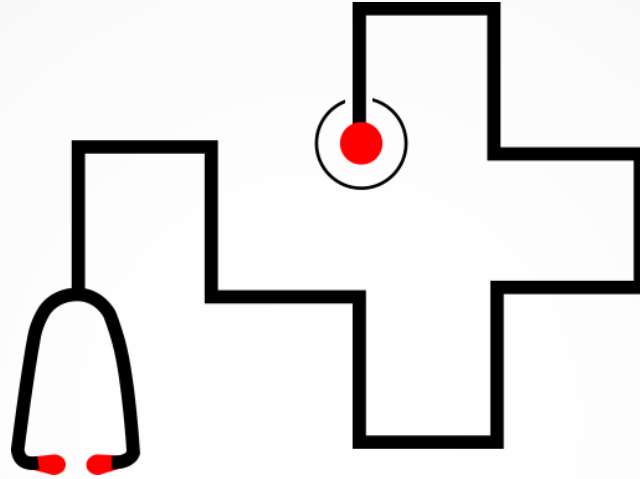


© 1996 Mike Clark



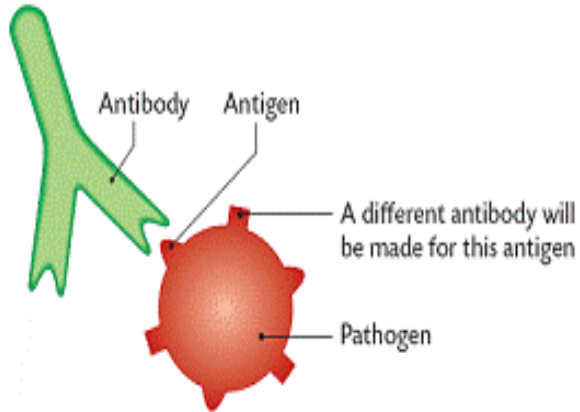
MATERI 3 (FA 1604)

# ANTIBODI DAN KOMPLEMEN

Disusun oleh :  
Umi Baroroh, S.Si., M.Biotek.  
Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia



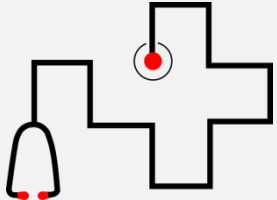
# ANTIBODY



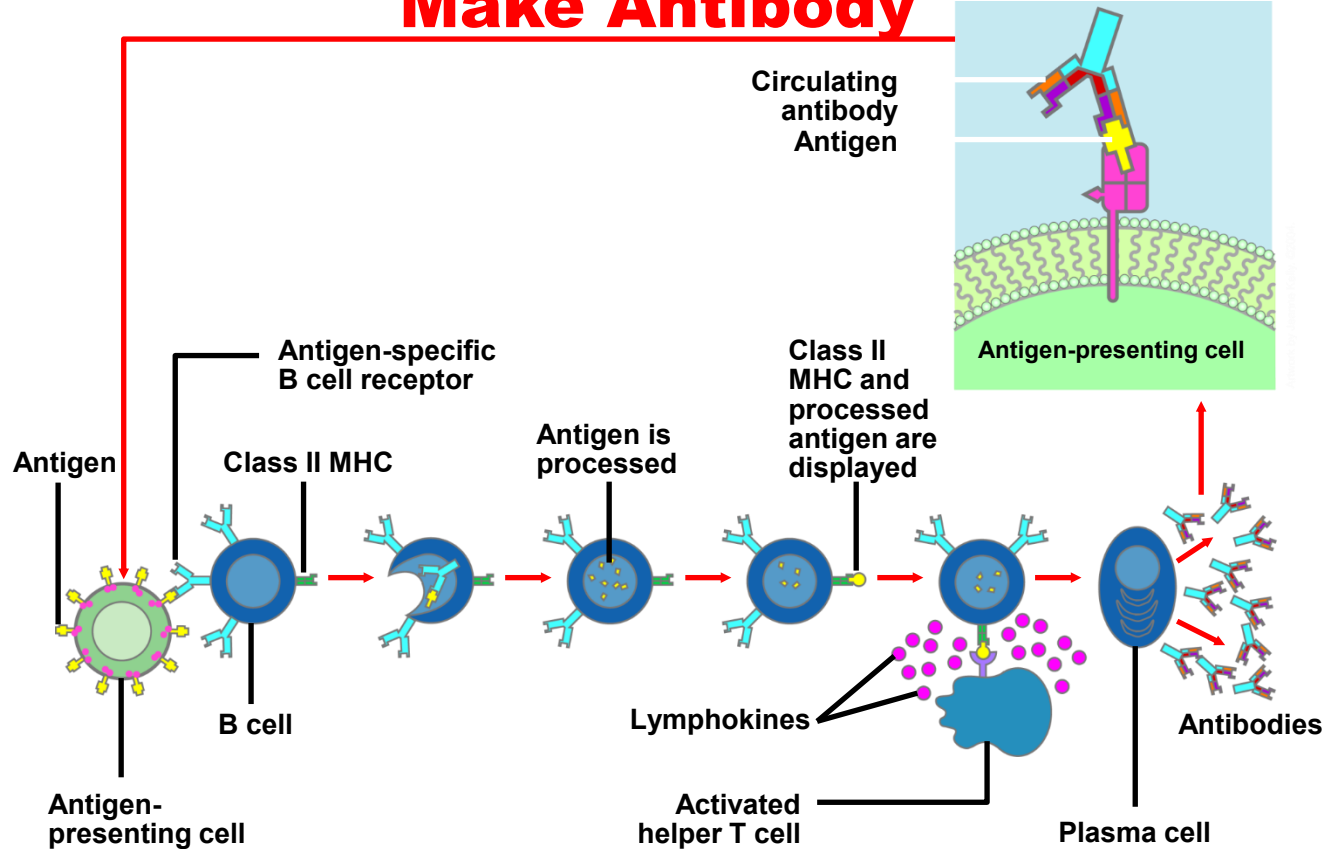
- Is a protein produced by white blood cells (called lymphocytes) in response to an antigen
- When an antibody attaches to an antigen, it helps the body destroy or inactivate the antigen.

# ANTIBODI

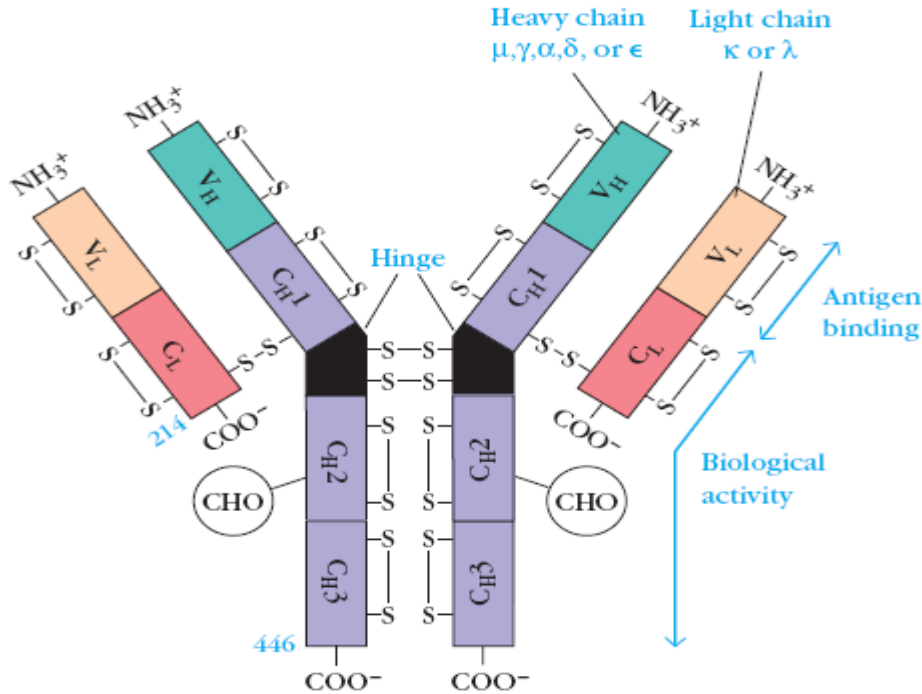
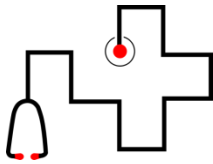
- Protein immunoglobulin yang disekresi oleh sel B yang teraktivasi oleh antigen
- Glikoprotein solubel yang mempunyai kemampuan mengikat antigen
- Grup polipeptida yang disebut immunoglobulin (Ig)
- Dibentuk oleh sel plasma
- Struktur dasar terdiri dari 4 rantai polipeptida :
  - 2 Heavy chain ( $\alpha, \delta, \epsilon, \gamma, \mu$ )
  - 2 Light chain ( $\kappa, \lambda$ )



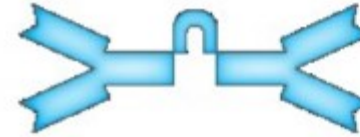
# Activation of B Cells to Make Antibody



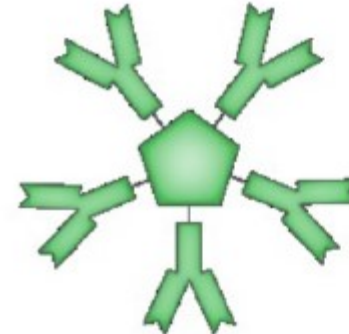
# STRUKTUR ANTIBODI



Monomer  
IgD, IgE, IgG

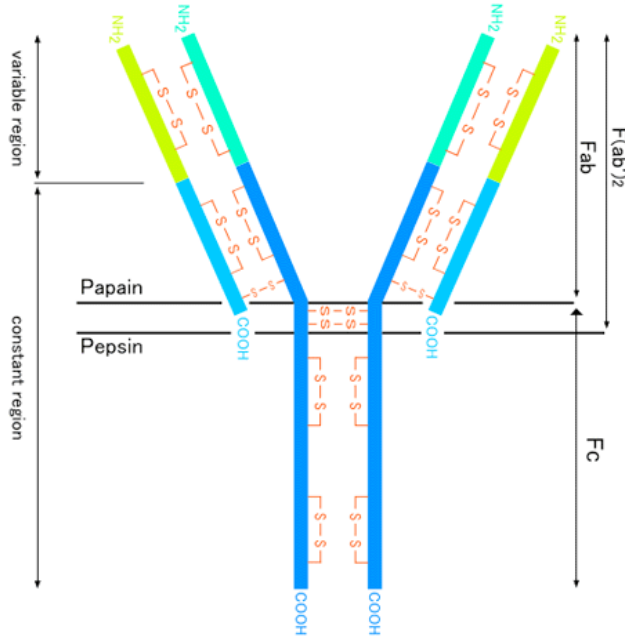


Dimer  
IgA



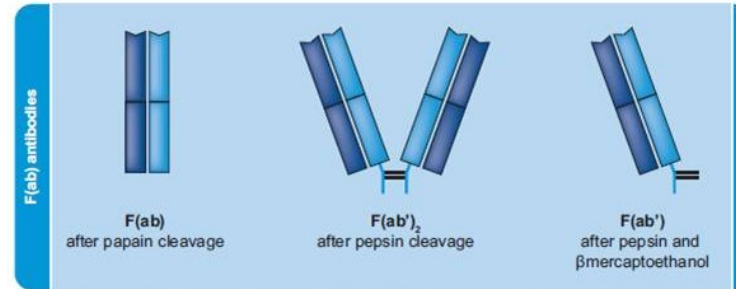
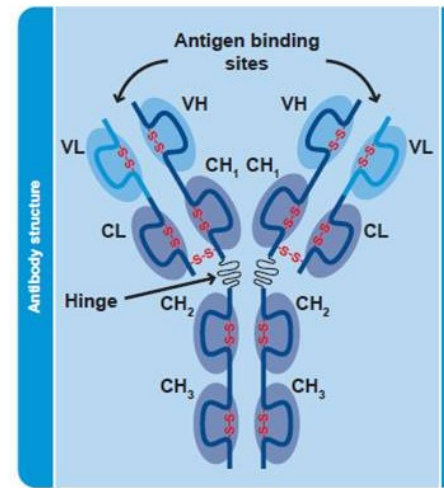
Pentamer  
IgM

# Ab Fragments



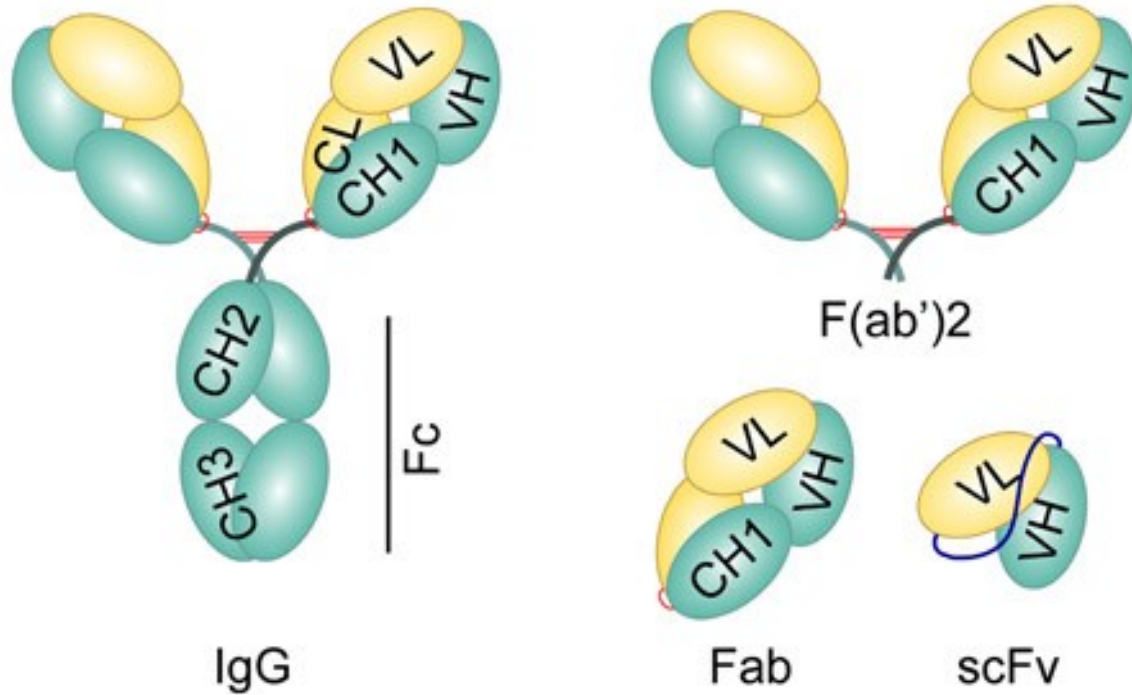
## Antibody structure and F(ab) antibodies

The light chain (LH) folds into a variable domain (VL) and a constant domain (CL) whereas the heavy chain is composed of one variable domain (VH) and three (IgG and IgA) or four constant domains (IgE).



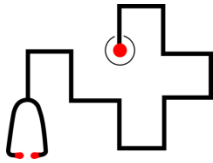
The **F(ab)** fragment is an antibody structure that still binds to antigens but is monovalent with no Fc portion. An antibody digested by the enzyme papain yields two F(ab) fragments of about 50 kDa each and an Fc fragment. In contrast, **F(ab')<sub>2</sub>** fragment antibodies are generated by pepsin digestion of whole IgG antibodies to remove most of the Fc region while leaving intact some of the hinge region. F(ab')<sub>2</sub> fragments have two antigen-binding F(ab) portions linked together by disulfide bonds, and therefore are divalent with a molecular weight of about 110 kDa.

# Ab Fragments



# KELAS **DAN** SUBKELAS **Ig**

---

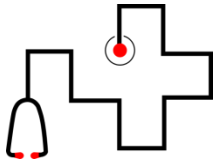


1. **IgG** → Terbanyak, terutama dalam cairan ekstrasvaskular, berfungsi untuk netralisasi toksin dan mikroorganisme, dapat melewati plasenta dan saluran cerna neonatus
2. **IgA** → Pertahanan permukaan luar tubuh, bergabung dengan komponen sekretori
3. **IgM** → Terdapat di intravaskuler, diproduksi saat awal respon imun, pertahanan utama pada bakteremia, aglutinasi, dan sitolisis
4. **IgD** → Terdapat pada permukaan limfosit, berfungsi sebagai reseptor antigen (Ag)
5. **IgE** → Degranulasi mastosit, pelepasan mediator inflamasi



# FUNGSI ANTIBODI

---



## 1. HOST DEFENCE

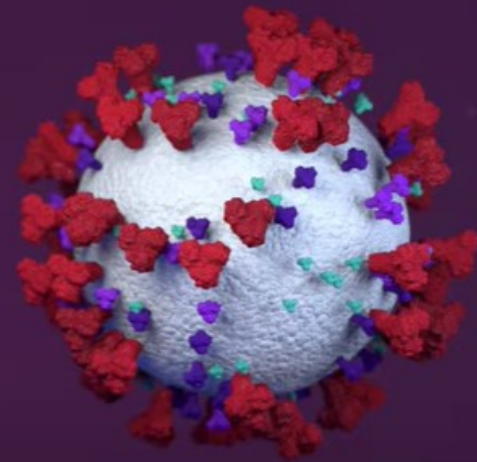
- Terhadap mikroorganisme penyebab penyakit
- Rekrutmen mekanisme efektor
- Netralisasi toksin dan antigen asing dari sirkulasi **IgM** → Terdapat di intravaskuler, diproduksi saat awal respon imun, pertahanan utama pada bakteremia, aglutinasi, dan sitolisis

## 2. CLINICAL MEDICINE

- Antibodi spesifik untuk diagnosis dan monitoring penyakit
- Sebagai proteksi dan terapi

## 3. LABORATORY SCIENCE

Diagnosis dan Riset



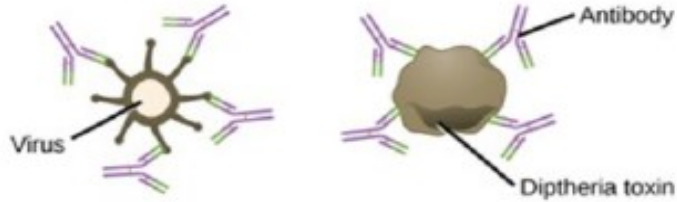
<https://www.youtube.com/watch?v=0ztF-419fac>



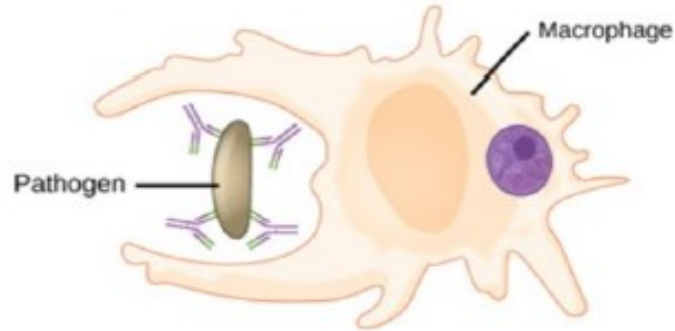
0:00 / 2:48



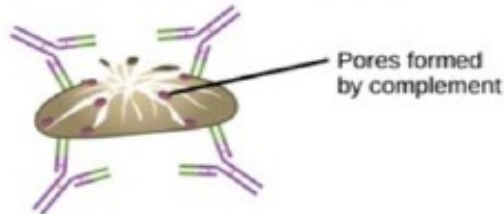
**(a) Neutralization** Antibodies prevent a virus or toxic protein from binding their target.



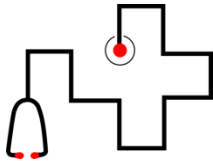
**(b) Opsonization** A pathogen tagged by antibodies is consumed by a macrophage or neutrophil.



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



# FUNGSI ANTIBODI



1. Mencegah ikatan antara antigen dengan sel atau jaringan sebagai target
2. Menstimulasi dan mengaktifasi fagositosis oleh makrofag dan netrofil
3. Mengaktifasi komplemen

# MONOCLONAL & POLYCLONAL ANTIBODIES

**Monoclonal antibodies (mAb)** are antibodies that are identical because they were produced by one type of immune cell, all clones of a single parent cell.

**Polyclonal antibodies** are antibodies that are derived from different cell lines.

## Isotypes

According to differences in their heavy chain constant domains, immunoglobulins are grouped into five classes, or isotypes: *IgG*, *IgA*, *IgM*, *IgD*, and *IgE*.

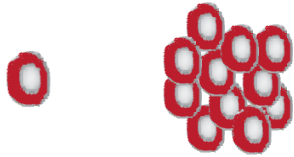
*IgG*: *IgG1* (66%), *IgG2* (23%), *IgG3* (7%) and *IgG4* (4%) , blood and tissue liquid.

*IgA*: *IgA1* (90%) and *IgA2* (10%), stomach and intestines

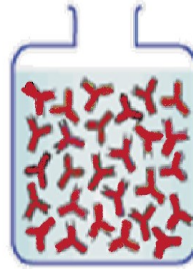
*IgM*: normally pentamer, occasionally hexamer, multiple immunoglobins linked with disulfide bonds

*IgD*: 1% of proteins in the plasma membranes of B-lymphocytes, function unknown

*IgE*: on the surface of plasma membrane of mast cells, play a role in immediate hypersensitive and defensive for parasite



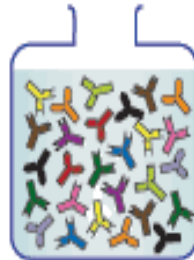
**only one  
B-lymphocyte clone**



**monoclonal antibody**



**more  
B-lymphocyte clone**



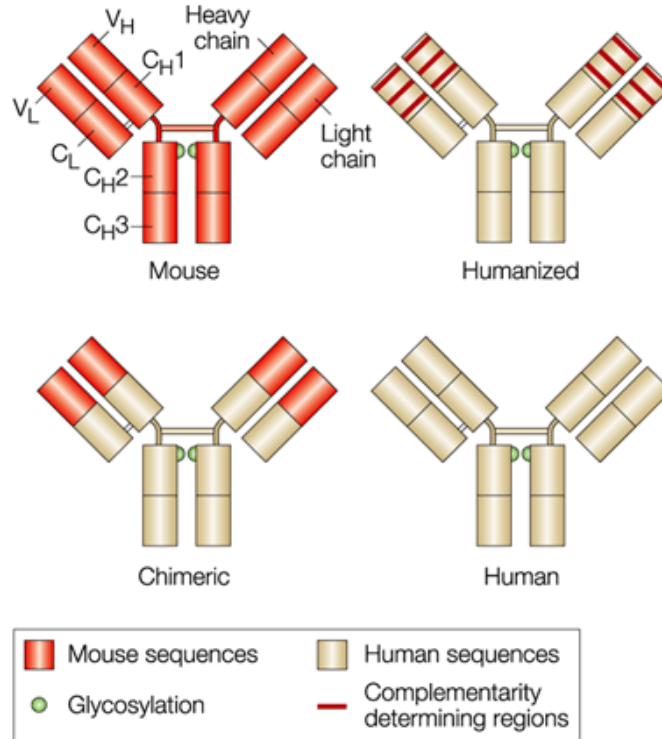
**Polyclonal antibody**



## Features of polyclonal and monoclonal antibodies

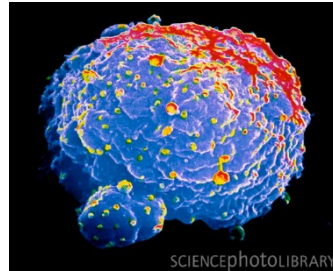
	<b>Polyclonal antibody</b>	<b>Monoclonal antibody (low affinity)</b>	<b>Monoclonal antibody (high affinity)</b>
<b>Number of recognized antigen determinants</b>	<b>several (frequent cross-reactions)</b>	<b>one (but frequent cross-reactions)</b>	<b>mostly one</b>
<b>Specificity</b>	<b>polyspecific</b>	<b>often polyspecific</b>	<b>monospecific</b>
<b>Affinity</b>	<b>Varying (diverse antibodies)</b>	<b>low</b>	<b>high</b>
<b>Concentration of non-specific immunoglobulines</b>	<b>high</b>	<b>low</b>	<b>low</b>
<b>Yield</b>	<b>high</b>	<b>low</b>	<b>low</b>
<b>Cost of preparation</b>	<b>low</b>	<b>high</b>	<b>high</b>
<b>Standardisability</b>	<b>Impossible (or uneasy)</b>	<b>easy</b>	<b>easy</b>
<b>Amount</b>	<b>limited</b>	<b>limitless</b>	<b>limitless</b>
<b>Applicability</b>	<b>method-dependent</b>	<b>low</b>	<b>excellent</b>

# mAb Types

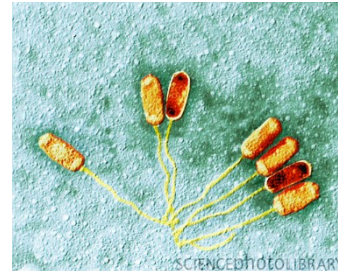


# mAb Production

Hybridoma  
Technology



Phage Display  
Method







<https://youtu.be/uuTo8OT3wTc>



Epitope A



Epitope B



Epitope C

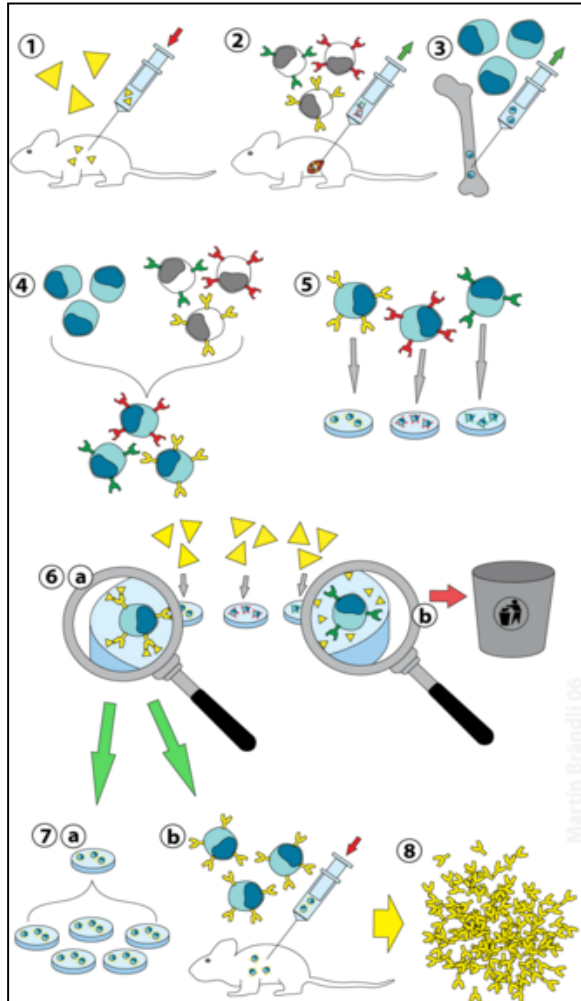
**monoclonal**



0:00 / 1:37



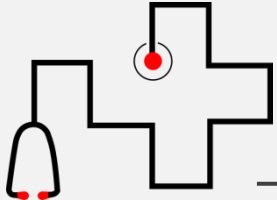
# Hybridoma technology



- (1) Immunisation of a mouse
- (2) Isolation of B cells from the spleen
- (3) Cultivation of myeloma cells
- (4) Fusion of myeloma and B cells
- (5) Separation of cell lines
- (6) Screening of suitable cell lines
- (7) *in vitro* (a) or *in vivo* (b) multiplication
- (8) Harvesting

# SISTEM KOMPLEMEN

- Sistem yang terdiri atas sejumlah protein yang berperan dalam pertahanan awal, baik dalam sistem imun non spesifik maupun sistem imun spesifik.
- Sistem pertahanan tubuh yang terdiri dari protein yang diproduksi dalam hati dan berada dalam peredaran darah.
- Molekul sistem imun nonspesifik larut dalam keadaan tidak aktif. Aktivasi oleh antibodi atau antigen yang menghasilkan kaskade reaksi kimia
- Sistem enzim serum yang berfungsi dalam inflamasi, opsonisasi, dan kerusakan (lisis) membran patogen.



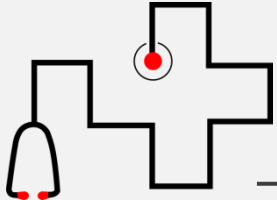
# AKTIVASI “CASCADE”

- Kerja sistem komplemen adalah proses “cascade”, yaitu suatu proses bila satu reaksi memicu reaksi lainnya dan reaksi lain memicu reaksi lain berikutnya begitu terus menerus.

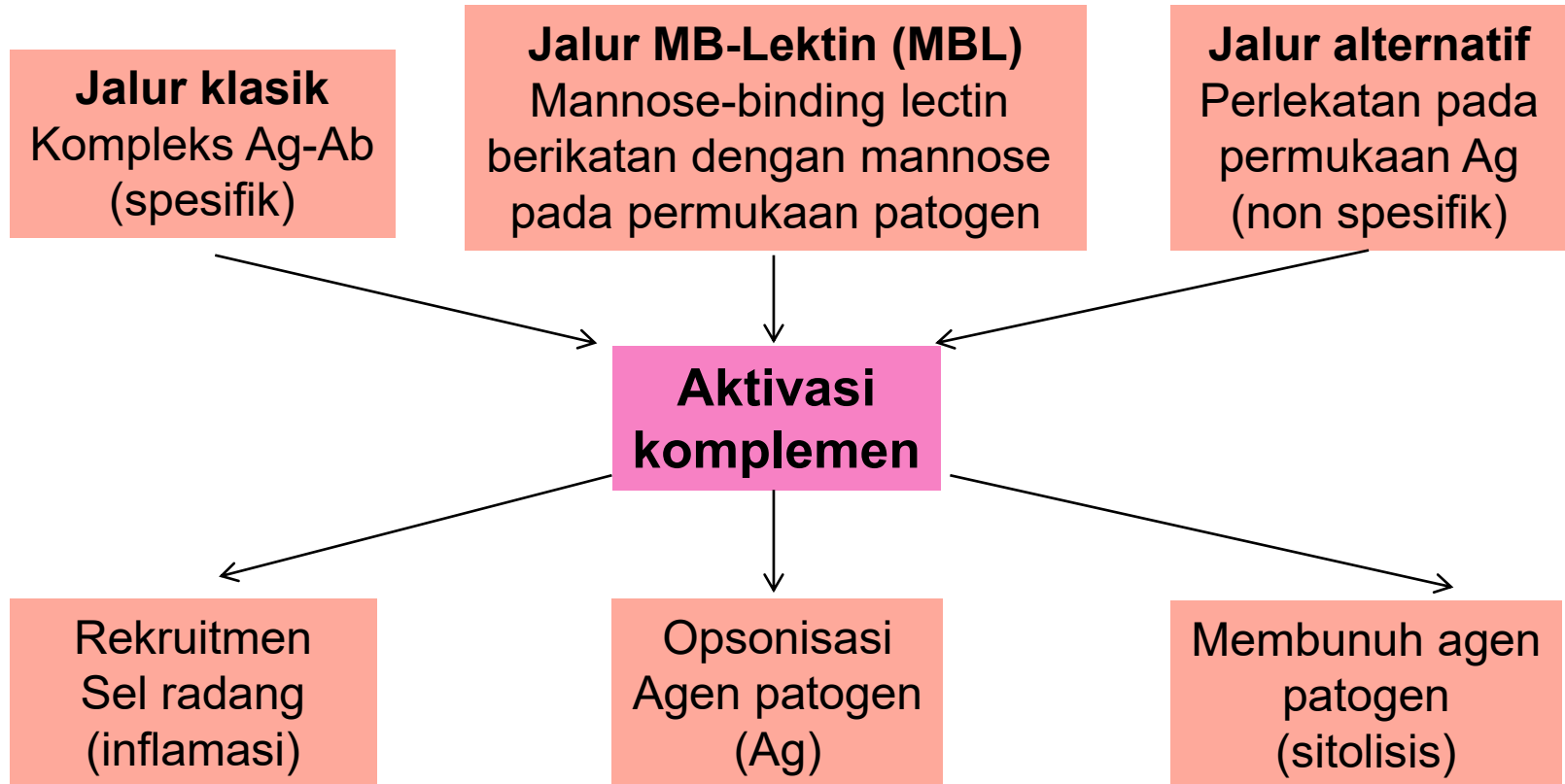
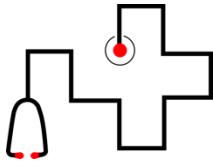
- Reaksi terjadi secara berkelipatan dan dalam waktu yang cepat

- Protein komplemen dilambangkan dengan “C” dan tidak aktif sampai dibagi menjadi produk.

Contoh: C2 menjadi aktif ketika dibagi menjadi produk yang lebih kecil misal C2a dan C2b.



# AKTIVASI KOMPLEMEN



# EFEK BIOLOGIS SISTEM KOMPLEMEN

---



- **Reaksi Inflamasi** → Reaksi tubuh terhadap masuknya benda asing dengan mengerahkan elemen-elemen sistem imun ke tempat infeksi.

Pada proses inflamasi terjadi peningkatan persediaan darah, peningkatan permeabilitas kapiler, pergerakan sel leukosit ke tempat infeksi

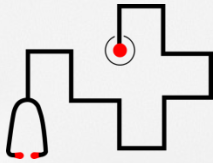
- **Kemotaksis dan Opsonisasi**

Kemotaksis : gerakan fagosit ke tempat infeksi

Opsonisasi : proses melapisi partikel antigen oleh antibodi dan/atau komponen komplemen sehingga lebih mudah dan cepat difagositosis

- **Aktivitas Sitolitik** → aktivitas akhir sistem komplemen, merusak membran akibat lisis osmotik

# PROTEIN DALAM SISTEM KOMPLEMEN



**Sistem komplemen terdiri dari 19 protein**

Protein individu dengan awalan **C**: **C1 to C9** pada jalur klasik  
atau

Secara alfabet: **factor B, D** pada jalur alternatif

Protein komplemen pada jalur klasik disebut **components**

**C1(C1q, C1r and C1s),**

**C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9**

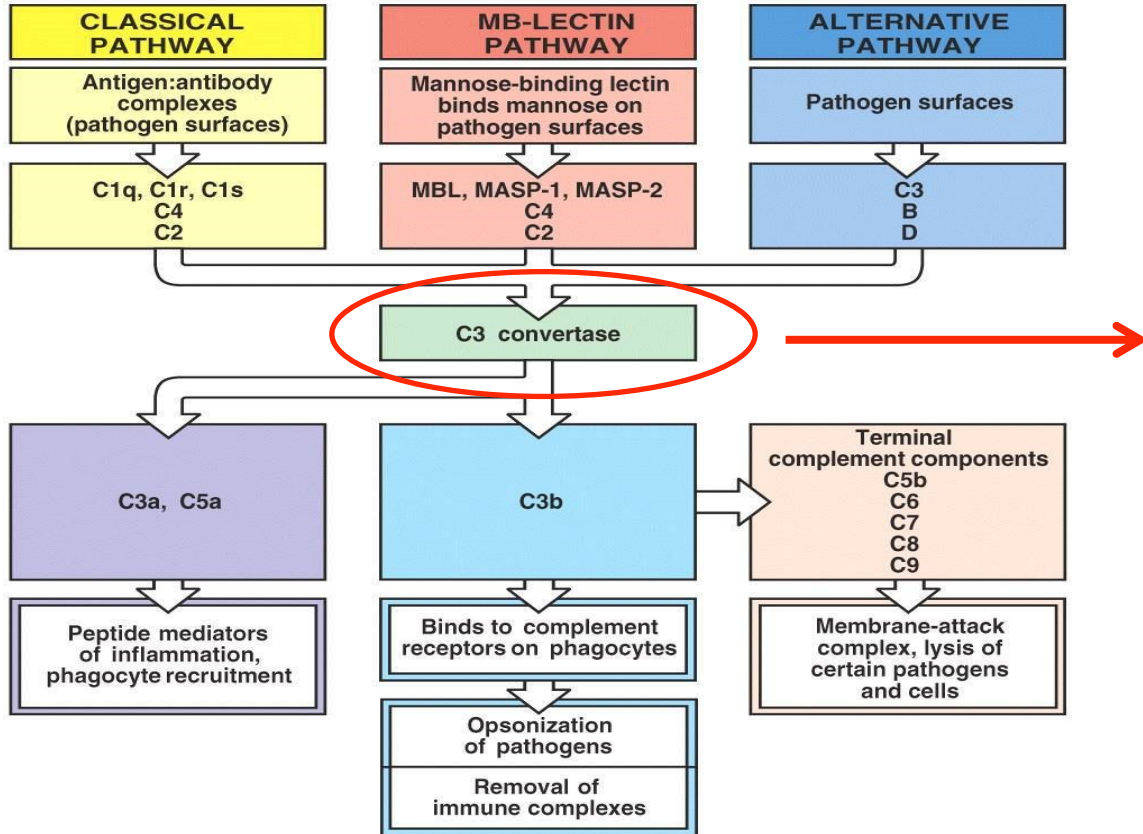
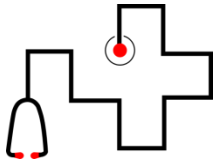
Protein komplemen pada jalur alternatif disebut **factors**

**C3, B, D, C5, C6, C7, C8, C9**

Protein komplemen pada jalur mannose-lectin disebut **collectins**  
**(collagen like region and lectin region)**



# KOMPLEMEN



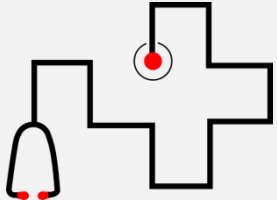
**C3**  
Memegang peranan utama dalam aktivasi komplemen dan komponen paling penting dalam sistem komplemen ketika dalam bentuk C3b

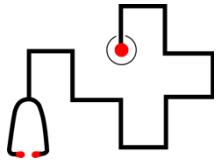




# Jalur Klasik/*Classical Pathway*

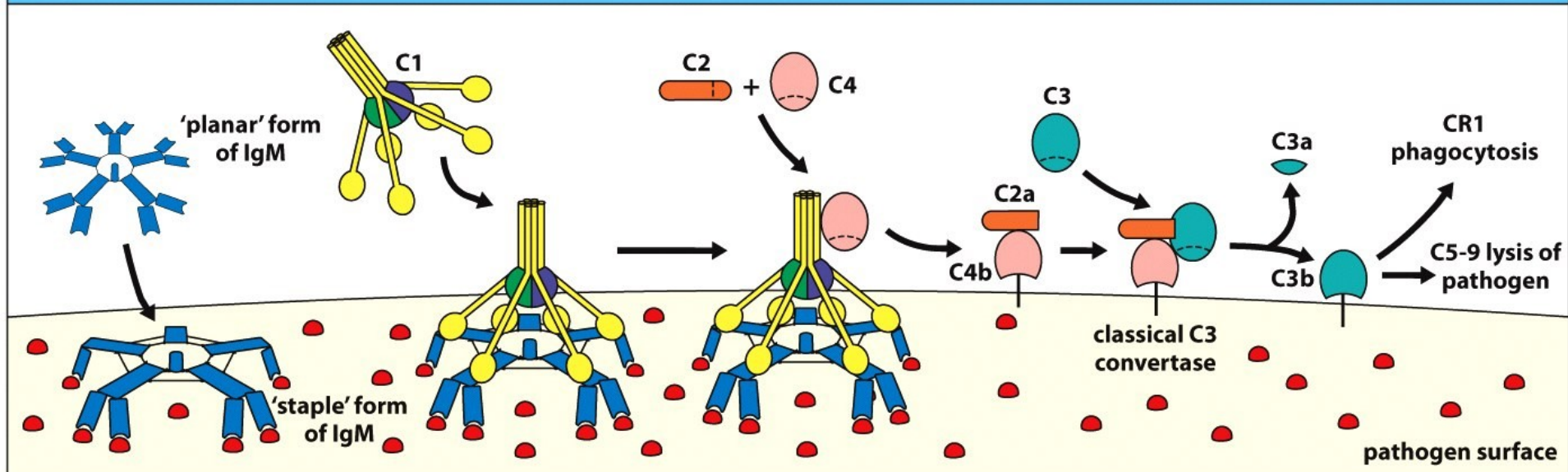
- Respon imun spesifik karena bergantung pada Inisiasi antibodi
- Komplemen C1 aktif ketika berikatan dengan Ab yang mengikat antigen
- C1 mengaktifkan 2 komplemen lain, C4 dan C2 → C4 membelah menjadi C4a dan C4b, C2 membelah menjadi C2a dan C2b
- C4b dan C2a melekat pada permukaan Ag membentuk C3 konvertase, C2b dan C4a larut





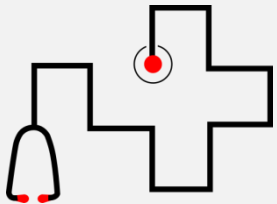
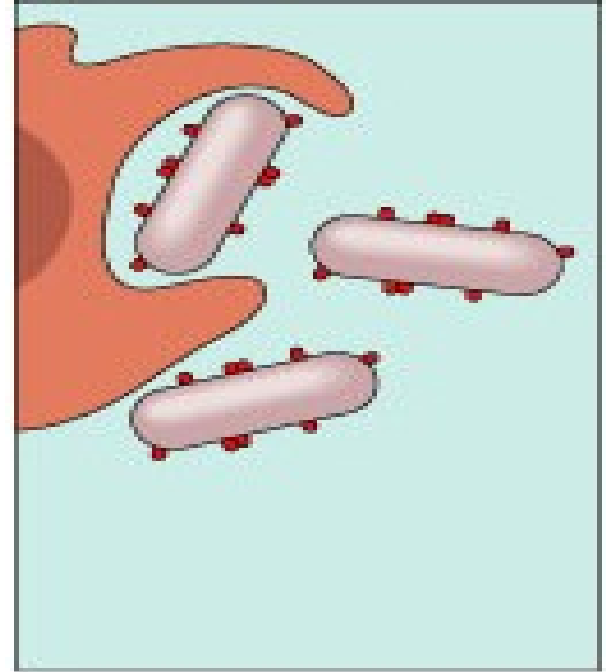
# Jalur Klasik/*Classical Pathway*

## Initiation of the classical pathway of complement by IgM binding to antigen on pathogen surface



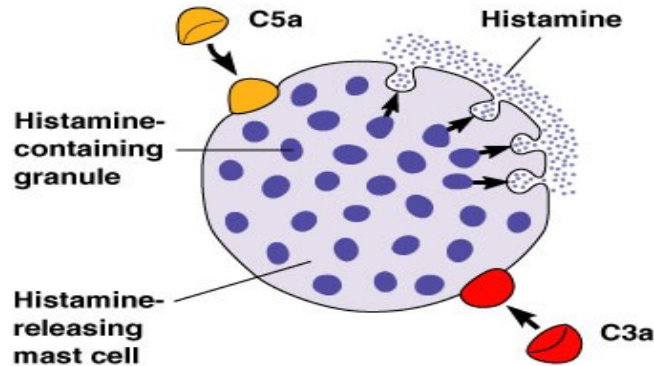
# Komplemen C3b

- Molekul C3b diproduksi dari aktivasi C3 kompleks
- C3b melekat dan melapisi permukaan Ag (bakteri)
- C3b adalah opsonin, molekul yang melekat pada bakteri dan sel makrofag
- Opsonization dapat meningkatkan kekuatan fagositosis



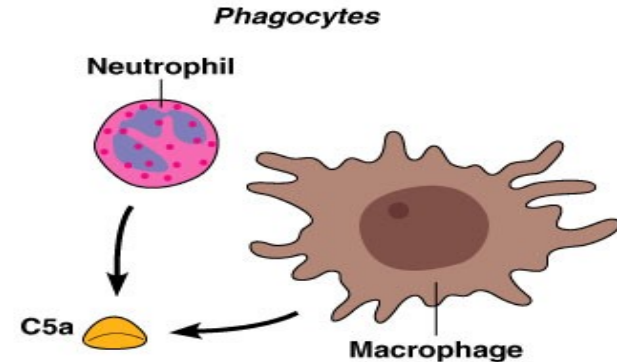
# Komplemen C3a & C5a

C3a dan C5a meningkatkan respon inflamasi dan menyebabkan terjadinya pembebasan histamin

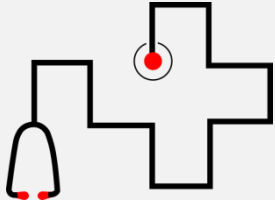


(a)

Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

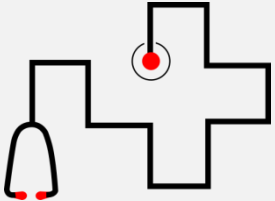


(b)

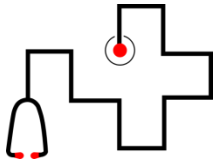


# Aktivasi C5 kompleks

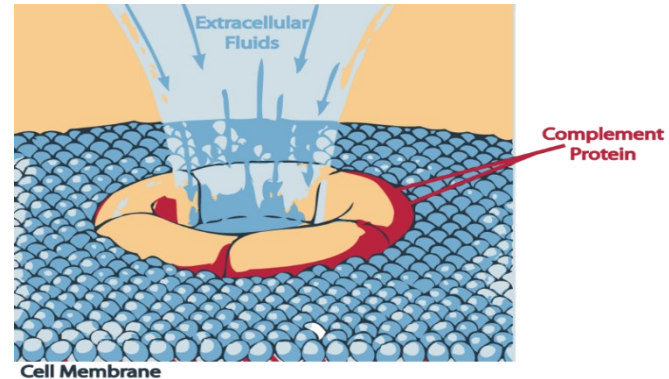
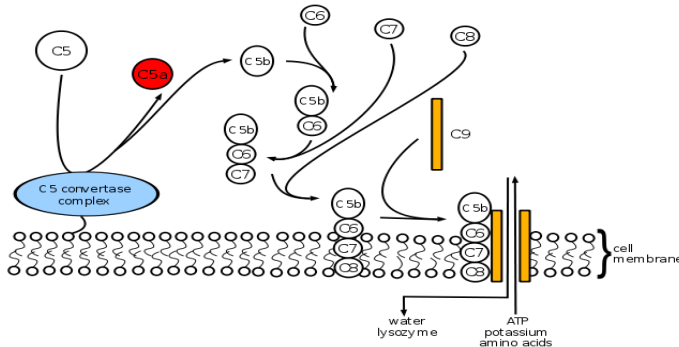
- Bila perlekatan C3b pada permukaan bakteri telah cukup, akan melarut
- Bila C3b mengikat C2a dan C4b maka akan membentuk komplek baru yaitu C5 activation complex
- C5 activation complex(C2a, C4b, C3b) mengaktifkan protein C5 dengan jalan membelahnya menjadi C5a dan C5b
- C5b ini mulai melapisi pada permukaan bakteri
- C5a melepaskan diri dari permukaan dengan sel bakteri: melekat pada sel mast dan meningkatkan daya proses inflamasi, meningkatkan faktor kemotaktik untuk leukosit



# Membrane Attack Complex (MAC)

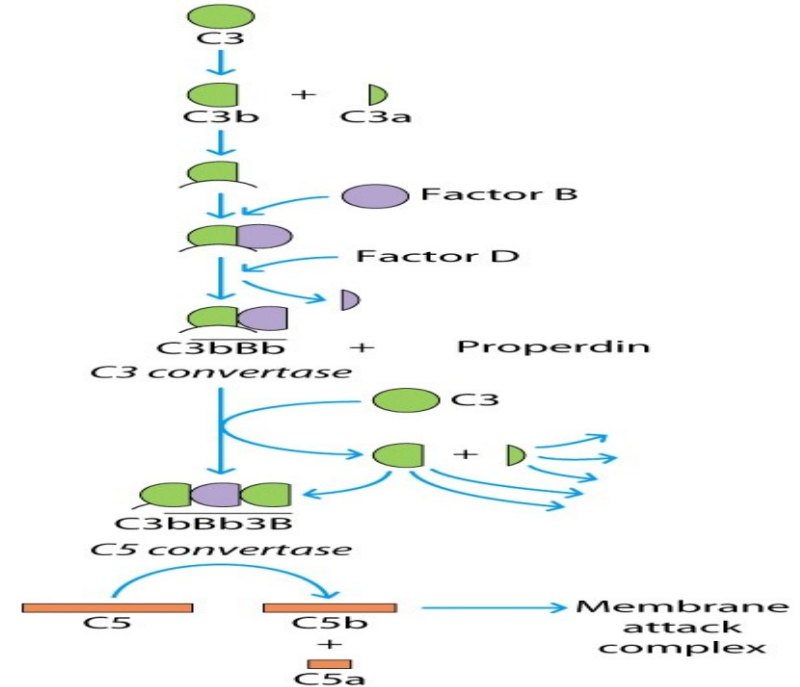


- C5b pada permukaan sel bakteri melekat pada C6 dan mengaktifkan C6 sehingga melekatkan C7
- C7 mengikat C8 sehingga meningkatkan jumlah molekul C9
- Semua ikatan molekul kompleks tersebut membentuk lubang lingkaran pada dinding sel bakteri dan proses tersebut dinamakan Membrane attack complex (MAC)
- MAC menyebabkan cairan sitoplasma sel bakteri keluar dan air masuk kedalam sel mengakibatkan sel lisis dan mati



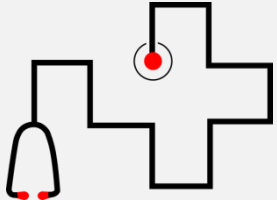
# Jalur Alternatif/*Alternative Pathway*

- Bagian dari sistem pertahanan non spesifik karena tidak memerlukan Ab untuk inisiasinya.
- Jalur alternatif berjalan lebih lambat daripada jalur klasik
- C3 terhidrolisis menjadi C3a dan C3b.
- C3b pada permukaan sel asing mengikat plasma protein lain yang disebut factor B
- Ikatan C3b pada faktor B membentuk enzim protein disebut faktor D → membelah faktor B menjadi Ba dan Bb.
- Faktor B tetap mengikat C3b sedang Ba dan faktor D melepaskan diri



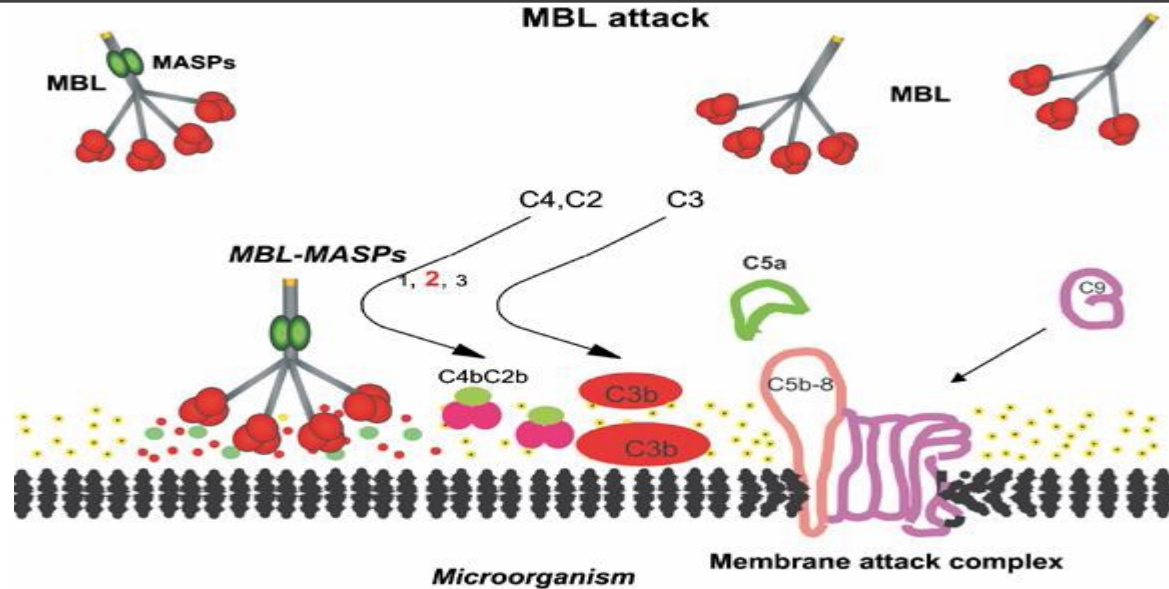
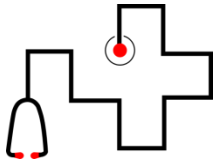
# Jalur Alternatif/*Alternative Pathway*

- Properdin, atau disebut faktor P, melekat pada C3bBb kompleks untuk menstabilkan C3bBbP dan membentuk C3 activation complex untuk jalur alternatif
- C3 activation complex memicu produksi C3b lebih banyak → dimulainya proses Alternative Pathway pada tahap inisiasi untuk mengulang dan amplifikasi
- Bila terjadi penambahan ikatan C3b mengikat C3 activation complex maka ia berubah menjadi C5 activation complex
- C5 activation complex membelah C5 menjadi C5a dan C5b.
- C5b mulai memproduksi MAC.





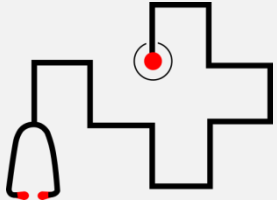
# MB-Lectin Pathway

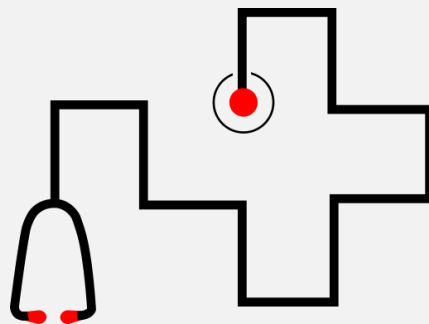


1. MBL dalam darah membentuk kompleks dengan serine protease → MASPs (MBL-associated serine proteases).
2. Ketika MBL berikatan dengan manosa pada permukaan bakteri, MASPs berfungsi seperti konvertase memotong C3 menjadi C3a dan C3b
3. C3b berikatan dengan permukaan bakteri dan menyebabkan kaskade komplemen

# FUNGSI KOMPLEMEN

- A. Inflamasi
- B. Pengerahan Sel-Kemokin
- C. Fagositosis-Opsonin
- D. Adherens Imun
- E. Eliminasi Kompleks Imun
- F. Lisis Osmotik Bakteri
- G. Netralisasi Infeksi Virus
- H. Aktivitas Sitolitik ADCC
- I. Imunitas Nonspesifik dan Spesifik





Thank you