتهاب	يدعم الالتهاب المزمن

جدول 2 : أهم عناصرمحور Th1/Th17



رسم توضيحي 2 : توازن Th17/Treg و دوره في الالتهاب

الأمراض المرتبطة بالمناعة الذاتية واضطراب Th1/Th17

تمثل الأمراض المرتبطة بالمناعة الذاتية واضطراب محور Th1/Th17 مجموعة واسعة من الاضطرابات التي تختلف في العضو المصاب والمظهر السريري، لكنها تتقاطع في عدد من الآليات المناعية والجزيئية المشتركة. ولهذا السبب، لا تُدرس هذه الأمراض في هذا العمل بوصفها مرضًا واحدًا، بل بوصفها تجمعًا تحليليًا/وظيفيًا يسمح بفحص القواسم البيولوجية المشتركة بينها ضمن إطار Cluster 2.

تكمن أهمية هذا التجميع في أن أمراض المناعة الذاتية غالبًا لا تنتج عن خلل منفرد، بل عن تداخل بين فقدان التحمل المناعي، تنشيط الخلايا التائية والبائية، زيادة السيتوكينات الالتهابية، اضطراب توازن Th17/Treg، وتنشيط مسارات مثل NF-κB وJAK/STAT وMAPK.

8.2 مبرر تجميع الأمراض

يعتمد تجميع الأمراض ضمن Cluster 2 على وجود قواسم مناعية وجزيئية مشتركة، وليس على اعتبار هذه الأمراض فئة سريرية رسمية واحدة. فالقيمة الأساسية للتجميع تكمن في التحليل الشبكي، لا في إعادة تعريف الأمراض سريريًا.

9.2 القاعدة المناعية المشتركة

تتمثل القاعدة المناعية المشتركة في فقدان التحمل المناعي، تنشيط الخلايا التائية CD4+، اختلال Th17/Treg، تنشيط الخلايا البائية، زيادة السيتوكينات الالتهابية، تنشيط المناعة الفطرية، والإجهاد التأكسدي وتلف الأنسجة.

10.2 أمثلة الأمراض المرتبطة بالمحور

ترتبط عدة أمراض مناعية والتهابية بمحور Th1/Th17 بدرجات متفاوتة، مثل الصدفية، التهاب المفاصل الروماتويدي، التصلب المتعدد، أمراض الأمعاء الالتهابية، الذئبة الحمامية الجهازية، وبعض أشكال التهاب الجلد أو الالتهاب المزمن المرتبط بالمناعة.

11.2 المحاور المشتركة داخل Cluster 2

تشمل المحاور المشتركة Th1/Th17، IL-23/IL-17، TNF/NF-κB/MAPK ، JAK/STAT، تنشيط الخلايا التائية، B-cell/complement، NLRP3 ، الإجهاد التأكسدي، وإعادة تشكيل الأنسجة.

12.2 الالتهاب المزمن وفقدان التحمل المناعي

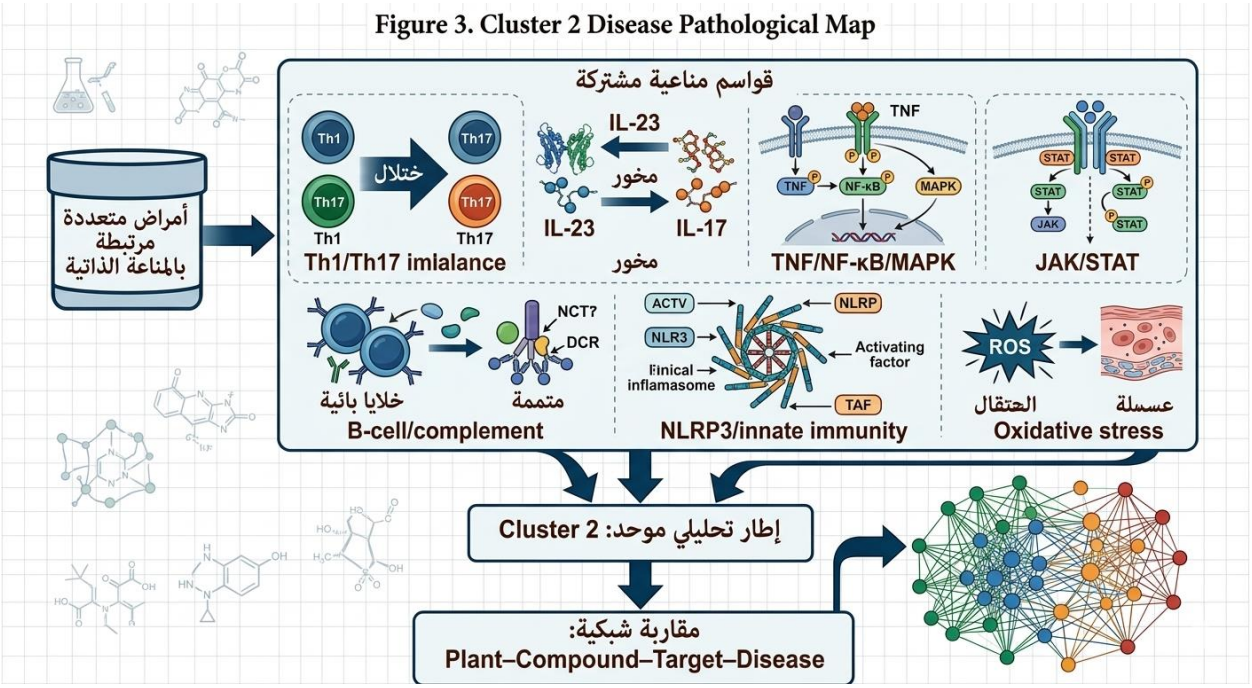
يلعب الالتهاب المزمن دورًا مزدوجًا في أمراض المناعة الذاتية: فهو نتيجة لفقدان التحمل المناعي، لكنه في الوقت نفسه يساهم في استمرار هذا الفقدان عبر تعزيز عرض المستضدات الذاتية وتنشيط خلايا مناعية إضافية.

13.2 القواسم الجزيئية التي تبرر المقاربة الشبكية

تبرر القواسم الجزيئية المشتركة استعمال Network Pharmacology في هذه الدراسة، لأنها تسمح بفحص كيف يمكن للنباتات متعددة المركبات أن ترتبط بعدة أهداف ومسارات داخل مجموعة مرضية معقدة.

الفئة المرضية/المناعية	المحاور المحتملة المشتركة	سبب الإدراج في Cluster 2
أمراض جلدية مناعية	NF-κB، TNF،IL-23/IL-17	ارتباط قوي بالتهاب Th17
أمراض مفصلية التهابية	JAK/STAT، Th17، IL-6،TNF	التهاب مزمن وتلف نسيجي
أمراض عصبية مناعية	Th1/Th17، المناعة الفطرية، الإجهاد التأكسدي	التهاب عصبي مناعي
أمراض أمعاء التهابية	IL-23،Th17/Treg ، الحاجز النسيجي	التهاب حاجزي ومناعي
أمراض جهازية مناعية	cytokines، complement،B-cell	فقدان تحمل مناعي متعدد المحاور

جدول 3 : الأمراض والمحاورالمشتركة داخل Cluster 2



رسم توضيحي 3 : خريطة Cluster 2 المرضية

3. المسارات الجزيئية الرئيسية في الدراسة

تمثل المسارات الجزيئية الخلفية البيولوجية التي تربط بين أمراض Cluster2 وبين نتائج التحليل الشبكي في الجزء العملي، فالمناعة الذاتية واضطراب محور Th1/Th17 لا يحدثان عبر مسار واحد، بل عبر شبكة من الإشارات الخلوية والسيتوكينات والتفاعلات المناعية التي تتداخل فيما بينها.

1.3 محور IL-23/IL-17

يُعد محور IL-23/IL-17 من أكثر المحاور ارتباطًا بخلايا Th17 والالتهاب المناعي المزمن. يعمل IL-23 على دعم بقاء خلايا Th17 واستمرار نمطها الالتهابي، بينما تؤدي IL-17A وIL-17F إلى تنشيط خلايا الأنسجة وتحفيز إنتاج الكيموكينات[6].

2.3 محور TNF/NF-κB/MAPK

يمثل محور TNF/NF-κB/MAPK أحد أهم محاور تضخيم الالتهاب. فـ TNF-α يمكن أن ينشط مسارات داخلية مثل NF-κB وMAPK، مما يؤدي إلى زيادة التعبير عن سيتوكينات وكيموكينات وجزيئات التصاق [7]

3.3 مسار JAK/STAT

يُعد مسار JAK/STAT من المسارات الأساسية في نقل إشارات السيتوكينات من سطح الخلية إلى النواة. وفي سياق Th17، يحتل STAT3 أهمية خاصة لأنه يشارك في تمايز خلايا Th17 واستجابتها لسيتوكينات مثل IL-6 وIL-23[8].

4.3 تنشيط الخلايا التائية وعرض المستضد

يمثل تنشيط الخلايا التائية وعرض المستضد خطوة مركزية في نشوء الاستجابة المناعية. وفي المناعة الذاتية، قد يؤدي عرض مستضدات ذاتية أو مستضدات معدلة إلى تنشيط خلايا ذاتية التفاعل.

5.3 الخلايا البائية والمتممة

تلعب الخلايا البائية دورًا مهمًا من خلال إنتاج الأجسام المضادة الذاتية، عرض المستضد، وتنظيم الالتهاب عبر السيتوكيناتكما يمكن أن تؤدي الأجسام المضادة الذاتية إلى تنشيط جهاز المتممة.

6.3 المناعة الفطرية وNLRP3 inflammasome

تمثل المناعة الفطرية خط الدفاع الأول ضد الإشارات الخطرة والضرر النسيجي.ويُعد NLRP3 inflammasome من أهم المنظومات التي تساهم في تنشيط IL-1β وIL-18، مما يعزز الالتهاب [9].

7.3 الإجهاد التأكسدي ومحور Nrf2/Keap1

يرتبط الإجهاد التأكسدي بزيادة إنتاج ROS أو ضعف القدرة المضادة للأكسدة. ويمثل محور Nrf2/Keap1 أحد أهم أنظمة الدفاع الخلوي ضد الإجهاد التأكسدي [10].

8.3 محور الخلايا البدينة والإيكوسانويدات

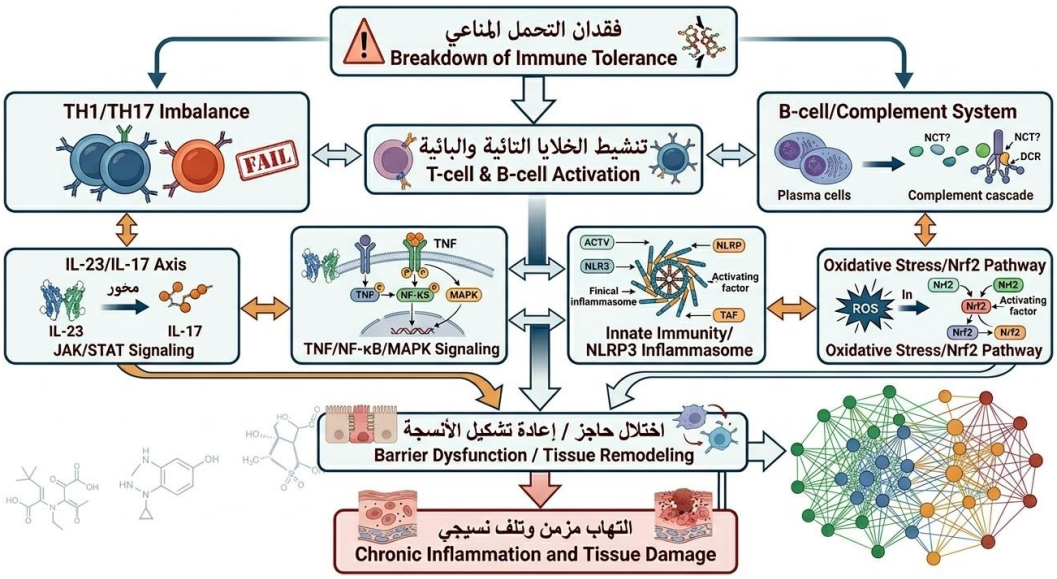
تلعب الخلايا البدينة والإيكوسانويدات دورًا في بعض أنماط الالتهاب، خاصة الالتهاب المرتبط بالحساسية، الألم، وتغير نفاذية الأنسجة.

9.3 إعادة تشكيل النسيج والحاجز النسيجي

لا تقتصر المناعة الذاتية على تفاعل الخلايا المناعية فقط، بل تشمل أيضًا تغيرات في الأنسجة المصابة مثل تلف الحاجز النسيجي، إعادة تشكيل المصفوفة خارج الخلوية، والتليف.

الرمز	الوحدة الآلية	الدلالة البيولوجية
M1	Th1/Th17 cytokine axis	محور الخلايا التائية الالتهابية وIL-17/IL-23
M2	TNF/NF-κB/MAPK inflammatory signaling	تضخيم السيتوكينات والالتهاب
M3	T-cell activation and antigen presentation	عرض المستضد وتنشيط الخلايا التائية
M4	B-cell/autoantibody/complement axis	الخلايا البائية، الأجسام المضادة الذاتية، المتممة
M5	Innate immunity and inflammasome	TLRs وNLRP3 والالتهاب الفطري
M6	Barrier, fibrosis, and tissue remodeling	تلف الحاجز وإعادة تشكيل النسيج
M7	Endocrine/metabolic autoimmune context	المحاور الأيضية والهرمونية ذات الصلة
M8	Mast cell/allergy/eicosanoid axis	الخلايا البدينة والوسائط الدهنية
M9	Oxidative stress/Nrf2–Keap1 axis	الإجهاد التأكسدي والدفاع المضاد للأكسدة
M10	Neuroimmune/pain sensory axis	الألم والإشارات العصبية-المناعية
M0	Unassigned/context-dependent	أهداف غير مصنفة أو تعتمد على السياق

جدول 4 : الوحدات الآلية M1–M10 المستعملة في الدراسة



4. رسم توضيحي 4 : شبكة المسارات الجزيئية داخل Cluster 2

4. النباتات الطبية والمركبات الطبيعية في الأمراض المناعية

تمثل النباتات الطبية والمركبات الطبيعية مصدرًا مهمًا للبحث في الأمراض الالتهابية والمناعية، لأنها تحتوي عادةً على مجموعة واسعة من الجزيئات النشطة بيولوجيًا، مثل الفلافونويدات، الأحماض الفينولية، التربينويدات، القلويدات، السابونينات، والكومارينات[11].

a. النباتات الطبية كمصادر متعددة المركبات

تتميز النباتات الطبية بأنها لا تحتوي عادةً على مركب واحد فقط، بل على خليط معقد من المركبات الثانوية. وهذه الخاصية تجعلها ملائمة نظريًا للمقاربة الشبكية، لكنها لا تثبت الفعالية دون قياسات كيميائية ودوائية وتجريبية.

b. الفلافونويدات والمركبات الفينولية

تُعد الفلافونويدات والمركبات الفينولية من أكثر العائلات الكيميائية ظهورًا ودراسة في مجالات النباتات الطبية ومكافحة الالتهابات، وتضم مركبات بارزة مثل: quercetin، وkaempferol، وapigenin، وluteolin، وcaffeic acid [12] وتكتسب هذه الجزيئات الحيوية أهميتها من قدرتها العالية على تثبيط إنتاج الوسائط الالتهابية، مثل السيتوكينات وأنزيمات الأكسدة الحلقية (COX-2)، مما يساهم بشكل فعال في تقليل حدة الاستجابات الالتهابية المزمنة في الجسم.

c. التربينويدات والقلويدات ومركبات أخرى

إلى جانب الفلافونويدات، تحتوي النباتات على مركبات نشطة حيوياً مثل: التربينويدات، والقلويدات، والسابونينات، والكومارينات، والمركبات الستيرويدية النباتية، والتي ترتبط ارتباطاً وثيقاً بمحاور الالتهاب، والحاجز النسيجي، والإجهاد التأكسدي وتعمل هذه المكونات بالتآزر لحماية الخلايا من التلف الناتج عن الجذور الحرة، كما تسهم في ترميم الأغشية الخلوية وتعزيز سلامة الحواجز النسيجية، مما يمنع نفاذية العوامل الممرضة والمثيرة للالتهاب.

d. مفهوم multi-target phytochemicals

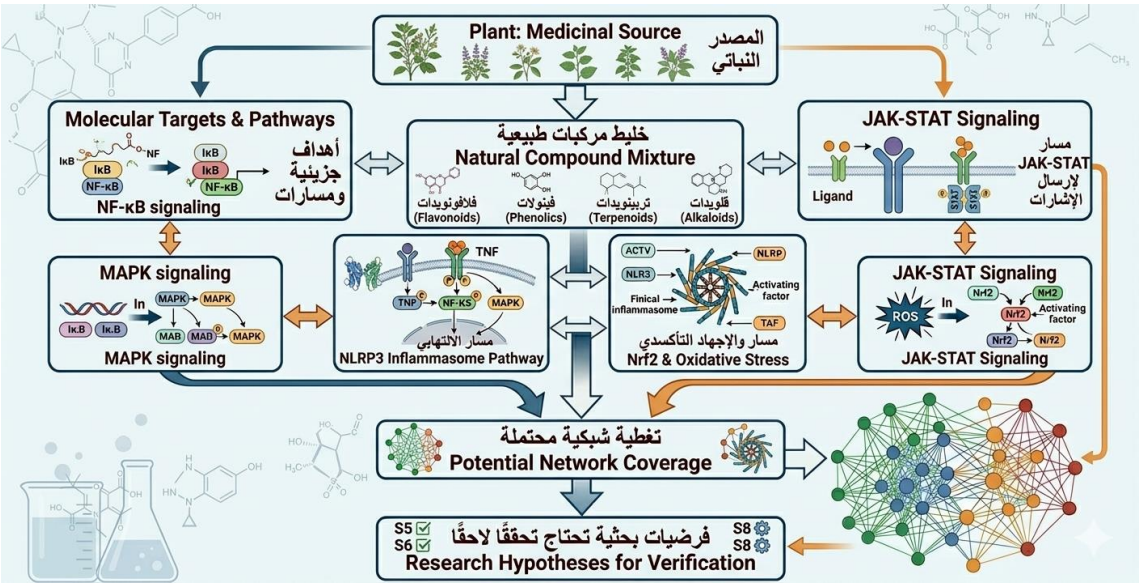
يشير مفهوم multi-targetphytochemicals إلى المركبات الطبيعية التي يمكن أن ترتبط بأكثر من هدف جزيئي أو مسار بيولوجي. لكن التعدد في الأهداف قد يعكس أحيانًا promiscuity، لذلك يحتاج إلى فلترة وحذر [13].

e. حدود تفسير النشاطات النباتية دون تحقق تجريبي

لا تكفي الأدبيات العامة أو قواعد البيانات لإثبات أن النبات يؤثر في محور معين داخل الجسم. كما لا تعني العلاقة بين نبات ومركب أن المركب موجود بتركيز فعال أو يُمتص ويصل إلى الهدف المناسب.

العائلة الكيميائية	أمثلة	محاور تفسيرية محتملة	حدود القراءة
Flavonoids	Quercetin, kaempferol, luteolin, apigenin	NF-κB, MAPK, oxidative stress	شائعة ومدروسة بكثرة
Phenolic acids	Caffeic acid, chlorogenic acid, gallic acid	مضادات أكسدة، التهاب	قد تظهر بسبب انتشارها الواسع
Terpenoids	Ursolic acid, boswellic acids	التهاب، نسيج، إجهاد أكسدي	تحتاج تقييم ذوبان وتوافر حيوي
Alkaloids	Berberine-like compounds	مسارات أيضية والتهابية	احتمال سمية أو تأثيرات غير نوعية
Saponins	Ginsenosides-like compounds	مناعة، التهاب، أغشية	اختلاف كبير حسب النوع والتحضير
Coumarins	Umbelliferone-like compounds	التهاب، أوعية، أكسدة	تحتاج مراجعة سلامة
Plant sterols	Stigmasterol, β-sitosterol	التهاب وأغشية	تفسيرها يحتاج حذرًا

جدول 5 : عائلات المركبات الطبيعية ذات الصلة بالالتهاب والمناعة



رسم توضيحي 5 : من النبات إلى المركبات متعددة الأهداف

5. Network Pharmacology

تمثل Network Pharmacology مقاربة تحليلية تهدف إلى فهم العلاقة بين المركبات، الأهداف الجزيئية، المسارات البيولوجية، والأمراض ضمن شبكة مترابطة، بدل التركيز على نموذج تقليدي يقوم على مركب واحد وهدف واحد ومرض واحد [14].

a. المفهوم

تعتمد Network Pharmacology على تمثيل الكيانات البيولوجية والكيميائية على شكل عقد nodes، وتمثيل العلاقات بينها على شكل حواف edges فالمركب يمثل عقدة، والهدف الجزيئي يمثل عقدة، والمرض يمثل عقدة، والعلاقات بينها تمثل حوافًا داخل الشبكة.

b. أهميته في الأمراض المعقدة

تُعد الأمراض المناعية الذاتية مناسبة لتطبيق Network Pharmacology لأنها متعددة العوامل والمسارات فالشبكة تسمح بربط الخلايا التائية والبائية والسيتوكينات والمناعة الفطرية والإجهاد التأكسدي في إطار تحليلي واحد.

c. ملاءمته للنباتات الطبية

تتلاءم صيدلة الشبكات (Network Pharmacology) بشكل مثالي مع دراسة النباتات الطبية، نظراً للطبيعة المعقدة لهذه النباتات التي تحتوي عادةً على خليط غني من المركبات الكيميائية الطبيعية المتنوعة، والتي يمكنها الارتباط بمسارات بيولوجية وأهداف جزيئية متعددة في آن واحد [15] ويسمح هذا النهج الحديث بتجاوز مبدأ " الدواء الواحد والهدف الواحد " التقليدي، ليفسح المجال أمام فهم آلية العمل الجماعي والتآزري للمكونات النباتية (Multi-component, Multi-target) ويساهم هذا التحليل الرقمي في فك شفرة التفاعلات الدوائية المعقدة داخل الجسم، مما يسهل التنبؤ بكيفية معالجة الأمراض المزمنة ومتعددة العوامل بكفاءة أعلى وأعراض جانبية أقل.

d. شبكة Plant–Compound–Target–Disease

تعتمد هذه الدراسة على نموذج شبكي يتكون من أربع طبقات: Plant، Compound، Target ، Disease. ويُبنى النموذج عبر العلاقات Plant–Compound، Compound–Target ، وTarget–Disease.

e. الفرق بين network coverage وtherapeutic efficacy

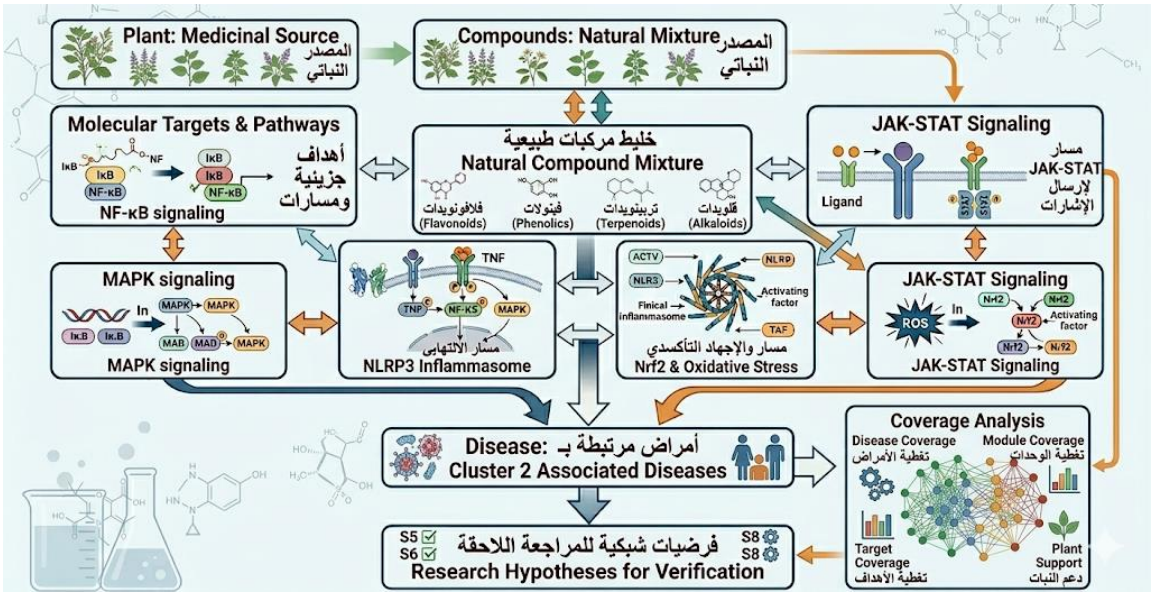
تشير التغطية الشبكية (Network coverage) إلى مدى امتداد تأثير النبات أو المركب الكيميائي وتداخله مع المسارات البيولوجية المتعددة داخل شبكة التفاعل الحاسوبية، بينما تعبّر الفعالية العلاجية (Therapeutic efficacy) عن القدرة الشفائية الحقيقية والمثبتة واقعيًا للمركب. ولا يجوز الخلط بين المصطلحين، إذ إن التغطية الشبكية تمثل تنبؤًا أوليًا ومسحًا رقميًا واسعًا للروابط المحتملة، في حين تظل الفعالية العلاجية رهينة التجارب المختبرية (In vitro) والسريرية (In vivo) المقترنة بقياسات بيولوجية ودوائية دقيقة تحدد السمية والجرعات الآمنة.

f. تحديات Network Pharmacology

تواجه Network Pharmacology تحديات تشمل تحيز قواعد البيانات، publicationbias، promiscuity،broadtargets ، وغياب معلومات ADME/ADMET أو docking أو validation التجريبي ضمن الشبكة نفسها [13].

العنصر	دوره في الدراسة	حدود تفسيره
Plant	يمثل النبات الطبي	يحتاج تثبيتًا تصنيفيًا
Compound	يمثل المركبات الطبيعية	يحتاج تحققًا من الهوية والخصائص الدوائية
Target	يمثل الأهداف الجزيئية	لا يعني therapeutic target مؤكد
Disease	يمثل أمراض Cluster 2	لا يعني تشابهًا سريريًا كاملًا
Edge	علاقة بين عقدتين	علاقة معلوماتية لا سببية مباشرة
Network coverage	امتداد داخل الشبكة	لا يساوي therapeutic efficacy
Sensitivity analysis	اختبار ثبات النتائج	لا يثبت الفعالية
Candidate evidence	دعم المرشحين بالمعلومات	لا يغني عن validation

جدول 6 : عناصر (Network Pharmacology) في الدراسة



رسم توضيحي 6 : نموذج Plant–Compound–Target–Disease

خلاصة الفصل الأول

يوفر هذا الفصل الخلفية العلمية لدراسة (Cluster2:Autoimmunity&Th1/Th17Dysregulation) عبر توضيح المناعة الذاتية كخلل في التحمل المناعي يؤدي لاستجابة غير مضبوطة، كما يحلل الفصل أدوار الخلايا التائية والبائية، السيتوكينات، الالتهاب المزمن، والإجهاد التأكسدي في تفاقم هذه الأمراض واستمراريتها.

كما ركّز الفصل على محور Th1/Th17 باعتباره محورًا مركزيًا في تفسير عدد من الأمراض المناعية والالتهابية، خاصة من خلال ارتباطه بمحور IL-23/IL-17، توازن Th17/Treg، ومسارات NF-Kb وJAK/STATوMAPK. ثم أوضح أن Cluster 2 لا يمثل تصنيفًا سريريًا رسميًا، بل هو تجميع تحليلي/وظيفي لأمراض تتقاطع في محاور مناعية وجزيئية مشتركة.

وفي محور النباتات الطبية والمركبات الطبيعية، أوضح الفصل أن النباتات لا تُفهم كمادة علاجية واحدة، بل كمصادر متعددة المركبات. وأخيرًا، عرض الفصل مفهوم Network Pharmacology بوصفها مقاربة مناسبة لدراسة الأمراض المعقدة والنباتات متعددة المركبات، مع توضيح الفرق الجوهري بين network coverage وtherapeuticefficacy .

مراجع الفصل الأول

[1] A. K. Abbas, A. H. Lichtman, and S. Pillai, Cellular and Molecular Immunology, 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2021.

[2] C. C. Goodnow, J. Sprent, B. F. de St. Groth, and C. G. Vinuesa, "Cellular and genetic mechanisms of self tolerance and autoimmunity," Nature, vol. 435, pp. 590–597, 2005.

[3] S. Sakaguchi, T. Yamaguchi, T. Nomura, and M. Ono, "Regulatory T cells and immune tolerance," Cell, vol. 133, no. 5, pp. 775–787, 2008.

[4] T. Korn, E. Bettelli, M. Oukka, and V. K. Kuchroo, "IL-17 and Th17 cells," Annual Review of Immunology, vol. 27, pp. 485–517, 2009.

[5] E. Bettelli, T. Korn, M. Oukka, and V. K. Kuchroo, "Induction and effector functions of TH17 cells," Nature, vol. 453, pp. 1051–1057, 2008.

[6] Y. Iwakura and H. Ishigame, "The IL-23/IL-17 axis in inflammation," Journal of Clinical Investigation, vol. 116, no. 5, pp. 1218–1222, 2006.

[7] S.-C. Sun, "The non-canonical NF-κB pathway in immunity and inflammation," Nature Reviews Immunology, vol. 17, pp. 545–558, 2017.

[8] J. J. O'Shea, M. Gadina, and R. D. Schreiber, "Cytokine signaling in 2002: new surprises in the Jak/Stat pathway," Cell, vol. 109, pp. S121–S131, 2002.

[9] F. Martinon, K. Burns, and J. Tschopp, "The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-β," Molecular Cell, vol. 10, no. 2, pp. 417–426, 2002.

[10] M. Yamamoto, T. W. Kensler, and H. Motohashi, "The KEAP1-NRF2 system: a thiol-based sensor-effector apparatus for maintaining redox homeostasis," Physiological Reviews, vol. 98, no. 3, pp. 1169–1203, 2018.

[11] M. S. Butler, "Natural products to drugs: natural product-derived compounds in clinical trials," Natural Product Reports, vol. 25, pp. 475–516, 2008.

[12] J. Xiao, "Dietary flavonoid aglycones and their glycosides: which show better biological significance?," Critical Reviews in Food Science and Nutrition, vol. 57, no. 9, pp. 1874–1905, 2017.

[13] J. B. Baell and G. A. Holloway, "New substructure filters for removal of pan assay interference compounds," Journal of Medicinal Chemistry, vol. 53, no. 7, pp. 2719–2740, 2010.

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

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

الفصل الثاني: المواد والطرق

1. مدخل الجزء العملي: من البيانات الخام إلى الفرضيات الشبكية

يمثل هذا الجزء الجانب التطبيقي من المذكرة، ويهدف إلى عرض المسار الحاسوبي المعتمد لتحليل النباتات الطبية والمركبات الطبيعية المرتبطة بـ Cluster 2: Autoimmunity& Th1/Th17 Dysregulation. وقد صُمّم هذا العمل للانتقال من بيانات أولية تربط بين النباتات والمركبات والأمراض إلى شبكة متعددة الطبقات من نوع Plant–Compound–Target–Disease، تسمح بفحص العلاقات المحتملة بين المركبات الطبيعية، الأهداف الجزيئية، والأمراض المرتبطة بالمناعة الذاتية واضطراب محور Th1/Th17.

تكمن أهمية هذا الجزء في أنه لا يكتفي بعرض قائمة نباتات أو مركبات، بل يحاول بناء تفسير منهجي متدرج: يبدأ من تنظيف البيانات وتوحيد الأسماء، ثم ربط المركبات بقواعد النشاط الحيوي، ثم توحيد الأهداف الجزيئية، ثم ربط هذه الأهداف بالأمراض، وصولًا إلى تحليل التغطية الشبكية وتحليل الحساسية. وبهذا يصبح النبات أو المركب المرشح نتيجة سلسلة مترابطة من الأدلة، وليس مجرد اسم مذكور في ملف الإدخال.

اعتمدت الدراسة على منهجية علم الصيدلة الشبكي (Network Pharmacology) كإطار تحليلي، نظراً لملائمتها العالية في دراسة الأنظمة البيولوجية المعقدة، لاسيما في الحالات التي يتسم فيها المرض بتعدد المسارات الحيوية، ويتصف فيها النبات الطبي بتعدد المركبات الفعالة. فالأمراض المرتبطة بالمناعة الذاتية واختلال التوازن الخلوي Th1/Th17 هي منظومات معقدة لا يمكن اختزال آلياتها المرضية في هدف جزيئي مفرد، نظراً لتداخلها الوثيق مع محاور إشارات متعددة مثل: IL-23/IL-17، وTNF/NF-κB/MAPK، وJAK/STAT، فضلاً عن ارتباطها بالمناعة الفطرية، والجسيم الالتهابي (Inflammasome)، والإجهاد التأكسدي. [1]–[3] وبالمقابل، لا يمثل النبات الطبي في هذه المنهجية مركباً معزولاً، بل يُنظر إليه كمنظومة كيميائية متكاملة تضم فلافونويدات، وأحماضاً فينولية، وتربينويدات، وقلويدات وتعمل هذه المركبات معاً بشكل تآزري للارتباط بأهداف جزيئية ومسارات حيوية متعددة، مما يتيح فهماً شاملاً لآلية التأثير العلاجي الكلي للنبات.

لذلك، فإن النموذج المفاهيمي المركزي لهذا الجزء هو Plant → Compound → Target → Disease هذا النموذج يسمح بحساب مؤشرات مثل plantdiseasecov، erage، ompoundtargetcoverage، plantmodulecoverage، وcompoundplantsupport غير أن هذه المؤشرات لا تعبّر عن فعالية علاجية مباشرة، بل تعبّر عن تغطية شبكية معلوماتية داخل حدود قواعد البيانات والمعايير المستعملة في الدراسة.

ومن هذا المنطلق، فإن الجزء العملي لا يسعى إلى إثبات أن نباتًا معينًا يعالج أمراض Cluster 2، ولا أن مركبًا معينًا يمثل دواءً جاهزًا، بل يسعى إلى بناء فرضيات بحثية محافظة يمكن أن تساعد على تضييق مجال البحث لاحقًا. فالنباتات والمركبات التي تظهر في النتائج تُفهم باعتبارها عناصر ذات أولوية شبكية للمراجعة اللاحقة، وليس باعتبارها توصيات علاجية أو دوائية.

ويُقترح إدراج شكل عام لسير العمل في نهاية هذا المدخل يوضح الانتقال من ملف الإدخال الأولي إلى حزمة النتائج النهائية، لأن هذا الشكل سيمنح القارئ رؤية شاملة قبل الدخول في تفاصيل المواد والطرق.

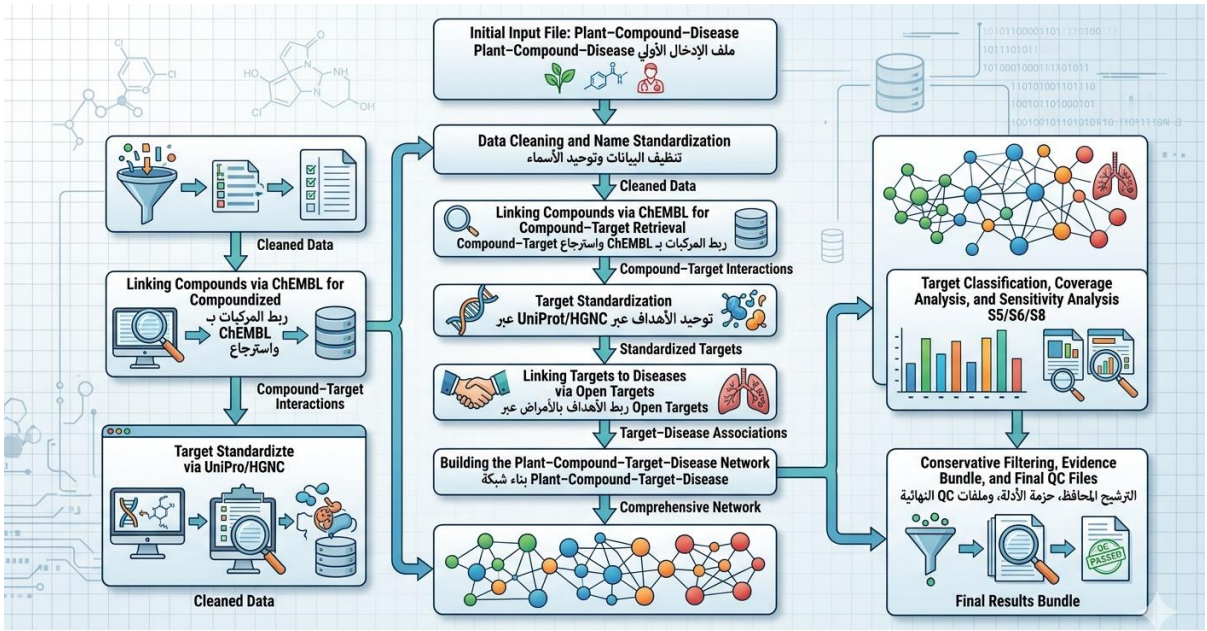


Figure 1. General Design of the Practical Part شكل 1. التصميم العام للجزء العملي

رسم توضيحي 7 : التصميم العام للجزء العملي

2. منطق التصميم وحدود القراءة منذ البداية

يقوم تصميم الدراسة على تحليل حاسوبي insilico يعتمد على قواعد بيانات عامة ومخرجات قابلة للتتبع، وليس على تجارب مخبرية مباشرة. لذلك يجب قراءة نتائج هذا الجزء ضمن حدود واضحة: تم تنفيذ تحليل Network Pharmacology، لكن لم يتم تنفيذ moleculardocking، ولا ADME/ADMET، ولا moleculardynamics، ولا أي تحقق تجريبي خلوي أو حيواني أو سريري. هذه المراحل لا تُعامل في هذه المذكرة كأنها نتائج منجزة، بل تُذكر لاحقًا فقط كتوصيات مستقبلية.

كما أن Cluster 2 في هذه الدراسة لا يمثل تصنيفًا سريريًا رسميًا، بل هو تجميع تحليلي/وظيفي لأمراض تتقاطع في اضطرابات مناعية والتهابية مرتبطة بمحور Th1/Th17. وهذا التوضيح ضروري منذ بداية الجزء العملي حتى لا يُفهم الـ cluster وكأنه تشخيص طبي مستقل أو مجموعة علاجية موحدة.

تستند الدراسة إلى مبدأ أساسي هو الفصل بين networkcoverage وtherapeuticefficacy. فالتغطية الشبكية تعني أن النبات أو المركب يمتلك مسارات معلوماتية تربطه بأهداف وأمراض داخل الشبكة، بينما الفعالية العلاجية تحتاج أدلة إضافية تشمل الخصائص الدوائية، الارتباط البنيوي، الجرعة، السلامة، والنماذج التجريبية لذلك، فإن أي نبات أو مركب يظهر بقوة في النتائج يجب أن يُوصف بأنه مرشح شبكي أو عنصر ذو تغطية محافظة، لا بأنه علاج مثبت.

وسيُبنى الجزء العملي وفق تسلسل واضح: يشرح فصل المواد والطرق كيف أُنجز التحليل، ويعرض فصل النتائج ماذا أخرج التحليل، ثم تفسر المناقشة معنى هذه النتائج وحدودها، قبل أن يقدم الفصل الأخير الاستنتاجات والتوصيات. هذا التنظيم ضروري لتجنب الخلط بين المنهجية والنتائج والمناقشة، ولحماية الدراسة من المبالغة في تفسير المخرجات الشبكية.

3. تصميم الدراسة ونوعها

اعتمدت هذه الدراسة على تصميم حاسوبي insilico قائم على منهجية Network Pharmacology بهدف تحليل العلاقات المحتملة بين النباتات الطبية، المركبات الطبيعية، الأهداف الجزيئية، والأمراض المرتبطة بـ Cluster 2: Autoimmunity&Th1/Th17Dysregulation وقد تم اختيار هذا التصميم لأن طبيعة الموضوع لا تتعلق بمرض منفرد أو مركب واحد، بل بشبكة معقدة من الأمراض والمسارات المناعية والمركبات النباتية متعددة الأهداف.

يقوم التصميم العام للدراسة على بناء سلسلة تحليلية مترابطة تبدأ من بيانات أولية تحتوي على علاقات Plant–Compound–Disease، ثم يتم توسيعها اعتمادًا على قواعد بيانات حيوية وكيميائية للوصول إلى شبكة أكثر تفسيرًا من نوع Plant→ Compound → Target→Disease.

هذا التصميم يسمح بالانتقال من مستوى النبات والمركب إلى مستوى الأهداف الجزيئية، ثم إلى مستوى الأمراض وبهذا يمكن تحليل مدى تغطية النبات للأمراض، ومدى تغطية المركب للأهداف، ومدى امتداد النباتات والمركبات عبر الوحدات الميكانيكية المرتبطة بالمناعة الذاتية واضطراب محور Th1/Th17.

تتميز هذه الدراسة بأنها لا تعتمد على تجربة مخبرية مباشرة، بل على دمج وتحليل بيانات موجودة في قواعد بيانات عامة لذلك، فإن مخرجاتها لا تمثل دليلًا تجريبيًا نهائيًا، بل تمثل فرضيات شبكية قابلة للمراجعة فالنبات أو المركب الذي يظهر في النتائج لا يُفسر باعتباره علاجًا مثبتًا، بل باعتباره كيانًا ذا تغطية شبكية داخل حدود النموذج التحليلي المستعمل.

وقد تم تصميم سير العمل بطريقة مرحلية لتقليل الأخطاء وتحسين قابلية التتبع فكل مرحلة من مراحل التحليل تنتج ملفات مخرجة قابلة للمراجعة، مثل جداول التنظيف، ملفات التوحيد، جداول العلاقات، ملفات مراقبة الجودة QC، وجداول النتائج النهائية هذا التنظيم يسمح بتتبع كل نتيجة من مصدرها الأولي إلى مكان ظهورها في النتائج أو الملحقات.

وتقوم الدراسة على أربعة مبادئ منهجية أساسية:

- عدم استعمال البيانات الخام مباشرة قبل تنظيفها وتوحيدها.
- عدم تفسير التغطية الشبكية كفعالية علاجية.

عدم تحويل الأهداف المركزية أو genehubs إلى therapeutictargets.

عدم اعتبار ADME/ADMET أو docking أو validation نتائج ما دامت غير منفذة.

تُبيّن هذه الإحصاءات مسار تقليص البيانات من ملف الإدخال الخام وصولاً إلى بناء شبكة متعددة الطبقات قابلة للتحليل، حيث لا تعكس هذه الأرقام أولوية علاجية، بل تُعد مؤشراتٍ جوهرية لمراقبة الجودة وضمان قابلية التتبع في سير العمل البحثي

المرحلة	المؤشر الرئيسي	القيمة
Stage 01	صفوف الإدخال الخام	7400
Stage 01	الأمراض الخام / الأمراض القانونية بعد التوحيد	18 / 17
Stage 02	صفوف ملف الإدخال المقفل	6733
Stage 02	المركبات الفريدة حسب matchkey	2455
Stage 04	صفوف النشاط الحيوي الخام منChEMBL	154663
Stage 04	صفوف النشاط الحيوي المقبولة بعد الفلترة الصارمة	19896
Stage 05	الأهداف لمفردة المقبولة بعدharmonization	666
Stage 06B	الأهداف البشرية reviewed/HGNC المقبولة بعدrescue	666
Stage 07	صفوف Compound–Target–Disease منOpen Targets	41708
Stage 08	صفوف core evidence بعد الفلترة	18346
Stage 09	العقد/الحواف في الشبكة النهائية	1236 / 9938
Stage 09	عقد النباتات/المركبات/الأهداف/الأمراض	92 / 540 / 587 / 17
Stage 15C	النباتاتreporting-ready / confirmed species	30 / 17
Stage 17	المركبات النهائية للمراجعةdownstream	423

جدول 7 : إحصاءات مرحلية مختصرة لسيرالعمل الحاسوبي

العنصر	الحالة في الدراسة	الدلالة المنهجية
نوع الدراسة	Insilico	تحليل حاسوبي دون تدخل تجريبي
NetworkPharmacology	منفذ	إطار بناء وتحليل الشبكة
ADME/ADMET	غير منفذ	يُذكر كتوصية مستقبلية فقط
Moleculardocking	غير منفذ	لا توجد نتائج ارتباط بنيوي
Moleculardynamics	غير منفذ	لا توجد نتائج استقرار معقدات
Experimentalvalidation	غير منفذ	لا يوجد إثبات خلوي أو حيواني
Therapeuticefficacy	غير مثبتة	النتائج فرضيات شبكية فقط

جدول 8 : عناصرتصميم الدراسة وحدودها منذ البداية

مجال الدراسة وتعريف Cluster 2

يركز هذا العمل على ، Cluster 2: Autoimmunity& Th1/Th17 Dysregulation وهو إطار تحليلي يجمع مجموعة من الأمراض ذات الصلة بالمناعة الذاتية واضطراب محور Th1/Th17. ويجب التأكيد أن هذا الـ cluster لا يمثل تصنيفًا سريريًا رسميًا، ولا يُقصد به أن

الأمراض المدرجة داخله متطابقة في التشخيص أو المظاهر السريرية، بل يمثل تجميعًا وظيفيًا مبنيًا على قواسم بيولوجية ومناعية مشتركة.

تستند فكرة هذا التجميع أن أمراض المناعة الذاتية، رغم اختلاف الأعضاء المصابة فيها، قد تشترك في آليات مركزية مثل فقدان التحمل المناعي، فرط تنشيط الخلايا التائية، اختلال توازن Th17/Treg، زيادة السيتوكينات الالتهابية، تنشيط المناعة الفطرية، وارتباط الالتهاب المزمن بالإجهاد التأكسدي ومن هنا جاءت أهمية محور Th1/Th17 كإطار بيولوجي مفسر لهذا cluster.

لا يعني إدراج مرض معين ضمن Cluster 2 أن جميع النباتات أو المركبات المرشحة ستكون مناسبة له، ولا يعني أن كل مرض داخل هذا cluster يستجيب لنفس المحاور بنفس الدرجة. بل يعني فقط أن هذه الأمراض تمتلك قدرًا من التداخل البيولوجي يسمح بتحليلها ضمن شبكة مشتركة. لذلك، فإن النتائج يجب أن تُقرأ على مستوى التغطية الشبكية وليس على مستوى التوصية العلاجية.

يعتمد التعريف الإجرائي للمجموعة (Cluster 2) على محاور بيولوجية رئيسية، تشمل: محور(Th1/Th17)، مسار (IL-23/IL-17)، إشارات (TNF/NF-κB/MAPK)، مسار (JAK/STAT)، بالإضافة إلى آليات تنشيط الخلايا التائية وعرض المستضد، تفاعلات الخلايا البائية والمتممة، مسارات المناعة الفطرية والجسيم الالتهابي، الإجهاد التأكسدي، وعمليات اضطراب الحاجز النسيجي وإعادة التشكيل.

تُوظَّف هذه المحاور في تصنيف الأهداف الجزيئية ضمن وحدات ميكانيكية متكاملة، مما يتيح تفسير نتائج "التغطية(Coverage) "بدقة بيولوجية عالية. وبناءً عليه، لا يُعتبر النبات مرشحًا قويًا لمجرد قدرته على تغطية أمراض متعددة، بل يتطلب الأمر إثبات كفاءته في استهداف وحدات ميكانيكية متعددة وذات صلة وثيقة بمحور الدراسة.

وفي هذا السياق، يوضح الجدول التالي أن (Cluster 2) يمثل تجميعاً تحليلياً ووظيفياً يستند إلى قواسم مناعية وجزيئية مشتركة، وليس تصنيفاً سريرياً معيارياً. وقد اعتُمِدَت هذه القائمة كإطار مرجعي مغلق لتقييم تغطية الأمراض ضمن الشبكة التحليلية.

المرض (Disease)	الفئة التفسيرية (Category)	المحور البيولوجي (Biological Axis)
الربو(Asthma)	التهابات مجرى الهواء (Airway inflammation)	مناعة فطرية، محور الخلايا التائية Th2
السكري من النوع الأول (Type 1 Diabetes)	أمراض المناعة الذاتية والغدد الصماء	مناعة ذاتية، تلف خلايا بيتا، سيتوكينات
الإكزيما/التهاب الجلد التأتبي(Eczema)	اضطرابات الحاجز الجلدي والالتهابات	خلل الحاجز النسيجي، السيتوكينات، الخلايا الصارية
بطانة الرحم المهاجرة(Endometriosis)	أمراض التهابية مزمنة مرتبطة بالمناعة	التهاب مزمن، إجهاد تأكسدي، إعادة تشكيل الأنسجة
الألم العضلي الليفي(Fibromyalgia)	أمراض مرتبطة بالألم والجهاز العصبي	محاور عصبية-مناعية، سيتوكينات التهابية
الذئبة الحمراء(Lupus)	أمراض المناعة الذاتية الجهازية	الأجسام المضادة، الجهاز المتمم، سيتوكينات
الداء البطني(Celiac disease)	اعتلالات الأمعاء المناعية	تنشيط الخلايا التائية، عرض المستضد
داء غريفز(Graves' disease)	أمراض الغدد الصماء المناعية	تنشيط الخلايا البائية، اضطرابات مناعية
داء بهجت(Behcet's disease)	أمراض التهابية جهازية	محور Th1/Th17 ، التهاب جهازي
داء كرون(Crohn's disease)	أمراض الأمعاء الالتهابية	محور IL-23/IL-17 ، التهاب معوي
التهاب القولون التقرحي (Ulcerative Colitis)	أمراض الأمعاء الالتهابية	خلل الحاجز المعوي، سيتوكينات، مناعة فطرية
التصلب اللويحي(Multiple Sclerosis)	أمراض عصبية مناعية	محور Th1/Th17 ، التهاب عصبي
التهاب الفقار المقسط (Ankylosing Spondylitis)	أمراض التهابية روماتيزمية	محور IL-23/IL-17 ، سيتوكينات TNF
متلازمة شوغرن (Sjögren's syndrome)	أمراض المناعة الذاتية الجهازية	تنشيط الخلايا البائية، اضطرابات الغدد
التهاب الغدة الدرقية لهاشيموتو (Hashimoto's)	أمراض المناعة الذاتية والغدد الصماء	تنشيط الخلايا التائية/البائية، إجهاد تأكسدي
الشرى المزمن(Chronic Urticaria)	التهابات جلدية مزمنة	الخلايا الصارية، إجهاد تأكسدي
البهاق(Vitiligo)	أمراض نقص التصبغ والمناعة الجلدية	مناعة ذاتية جلدية، إجهاد تأكسدي

جدول 9 : قائمة أمراض

المستوى	معناه في الدراسة
المرض	حالة مرضية مدرجة ضمن Cluster 2
المحور البيولوجي	آلية أو مسار مشترك مثل Th1/Th17 أو NF-κB
التغطية الشبكية	علاقة معلوماتية تربط النبات أو المركب بالأهداف والأمراض

جدول 10 : مستويات القراءة داخلCluster 2

4. بيانات الإدخال الأولية وبنية ملف الدراسة

اعتمدت الدراسة في مرحلتها التطبيقية الأولى على ملف إدخال أولي يجمع بين ثلاث مكونات أساسية: النباتات الطبية، المركبات الطبيعية، والأمراض المرتبطة بـ Cluster 2. ويمثل هذا الملف نقطة الانطلاق التي بُنيت عليها جميع المراحل اللاحقة، لأنه يحدد نطاق الدراسة من حيث الكيانات التي ستدخل في شبكة Plant–Compound–Target–Disease.

لم يتم التعامل مع ملف الإدخال بوصفه ملفًا جاهزًا للتحليل المباشر، بل بوصفه مادة خام تحتاج إلى فحص وتنظيف وتوحيد قبل استعمالها في أي ربط مع قواعد البيانات الخارجية. ويرجع ذلك إلى أن البيانات النصية النباتية والكيميائية عادة ما تحتوي على اختلافات في الكتابة، مرادفات، أسماء شائعة، صيغ غير موحدة، تكرارات، أو مداخل لا تمثل مركبات مفردة.

من الناحية البنيوية، يقوم ملف الإدخال على أعمدة أساسية تسمح بتحديد العلاقة الأولية بين المرض والنبات والمركب، وهي: compound، plant، disease، cluster يمثل عمود cluster المجموعة المرضية محل الدراسة، ويمثل disease المرض أو الحالة المرضية، بينما يمثل plant النبات أو الاسم النباتي/الشائع، ويمثل compound المركب الطبيعي المنسوب إلى النبات.

تُفهم العلاقة الأولية في هذه المرحلة وفق النموذج Plant→ Compound → Disease لكن هذه العلاقة لا تكفي وحدها لبناء تفسير جزيئي، لذلك تم استعمالها لاحقًا كنقطة انطلاق لتوسيع الشبكة إلى النموذج الكامل Plant → Compound → Target → Disease.

من المهم أيضًا التأكيد أن ملف الإدخال لا يحتوي بالضرورة على معلومات كمية مثل تركيز المركب داخل النبات، الجزء النباتي المستعمل، طريقة الاستخلاص، الجرعة، أو التوافر الحيوي. لذلك، فإن العلاقة بين النبات والمركب في هذه المرحلة تُقرأ كعلاقة معلوماتية أولية، وليست دليلًا على وجود المركب بتركيز فعال أو تأثير بيولوجي مثبت.

العنصر	الوصف
نوع الملف	ملف نبات–مركب–مرض
الغرض	تحديد نطاق الدراسة قبل بناء الشبكة
الأعمدة الأساسية	cluster, disease, plant, compound
طبيعة البيانات	بيانات نصية خام
مستوى الجاهزية	غير جاهزة للتحليل المباشر قبل التنظيف
أهم المشكلات المحتملة	تكرارات، أسماء شائعة، مرادفات، منتجات، صيغ، ضوضاء
الإجراء التالي	تنظيف، توحيد، lockedinputfile ،matchkeys

جدول 11 : وصف ملف الإدخال الأولي

5. تنظيف البيانات وتوحيد الأسماء

مثلت مرحلة تنظيف البيانات وتوحيد الأسماء خطوة حاسمة قبل بناء الشبكة، لأن أي خطأ في أسماء الأمراض أو النباتات أو المركبات يمكن أن ينتقل إلى المراحل اللاحقة ويؤدي إلى تضخيم النتائج أو خلق علاقات غير صحيحة لذلك لم تُستعمل الأسماء الخام مباشرة، بل خضعت لسلسلة من إجراءات التنظيف، التوحيد، كشف التكرارات، ووسم الحالات التي تحتاج مراجعة.

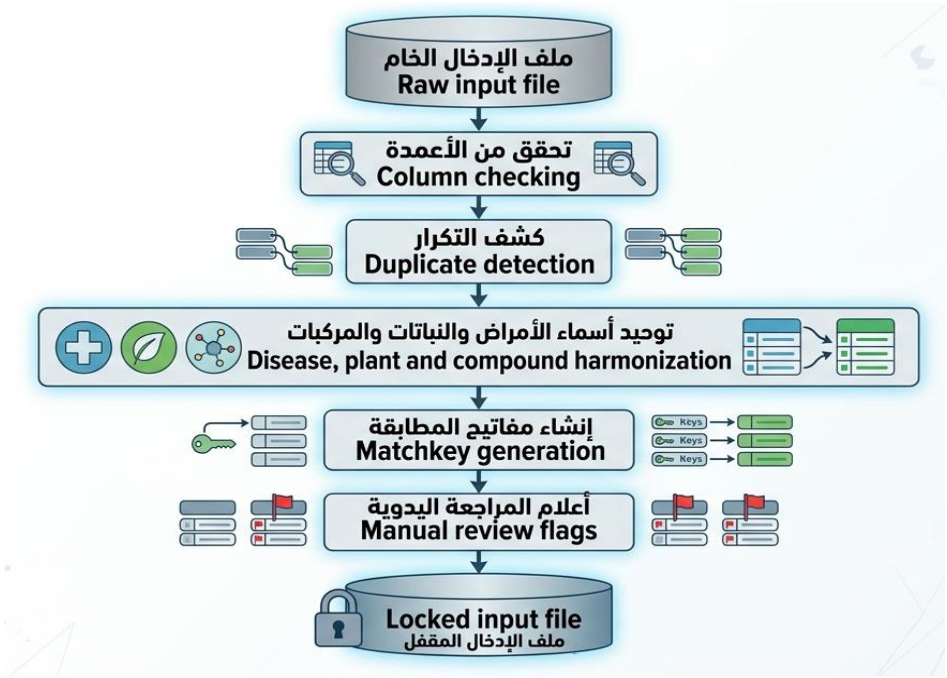
بدأت عملية التنظيف بتوحيد أسماء الأمراض ضمن قائمة مقفلة خاصة بـ Cluster 2 كان الهدف من هذه الخطوة هو ضمان أن كل مرض يظهر بصيغة واحدة فقط، وأنه قابل للربط لاحقًا بمعرف مناسب في OpenTargets فظهور المرض نفسه بعدة صيغ كتابية قد يؤدي إلى حسابه أكثر من مرة أو إلى فشل الربط مع قاعدة البيانات.

بعد ذلك تم تنظيف أسماء النباتات. وشملت هذه الخطوة توحيد الصيغ الكتابية، دمج الأسماء المتكررة، وتمييز النباتات المؤكدة تصنيفيًا عن النباتات التي تحتاج مراجعة ويُعد هذا مهمًا لأن الاسم الشائع قد يشير أحيانًا إلى أكثر من نوع أو إلى جنس نباتي كامل لذلك، لم تُعرض كل النباتات كما لو كانت مؤكدة على مستوى النوع، بل تم الحفاظ على فئة خاصة لـ taxarequiringreview.

أما أسماء المركبات فكانت الأكثر حساسية، لأن المركب الواحد قد يظهر بأكثر من اسم أو مرادف أو صيغة مختصرة. كما أن بعض المداخل قد لا تمثل مركبًا مفردًا، بل تشير إلى مستخلص، زيت، خليط، منتج، أو صيغة عشبية. لذلك تم فصل المركبات القابلة للتحليل عن المداخل التي تحتاج استبعادًا أو مراجعة.

استُعملت مفاتيح المطابقة matchkeys لتقليل أثر الفروقات الشكلية بين الأسماء. ويُقصد بها مفاتيح نصية مبسطة تُشتق من الاسم بعد إزالة الاختلافات غير الجوهرية مثل الفراغات الزائدة، علامات الترقيم، اختلافات الحروف، أو الصيغ المتقاربة. ساعدت هذه المفاتيح في كشف التكرارات غير المباشرة.

بعد استكمال عمليات التنظيف والتوحيد، تم اعتماد ملف الإدخال المرجعي كنسخة نهائية ومقفلّة لكافة مراحل التحليل اللاحقة، حيث تكمن أهميته الجوهرية في تثبيت نطاق الدراسة ومنع أي تعديلات غير منضبطة أثناء التنفيذ، مما يضمن اتساق البيانات ويوفر أساساً منهجياً موحداً لكافة عمليات الربط والتحليل.



رسم توضيحي 8 : سير عمل تنظيف البيانات وتوحيد الأسماء

الفئة	القرار المنهجي	السبب
مرض قابل للتوحيد	إدراج	ضروري لضبط نطاق Cluster 2
نبات واضح أو قابل للمراجعة	إدراج/وسم	يسمح ببناء طبقة Plant
مركب طبيعي واضح	إدراج	قابل لمحاولة الربط مع ChEMBL
تكرارات مباشرة	استبعاد	منع تضخيم النتائج
تكرارات بعد matchkey	دمج أو مراجعة	منع حساب الكيان مرتين
مستخلصات/زيوت/منتجات	استبعاد أو وسم	لا تمثل مركبات مفردة
أسماء نباتية غامضة	مراجعة	قد تكون مفيدة لكن غير مؤكدة
مداخل ضوضائية	استبعاد	غير قابلة للتحليل
مركبات غير نباتية	استبعاد	خارج نطاق الدراسة

جدول 12 : معاييرالإدراج والاستبعاد

6. استرجاع علاقات المركب–الهدف من ChEMBL

بعد تثبيت ملف الإدخال المقفل، انتقلت الدراسة إلى مرحلة ربط المركبات الطبيعية بقواعد بيانات النشاط الحيوي، بهدف استخراج العلاقات الممكنة بين المركبات والأهداف الجزيئية. وقد استُعملت قاعدة ChEMBL في هذه المرحلة لأنها توفر بيانات منظمة حول المركبات، الاختبارات الحيوية، الأهداف الجزيئية، وأنواع النشاط المرتبطة بها [4].

كانت الخطوة الأولى هي حل أسماء المركبات، أي محاولة ربط أسماء المركبات المنظفة بمعرفات ثابتة داخل ChEMBL. وتُعد هذه الخطوة ضرورية لأن اسم المركب في ملف الإدخال قد يظهر بصيغة شائعة أو مرادف أو اسم كيميائي جزئي، بينما تعتمد قواعد البيانات على معرفات أكثر استقرارًا مثل ChEMBLID.

تم التعامل مع نتائج حل أسماء المركبات بحذر منهجي. فبعض المركبات تعطي مطابقة واضحة ومباشرة، وبعضها يعطي أكثر من نتيجة محتملة، وبعضها لا يعطي أي نتيجة موثوقة. لذلك، تم التمييز بين المركبات المحلولة بثقة، المركبات الغامضة، والمركبات غير المحلولة.

بعد تثبيت معرفات المركبات المقبولة، تم استرجاع علاقات Compound–Targetassociations من ChEMBL وتمثل هذه العلاقات الطبقة التي تربط المركبات النباتية بالأهداف الجزيئية. ومن خلالها يمكن الانتقال من مستوى النبات والمركب إلى مستوى الجينات والبروتينات والمسارات البيولوجية.

عند توفر قيم النشاط الحيوي، مثل Kd، Ki، EC50، IC50، أو pChEMBL، تم الاحتفاظ بها ضمن ملفات المخرجات. ومع ذلك، لم تُستعمل هذه القيم وحدها لإعلان مركب معين كمرشح دوائي، لأن النشاط الحيوي في قاعدة بيانات لا يكفي دون معرفة التوافر الحيوي، السمية، الاستقلاب، والجرعة.

كما تم اعتماد آلية caching لحفظ نتائج الاستعلامات وتجنب إعادة تحميل نفس البيانات في كل مرة. وكان لهذا الإجراء دور مهم في جعل سير العمل أكثر استقرارًا وقابلية للاستئناف

العنصر	الوصف	دوره في الدراسة
أسماء المركبات المنظفة	المركبات بعد التوحيد	أساس الاستعلام
ChEMBLIDs	معرفات ثابتة للمركبات	تقليل الغموض النصي
Compound–Targetassociations	علاقات المركب–الهدف	بناء طبقة الأهداف
Activityvalues	IC50, EC50, Ki, Kd, pChEMBL	دعم توصيف العلاقة
Ambiguouscompounds	مركبات متعددة المطابقة	تحتاج مراجعة
Unresolvedcompounds	مركبات لم تُحل بثقة	لا تُستعمل كدليل قوي
Cachefiles	نتائج محفوظة محليًا	تسهيل الاستئناف والتتبع
QC outputs	ملخصات مراقبة الجودة	توثيق نجاح المرحلة

جدول 13 : مخرجات مرحلةChEMBL

العلاقة المستخرجة من ChEMBL تمثل علاقة نشاط حيوي معلوماتية بين مركب وهدف، ولا تعني وحدها أن المركب سيؤثر في هذا الهدف داخل الجسم أو أنه يمتلك فعالية علاجية.

7. توحيد الأهداف الجزيئية عبر UniProt/HGNC

بعد استخراج علاقات المركبات بالأهداف من ChEMBL، كان من الضروري توحيد الأهداف الجزيئية قبل ربطها بالأمراض أو استعمالها في تحليل الشبكة. وتأتي أهمية هذه الخطوة من أن الهدف نفسه قد يظهر في قواعد البيانات بصيغ مختلفة: اسم بروتين، رمز جيني، معرف ChEMBL، معرف UniProt، أو مرادفات قديمة.

بدأت هذه المرحلة بتحديد الأهداف البشرية فقط، لأن الدراسة موجهة إلى أمراض بشرية مرتبطة بالمناعة الذاتية واضطراب محور Th1/Th17. لذلك، فإن الأهداف غير البشرية أو الغامضة لا تُقبل مباشرة، بل تُستبعد أو تُوسم للمراجعة حسب درجة وضوحها.

بعد ذلك، استُعملت قاعدة UniProt لتوثيق الأهداف البروتينية وربطها بمعرفات أكثر استقرارًا. وتساعد UniProt على توحيد أسماء البروتينات، تحديد الكائن الحي، وتوفير معلومات وظيفية أساسية [5]. وكان الهدف من استعمالها هنا بناء طبقة أهداف نظيفة وقابلة للتتبع.

ثم تم توحيد الأهداف على مستوى رموز الجينات البشرية المعتمدة عبر HGNCapprovedsymbols وتُعد هذه الخطوة مركزية، لأن رمز الجين المعتمد يمثل مفتاحًا مهمًا للربط بين قواعد البيانات المختلفة. كما أن اعتماد approved_symbol يقلل من مشكلة المرادفات والرموز القديمة.

تم أيضًا وسم بعض الأهداف ضمن فئة manualreviewtargets عندما لم يكن بالإمكان ربطها بثقة بهدف بشري أو رمز HGNC معتمد وكان الهدف من هذا الوسم هو منع إدخال علاقات غير مؤكدة في التحليل النهائي دون توثيق.

المعيار	القرار المنهجي	سبب الاعتماد
هدف بشري	قبول	ملاءمة الدراسة للأمراض البشرية
معرف UniProt واضح	قبول	توثيق البروتين وتقليل الغموض
HGNC approvedsymbol	قبول	توحيد رموز الجينات
هدف غير بشري	استبعاد أو مراجعة	خارج نطاق الدراسة
هدف غامض	مراجعة يدوية	منع الربط الخاطئ
عائلة بروتينية عامة	مراجعة	قد لا تمثل هدفًا محددًا
رمز جيني قديم أو مرادف	توحيد	منع حساب الهدف مرتين
هدف غير قابل للتتبع	استبعاد من الطبقة النهائية	ضعف قابلية التفسير

جدول 14 : معايير قبول الأهداف الجزيئية

8. ربط الأهداف بالأمراض عبر Open Targets

بعد توحيد الأهداف الجزيئية واعتماد رموز HGNC approved symbols، انتقلت الدراسة إلى مرحلة ربط هذه الأهداف بالأمراض المدرجة ضمن Cluster 2 وقد استُعملت منصة OpenTargets لهذا الغرض، لأنها توفر إطارًا معلوماتيًا يربط بين الأهداف الجزيئية والأمراض اعتمادًا على مصادر أدلة متعددة [6].

بدأت هذه المرحلة بعملية diseasetermresolution، أي حل وتوحيد أسماء الأمراض قبل الاستعلام عنها في OpenTargets. وتُعد هذه الخطوة ضرورية لأن اسم المرض قد يظهر بصيغ مختلفة أو بدرجات مختلفة من التحديد.

بعد تثبيت معرفات الأمراض، تم استخراج علاقات Target–Diseaseassociations. وتمثل هذه العلاقات الطبقة الثالثة من الشبكة، لأنها تربط الأهداف الجزيئية البشرية بالأمراض الداخلة في Cluster 2. وبدمج هذه الطبقة مع علاقات النبات–المركب والمركب–الهدف، يصبح المسار الشبكي الكامل قابلًا للبناء: Plant → Compound→ Target →Disease.

تم التعامل مع associationscore، عند توفره، بوصفه مؤشرًا مساعدًا لتوصيف قوة العلاقة بين الهدف والمرض. غير أن هذا المؤشر لم يُستعمل وحده لاتخاذ قرار نهائي حول أهمية الهدف أو النبات أو المركب، لأن قوة المرشح في هذه الدراسة تعتمد على شبكة كاملة من العلاقات.

من المهم التأكيد أن علاقة الهدف بالمرض في OpenTargets لا تجعل الهدف تلقائيًا therapeutictarget داخل هذه الدراسة. فالهدف قد يكون مرتبطًا بالمرض معلوماتيًا أو جينيًا أو دوائيًا، لكن تحويله إلى هدف علاجي يحتاج أدلة إضافية وتجارب موجهة.

بعد الانتهاء من هذه المرحلة، تم إنشاء ملف تثبيت خاص بربط الأمراض diseasemappinglock. ويمثل هذا الملف النسخة المعتمدة من أسماء الأمراض ومعرفاتها وعلاقاتها بالأهداف.

العنصر	الوصف	الدور في الدراسة
أسماء الأمراض الموحدة	قائمة أمراض Cluster 2 بعد التنظيف	ضبط نطاق الدراسة
OpenTargetsIDs	معرفات الأمراض داخل OpenTargets	ربط المرض بقاعدة البيانات
HGNC symbols	رموز الأهداف البشرية المعتمدة	مفتاح الربط بين الهدف والمرض
Target–Diseaseassociations	علاقات الهدف–المرض	بناء طبقة الأمراض في الشبكة
Associationscore	مؤشر قوة العلاقة عند توفره	دعم توصيف العلاقة معلوماتيًا
Diseasemappinglock	ملف تثبيت mapping الأمراض	منع تغير نطاق التحليل

جدول 15 : مخرجات ربط الأهداف بالأمراض

9. بناء شبكة Plant–Compound–Target–Disease

بعد إتمام تنظيف البيانات، حل أسماء المركبات، توحيد الأهداف، وربط الأهداف بالأمراض، تم بناء الشبكة متعددة الطبقات Plant–Compound–Target–Disease. وتمثل هذه الشبكة البنية المركزية للجزء العملي، لأنها تجمع كل العلاقات التي تم إنتاجها في المراحل السابقة ضمن نموذج واحد قابل للتحليل.

تتكون الشبكة من أربع طبقات رئيسية: Targets، Compounds، Plants، وDiseases. تمثل طبقة Plants النباتات النهائية المقبولة بعد تنظيف ملف الإدخال، وتمثل Compounds

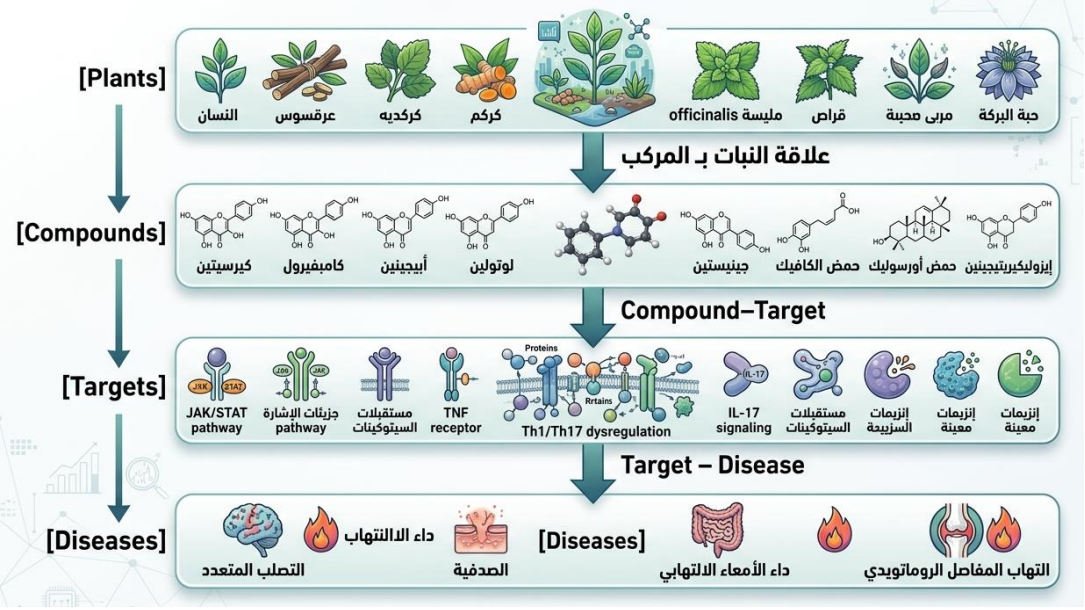
المركبات الطبيعية المرتبطة بالنباتات، وتمثل Targets الأهداف الجزيئية البشرية الموحدة عبر UniProt/HGNC، أما Diseases فتمثل أمراض Cluster 2 بعد ربطها بمعرفات OpenTargets.

تسمح هذه البنية بقراءة العلاقة بين النبات والمرض بطريقة غير مباشرة عبر المركب والهدف. وبذلك لا يُقال إن النبات مرتبط بمرض فقط لأنه ظهر معه في ملف الإدخال، بل لأن هناك سلسلة معلوماتية قابلة للتتبع: Plant → Compound → Target → Disease.

تم بناء الشبكة اعتمادًا على ثلاث مجموعات من الحواف: Plant–Compound من ملف الإدخال المقفل، Compound–Target من ChEMBL، وTarget–Diseaseمن OpenTargets. وبعد بناء هذه الحواف، أصبح من الممكن حساب مؤشرات متعددة على مستوى النبات والمركب والهدف والمرض.

كما سمحت الشبكة بتحديد العناصر التي قد تضخم النتائج، مثل promiscuou scompounds وbroadtargets. لذلك لم تُفسر الشبكة الخام مباشرة، بل استُعملت لاحقًا في تحليل الحساسية.

إذا استُعملت أي مؤشرات مركزية داخل الشبكة، مثل degreecentrality أو عدد الحواف المرتبطة بالعقدة، فيجب تفسيرها بحذر. فالعقدة ذات الدرجة العالية ليست بالضرورة هدفًا علاجيًا أو مركبًا أفضل، بل هي عقدة ذات اتصال شبكي مرتفع.



رسم توضيحي 9 : بنية شبكة Plant–Compound–Target–Disease

مكون الشبكة	الوصف	المؤشرات الناتجة
Plants	النباتات المقبولة بعد التنظيف	plantcoverage
Compounds	المركبات الطبيعية المحلولة أو القابلة للمراجعة	compoundcoverage
Targets	أهداف بشرية موحدة عبر UniProt/HGNC	targetcoverage, moduleassignment
Diseases	أمراض Cluster 2 المرتبطة عبر OpenTargets	diseasecoverage
Edges	علاقات بين الطبقات الأربع	أساس تحليل الشبكة
Sensitivityflags	promiscuous/broad/M0/input-supported	أساس S5/S6/S8

جدول 16 : مكونات الشبكة ومؤشرات التحليل

10. التصنيف الميكانيكي للأهداف الجزيئية

بعد بناء شبكة Plant–Compound–Target–Disease، لم يكن كافيًا الاعتماد على عدد الأهداف أو عدد الأمراض فقط، لأن المؤشرات العددية وحدها لا توضّح طبيعة المسارات البيولوجية التي تمثلها هذه الأهداف. لذلك تم تنفيذ مرحلة التصنيف الميكانيكي للأهداف بهدف ربط كل هدف جزيئي، قدر الإمكان، بوحدة بيولوجية ذات معنى داخل سياق Cluster 2.

تكمن أهمية هذه المرحلة في أنها تنقل التحليل من مجرد شبكة علاقات إلى قراءة بيولوجية أكثر تفسيرًا. فالنبات الذي يغطي عددًا كبيرًا من الأهداف قد يبدو مهمًا من الناحية العددية، لكن قيمته التفسيرية تختلف حسب طبيعة هذه الأهداف.

11. منهجية تصنيف الأهداف ضمن الوحدات الميكانيكية(M1–M10)

اعتمدت منهجية تصنيف الأهداف الجزيئية ضمن وحدات ميكانيكية (Mechanical Units) على مقاربة هجينة تجمع بين قواعد التطابق الدقيق(Exact Matching) ، وتصنيفات العائلات الجينية، بالإضافة إلى المراجعة البيولوجية التفسيرية. وفي إطار المرحلة(10B) ، طُبقت قواعد دقيقة للتعيين (Exact/Gene-family rules) مع تحديد درجة الثقة لكل هدف، حيث تم استبعاد الأهداف التي تفتقر إلى وضوح التصنيف الميكانيكي، ووسمها بالرمز (M0) لكون تفسيرها سياقياً أو غير كافٍ للربط المباشر. وقد بلغ إجمالي الأهداف 587 هدفاً، صُنِّف منها 169 هدفاً ضمن الوحدات الميكانيكية المحددة، بينما أُدرج 418 هدفاً ضمن فئة (M0) غير المصنفة، مما يبرر استخدام معايير (S5/S8) لتقليل التحيز الناتج عن الأهداف غير المفسرة.

تجدر الإشارة إلى أن هذا التصنيف لا يُعدُّ تحليلاً إحصائياً تقليدياً لإثراء المسارات الحيوية (GO/KEGG Enrichment)، بل هو تصنيف ميكانيكي تفسيري يستند إلى المحاور البيولوجية الراسخة في أمراض المناعة الذاتية. لذا، يُوصى بإجراء تحليل إحصائي مكمل باستخدام قواعد بيانات (GO/KEGG) أو (Reactome) لتعزيز دقة النتائج.

تم تنظيم هذا التصنيف الميكانيكي بناءً على الوحدات البيولوجية الأكثر ارتباطاً بـ (Cluster 2)، حيث تم تخصيص الرموز للوحدات وفقاً للمحاور الآتية:

- M1: محور سيتوكينات(Th1/Th17) باعتباره المحور المركزي للدراسة.
- M2: محور إشارات التهاب.(TNF/NF-κB/MAPK)
- M3: مسارات تنشيط الخلايا التائية وعرض المستضد.
- M4: محور الخلايا البائية والجهاز المتمم.
- M5: مسارات المناعة الفطرية والجسيم الالتهابي.

كما تم إدراج وحدات إضافية لتغطية جوانب بيولوجية أخرى مثل الحاجز النسيجي وإعادة التشكيل، السياق الأيضي أو الهرموني، الخلايا البدينة والإيكوسانويدات، الإجهاد التأكسدي، والمحور العصبي-المناعي. وتم تخصيص الفئة M0 للأهداف غير المصنفة أو المعتمدة على السياق.

وجود الفئة M0 مهم منهجيًا، لأنه يمنع التصنيف القسري للأهداف. وبدل إدخال هدف غير واضح في وحدة غير مناسبة، يتم وسمه كهدف غير مصنف أو يحتاج تفسيرًا سياقيًا.

الرمز	الوحدة الميكانيكية	الدلالة في Cluster 2
M1	Th1/Th17 cytokineaxis	محور الدراسة المركزي المرتبط بـ IL-17/IL-23 وTh17/Treg
M2	TNF/NF-κB/MAPK inflammatorysignaling	تضخيم الالتهاب وإنتاج السيتوكينات
M3	T-cellactivationandantigenpresentation	تنشيط الخلايا التائية وعرض المستضد
M4	B-cell / autoantibody / complementaxis	الخلايا البائية، الأجسام المضادة الذاتية، والمتممة
M5	Innateimmunityandinflammasome	المناعة الفطرية وNLRP3 inflammasome
M6	Barrier, fibrosis, andtissueremodeling	الحاجز النسيجي والتليف وإعادة التشكيل
M7	Endocrine/metabolicautoimmunecontext	السياق الأيضي أو الهرموني المؤثر في المناعة
M8	Mastcell/allergy/eicosanoidaxis	الخلايا البدينة والإيكوسانويدات
M9	Oxidativestress / Nrf2–Keap1 axis	الإجهاد التأكسدي والاستجابة المضادة للأكسدة
M10	Neuroimmune/painsensoryaxis	المحور العصبي-المناعي والألم الالتهابي
M0	Unassigned/context-dependent	أهداف غير مصنفة أو تعتمد على السياق

جدول 17 : الوحدات الميكانيكية المستعملة في الدراسة

تغطية النبات لوحدة ميكانيكية لا تعني أنه يعدّل هذه الوحدة تجريبيًا، بل تعني فقط أن مركباته ترتبط شبكيًا بأهداف مصنفة ضمن هذه الوحدة.

12. تحليل التغطية الشبكية

بعد تصنيف الأهداف ضمن وحدات ميكانيكية، تم الانتقال إلى مرحلة تحليل التغطية الشبكية. تهدف هذه المرحلة إلى قياس مدى امتداد النباتات والمركبات داخل شبكة Plant–Compound–Target–Disease من عدة زوايا: تغطية الأمراض، تغطية الوحدات الآلية، تغطية الأهداف، ودعم المركبات للنباتات.

أول مؤشر هو plantdiseasecoverage، ويقيس عدد الأمراض داخل Cluster 2 التي يصل إليها النبات عبر المسار Plant → Compound → Target → Disease. يساعد هذا المؤشر على تحديد النباتات التي تمتلك امتدادًا مرضيًا أوسع داخل الشبكة. ومع ذلك، يجب تفسيره بحذر، لأن ارتفاع عدد الأمراض المغطاة قد ينتج عن مركب واسع التأثير أو هدف عام مشترك بين أمراض كثيرة.

المؤشر الثاني هو plantmodulecoverage، ويقيس عدد الوحدات الميكانيكية التي يغطيها النبات عبر مركباته وأهدافه. ويُعد هذا المؤشر أكثر تفسيرًا من plantdiseasecoverage وحده، لأنه يوضح ما إذا كان النبات يغطي محاور بيولوجية متعددة أم يتركز فقط في محور واحد.

أما على مستوى المركبات، فقد تم حساب compounddiseasecoverage، وهو عدد الأمراض التي يصل إليها المركب عبر أهدافه الجزيئية كما تم حساب compoundtarget coverage، وهو عدد الأهداف الجزيئية المرتبطة بكل مركب. وتم أيضًا حساب compoundplantsupport، أي عدد النباتات المرشحة التي يظهر فيها المركب أو يدعم تغطيتها.

بهذا أصبحت الدراسة تمتلك مجموعة من مؤشرات التغطية التي تسمح بقراءة النتائج من عدة زوايا. فالنبات القوي ليس فقط النبات الذي يغطي عددًا كبيرًا من الأمراض، بل هو النبات الذي يجمع بين تغطية مرضية، تغطية آلية، دعم مركبات متنوع، وثبات تحت تحليل الحساسية.

المؤشر	التعريف	كيف يُفسَّر؟	حدود التفسير
Plantdiseasecoverage	عدد الأمراض التي يغطيها النبات	يوضح الامتداد المرضي للنبات	قد يتأثر بالأهداف العامة
Plantmodulecoverage	عدد الوحدات الآلية التي يغطيها النبات	يوضح التنوع البيولوجي للتغطية	يعتمد على دقة تصنيف الأهداف
Compounddiseasecoverage	عدد الأمراض التي يغطيها المركب	يوضح امتداد المركب عبر الأمراض	قد يتأثر بـ promiscuity
Compoundtargetcoverage	عدد الأهداف المرتبطة بالمركب	يوضح تعدد أهداف المركب	لا يعني صلاحية دوائية
Compoundplantsupport	عدد النباتات التي يدعمها المركب	يوضح تكرار المركب عبر النباتات	قد يتضخم بسبب مركبات شائعة

جدول 18 : مؤشرات التغطية الشبكية

تحليل الحساسية S5/S6/S8

بعد حساب مؤشرات التغطية الشبكية، تم تنفيذ تحليل الحساسية بهدف اختبار مدى ثبات النتائج عند تغيير شروط الفلترة والتفسير. وتُعد هذه المرحلة ضرورية في دراسات Network Pharmacology، لأن الشبكات الناتجة قد تتضخم بسبب مركبات واسعة التأثير، أهداف عامة، أو علاقات غير مصنفة ميكانيكيًا.

يعتمد تحليل الحساسية في هذه الدراسة على مقارنة عدة سيناريوهات تفسيرية، أهمها S5وS6وS8ولا تمثل هذه السيناريوهات نتائج متنافسة، بل قراءات مختلفة للشبكة نفسها. فالسيناريو الواسع قد يكشف الامتداد العام للشبكة، بينما السيناريو المحافظ يساعد على تحديد المرشحين الأكثر ثباتًا.

يمثل السيناريو S5 القراءة الأكثر تحفظًا. فهو يقلل أثر الأهداف غير المصنفة M0، والمركبات واسعة التأثير promiscuouscompounds، والأهداف العامة broadtargets. لذلك، فإن النبات أو المركب الذي يحافظ على تغطية معتبرة في S5 يُعد أكثر ثباتًا في القراءة المحافظة.

أما السيناريو S6 فيمثل قراءة أوسع نسبيًا، لأنه يركز على العلاقات ذات التفسير الميكانيكي أو غير المصنفة ضمن M0 وقد يكون S6 مفيدًا لفهم الامتداد العام للنباتات والمركبات داخل الشبكة، لكنه أقل قدرة على التمييز إذا ظهرت عدة نباتات بقيم مرتفعة جدًا.

أما السيناريو S8 فيجمع بين شرطين مهمين: الارتباط ببيانات الإدخال الأصلية وتقليل أثر المركبات واسعة التأثير والأهداف العامة. ولهذا السبب، يعطي S8 قراءة مهمة حول مدى اتساق النتائج مع نطاق الدراسة الأولي.

السيناريو	شرط الأهداف	شرط المركبات	شرط الإدخال/الثقة	حجم الشبكة/الحواف الناتجة
Baseline	كل edge rows بعد Stage 10B	بدون حذف promiscuity	كل العلاقات المقبولة	19678 edge rows
S5	استبعاد M0 واستبعاد broad targets	استبعاد promiscuous compounds	لا يشترط input support	376 edge rows
S6	غير M0 مع حد ثقة مرتفع	لا يحذف promiscuity بشك لمحافظ كامل	high-confidence threshold = 0.6	8763 edge rows
S8	غير M0 مع تقليل broad targets	استبعاد/تقليل promiscuous compounds	input-supported clean edges	462 edge rows
تعريف broad target	هدف مرتبط بـ 12≥ مرضًا أو 80≥ مركبًا	-	مستخرج من Stage 08	131 broad targets flagged
تعريف promiscuous compound	-	مركب مرتبط بـ 80≥ هدفًا أو 15≥ مرضًا	مستخرج من Stage 08	303 promiscuous compounds flagged

جدول 19 : التعريف التقني لسيناريوهات الحساسية (S5, S6, S8)

الحالة	التفسير المحافظ
قوي في S6 فقط	تغطية واسعة تحتاج حذرًا
قوي في S5	تغطية أكثر ثباتًا بعد فلترة صارمة
قوي في S8	تغطية متسقة مع ملف الإدخال الأصلي
قوي في S5 وS8	مرشح شبكي أكثر ثباتًا للمراجعة اللاحقة
ضعيف في S5 لكنه قوي في S6	قد يعتمد على علاقات واسعة أو أقل صرامة

جدول 20 : الدور التفسيري لتحليل الحساسية

الترشيح المحافظ وحزمة الأدلة للمرشحين

بعد تحليل التغطية والحساسية، تم الانتقال إلى مرحلة الترشيح المحافظ. والهدف من هذه المرحلة ليس اختيار علاج أو مركب دوائي نهائي، بل تحديد مجموعة من النباتات والمركبات التي تستحق المراجعة اللاحقة بناءً على ثباتها الشبكي، دعمها بالمركبات، وتغطيتها للأمراض والوحدات الآلية.

يعتمد الترشيح المحافظ على دمج عدة مؤشرات بدل الاعتماد على مؤشر واحد. فالنبات لا يُعد قويًا فقط لأنه يغطي عددًا كبيرًا من الأمراض بل لأنه قد يجمع بين تغطية مرضية جيدة تغطية آلية متعددة دعم كيميائي من عدة مركبات وثبات تحت السيناريوهات المحافظة مثل S5 وS8.

تمثل reviewuniverse المرحلة الأولى في الترشيح المحافظ. ويُقصد بها فضاء النباتات والمركبات التي تبقى بعد تطبيق شروط التنظيف والفلترة والتحليل. هذا الفضاء لا يمثل نتائج نهائية علاجية، بل قائمة منظمة للعناصر التي يمكن مراجعتها بمزيد من التفصيل.

بعد ذلك، يمكن تصنيف المرشحين ضمن فئات وصفية مثل Nomination A/B/C. ولا ينبغي تفسير هذه الفئات كترتيب علاجي، بل كتصنيف شبكي. فالفئة A يمكن أن تشير إلى مرشحين أكثر ثباتًا أو أكثر شمولية، بينما الفئة B قد تضم مرشحين متوسطين، والفئة C قد تضم مرشحين سياقيين أو يحتاجون مراجعة إضافية.

عنصر آخر مهم في الترشيح هو plant–compoundconsistency. ويقصد به فحص ما إذا كان ظهور النبات مدعومًا بعدة مركبات مختلفة أم يعتمد أساسًا على مركب واحد شديد المركزية. فالنبات المدعوم بعدة مركبات تغطي أهدافًا ووحدات مختلفة يكون أكثر اتساقًا شبكيًا.

ولهذا السبب تم تنظيم النتائج في candidateevidencepackage، أي حزمة أدلة للمرشحين. هذه الحزمة تجمع المعلومات الأساسية التي تفسر سبب ظهور كل نبات أو مركب ضمن المرشحين، وتسمح للقارئ بتتبع العلاقة من النبات إلى المركب ثم إلى الهدف والمرض.

مكون الحزمة	دوره في التفسير
اسم النبات المرشح	تحديد العقدة النباتية
الحالة التصنيفية	التمييز بين confirmedspecies وtaxarequiringreview
المركبات الداعمة	تفسير مصدر قوة النبات
الأهداف المغطاة	توضيح الطبقة الجزيئية
الأمراض المغطاة	تحديد plantdiseasecoverage
الوحدات الآلية	تحديد plantmodulecoverage
نتائج S5/S6/S8	اختبار الثبات عبر السيناريوهات
ملاحظات promiscuity/broadtargets	ضبط التفسير
حالة الترشيح A/B/C	ترتيب شبكي للمراجعة اللاحقة

جدول 21 : مكونات Candidate Evidence Package

13. التنظيف التصنيفي النهائي للنباتات

بعد اكتمال الترشيح المحافظ وحزمة الأدلة، تم تنفيذ مرحلة التنظيف التصنيفي النهائي للنباتات بهدف تحويل قائمة النباتات الناتجة عن التحليل الشبكي إلى قائمة قابلة للتقرير الأكاديمي. وتُعد هذه المرحلة ضرورية في الدراسات التي تعتمد على نباتات طبية، لأن أسماء النباتات قد تظهر بصيغ مختلفة، مثل الاسم الشائع، الاسم العلمي، اسم الجنس فقط، أو اسم يحتمل أكثر من نوع.

لم يكن الهدف من هذه المرحلة حذف النباتات ذات الأهمية الشبكية، بل تصنيفها حسب درجة الثبات التصنيفي. فالنبات المؤكد على مستوى النوع لا يُفسر بالطريقة نفسها التي يُفسر بها نبات مذكور باسم شائع أو على مستوى جنس نباتي. لذلك، تم التمييز بين confirmedspecies وtaxarequiringreview، مع فصل الصيغ والمنتجات والمداخل الضوضائية عن القائمة النهائية.

تمثل فئة confirmedspecies النباتات التي يمكن عرضها بثقة أكبر في النص الرئيسي، لأنها تمتلك هوية علمية أوضح. أما فئة taxarequiringreview فتشمل النباتات التي تحتاج مراجعة إضافية قبل أي متابعة لاحقة.

كما تم فصل المداخل التي تمثل formulas, products, extracts, preparations, ornoise عن قائمة النباتات النهائية. فهذه المداخل قد تكون مهمة في سياقات أخرى، لكنها لا تناسب شبكة تعتمد على علاقة واضحة من نوع Plant → Compound → Target → Disease.

في نهاية هذه المرحلة، تم إنشاء قائمة finalreporting-readytaxa، وهي القائمة التي تُستعمل في فصل النتائج والملحقات. ولا تعني هذه العبارة أن جميع النباتات مؤكدة نهائيًا، بل تعني أن القائمة أصبحت منظمة وموسومة بشكل يسمح بعرضها بطريقة أكاديمية آمنة.

الفئة	معناها	طريقة التعامل معها في المذكرة
Confirmedspecies	نبات مؤكد على مستوى النوع	يمكن عرضه في المتن بثقة أكبر
Genus/speciesreview	الاسم قد يشير إلى نوع أو جنس	يُعرض مع ملاحظة مراجعة تصنيفية
Speciesambiguity	احتمال أكثر من نوع	لا يُستعمل كدليل نهائي دون تحقق
Genus-levelreview	الاسم على مستوى الجنس	يحتاج تثبيتًا قبل أي متابعة
Manualtaxonreview	يحتاج مراجعة يدوية	يُذكر بحذر أو يوضع في الملحق
Formula/product/noise	ليس نباتًا محددًا	يُستبعد من القائمة النهائية أو يوسم

جدول 22 : تصنيف النباتات بعد التنظيف التصنيفي النهائي

14. الإخراج النهائي، مراقبة الجودة، والأرشفة

بعد اكتمال بناء الشبكة، التصنيف الميكانيكي، تحليل التغطية، تحليل الحساسية، الترشيح المحافظ، والتنظيف التصنيفي النهائي، انتقلت الدراسة إلى مرحلة الإخراج النهائي والأرشفة. وتهدف هذه المرحلة إلى تحويل مخرجات التحليل إلى ملفات منظمة قابلة للاستعمال في كتابة النتائج، المناقشة، والملحقات، مع الحفاظ على قابلية التتبع.

لا تمثل هذه المرحلة إعادة تحليل للبيانات، بل تمثل مرحلة reporting and archivingأي أنه اتجمع المخرجات النهائية في حزمة منظمة تشمل لجداول، الأشكال، ملفات البيانات، ملفات مراقبة الجودة،captions ، وقائمة توثيق الملفات (manifest) وتكمن أهميتها في أنها تجعل كل نتيجة معروضة في المذكرة قابلة للرجوع إلى مصدرها.

تمثل Stage16A مرحلة إعداد حزمة النتائج النهائية القابلة للتقرير في هذه المرحلة تُجمع الجداول الأساسية مثل قائمة النباتات النهائية، تغطية النباتات، شمولية المركبات، نتائج الحساسية، وحزمة الأدلة للمرشحين وتُعد هذه المخرجات أساس فصل النتائج.

أما Stage17 فتمثل مرحلة الإغلاق النهائي للمشروع. وفيها يتم التأكد من اكتمال الملفات الأساسية، غياب التحذيرات الحرجة، وجود ملفات QC، وتطابق المخرجات مع حدود الدراسة. وتُعد هذه المرحلة مهمة لأنها تمنع التعديل غير المضبوط في النتائج بعد اعتمادها.

كما تم إعداد حزمة نهائية للملحقات باسم حزمة الملحقات النهائية، وهي الحزمة التي تجمع الملفات الداعمة للنتائج .وينبغي أن تحتوي هذه الحزمةعلى مجلدات واضحة مثلtables،figures ، reports،audit، captions، appendix_index، figure_data ، و.qc

تُعد ملفات QCوقائمة توثيق الملفات (manifest) جزءًا أساسيًا من قوة الدراسة .فملفات QCتلخص حالة كل مرحلة، مثل عدد النباتات، عدد المركبات، عدد الجداول، عدد الأشكال، عدد التحذيرات .أما قائمة توثيق الملفات (manifest) في وثق أسماء الملفات ومساراتها وأدوارها.

المكون	المحتوى	الغرض
tables	الجداول النهائية	دعم فصل النتائج والملحقات
figures	الأشكال النهائية PNG/SVG	العرض البصري للنتائج
figure_data	بيانات الأشكال CSV	قابلية إعادة الرسم والتحقق
captions	عناوين الأشكال والجداول	توحيد الوصف داخل المذكرة
audit	ملفات التتبع	توثيق مسار العمل
QC files	مراقبة الجودة	إثبات اكتمال المراحل
appendix_index	فهرس الملحقات	تسهيل الرجوع إلى الملفات
reports	تقارير نهائية	دعم الكتابة الأكاديمية
manifest	قائمة الملفات وأدوارها	حفظ قابلية التتبع

جدول 23 : مكونات حزمة الإخراج النهائي

الاعتبارات الأخلاقية وحدود البيانات

تعتمد هذه الدراسة على تحليل حاسوبي insilico باستعمال بيانات مستخرجة من ملف إدخال بحثي وقواعد بيانات عامة مثل UniProt/HGNC ،ChEMBL وOpenTargets. لذلك، لا تتضمن الدراسة أي تعامل مباشر مع مرضى أو متطوعين، ولا تستعمل بيانات شخصية أو سريرية فردية، ولا تشمل عينات بشرية أو حيوانية أو نباتية جُمعت ميدانيًا لهذا الغرض.

وبناءً على ذلك، لا تطرح الدراسة إشكالات أخلاقية مرتبطة بالتجارب على الإنسان أو الحيوان، لأنها لا تشمل تدخلًا علاجيًا، ولا قياسات بيولوجية مباشرة، ولا بيانات تعريفية خاصة بالأفراد. كما أن النتائج الناتجة عن التحليل لا تُستخدم لتقديم توصيات علاجية، بل لتوليد فرضيات شبكية قابلة للمراجعة اللاحقة.

ومع ذلك، تبقى هناك حدود مرتبطة بطبيعة البيانات نفسها. فقواعد البيانات العامة تعكس ما تم نشره أو إيداعه سابقًا، وقد تتأثر بتحيزات النشر، كثافة الدراسات حول مركبات معينة، اختلاف جودة الاختبارات الحيوية، أو تفاوت تمثيل الأمراض والأهداف.

كما يجب التأكيد أن بيانات النشاط الحيوي المستخرجة من قواعد مثل ChEMBL لا تعبّر دائمًا عن سياق بيولوجي موحد. وبالمثل، فإن علاقات الهدف–المرض في OpenTargets تمثل أدلة معلوماتية متعددة المصادر، ولا تكفي وحدها لإثبات أن هدفًا معينًا صالح للتدخل العلاجي.

لذلك، فإن الدراسة تلتزم بتفسير محافظ للبيانات، وتعرض نتائجها بوصفها network-basedhypotheses، لا بوصفها أدلة علاجية أو دوائية نهائية.

خلاصة الفصل المنهجي

عرض هذا الفصل المنهجية التطبيقية المعتمدة في دراسة Cluster 2: Autoimmunity& Th1/Th17 Dysregulation، بدءًا من تحديد مجال الدراسة وتعريف Cluster 2 كإطار تحليلي/وظيفي، مرورًا بتنظيف بيانات الإدخال وتوحيد أسماء الأمراض والنباتات والمركبات، ثم استرجاع علاقات المركب–الهدف من ChEMBL، وتوحيد الأهداف عبر UniProt/HGNC، وربطها بالأمراض عبر OpenTargets.

كما أوضح الفصل كيفية بناء شبكة Plant–Compound–Target–Disease، وتصنيف الأهداف ضمن وحدات ميكانيكية مرتبطة بالمناعة الذاتية ومحور Th1/Th17، ثم حساب مؤشرات التغطية الشبكية وتحليل الحساسية وفق السيناريوهات S5/S6/S8. وقد بيّن الفصل أيضًا منطق الترشيح المحافظ، حزمة الأدلة للمرشحين، التنظيف التصنيفي النهائي، والإخراج النهائي عبر ملفات QC والملحقات.

تؤكد المنهجية المعتمدة أن الدراسة لا تعتمد على قراءة خامة للبيانات، بل على سير عمل مرحلي قابل للتتبع والمراجعة. فكل نتيجة لاحقة في فصل النتائج يجب أن تكون قابلة للرجوع إلى مرحلة من مراحل هذا الـ pipeline، سواء في ملف الإدخال المقفل، أو جداول التغطية، أو ملفات الحساسية، أو حزمة الملحقات.

وبذلك، يهيئ هذا الفصل القارئ لفصل النتائج، حيث سيتم عرض ما أخرجه هذا المسار الحاسوبي من نباتات قابلة للتقرير، مركبات ذات شمولية شبكية، نتائج تحليل الحساسية، وحزمة أدلة للمرشحين. وسيتم عرض هذه النتائج دون خلطها بالمناقشة أو الاستنتاجات العلاجية، لأن تفسير دلالتها البيولوجية والمنهجية سيُخصص له فصل المناقشة.

مراجع الفصل الثاني

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

[2] E. Park, "Th17 cell pathogenicity in autoimmune disease," Experimental & Molecular Medicine, 2025.

[3] H. Li et al., "IL-23/IL-17 Axis in Inflammatory Rheumatic Diseases," 2020.

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

[5] The UniProt Consortium, "UniProt: the Universal Protein Knowledgebase," Nucleic Acids Research, 2025.

[6] A. Buniello et al., "Open Targets Platform: facilitating therapeutic hypotheses building in drug discovery," Nucleic Acids Research, 2025.

الفصل الخامس: الحدود، الاستنتاج، والتوصيات

مقدمة الفصل

يأتي هذا الفصل لإغلاق الجزء العملي من الدراسة بطريقة علمية محافظة، من خلال توضيح حدود النتائج، ثم استخلاص الاستنتاجات الرئيسية، وأخيرًا اقتراح مسار عملي للمراحل اللاحقة. ولا يهدف هذا الفصل إلى إعادة عرض نتائج الفصل الثالث أو تكرار تفسير المناقشة، بل إلى تحديد ما يمكن قوله بثقة اعتمادًا على منهجية Network Pharmacology، وما لا يمكن قوله ضمن حدود الدراسة الحالية.

أظهرت الفصول السابقة أن تحليل Cluster 2: Autoimmunity & Th1/Th17 Dysregulation مكّن من بناء شبكة متعددة الطبقات من نوع Plant–Compound–Target–Disease، وربط النباتات الطبية والمركبات الطبيعية بأهداف جزيئية وأمراض ووحدات آلية مرتبطة بالمناعة الذاتية واضطراب محور Th1/Th17. وقد أظهرت النتائج نباتات ومركبات ذات حضور شبكي معتبر، كما ساعد تحليل الحساسية S5/S6/S8 على ضبط القراءة وتمييز النتائج الواسعة عن النتائج المحافظة.

ومع ذلك، فإن قوة هذه الدراسة لا تكمن في ادعاء إثبات فعالية علاجية، بل في بناء خريطة فرضيات شبكية منظمة وقابلة للمراجعة. فالنتائج الحالية لا تثبت أن نباتًا معينًا يعالج أمراض المناعة الذاتية، ولا أن مركبًا معينًا يمثل مرشحًا دوائيًا نهائيًا، بل تحدد عناصر ذات أولوية شبكية يمكن أن توجه مراحل لاحقة من البحث.

لذلك، يقوم هذا الفصل على مبدأ أساسي: التمييز بين قيمة النتائج وحدودها. فقيمة النتائج أنها تقلل فضاء البحث الواسع، وتحدد نباتات ومركبات ومسارات تستحق المراجعة اللاحقة. أما حدودها فهي أنها لا تتضمن ADME/ADMET، ولا molecular docking، ولا molecular dynamics، ولا تحققًا تجريبيًا. ومن ثم، فإن أي انتقال من الفرضية الشبكية إلى الاستنتاج التطبيقي يحتاج مراحل تحقق إضافية.

بهذا المعنى، يمثل هذا الفصل حلقة وصل بين نتائج الدراسة الحالية والمراحل المستقبلية الممكنة. فهو لا يغلق البحث بإجابة نهائية، بل يضع حدودًا واضحة لما أُنجز، ويقترح خطوات عملية لتحويل المخرجات الشبكية إلى أسئلة قابلة للاختبار.

1. حدود الدراسة

رغم أن هذه الدراسة اعتمدت سير عمل منظمًا وقابلًا للتتبع، فإن نتائجها تبقى مرتبطة بحدود منهجية وبياناتية واضحة وهذه الحدود لا تقلل من قيمة الدراسة، لكنها تضبط نوع الاستنتاج المسموح به. فالنتائج صالحة لتوليد فرضيات شبكية وترتيب أولويات بحثية، لكنها غير كافية لإثبات الفعالية العلاجية أو الصلاحية الدوائية.

1.1. حدود الدراسة الحاسوبية

تُعد هذه الدراسة دراسة حاسوبية insilico، اعتمدت على بيانات موجودة في ملفات المشروع وقواعد بيانات عامة. ولم تتضمن الدراسة جمع عينات نباتية، أو تحضير مستخلصات، أو قياس تراكيز المركبات، أو إجراء تجارب خلوية أو حيوانية أو سريرية.

لذلك، فإن النتائج تعكس علاقات معلوماتية داخل شبكة Plant–Compound–Target–Disease، ولا تعكس بالضرورة تأثيرًا بيولوجيًا مباشرًا داخل الجسم. فظهور نبات أو مركب في الشبكة يعني أنه يمتلك علاقات قابلة للتتبع ضمن قواعد البيانات، وليس أنه أثبت نشاطًا علاجيًا في نموذج حي.

2.1. حدود قواعد البيانات

اعتمدت الدراسة على قواعد بيانات مثل ChEMBL وUniProt/HGNC وOpen Targets. ورغم أن هذه القواعد قوية ومفيدة في بناء شبكات حيوية، فإنها ليست خالية من التحيز. فقد تكون بعض المركبات مدروسة بكثرة أكثر من غيرها، مما يجعلها تظهر بمركزية أعلى داخل الشبكة.

كما أن بعض الأهداف الجزيئية تظهر في عدد كبير من الأمراض والمسارات، خصوصًا الأهداف العامة المرتبطة بالالتهاب مثل TNF أو IL6 أو NF-κB أو MAPK. وهذا قد يرفع تغطية بعض النباتات أو المركبات دون أن يعني بالضرورة وجود خصوصية عالية تجاه Cluster 2.

3.1. حدود ChEMBL

استُعملت ChEMBL لاستخراج علاقات Compound–Target، لكنها تجمع بيانات من اختبارات مختلفة من حيث نوع النشاط، النظام التجريبي، التركيز، الكائن الحي، وطريقة القياس. لذلك، لا يمكن التعامل مع كل علاقة مركب–هدف بالقوة نفسها.

كما أن وجود علاقة بين مركب وهدف داخل ChEMBL لا يعني أن المركب سيصل إلى ذلك الهدف داخل الجسم، أو أنه سيؤثر فيه بتركيز مناسب، أو أنه آمن دوائيًا ولهذا السبب، استُعملت علاقات ChEMBL في الدراسة كطبقة معلوماتية لبناء الشبكة، لا كدليل مباشر على الفعالية.

4.1. حدود Open Targets

استُعملت OpenTargets لربط الأهداف بالأمراض، لكنها تقدم علاقات مبنية على أنواع متعددة من الأدلة. هذه العلاقات مهمة لتوليد الفرضيات، لكنها لا تعني أن الهدف يمثل هدفًا علاجيًا مؤكدًا في سياق الدراسة الحالية.

بمعنى آخر، وجود علاقة Target–Disease لا يعني أن تعديل هذا الهدف بواسطة مركب نباتي سيؤدي إلى تحسن مرضي. لذلك، فإن هذه العلاقات استُعملت لحساب networkcoverage فقط، وليس لإعلان أهداف علاجية نهائية.

5.1. حدود network coverage

تمثل network coverage أحد أهم مخرجات هذه الدراسة، لكنها تحتاج تفسيرًا دقيقًا. فالنبات الذي يغطي عددًا كبيرًا من الأمراض أو الوحدات الآلية لا يُعد بالضرورة أكثر فعالية علاجيًا. قد تكون تغطيته مرتفعة بسبب مركبات كثيرة، أو مركبات واسعة التأثير، أو أهداف عامة موجودة في عدة أمراض.

لذلك، فإن التغطية الشبكية تعني امتدادًا معلوماتيًا داخل النموذج، لا فعالية علاجية. وقد تم استعمال تحليل الحساسية S5/S6/S8 لتقليل أثر التضخيم الشبكي، لكنه لا يلغي الحاجة إلى تحقق لاحق.

6.1. غياب ADME/ADMET

لم تتضمن الدراسة تقييم ADME/ADMET، أي لم يتم تحليل الامتصاص، التوزيع، الاستقلاب، الإطراح، أو السمية. وهذا حد مهم جدًا، خاصة بالنسبة للمركبات الطبيعية التي قد تظهر قوية شبكيًا لكنها تعاني من ضعف التوافر الحيوي أو مشاكل في الذوبان أو السمية.

لذلك، لا يمكن اعتبار المركبات الأعلى شمولية في الدراسة مركبات صالحة دوائيًا قبل إخضاعها لفلترة ADME/ADMET وينطبق ذلك خاصة على مركبات مثل quercetinوcurcuminوkaempferolوluteolin وغيرها من المركبات متعددة الأهداف.

7.1. غياب moleculardocking

لم يتم تنفيذ molecular docking في هذه الدراسة. لذلك، لم يتم اختبار الارتباط البنيوي بين المركبات والأهداف، ولم تُحسب طاقات ارتباط، ولم تُحلل مواقع الارتباط داخل البروتينات.

وعليه، لا يمكن القول إن مركبًا معينًا يرتبط بقوة بهدف محدد اعتمادًا على نتائج هذه الدراسة فقط. فالعلاقة المركب–الهدف هنا علاقة مستخرجة من قواعد بيانات النشاط الحيوي، وليست نتيجة docking منفذ ضمن هذه المذكرة.

8.1. غياب moleculardynamics

لم تُنفذ molecular dynamics، ولذلك لا توجد معلومات عن استقرار معقدات المركب–البروتين عبر الزمن، أو عن تغيرات البنية البروتينية، أو عن ثبات التفاعل في بيئة ديناميكية.

حتى لو تم تنفيذ docking لاحقًا، فإن moleculardynamics يجب أن تطبق فقط على عدد محدود من أفضل المعقدات، وليس على كل المركبات التي ظهرت في الشبكة.

9.1. غياب validation التجريبي

لم تتضمن الدراسة تحققًا تجريبيًا على الخلايا أو الحيوانات أو العينات البشرية. لذلك، لم يتم قياس مؤشرات مثل:

Th17/Treg balance NF-κB STAT3 TNF-α IL-6 IL-23 IL-17A

وبناءً على ذلك، لا يمكن القول إن النباتات أو المركبات المرشحة تعدّل محور Th1/Th17 فعليًا. كل ما يمكن قوله هو أنها تغطي شبكيًا أهدافًا ومسارات مرتبطة بهذا المحور.

10.1. حدود التصنيف النباتي

وهذا يعني أن القوة الشبكية لا تكفي وحدها. فالنبات الذي يظهر بقوة في النتائج لكنه غير مثبت تصنيفيًا يحتاج تثبيت الاسم العلمي قبل أي متابعة لاحقة أو مقارنة دقيقة بالأدبيات.

11.1. حدود cleanmolecules و flaggedmolecules

أظهرت النتائج أن بعض النباتات مؤكدة تصنيفيًا، مثل (Curcuma longa) و (Melissa officinalis) و (Nigella sativa) و (Urtica dioica) في المقابل، ظهرت نباتات أخرى تحتاج مراجعة تصنيفية، مثل (Licorice) و (Burdock) و (Cinnamon) و(Cinnamomum spp)

وتستحق (Cinnamomum spp) حذرًا إضافيًا، لأن الاختلاف بين (Cinnamomum verum) و (Cinnamomum cassia) ليس تصنيفيًا فقط، بل يرتبط أيضًا باعتبارات سلامة، خصوصًا اختلاف محتوى (coumarin)بين الأنواع لذلك، لا ينبغي استعمال اسم (Cinnamon) دون تثبيت النوع في أي متابعة لاحقة.

رغم أن الدراسة ميزت بين المركبات ذات القراءة الأنظف والمركبات التي تحتاج حذرًا، فإن هذا التصنيف لا يمثل حكمًا دوائيًا نهائيًا فالمركب النظيف من حيث الاسم أو الربط لا يعني أنه مناسب دوائيًا، والمركب flagged لا يعني أنه عديم القيمة، بل يعني أنه يحتاج مراجعة إضافية.

لذلك، يجب أن تكون المرحلة اللاحقة قائمة على فصل واضح بين المركبات التي يمكن إدخالها في shortlist أولي، والمركبات التي تحتاج مراجعة بسبب promiscuity أو الغموض أو ضعف الدعم.

الحد المنهجي	ماذا يعني؟	أثره على التفسير
دراسة in silico	لا توجد تجارب مباشرة	النتائج فرضيات شبكية
حدود قواعد البيانات	تحيز نشر وتمثيل غير متساوٍ	قد ترتفع مركزية بعض المركبات
حدود ChEMBL	اختلاف سياقات النشاط الحيوي	Compound–Target ليست دليلًا داخل الجسم
حدود Open Targets	Target–Disease علاقة معلوماتية	لا تعني therapeutic target مؤكد
لا ADME/ADMET	لا تقييم دوائي أو سمية	لا يمكن اعتبار المركبات صالحة دوائيًا
لا docking	لا اختبار ارتباط بنيوي	لا يمكن تأكيد قوة الارتباط
لا molecular dynamics	لا اختبار استقرار المعقدات	لا يمكن تأكيد ثبات التفاعل
لا validation	لا قياس مناعي مباشر	لا إثبات لتعديل Th1/Th17
taxa requiring review	بعض النباتات غير مثبتة	تحتاج تثبيتًا تصنيفيًا
flagged molecules	بعض المركبات تحتاج حذرًا	لا تُستعمل دون مراجعة إضافية

جدول 42 : حدود الدراسة وأثرها على تفسيرالنتائج

توضح هذه الحدود أن الدراسة قوية كتحليل شبكي منظم، لكنها لا تتجاوز مستوى توليد الفرضيات. لذلك، فإن النباتات والمركبات التي ظهرت في النتائج تمثل أولويات بحثية للمراجعة اللاحقة، وليست توصيات علاجية أو مركبات دوائية نهائية.

2. الاستنتاج العام

توضح هذه الدراسة أن منهجية NetworkPharmacology يمكن أن تكون إطارًا مناسبًا لتحليل النباتات الطبية والمركبات الطبيعية المرتبطة بـ Cluster 2: Autoimmunity &Th1/Th17 Dysregulation، بشرط أن تُقرأ نتائجها قراءة محافظة فقد سمح سير العمل ببناء شبكة متعددة الطبقات من نوع Plant–Compound–Target–Disease، وربط النباتات والمركبات بأهداف وأمراض ووحدات آلية ذات صلة بالمناعة الذاتية واضطراب محور Th1/Th17.

1.2. ماذا أنجزت الدراسة؟

أنجزت الدراسة انتقالًا منهجيًا من بيانات أولية خام إلى نتائج منظمة قابلة للتقرير فقد تم تنظيف بيانات الإدخال، توحيد أسماء الأمراض والنباتات والمركبات، ربط المركبات بـ ChEMBL، توحيد الأهداف عبر UniProt/HGNC، ربط الأهداف بالأمراض عبر OpenTargets، ثم بناء شبكة وتحليل التغطية والحساسية.

كما تم إنتاج جداول وأشكال وملفات QC وقائمة توثيق الملفات (manifest) تسمح بتتبع النتائج وهذا يعني أن الدراسة لم تعتمد على ترتيب يدوياً وقراءة غير موثقة، بل على مخرجات قابلة للمراجعة.

2.2. أهم نتائج النباتات

أظهرت النتائج أن قوة النباتات لا تُقاس فقط بعدد الأمراض التي تغطيها، بل أيضًا بعدد الوحدات الآلية التي تمتد إليها وثباتها تحت سيناريوهات الحساسية. لذلك، لم تدعم الدراسة ترشيح نبات واحد فقط، بل دعمت فكرة النواة النباتية الصغيرة.

برزت نباتات مثل Licorice وBurdock وTurmeric وMelissa officinalis من حيث التغطية المرضية المحافظة، بينما أضافت نباتات مثل Nettle وBlack seed قيمة تفسيرية مهمة من حيث التغطية الآلية. ومع ذلك، فإن بعض هذه النباتات يحتاج مراجعة تصنيفية قبل أي متابعة لاحقة.

3.2. أهم نتائج المركبات

أظهرت نتائج المركبات أن مركبات مثل quercetin وkaempferol وapigenin وluteolin وgenistein وcaffeic acid وursolic acid وisoliquiritigenin وE-Guggulsterone تمتلك حضورًا شبكيًا واضحًا. وقد ساعدت هذه المركبات على تفسير قوة بعض النباتات المرشحة ودعم امتدادها عبر الأهداف والأمراض.

لكن هذه المركبات لا تُعد مركبات دوائية نهائية، لأن الدراسة لم تُقيّم خصائصها الدوائية أو السمية أو ارتباطها البنيوي. كما أن بعض المركبات واسعة الدراسة قد تكون متأثرة بتحيز قواعد البيانات أو ظاهرة promiscuity.

4.2. قيمة تحليل الحساسية

كان لتحليل الحساسية S5/S6/S8 دور مهم في ضبط النتائج فقد ساعد S6 على فهم الامتداد العام للشبكة، بينما وفّر S5وS8 قراءة محافظة أكثر ملاءمة لاختيار المرشحين الشبكيين الأكثر ثباتًا.

وبذلك، لم تعتمد الدراسة على أعلى القيم العددية فقط، بل حاولت تحديد العناصر التي تحافظ على قوتها بعد تقليل أثر الأهداف العامة والمركبات واسعة التأثير. وهذا يعزز قيمة النتائج كفرضيات منظمة، لا كاستنتاجات علاجية.

5.2. القيمة النهائية للدراسة

تكمن القيمة النهائية للدراسة في أنها وفرت إطارًا عمليًا لتضييق مجال البحث. فبدل التعامل مع قائمة كبيرة من النباتات والمركبات، حدّدت الدراسة مجموعة أصغر من العناصر ذات الأولوية الشبكية، يمكن أن تُراجع لاحقًا بطريقة أكثر تخصصًا.

أظهرت الدراسة أن Cluster 2 يمكن تحليله بنجاح عبر شبكة Plant–Compound–Target–Disease، وأن النتائج تدعم وجود نواة نباتية صغيرة ومجموعة مركبات ذات شمولية شبكية. غير أن هذه النتائج تمثل فرضيات بحثية محافظة، ولا تثبت فعالية علاجية أو صلاحية دوائية دون مراحل تحقق لاحقة.

محور الاستنتاج	الخلاصة
تصميم الدراسة	تحليل in silico قائم على Network Pharmacology
مجال الدراسة	Cluster 2 إطار تحليلي/وظيفي وليس تصنيفًا سريريًا
النباتات	نواة نباتية صغيرة أفضل من ترشيح نبات واحد
المركبات	مركبات ذات شمولية شبكية وليست مرشحات دوائية نهائية
تحليل الحساسية	S5/S8 دعما القراءة المحافظة
قيمة النتائج	توليد فرضيات وترتيب أولويات بحثية
حدود النتائج	لا ADME/ADMET، لا docking، لا validation

جدول 43 : الاستنتاجات الرئيسية للدراسة

3. التوصيات

استنادًا إلى نتائج الدراسة وحدودها، يمكن اقتراح مجموعة من التوصيات العملية للمراحل اللاحقة. وتهدف هذه التوصيات إلى تحويل المخرجات الشبكية من فرضيات عامة إلى أسئلة بحثية أكثر تحديدًا وقابلة للاختبار.

1.3. مراجعة تصنيفية للنباتات

أول توصية هي تنفيذ مراجعة تصنيفية دقيقة للنباتات التي ظهرت ضمن النواة أو النباتات الداعمة، خصوصًا النباتات المذكورة بأسماء شائعة أو غير مثبتة بالكامل مثلLicorice وBurdock وCinnamon وCinnamomumspp

يجب تحديد الاسم العلمي الدقيق، مستوى النوع، والمرادفات التصنيفية قبل أي متابعة لاحقة. فبدون هذا التثبيت، قد يحدث خلط بين نباتات مختلفة أو مركبات منسوبة لأنواع غير مطابقة.

2.3. فصل clean molecules عن flagged molecules

توصي الدراسة بفصل المركبات إلى فئتين واضحتين: مركبات ذات قراءة أنظف وقابلة للدخول في shortlist أولي، ومركبات flagged تحتاج مراجعة إضافية. ويجب أن يعتمد هذا الفصل على وضوح اسم المركب، قوة الدعم، احتمال promiscuity، وعدد الأهداف غير النوعية.

هذا الإجراء ضروري لأن إدخال كل المركبات مباشرة إلى مراحل ADME/ADMET أو docking سيؤدي إلى تضخيم غير عملي وغير دقيق.

3.3. اختصار قائمة المركبات

نظرًا لأن قائمة المركبات النهائية واسعة، يجب إنشاء shortlist صغيرة مبنية على معايير واضحة، مثل:

- تغطية الأمراض
- الثبات في S5 وS8
- تغطية الأهداف
- تقليل أثرpromiscuity
- دعم النباتات المرشحة
- التنوع الكيميائي
- الصلة بمحورTh1/Th17

ويجب ألا تكون القائمة المختصرة مبنية على targetcoverage فقط، لأن ذلك قد يفضل المركبات واسعة التأثير أو المدروسة بكثرة.

4.3. تنفيذ ADME/ADMET لاحقًا

بعد اختصار قائمة المركبات، يُوصى بتنفيذ تقييم ADME/ADMET للمركبات المختارة. هذه المرحلة ضرورية لتقييم الامتصاص، التوزيع، الاستقلاب، الإطراح، والسمية.

قد تستبعد هذه المرحلة بعض المركبات التي تبدو قوية شبكيًا لكنها غير مناسبة دوائيًا بسبب ضعف التوافر الحيوي، مشاكل السمية، أو ضعف الخصائص الفيزيائية الكيميائية.

5.3. تنفيذ docking على أهداف مختارة

بعد ADME/ADMET، يمكن اختيار عدد محدود من الأهداف المرتبطة بمحور الدراسة، مثل أهداف مرتبطة بـ IL-23/IL-17، TNF/NF-κB/MAPK، JAK/STAT أو NLRP3inflammasome بعد ذلك يمكن تنفيذ moleculardocking فقط للمركبات المختصرة.

ينبغي تجنب docking واسع وغير موجه لكل المركبات، لأن ذلك قد ينتج نتائج كثيرة يصعب تفسيرها ولا تضيف قيمة منهجية حقيقية.

6.3. Molecular dynamics للمعقدات الأقوى فقط

إذا أظهر docking لاحقًا نتائج قوية ومقنعة، يمكن اختيار عدد محدود جدًا من أفضل معقدات المركب–الهدف لتنفيذ moleculardynamics يجب أن تُستعمل هذه المرحلة لتأكيد استقرار التفاعل، وليس كمرحلة روتينية لكل المركبات.

7.3. Validation تجريبي موجه

التوصية الأهم على المدى البعيد هي تنفيذ تحقق تجريبي موجه. ويمكن أن يشمل ذلك نماذج خلوية أو تجارب موجهة لقياس مؤشرات مثل:

- IL-17A
- STAT3
- IL-23
- NF-κB
- IL-6
- Th17/Treg balance
- TNF-α

8.3. مقارنة أعمق مع الأدبيات الحديثة

توصي الدراسة أيضًا بتوسيع محور المقارنة مع الأدبيات الحديثة في أي تطوير لاحق. ويجب ألا تقتصر المقارنة على وجود نشاط مضاد للالتهاب، بل يجب أن تشمل:

- نوع الدراسة السابقة
- نوع المستخلص أو المركب
- النموذج التجريبي
- مدى توافق النتائج معnetwork coverage
- المؤشرات المناعية المقاسة
- أسباب الاختلاف المحتملة
- الجرعة أو التركيز

9.3. تحليل شبكات تفاعل البروتينات (PPI)، التحليل الوظيفي، وقاعدة ليبينسكي كخطوات لاحقة

توصي الدراسة بدمج تحليل شبكات تفاعل البروتينات (PPI) مع التحليلات الوظيفية (GO/KEGG أو Reactome) في مراحل التطوير المستقبلية، وذلك لتعزيز موثوقية الوحدات (M1–M10) بدلالات إحصائية مستقلة، بعيداً عن الاعتماد على التصنيف التفسيري فحسب.

علاوة على ذلك، يُقترح تطبيق "قاعدة الخمسة" لليبينسكي(Lipinski’s Rule of Five) كمرشح أولي (Filter) على المركبات ذات الشمولية العالية، وذلك بعد تصنيف المركبات إلى "نظيفة" (cleanmolecules) و"موسومة" (flagged molecules)، كخطوة استباقية قبل الانتقال إلى تحليلات أكثر تفصيلاً لخصائص الامتصاص والتوزيع والاستقلاب والإطراح والسمية (ADME/ADMET)، أو إجراء عمليات الرسو الجزيئي (MolecularDocking) الموجهة.

التوصية	الهدف	الأولوية
مراجعة تصنيفية للنباتات	تثبيت هوية النباتات المرشحة	عالية
فصل clean/flagged molecules	ضبط قائمة المركبات	عالية
اختصار قائمة المركبات	تقليل عدد المركبات إلى shortlist	عالية
ADME/ADMET	تقييم الملاءمة الدوائية والسمية	عالية
Docking موجه	اختبار الارتباط البنيوي لأهداف مختارة	متوسطة/عالية
Molecular dynamics	اختبار استقرار أفضل المعقدات	لاحقة
Validation تجريبي	اختبار التأثير المناعي فعليًا	ضرورية لاحقًا
مقارنة أدبية أعمق	دعم التفسير العلمي	عالية

جدول 44 : التوصيات العملية للمراحل اللاحقة

الخاتمة النهائية

خلصت هذه الدراسة إلى أن تحليل Cluster 2: Autoimmunity & Th1/Th17Dysregulation عبر منهجية Network Pharmacology أتاح بناء قراءة منظمة للعلاقة بين النباتات الطبية، المركبات الطبيعية، الأهداف الجزيئية، والأمراض المرتبطة بالمناعة الذاتية واضطراب محور Th1/Th17.

أظهرت النتائج أن القراءة الأقوى لا تقوم على اختيار نبات واحد أو مركب واحد، بل على تحديد نواة نباتية صغيرة ومجموعة مركبات ذات حضور شبكي واضح. كما أظهر تحليل الحساسية أن النتائج المحافظة، خاصة في S5وS8، أكثر ملاءمة لتحديد المرشحين الذين يستحقون المراجعة اللاحقة.

ومع ذلك، تبقى النتائج الحالية في مستوى الفرضيات الشبكية. فهي لا تثبت فعالية علاجية، ولا تؤكد صلاحية دوائية، ولا تغني عن التحقق التجريبي. لذلك، فإن القيمة الأساسية لهذه الدراسة تكمن في أنها رتبت الأولويات البحثية ووفرت أساسًا منهجيًا يمكن البناء عليه لاحقًا.

وبناءً على ذلك، يمكن اعتبار هذه الدراسة خطوة أولى قوية في مسار بحثي أوسع، يبدأ من التحليل الشبكي، ثم ينتقل إلى فلترة دوائية وبنيوية وتجريبية أكثر تخصصًا. أما أي استنتاج علاجي أو تطبيقي، فيجب أن يبقى مؤجلًا إلى حين توفر أدلة إضافية من مراحل لاحقة.

المراجع والمصادر

1- مراجع المناعة الذاتية ومحور(Th1/Th17)

1- A. K. Abbas, A. H. Lichtman, and S. Pillai, Cellular and Molecular Immunology, 10th ed. Philadelphia, PA, USA: Elsevier, 2021.

2- K. Murphy and C. Weaver, Janeway's Immunobiology, 9th ed. New York, NY, USA: Garland Science, 2016.

3- L. E. Harrington et al., "Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages," Nature Immunology, vol. 6, no. 11, pp. 1123–1132, 2005.

4- H. Park et al., "A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17," Nature Immunology, vol. 6, no. 11, pp. 1133–1141, 2005.

5- Y. Iwakura and H. Ishigame, "The IL-23/IL-17 axis in inflammation," Journal of Clinical Investigation, vol. 116, no. 5, pp. 1218–1222, 2006.

6- T. Korn, E. Bettelli, M. Oukka, and V. K. Kuchroo, "IL-17 and Th17 cells," Annual Review of Immunology, vol. 27, pp. 485–517, 2009.

7- C. T. Weaver, R. D. Hatton, P. R. Mangan, and L. E. Harrington, "IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages," Annual Review of Immunology, vol. 25, pp. 821–852, 2007.

2- مراجع المسارات الجزيئية والالتهاب

8- S.-C. Sun, "Regulation of NF-κB signaling in autoimmunity," Trends in Immunology, vol. 33, no. 6, pp. 282–289, 2012.

9- [9] S.-C. Sun, "The non-canonical NF-κB pathway in immunity and inflammation," Nature Reviews Immunology, vol. 17, pp. 545–558, 2017.

10- D. A. Ciobanu et al., "JAK/STAT pathway in pathology of rheumatoid arthritis," Experimental and Therapeutic Medicine, vol. 20, no. 4, pp. 3498–3503, 2020.

11- F. Martinon, K. Burns, and J. Tschopp, "The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-β," Molecular Cell, vol. 10, no. 2, pp. 417–426, 2002.

12- M. R. de Zoete, N. W. Palm, S. Zhu, and R. A. Flavell, "Inflammasomes," Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, vol. 6, no. 12, 2014.

13- M. Yamamoto, T. W. Kensler, and H. Motohashi, "The KEAP1-NRF2 system: a thiol-based sensor-effector apparatus for maintaining redox homeostasis," Physiological Reviews, vol. 98, no. 3, pp. 1169–1203, 2018.

3- مراجع النباتات والمركبات الطبيعية

14- E. Middleton Jr., C. Kandaswami, and T. C. Theoharides, “The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer,” Pharmacological Reviews, vol. 52, no. 4, pp. 673–751, 2000.

15- J. Xiao, “Dietary flavonoid aglycones and their glycosides: Which show better biological significance?” Critical Reviews in Food Science and Nutrition, vol. 57, no. 9, pp. 1874–1905, 2017.

16- S. Shishodia, “Molecular mechanisms of curcumin action: gene expression,” BioFactors, vol. 39, no. 1, pp. 37–55, 2013.

17- D. J. Newman and G. M. Cragg, “Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 1981 to 2019,” Journal of Natural Products, vol. 83, no. 3, pp. 770–803, 2020.

4- مراجع الصيدلة الشبكية(Network Pharmacology)

18- A. L. Hopkins, “Network pharmacology,” Nature Biotechnology, vol. 25, no. 10, pp. 1110–1111, 2007.

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

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

21- B. Boezio, K. Audouze, P. Ducrot, and O. Taboureau, “Network-based approaches in pharmacology,” Molecular Informatics, vol. 36, no. 10, 2017.

5- مراجع قواعد البيانات والتحليل الحاسوبي

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

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

24- R. L. Seal et al., “Genenames.org: the HGNC resources in 2023,” Nucleic Acids Research, vol. 51, no. D1, pp. D1003–D1009, 2023.

25- [25] D. Ochoa et al., “The next-generation Open Targets Platform: reimagined, redesigned, rebuilt,” Nucleic Acids Research, vol. 51, no. D1, pp. D1353–D1359, 2023.

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

27- D. S. Wishart et al., “DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018,” Nucleic Acids Research, vol. 46, no. D1, pp. D1074–D1082, 2018.

6- مراجع التحيز والنتائج(PAINS)

28- J. B. Baell and G. A. Holloway, “New substructure filters for removal of pan assay interference compounds,” Journal of Medicinal Chemistry, vol. 53, no. 7, pp. 2719–2740, 2010.

29- J. B. Baell and M. A. Walters, “Chemical con artists foil drug discovery,” Nature, vol. 513, pp. 481–483, 2014.

30- M. A. Walters, “Drug discovery: Avoiding the pitfalls of pan-assay interference compounds,” Current Opinion in Chemical Biology, vol. 17, no. 4, pp. 1–8, 2013.

31- J. P. Overington, B. Al-Lazikani, and A. L. Hopkins, “How many drug targets are there?,” Nature Reviews Drug Discovery, vol. 5, pp. 993–996, 2006.

7- .ملفات ووثائق المشروع(Cluster 2)

32- Cluster 2 Project Files, “A06_plant_coverage_appendix_ready.csv,” internal project output, 2026.

33- Cluster 2 Project Files, “A07_compound_comprehensiveness_appendix_ready.csv,” internal project output, 2026.

34- Cluster 2 Project Files, “Table_R1–Table_R12 Results Assets,” internal project output, 2026.

35- Cluster 2 Project Files, “Figures F01–F08 Results Assets,” internal project output, 2026.

36- Cluster 2 Project Files, “results_assets_qc.json and plant_results_assets_qc.json,” internal QC outputs, 2026.

37- Cluster 2 Project Files “حزمة الملحقات النهائية ,and Stage 17 final archive closure,” internal project archive, 2026.