

Antibodies (Immunoglobulin)



ياسمين خليل

A Presentation by

Dr. Muna Oqal

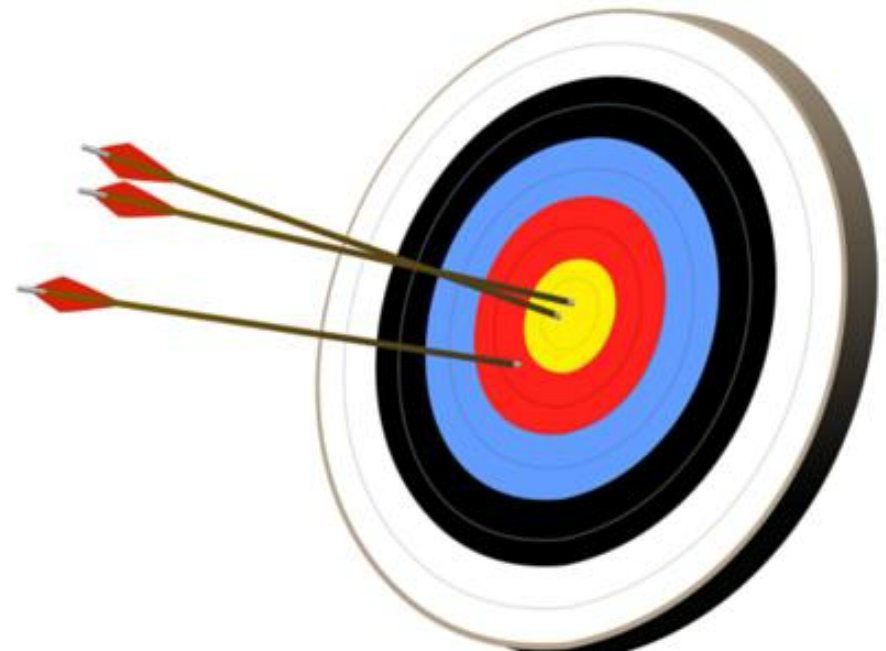
Assistant professor, Department of Pharmaceutics and Pharmaceutical
Technology

College of Pharmaceutical Sciences, Hashemite University

Objectives

- Immunoglobulin structure and binding site/s.
- Immunoglobulin classes and their characteristics.
- The role of Immunoglobulines in neutralization, opsonization, antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC), complement and mucosal immunity.
- Introduction to artificial antibodies including monoclonal and polyclonal antibodies.

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



Ab: Antibody

Introduction

الأجسام المضادة ما يتشغل بكل عو أي بل كل نوع من *antibodies* يتعرف على *antigen* واحد بس .

- Proteins that recognize and bind to a particular antigen with very high specificity.

الأجسام المضادة هي بروتينات سكرية موجودة في *Serum* منائل الجسم الثاني، عبارة عن بروتين بنسبتها *immunoglobulins*.

- Belong to a group of serum proteins called immunoglobulins (Igs).

مكننا في شباتر لـ إنه الأجسام المضادة ناتجة عن *plasma cell* عن *B-cell* وهاد كلمة احتياجية للجسم الغريب *antigen* إلى داخل الجسم

- Ab is produced by B cells in response to a stimulation of Ag.

- Ab possesses a high degree of specificity and affinity

كل ما قوية رابطة *antibody* مع كل جسم مضاد يكونه شقان على معي *antibody* محدد

- Each antibody has at least two identical sites that bind antigen: Antigen binding sites.

الجسم المضاد يتكون من حرفي γ والجرانه من الألفي في صنفين متطابقتين

تمامًا اسم مواقع ارتباط *antigen*، كما إنهم مع قمين في هاد يعني إنه يمكنه إمساك *antigen* بنفس الوقت

اللهم ارحم أيهم واغفرله
وعافه وأعف عنه واجمعه
وأهله والمسلمين في الجنة

Antibodies Structure

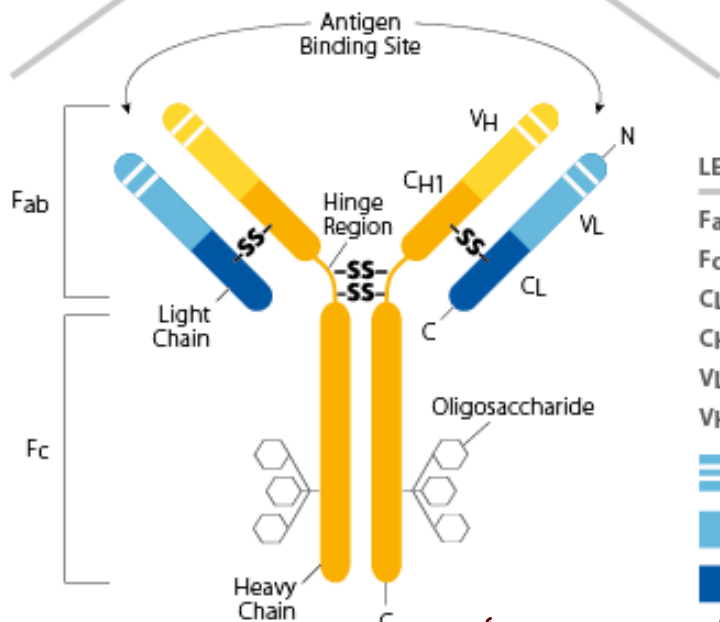
يتكون الجسم المضاد من أربعة سلاسل ببتيدية ترتبط مع بعض على شكل Y

- Immunoglobulins are glycoproteins made up of **Four polypeptide chains (IgG)**:

- Two **light (L)** polypeptide chains المبتدع
- Two **heavy (H)** polypeptide chains الأطراف، الأذرع

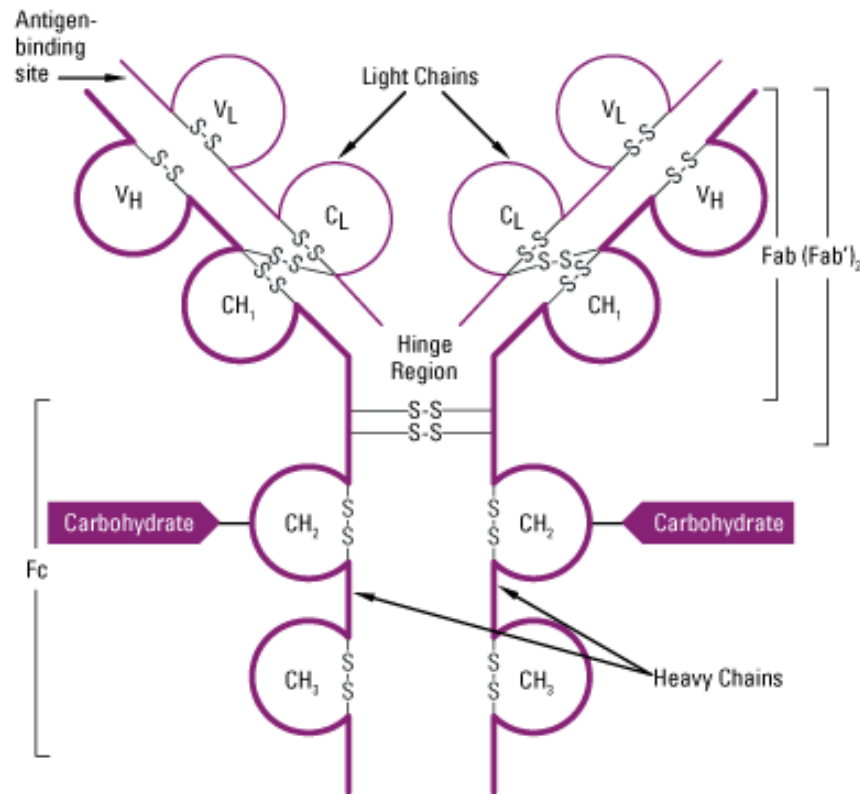
- The four chains are linked by **disulfide bonds**

كما جاد نوع ارتباط بين السلاسل الثقيلة والخفيفة



LEGEND

Fab	Fragment, antigen-binding
Fc	Fragment, crystallizable
CL	Constant domain, Light Chain
CH	Constant domain, Heavy Chain
VL	Variable domain, Light Chain
VH	Variable domain, Heavy Chain
	Hypervariable Region
	Variable Region
	Constant Region



Generalized structure of an immunoglobulin (IgG).

منطقة ارتباط السلاسل الخفيفة C_H1 and C_H2

The **hinge region** is the area of the **(H)** chains between the **first and second C** region domains and is held together by **disulfide bonds**.

This **flexible hinge** (found in IgG, IgA and IgD, but not IgM or IgE) region allows the distance between the two antigen-binding sites to vary.

إمكانه من كل body المضاد عند حاجي المرونة

IgA, IgG, IgD هم التي عنهم

صاي المنطقة هو H1 والمرونة

microb مش د اثناعلى صافات مساندة ف الجسم المضاد رمقود يرتفع ويقلته الأذرع

أذرع Y ، كـ . antigen على سطح

شوهي الأجزاء إلى وحدة وظيفية لجسم المضاد ؟
تقسيم السلاسل إلى مناطق ثابتة وأخرى متغيرة

Variable (V) and Constant (C) Regions

كل سلسلة سوا L (خفيفة) أو H (ثقيلة)

- Each H-chain and each L-chain has

V-region and C-region

1. **V region:** Terminal portion of L-chain and terminal portion of H-chain compose antigen binding site and located within the "Fab" fragment of antibody. It shows wide variation in amino acid sequences

المحافظة، المتغيرة تقع في نهاية السلسلة هي أهم أجزائها Terminal، هي تشكل مواقع الارتباط بـ مستضاد، متغيرات كثيرة، A.A. مواد التي يفرجها تنتج جسم مضاد لكل

تقع ضمن منطقة اسمها Fragment Antigen binding

2. **C-region:** lies in terminal portion of molecule. C-region shows an unvarying amino acid sequence and forms Fc fragment. It is responsible for biologic functions. H-chains are distinct for each of the five Immunoglobulins

تشكل بقية السلسلة وهو الأهم لأن الأجزاء المتغيرة ثابتة ومتماثلة وهي مسؤولة عن

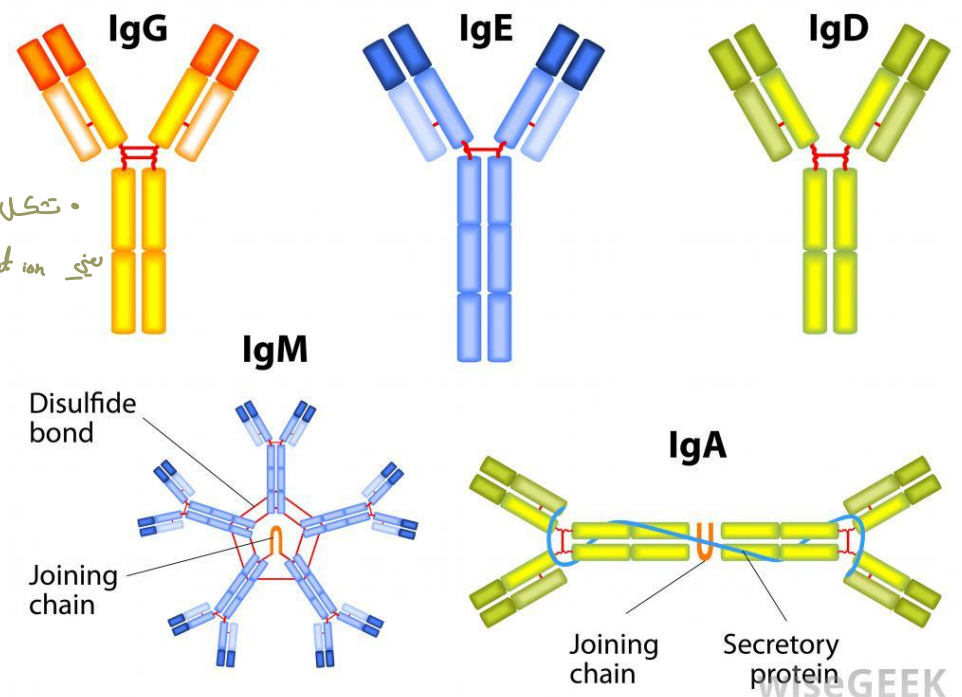
Antibodies Classes

Five classes of Antibodies:

1. IgG
 2. IgM
 3. IgA
 4. IgD
 5. IgE
- سبب H-chain
- GAMED
- مع تغيراتهم تحت

زى تفعيل
Complement system
أدوات ارتباط بمستقبلات الخلايا المناعية

تتكون جزء اسمه Fc
Fragment crystallization



- An antibody molecule is composed of two identical **Ig heavy chains (H)** and two identical **light chains (L)**, each with a **variable region (V)** & **constant region (C)**.

↑
بداية، عينة

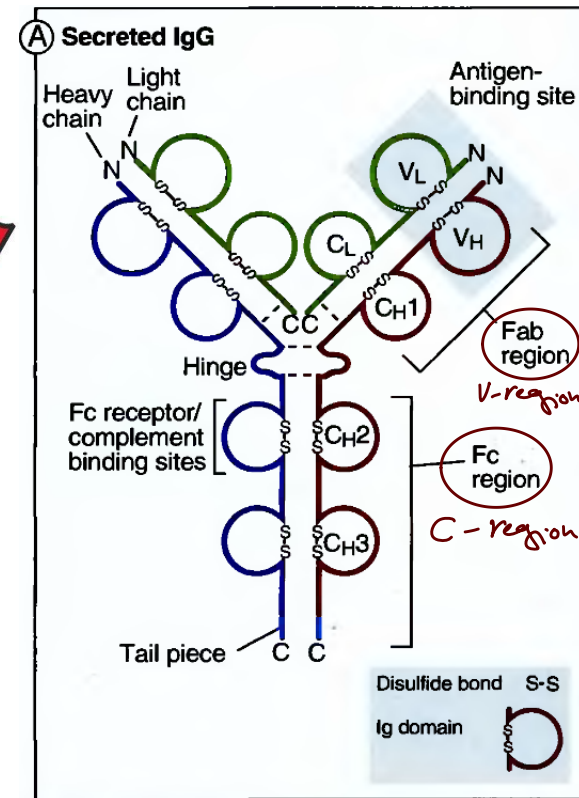
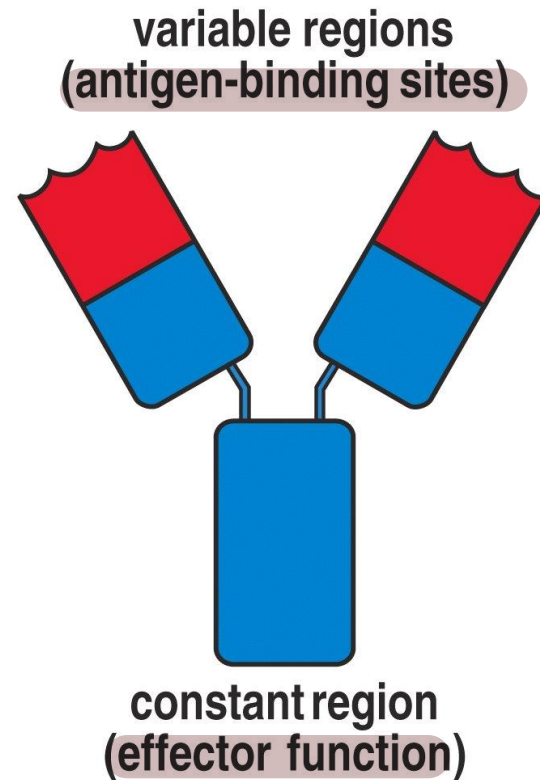
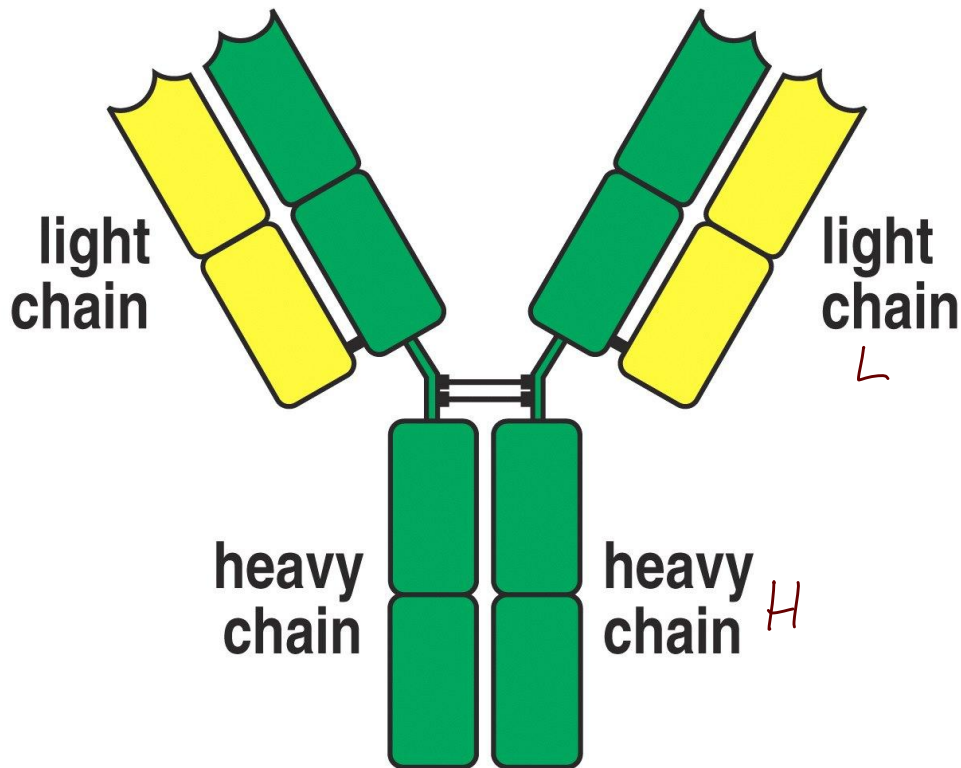


Figure 1-17 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

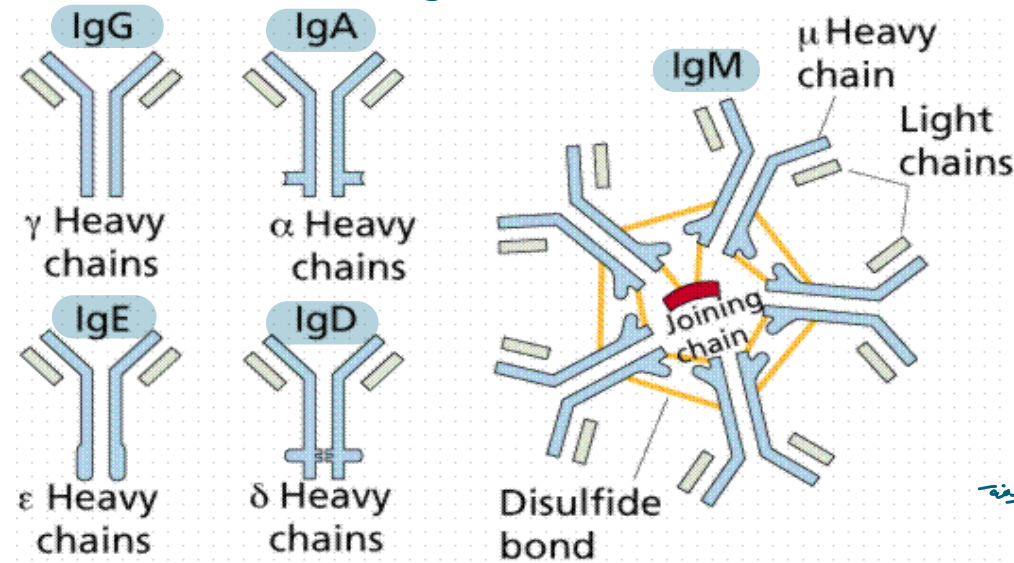
Figure 1-16 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Classes of Immunoglobulins

كل واحد منهم يقين بليلة ثقيلة H خفيفة بأحرف يونانية كل واحد اسم زى الحرف تبعه سيني γ = Gamma α = Alpha = IgA ϵ = Epsilon

- The five primary classes of immunoglobulins are **IgG, IgM, IgA, IgD and IgE**. These are distinguished by the type of **heavy chain** found in the molecule.
- IgG** molecules have heavy chains known as **gamma-chains**; **IgMs** have **mu-chains**; **IgAs** have **alpha-chains**; **IgEs** have **epsilon-chains**; and **IgDs** have **delta-chains**.
- Differences** in heavy chain polypeptides **allow** these immunoglobulins to function in different types of immune responses and at particular stages of the immune response.
- The polypeptide protein sequences responsible for these differences are found primarily in the **Fc** fragment. While there are **five** different types of heavy chains, there are only **two** main types of light chains: **kappa (κ)** and **lambda (λ)**. *effector function* F_c ، المقول عن الأجزاء منها بين نوعين في الأجسام المضادة. λ و κ هما السلاسل الخفيفة منها بين نوعين في الأجسام المضادة. λ و κ هما السلاسل الخفيفة منها بين نوعين في الأجسام المضادة.
- Antibody classes differ in **valency** as a result of different numbers of **Y-like units (monomers)** that join to form the complete protein. For example, in humans, functioning IgM antibodies have five Y-shaped units (pentamer) containing a total of 10 light chains, 10 heavy chains and 10 antigen-binding.

تختلف الأجسام المضادة في عدد وحدات ح γ التي تتكون منها وهذا يسمى *valency*



(عدد مواقع الارتباط بـ antigens)
 إذا Monomer فهو وحدة واحدة من γ وعند مواقع الارتباط بين IgG, D, E Valency = 2
 Dimers : وحدة من مرتبة يعني مثل IgA وعند 4 مواقع ارتباط
 Pentamer : خمسة وحدات مرتبة مع بعضها مثل IgM (عند 10 سلاسل ثقيلة ، 10 سلاسل خفيفة و 10 مواقع ارتباط بـ antigens).

اللهم صل وسلم
 وبارك على محمد

The complement system

هو عبارة عن مجموعة من البروتينات المصنوعة (أكثر من 30 نوعاً) حاصلة في الدم، ووظيفتها تتنوع في الحماية للحامية الطبيعية: تدور في الدم وهي فاعلة وهايتها في خلايا جسمك (inactive)، وتتفاعل مع الحاميات بها محفز وإشارة

- The complement system consists of a number of small proteins that are synthesized by the liver, and circulate in the blood as inactive precursors. When stimulated by one of several triggers, proteases in the system cleave specific proteins to release cytokines and initiate an amplifying cascade of further cleavages. (cascade) التسلسل (microbes) من أجل تحفيز بوجود

← تحفيز (وجود microbe) ← تكبير (cleavage) عند طريقه، إنزيم protease يفتت البروتينات الخاطئة لقطع شتلة → تم تضخيم (Amplification) : تفرج القطع لشكله لآخر البروتينات الأخرى ويبدأ عن التفاعل إلى 30 في البروتينات في كواله

- The end result of this complement activation or complement fixation cascade is stimulation of phagocytes to clear foreign and damaged material, inflammation to attract additional phagocytes, and activation of the cell-killing membrane attack complex. result 3 من مادة الـ

1] جذب phagocytes ← Chemotaxis + opsonization ← بعين البروتينات تحمل علامات على سطح الكبتيرا - علامة تسهل البروتين على وظيفته phagocytes
2] inflammation: يزيد من تدفق الدم و dilute في منطقة الإصابة خارج من يمد خلايا الحامية صانع.

- Over 30 proteins and protein fragments make up the complement system, including serum proteins, and cell membrane receptors. They account for about 10% of the globulin fraction of blood serum.

3] Membrane Attack complex [MAC]: تتجمع البروتينات وتعمل شكل أنبوب أو ثقب يفرس نفسه في غشاء خلية البكتيريا فتهلك السوائل إليها وتتغير وتتفكك

شكل حوالي 10% من بروتينات الغلوبولين في Serum

The complement system

يُشكل لأنظمة نظام تكامل عمل على antibodies و phagocytes ويضفي عليها أكثر كفاءة

- The complement system, also known as **complement cascade**, is a part of the immune system that enhances (complements)
 - ✓ the ability of antibodies and phagocytic cells to clear microbes and damaged cells from an organism,
 - ✓ promote inflammation,
 - ✓ and attack the pathogen's cell membrane.

المناعية الفطرية (يولد الإنسان فيها)

- It is part of the innate immune system, which is not adaptable and does not change during an individual's lifetime. فطرية من لا تتغير وتتطور بناءً على نوع العدوى (بل بكونه من نفس صفة الفعل كل مرة يراها microbe الجسم ويأمنه ذاكرة
- The complement system can, however, be recruited and brought into action by antibodies generated by the adaptive immune system.

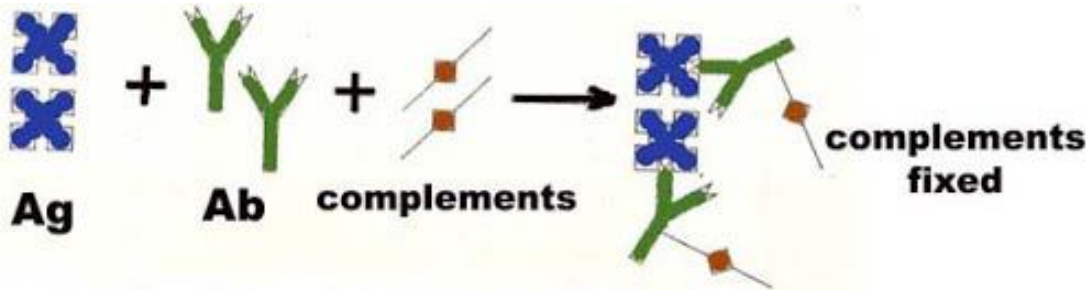
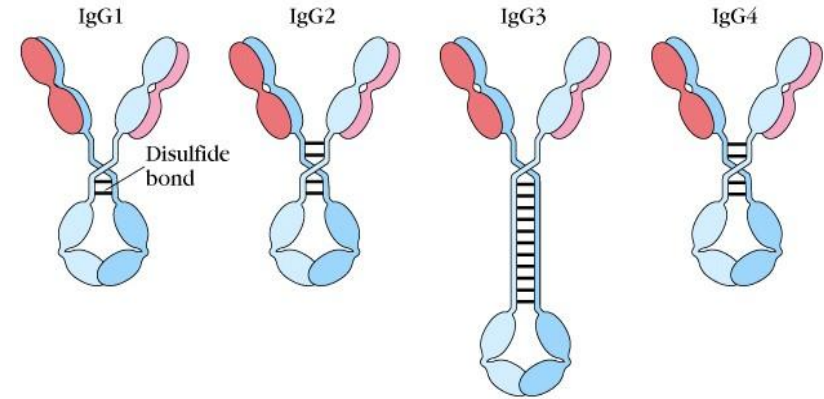
مع إنه مناعية فطرية إلا إنه كما المناعية المكتسبة تنتج بواسطة خلايا مثل الـ B, T, والـ NK وتلتصق على الأجسام بـ microbes في مباشرة بيد الخلية وتترفع على حاد الارتباط

أستغفر الله العظيم وأتوب إليه

1. IgG

- **Structure:** Monomer يعني وحدة واحدة من γ
- **Percentage serum antibodies:** 80% في حرقنا ارتباطا بـ جميع الأنظمة
- **Location:** Blood, lymph, intestine الذئب اشاراً
- **Half-life in serum:** 23 days في فترة الحرة الأمل
- **Complement Fixation:** Yes يعبر المشوية (الوسيلة)
- **Placental Transfer:** Yes سببها الأشع عتانه يعني ضاعة للجنين تصح أول أشهر من عمره
- **Known Functions:** Enhances phagocytosis, neutralizes toxins and viruses, protects fetus and newborn. Opsonization

Four subclasses: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4

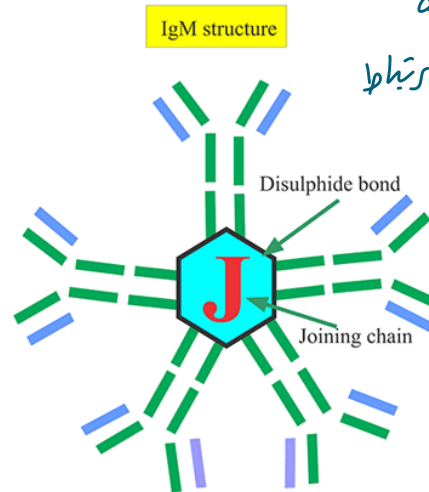
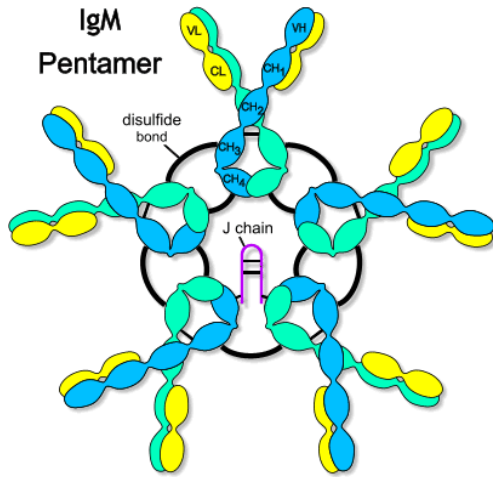


2. IgM

(حجم كبير) 5 دهنات 2 مني 10 مواقع ارتباط

- **Structure:** Pentamer
- **Percentage serum antibodies:** 5-10%
- **Location:** Blood, lymph, B cell surface (monomer)
- **Half-life in serum:** 5 days
- **Complement Fixation:** Yes ✓
- **Placental Transfer:** No ✗
- **Known Functions:** First antibodies produced during an infection. Effective against microbes and agglutinating antigens.

أول جسم
ضاد ينتج الجسم كونه الأولى



تجمع antigens
لا تتركه كمنه مواقع ارتباط
كثيره

يا حي يا قيوم
برحمتك أستغيث
أصلح لي شأنك كله
ولا تكلني إلى نفسي
طرفة عين

Antibodies Fight Infections in Stages

مكننا اول داهر يتم انتاجه بيه العدوى

- When an antigen is introduced into the body for the first time, large quantities of IgM are produced, while the B cells are producing the highly specific IgG more slowly.
- Once IgG is produced in quantity, the IgG takes on a greater role in the removal of antigens from the body, due to its ability to bind to the antigen molecules more tightly.
- Through the course of an infection, a rapid spike of circulating IgM can be seen in the bloodstream, followed by a decrease of IgM as the amount of IgG increases.
- Medical personnel can identify the course and duration of an infection by measuring the ratio of IgM to IgG in the bloodstream.
- A ratio high in IgM indicates that an infection is in its early stages, while a ratio high in IgG indicates that the infection is in its later stage.

بمفعول ادمه من ال IgM
تتلاصق انتضاضا بـ ال IgG بهاي البرطة

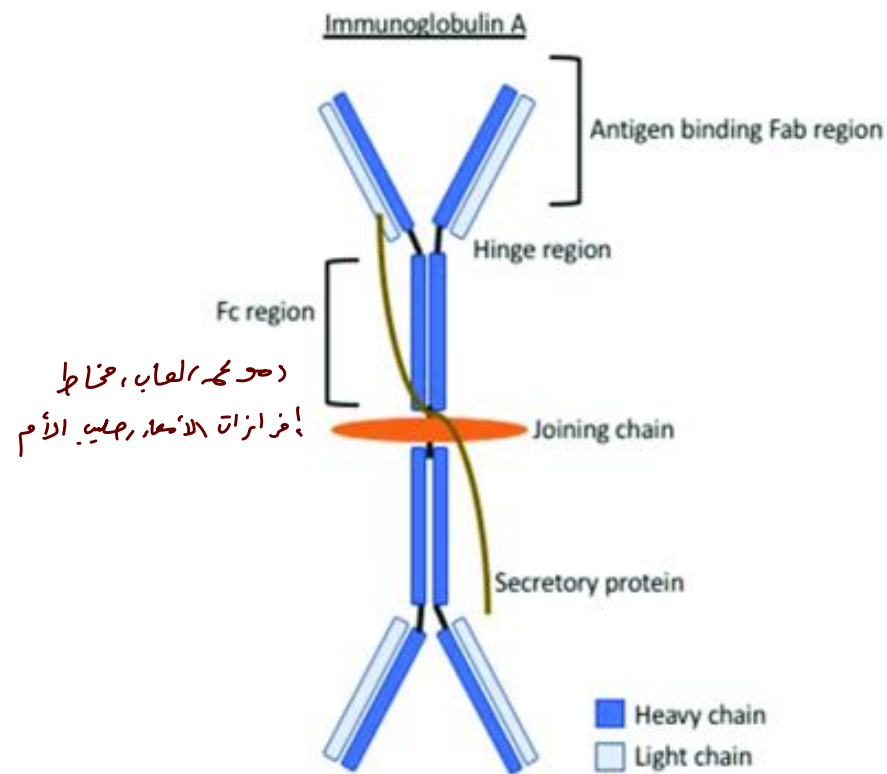
عن معلومة انه ال IgM يظهر اول و ينقص مستواه بعد ما ال B cells تنتج ال IgG
 كين؟ لما يكون ~ ← هاد يعني العدوى نبي به استيها = early stage ↑ IgM ↓ IgG
 حواهل متأخرة من العدوى از حرملة تقاني = latter stage = recovery ← ↓ IgM ↑ IgG
 تنقص عنده صلانة (أصبحت سابقاً از ارضه لقاح) . ← × IgM ↑ IgG

3. IgA

دہرستہ ۲ سے ۶ مواقع ارتباط

- **Structure:** Dimer
- **Percentage serum antibodies:** 10-15%
- **Location:** Secretions (tears, saliva, intestine, milk), blood and lymph.
- **Half-life in serum:** 6 days ✓
- **Complement Fixation:** No ✗
- **Placental Transfer:** No ✗ → حاصل علیہ ام صبیغ
منہ لہ ضہا سے متنا ابتداء الحمل
- **Two subclasses:** IgA1, IgA2
- **Known Functions:**
 - Localized protection of mucosal surfaces.
 - Provides immunity to infant digestive tract.

کے لیے برزخہ انٹیل منہ لہ لہ الام ۲ دہرستہ سے کثیرہ منہ
دیجی GIT منہ الا عشر الاولی منہ عمرہ



4. IgD

- **Structure:** Monomer
- **Percentage serum antibodies:** 0.2% قابل ١٤
- **Location:** B-cell surface, blood, and lymph ← Ig H ع
- **Half-life in serum:** 3 days ✓
- **Complement Fixation:** No ✗
- **Placental Transfer:** No ✗
- **Known Functions:** In serum function is unknown. On B cell surface (signal the B cells to be activated), initiate immune response. خاصين

هو المنو الذي يفرغ لخلايا B عنده تتحول إلى Plasma cells

اللهم انصر

الإسلام

والمسلمين


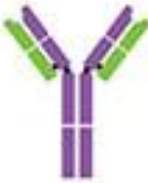
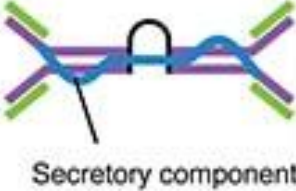
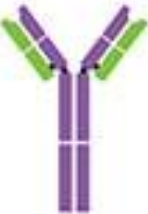
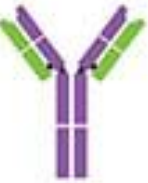
5. IgE

- **Structure:** Monomer ✓
- **Percentage serum antibodies:** 0.002% *صغير الأقل*
- **Location:** Bound to mast cells and basophils throughout body, blood.
- **Half-life in serum:** 2 days ✓
- **Complement Fixation:** No ✗
- **Placental Transfer:** No ✗
- **Known Functions:**
 - ✓ Allergic reactions. ✓
 - ✓ Possibly lysis of worms. ✓

mast cells يرتبطها IgE على
كما يرتبط مع الخلايا
سواء ربيع، مغلو - دقنوز كستامينا

Eosinophils *منافلا*

The Five Immunoglobulin (Ig) Classes

	IgM pentamer	IgG monomer	Secretory IgA dimer	IgE monomer	IgD monomer
					
Heavy chains	μ	γ	α	ϵ	δ
Number of antigen binding sites	10	2	4	2	2
Molecular weight (Daltons)	900,000	150,000	385,000	200,000	180,000
Percentage of total antibody in serum	6%	80%	13%	0.002%	1%
Crosses placenta	no	yes	no	no	no
Fixes complement	yes	yes	no	no	no
Fc binds to		phagocytes		mast cells and basophils	
Function	Main antibody of primary responses, best at fixing complement; the monomer form of IgM serves as the B cell receptor	Main blood antibody of secondary responses, neutralizes toxins, opsonization	Secreted into mucus, tears, saliva, colostrum	Antibody of allergy and antiparasitic activity	B cell receptor

Antibodies Functions

كشفتل ايش ربه عن نقل antibodies انتصهم

- Differentiated plasma cells are crucial players in the humoral immunity response.
- The antibodies they secrete are particularly significant against extracellular pathogens and toxins.
كما به نقل microb دائما الخلية بتبهي خلايا T هي المستولة و لكن بما انه microb نقل في السوائل د ادم في د ليهما الخلية هي الخفا اللؤلؤ.
- Once secreted, antibodies circulate freely and act independently of plasma cells.
هاي الا صباام المضادة خلايا صمد صايم انتاجها من ال plasma من تكونه فاده كشفتل لما لها بده لل plasma
- Sometimes, antibodies can be transferred from one individual to another. For instance, a person who has recently produced a successful immune response against a particular disease agent can donate blood to a non-immune recipient, conferring temporary immunity through antibodies in the donor's blood serum.
في صصوصم هو passive immunity : معناه انه اشخص يحصل على مناعة د حاية جا هزة بده ما بينل صبهارة الماني صبهده ، كيف ؟
- This phenomenon, called passive immunity, also occurs naturally during breastfeeding, which makes breastfed infants highly resistant to infections during the first few months of life.

صكتنا صنا قبل عن antibody ينتقل من الام عبر الحليب
للفرضيع ؟ IgA ، هاه د ميل للطفل صكليا جاهز

Antibodies Functions

- Neutralization: Bind antigen- neutralize toxins, virus particles
التصميم : القدرة على ابطال مفعول ال microb قبل ما يدخل الخلية

دبر هوزي كما شخصه تبسغ لشخصه بدم دني بده

- Opsonization
- Complement activation- IgG,M
- Antibody-Dependent Cell Mediated Cytotoxicity (ADCC)
- Mast cells activation
- Transcytosis- movement across epithelial cells

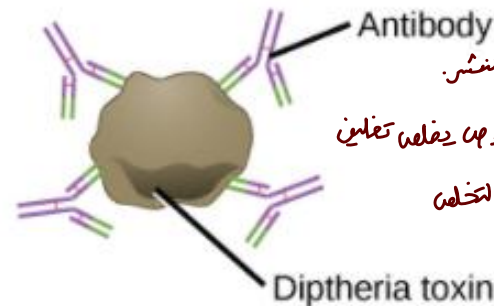
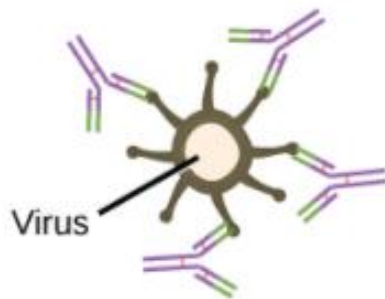
أبسام مضادة حوية ف ارج يصفي عند المستعمل حماية حوزية بس مؤتمة

a. Neutralization

الخطوة الأولى

- The first step in a microbial infection involves attachment of the organism to the outside surface of the human body, either some part of the skin or the mucosal surfaces. *أغلب عدوى الجسم تبدأ بالأسطح زى الجلد، أغشية حنا طيبة، حور، اللعاب، plasma إنه تفرز انبسام معاد- عندها affinity عالية يعني ترتبط بالبقوة في الـ cells الموجودة على سطح microb، فببهم الميكروب مما يمنع الالتصاقه بخللا الجسم فبتوقف العدوى قبل صايبه.*
- High-affinity antibodies that bind to the microbial ligand and prevent the microbe's attachment to human epithelium stop the infection before it starts
- Antibodies thus bind and inactivate foreign antigenic entities directly.
- Antibodies coat extracellular pathogens and neutralize them by blocking key sites on the pathogen that enhance their infectivity, such as receptors that "dock" pathogens on host cells. *الأصباح المضادة تحمل كغلاف يحمي بالميكروب والأجسام العزبية، بالذات نضوية الحواقع إلى سيخنة معها الميكروب نحو موقع هيوبي (زى مستقبلات، لبروتين الحوي في الفيروس). هي ختد انه microb قدرته على إنه يمنع صايبه الوراثية واذلا مستقبل الحوية إلى كانت هدفه من خلايانا.*
- Antibody neutralization** can prevent pathogens from entering and infecting host cells, as opposed to the cytotoxic T-cell-mediated approach of killing cells that are already infected to prevent progression of an established infection. The neutralized antibody-coated pathogens can then be filtered by the spleen and eliminated in urine or feces. *تحديد تبع الجسم المناء يختلف عن T-cells بارته بمنع الميكروب من فعل الحوية من الأساس أيضا كما تغش بالإنها تمنع ويدخل الـ microb داخل الخلية وتستهدفها بـ T-cells وتقتل الخلية المصابة كلها حتى بس microb عنده ما يتكاثر microb داخلها وتنفس.*

(a) Neutralization Antibodies prevent a virus or toxic protein from binding their target.



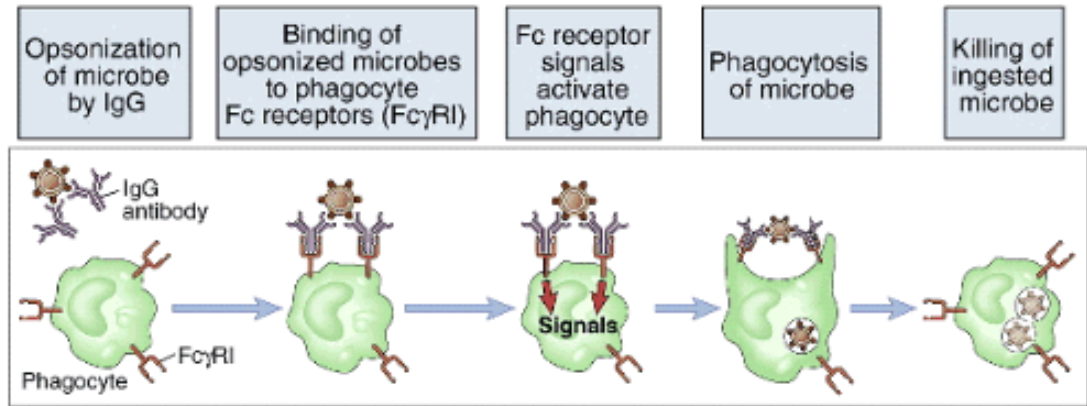
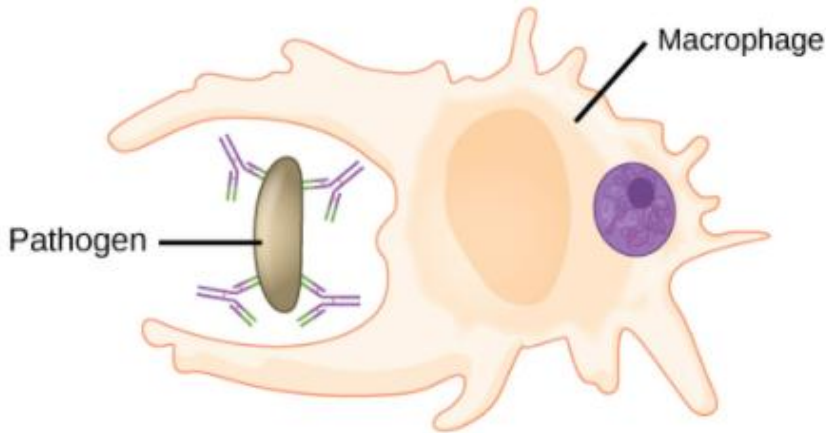
السهم نربح لا يذهب، انه والتحديد تبعه، كما خلاصه يفعله تقالين microb ويصير فامل ما يتحرك ولا يعمل نمر مع سها لتخلصه صته عن هاربه spleen وبعدها للبول أو البراز فالجسم بيهير نظيف تماما منه.

b. Opsonization

يعتبر macrophage من الخلايا التي تتكون من polysaccharide في جسم الإنسان منها خلايا Neutrophils أو macrophages
 يصعب ابتلاعها من قبل الخلايا البلعمية، فتنجذب، وهو يبد (دون وجود الجسم الخلفي) نوعي G₁ و G₂ يعمل جسدي ويرتبط مع هاء، بكتيريا وتتحول من زلقة
 إلى جسم صلب بالبروتينات المناعية

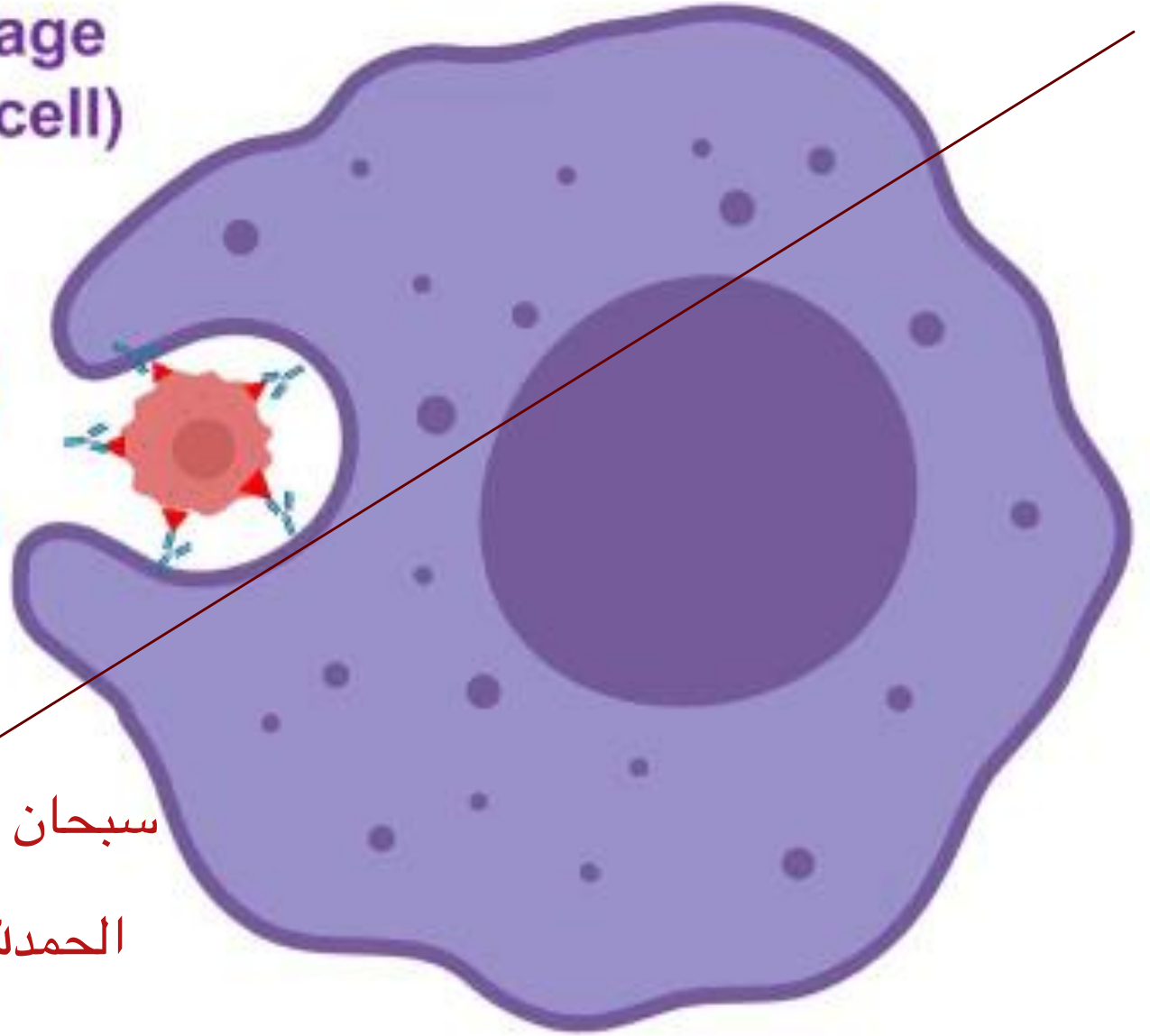
- Antibodies also mark pathogens for destruction by phagocytic cells, such as macrophages or neutrophils, because they are highly attracted to macromolecules complexed with antibodies. Phagocytic enhancement by antibodies is called opsonization. موجود على سطح خلايا البلعمة macrophage مستقبلات اسمها Fc-γ ، ما يتم التعرف مباشرة على البكتيريا
- Many bacteria are coated with polysaccharide → slippery and hard to endocytose بل تنجذب وتعرف على الجزيء الخلفي من G₁ و G₂ التي يرتبطها بالبكتيريا، اسمها Fc-γ ، فيسهل التعرف والتهام البلعمة سهلة.
- But IgG can bind polysaccharide
- Macrophage can specifically bind IgG via Fc-γ receptors

(b) Opsonization A pathogen tagged by antibodies is consumed by a macrophage or neutrophil.



**Macrophage
(immune cell)**

**Antibody-bound
cancer cell
(being engulfed
& digested)**



سبحان الله

الحمد لله

لا إله إلا الله

الله أكبر

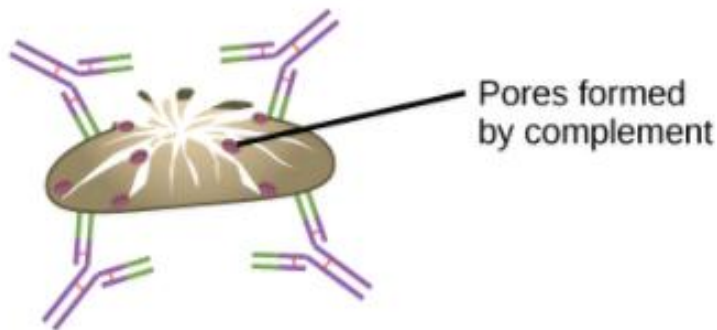
هذا أعتقد وأسرعه الواسع الذي ينتج منها الجسم لتدمير microbe ، حيث إنه تتكون الأجسام المضادة لسلسلة من التفاعلات الكيميائية المتتالية.

c. Complement Activation

- In another process, complement fixation, **IgM and IgG** in serum bind to antigens, providing **docking sites** onto which sequential complement proteins can bind.
- The combination of antibodies and complement enhances opsonization even further, promoting rapid clearing of pathogens.

- 1 • Classical: **IgM or 2 adjacent IgG's** binds to C1Q on bacterial surface results in cascade that can cause bacterial lysis
 جزئين متجاورين
 ترتبط هادي واحد: قبة بيروتين Complement هو موجود على سطح البكتيريا في يحدث Cascade من التفاعلات لتفني سلسلة
 نزي السلاله دراجين) ونشهي الكونجر شقبا في عشاء البكتيريا لان تنفس is hole
- 2 • Alternative: **antibody binding attracts C3B** → phagocytosis and opsonization

(c) Complement activation Antibodies attached to the surface of a pathogen cell activate the complement system.



صعبه تجذب الأجسام المضادة - بروتيينات صغيرة

لتعزيز الاستجابة ، ارتباط antibody - سطح على جذب بروتيينات C_3 على سطح microbe
 دشغله كجانه نسي او كوي يربها . microbe بالخامه البلعيه في بيوتير لوجه بشكل
 مستعمل بعداً عن Cascade .

d. Mast Cell Activation

دالسبب انه مجرد صائم افرازه مباشرة يرتبه

مستقبلات ذات affinity عالية اسمها $Fc - \epsilon$

- IgE exists in serum at **very low concentration** (ng/ml)
- IgE binds to **FC- ϵ receptors** on Mast, Basophil, and Langerhan cells
- Antigen **cross links** bound antibodies \rightarrow degranulation and release of histamine, heparin, proteases, chemotaxins which attracts WBC's
- This induce Phospholipase activity \rightarrow mucus production, sneezing and other allergic symptoms

كله خلصوا انه المسبب للحساسية، لازم يرتبه لا يجوز ان اثنى من انما الاحتجاج درينا فوجدنا واحد

هذا داسه cross-linking، واصلح مع يتم ارسال إشارة له افلا الخلية

وتتفجر الحبيبات الموجودة داخل الخلية كالمسحوق عنانه تفرز مواد كيميائية حوية

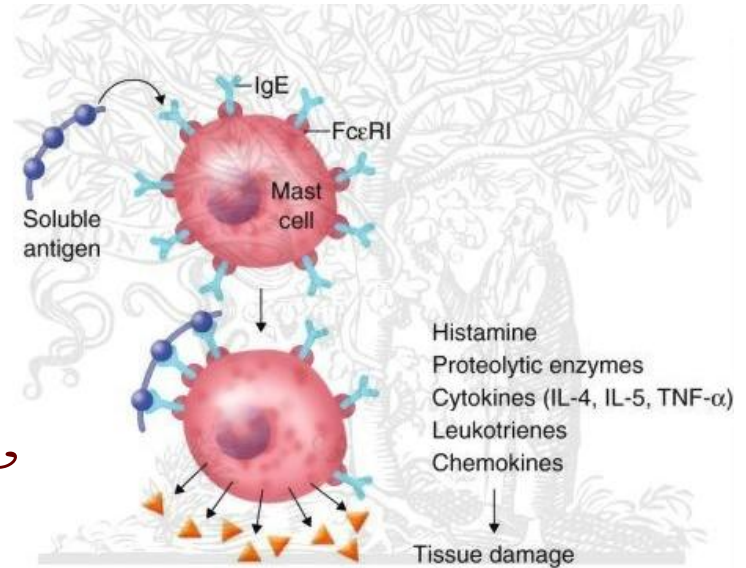
في Histamine و Heparin، ...

وهذا الة تارة فنها لا يتم تنشيطها، انزيم phospholipase داخل الخلية

وينتج منها مواد تؤدي الى زيادة افراز الحفظ وانقباضها

Smooth muscle في الجهاز التنفسي

ويترجمها من اعراضها



هنا يمكنها من قبل إنزيمها رابطة بين الخلية الضامة والخلية المستهدفة.

e. ADCC: Antibody-Dependent Cell Mediated Cytotoxicity

تتجهجيم الالتهاف الكيسرة حركزي البعة ، قبة الالتهاف كما تكسفن كما هو الالتهاف على سطح الخلية الهدف وترتبط معها ، الجزء الاضامر من كما هو يحسك بالخلية الحماية ، اما الخلفى F_c يبرز للخارج كما علامة استغاثة قوية.

- ADCC is an adaptive immune response largely mediated by NK cells through FC- γ R receptor that binds the Fc portion of IgG antibodies triggering the lysis of targeted cells.
- IgG binds target cell (virally infected or tumorigenic)
- Crosslinking of receptors \rightarrow perforin/protease release by NK

في NK عندما مستقبلات متحفزة $F_c - \gamma R$

في بقوت الخلية

ببعضها تفرز NK محتوياتها

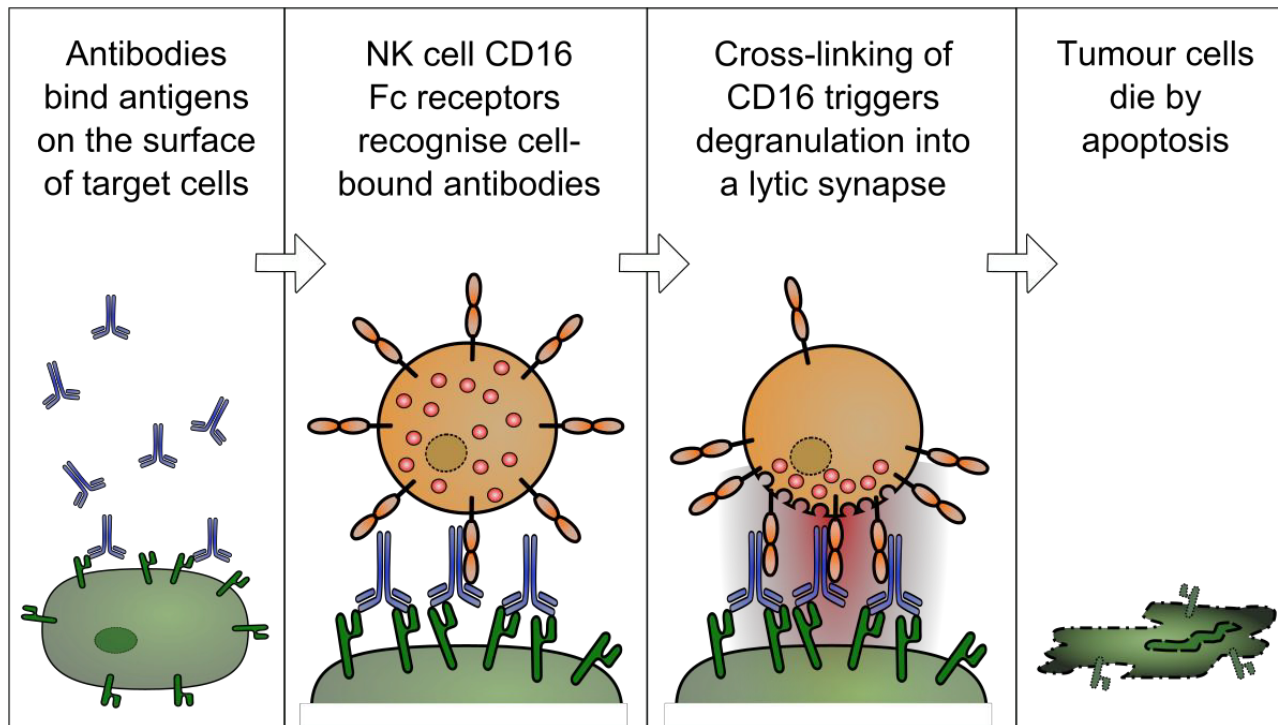
من

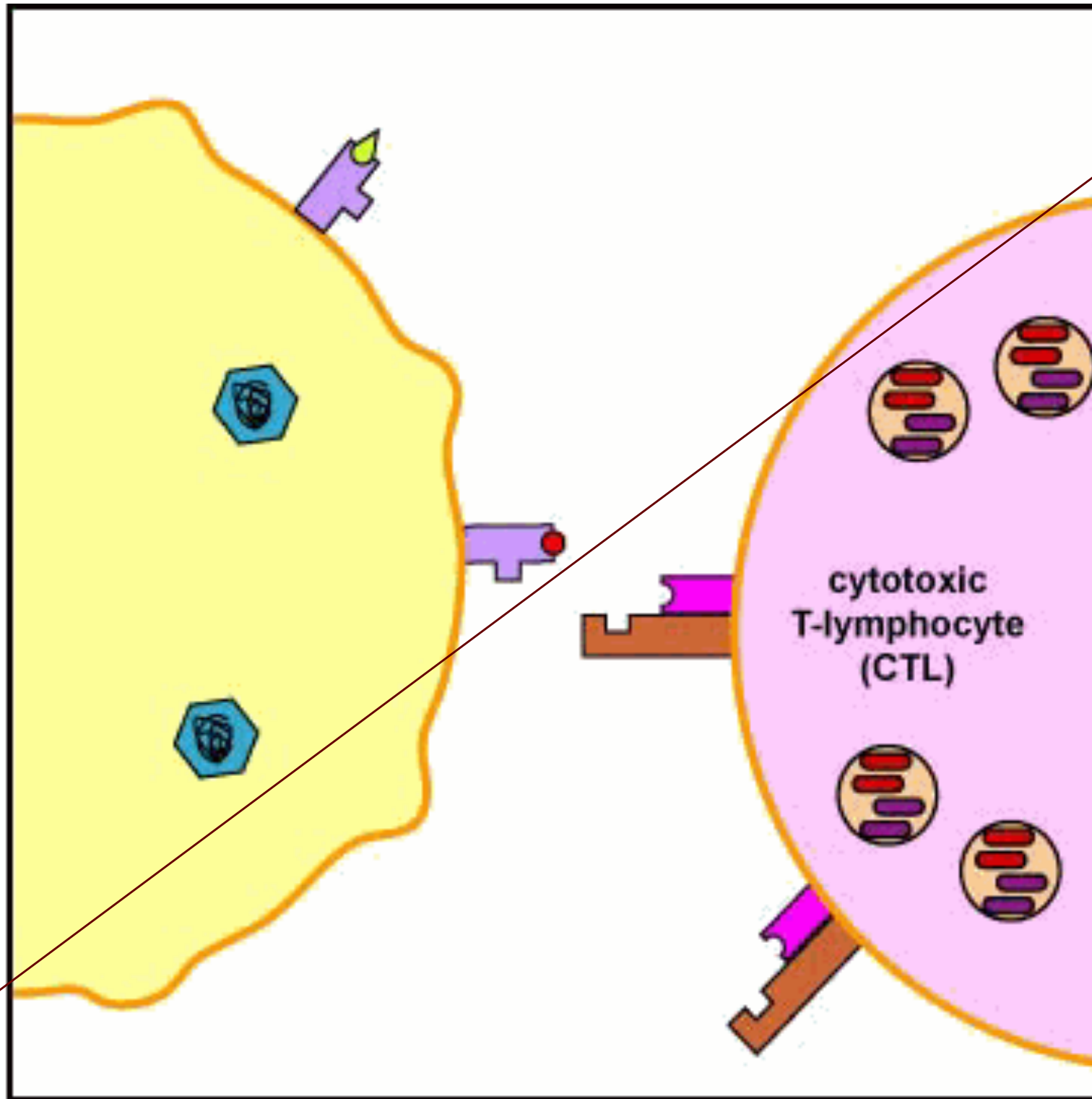
Perforin (بروتين)

بشكل ثقوب في غشاء الخلية الحماية

و إنزيمات تدخلها الثقوب وتحتجبر

الخلية كما Apoptosis





اللهم
اهدني
لأحسن
الأخلاق

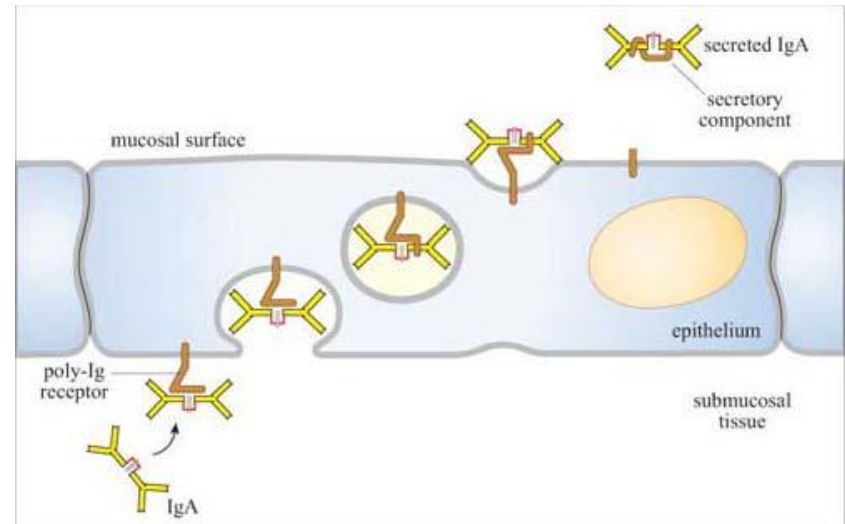
النقل عبر الخلايا

f. Transport/transcytosis

- Transcytosis (also known as cytopempsis)
- It is a type of transcellular transport in which various macromolecules are transported across the interior of a cell. وسيلة يستخدمها الجسم لنقل الجزيئات المذمومة
- Macromolecules are captured in vesicles on one side of the cell, drawn across the cell, and ejected on the other side. بمجرد احتجاز الجزيئات داخل حويصلات على جانب واحد من الخلية
- Examples of macromolecules transported include IgA ② - تحرك الحويصلات عبر cytoplasm
- While transcytosis is most commonly observed in epithelial cells,
- Submucosal lymphoid follicles secretes IgA (trachea, for example).
- Epithelial M cells phagocytose/pinocytose foreign particles in lumen transport; digested antigens into follicle and stimulate antibody production تتمتع به صبي السموكتة للجهاز المناعي لتحفيز إنتاج هذه الأجسام
- Placental transport: active transport of IgG across placenta give protection for baby up to six months الوصيد ↑

IgA : by milk

IgG: by placental



Affinity, Avidity, and Cross reactivity

قوة الارتباط الفردي

الشراصة
القوة الإجمالية

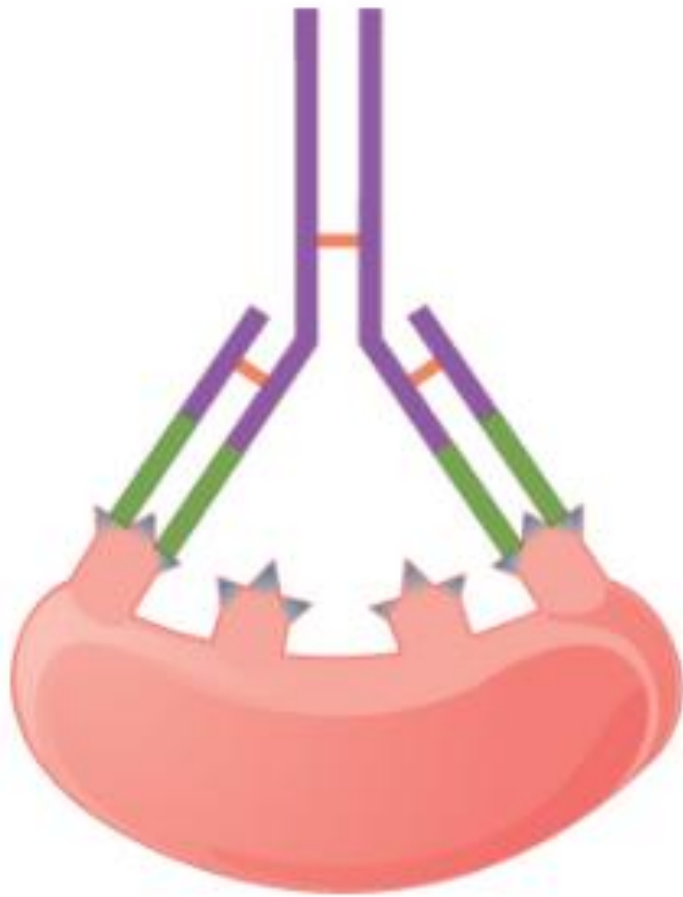
a. Affinity versus Avidity

- Not all antibodies bind with the same strength, specificity, and stability. ✓
- In fact, antibodies exhibit different affinities (attraction) depending on the molecular complementarity between antigen and antibody molecules.
- An antibody with a higher affinity for a particular antigen would bind more strongly and stably.
- It would be expected to present a more challenging defense against the pathogen corresponding to the specific antigen.
- The avidity depends on the number of identical binding sites on the antigen being detected, as well as other physical and chemical factors. *تركز على مجموع قوى الارتباط لكل المواقع المتاحة.*
- Typically, multimeric antibodies, such as pentameric IgM, are classified as having lower affinity than monomeric antibodies, but high avidity. *→ تظهر في بداية العدوى عند الإصابة بها
أهم عيول بأجسام عدو microbes مثل ما قلل نسبة*
- Essentially, the fact that multimeric antibodies can bind many antigens simultaneously balances their slightly-lower-binding strength for each antibody/antigen interaction.

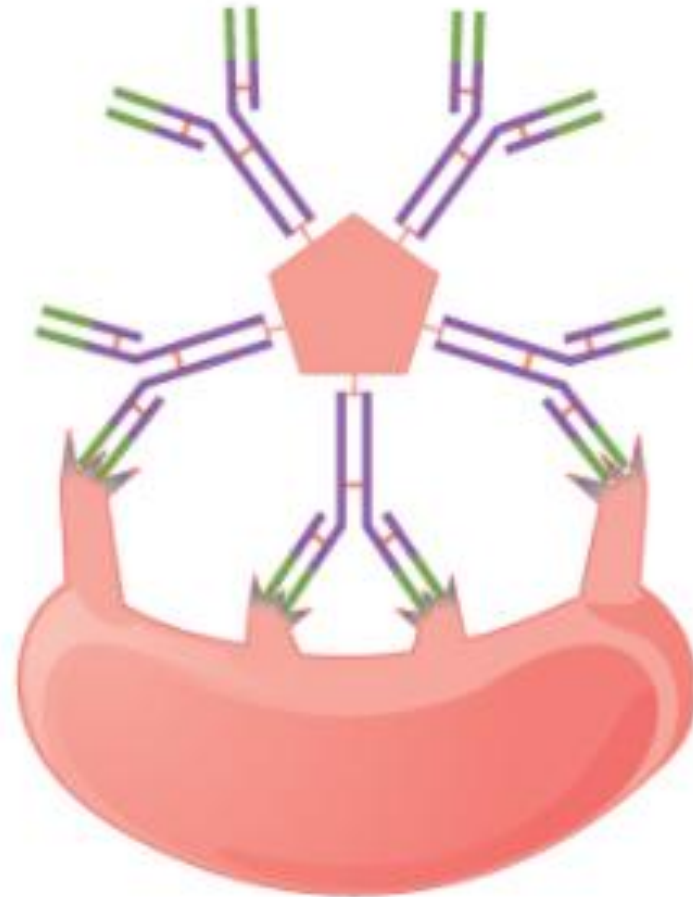
Affinity = قوة الرابط الواحد (Quality).

• Avidity = قوة الارتباط الكلي (Quantity + Quality).

(a) Affinity versus avidity



Affinity refers to the strength of a single antibody–antigen interaction. Each IgG antigen binding site typically has high affinity for its target.



Avidity refers to the strength of all interactions combined. IgM typically has low affinity antigen binding sites, but there are ten of them, so avidity is high.

لا حول ولا
قوة إلا
بالله

Affinity, Avidity, and Cross reactivity

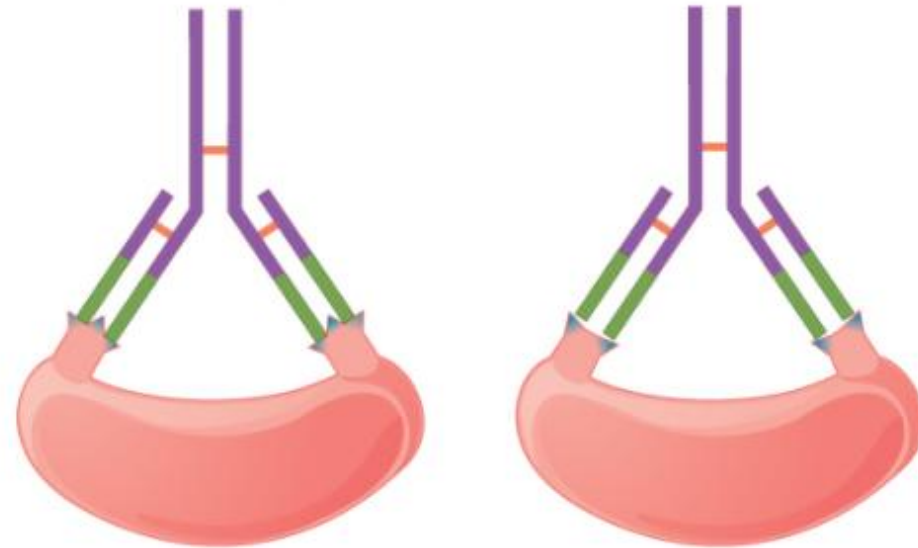
b. Cross reactivity

- Cross reactivity occurs when an antibody binds not to the antigen that elicited its synthesis and secretion, but to a different antigen. (Epitope) *Antigen بتعرف على جود مضربنا microb منى على كامل (Epitope) كاذب*
- Because an epitope corresponds to such a small region (the surface area of about four to six amino acids), it is possible for different macromolecules to exhibit the same molecular identities and orientations over short regions.

اظا الجا نبر الاز جاي :

- Cross reactivity can be **beneficial** if an individual develops immunity to several related pathogens despite having been exposed to or vaccinated against only one of them.
- *الجانبا السيو* Conversely, antibodies raised against pathogenic molecular components that resemble self molecules may incorrectly mark host cells for destruction, causing autoimmune damage. *انه تنصر فلا بال الجسم السمي بول microb*

(b) Cross reactivity



An antibody may react with two different epitopes.

Artificial Antibodies

- Antibodies made artificially

- Two types:

1. Polyclonal Ab: *ضدّيات أجسام معنوية تنزجها لآلة مختلفة من plasm cells*

- A mixture Ab with different specificities and affinities
- Generate in a **natural response or artificial immunization**

2. Monoclonal Ab: *هي أجسام ضلدة متطابقة خاصة تنتجها لآلة Clone من الخلايا*

- Ab produced by single clone (or one hybridomas clone) and having a single specificity

اللهم اغفر لي ولوالدي وللمسلمين

والمسلمات والمؤمنين والمؤمنات الأحياء

والأموات

M Abs

Monoclonal Ab Applications

• Diagnostic Tests

يمكنها اكتشاف جزيئات تركيزها ج¹ منييل نزي اختيار المحل وهورونه hCG

- mAbs are capable to detect tiny amounts (pg/mL) of molecules
- Ex. Pregnancy hormones

• Diagnostic Imaging

لتحدي حكامه الادراوم عن هاريه يود صنع (I-131)

- mAbs that recognize tumor antigens are radiolabeled with iodine I-131

عن هاريه بانها كما نحقنا المريضا، بتروج m Abs تلتهم بسمها تتبع الورم

• Immunotoxins

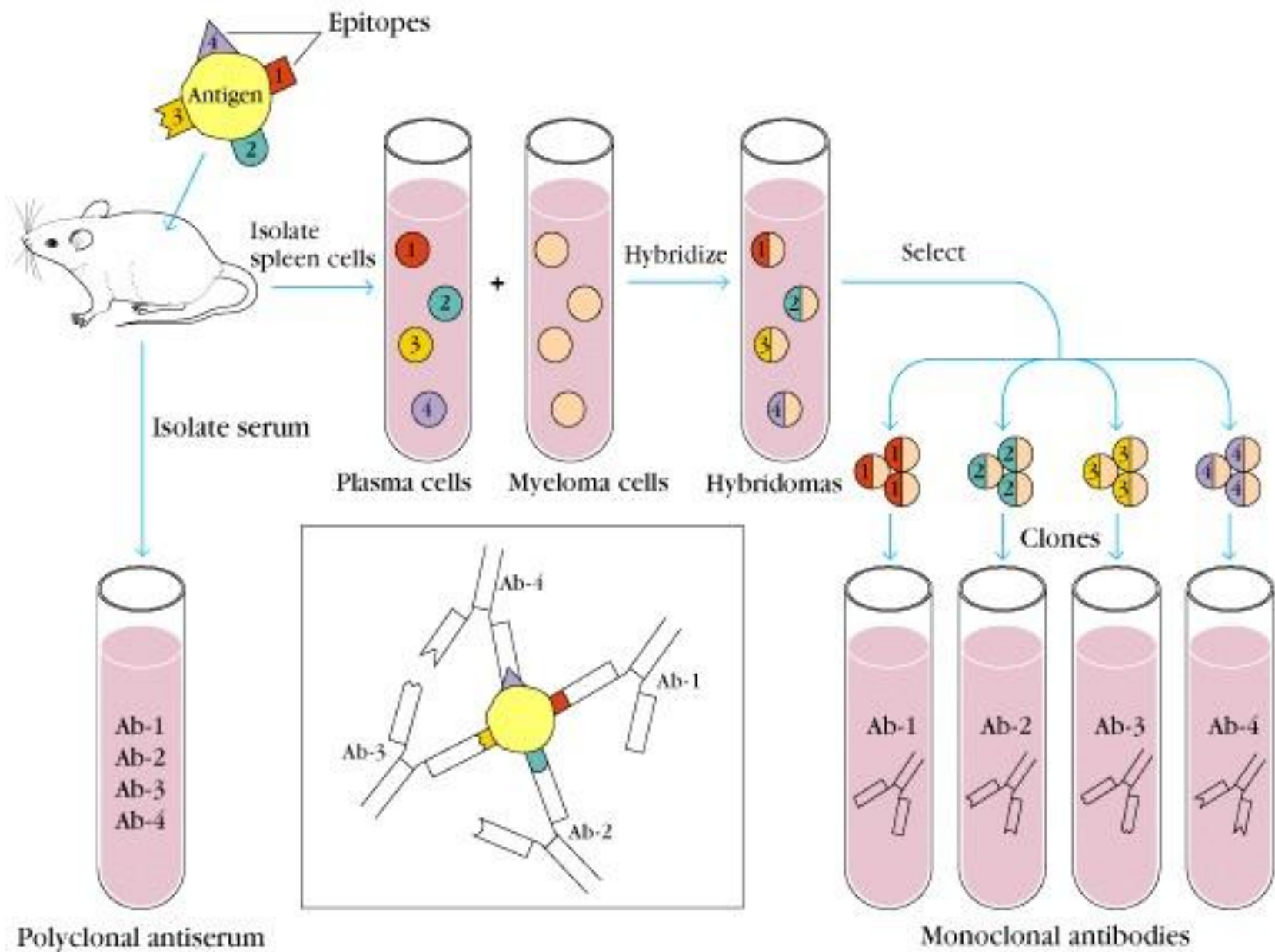
- mAbs conjugated with toxins

ربها مع سم حوي كما يوصل الجسم المضاد للسم للزيادة السرطانية فتوادونه

• mAbs to Clear Pathogens

تنظيف الجسم من m:abs اي بتحل مرض

• mAbs for treatment (thrombotic diseases, cancer..)



Artificial antibodies

POLYCLONAL.

Derived from different B Lymphocytes cell lines

Batch to Batch variation affecting Ab reactivity & titre

NOT Powerful tools for clinical diagnostic tests

MONOCLONAL.

Derived from a single B cell clone

mAb offer Reproducible, Predictable & Potentially inexhaustible supply of Ab with exquisite specificity

Enable the development of secure immunoassay systems.

KEY TAKEAWAYS

- **Key Points**

- Antibodies are produced by plasma cells, but, once secreted, can act independently against extracellular pathogen and toxins.
- Antibodies bind to specific antigens on pathogens; this binding can inhibit pathogen infectivity by blocking key extracellular sites, such as receptors involved in host cell entry.
- Antibodies can also induce the innate immune response to destroy a pathogen, by activating phagocytes such as macrophages or neutrophils, which are attracted to antibody-bound cells.
- Affinity describes how strongly a single antibody binds a given antigen, while avidity describes the binding of a multimeric antibody to multiple antigens.
- A multimeric antibody may have individual arms with low affinity, but have high overall avidity due to synergistic effects between binding sites.
- Cross reactivity occurs when an antibody binds to a different-but-similar antigen than the one for which it was raised; this can increase pathogen resistance or result in an autoimmune reaction.

- **Key Terms**

- **Avidity:** the measure of the synergism of the strength individual interactions between proteins
- **Affinity:** the attraction between an antibody and an antigen

The measurement of antibodies specific to COVID-19

- The body responds to a viral infection immediately with a non-specific innate response in which macrophages, neutrophils, and dendritic cells slow the progress of virus and may even prevent it from causing symptoms.
- This non-specific response is followed by an adaptive response where the body makes antibodies that specifically bind to the virus. These antibodies are proteins called immunoglobulins.
- The body also makes T-cells that recognize and eliminate other cells infected with the virus. This is called cellular immunity.
- This combined adaptive response may clear the virus from the body, and if the response is strong enough, may prevent progression to severe illness or re-infection by the same virus (This process is often measured by the presence of antibodies in blood).

The measurement of antibodies specific to COVID-19

- WHO continues to review the evidence on antibody responses to SARS-CoV-2 infection. Most of these studies show that people who have recovered from infection have antibodies to the virus.
- However, some of these people have very low levels of neutralizing antibodies in their blood, suggesting that cellular immunity may also be critical for recovery.
- Laboratory tests that detect antibodies to SARS-CoV-2 in people, including rapid immunodiagnostic tests, need further validation to determine their accuracy and reliability.
- Inaccurate immunodiagnostic tests may falsely categorize people in two ways:
 - The first is that they may falsely label people who have been infected as negative.
 - The second is that people who have not been infected are falsely labelled as positive.
 - These tests also need to accurately distinguish between past infections from SARS-CoV-2 and those caused by the known set of six human coronaviruses. Four of these viruses cause the common cold and circulate widely. The remaining two are the viruses that cause Middle East Respiratory Syndrome and Severe Acute Respiratory Syndrome.
 - People infected by any one of these viruses may produce antibodies that cross-react with antibodies produced in response to infection with SARS-CoV-2.

Successful transfer of anti–SARS-CoV-2 immunity using convalescent plasma in an MM patient with hypogammaglobulinemia and COVID-19

- EXCEPTIONAL CASE REPORT/ OCTOBER 8, 2020

- **Key Points**

- A severely immunocompromised patient with MM and COVID19 who received a convalescent plasma product showed SARS-CoV-2 clearance.
- The convalescent plasma showed humoral immunity against all structural SARS-CoV-2 proteins, which was successfully transferred to the patient.
- <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/4/19/4864/464130/Successful-transfer-of-anti-SARS-CoV-2-immunity>