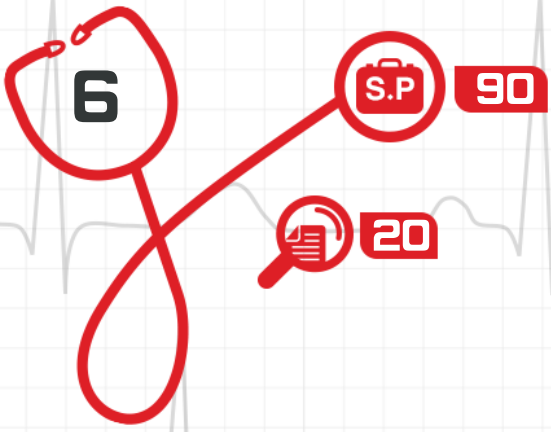


السيتوكينات

06 د. فيحاء أبو فخر

14/03/2020

RB Medicine

علم المناعة | Immunology

السلام عليكم ورحمة الله وبركاته

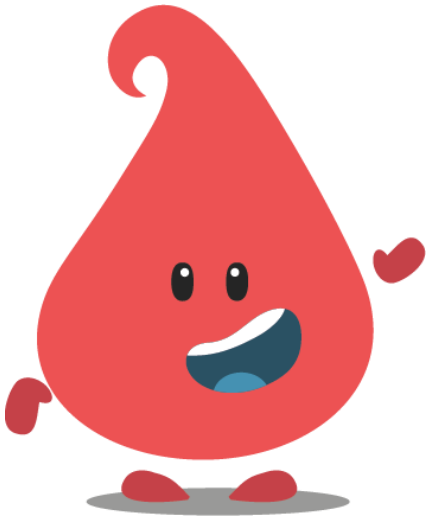
زملاءنا الأعزاء...

بعدما تكلمنا في محاضرة سابقة عن البروتينات المتممة، نستمر اليوم معكم في هذه المحاضرة التي سنتناول فيها بحث السيتوكينات، صنف آخر من المواد الكيميائية الأساسيّة في جهاز المناعة، متطرقين إلى أهم وظائفها وآليات عملها ♥

لنبدأ..

فهرس المحتويات

عنوان الفقرة	الصفحة
لمحة عامة حول السيتوكينات	2
تأثيرات السيتوكينات في الجسم	8
تحقيق النوعية في عمل السيتوكينات	14
Overview	16



alkamal
22330106

لمحة عامة حول السيتوكينات

تسميتها ومكان إفرازها

❖ تقسم كلمة سيتوكين Cytokine إلى قسمين: Cyto بمعنى خلوي، Kineg وهي كلمة لاتينية تعني الحركة.

❖ تأخذ السيتوكينات عدة تسميات حسب مصدرها أو وظيفتها، منها:

- **الإنترلوكينات[1] Interleukins:** هي سيتوكينات تلعب دوراً في التواصل بين الكريات البيضاء Leukocytes.
- **المونوكينات Monokines:** هي سيتوكينات تفرز من الوحيدات أو البالعات الكبيرة.
- **الليمفوكينات Lymphokines:** هي سيتوكينات تفرز من اللمفاويات.
- **الكيموكينات Chemokines:** هي سيتوكينات تلعب دوراً في الجذب الكيميائي وتحريك الخلايا المناعية باتجاه معيّن.

❖ تفرز السيتوكينات من قبل الخلايا المناعية (المتأصلة والتلاؤمية)، ولا سيما من الخلايا **التائية المساعدة TH والخلايا البالعة MΦ**، إذ تتواسط السيتوكينات العديد من الفعاليات البيولوجية لهذه الخلايا.

تفرز العديد من السيتوكينات من خلايا غير مناعية، كما قد تؤثر في نسج وخلايا لا علاقة لها بالمنظومة المناعية.

المواصفات العامة للسيتوكينات

❖ إنّ جميع أنواع السيتوكينات عبارة عن **بروتينات**، منها ما يحتوي قسماً سكرياً (**بروتينات سكرية**)، ومنها يقتصر على عدد قليل من الحموض الأمينية فيعبر من **الببتيدات**.

❖ ذات وزن جزيئي **منخفض** يبلغ حوالي 10-30 كيلودالتون (10-30 KDa).

❖ تصنف السيتوكينات ضمن 4 عائلات:

1. عائلة عوامل نخر الورم Tumor Necrosis Factor (TNF Family).
2. عائلة الجاذبات الكيميائية (الكيموكينات) Chemokines Family.

[1] إثراء من Kuby: تعدّ هذه التسمية من المحاولات الأولى في تصنيف السيتوكينات فتعتبر غير دقيقة لأنه مثلاً عامل النخر الورمي يجب أن يُسمى إنترلوكين حسب هذا التصنيف ولكن الباحثين واجهوا صعوبات في إعادة التسمية والتصنيف وبالتالي ما تمّ إصطلاحه على أنه إنترلوكين بقي على حاله.

3. عائلة الإنترفيرونات Interferons Family.
4. عائلة السيتوكينات المحفزة للخلايا المنشئة للدم Hematopoietin Family.

❖ تمتلك السيتوكينات كل من المواصفات التالية:

1. إنّ إفراز السيتوكينات حدث مختصر ومحدد لذاته:

- حيث تتشكل السيتوكينات بعد **التحريض** الذي يقود إلى انتساخ وترجمة عدد من المورثات.
- يستمرّ التحريض وصنع السيتوكينات لفترة ثم يتوقف نتيجة أحد السببين التاليين (أو كلاهما):
  - تراكم السيتوكينات والتلقيم الراجع السلبي لتصنيعها.
  - غياب المحرّض.
- يكون الرنا المرسال mRNA للعديد من هذه السيتوكينات غير ثابت، عمره النصفي قصير وسهل التخرّب، وبالتالي كمية السيتوكينات التي تم تصنيعها تكون غالباً غير ثابتة.
- وبالتالي للتأكد من تحرّض إنتاج السيتوكين في الخلايا المنتجة له (كالإنترلوكين 12 من الخلايا التغصنية المنتجة له مثلاً)، فإننا نتأكد من **وجود هذا البروتين (أي السيتوكين)** وليس الرنا المرسال الخاص به.
- إنّ تراكيز السيتوكينات **متباينة** وغير ثابتة، أي لا يوجد مجال مرجعي لتركيزها في المصل.

2. يأخذ تأثير السيتوكينات عدة أشكال غالباً:

- حيث يستطيع سيتوكين وحيد أن يمتلك نماذج تأثير خلوية مختلفة، تقود السيتوكين إلى ممارسة أفعال بيولوجية متنوعة (قد يفعل خلية ما ويثبط خلية من نوع آخر).
- الأمر الذي **يحدّ من إمكانية استخدام السيتوكينات في العلاجات**؛ وذلك نتيجة صعوبة التحكم في التأثير المرغوب.

3. قد يتشابه تأثير السيتوكينات:

- حيث من الممكن أن تلعب عدة سيتوكينات نفس الدور أو الوظيفة.
- لذلك فإن معاكسة أحد هذه السيتوكينات علاجياً أو حدوث طفرة في إحدى مورثاتها **قد** لا يملك آثار وظيفية معتبرة.

4. تؤثر السيتوكينات عن طريق ارتباطها بمستقبلات غشائية على سطح الخلية الهدف:

- لمّا كانت السيتوكينات -بمختلف أنواعها- تملك بنية بروتينية، فهي كجميع الجزيئات البروتينية الأخرى تحتاج إلى مستقبل غشائي لتنبيغ إشارتها والتأثير في الخلايا الهدف.
- غالباً ما ترتبط السيتوكينات بمستقبلاتها بإلفة عالية، بالتالي فإنّ كمية ضئيلة من السيتوكينات تكون كافية لتفعيل هذه المستقبلات وإثارة الفعاليات البيولوجية.

5. للسيتوكينات تأثيرات متنوعة:

- تتنوع الاستجابة الخلوية لأغلب السيتوكينات وذلك حسب نوع وحالة الخلية الهدف.
- تتمثل هذه الاستجابة بواحد أو أكثر من:
  - ✓ تفعيل الخلية Activation أو تثبيطها Deactvation.
  - ✓ تكاثر الخلية Proliferation.
  - ✓ تمايز الخلية Differentiation.
  - ✓ إعطاء الخلية قدرة للقيام بوظائف معينة Effector Action.
  - ✓ موت الخلية Death of The Cell بالاستموات الخلوي المبرمج Apoptosis.

6. تتمثل الاستجابة الخلوية لمعظم السيتوكينات على شكل تغيرات في التعبير الجيني في الخلية الهدف:

- إنّ الاستجابة الأشيع للسيتوكينات هو التعديل على التعبير الجيني الخاص بالخلية الهدف.
- **مثال 1:**
  - إنّ تفعيل الخلية التائية بسيتوكين معيّن يؤدي إلى إفراز الخلية التائية للإنترلوكين-2.
  - فيقوم IL-2 **بالتعديل على التعبير الجيني** الخاص بالخلية التائية مسبباً زيادة التعبير عن مورثة مستقبل IL-2.
- **مثال 2:**
  - إنّ تفعيل الخلية البائية بسيتوكين معيّن يؤدي إلى **تعديل في انتساخ وترجمة** الخلية البائية لمورثات أضداد معيّنة مؤدياً إلى زيادة أو نقصان تصنيع هذه الأضداد أو حتى إنتاج أضداد من صفوف أخرى.
- **النتيجة:** تترافق استجابة الخلايا البائية والتائية للسيتوكينات بتغيير في التعبير المورثي على مستوى الخلية.

- ولكن ليس جميع السيتوكينات تغيّر التعبير الجيني، فهناك استثناءان من هذه القاعدة، هما:

1. **الكيموكينات:** كما ذكرنا سابقاً، الكيموكينات هي عبارة عن جاذبات كيميائيّة خلوية، لا تثير استجابتها عن طريق تعديل التعبير الجيني وإنما عن طريق:
   i. تغيير ألفة المستقبلات (زيادة أو نقصان) والأنتغرينات[2].
   ii. إعادة ترتيب الهيكل الخلوي وجزيئات الالتصاق السطحية سامحةً للخلية بالانسلال أو مانعةً إياها.
2. **عامل النخر الورمي TNF:** يقوم بعدة وظائف منها تفعيل شلال إنزيمي (كالكاسبيز Caspase) مثيراً الموت الخلوي المبرمج Apoptosis، وتحطيم الخلية الهدف وذلك بتفعيل إنزيمات خلوية موجودة مسبقاً دون تعديل الترجمة المورثية.

طرق تأثير السيتوكينات

❖ تمارس السيتوكينات تأثيراتها المختلفة على الخلايا بعدة طرائق، هي:

1. التأثير الذاتي Autocrine Action:

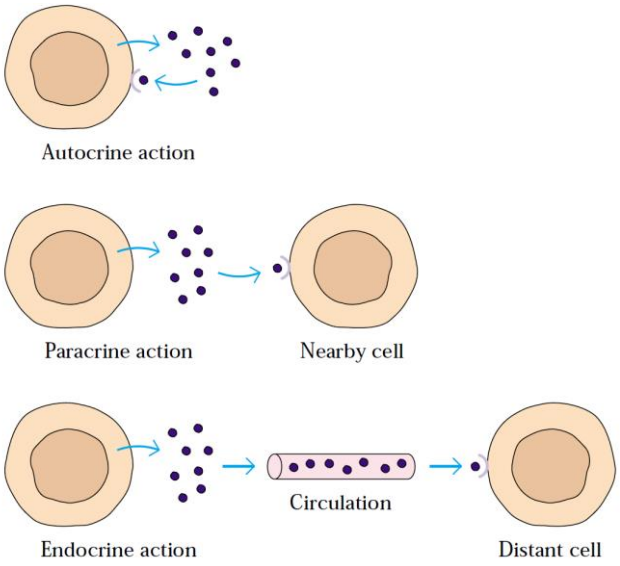
تتأثر الخلية بالسايتوكينات التي تُفرز منها ذاتياً، حيث أنها تتمتلك مستقبلاتها على سطحها.

2. التأثير نظير الصماوي (المحيطي) Paracrine Action:

تقوم خلية ما بإنتاج سيتوكينات ترتبط على مستقبلات الخلية **المجاورة لها** وتؤثر عليها.

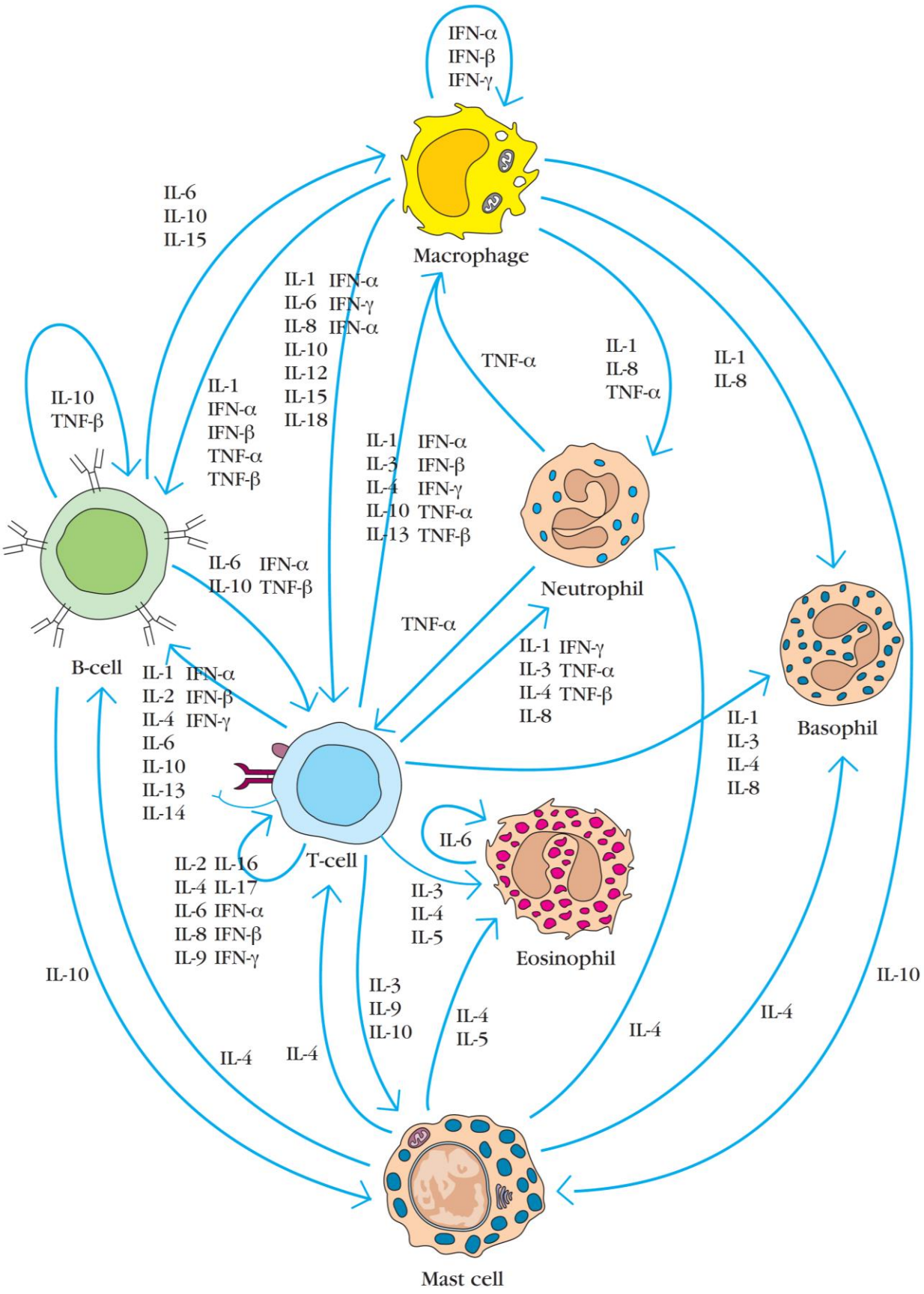
3. التأثير الصماوي (الداخلي) Endocrine Action:

وهو شبيه بتأثير الهرمونات المفرَزة في الدوران، حيث تقوم الخلايا هنا بإنتاج سيتوكينات إلى الدوران الدموي والذي يقوم بدوره بنقلها إلى **خلايا بعيدة عن مصدر الإنتاج**، وبذلك تحدِث تأثيراً واسعاً يشمل عدة خلايا بعيدة.



الشكلان الشائعان في عمل السيتوكينات هما التأثير الذاتي والمحيطي.

[2] عبارة عن بروتينات تتواجد على سطح الخلايا، تربط الخلايا ببعضها وبجزيئات المطرس خارج الخلوي.



شكل يُوضح شبكة الخلايا المناعية التي تعمل من خلالها السيتوكينات، لاحظ التأثير الذاتي ونظير الصماوي للخلايا التائية والبائية والحمضات والبالعات

التحرّي عن السيتوكينات[3]

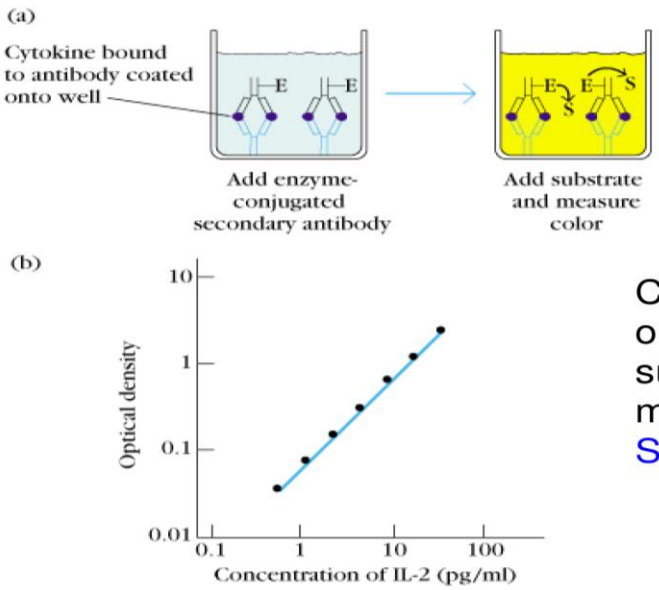
❖ يتم الكشف عن السيتوكينات إما على المستوى المورثي عن طريق الرنا المرسال mRNA، أو عن طريق الكشف عن البروتين، **وهو الأساس**[4].

❖ يتم الكشف عن بروتين السيتوكين بطريقة تدعى Sandwich ELISA (direct):

1. تكون الأضداد الموجودة أسفل الوعاء **نوعيّة للسيتوكين** المراد الكشف عنه، فعند وجود السيتوكين فإنه يرتبط مع هذه الأضداد.
2. نضيف بعد الارتباط والغسل وعمليات أخرى أضدادا ثانية **نوعية للسيتوكين** أيضاً، إلا أنها تتميز **باقترانها مع أنزيم معيّن**.
3. يؤدي إضافة ركيزة مناسبة لهذا الأنزيم إلى تفاعل كيميائي معطياً لوناً معيّناً، يتم قياس شدته وتمثيله على مخطط بعدة نقاط معروفة التركيز، ومن ثم الكشف عن تركيز السيتوكين الموجود وذلك بواحدة pg/ml أي أن تراكيزه زهيدة (تذكّر البيكوغرام picogram = 10^{-15} غرام gram).

ملاحظات:

- كل من نوعي الأضداد المذكورة سابقاً يرتبط بالسيتوكين، ولكن بمحددتين مستضديتين مختلفتين.
- طريقة Indirect Sandwich ELISA تعتمد ضد ثاني يكون موجه نحو الضد الأول.



Cytokine levels in serum or in tissue culture supernatants can be measured with a Sandwich ELISA assay.

شكل يوضح آلية التحرّي عن (IL-2) بطريقة الـ Sandwich ELISA

[3] ذكرت الدكتورة أنه سيتمّ التفصيل فيه لاحقاً.

[4] يتم استخدام الرنا المرسال mRNA في الكشف في الدراسات النسيجية والمناعية وغيرها، ولكن الكشف المباشر عن طريق البروتين أكثر سهولة.

بعد أن تعرفنا على لمحة عامة عن السيتوكينات.. ننتقل لنفصّل في تاثيراتها..[5]

تأثيرات السيتوكينات في الجسم[6]

1. التأثير متعدد النمط الظاهري (متعدد القدرات) Pleiotropy:

- يمكن أن يؤثر سيتوكين **وحيد** على أنواع متعددة من الخلايا، مؤدياً إلى تفعيل وظائف **متعددة**.
- **مثال**: يؤثر IL-4 المنتج من الخلية التائية المفعَّلة على خلايا مختلفة، حيث:
  - يقوم بتحريض الخلية **البائية** حتى **تتفعل وتتكاثر وتتمايز**.
  - يؤثر على الخلايا **التائية** مؤدياً إلى **تكاثرها وتمايزها**.
  - يؤثر على الخلايا **البدينة** مؤدياً إلى **تكاثرها**.

2. التأثير التعويضي (متعدد السيتوكينات) Redundancy:

- تؤثر **عدة** سيتوكينات مختلفة على خلية **واحدة** لإحداث التأثير المطلوب.
- **لا** يشترط تواجد جميع هذه السيتوكينات معاً، فيمكن لأي من هذه السيتوكينات إثارة الحدث المطلوب.
- **مثال:** تنتج الخلية التائية المساعدة المفعَّلة كلاً من الإنترلوكينات 2-4-5، ويستطيع أيّ منها أن يؤثر على الخلية البائية ويحثها على التكاثر.

3. التأثير التآزري Synergy:

- **تتشارك عدة سيتوكينات** لتؤثر في خلية **واحدة** مولدةً الاستجابة المطلوبة.
- ولكن **يُشترط** تواجد هذه السيتوكينات **معاً** في الوسط لإحداث الأثر المطلوب، وتواجد أحدها لا يكفي.
- **مثال:** تنتج الخلية التائية المساعدة المفعَّلة كلاً من IL-5 ,IL-4، اللذين يتشاركان معاً بعملية **تعاونية** تهدف إلى التأثير بالخلية البائية وتحويل الضد المنتج من IgM إلى IgE.

[5] تابع مع الصورة في الصفحة 10.

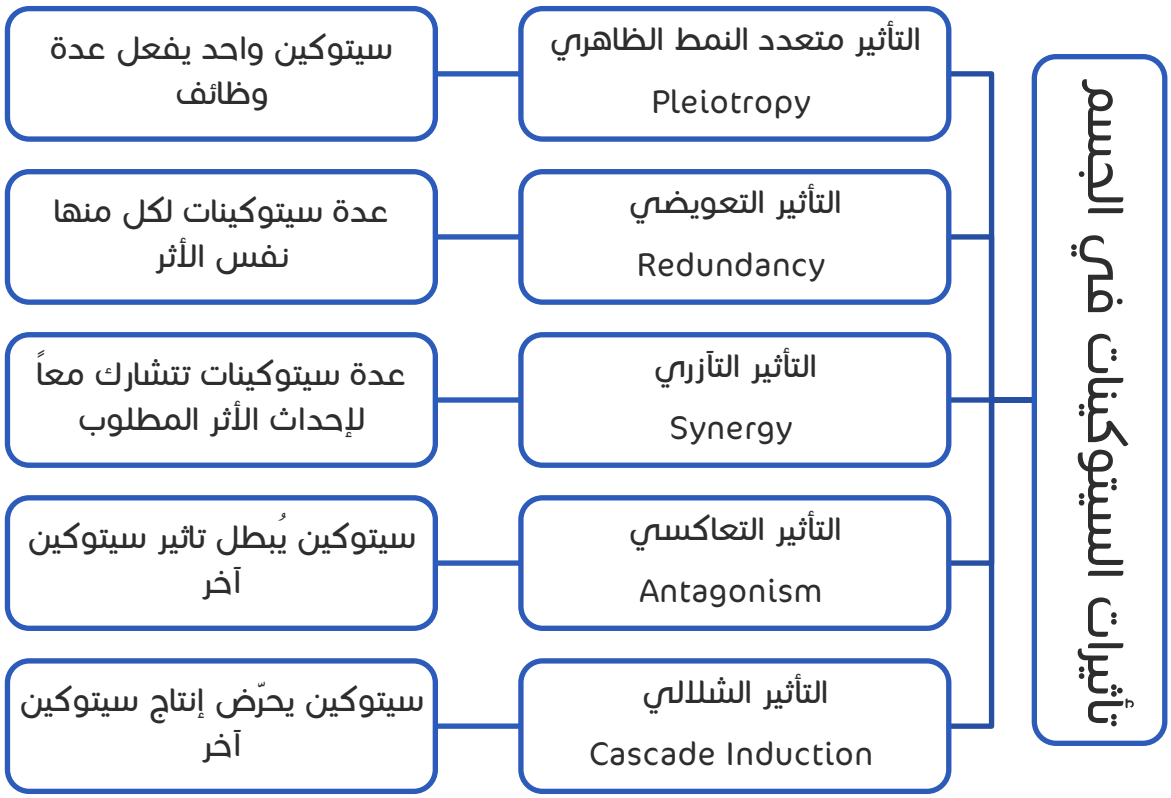
[6] نوهت الدكتورة على أهمية المصطلحات الأنكليزية.

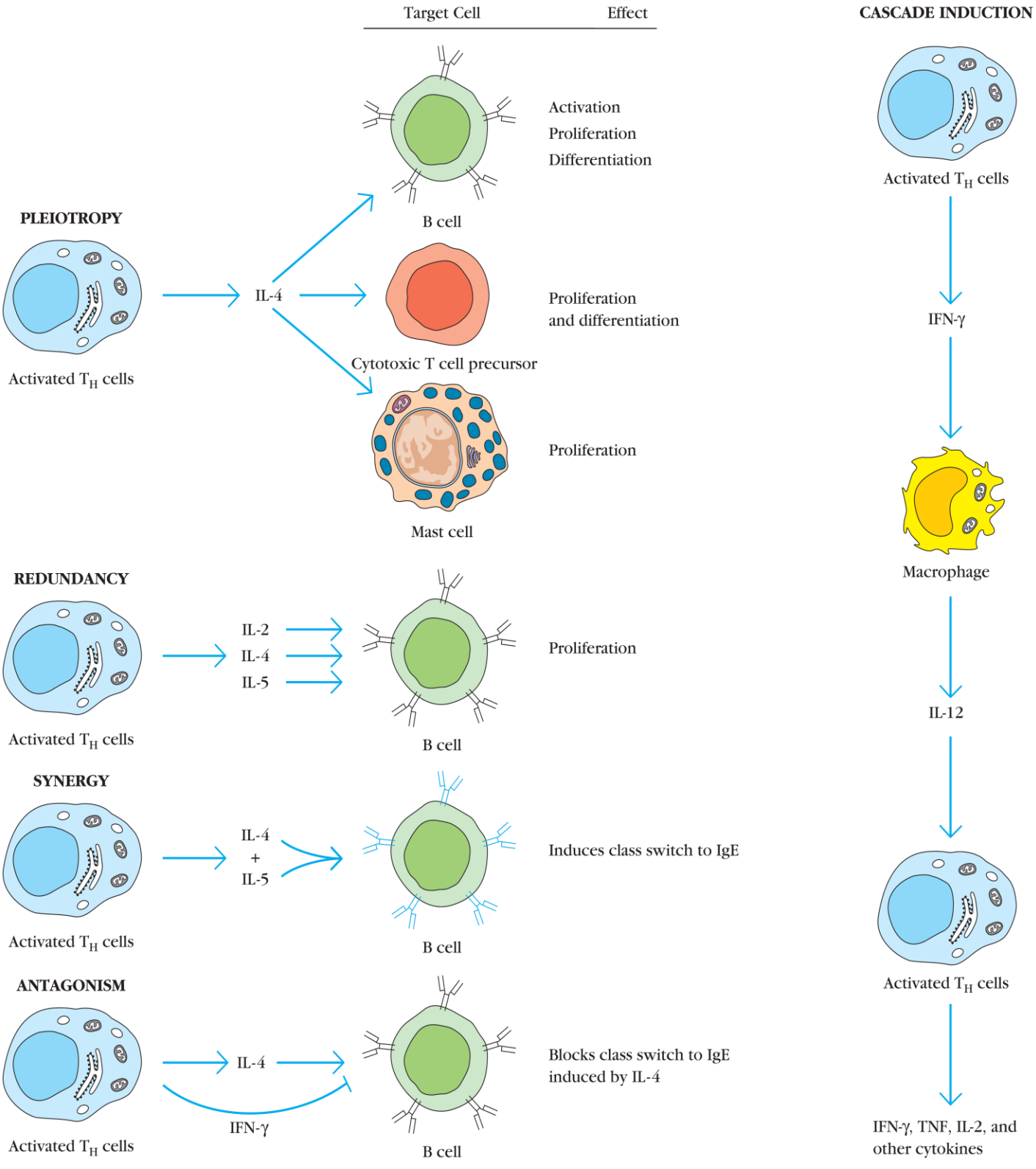
4. التأثير التعاكسي Antagonism:

- تنتج الخلية سيتوكين وظيفته **إبطال فعالية** سيتوكين آخر، فمثلاً تنتج الخلية سيتوكين معين، وعند تمام تأثيره والوصول إلى الفعالية المطلوبة تقوم بإنتاج سيتوكين آخر **يعاكس** عمل السيتوكين الذي أنتجته بالبداية ويثبطه، وبذلك تضمن عدم استمرار التفعيل والوصول إلى نتائج غير مرغوبة.
- **مثال:** تنتج الخلية التائية المساعدة المفعَّلة IL-4 ليؤثر على الخلية البائية ويحفز التحويل الصفي Class Switching إلى الضد IgE، وعند تمام الاستفادة منه تقوم الخلية التائية بإنتاج الإنترفيرون غاما IFN-γ والذي **يعاكس** IL-4 ويوقف تأثيره.

5. التأثير الشلالي Cascade Induction:

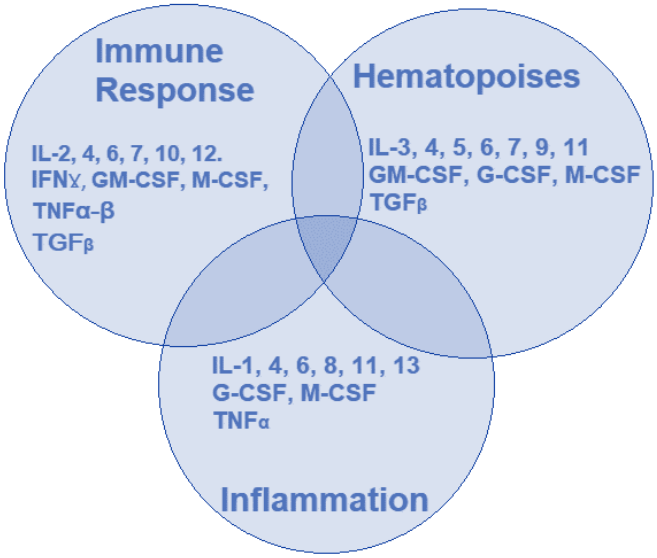
- تنتج الخلية الأولى سيتوكين يؤثر على الخلية الثانية حاثاً إياها على إنتاج سيتوكين آخر، والذي بدوره يحث خلية ثالثة على إنتاج سيتوكين ثالث، وهكذا يستمر التفعيل من خلية إلى أخرى حتى الوصول إلى الفعالية المطلوبة.
- **مثال:** تنتج الخلية التائية IF-γ والذي يؤثر على الخلايا البالعة فيقوم بتفعيلها لتصبح قادرة على إنتاج IL-12 والذي يؤثر بدوره على الخلايا التائية المُفعَّلة ويحرضها على إنتاج سيتوكينات متعددة (الإنترفيرون غاما، إنترلوكين 12، عامل نخر الورم، وغيرها).





شكل يوضح الطرق التي تمارس من خلالها السيتوكينات وظائفها

وظائف السيتوكينات



- ❖ إنّ أبرز ما تقوم به السيتوكينات هو تنظيم الاستجابة المناعيّة للجسم بمختلف مراحلها.
- ❖ وتتقاطع السيتوكينات فيما بينها كما نرى في الشكل المجاور إما إيجاباً أو سلباً (تأثيرات معززة أو معاكسة).
- ❖ يمكن تلخيص وظائف السيتوكينات بالوظائف الثلاث الآتية:
  - ☜ تتدخل في الاستجابة المناعية (تحريض **وتفعيل اللمفاويات**).
  - ☜ تحرض تطور الخلايا الجذعية الدموية (**تكوّن الدم**).
  - ☜ تتدخل في **الحدثية الالتهابية**، وتعتبر السيتوكينات عوامل معالجة هامة وأهداف معاكسة في العديد من الأمراض الالتهابية المناعية.
- ❖ نظراً للتعقيد الذي لاحظناه في استجابة السيتوكينات، فُرض على الباحثين تحرّي الحذر والتحفظ على استخدام السيتوكينات ضمن المعالجات المناعية، حيث إنّ التعديل في تركيز سيتوكين معيّن قد يؤدي إلى اختلال التوازن ما بين السيتوكينات مسبباً تأثيراً ذو مدى واسع.
- ❖ يتم تصنيف السيتوكينات تبعاً لإثارتها للاستجابة المناعية وفق الجدول الآتي (هام):

الاستجابة المناعية	السيتوكينات المشاركة
سيتوكينات تفرز في الحدثية الالتهابية Proinflammatory	TNF، IL-1، IL-6، والعديد من الكيموكينات
سيتوكينات موقفة للحدثية الالتهابية Anti-Inflammatory	TGF-β، IL-1ra، IL-10
سيتوكينات مثبطة للتضاعف الفيروسي Inhibition Of Virus Replication	IFN-α، IFN-β
سيتوكينات مفعّلة للبالعات Macrophage-Activating	IFN-γ
سيتوكينات مفعّلة للخلية البائية B Cell-Activating	IL-4، IL-5، IL-6، IL-21
سيتوكينات مفعّلة للخلية التائية T Cells-Activating	IL-2، IL-4، IL-12، IFN-γ
سيتوكينات مفعلة للحمضات و/أو الخلايا البدينة Eosinophil/Mast Cell-Activating	IL-3، IL-4، IL-5، IL-13

ملاحظة سريرية:

- لوحظ أنّ الأشخاص المصابين بطفرة في الجين المسؤول عن التعبير عن IFN-γ كانوا أكثر عرضة **للإصابة بالسل** نتيجة خلل في تفعيل البالعات.

جدول يوضح بعض السيتوكينات الهامة ومكان إنتاجها ووظائفها[7]

بعض السيتوكينات المشاركة في المناعة المتأصلة		
السيتوكين	يُفرَز من[8]	الخلايا الهدف وتأثيراته
الإنترلوكين 1 (IL-1)	الوحيدات، البالعات، الخلايا البطانية، الخلايا الظهارية	- يؤثر على الأوعية الدموية خلال الالتهاب. - يمارس تأثيره على الوطاء **لرفع درجة حرارة الجسم** (الحمى). - يمارس تأثيره على الكبد حاثاً إياه على إنتاج بروتينات الطور الحاد.
الإنترلوكين 6 (IL-6)	البالعات، الخلايا البطانية	- يمارس تأثيره على الكبد حاثاً إياه على إنتاج بروتينات الطور الحاد. - له بعض التأثيرات في المناعة التلاؤمية (يحفز تكاثر الخلايا البائية، وإنتاجها للأضداد).
الإنترلوكين 12 (IL-12)	البالعات، الخلايا التغصنية	- يؤثر على الخلايا القاتلة الطبيعية. - **هام جداً في تفعيل الخلايا التائية** (يؤثر في المناعة التلاؤمية).
الإنترفيرون ألفا (IFN-α)	البالعات	- يحث معظم الخلايا المنواة على **العمل ضد الفيروسات**. - يزيد تعبير معقدات التوافق النسيجي ا، مما يزيد من عرض المستضدات على سطحها. - يفعل الخلايا القاتلة الطبيعية NK Cells.
الإنترفيرون بيتا (IFN-β)	الأورمات الليفية	- يحث معظم الخلايا المنواة على **العمل ضد الفيروسات**. - يزيد تعبير معقدات التوافق النسيجي ا. - يفعل الخلايا القاتلة الطبيعية NK Cells.
عامل نخر الورم ألفا Tumor Necrosis Factor α (TNF-α)	البالعات (تحت تأثير IFN-γ)	- يؤثر على الأوعية الدموية **خلال الالتهاب**. - يؤثر على الكبد ويحرضه على **إنتاج بروتينات الطور الحاد**. - مسؤول عن خسارة العضلات وشحوم الجسم أثناء حالة الدنف Cachexia. - **يحث أنواع عديدة من الخلايا على الموت**. - يسهم في تفعيل العدلات.

[7] الجدول مطلوب، عرضته الدكتورة خلال المحاضرة: بالنسبة لعامود التأثيرات شرحت الدكتورة المعلومات التي تحتها خط، ويفضل الرجوع لهذا الجدول في المستقبل حيث إن أغلب هذه التأثيرات سوف تمر معنا لاحقاً بشكلٍ مفصّل.

[8] أوردنا فقط أهم الخلايا التي تفرزه، ولكن هنالك خلايا أخرى تقوم بإفرازه.

بعض السيتوكينات المشاركة في المناعة التلاؤمية		
السيتوكين	يُفرَز من	الخلايا الهدف وتأثيراته
الإنترلوكين 2 (IL-2) (هام)	الخلايا التائية	- تكاثر الخلايا التائية. - من الممكن أن يحفز الـ AICD[9]. - تكاثر وتفعيل الخلايا القاتلة الطبيعية. - تكاثر الخلايا البائية.
الإنترلوكين 4 (IL-4)	الخلايا التائية المساعدة من النمط 2، الخلايا البدينة	- يعزز تمايز الخلايا التائية المساعدة نمط 2. - تحويل الأضداد إلى النوع IgE.
الإنترلوكين 5 (IL-5)	الخلايا التائية المساعدة من النمط 2	توليد وتفعيل الحمضات.
الإنترلوكين 25 (IL-25)	غير معروف	يحث الخلايا التائية المساعدة من النمط 2 على إنتاج السيتوكينات الخاصة بها.
الإنترفيرون غاما (IFN-γ)	الخلايا التائية المساعدة من النمط 1، $CD8^+$، الخلايا القاتلة الطبيعية	- يفعل البالعات. - يزيد التعبير عن جزيئات معقدات التوافق النسيجي من النمطين I & II. - يزيد عرض وتقديم المستضدات.
عامل النمو المحوّل (عامل النمو الورمي) بيتا Transforming Growth Factor β (TGF-β)	الخلايا التائية، البالعات، وأنماط أخرى من الخلايا	- يثبط تكاثر الخلايا التائية، واستجابتها الوظيفية. - يثبط تكاثر الخلايا البائية. - يعزز تحول الأضداد إلى IgE. - يثبط البالعات.

لاحظ أن الخلايا التي تفرز السيتوكينات المسببة للحدثية الالتهابية Proinflammatory Cytokines قادرة على إفراز سيتوكينات موقفة للحدثية الالتهابية Anti-Inflammatory Cytokines.

[9] AICD = Activation-induced cell death: إحدى آليات الموت الخلوي المبرمج.

بعد الانتهاء من الحديث عن وظائف السيتوكينات.. ننتقل إلى موضوع هام وهو النوعية في عمل السيتوكينات.

تحقيق النوعية في عمل السيتوكينات

☒ إنّ السيتوكينات – بشكلٍ عام – غير نوعية، وتمتلك تأثيرات واسعة على خلايا الجسم المختلفة.

☒ بالطبع سيتبادر إلى أذهاننا السؤال التالي: كيف تسبب السيتوكينات استجابات نوعية في المناعة التلاؤمية على الرغم من كونها غير نوعيّة؟!

☒ وللإجابة على ذلك سندرس العوامل الثلاثة التالية:

1. مستقبلات السيتوكينات:

- إنّ وجود المستقبلات على أغشية خلايا محددة هي التي تحدد السيتوكينات التي ستؤثر في هذه الخلية مكسبةً السايتوكينات صفة النوعية؛ فيمكن للسيتوكينات أن تؤثر فقط على الخلايا الحاملة للمستقبل النوعي لها.
- تظهر هذه المستقبلات على الخلية المُفعَّلة بعد ارتباطها بالمستضد (وليس جميع الخلايا)[10]، وتتميز بكونها نوعية، أي يكون كل مستقبل خاص بنوع محدد من أنواع السيتوكينات.

2. العمر النصفي القصير للسيتوكينات:

- تتواجد السيتوكينات بشكل فعال بعد إنتاجها لمدة قصيرة ثم تتخرب، وهذا ما يجعل تأثيرها محدوداً.
- كما يؤمن هذا العمر النصفي القصير ضمان التأثير الموضع[11] Local Activity حول الخلية المنتجة له لفترة زمنية محددة وقبل انتشاره إلى خلايا أخرى.

3. تأثيرها ضمن منطقة محدودة:

- كما ذكرنا سابقاً، غالباً ما تؤثر السايتوكينات على الخلايا الهدف إما تأثير ذاتي Autocrine أو تأثير نظير صماوي (محيطي) Paracrine.

[10] هكذا وردت في السلايدات، ولكن حسب المراجع تكون المستقبلات موجودة قبل التفعيل، إنما فقط يزداد التعبير عنها بعد التفعيل بالمستضدات.

[11] مع التأكيد على وجود أثر معمم لبعض السيتوكينات (كارتفاع الحرارة في كامل الجسم).

- حيث تكون الخلايا الهدف قريبة من بعضها وبالتالي إنتاج السيتوكينات المسؤولة عن عملية التفعيل يكون ضمن منطقة محدودة، ونادراً ما تثير استجابة خلوية على مدى واسع من الجسم.
- الأمر الذي يساعد في إكساب السيتوكينات بعض النوعية في عملها.
  - ✓ **مثال:** كما يحدث في المشبك المناعي Immunological Synapse الذي يسمح بالتأثير المتبادل (ثنائي الاتجاه) بين خليتين تنتج إحداهما أو كلتاهما سيتوكينات، وغالباً ما يربط خلية لمفاوية (بائية أو تائية أو قاتلة طبيعية) مع خلية مقدمة للمستضد أو خلية هدف.
- يلعب تركيز السيتوكينات دوراً مهماً بالاستجابة، حيث يكون تركيزها مرتفعاً وموضعاً بجوار الخلية التي يجب أن تستجيب لتأثيرات هذه السيتوكينات.
- تُنتج السيتوكينات بتراكيز مرتفعة موضعياً، وعلى الرغم من أنها تكون بجوار عدة خلايا، إلا أنها تؤثر على الخلايا المقدمة للمستضد المُفعَّلة مسبقاً بالمستضد[12].

نتيجة:

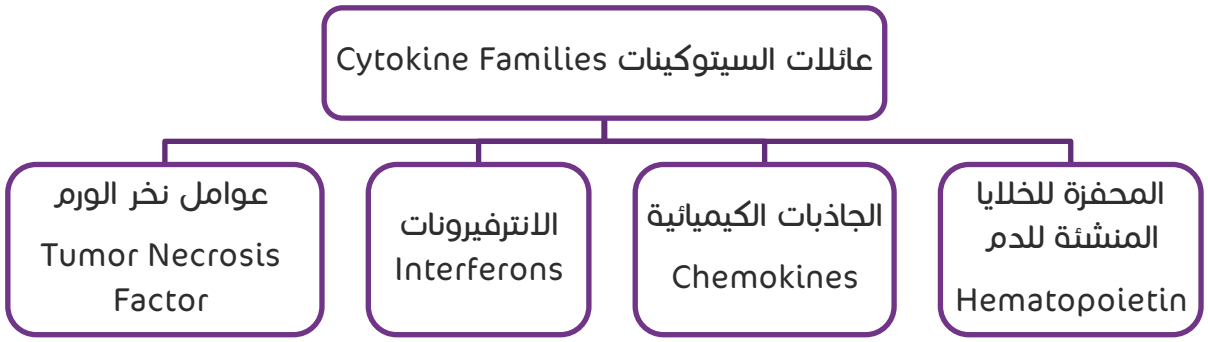
- يكون تأثير السايتوكينات **غير نوعي** كونه يؤثر على العديد من الخلايا التي تحمل مستقبل السايتوكين، ولكن يتصف هذا التأثير غالباً بشيء من **النوعية** كونه يؤثر موضعياً على الخلايا المجاورة فقط في معظم الحالات.
- غالباً ما تكون مستقبلات السايتوكينات **نوعية** بالنسبة لسايتوكين معين، ولكن ليس دائماً; فالعديد من مستقبلات الكيموكينات تستجيب للعديد من الكيموكينات المختلفة.

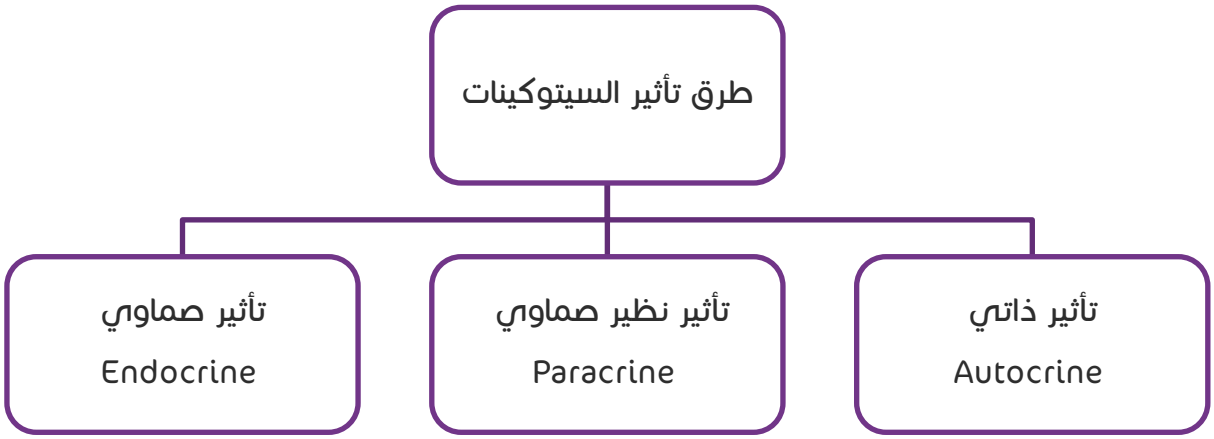
فيديو من Osmosis يُوضح ما مرّ معنا من مفهوم السيتوكينات وتأثيراتها ووظائفها

ننوه على أنّ الدكتورة قامت بحذف فقرة "مستقبلات السيتوكينات"، ولم تطالب بها، يمكن لمن يريد الاطلاع عليها مراجعتها من محاضرة الارشيف.

[12] من السلايدات، لكن حسب المراجع وكلام الدكتورة تؤثر في الخلايا الحاملة لمستقبل السيتوكين.

Overview *_*



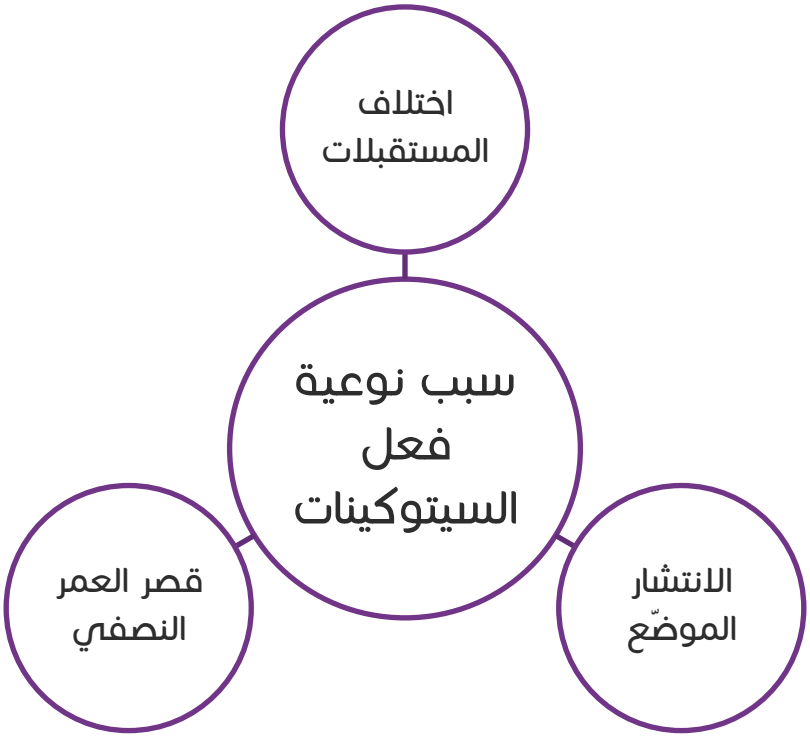


↙ تصنيف السيتوكينات تبعاً لإثارتها للاستجابة المناعية وفق الجدول الآتي (هام):

الاستجابة المناعية	السيتوكينات المشاركة
سيتوكينات تفرز في الحدثية اللالتهابية Proinflammatory	TNF، IL-1، IL-6، والعديد من الكيموكينات
سيتوكينات موقفة للحدثية الالتهابية Anti-Inflammatory	TGF-β، IL-1ra، IL-10
سيتوكينات مثبطة للتضاعف الفيروسي Inhibition Of Virus Replication	IFN-α، IFN-β
سيتوكينات مفعّلة للبالعات Macrophage-Activating	IFN-γ
سيتوكينات مفعّلة للخلية البائية B Cell-Activating	IL-4، IL-5، IL-6، IL-21
سيتوكينات مفعّلة للخلية التائية T Cells-Activating	IL-2، IL-4، IL-12، IFN-γ
سيتوكينات مفعلة للحمضات و/أو الخلايا البدينة Eosinophil/Mast Cell-Activating	IL-3، IL-4، IL-5، IL-13

تأثير السيتوكينات في الجسم:

نمط العمل	الآلية	مثال
متعدد النمط الظاهري Pleiotropy	سيتوكين واحد يستطيع أن يثير عدة خلايا ويمارس أكثر من تأثير	IL-4 يحرض كل من الخلايا البائية والتيموسية والبدينة
التأثير التعويضي Redundancy	أكثر من سيتوكين يمكن أن يؤثر في خلية واحدة ويحدث التأثير نفسه	أي من IL-2 أو IL-4 أو IL-5 يمكنه تحريض تكاثر الخلايا البائية
التأثير التآزري Synergy	تعاون أكثر من سيتوكين معاً لإحداث تأثير واحد	IL-5 + IL-4 لتحويل IgM إلى IgE
التأثير التعاكسي Antagonism	سيتوكين يبطل فعالية آخر	INF-γ يعاكس تأثير IL-4
التأثير الشلالي Cascade	سيتوكين 1 يحرض إنتاج سيتوكين 2 ليحرض إنتاج سيتوكين 3...	INF-γ ← IL-12 ← TNF



إن السيتوكينات غير نوعية، ولكن استجابتها تتصف بشيء من النوعية نظراً للأسباب الثلاثة السابقة.

وظائف السيتوكينات

- تتدخل في الاستجابة المناعية (تحريض وتفعيل اللمفاويات)
- تحريض تكوّن الدم
- تفعيل أو معاكسة الحدثية الالتهابية

تصنيف السيتوكينات حسب مصدرها أو وظيفتها

- الانترلوكينات Interlukins
- المونوكينات Monokines
- الليمفوكينات Lymphokines
- الكيموكينات Chemokines

دوّن ملاحظاتك

RBCs