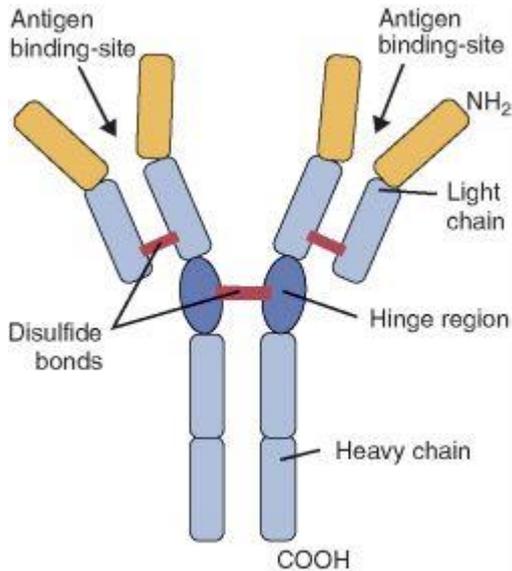


Immunoglobulin ,Antibodies



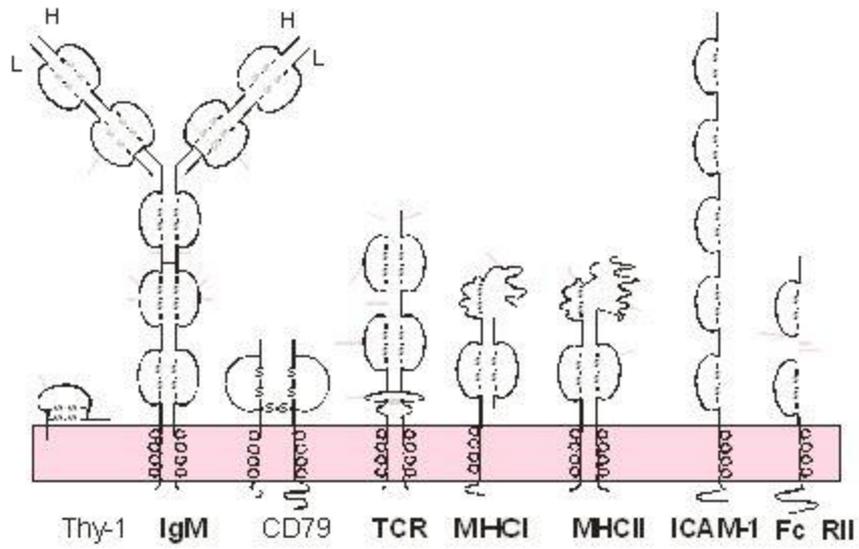
- الانتاج Production
- التعريف Definition
- البنية Structure

- الأنماط والخصائص Types ,Characteristics
- التنوع Diversity
- الوظيفة Fonction

Antibodies

- تعتبر الأضداد أعضاء في العائلة الكبرى للغلوبولينات المناعية
:immunoglobulin supergene family
- يتألف كل من أفراد هذه العائلة من واحد أو أكثر من بنية تسمى
المجال **immunoglobulin domains**.
- ومن افراد هذه العائلة بالاضافة للأضداد عدد متنوع من جزيئات
التعرف والالتصاق والربط .

MEMBERS OF THE IMMUNOGLOBULIN SUPERGENE FAMILY



MOLECULES CONTAINING ONE OR MORE Ig DOMAIN(S)

V or C domain related

FUNCTION

RECOGNITION

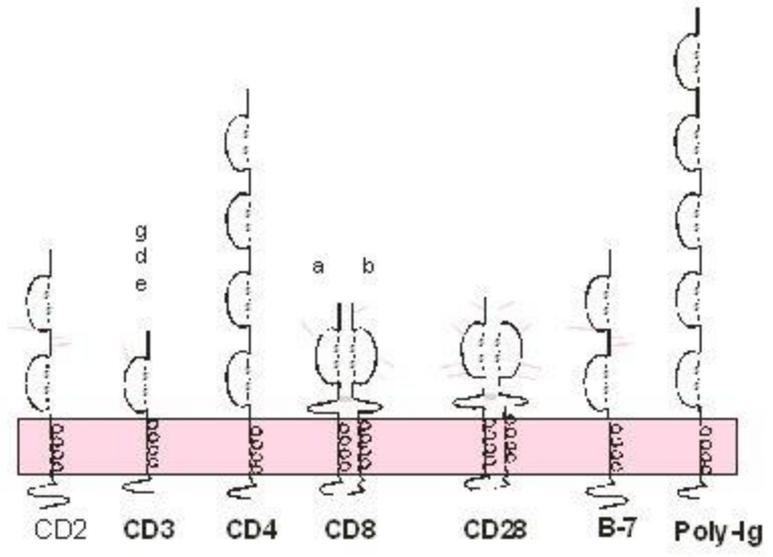
Ig, TCR, MHC-I, MHC-II

ADHESION

ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1, NCAM

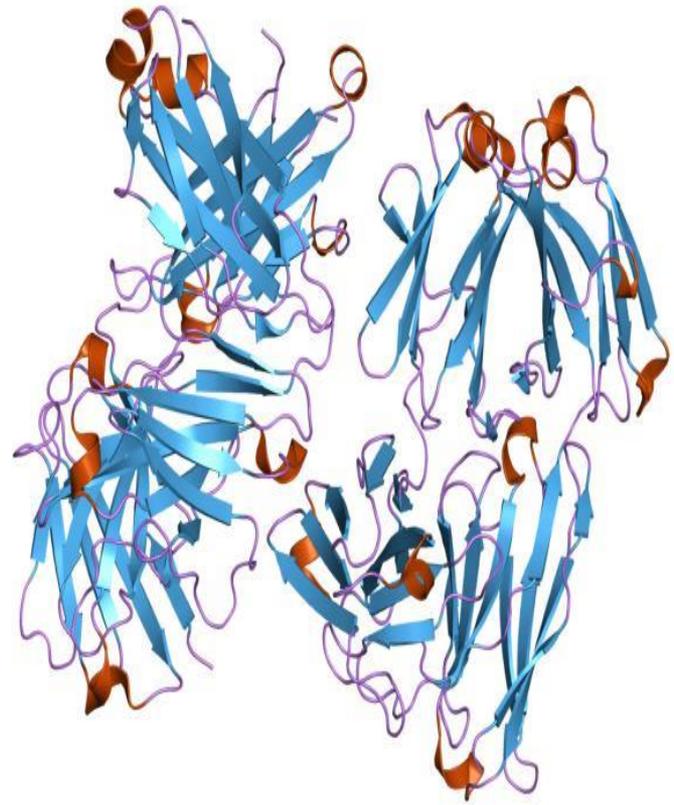
BINDING

CD4, CD8, CD28, B7, IL-1RI, PDGFR, Fc γ RII, poly-IgR

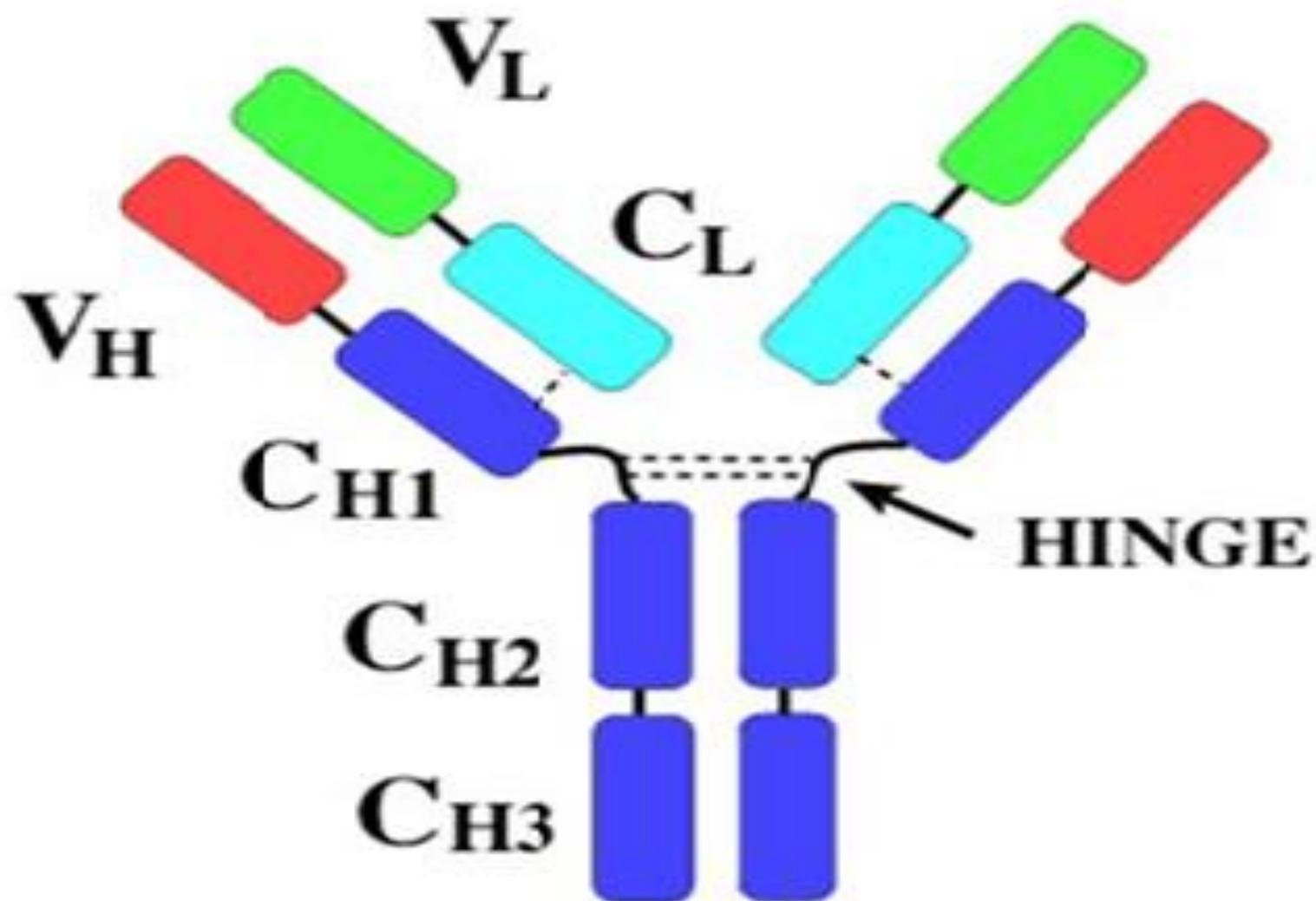


Antibodies

The **immunoglobulin domain** is a type of [protein domain](#) that consists of a 2-layer sandwich of 7-9 antiparallel [\$\beta\$ -strands](#) arranged in two [\$\beta\$ -sheets](#) with a [Greek key](#) topology,^{[1][2]} consisting of about 125 amino acids

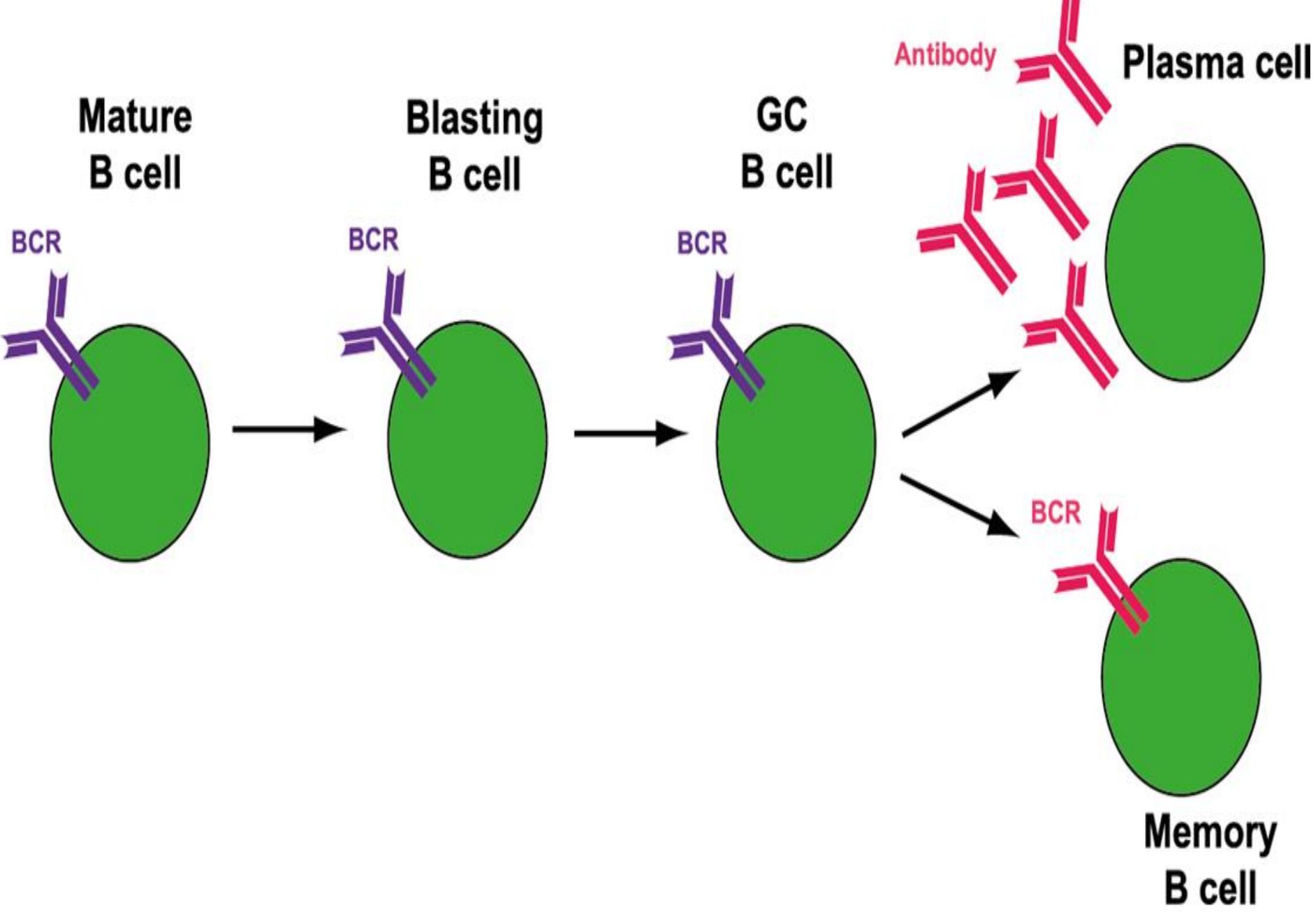


ANTIBODY DOMAIN STRUCTURE



الغلوبولينات المناعية الانتاج

- تمتلك اللمفاويات B على سطحها جزيئات من المستقبلات التي تنتمي الى الغلوبولينات المناعية BCR .
- تعمل هذه الجزيئات كمستقبلات لمستضدات نوعية .
- تتفعل هذه الخلايا لتتقسم وتشكل نسيطة CLONE
- تتميز اللمفاوية B الى خلية بلاسمية تفرز **الاضداد او الغلوبولينات المناعية** التي تعتبر الشكل الذواب لمستقبلاتها الضدية .
- تتميز بعض اللمفاويات المفعلة الى خلايا ذاكرة مناعية
- تتكاثر هذه الخلايا الذاكره عند التعرض الثاني للمستضد .



الغلوبولينات المناعية immunoglobulin (الأضداد)

إذا سنتحدث الآن عن بنية الغلوبولينات المناعية المفترزة من الخلايا البائية (الأضداد) ثم نتحدث عن الفروقات مع الأضداد على سطح الخلية.

الغلوبولينات المناعية التعريف

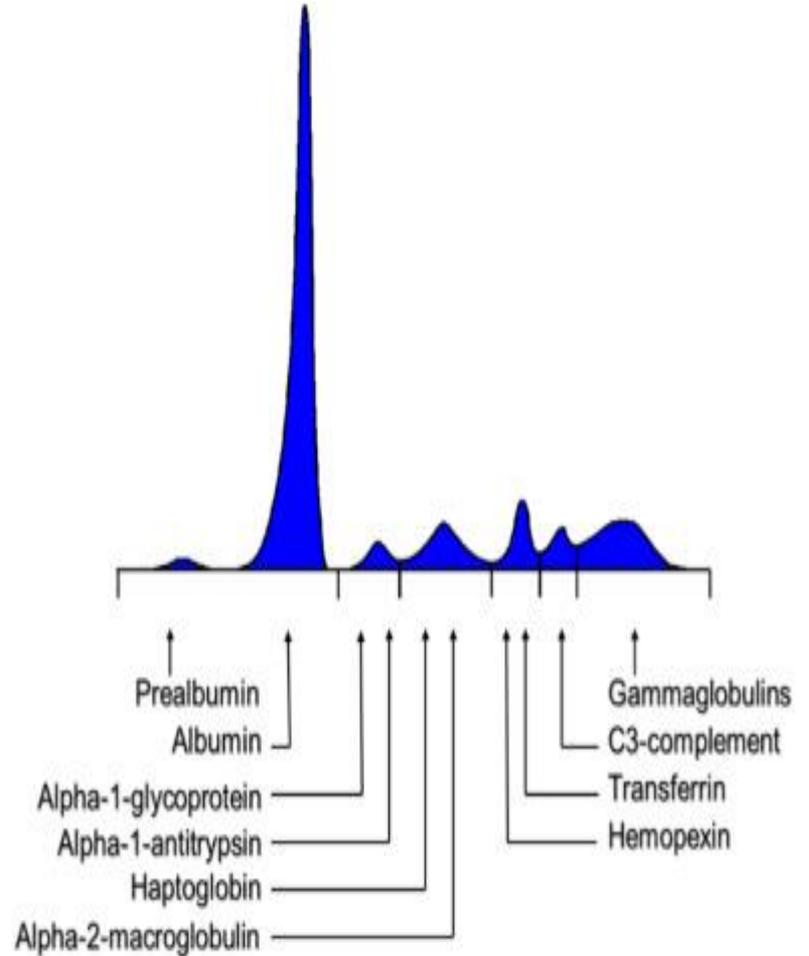
الأضداد antibody او الغلوبولينات المناعية .

هي بروتينات سكرية تتواجد في المصل والسوائل البيولوجية (الدمع و المخاط والحليب) تنتج من الخلايا البلاسمية الناتجة عن تفعيل اللمفاويات البائية . وهي بمثابة الشكل الافرازي لمستقبلات المستضد البائية .

تملك القدرة على الارتباط بالمستضد الذي أدى الى نشوئها . وذلك بصفة نوعية

الغلوبولينات المناعية (الاضداد) immunoglobulin

- عند إجراء الرحلان الكهربائي electrophoresis للبلازما تتوضع هذه الأضداد في الجزء غاما .



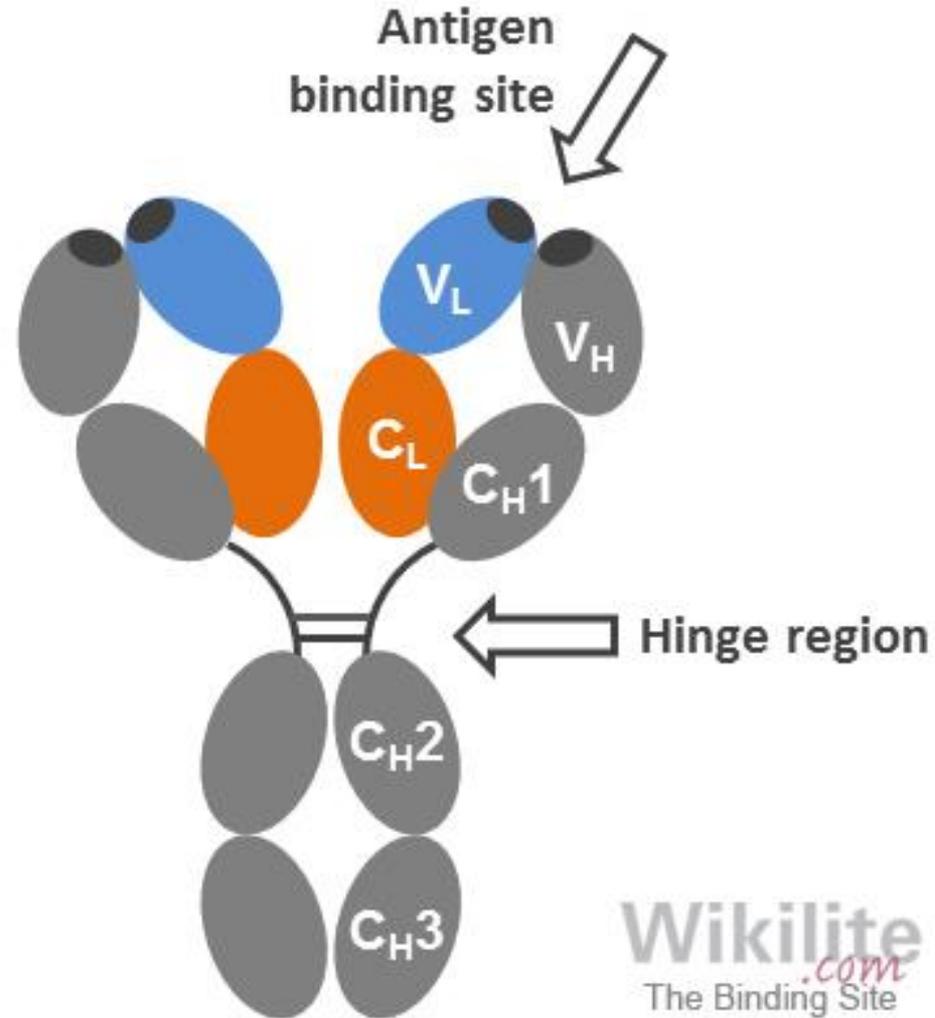
الغلوبولينات المناعية البنية structure

- تتألف جزيئة الغلوبولين المناعي المفرز من اربعة سلاسل عديدة الببتيد كل سلسلتين منها متناظرتان:
- تشكل هذه السلاسل مايسمى احادي القسيم MONOMER:

سلسلتان ثقيلتان H

سلسلتان خفيفتان L

- ترتبط هذه السلاسل فيما بينها بجسور ثنائية الكبريت .
- وكل سلسلة لها منطقة ثابتة C ومنطقة متغيرة V



الغلوبولينات المناعية immunoglobulin (الاضداد)

• السلاسل الخفيفة L لها نمطان :

كابا κ

لامدا λ

• السلاسل الثقيلة H لها 5 أنماط:

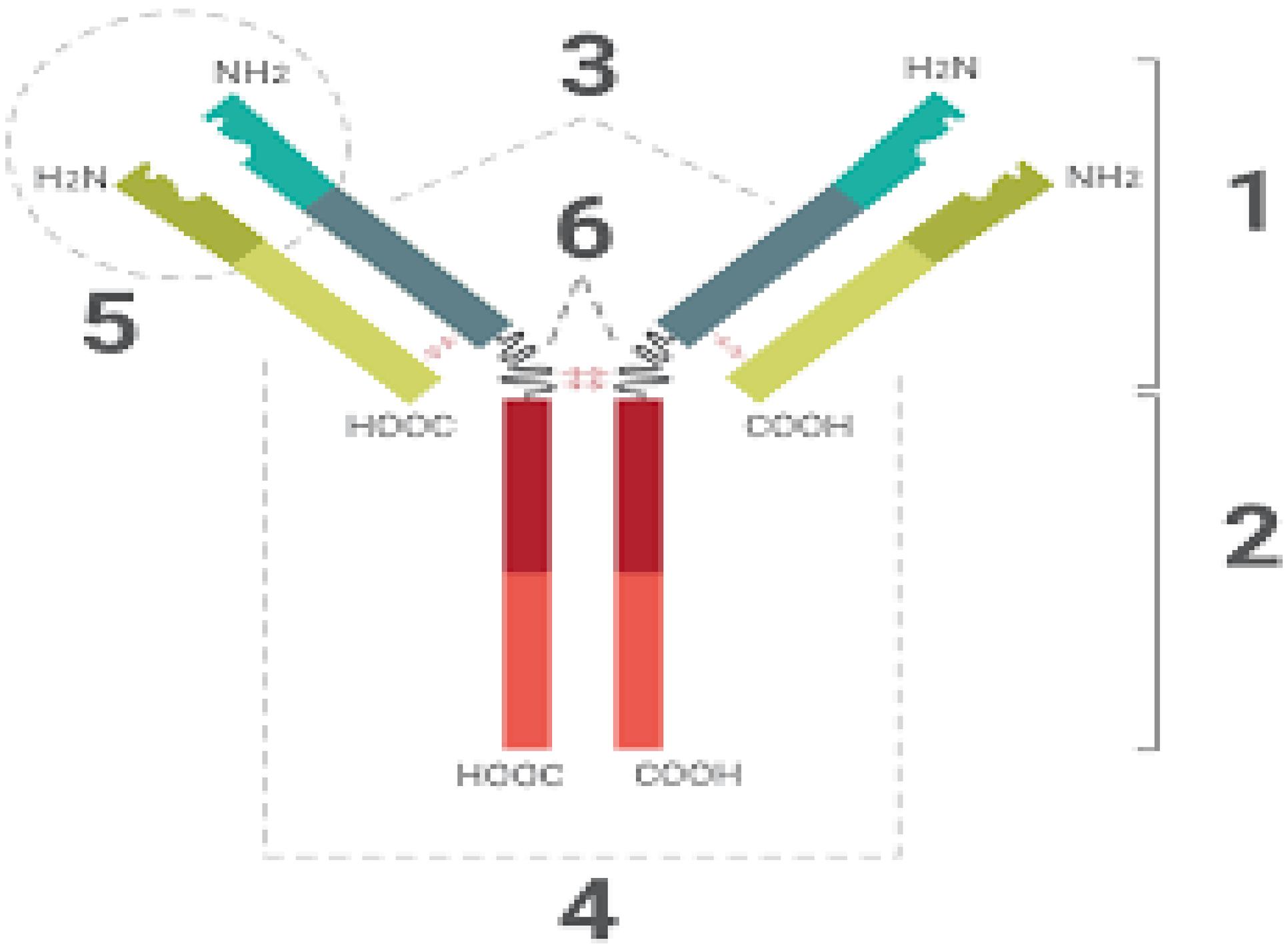
μ α ϵ δ γ .

يحدد نمط السلسلة الثقيلة نمط الغلوبولين المناعي حيث توجد 5 اصناف (انماط) رئيسية

isotypes

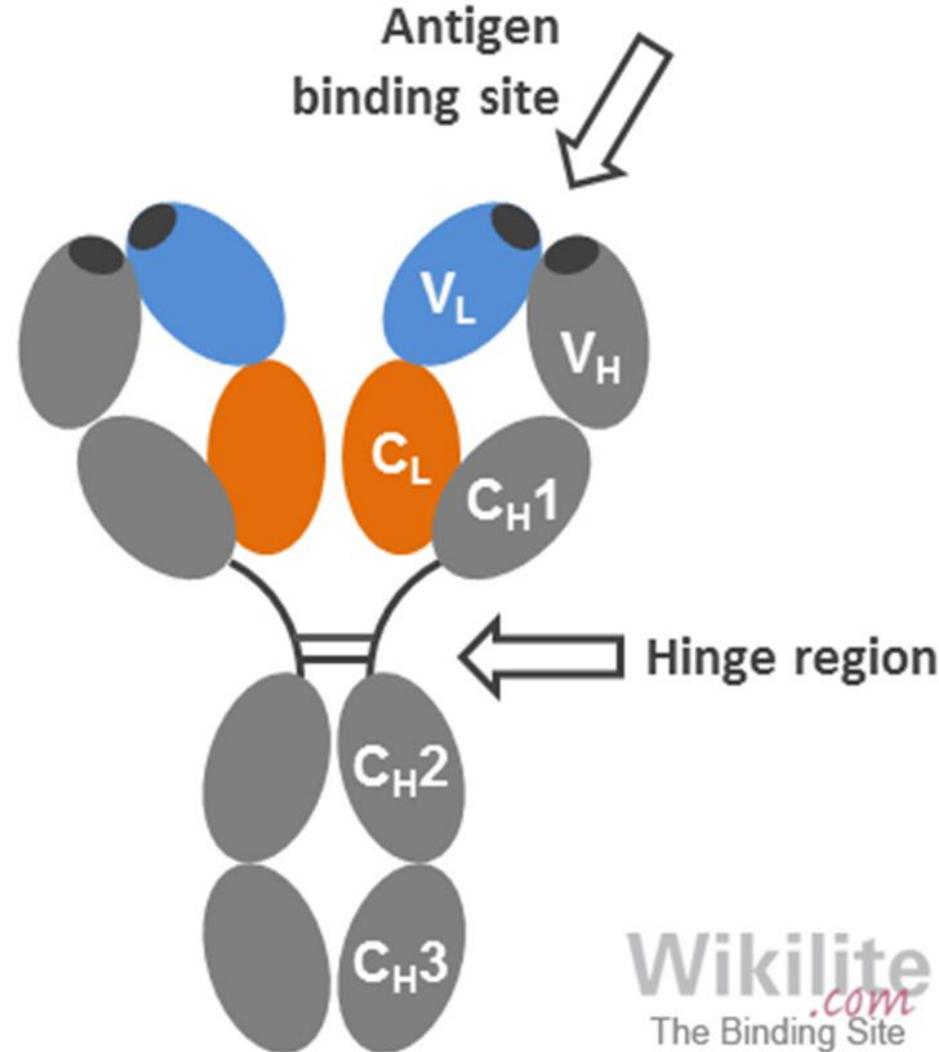
هي

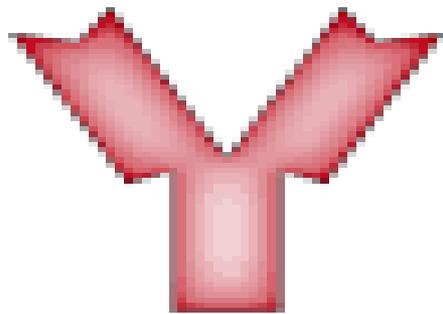
IgA, IgM, IgG , IgE, IgD



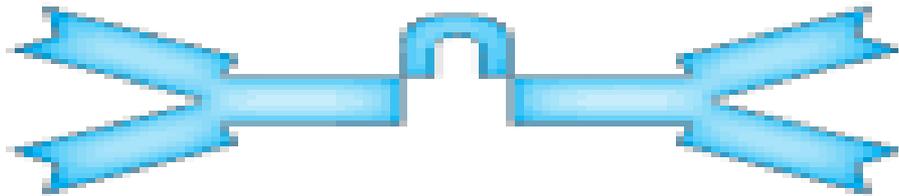
الغلوبولينات المناعية immunoglobulin (الاضداد)

- تتوضع السلاسل في كل جزيئة بشكل متناظر حيث تحوي سلسلتين ثقيلتين ومتماثلتين وسلسلتين خفيفتين متماثلتين .
- وبذلك يتكون الغلوبولين من عدد من وحدات القسيم monomer المتناظرة والمتماثلة في سلاسلها.
- هذا العدد هو 1 في IgG , IgE , IgD و IgM الغشائي.
- 2,3,4 في ال IgA الثنائي أو العديد ويسمى جزيئى مكوثر polymers .
- 5 في ال IgM البلاسمي.
- تحوي الجزيئات المكوثره على سلاسل اتصال تدعى **J**
- تؤمن ارتباط الاطراف **C** النهائية للسلاسل الثقيلة .

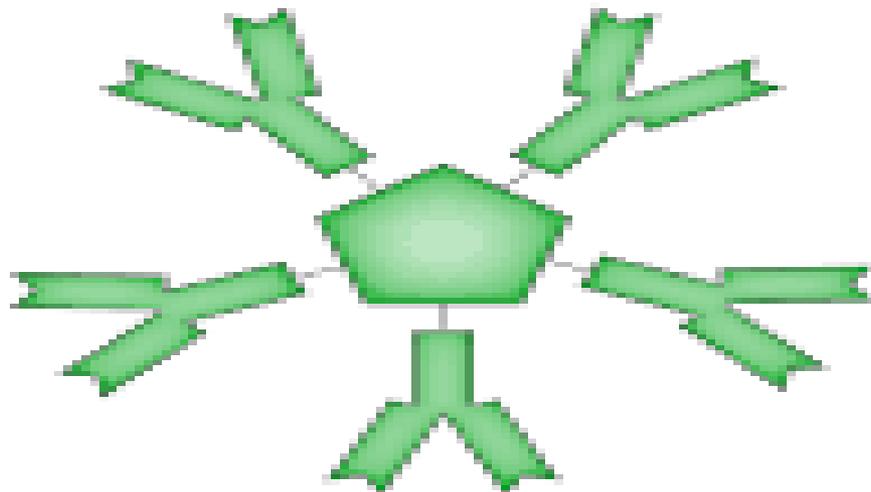




Monomer
IgD, IgE, IgG



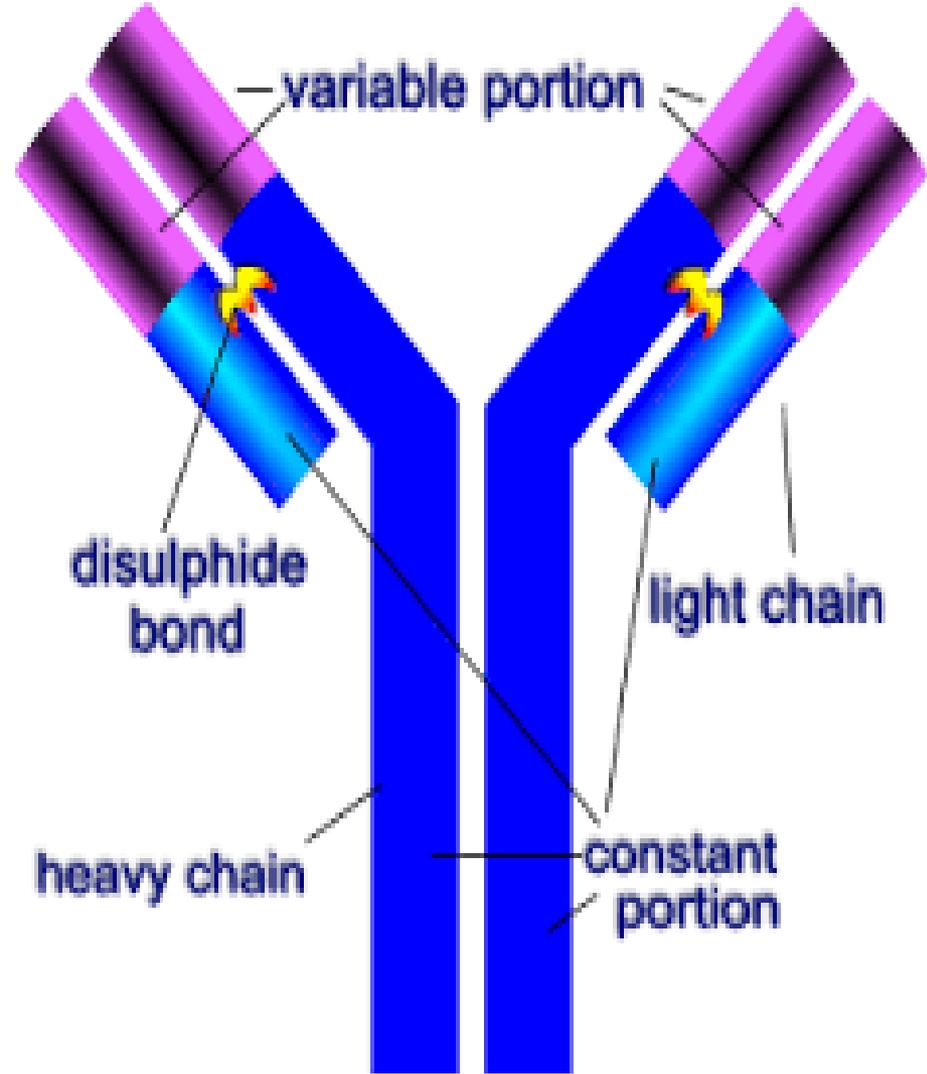
Dimer
IgA



Pentamer
IgM

الغلوبولينات المناعية immunoglobulin (الاضداد)

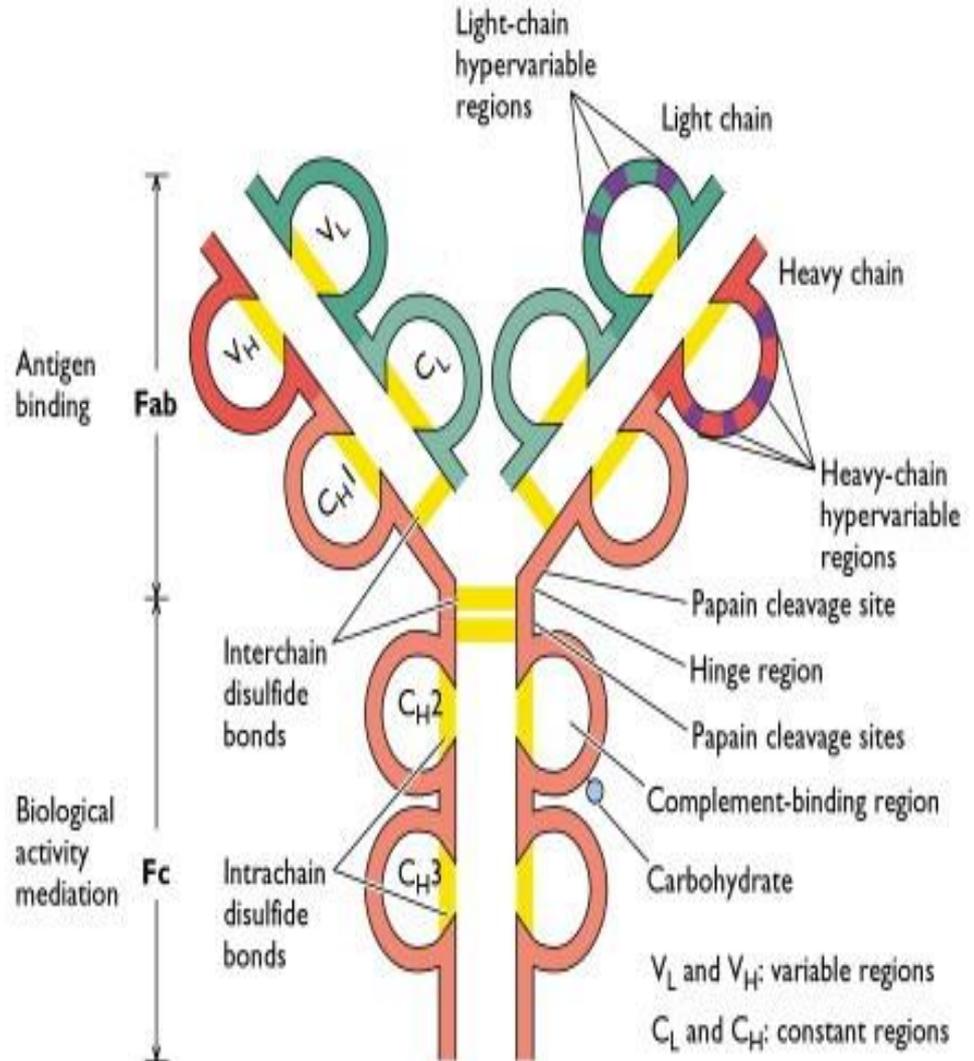
- تقسم كل سلسلة خفيفة الى جزئين
 - جزء ثابت C
 - جزء متغير V
- في السلسلة الخفيفة يتألف كل من الجزئين المتغير والثابت من مجال DOMAIN واحد
- ونقول $v\lambda$ او $v\kappa$
- $c\lambda$ او $c\kappa$



الغلوبولينات المناعية immunoglobulin (الاضداد)

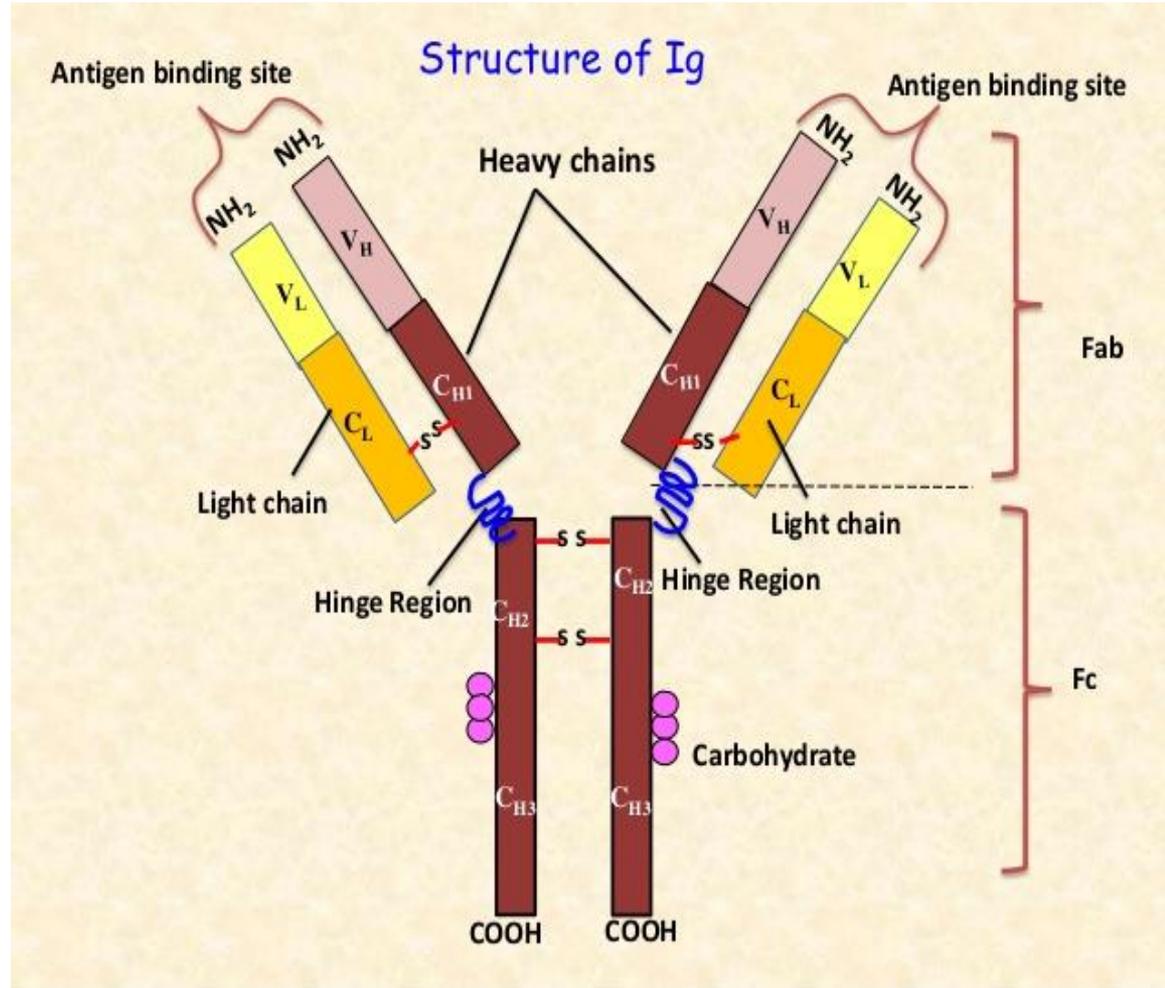
وكذلك تتألف كل سلسلة ثقيلة من
مجال نهائي متغير واحد HV
ولكن من 3 IgA,G,D او 4
IgM,IgEمجالات ثابتة CH.

- وبذلك تقسم كل جزيئة غلوبولين مناعي بسلسلتيهما الى جزئين ثابت يسمى FC ومتغير Fab.
- يمثل المصطلح Fab الشدفة التي ترتبط بالمستضد antigen binding. بينما FC هي الجزء المتبلور cristallisable.



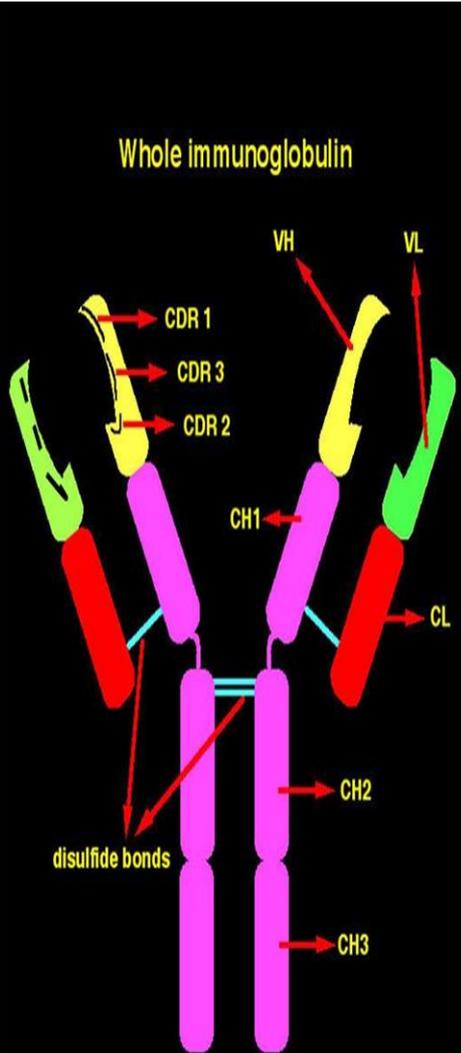
الغلوبولينات المناعية immunoglobulin (الاضداد)

نميز على الضد منطقة
مفصلية تسمى hinge
region متصل بين
المجالين الثابتين
CH1,CH2 تؤمن مرونة
جزيئة الضد الذي تتحرك
ذراعاه في الفراغ للتأقلم
مع المستضد.



الغلوبولينات المناعية immunoglobulin (الاضداد)

- Complementarity
Determining
Regions(CDRs),
also called
hypervariable
region



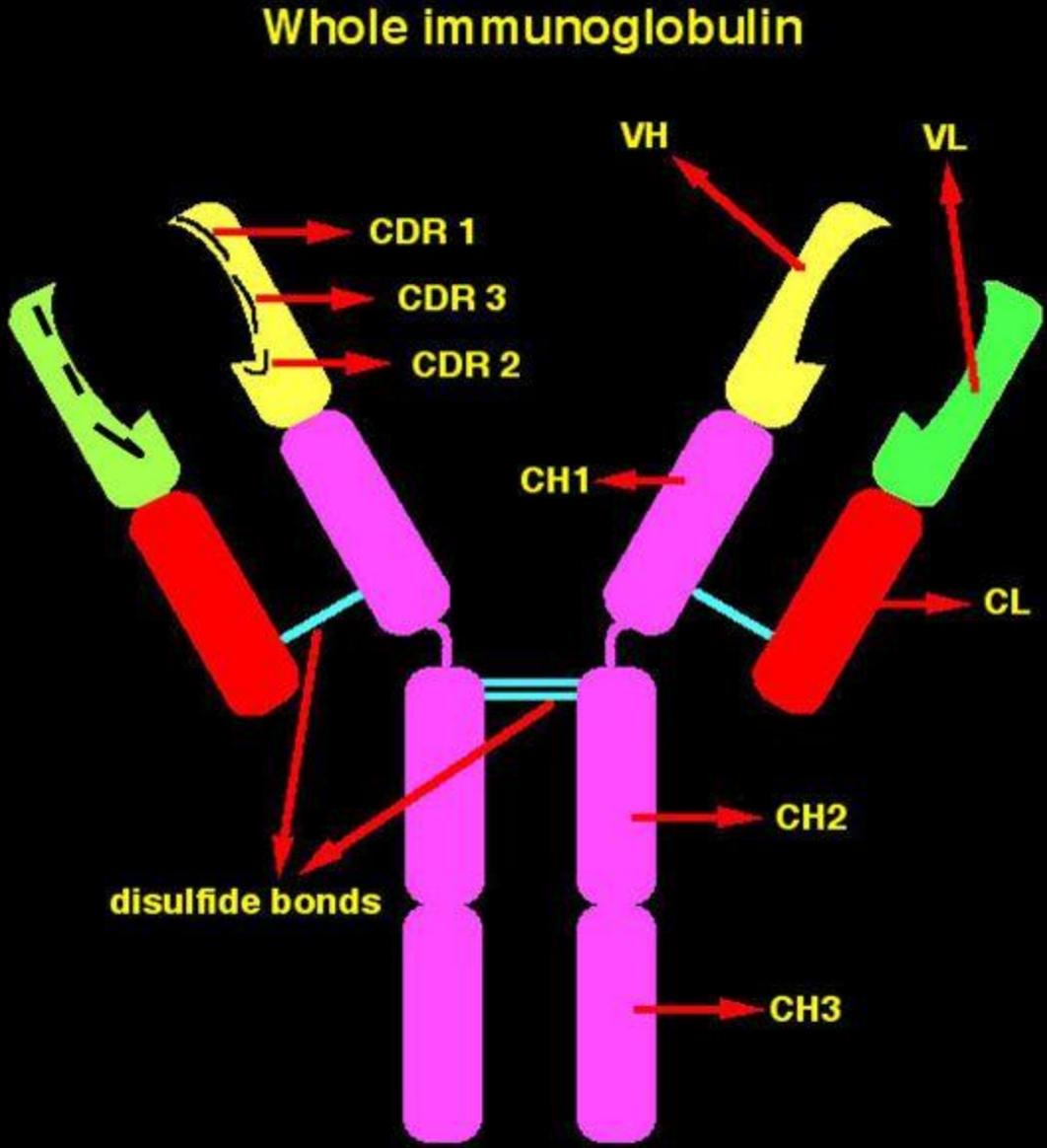
- المنطقة الثابتة تحدد النمط الخيفي **allotype**
أي أن هنالك اختلافات جينية في genetics في
المنطقة الثابتة بين أعضاء نفس النوع
.species

- توجد في المنطقة المتغيرة مناطق مفرطة
التغير **hypervariable regions** وتسمى
أيضاً **CDRs**.

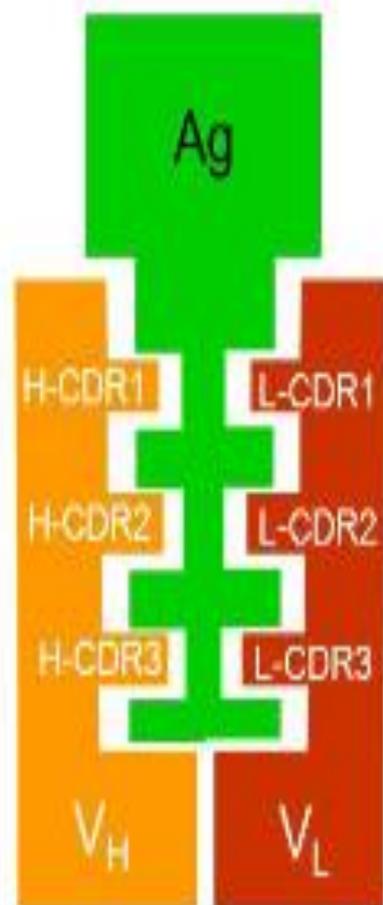
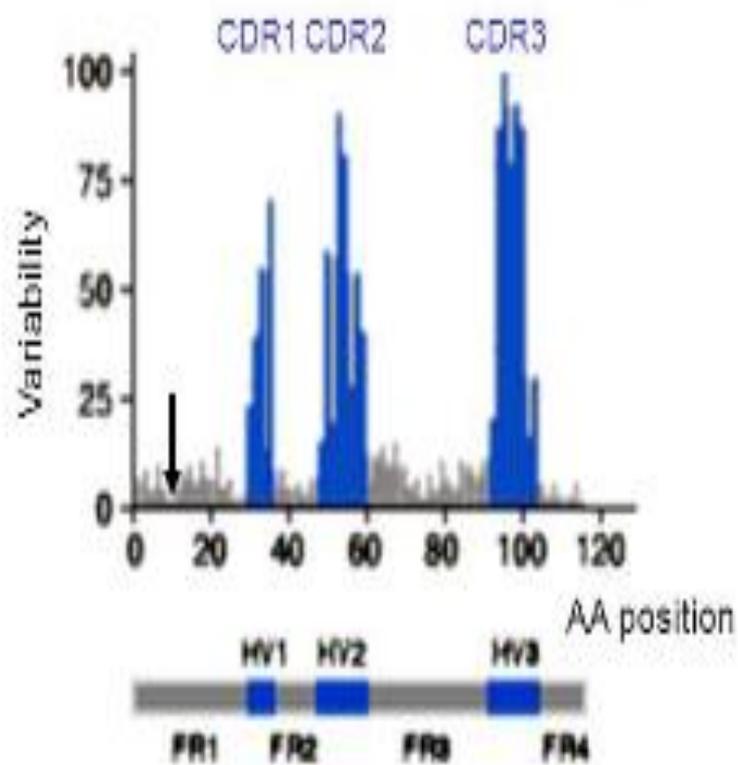
Complementarity Determining Regions
وهي التي تميز وترتبط
بالمستضد، وخاصة المحددة **epitope**, وتسمى
أيضاً **idiotypic determinant** وهي ثلاث
مناطق **CDR1, CDR2, CDR3**.

- يفصل هذه المناطق عن بعضها سلاسل من
الحموض الامينية قليلة التغير تدعى
framework region FR

- Complementarity Determining Regions(CDRs), also called hypervariable region

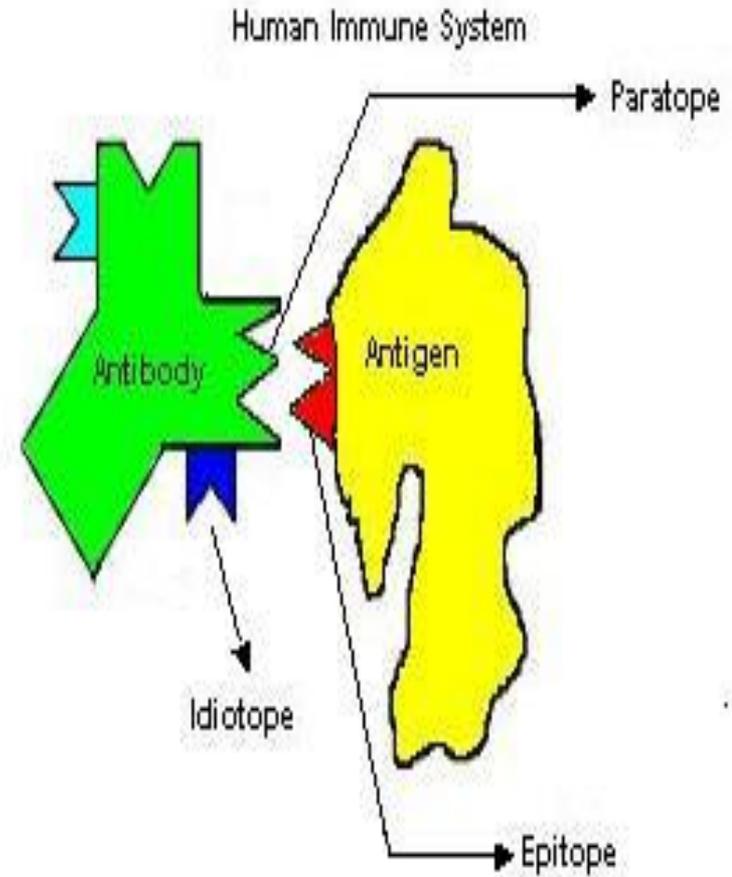


Hypervariable Regions or CDRs



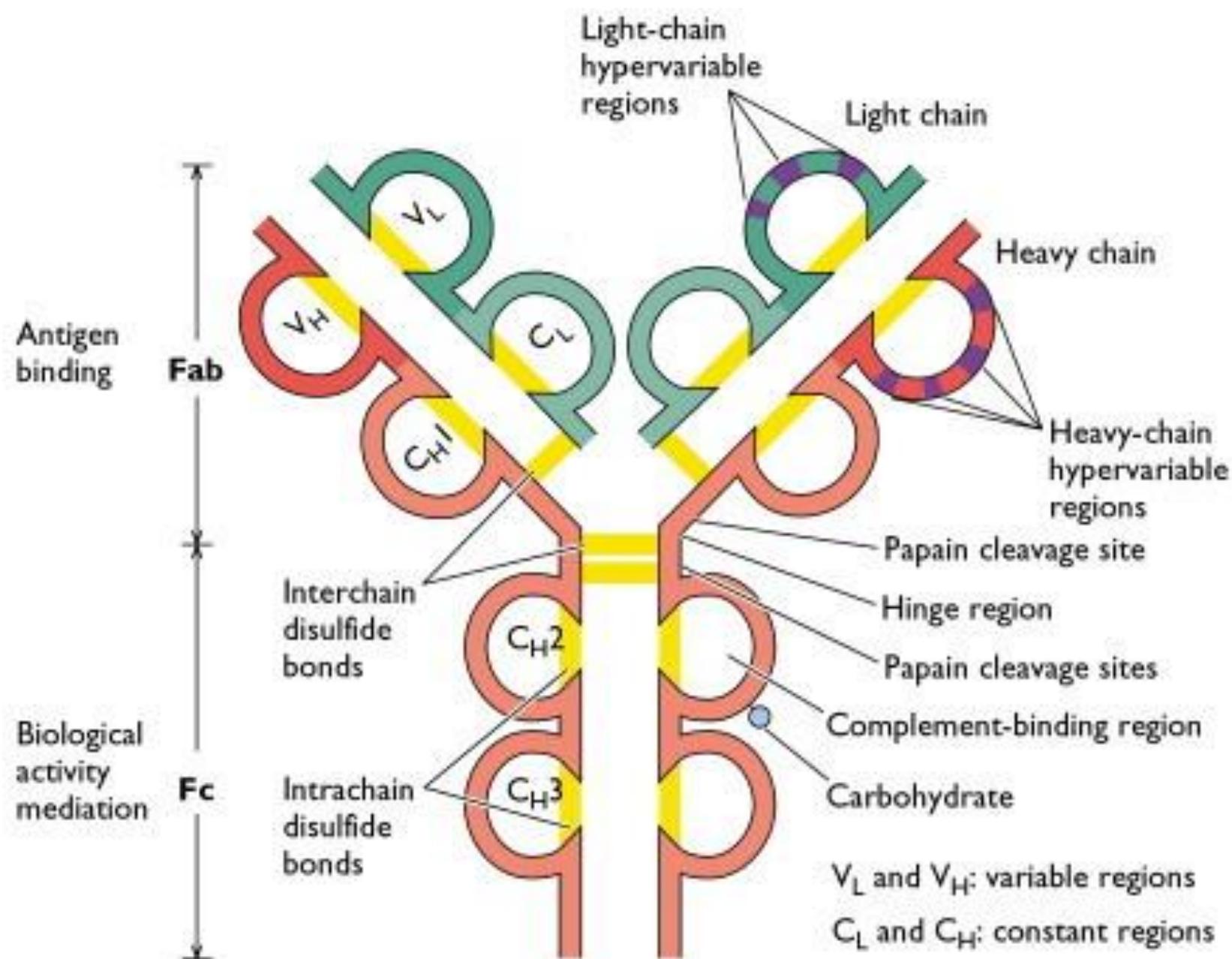
الغلوبولينات المناعية immunoglobulin (الاضداد)

يسمى الجزء من الضد
الذي يرتبط مع المحددة
المستضدية Epitope
ال Paratope.

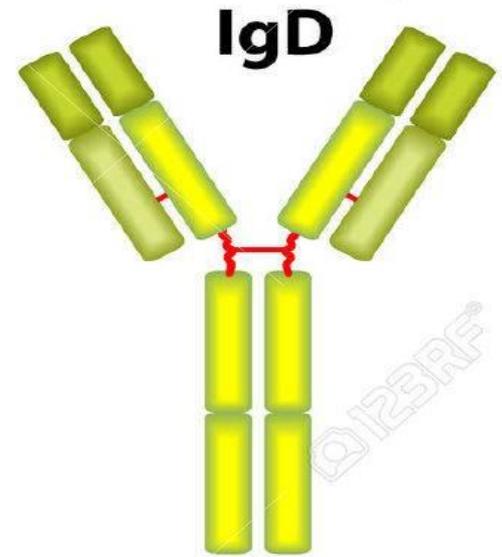
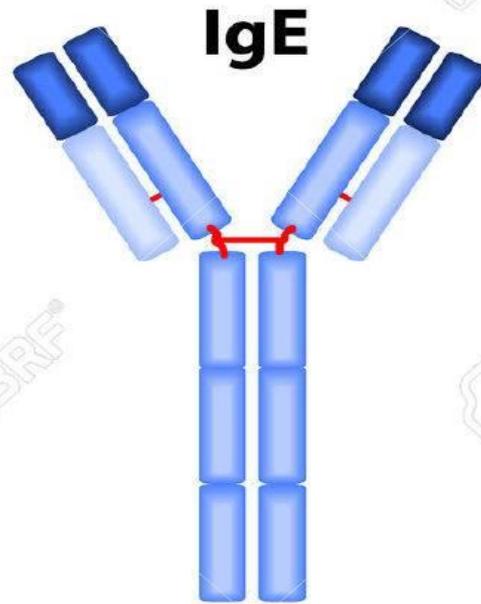
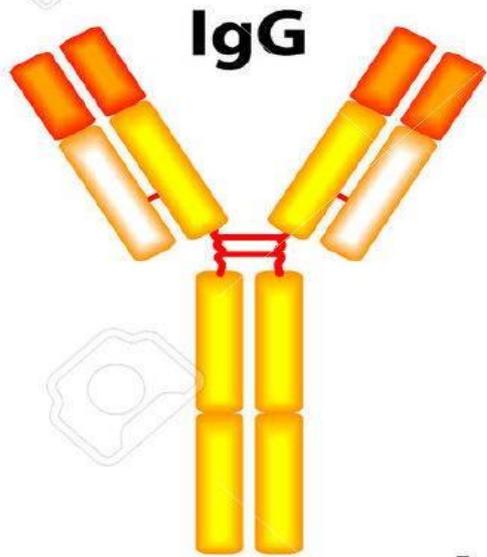


الغلوبولينات المناعية immunoglobulin (الاضداد)

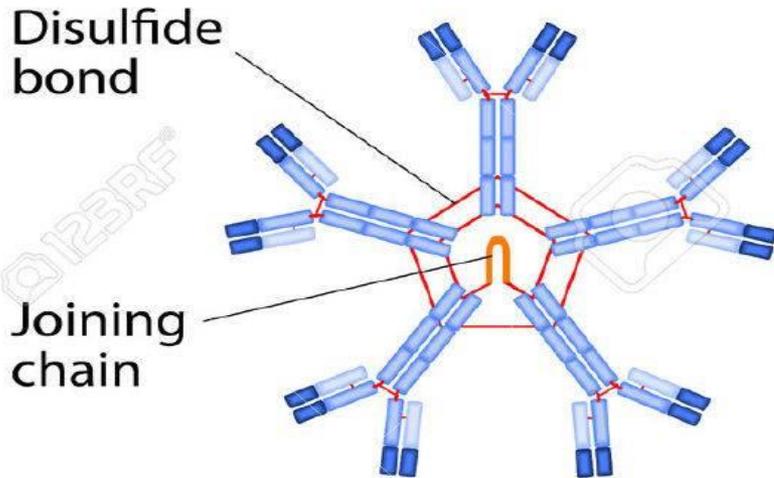
- المنطقة المتغيرة V.region
مسئولة عن ربط المستضد , ولذلك فهي تتألف من تتالي حموض أمينية واسعة التنوع , وهذا يؤدي الى تنوع كبير على مستوى التعرف على المستضدات المختلفة.
ينجم هذا التنوع في الاضداد عن الية اعادة الترتيب على مستوى الDNA تتواجد في النهاية الامينية للضد .
- المنطقة الثابتة C.region
مسئولة عن الوظائف الحيوية للضد
biological function
مثلا
• معدل الهدم ,
• العبور المشيمي ,
• العبور عبر الخلية الظهارية ,
• تنشيط المتممة والارتباط بالأغشية الخلوية ,
وتتواجد في النهاية الكربوكسيلية للضد والتغير على مستواها قليل جدا .



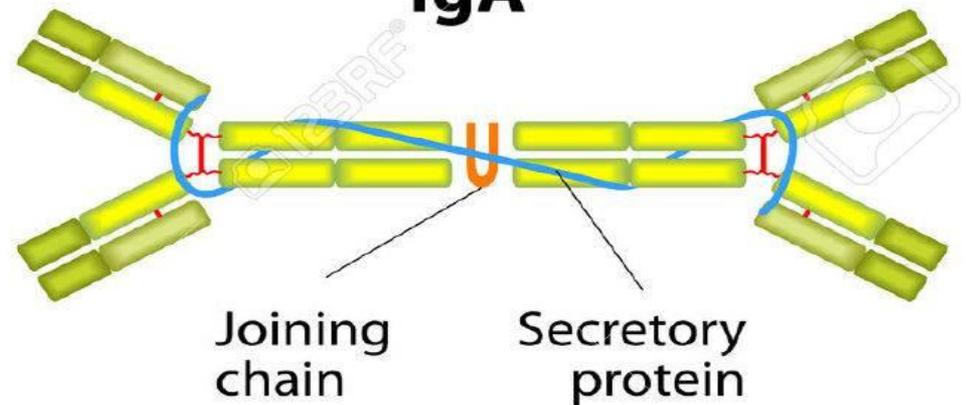
ANTIBODY CLASSIFICATION



IgM



IgA



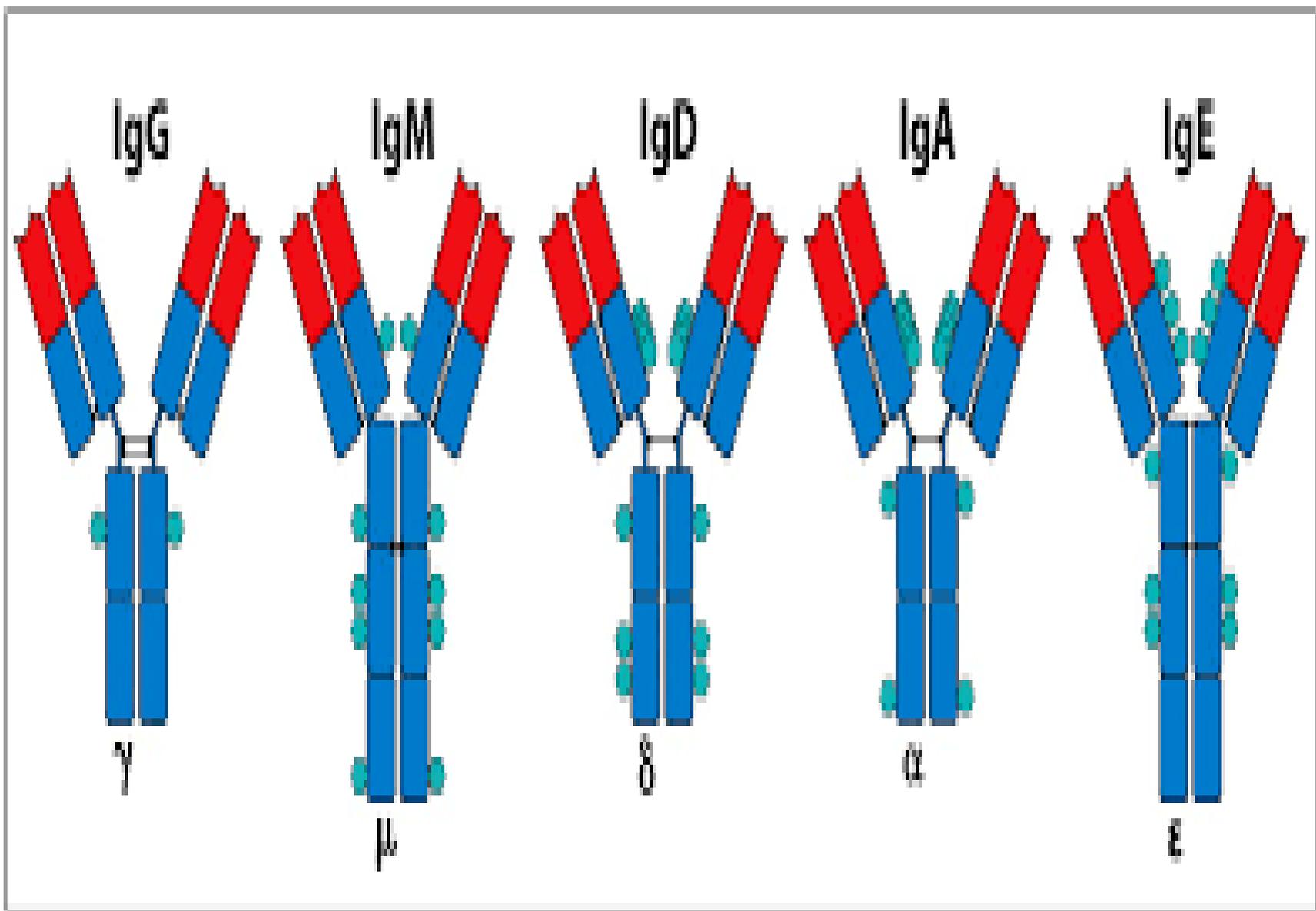


Figure 4.5 The Immune System, 3rd. (© Garland Science 2009)

الغلوبولينات المناعية immunoglobulin (الاضداد)

أجزاء الضد الناجمة عن الهضم
الانزيمي :

• الشدفة fab fragment

الموقع الرابط للمستضد

• الشدفة fc crystallisable
fragment

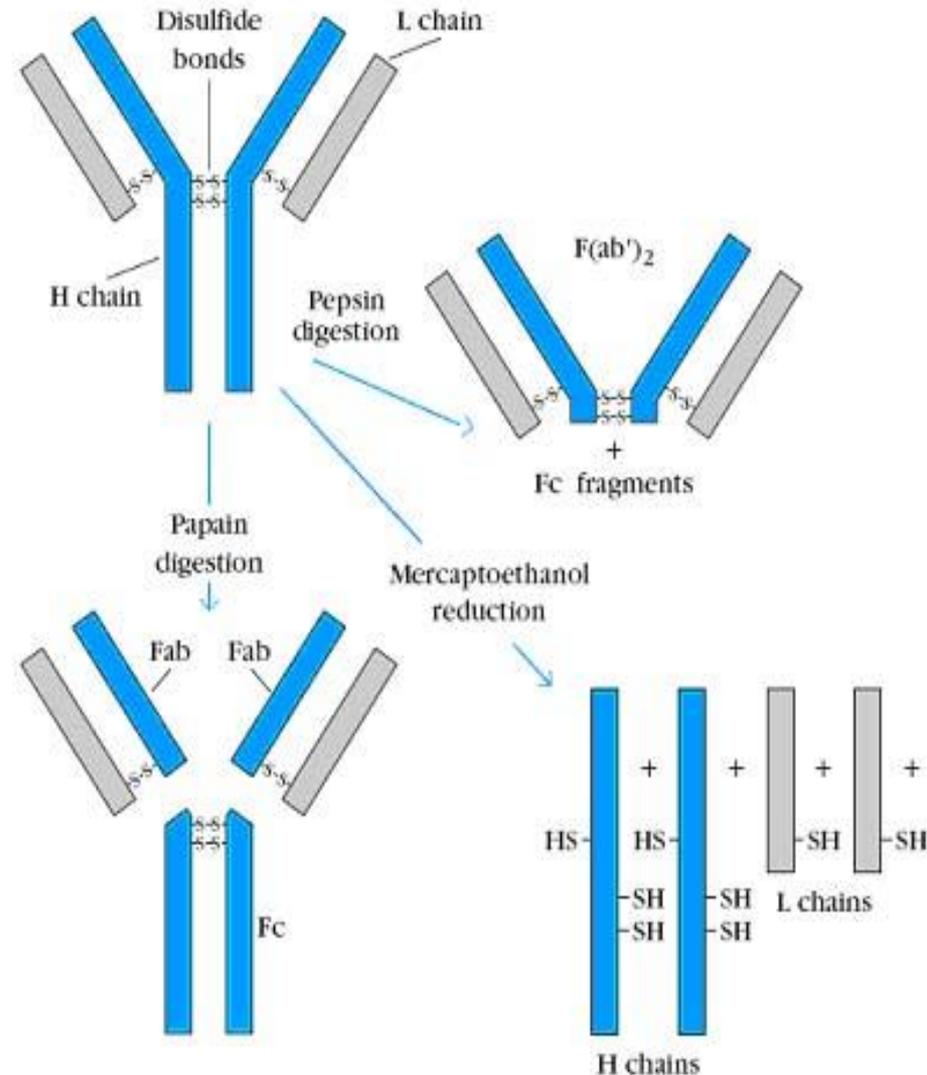
تثبيت المتممة IgM IgG

الطهاية IgG opsonisation

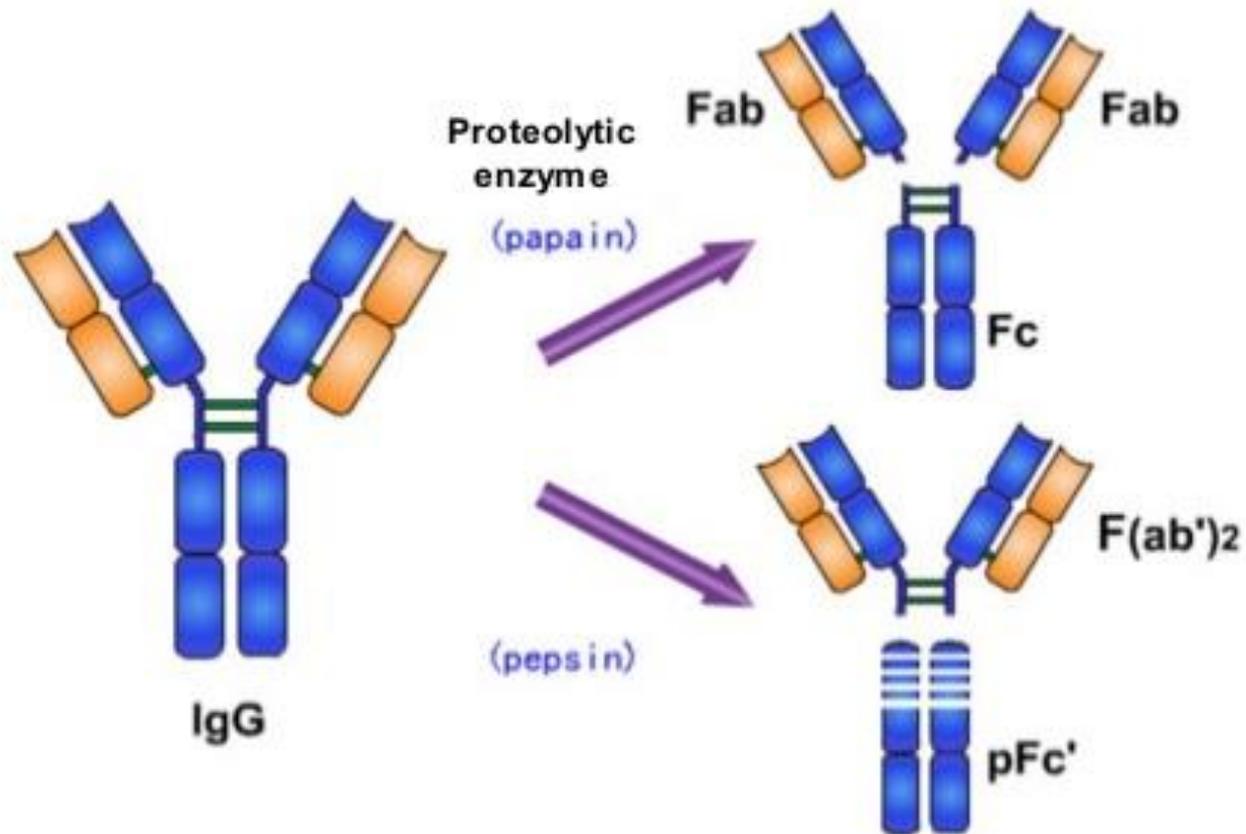
العلاقة بالمشيمة IgG

العلاقة بالمخاطيات IgA

الارتباط بالخلايا البدينة IgE



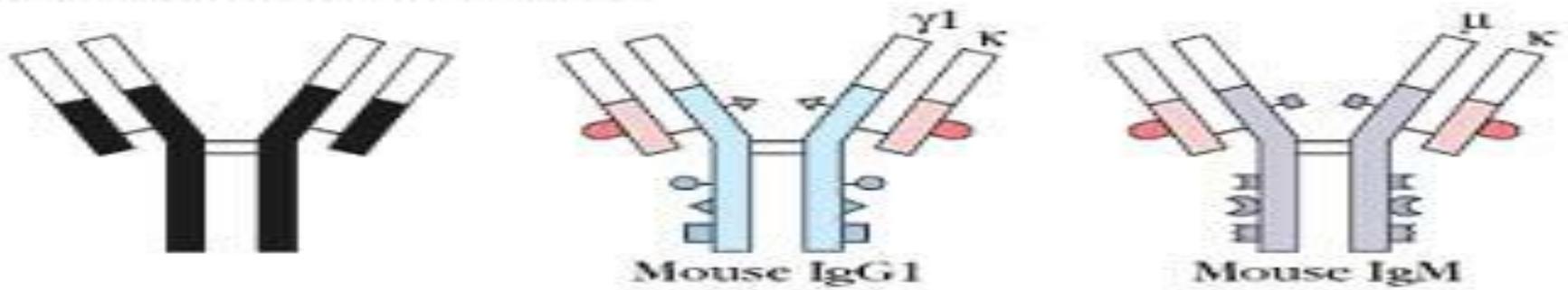
4. Enzymatic Digestion Fragments of IgG



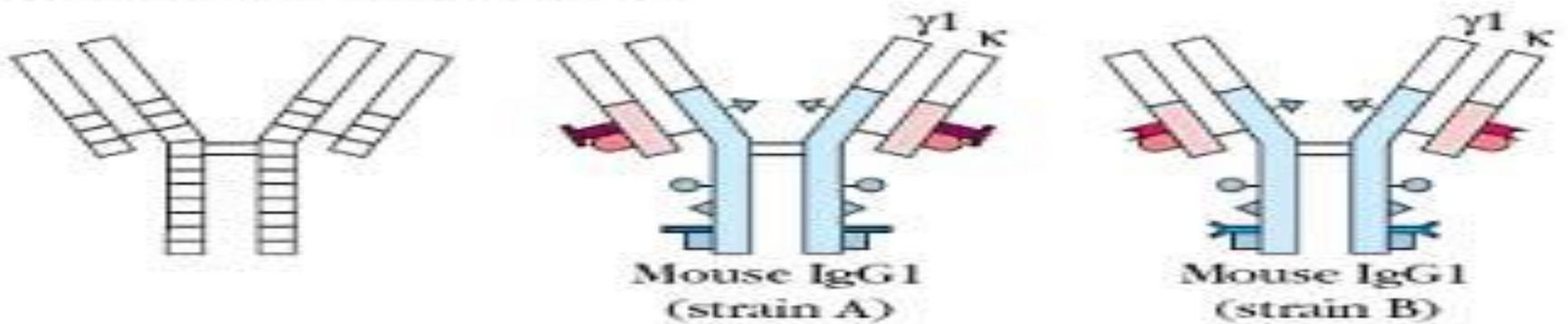
Fab: Fragment, antigen binding

Fc: Fragment, crystallizable

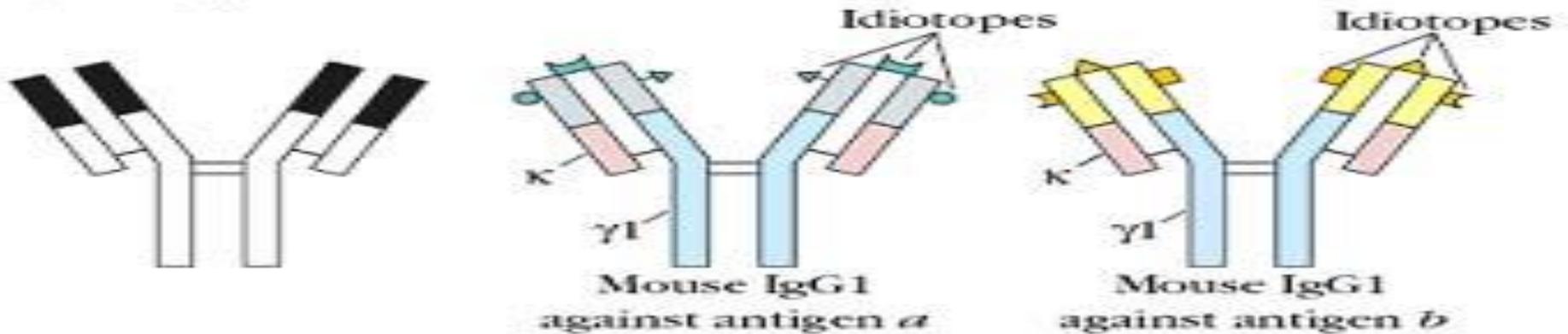
(a) Isotypic determinants



(b) Allotypic determinants



(c) Idiotypic determinants



الغلوبولينات المناعية types, characteristics

خصائص كل صنف من الغلوبولينات المناعية :

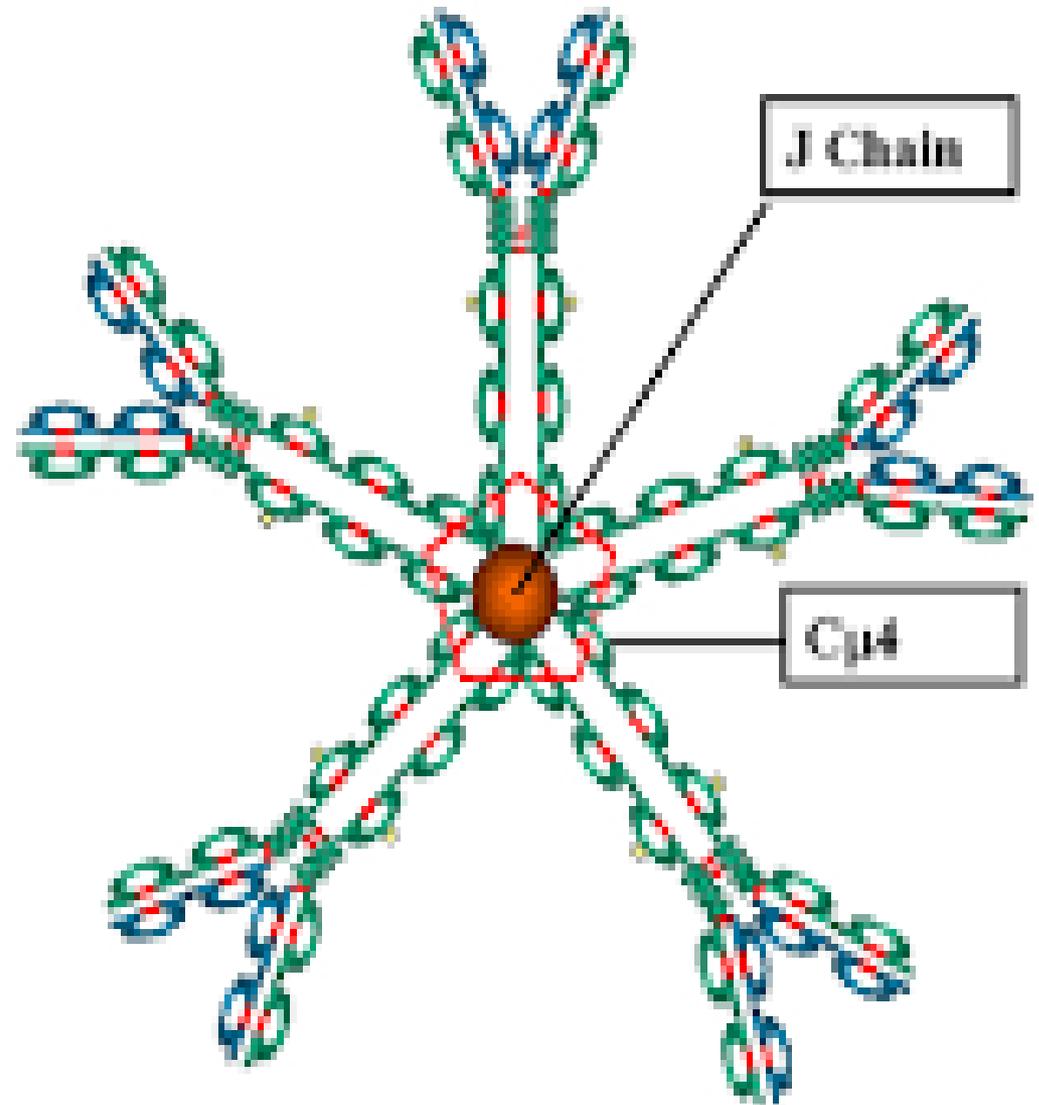
• IgM

- الـ IgM يفرز بشكل أحادي monomer او خماسي القسيمات (Pentamers) ترتبط فيما بينها بسلسلة J.
- للـ IgM استجابة سريعة وعابرة للمستضدات antigens فهو الجسم الضدي الذي يرتكس أولاً للمستضدات ولكنه يبقى لفترة قصيرة لذلك فهو مفيد لتشخيص الأمراض حديثة البدء.
- هو الضد الاساسي الذي نراه على سطح الخلية البائية .
- يثبت المتممة ,لايستطيع عبور المشيمة .
- هو اكثر الغلوبولينات احداثا لظاهرة التراص. Agglutination
- يرتبط بمستقبلات Fc
- له 4 مجالات ثابتة

IgM

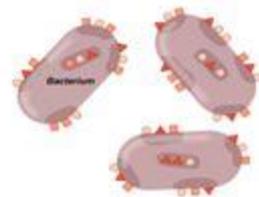
- Structure

- Pentamer (19S)
- Extra domain (C_{H4})
- J chain

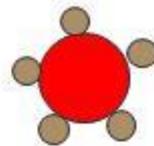
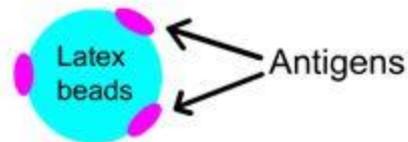


Agglutination

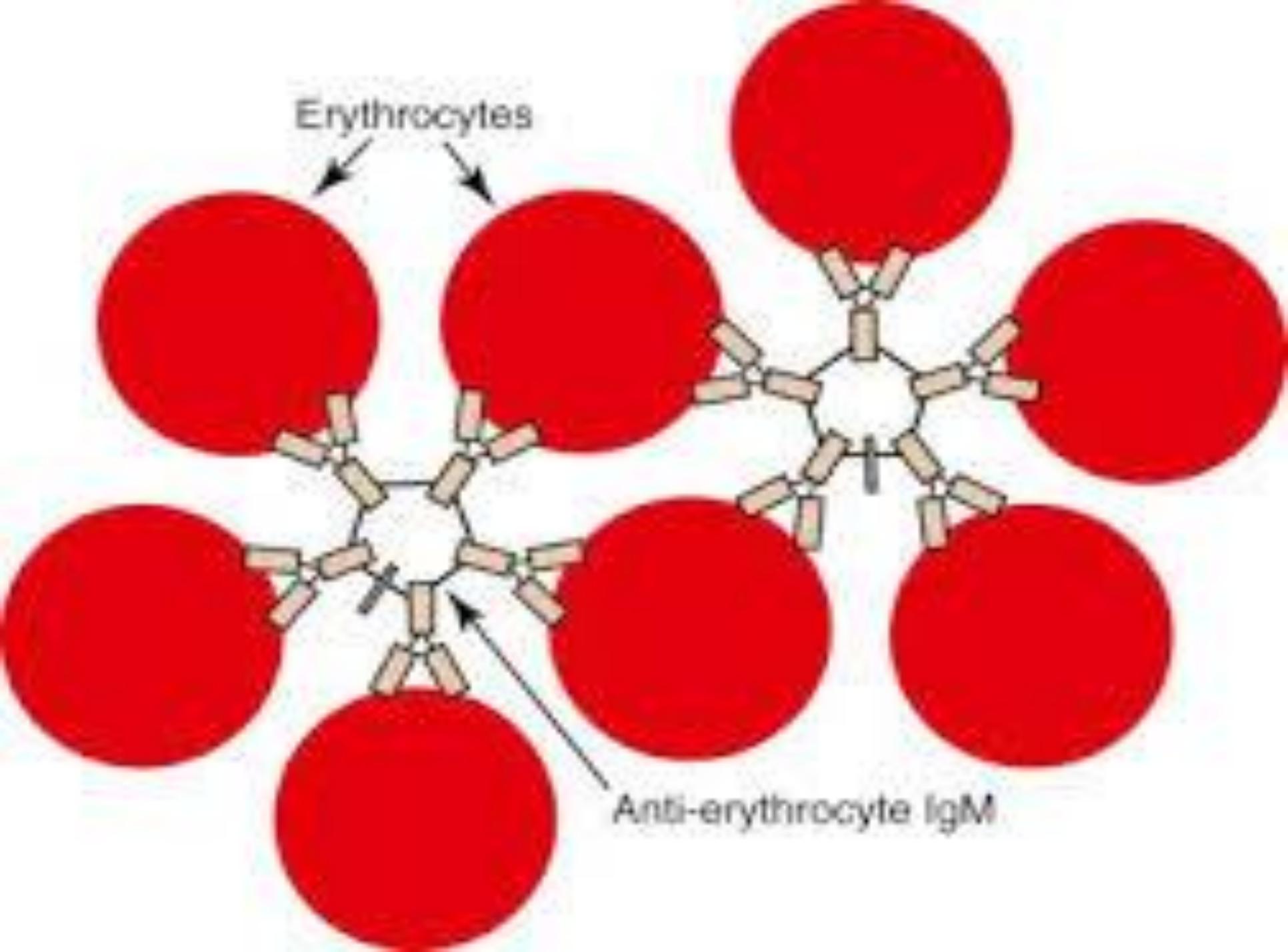
- The interaction between antibody and a particulate antigen results in visible clumping called agglutination
- Particulate antigen include:
 - bacteria,
 - white blood cells,
 - red blood cells,
 - latex particles
- Antibodies that produce such reactions are called agglutinins
- If an agglutination reaction involves red blood cells, then it is called hemagglutination



Antigens (Bacteria)



RBCs Antigens



الغلوبولينات المناعية immunoglobulin (الاضداد)

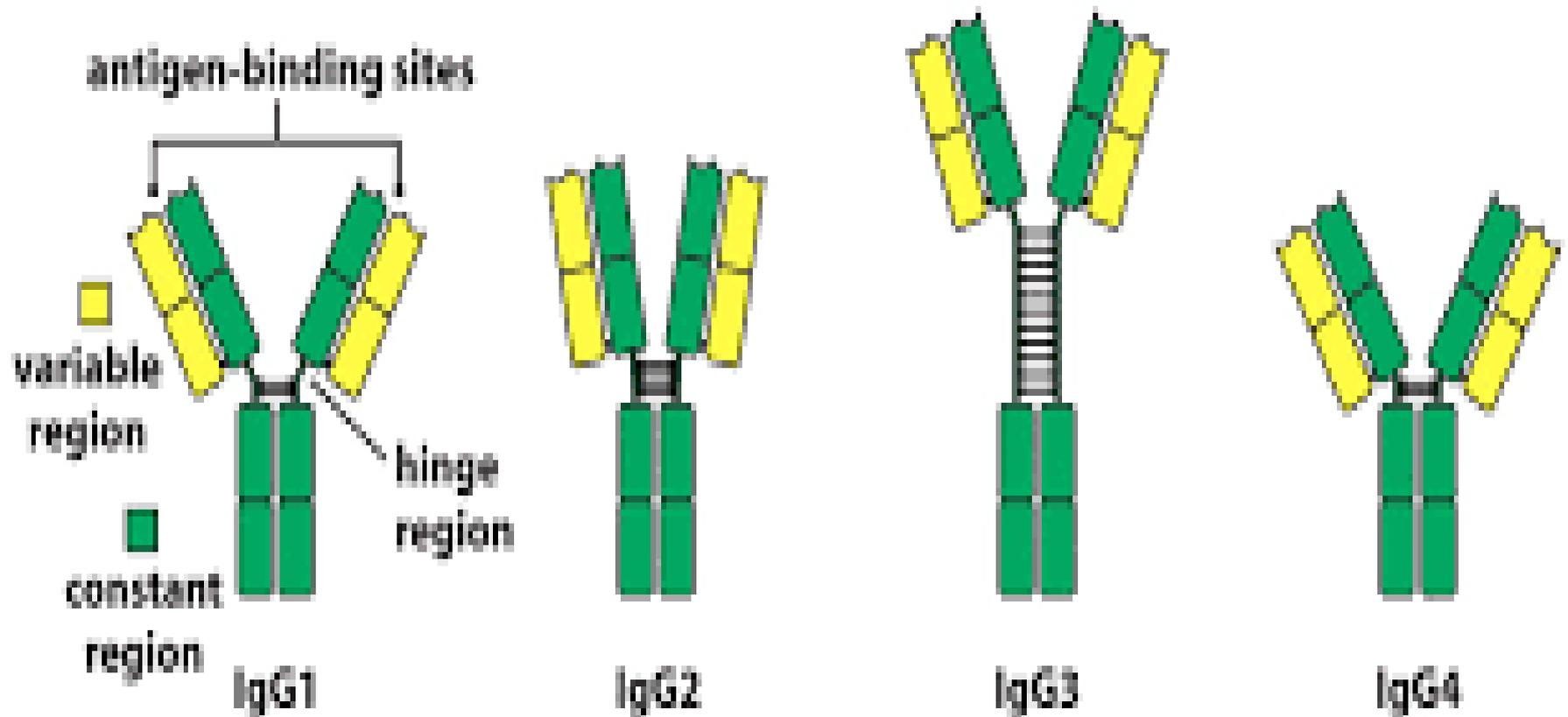
IgG أحادي القسيم

له أربعة أصناف فرعية subclasses (1, 2, 3, 4)

- الـ IgG هو الغلوبولين المناعي الرئيسي في المصل وهو كذلك الجسم الضدي الأساسي في الاستجابة المناعية.
- **يعبر المشيمة** بسهولة بفضل مستقبلات خاصة للقطعة الثابتة FC على خلايا المشيمة ، كما يفرز في حليب الثدي ولذلك تنقل الأم المناعة للجنين (مناعة منفعلة Passive) بواسطة الـ IgG ، لذلك يجب تشجيع الإرضاع الوالدي
- يبقى الـ IgG في المصل لمدة طويلة.
- يثبت المتممة بالمشاركة مع IgM

Immunoglobulin G (IgG)

- *Structure, Subclasses and Functions*



الغلوبولينات المناعية (الاضداد) immunoglobulin

يرتبط ال IgG على FC receptor

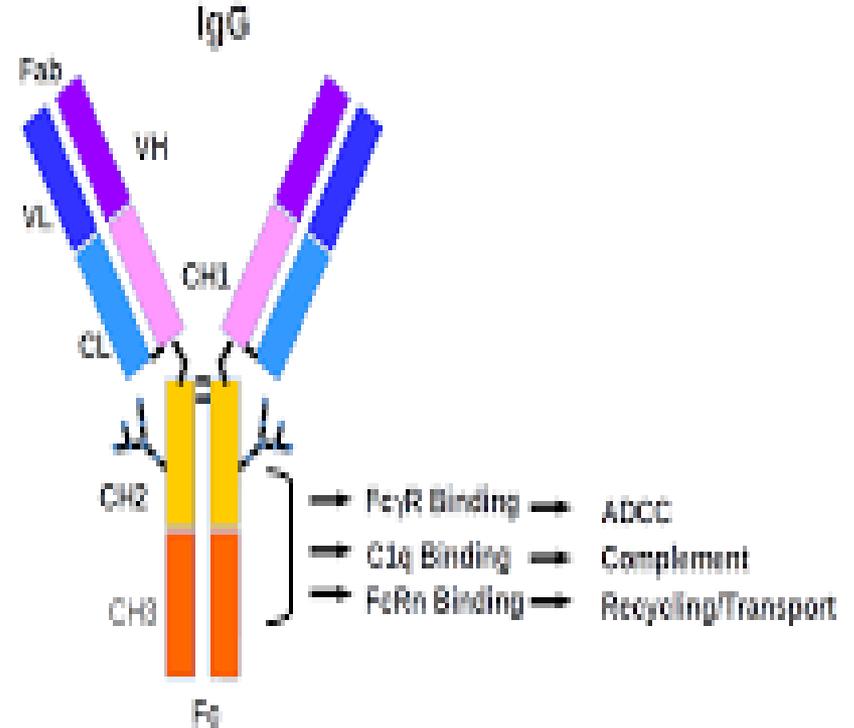
الموجودة على خلايا متنوعة :

- البالعات وبالتالي يشارك في الطهارة .

- NK CELLS وبالتالي يشارك في

عملية القتل الخلوي المعتمد على

الاضداد ADCC.



	Human	Mouse
ADCC	G1/G3>G2>G4	G2a/G2b>G3>G1
Complement	G3>G1>G2>G4	G2a/G2b>G3>G1

الغلوبولينات المناعية immunoglobulin (الاضداد)

IgA

- يوجد في المصل بشكله وحيد الجزيئة ويأتي في المرتبة الثانية بعد IgG.
- هو الغلوبولين الأساسي في المفرزات التنفسية والهضمية وهو عادة ثنائي القسيمات (Dimers) في هذه المفرزات , اللعاب , الدمع , السائل الانفي , السائل القصيبي , الحليب , الصفراء .مفرزات الامعاء والطرق التناسلية وخاصة المخاط العنقي .
- لا يثبت المتممة .

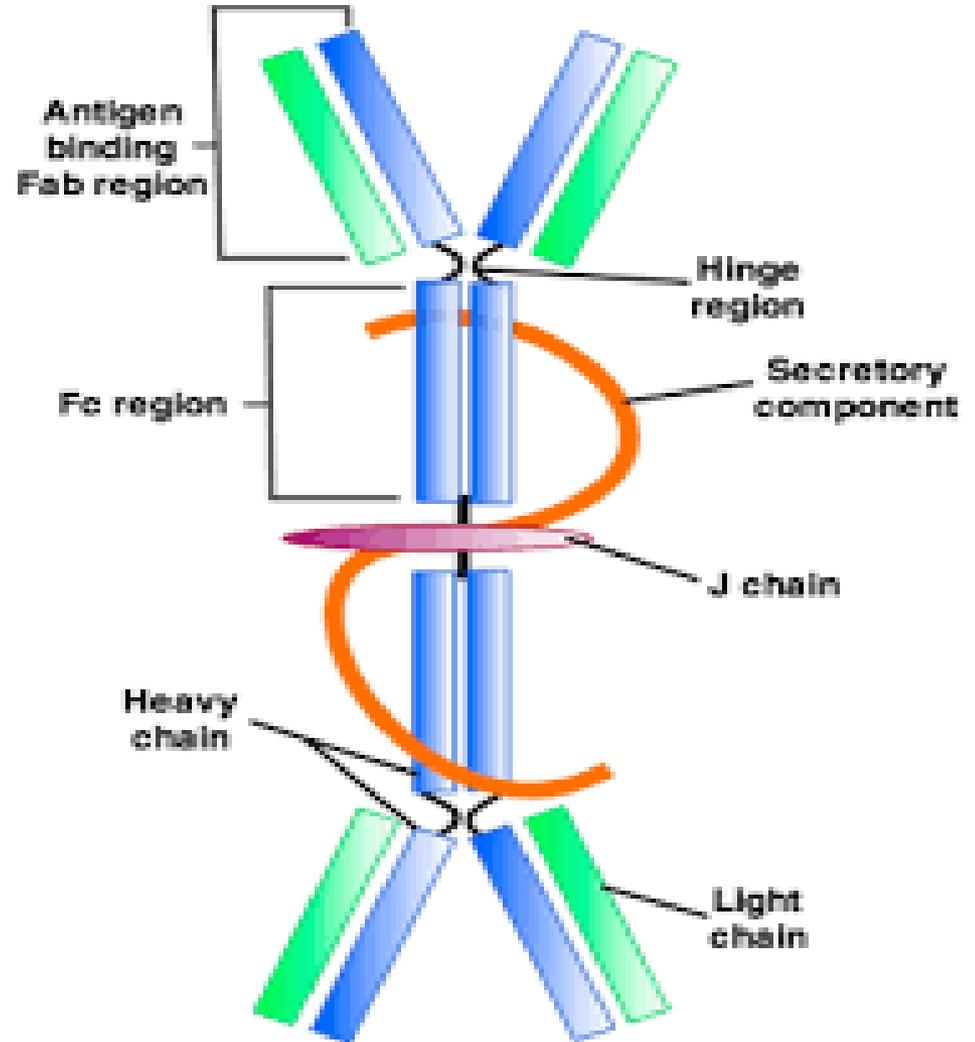
الغلوبولينات المناعية immunoglobulin (الاضداد)

• SIgA

جزيئتان IgA مرتبطتان
بقطعة تسمى القطعة

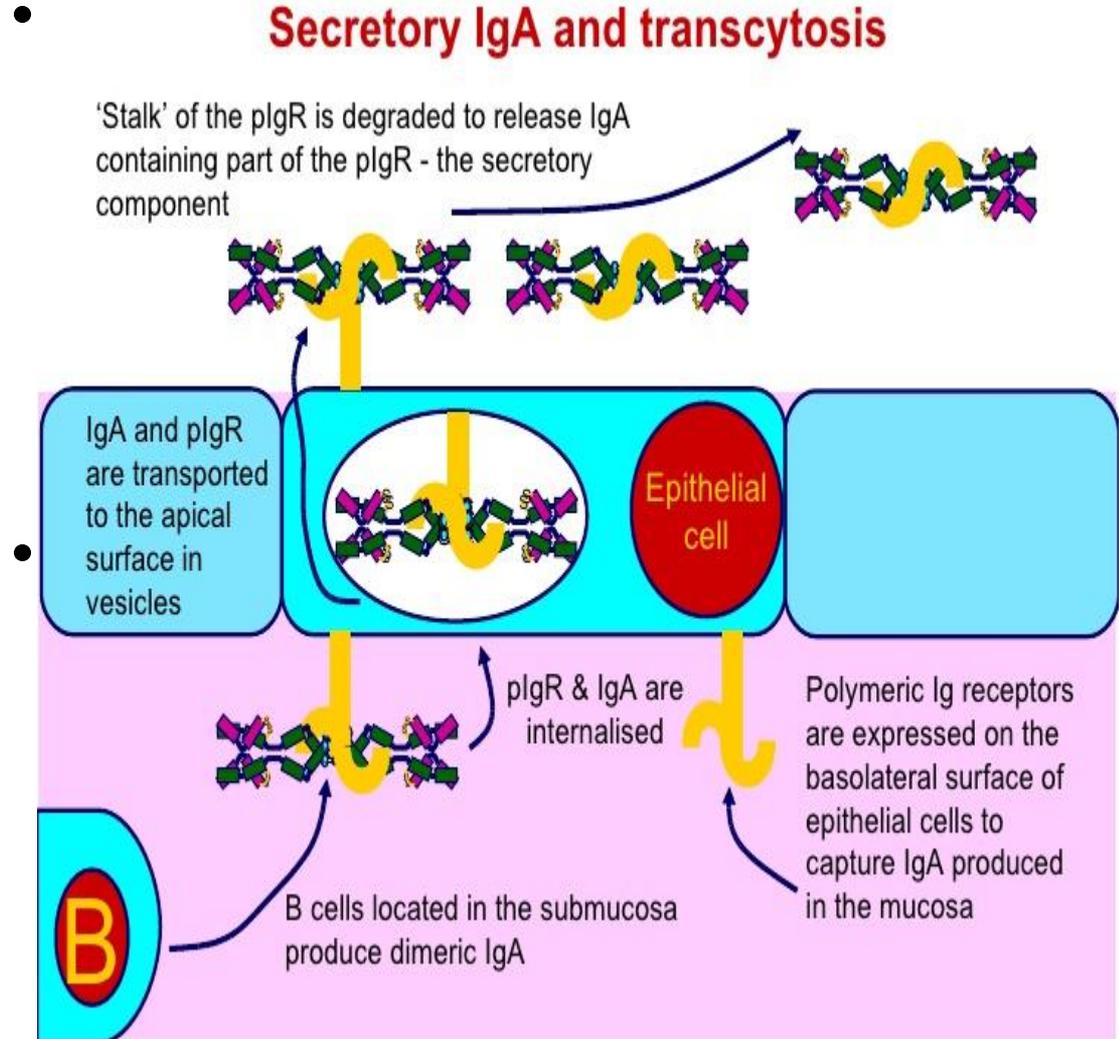
الافرازية SECRETORY
PIECE بالاضافة ل

JCHAIN



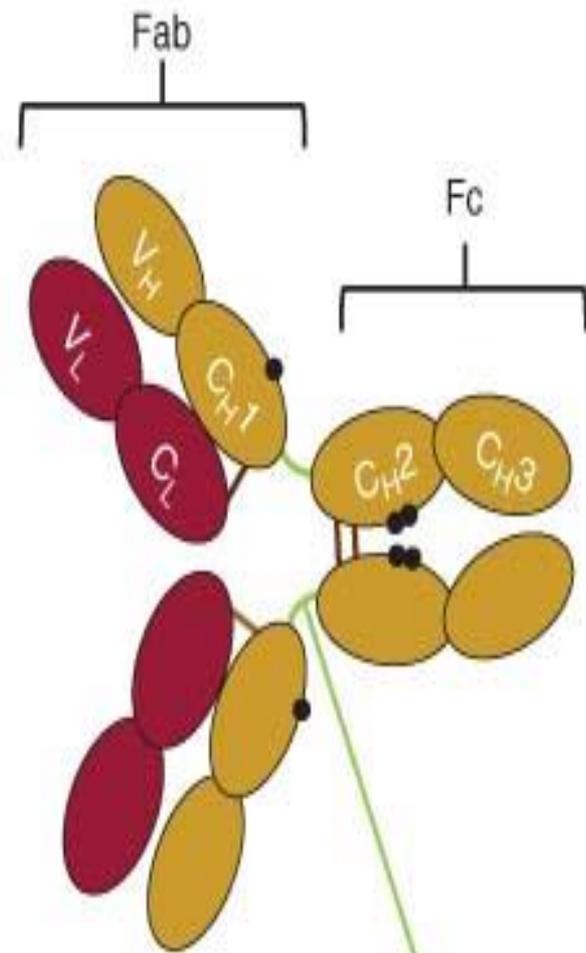
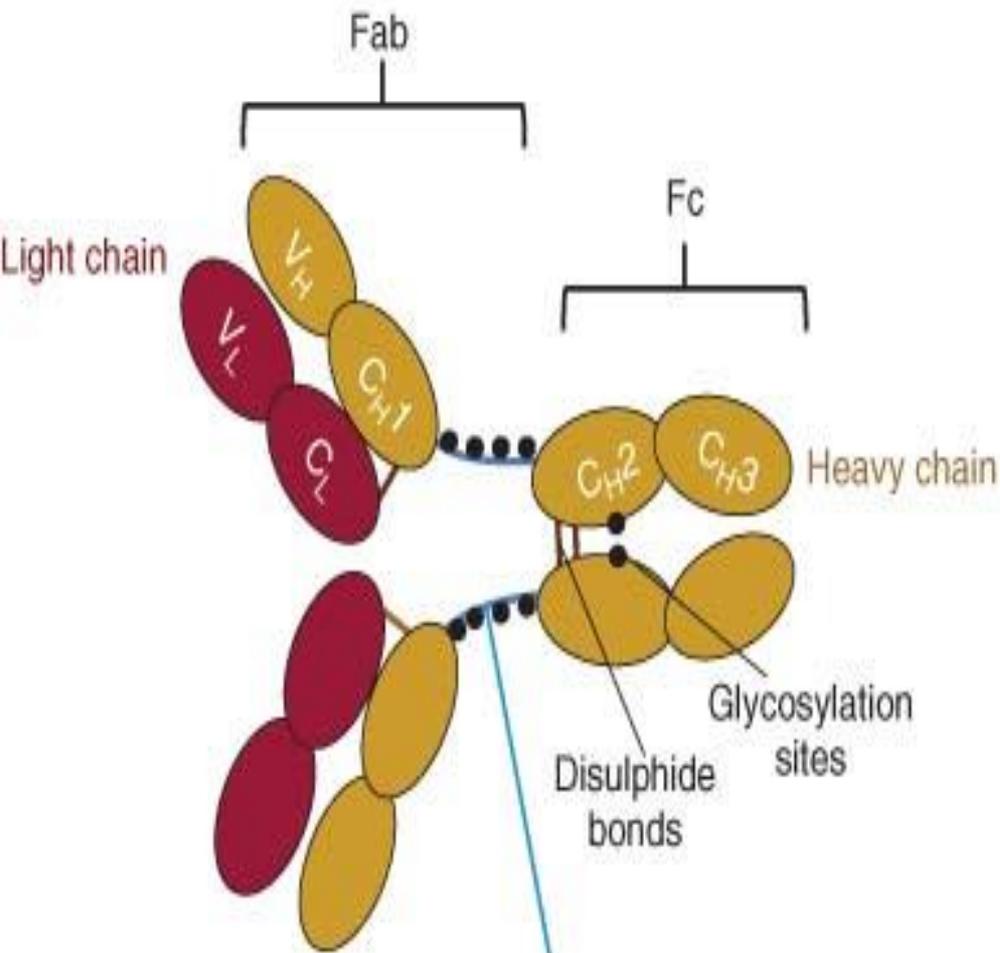
الغلوبولينات المناعية (الاضداد) immunoglobulin

- يتكون ال IgA الافرزي في الخلايا الظهارية المعوية حيث يوجد على القطب القاعدي منها مستقبل يسمى poly Ig receptor يربط ال IgA المفرز من الخلايا البلاسمية الموجودة في الصفيحة الخاصة .
بعد ذلك تحتويه الخلايا الظهارية ضمن endosome وتنقله نحو القطب القمي ليتم افرازه الى داخل اللمعة المعوية بعد ربطه بالقطعة الافرازية التي تحميه من تأثير البروتياز .



IgA1

IgA2



-Pro-Val-Pro-Ser-Thr-Pro-Pro-Thr-Pro-Ser-Pro-Ser-Thr-Pro-Pro-Thr-Pro-Ser-Pro-Ser-Cys-Cys-

221 ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ 242

Hinge region

-Pro-Val-Pro-.....-Pro-Pro-Pro-Pro-Cys-Cys-

Deleted hinge region

الغلوبولينات المناعية immunoglobulin (الاضداد)

IgE

- اقل الاضداد تواجدا في المصل ,
- جزيئاته تتوضع بشكل رئيسي في النسيج , حيث تكون مرتبطة إلى سطح الخلايا البدينة.
- تقوم المستضدات الأرجية Allergens بالارتباط الى جزيئات ال IgE الموجودة على سطوح الخلايا البدينة المحسنة إزاءه و يؤدي ذلك الى إطلاق إشارة تفعيلية الى الخلية البدينة.

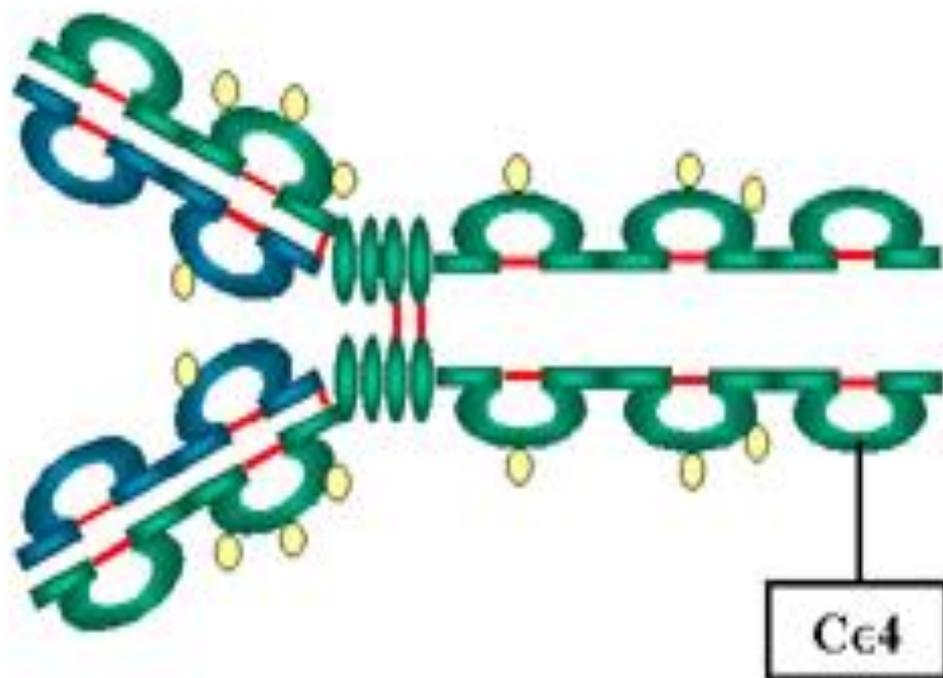
الغلوبولينات المناعية immunoglobulin (الاضداد)

- يتأتى عن تفعيل الخلية البدينة إفراز مجموعة من الوسائط الالتهابية المسؤولة بشكل مباشر عن ظهور الأعراض السريرية التحسسية (التهاب الملتحمة والانف والقصبات).
- له دور في الانتانات الطفيلية
- يرتبط مع مستقبلات عالية الالفة مع الحمضات $Fc\epsilon RI$
- لا يثبت المتممة
- له 4 مجالات ثابتة .

IgE

- Structure

- Monomer
- Extra domain (C_{H4})



الغلوبولينات المناعية immunoglobulin (الاضداد)

IgD •

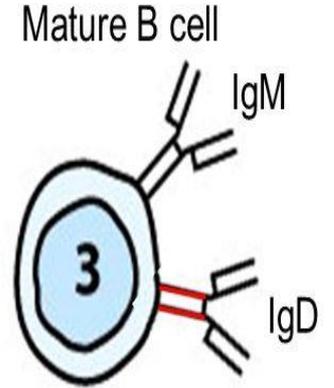
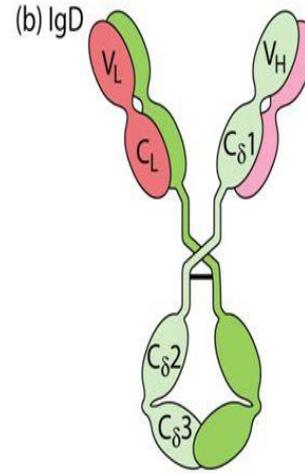
دوره غير واضح

يقال انه يلعب دورا في التحمل
المناعي

يوجد على سطح اللمفاويات B في
احدى مراحل التميز.

لايثبت المتممة .

Immunoglobulin D (IgD)



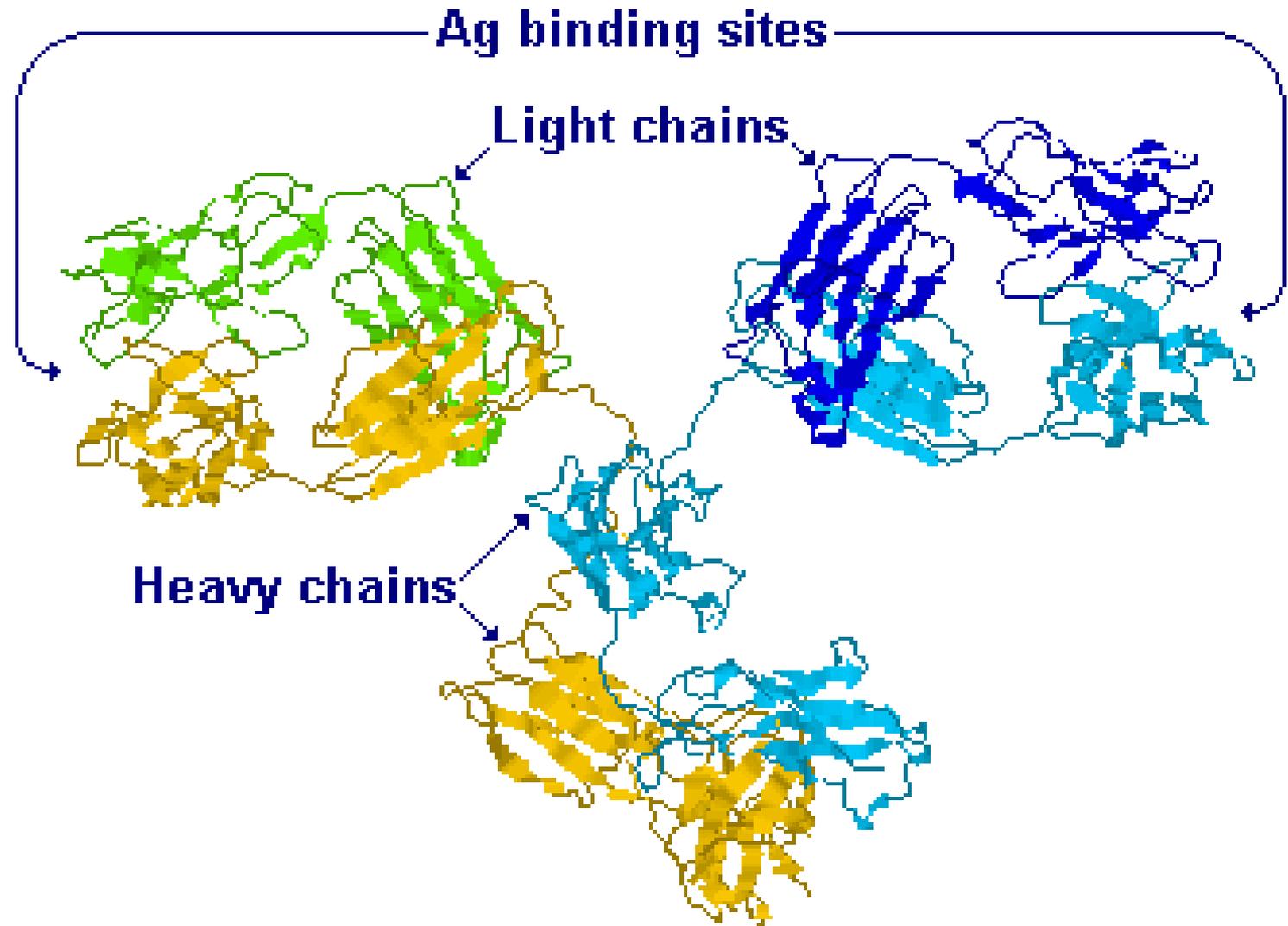
- IgD levels in serum are low ($\sim 30 \mu\text{g/ml}$)
- IgD along with IgM are the major membrane-bound Ig
- IgM and IgD are co-expressed on mature B cells
- No known effector function for secreted IgD

			 Secretory component		
	IgM	IgG	IgA	IgE	IgD
Heavy Chain	μ (mu)	γ (gamma)	α (alpha)	ϵ (epsilon)	δ (delta)
MW (Da)	900k	150k	385k	200k	180k
% of total antibody in serum	6%	80%	13%	0.002%	1%
Fixes complement	Yes	Yes	No	No	No
Function	Primary response, fixes complement. Monomer serves as B-cell receptor	Main blood antibody, neutralizes toxins, opsonization	Secreted into mucus, tears, saliva	Antibody of allergy and anti-parasitic activity	B cell Receptor

IgG Antibody Isotype Comparison

Property	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Molecular Weight (kDa)	150	150	170	150
Amino acids in hinge region	15	12	62	12
Inter-H chain disulfide bonds	2	4	11	2
Half life (days)	14-21	14-21	7	14-21
Mean adult serum level (g/l)	6.98	3.8	0.51	0.56
Relative abundance (%)	60	32	4	4

Molecular structure of IgG



الغلوبولينات المناعية immunoglobulin (الاضداد)

اضداد الوليد :

IgG هو الوحيد الذي يعبر المشيمة ويكون العبور ضعيفا حتى الشهر السابع ويبلغ أوجهه في نهاية الحمل حيث يكون تركيزه في دم الحبل السري مساويا لتركيزه في دم الام .

يتناقص مستوى الاضداد الوالدية عند الوليد تدريجيا لينتهي بعمر 6 الى 8 اشهر ويمر الرضيع بهذه الفترة بعوز فيزيولوجي ثم يبدأ بانتاج اصداده الخاصة

➤ يبدأ بانتاج IgM ثم IgG ثم IgA

- يمكن كشف الانتانات داخل الرحم بارتفاع الاضداد IgM في الحبل السري .

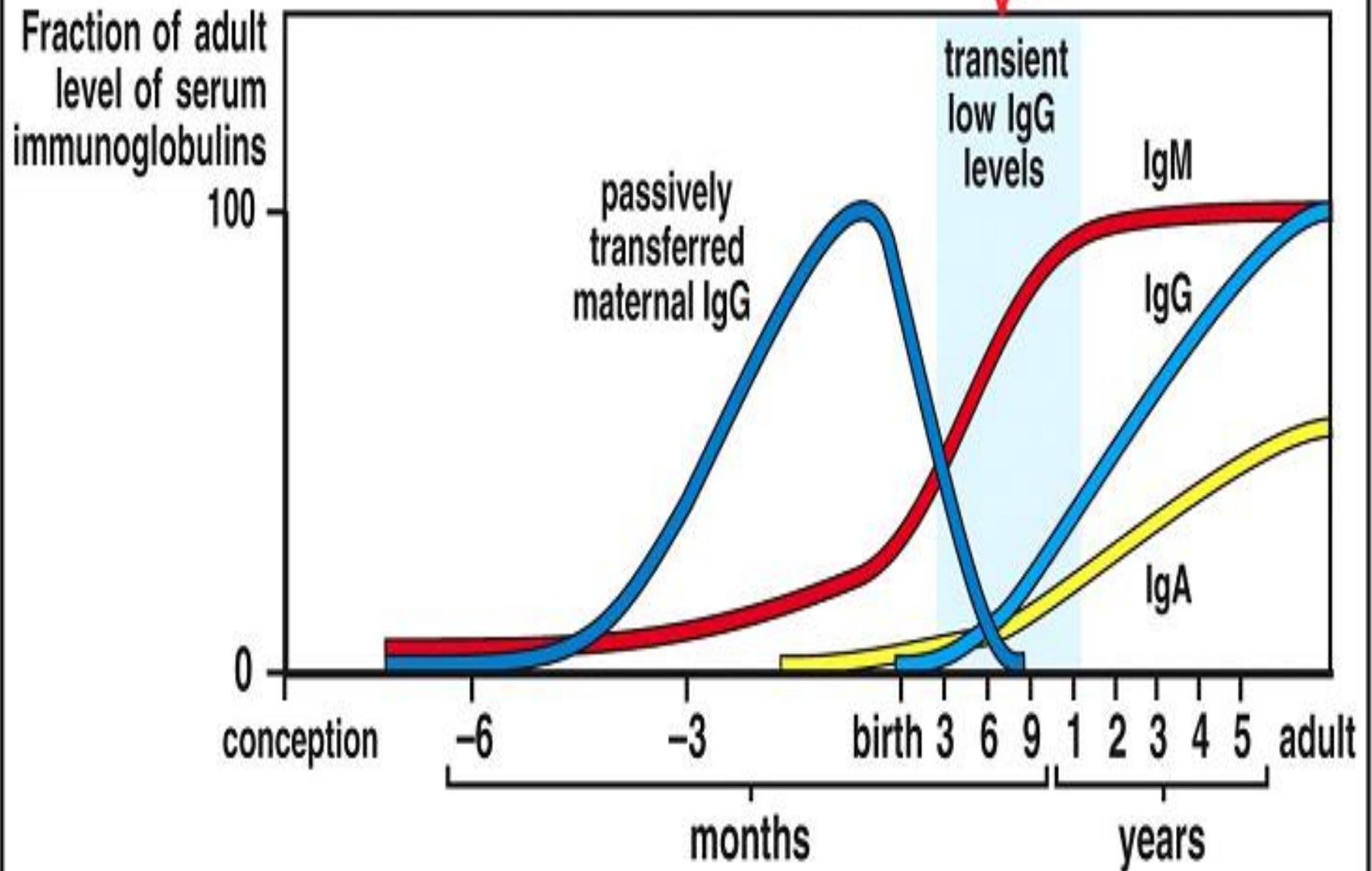


Figure 11-11 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

الغلوبولينات المناعية immunoglobulin (الاضداد)

- بعض العلاقات بين الضد والمستضد :

- **Afinity الالفة.**

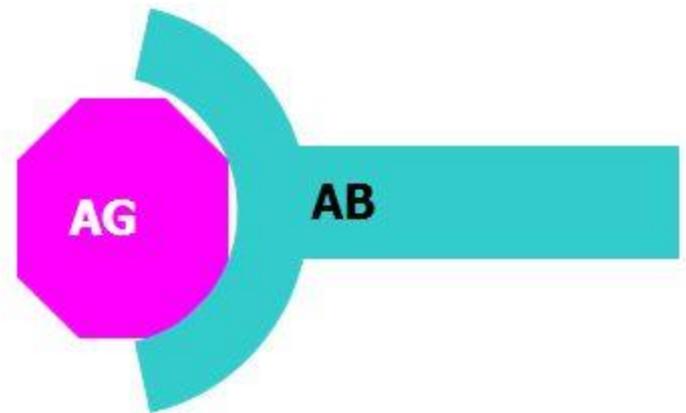
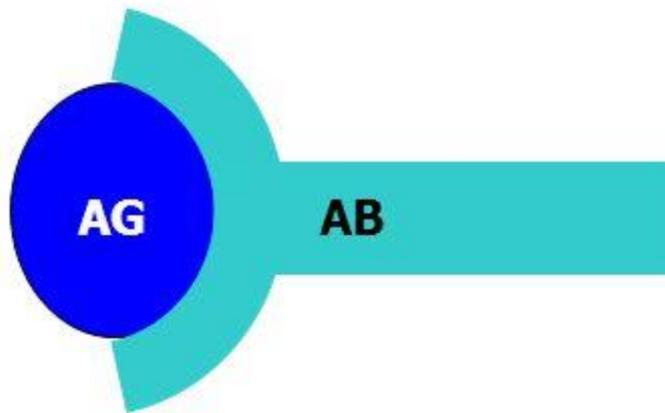
هي الميل للارتباط بين الضد والمستضد عن طريق روابط شاردية او كارهة للماء , وتتحدد نوعية الضد بالفته للمستضد

- **Avidity الشراهة.**

هي مجموع ومحصلة القوى التي تربط الضد بالمستضد , وتتحدد الافة المصل بشراهته اي بثبات المعقدات المتشكلة بين الاضداد فيه مع المستضدات

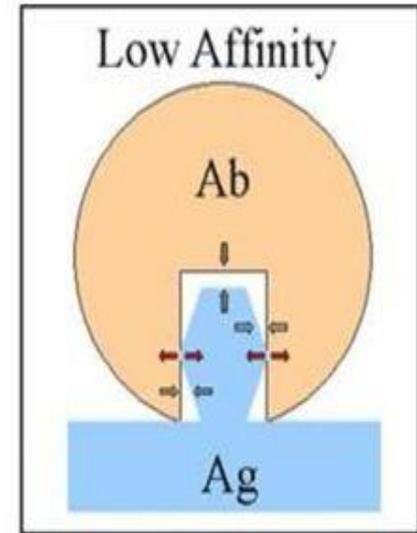
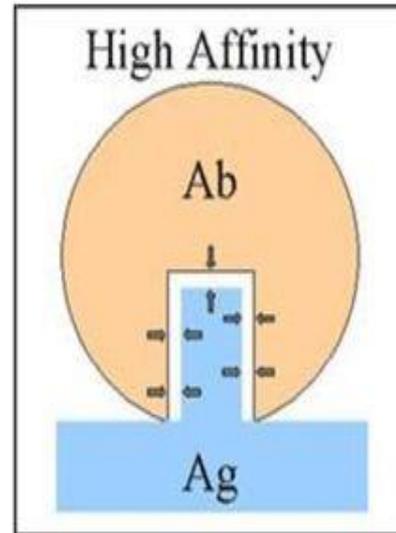
Lock and Key Fit

- Antigen combines with antibody based on complementary structure. The better the “fit” the more tight the bond between the two.



Affinity of Antibody

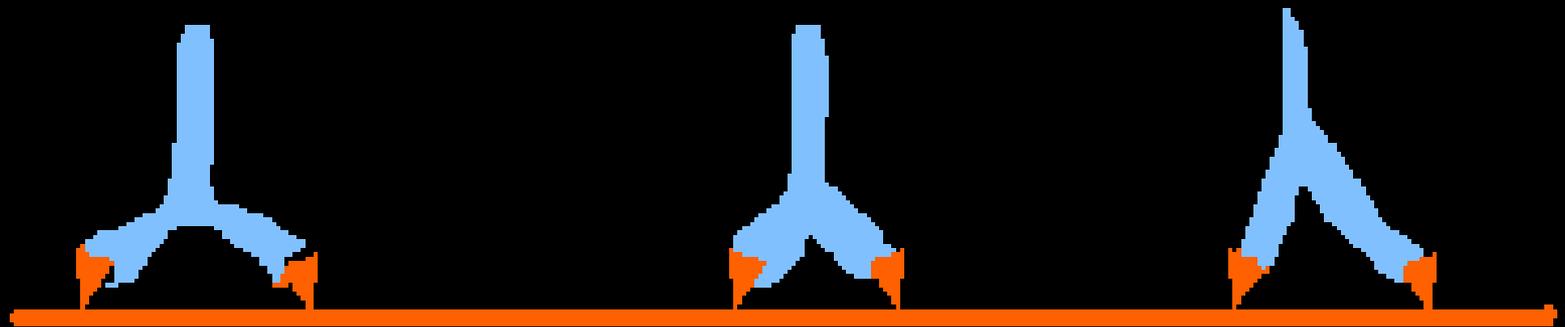
- Is the strength of the reaction between a single antigenic determinant and a single combining site on the antibody
- It is the sum of the attractive and repulsive forces operating between the antigenic determinant and the combining site of the antibody



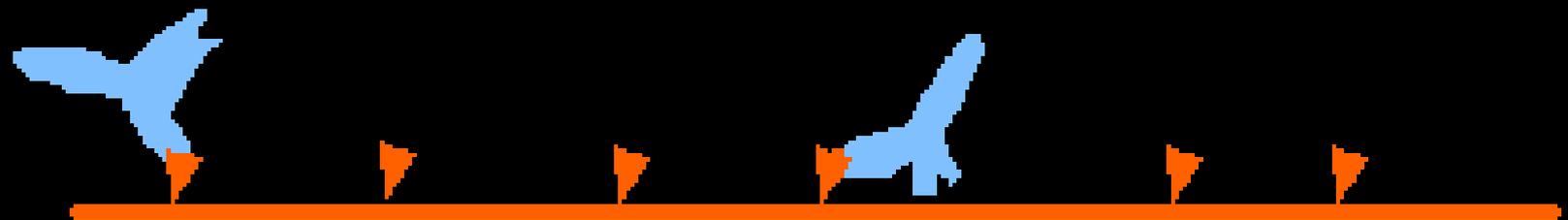
Affinity and avidity

- Strength of these reaction depends on **antibody affinity** and **avidity**
- Antibody affinity is the strength of the **total non-covalent interactions** between a single **paratope** and **epitope**
- True strength is determined by avidity
- Avidity is the **total strength of multiple interactions** between multivalent antibody and antigen

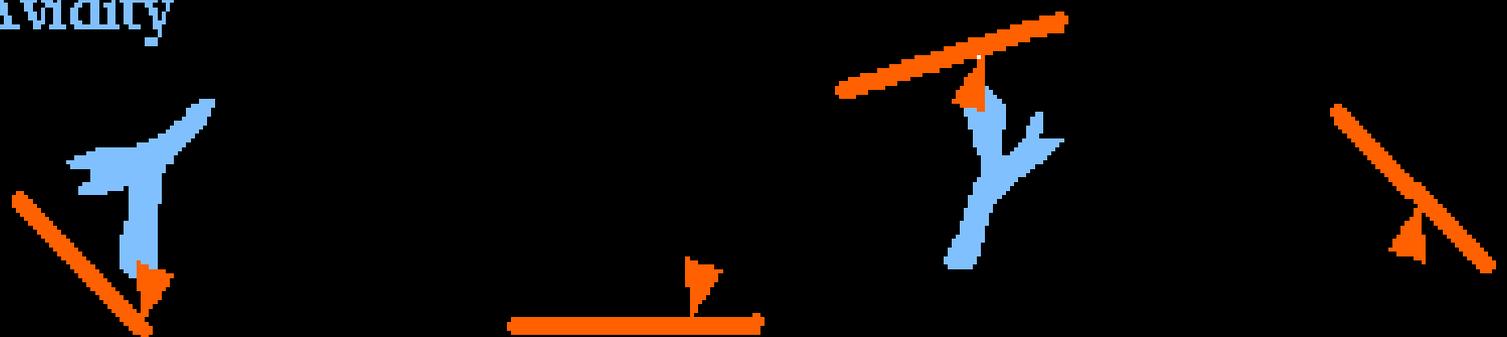
High Avidity



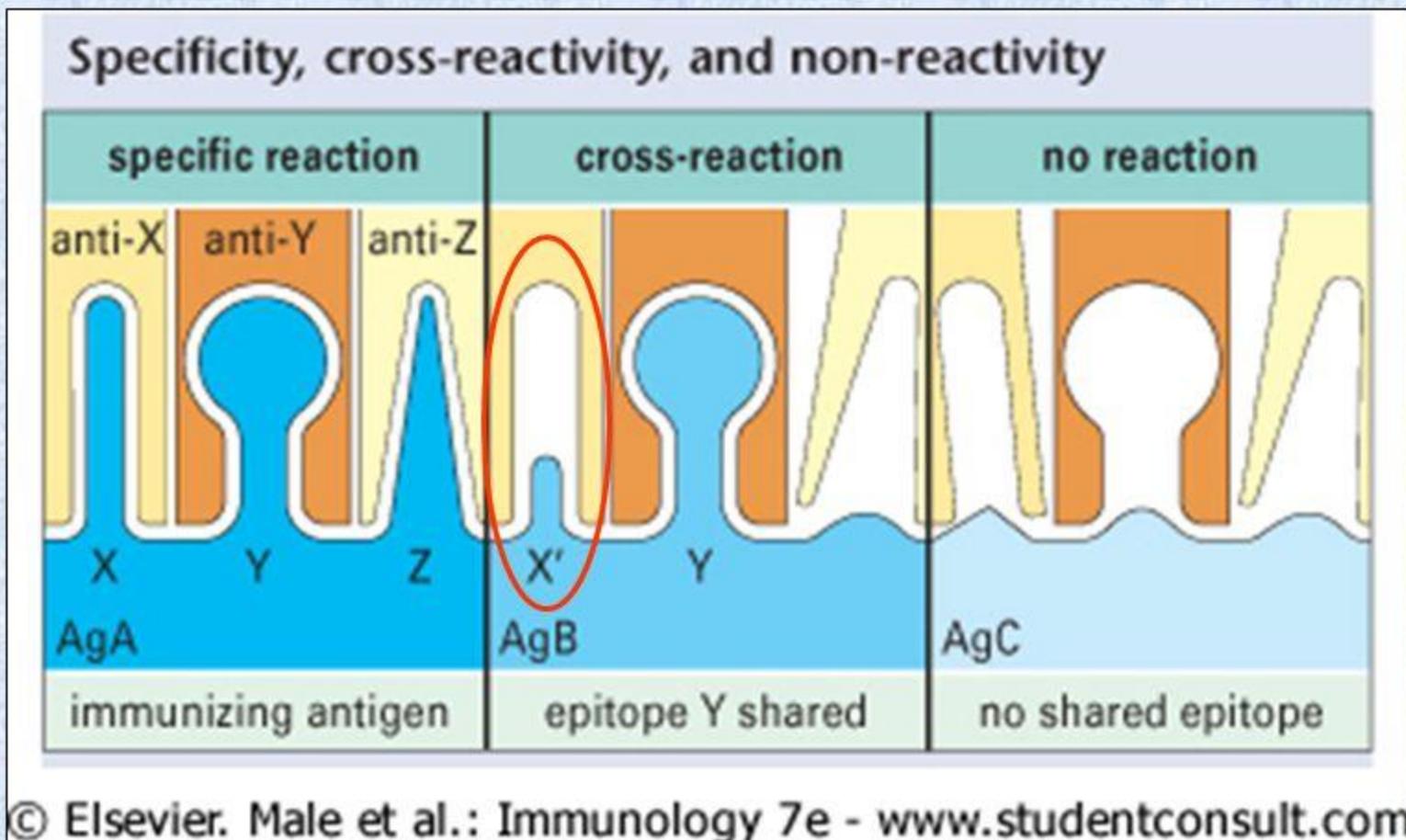
Low Avidity



Low Avidity



Specificity, Cross-reactivity & non-reactivity of $Ab \leftrightarrow Ag$



Ig	Major Functions
Ig G	Main antibody in the secondary response. Opsonizes bacteria, making them easier to phagocytize. Fixes complement, which enhances bacterial killing. Neutralizes bacterial toxins and viruses. Crosses the placenta.
Ig A	Secretory IgA prevents attachment of bacteria and viruses to mucous membranes Does not fix complement.
Ig M	Produced in the primary response to an antigen. Fixes complement. Does not cross the placenta. Antigen receptor on the surface of B cells.
Ig D	Uncertain. Found on the surface of many B cells as well as in serum.
Ig E	Mediates immediate hypersensitivity by causing release of mediators from mast cells and basophils upon exposure to antigen (allergen). Defends against worm infections by causing release of enzymes from eosinophils. Does not fix complement. Main host defense against helminth infections.

الغلوبولينات المناعية التنوع diversity

Individual's antibody repertoire

The total collection of antibody specificities produced in an individual's lifetime .

Diversity its hallmark

• ذخيرة الفرد من الاضداد

هي مجموع الاضداد النوعية المنتجة عنده خلال حياته وتتسم بالتنوع .

الغلوبولينات المناعية التنوع diversity

كيف يحدث هذا التنوع
اصطناع الغلوبولينات المناعية :

لكل مكونة من الغلوبولين المناعي مورثة معينة .

مورثة السلاسل الثقيلة على الصبغي 14. الموضع IgH

مورثة السلاسل الخفيفة كابا على الصبغي 2الموضع IgK

مورثة السلاسل الخفيفة لامدا على الصبغي 22 الموضع Ig λ

الغلوبولينات المناعية

التنوع diversity

- يحتوي كل موضع على عدة عشرات من المورثات V التي تنتظم في عدة مجموعات فرعية .
- كذلك يحوي كل موضع على عدد محدود من المورثات J والمورثات C .مسؤولة عن اصطناع الشداف الثابتة FC
- اضافة لذلك يحوي الموقع gH اقطع تنوع تسمى D ,diversity

الغلوبيولينات المناعية

التنوع diversity

عند نسخ هذه المورثات تخضع لظاهرة
اعادة الترتيب rearrangement في
الخلية البائية اثناء نضجها .
حيث يتم تقارب هذه المورثات مع بعضها
وفقا لقانون المصادفة وتتم اعادة الترتيب
بواسطة معقد انزيمي يدعى
recombinase , يحوي خميرة حالة
للاحماض النووية وخميرة واصلة
لاطرافها .
هذه العملية تتم تحت مراقبة المورثات
RAG المسؤولة عن انتاج الانزيمات .

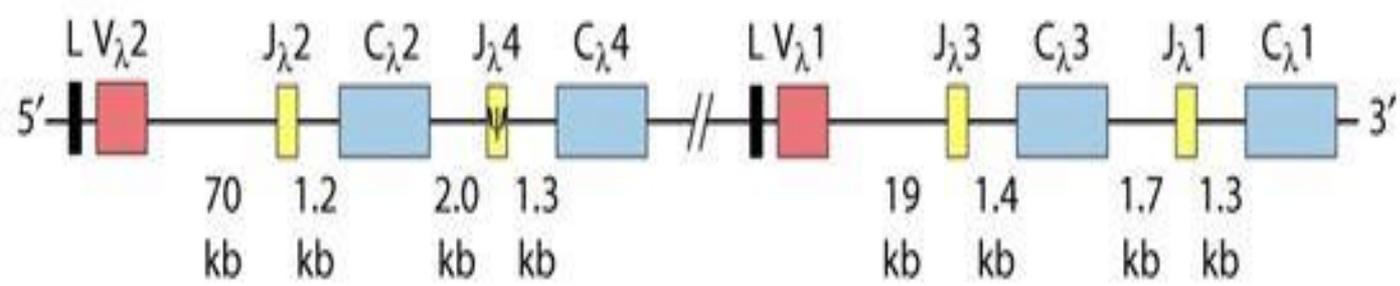
The recombination- •
activating
genes (RAGs)
encode enzymes that
play an important role
in the rearrangement
and recombination of
the genes
of immunoglobulin and
T cell
receptor molecu. _

الغلوبولينات المناعية

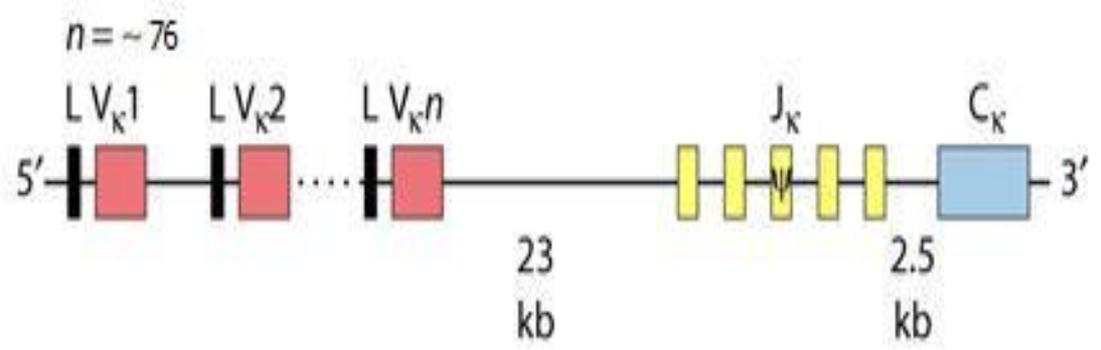
التنوع diversity

- ان عملية اعادة الترتيب هي المسؤولة عن التنوع الكبير في ذخيرة الفرد من الغلوبولينات المناعية . وكذلك من المستقبلات على سطح اللمفاويات B و T.
- حيث يشبه تنظيم مورثات TCR تنظيم ال BCR و تتوضع مورثاتها على الصبغي 14 بالنسبة للسلاسل الفا دلتا ,
- وعلى الصبغي 7 بالنسبة للسلاسل غاما وبيتا ,
- . هذا الترتيب ينتج عنه ملايين المواقع الرابطة للمستضدات على ال **BCR, TCR والاضداد المفرزة** بعد التفعيل .
- اضافة الى عملية اعادة الترتيب في المورثات تحدث في اللمفاويات B اثناء نضجها **طفرات جسمية** تؤدي الى زيادة التنوع .

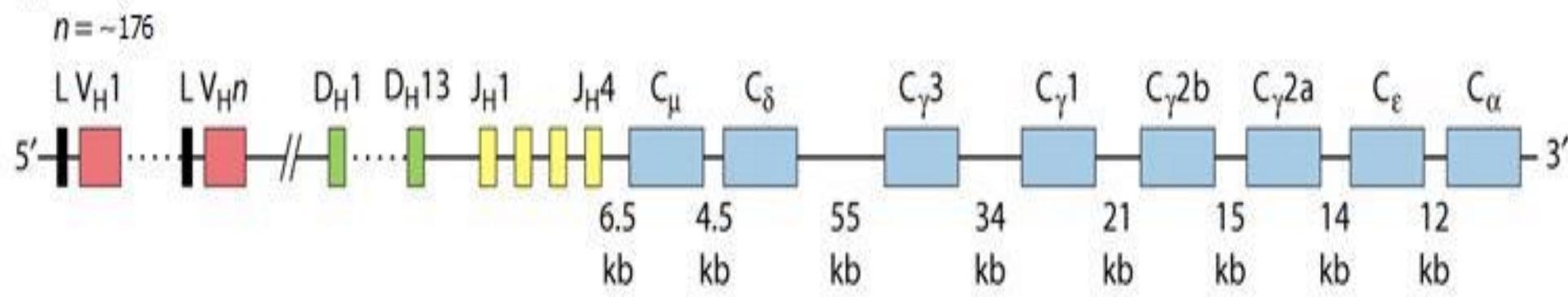
(a) λ -chain DNA



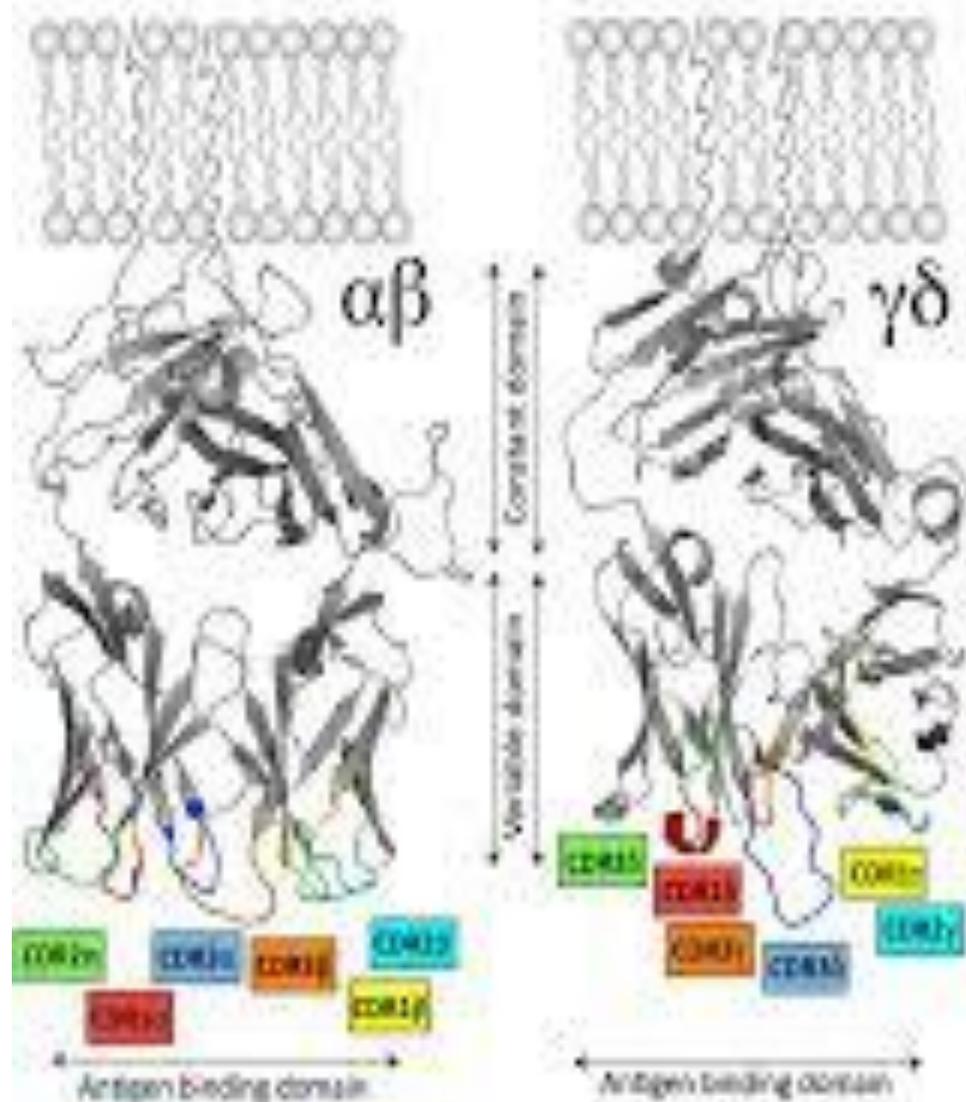
(b) κ -chain DNA



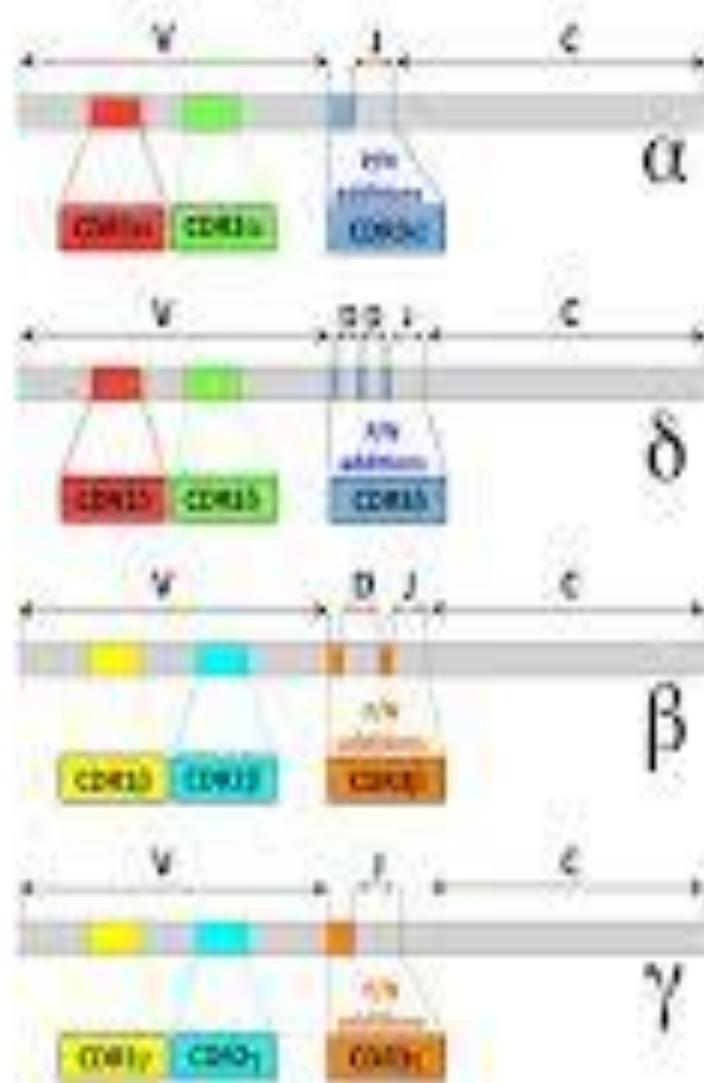
(c) Heavy-chain DNA



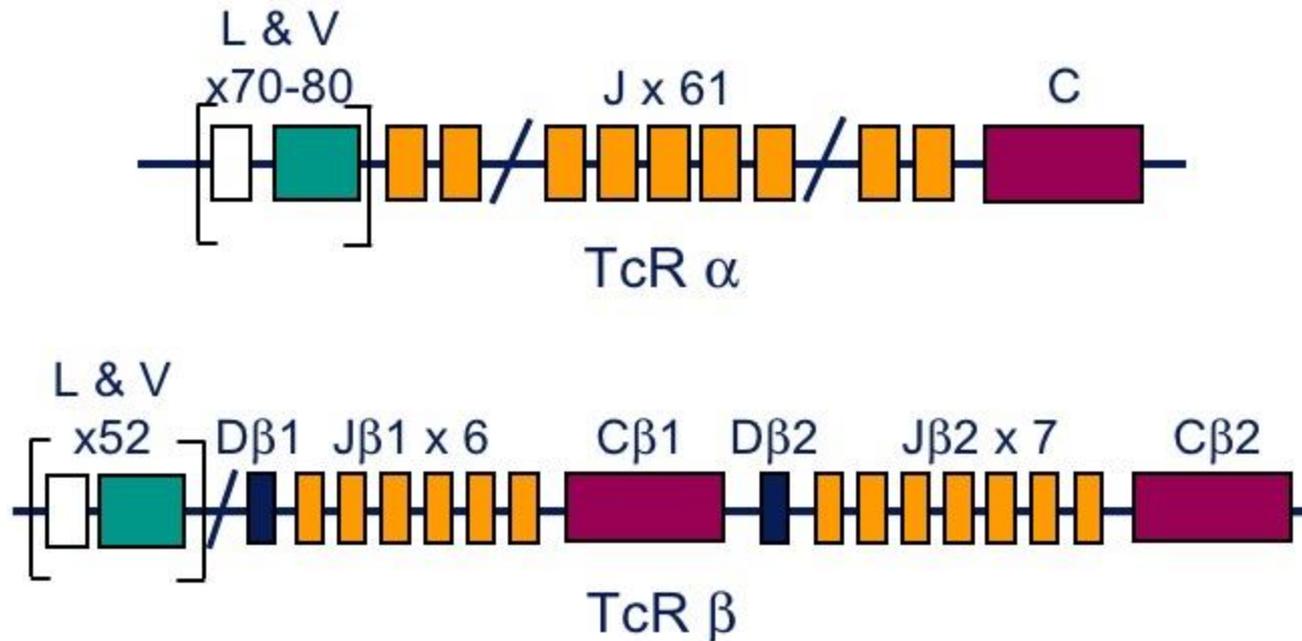
(a) TCR protein structures



(b) TCR gene structures



Organisation of TcR genes

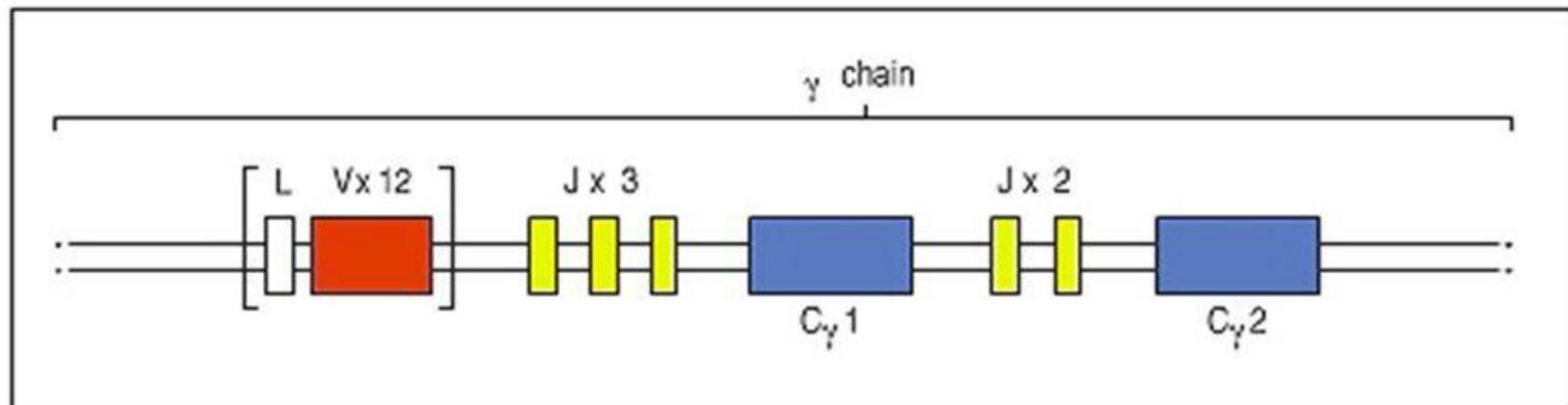
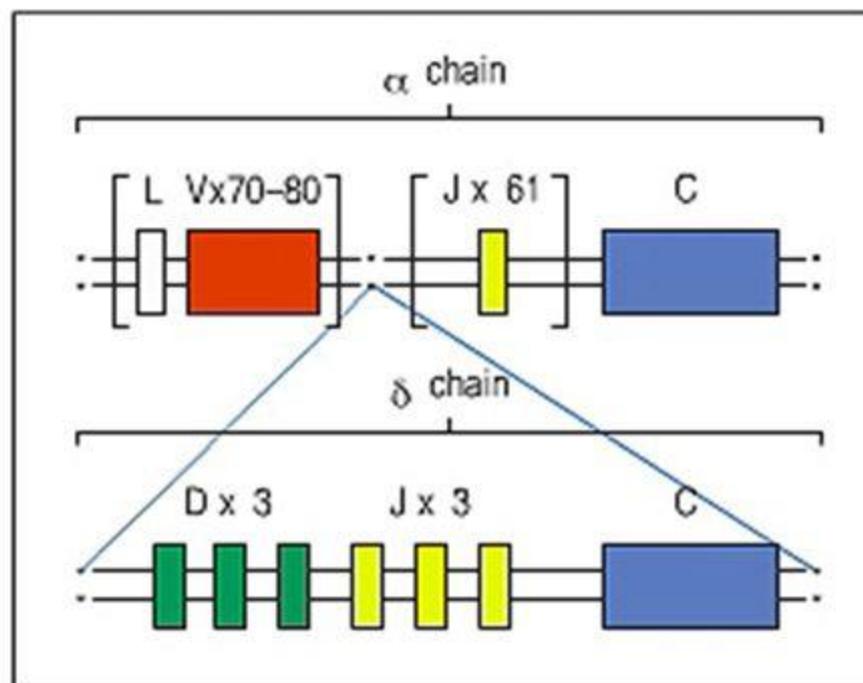


TcR genes segmented into V, (D), J & C elements
(**VARIABLE, DIVERSITY, JOINING & CONSTANT**)

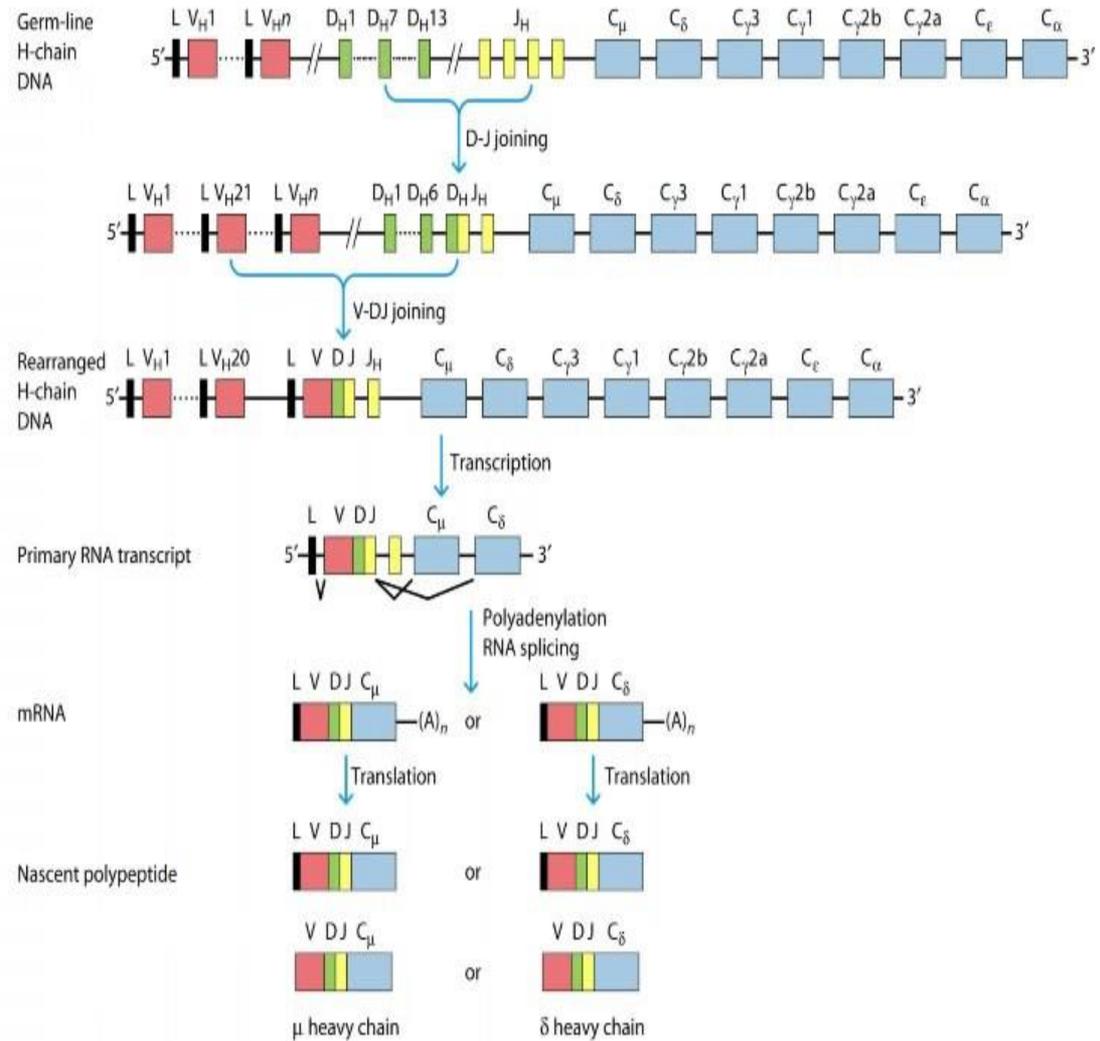
Closely resemble Ig genes (α ~IgL and β ~IgH)

This example shows the mouse TcR locus

TCR Delta and Gamma Loci



Heavy Chain Locus and VDJ Rearrangement



الغلوبولينات المناعية الوظائف functions

- وظائف الغلوبولينات المناعية :
 - التعرف على المستضد والارتباط به .
 - الوظائف الفاعلة:
 - تدعيم القتل
 - تزييل المعقدات المناعية :
بتثبيت المتممة .
 - الارتباط بخلايا مختلفة .

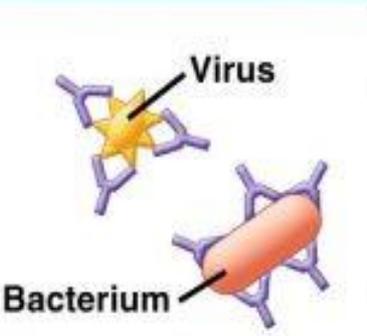
الغلوبولينات المناعية immunoglobulin (الاضداد)

افعال الاضداد:

- تعدل الذيفانات الجرثومية . (المناعة المنفعلة)
- تعديل الفيروسات (التنافس على المستقبلات) الانفلونزة
- ترص الجراثيم وتمنع انتشارها وتسهل بلعمتها .
- تفعل المتممة فتؤدي الى انحلال الجرثوم .
- تجذب البالعات .
- ترتبط على سطح الجراثيم وتعمل كطاهية فتسهل البلعمة .
- الاضداد IgE تؤدي الى تحرير المحتويات السمية في الخلايا البدينة وتلعب دورا في الانتانات الطفيلية والتحسس .
- تمنع ارتباط الجراثيم بالخلية الهدف مثال ذلك ال IgA على سطح المخاطيات .
- السمية الخلوية المعتمدة على الاضداد ADCC

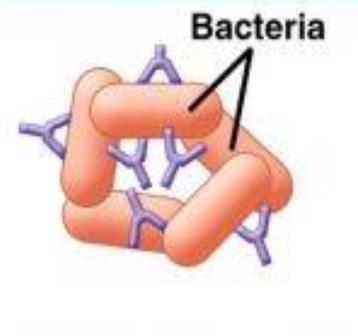
**Binding of antibodies to antigens
inactivates antigens by**

**Neutralization
(blocks viral binding sites; coats bacteria)**



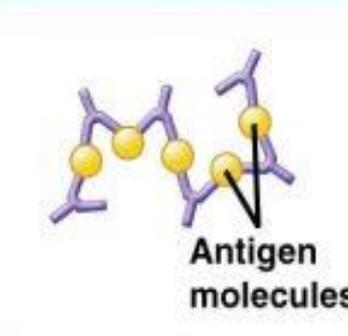
Virus
Bacterium

**Agglutination
of microbes**



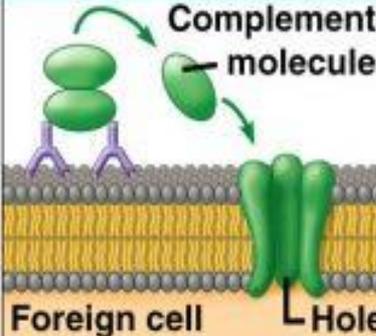
Bacteria

**Precipitation of
dissolved antigens**



Antigen
molecules

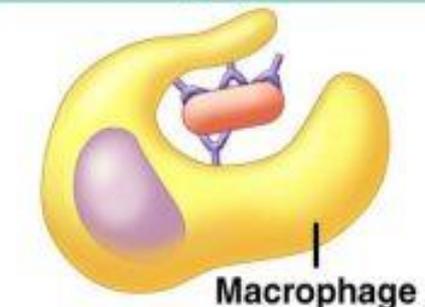
**Activation of
complement system**



Complement
molecule
Foreign cell
Hole

Enhances

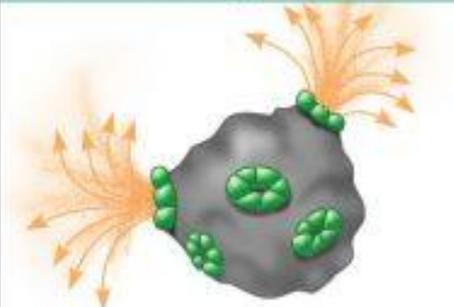
Phagocytosis

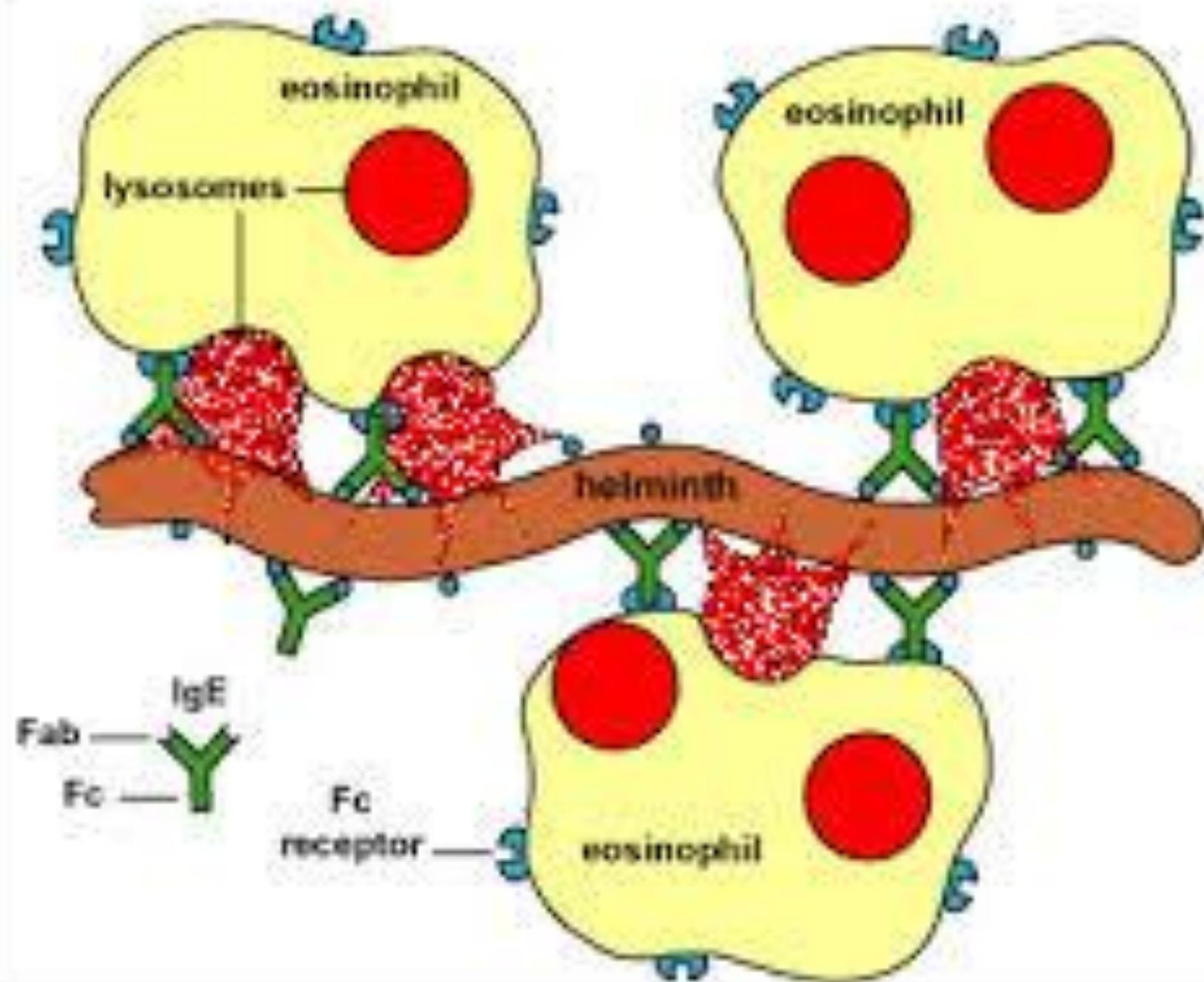


Macrophage

Leads to

Cell lysis





مستقبلات الأضداد

- تحتاج الأضداد إلى مستقبلات متواجدة على سطوح الخلايا لربطها وهي مستقبلات للشدفة FC من الأضداد ولكل نمط من الأضداد مستقبلات خاصة به. وتعتبر من واسمات الخلية التي تحملها CD ولها نوعان
- نوع ينتمي لعائلة الغلوبولينات المناعية
- نوع من الليكتينات C TYPE LECTIN

Fc R

- تسمى بشكل عام

FC Receptors•

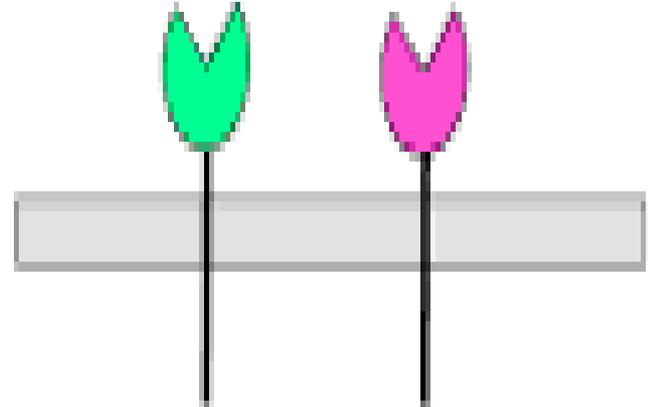
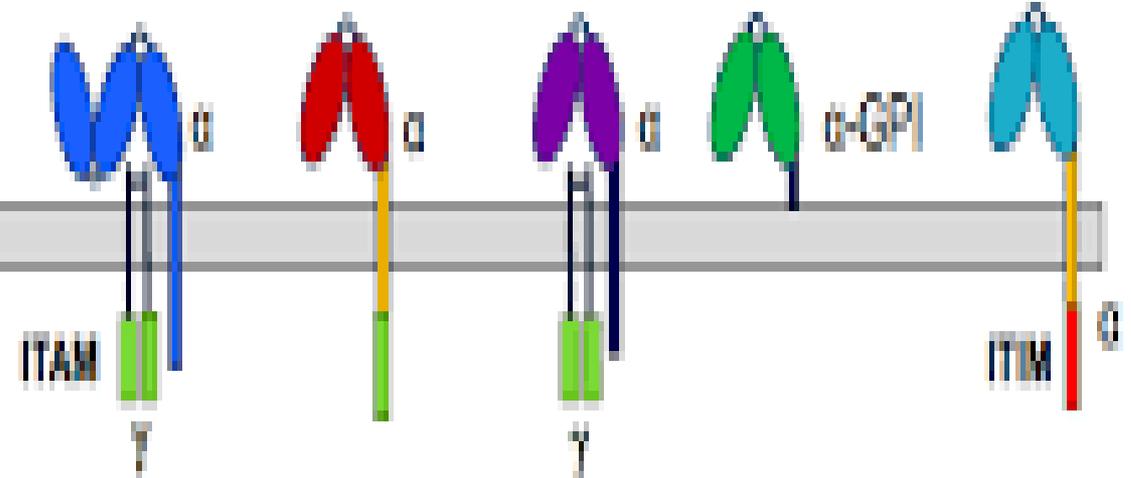
C

Type I

Type II

Immunoglobulin receptor superfamily

C-Type Lectin



Fc_γRI

Fc_γRIIa

Fc_γRIIb

Fc_γRIIc

Fc_γRIIb

CD23

DC-SIGN

Activating

Inhibitory

مستقبلات الازداد

Fc γ Receptors •

- لها عدة انواع تختلف عن بعضها بحسب الالفة وبحسب طبيعة المستضد والخلية الموجود عليها, ولكنها تشترك على المستوى السيتوبلاسمي , داخل الخلية, بوجود قطع تثبيطية واخرى مفعلة هذه القطع اساسية لنقل الاشارة من المستقبلات الى داخل الخلية :

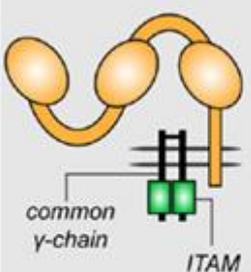
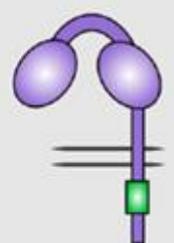
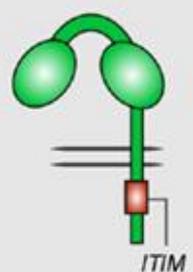
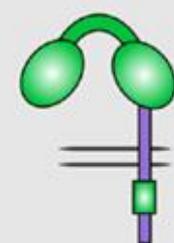
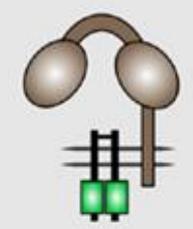
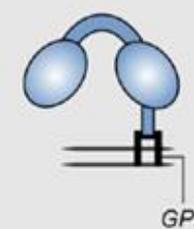
ITAM Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif •

ITIM Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibitory Motif •

• توجد على سطح عدد من الخلايا

مستقبلات الازداد

Fcγ Receptors •

Name	FcγRI CD64	FcγRIIa CD32a	FcγRIIb C32b	FcγRIIc CD32c	FcγRIIIa CD16a	FcγRIIIb CD16b
Structure	 <p>Diagram of FcγRI structure showing a Y-shaped orange receptor with two extracellular domains, a common γ-chain, and an ITAM signaling domain.</p>	 <p>Diagram of FcγRIIa structure showing a Y-shaped purple receptor with two extracellular domains and an ITAM signaling domain.</p>	 <p>Diagram of FcγRIIb structure showing a Y-shaped green receptor with two extracellular domains and an ITIM signaling domain.</p>	 <p>Diagram of FcγRIIc structure showing a Y-shaped green receptor with two extracellular domains and a purple stem.</p>	 <p>Diagram of FcγRIIIa structure showing a Y-shaped brown receptor with two extracellular domains and a stem.</p>	 <p>Diagram of FcγRIIIb structure showing a Y-shaped blue receptor with two extracellular domains and a GPI anchor.</p>
Function	Activating	Activating	Inhibitory	Activating	Activating	Activating
Affinity	High	Low	Low	Low	Low	Low
SNP		131H/R R: reduced affinity to IgG2	232I/T T: decreased inhibitory activity	57Q/X X: stop codon (non-functional protein)	158F/V V: increased affinity to IgG1/3/4	NA1/2 NA2: reduced affinity to IgG1/3

مستقبلات الاضداد

Fcγ Receptors •

- ان ارتباط الضد مع مستقبله سيقود الى فسفرة القطعة ITAM وبالتالي حدوث سلسلة من العمليات :
 - بلعمة ,
 - تفعيل المتممة ,
 - قتل خلوي بواسطة الاضداد ADCC تلعب فيه دورا الخلايا القاتلة الطبيعية
 - تحرير الوسائط الالتهابية ,
 - تدعيم تقديم المستضدات .
- ولان المنظومة المناعية تتميز بالتوازن وحتى لا ندخل بالية تفعيل لا نهائية تقوم القطعة ITIM بايقاف عملية التفعيل .

مستقبلات الاضداد

• Fcε Receptors

تقسم الى نوعين

• **FcεRII** منخفضة الالفة توجد على

• عديدات النوى الحمضة

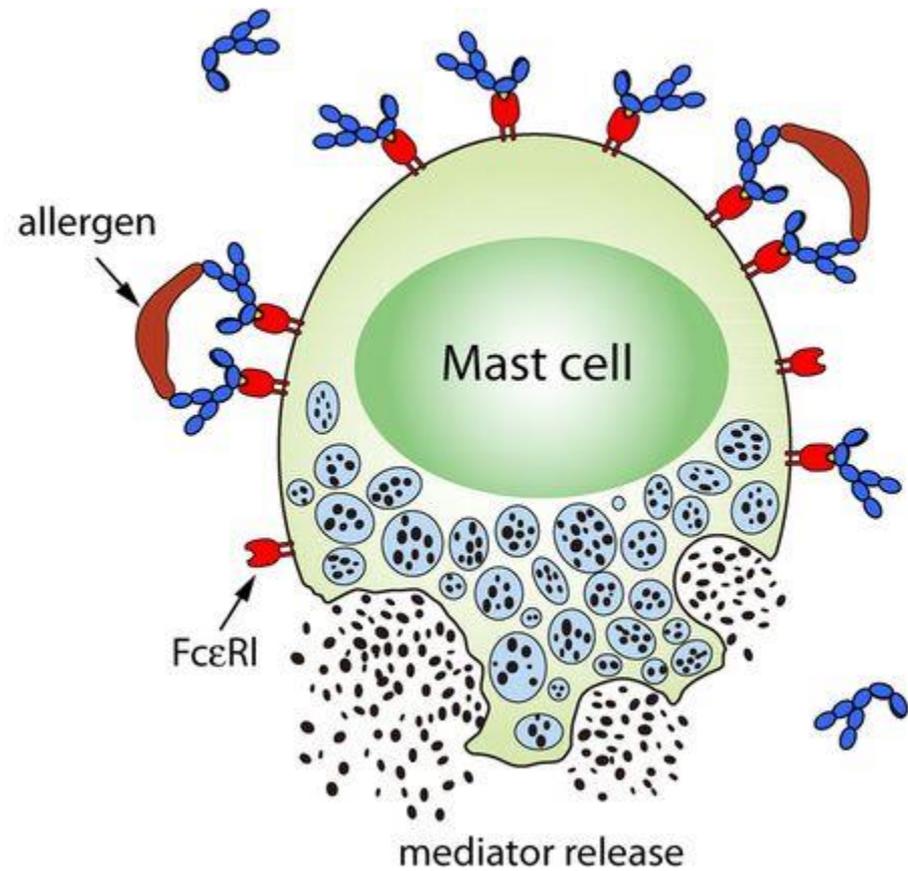
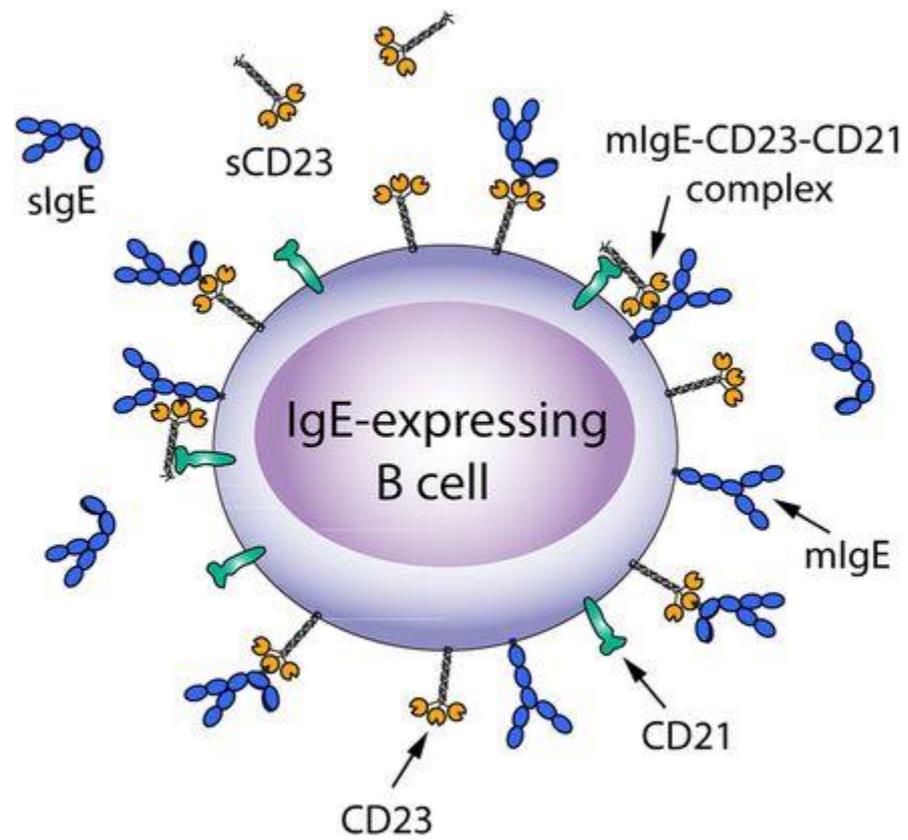
• والبالعات الكبيرة والصفائح

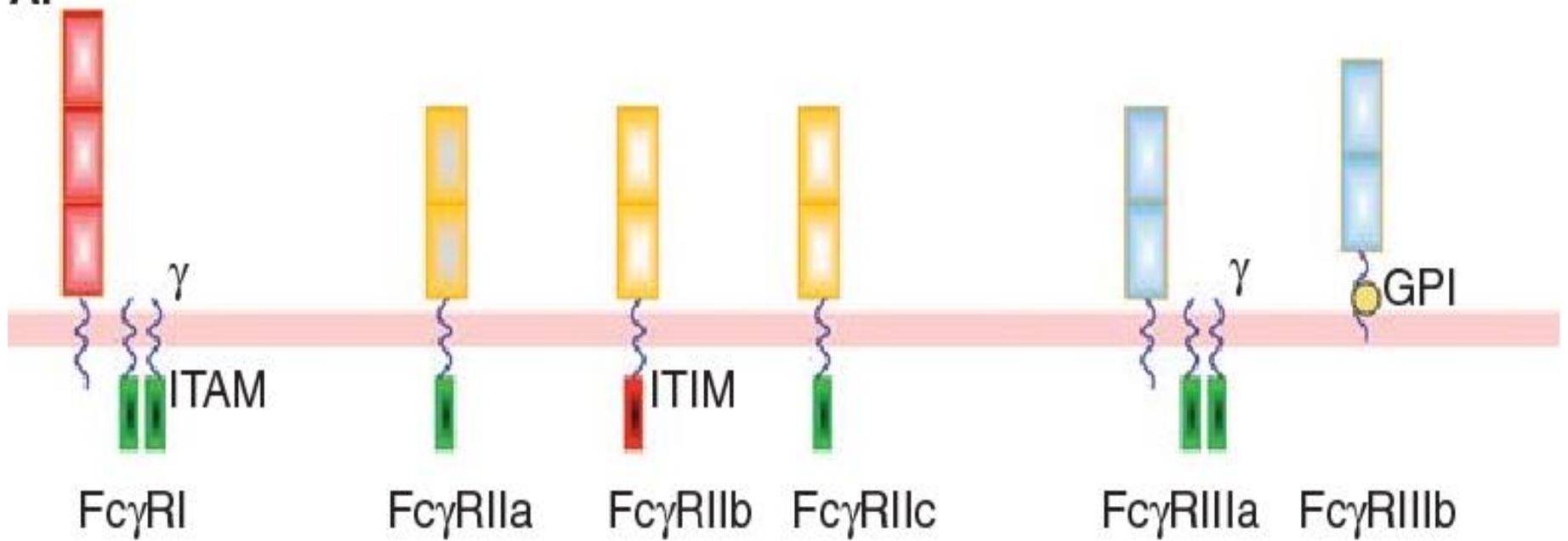
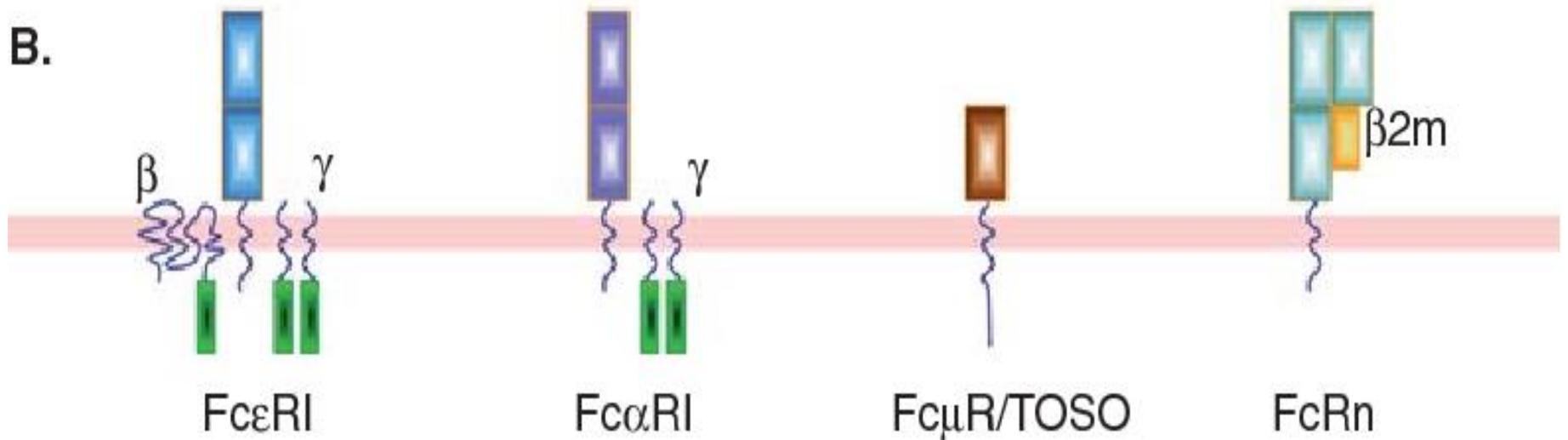
• وخلايا لانغرهانس

• والخلايا البائية

• حيث تلعب دورا هاما في تقديم المستضدات الارجية الى الخلايا البائية والتائية وتوسيع الاستجابة النوعية لهذه المستضدات .

• **FcεRI** عالية الالفة تؤدي الدور الاساسي في فرط الحساسية الفوري توجد على سطوح الاسسات والخلايا البدينة .



A.**B.**

مستقبلات الازداد

Fc α RI **Fc-alpha receptors**

يوجد على سطح
المعتدلات والحمضات
والوحدات
وبعض البالعات كخلايا كوبفر
والخلايا المتغصنة
يؤدي الى تفعيل الخلية بمشاركة FcR γ

مستقبلات الازداد

Fc-alpha/mu receptor($Fc\alpha/\mu R$)

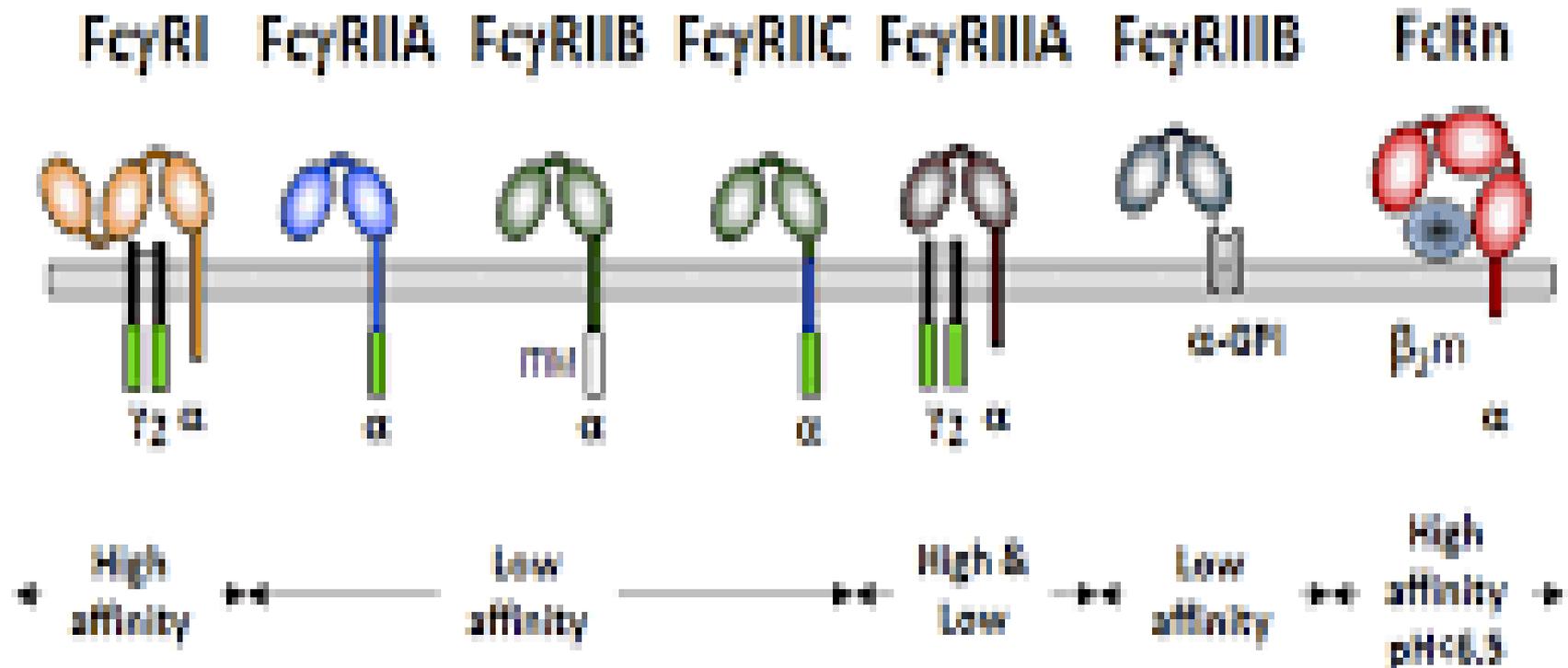
- ¹ Another receptor can also bind IgA, although it has higher affinity for another antibody called IgM.^[11]
- This receptor is called the *Fc-alpha/mu receptor*($Fc\alpha/\mu R$) and is a type I transmembrane protein. With one Ig-like domain in its extracellular portion, this Fc receptor is also a member of the immunoglobulin superfamily.¹

Receptor name	Principal antibody ligand	Affinity for ligand	Cell distribution	Effect following binding to antibody
FcγRI (CD64)	IgG1 and IgG3	High (Kd ~ 10 ⁻⁹ M)	Macrophages Neutrophils Eosinophils Dendritic cells	Phagocytosis Cell activation Activation of respiratory burst Induction of microbe killing
FcγRIIA (CD32)	IgG	Low (Kd > 10 ⁻⁷ M)	Macrophages Neutrophils Eosinophils Platelets Langerhans cells	Phagocytosis Degranulation (eosinophils)
FcγRIIB1 (CD32)	IgG	Low (Kd > 10 ⁻⁷ M)	B Cells Mast cells	No phagocytosis Inhibition of cell activity
FcγRIIB2 (CD32)	IgG	Low (Kd > 10 ⁻⁷ M)	Macrophages Neutrophils Eosinophils	Phagocytosis Inhibition of cell activity

FcγRIIIA (CD16a)	IgG	Low ($K_d > 10^{-6}$ M)	NK cells Macrophages (certain tissues)	Induction of antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) Induction of cytokine release by macrophages
FcγRIIIB (CD16b)	IgG	Low ($K_d > 10^{-6}$ M)	Eosinophils Macrophages Neutrophils Mast cells Follicular dendritic cells	Induction of microbe killing
FcεRI	IgE	High ($K_d \sim 10^{-10}$ M)	Mast cells Eosinophils Basophils Langerhans cells Monocytes	Degranulation Phagocytosis
FcεRII (CD23)	IgE	Low ($K_d > 10^{-7}$ M)	B cells Eosinophils Langerhans cells	Possible adhesion molecule IgE transport across human intestinal epithelium Positive-feedback mechanism to enhance allergic sensitization (B cells)

FcαRI (CD89)	IgA	Low ($K_d > 10^{-6}$ M)	Monocytes Macrophages Neutrophils Eosinophils	Phagocytosis Induction of microbe killing
Fcα/μR	IgA and IgM	High for IgM, Mid for IgA	B cells Mesangial cells Macrophages	Endocytosis Induction of microbe killing
FcRn	IgG		Monocytes Macrophages Dendritic cells Epithelial cells Endothelial cells Hepatocytes	Transfers IgG from a mother to fetus through the placenta Transfers IgG from a mother to infant in milk Protects IgG from degradation

IgG



Function

Activation

Activation

Inhibition

Activation

Activation

?

Recycling
Transport
Ag uptake...

Variant

H₁₀₀

R₁₀₀

V₁₀₀

F₁₀₀

IgG
subclass
binding

1

1

1

1

1

1

1

1

1

-

2

(2)

(2)

(2)

(2)

(2)

-

2

3

3

3

3

3

3

3

3

3

4

4

4

4

4

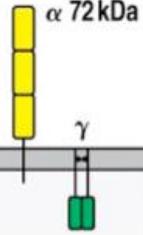
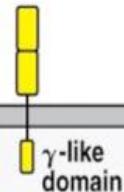
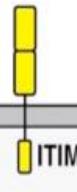
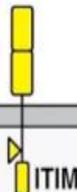
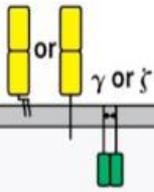
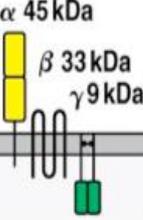
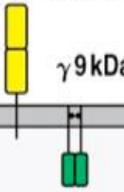
4

4

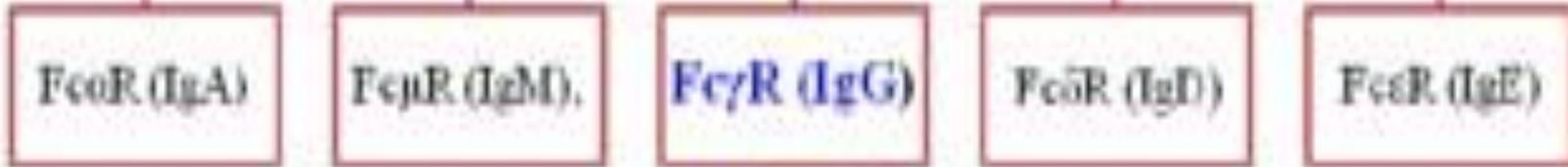
4

4

Characteristics and Distribution of Fc Receptors

Receptor	Fc γ RI (CD64)	Fc γ RII-A (CD32)	Fc γ RII-B2 (CD32)	Fc γ RII-B1 (CD32)	Fc γ RIIB (CD16)	Fc ϵ RI	Fc α RI (CD89)
Structure	 <p>α 72 kDa γ</p>	 <p>α 40 kDa γ-like domain</p>	 <p>ITIM</p>	 <p>ITIM</p>	 <p>α 50-70 kDa γ or ζ</p>	 <p>α 45 kDa β 33 kDa γ 9 kDa</p>	 <p>α 55-75 kDa γ 9 kDa</p>
Relative binding strength	IgG1 200	IgG1 4	IgG1 4	IgG1 4	IgG1 1	IgE 20,000	IgA1, IgA2 20
Cell type	Macrophages Neutrophils Eosinophils Dendritic cells	Macrophages Neutrophils Eosinophils Platelets Langerhans' cells	Macrophages Neutrophils Eosinophils	B cells Mast cells	NK cells Eosinophils Macrophages Neutrophils Mast cells FDCs	Mast cells Eosinophils Basophils FDCs	Macrophages Neutrophils Eosinophils [†]
Effect of ligation	Uptake Stimulation Activation of respiratory burst Induction of killing	Uptake Granule release (eosinophils)	Uptake Inhibition of stimulation	No uptake Inhibition of stimulation	Induction of killing (NK cells)	Secretion of granules	Uptake Induction of killing

Several types of Fc receptors



Receptors

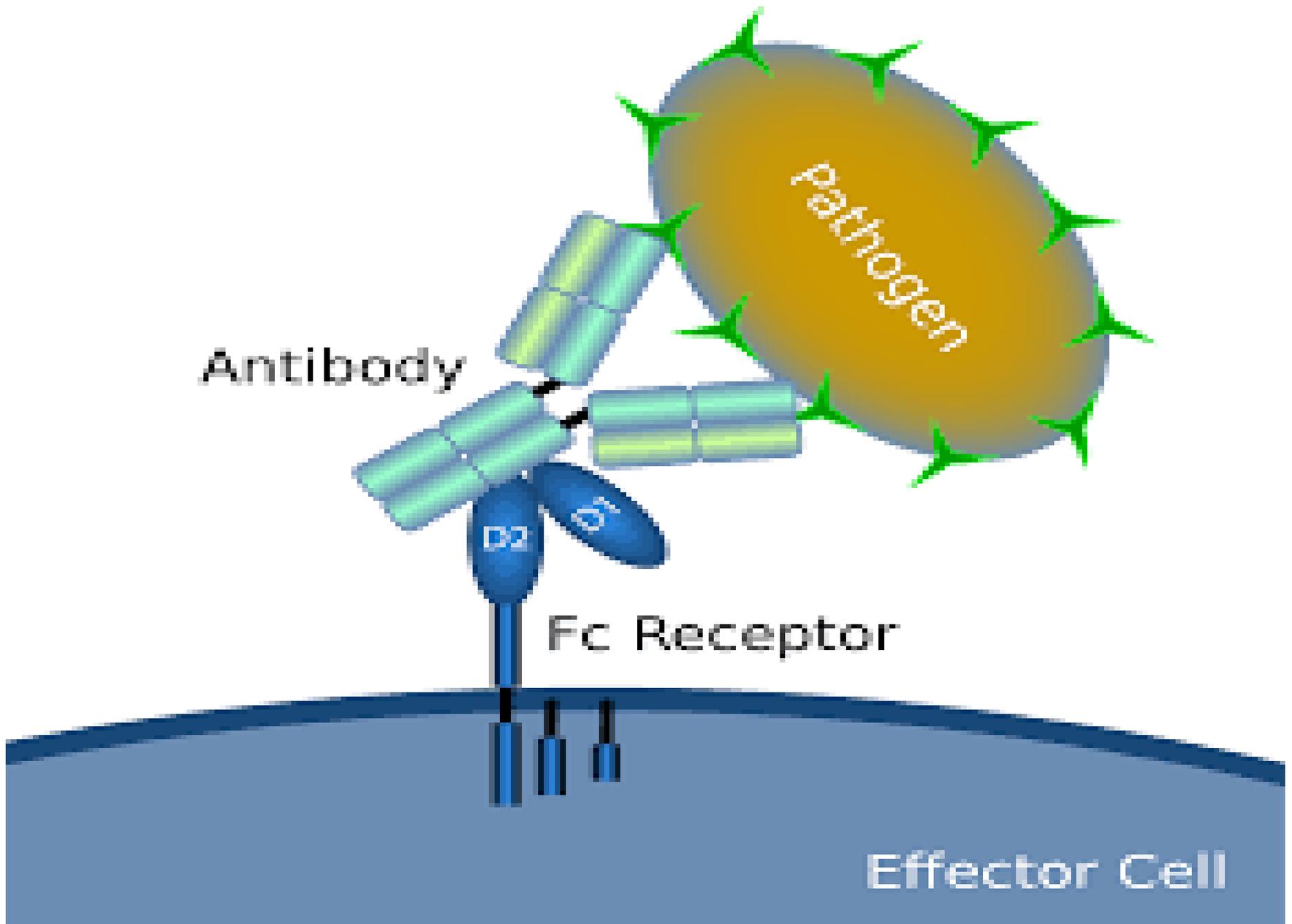
FcγRI FcγRII FcγRIII

Structure



FcγRIIIa polymorphism

RR RH HH



الاضداد في المعالجة

- معالجة معيضة في امراض نقص المناعة الخلطية
- معالجة معدلة في امراض المناعة الذاتية .
- يمكن انتاج اضداد وحيدة النسيلة لاي جزيء يوجد خارج او على سطح الخلايا والابحاث قائمة لانتاج اضداد يمكن استخدامها في علاج امراض كالتهاب المفاصل الرثواني ,التصلب اللويحي , الزهايمر , وانماط مختلفة من السرطانات .

Immunomodulatory Actions of Intravenous Immunoglobulin

F(ab')₂

Anti proliferative effects
Modulation of apoptosis and cell cycle
Activation of specific cells
Effects of cell adhesion
Antibodies to pathogens and superantigens
Anti-idiotypes
Antibodies to immunoregulatory molecules (cytokines, TCR, CD4, CD5)
Effects on cytokine levels

Effects due to Complement-Fc binding

Inhibition of deposition of activated Complement

Fc

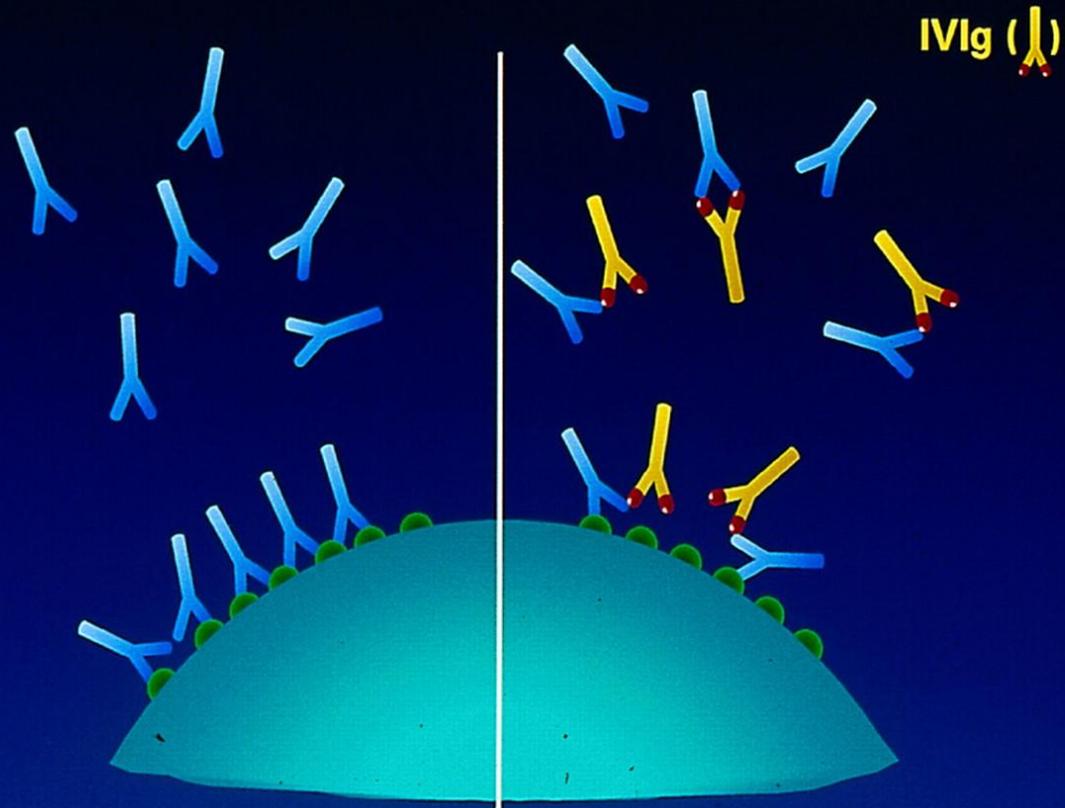
Effects due to Fc receptors

Inhibition of phagocytosis
Inhibition of ADCC
Effects on antibody production and recycling
Effects on glucocorticoid receptor binding affinity

Effects due to substances other than Ab within IVIG

IVIG contains cytokines, cytokine receptors, CD4, MHC Class II and stabilizing agents, mainly sugars

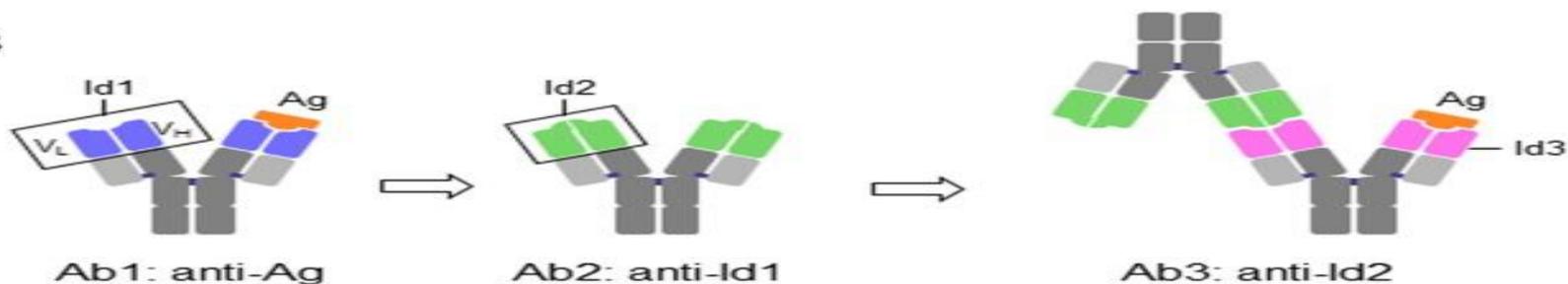
Effect Of IVIg On Anti-idiotypic Network



A Immunisation with Id of lymphoma Ig

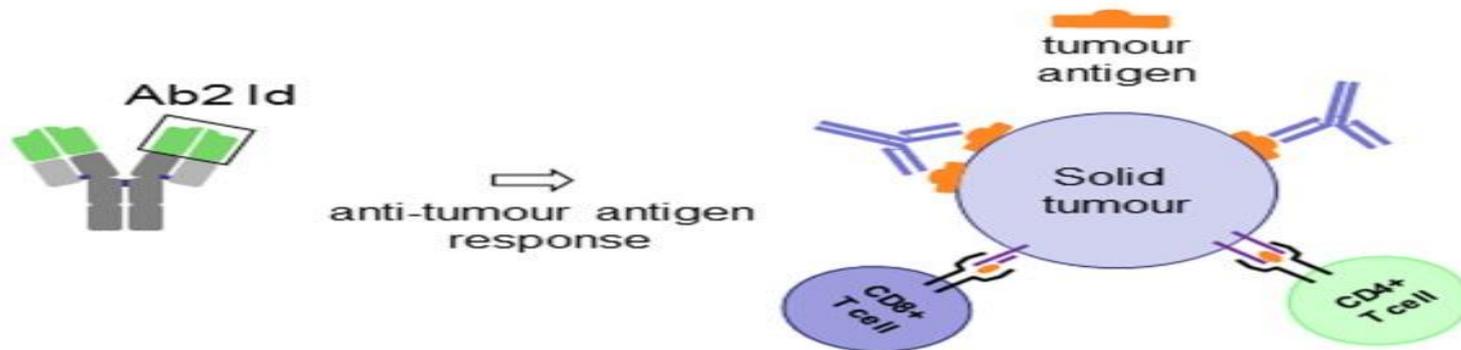


B



C

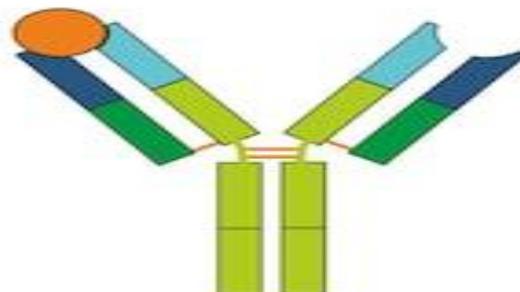
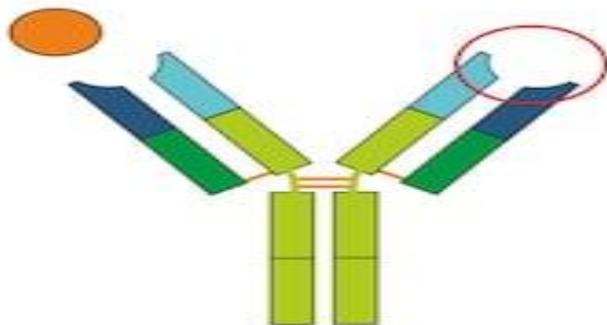
Immunisation with Id of Ab2 mimicking a tumour antigen



الأضداد في المعالجة

Monoclonal antibodies used for autoimmune diseases include infliximab and adalimumab, which are effective in rheumatoid arthritis, Crohn's disease and ulcerative colitis by their ability to bind to and inhibit TNF- α .^[20] Basiliximab and daclizumab inhibit IL-2 on activated T cells and thereby help preventing acute rejection of kidney transplants.^[20] Omalizumab inhibits human immunoglobulin E (IgE) and is useful in moderate-to-severe allergic asthma.

THANK YOU



shutterstock

