

คอมพลีเมนต์ (Complement)

ระบบคอมพลีเมนต์ (complement) เป็นกลุ่มของโปรตีนในซีรัม ช่วยให้แบคทีเรียที่มีแอนติบอดีเกาะอยู่ถูกเซลล์จับกินได้ง่ายขึ้นและถูกทำให้แตกสลายได้และยังช่วยเสริมและควบคุมการอักเสบ (inflammatory response) จึงมีความสำคัญมากในการดำรงชีวิตของมนุษย์และสัตว์ เริ่มจากการพบค้นของ Pfeiffer และ Bordet (1984) พบว่าเชื้ออหิวตาทโรคจะเกิดการแตกสลาย (lysis) เมื่อเติมน้ำเหลืองที่เจาะใหม่ๆ จากสัตว์ที่ถูก immunize ลงไป แต่ถ้านำน้ำเหลืองนี้ไปแช่ในน้ำอุ่นที่อุณหภูมิ 56 องศาเซลเซียสก่อน ปรากฏว่าเชื้ออหิวตาทโรคไม่เกิดการแตกสลายเพียงแต่จับกันเป็นกลุ่ม แสดงให้เห็นว่าแอนติบอดียังสามารถเกาะกับเชื้ออหิวตาทโรคได้แต่ไม่สามารถทำให้เซลล์แตกได้ แต่เมื่อเติมน้ำเหลืองของคนปกติ (fresh normal serum) ทำให้เชื้ออหิวตาทโรคแตกได้ แสดงให้เห็นว่าการแตกของเชื้ออหิวตาทโรคเกิดจากโปรตีนที่อยู่ในน้ำเหลือง ดังนั้นการแตกของเชื้ออหิวตาทโรคจะประกอบด้วยองค์ประกอบ 2 ชนิดคือ

1. องค์ประกอบที่ทนความร้อน (Thermostable factor) ซึ่งก็ได้แก่ แอนติบอดี
2. องค์ประกอบที่ถูกทำลายที่ความร้อน (Thermolabile factor) พบได้ในน้ำเหลืองของคนปกติ ซึ่งก็ได้แก่ คอมพลีเมนต์

คอมพลีเมนต์ประกอบด้วยโปรตีน 20 ชนิด อยู่ในส่วนโกลบูลินของพลาสมาโดยคิดเป็นน้ำหนักประมาณร้อยละ 15 คอมพลีเมนต์จะทำงานได้เมื่อถูกกระตุ้นที่ละตัวเป็นลูกโซ่ไปและผลที่เกิดขึ้นจากการกระตุ้นในแต่ละขั้นตอนก็สามารถทำหน้าที่ระบบต่อไปได้อีกและมีเอนไซม์ที่คอยทำลายหรือควบคุมปฏิกิริยาแต่ละขั้นให้อยู่ในสภาวะที่พอเหมาะ การทำงานของคอมพลีเมนต์สามารถแบ่งออกได้ 2 ทาง คือ

1. Classical pathway ถูกกระตุ้นด้วยปฏิกิริยาระหว่างแอนติเจนและแอนติบอดี
2. Alternative pathway ไม่ต้องอาศัยปฏิกิริยาแอนติเจนและแอนติบอดี

การเรียกชื่อ ต่าง ๆ ในระบบคอมพลีเมนต์มักจะใช้คำย่อ เช่น

E = erythrocyte หมายถึงเม็ดเลือดแดงของแกะ

A = antibody หมายถึง antibody ต่อเม็ดเลือดแดงแกะ

EA = antibody-coated erythrocyte หรือเรียก sensitized erythrocyte

C = complement

คอมพลีเมนต์ต่างๆ ใน classical pathway จะเรียกชื่อเป็นตัวเลข เช่น C1, C2 ก็ส่วนประกอบที่ 1 และ 2 ใน Classical pathway ส่วน Alternative pathway จะเรียกเป็นอักษรตัวใหญ่ เช่น factor B, D

ส่วนย่อยของคอมพลีเมนต์ จะเขียนด้วยตัวอักษรเล็กอยู่ข้าง เช่น C1q, C1r, C1b, Bb ฯลฯ

ส่วนของคอมพลีเมนต์ที่มีเอนไซม์รวมอยู่ จะเขียนขีดยาวเหนือส่วนนั้น เช่น C1s, C4² และ C⁴2³ ฯลฯ

องค์ประกอบทั้งหมดของระบบคอมพลีเมนต์ 20 ชนิด แบ่งตามหน้าที่หลักได้ 3 กลุ่มคือ

1. องค์ประกอบที่เกี่ยวข้องกับการกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ในระยะเริ่มแรก ซึ่งเป็นผลให้เกิดเอนไซม์ C5 convertase องค์ประกอบเหล่านี้ได้แก่ C1, C2, C3, C4, factor B, factor D และ properdin

2. องค์ประกอบที่มีส่วนร่วมในการก่อให้เกิดพยาธิสภาพบนเยื่อหุ้มเซลล์ ที่คอมพลีเมนต์ติดอยู่ ทำให้เซลล์นั้นแตกสลายได้ องค์ประกอบเหล่านี้คือ C5, C6, C7, C8, C9

3. องค์ประกอบที่ทำหน้าที่ควบคุมการทำงานของระบบคอมพลีเมนต์ ได้แก่ C1 inhibitor, C4 binding protein, factor I (ชื่อเดิมคือ C3b INA) factor H (หรือชื่อเดิม β 1 H, C3b INA accellerator), anaphylatoxin inactivator (หรือ carboxypeptidase N) และ S-protein

ลักษณะทางชีวเคมีที่สำคัญของ complement component ต่าง ๆ

ประกอบด้วยโปรตีนอย่างน้อย 20 ตัว หรือประมาณ 3-4% ของโปรตีนทั้งหมดในซีรัม Complement เหล่านี้จัดอยู่ในกลุ่มของ glycoprotein โดยมีคาร์โบไฮเดรตอยู่ราว 3-43% เมื่อทำการแยกด้วยกระแสไฟฟ้า (electrophoresis) พบว่าอยู่ในช่วงตั้งแต่ albumin ถึง early gamma globulin complement ส่วนใหญ่ถูกสร้างโดย hepatic parenchymal cells และ macrophage การทำงานของระบบ C ถูกควบคุมโดยวิธีการสำคัญ 2 วิธี คือ การสลายตัวตามธรรมชาติ (spontaneous decay) ของ enzymatically active sites และการที่มี inhibitor proteins มาควบคุมที่ระดับ C1 และ C3, C ไม่ทนความร้อนจะถูกทำลายที่อุณหภูมิ 56°C ภายในเวลา 30 นาที

Protein of the classical pathway

component หรือโปรตีนชนิดต่างๆ ของ classical pathway จะเรียกชื่อเป็นตัวเลข เช่น C1, C3 คือ Component ที่ 1 และ ที่ 3 ของ classical pathway ตามลำดับ ฯลฯ ส่วนย่อย (fragment) ของ C component จะเขียนด้วยตัวหนังสือเล็กกำกับอยู่ข้าง component เช่น C1q, C1r, C3b ฯลฯ เป็นต้น ส่วนของ complement component หรือ fragment ที่มี enzymatic activity จะเขียนด้วยขีดยาวเหนือ component หรือ fragment นั้น เช่น C1^s, C4², C4²3 ฯลฯ

ตารางที่ 5-1 แสดงส่วนประกอบของ complement

Complement	Molecular weight	No. of chains	Avg. serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Synthesis by
Classical				
C1q	459300	18	150-180	Intestinal/genitorinary tract epithelium
C1r	166000	2	50	
C1s	83000	1	50	Intestinal/genitorinary tract epithelium
C2	100000	1	15	Macrophage/monocyte
C3	190000	2	1200	Monocyte
C4	200000	3	450	Macrophage/monocyte
C5	180000	2	70	Monocyte
C6	128000	1	60	
C7	121000	1	55	
C8	154000	3	55	
C9	72000	1	60	
Alternative				
Factor B	95000	1	240	Monocyte
Factor D	24000	1	2	Monocyte
Properdin	220000	4	20	Monocyte
Inhibitor				
C1 INH	100000	1	180	Liver
Factor H	150000	1	450	Monocyte
Factor I	93000	2	35	Monocyte
C4 binding protein	600000	10?	250	
Anaphylactoxin inactivator	300000		50	
S-protein	80000		600	

Component ของ classical pathway มีหมายเลขจาก C1-C9 (C1, 4, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9) ส่วนใหญ่เป็น β -globulins ซึ่งมี MW. อยู่ในช่วงของ 2000 K ประกอบด้วย peptide chain 1 เส้นหรือ 2 เส้น ซึ่งเชื่อมต่อกันด้วย disulphide bonds ยกเว้น C4 ซึ่งเป็น peptide chains 3 เส้น และ C1q ซึ่งมีโครงสร้างที่จำเพาะ ใน plasma พบ C3 มีปริมาณมากที่สุด (600-1800 mg/l)

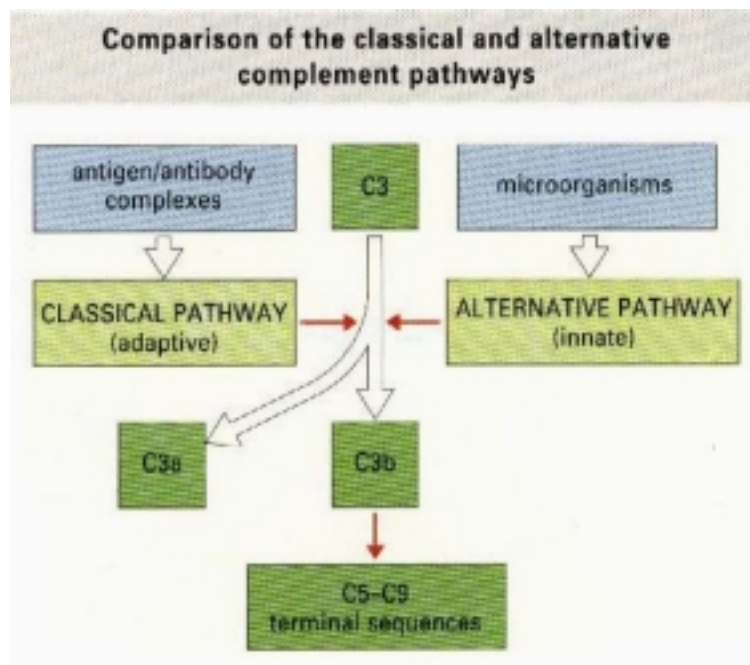
Proteins of the alternative pathway

component ใน alternative pathway มักเรียกเป็นตัวยักษ์ตัวใหญ่ เช่น Factor B, D เป็นต้น ส่วนย่อย (fragment) ของ C component จะเขียนด้วยตัวหนังสือเล็กกำกับอยู่ข้าง component เช่น Bb เป็นต้น ส่วนของ fragment ที่มี enzymatic activity จะเขียนเช่นเดียวกับใน classical

pathway component ส่วนใหญ่เป็น β -globulins ที่มี MW. 100 K-200 K ยกเว้น factor D (ซึ่งเป็น globulin MW. ต่ำกว่า 100 K)

Comparison of the classical and alternative pathways

Alternative pathway จะสร้างภูมิคุ้มกันที่จำเพาะ (innate immunity) ให้กับร่างกาย ในขณะที่ classical pathway จะให้ภูมิคุ้มกันแก่ร่างกายที่พัฒนาซับซ้อนและจำเพาะมากกว่า (adaptive immunity) ตัวชักนำที่นำไปสู่ C3 fixation ของ classical pathway เกิดจาก Ag-Ab complex แต่ใน alternative pathway ส่วนใหญ่เกิดจาก sugar component บนผนังเซลล์ของจุลินทรีย์ ทั้งสองทางจะให้ C3 convertase ซึ่งจะ converts C3 เป็น C3b จากนั้น C3b จะ activated complement sequence, C5-C9 ต่อไป



ภาพที่ 5-1 เปรียบเทียบขั้นตอนการทำงานของ Classical complement pathway และ Alternative complement pathway

Classical complement pathway

Classical pathway เริ่มต้นจากการกระตุ้น component แรกของ C1 คือ C1q สิ่งกระตุ้น C1q หรือ classical pathway ได้ มีดังนี้

- IgM หรือ IgG ที่จับอยู่บนผิวของ Ag (particle Ag-Ab complex)
- Aggregated immunoglobulins
- Staphylococcal protein A

- C-reactive protein (CRP)
- สารเคมีที่มีประจุบวกหรือลบจำนวนมาก
 - Polycation เช่น pneumococcal polysaccharide, lecithin, histones, leukocyte basic protein ฯลฯ
 - Polyanion เช่น DNA precipitates, heparin, dextran sulphate, polyinosinic acid ฯลฯ
- RAN tumor viruses เช่น Moloney leukemia virus, vesicular stomatitis virus ฯลฯ
- Proteolytic enzymes เช่น kallekrein, plasmin, tissue และ bacterial protease บางตัว

ขั้นตอนการกระตุ้น classical complement pathway แบ่งออกได้เป็น 3 ขั้นตอนใหญ่ๆ คือ

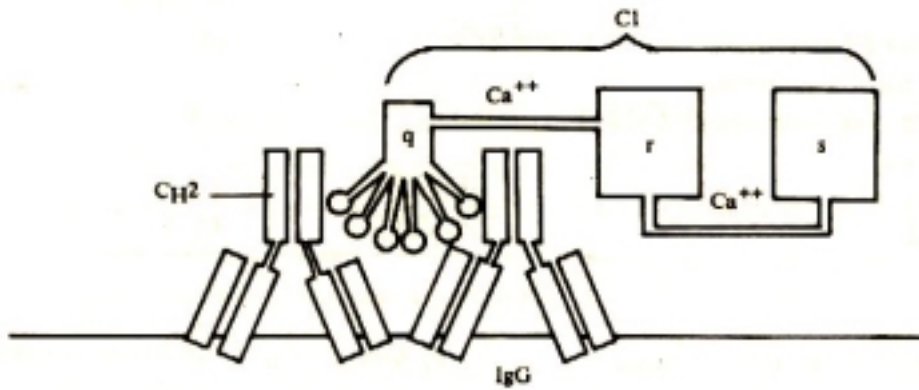
- ก. Recognition step : ขั้นตอนที่ C1q เข้าไปจับกับ Ab
- ข. Activation step : ขั้นตอนที่เกิด proteolytic enzymes 3 ตัว ได้แก่ C15 (C1 esterase), C42 (C3 convertase) และ C423 (C5 convertase)
- ค. Attack step : ขั้นตอนของปฏิกิริยาจาก C5 ถึง C9 โดยจะนำไปสู่การเกิดรูขึ้นบนผิวของ Ag

Recognition step

เมื่อ IgM หรือ IgG antibody จับกับ Ag ที่อยู่บนผิวเซลล์ C1q จะเข้าทำปฏิกิริยาโดยจะเข้าจับ CH₂ domain ของ heavy chain, Ig M เพียง 1 โมเลกุลสามารถตรึง C1q ได้ แต่ถ้าเป็น IgG ต้องใช้ 2 โมเลกุล จากการที่ C1q มีลักษณะเป็นแกน (core) ซึ่งมีแขนยื่นออกไปจากแกน เพื่อไปจับกับ CH₂ domain ของ Ig G อย่างน้อย 2 โมเลกุลที่อยู่ใกล้กัน (ถ้า Ag บนผิวเซลล์อยู่ห่างกันมาก โมเลกุลของ IgG ที่เกาะก็จะห่างกัน ทำให้ C1q เข้าไปเกาะได้ยาก) Subclass ต่างๆ ของ IgG มีความสามารถกระตุ้น C ได้ไม่เท่ากัน โดยที่ IgG3 > Ig G1 > Ig G2 ส่วน Ig G4 ไม่สามารถกระตุ้น C ได้

C1q, C1r และ C1s ในซีรัมอยู่กันเป็น trimolecular complex โดยมี Ca²⁺ เป็นตัวเชื่อมอยู่ ดังนั้นเมื่อ C1q ถูกกระตุ้นก็จะกระตุ้น C1r และ C1s ด้วยตามลำดับ เมื่อ C1s ถูกกระตุ้น (C1s) จะมี esterase activity และจะเป็นตัวย่อย C4 และ C2 ต่อไป

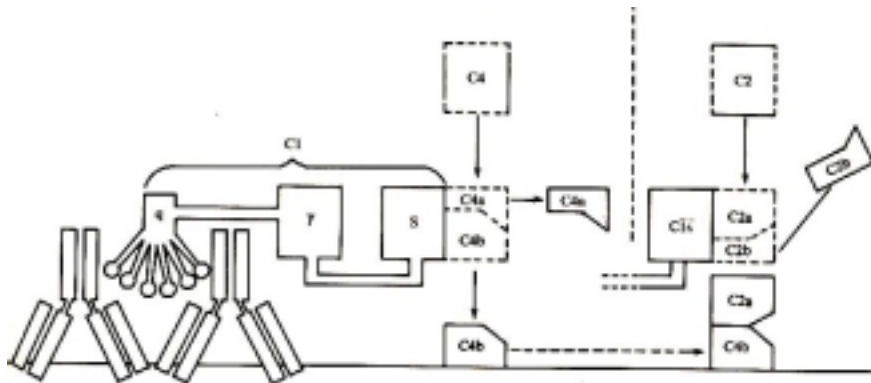
C1q สามารถถูกตรึงได้โดยมี IgM หรือ IgG ที่อยู่ในซีรัม แต่เป็นแรงที่อ่อนมากซึ่งเมื่อ Ab จับกับ Ag จึงจะทำให้ C1q จับกับ CH₂ domain ของ Ig M หรือ Ig G ได้ดีขึ้น ขนาดของ Ag-Ab complex เกี่ยวข้องกับการกระตุ้น C โดยถ้าขนาดยิ่งใหญ่ยิ่งกระตุ้น C ได้ดี และถ้า Ag จับกับ Ab แน่นหนา Ag-Ab complex นี้จะสามารถกระตุ้น C1q ได้ดียิ่งขึ้นด้วย



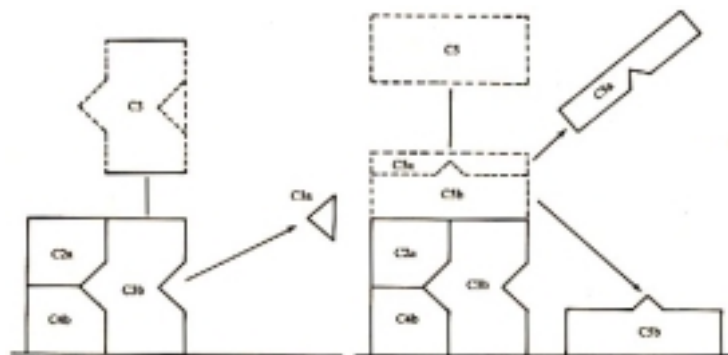
ภาพที่ 5-2 recognition step ในการกระตุ้น Classical complement pathway

Activation step

Activated C1 esterase (C1s) ที่เกิดขึ้นจะตัดย่อย (cleavage) C4 ออกเป็น 2 ส่วน ส่วนเล็กเรียกว่า C4a (active fragment ของ C4) ซึ่งจะถูกลอยเข้าไปในตัวกลาง (fluid phase) ส่วนส่วนใหญ่เรียกว่า C4b (bound fragment ของ C4) จะไปจับกับผิวเซลล์ในตำแหน่งที่ใกล้ๆ กับ C1q C1s 1 โมเลกุลสามารถกระตุ้น C4 ได้หลายโมเลกุล จนกว่าจะมี C1 esterase inhibitor มายับยั้ง นอกจากนี้ในขณะที่มี C4b และ Mg^{++} อยู่ C1s จะตัดย่อย C2 ได้ fragment เล็กของ C2 (C2b) ซึ่งจะหลุดหลุดออกไปใน fluid phase ส่วน fragment ใหญ่ (C2a) จะมาเกาะติดกับ C4b



ภาพที่ 5-3 การกระตุ้น C4 และ C2 โดย C1s

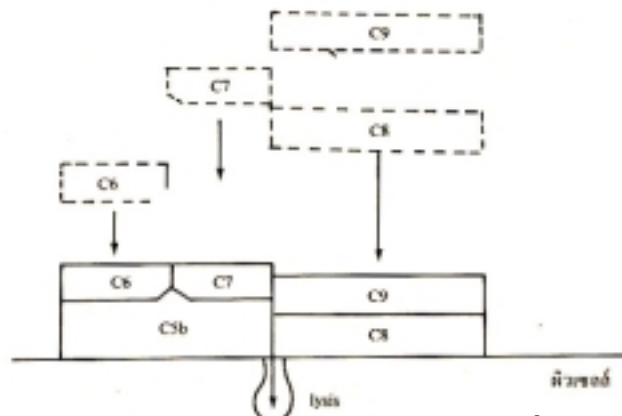


ภาพที่ 5-4 การกระตุ้น C3 และ C5

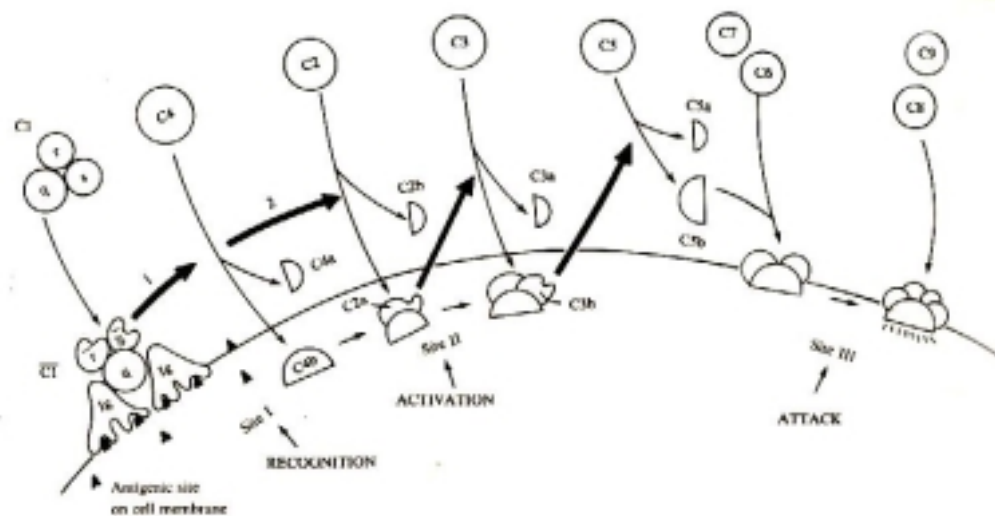
C4b C2a ที่เกิดขึ้นบนผิวเซลล์ มี enzymatic activity เรียก C3 convertase (C42) ซึ่งสามารถไปย่อย C3 ออกเป็น 3 fragment fragment เล็กเรียก C3a หลุดออกไปใน fluid phase fragment ใหญ่ (C3b) จะไปจับกับผิวเซลล์ด้วย covalent bond ไกล่กับ C4bC2a complex ใหม่ที่เกิดขึ้นบนผิวเซลล์ (C4bC2aC3b) มี enzymatic activity เช่นกันเรียกว่า C5 convertase หรือ C423 โดยสามารถตัดย่อย C5 ออกเป็น 2 fragment เช่นกัน คือ fragment เล็ก (C5a) หลุดเข้าไปใน fluid phase fragment ใหญ่ (C5b) ซึ่งสามารถเคลื่อนที่ไปได้ไกล ถ้า C5b ไปเกาะบนผิวเซลล์ของอีกเซลล์หนึ่งจะทำให้เซลล์นั้นถูกทำลายได้ในที่สุด โดยไม่ต้องมี Ab เกิดขึ้นต่อเซลล์ที่แตก เซลล์แบบนี้ว่า reactive lysis, C6 จะทำหน้าที่ stabilize C5b ทำให้ C5b เคลื่อนที่ไปได้ไกลขึ้น

Attack step

เมื่อ C5b C6 complex เกาะลงบนเซลล์ C7 ก็จะเข้ามาเกาะด้วย เกิดเป็น trimolecular complex ของ C5b67 ซึ่งค่อนข้างคงทนและสามารถดึงดูดให้ C8 และ C9 เข้ามาทำปฏิกิริยาได้ตามลำดับ จนในที่สุดเกิดเป็นรูขึ้นบนผิวของเซลล์ และทำให้เซลล์เกิดการแตกสลายไป



ภาพที่ 5-5 การกระตุ้น C6 C7 C8 และ C9 จนสุดท้ายทำให้เซลล์แตก (attack step)



ภาพที่ 5-6 การกระตุ้น Classical complement pathway

Alternative complement pathway (properdin pathway)

Alternative pathway เป็นการกระตุ้น C component หลังๆ ตั้งแต่ C3 ขึ้นไปโดยไม่ต้องอาศัย Ab หรือ C component ต้นๆ (C1, C4, C2) แต่ต้องอาศัยโปรตีนอื่นอีกหลายตัว ซึ่งเรียกรวมกันว่า “properdin” ได้แก่ properdin factor A, factor B, และ factor D โดยที่ factor D มีลักษณะคล้ายกับ C1 และ factor B มีลักษณะคล้ายคลึงกับ C2 ส่วนที่เทียบได้กับ C4 ในระยะแรกถูกเรียกชื่อว่า properdin factor A ซึ่งในปัจจุบันพบว่า properdin factor A ก็คือ C3b ดังนั้นถ้ามี factor F (\approx C1), C3b = factor A (\approx C4) และ factor B (\approx C2) ครบ จะทำให้เกิด C3-cleaving enzyme ซึ่งสามารถย่อย C3 ให้ได้ C3b เข้าสู่ขั้นตอนอื่นๆ ต่อไป

C3b ใน alternative pathway นี้มาจาก classical pathway activation แล้ว C3b นั้นจะเข้ามาทาง alternative pathway ทำให้ C3 ถูกกระตุ้นมากยิ่งขึ้นเรื่อยๆ เราเรียกว่า amplification หรือ feedback loop หรืออาจมาจากการตัดย่อย C3 โดยตรงด้วย proteolytic enzymes บางอย่างในเลือดหรือเนื้อเยื่อ หรืออาศัยสารที่สามารถกระตุ้น alternative pathway ของ C ได้ ซึ่งได้แก่

- bacterial cell walls
- Naturally occurring endotoxic lipopolysaccharides
- Yeast wall extracts (zymosan)
- cobra venom factor (cobra C3b)
- Aggregated immunoglobulins of all classes
- certain animal and human monomeric immunoglobulins
- C3 nephritic factor (IgG antibody directed against the C3b-dependent C3 convertase)
- rabbit red cells
- Radiographic contrast media
- Cellophane of renal dialysis coils

จากปฏิกิริยาระหว่างสารที่กระตุ้น alternative pathway ดังกล่าวข้างต้น กับ C3, factor D, B ในเลือด ทำให้เกิด C3b จำนวนน้อยๆ ขึ้นมาได้ ซึ่งเราเรียกการกระตุ้นแบบนี้ว่า Chronic fluid phase activation โดยที่ C3 จะถูกตัดย่อยด้วยเอนไซม์ fluid-phase C3-dependent C3 convertase (BC3) และ C3b ที่เกิดขึ้นนี้ต่อมาจะเข้าสู่ amplification loop

Factor D ในร่างกายส่วนใหญ่อยู่ในรูปของ active form (D) ซึ่ง D จะเป็นตัวที่ตัดย่อย factor B ให้กลายเป็น Bb และ Ba จากนั้น Bb จึงไปจับกับ C3b กลายเป็น C3b Bb หรือ C3b dependent C3 convertase ย่อย C3 โมเลกุลใหม่ต่อไป C3 ที่ถูกย่อยแล้วจะให้ C3b ซึ่งอาจไปจับกับ C3bBb กลายเป็น C3bBbC3b หรือเรียกว่า alternate pathway C5 convertase สามารถไปย่อยทำลาย C5 แต่เนื่องจาก C3bBbC3b เป็น complex ที่ไม่คงทนจำเป็นต้องอาศัย properdin (P) เป็นตัว stabilize alternative pathway C5 convertase ซึ่งจะไปกระตุ้น C56789 ต่อไป (properdin ช่วย stabilize enzyme C3bBb ได้ด้วย)

Feed back amplification loop

จากทั้งสองทางของระบบ C (classical และ alternative pathway) จะมารวมทางกันที่ C3 ดังนั้นถ้ามีการกระตุ้น classical pathway ก็จะส่งผลให้เกิดการกระตุ้น alternative pathway ด้วย โดยเกิดจาก C3b ที่เกิดขึ้น C3b ที่เกิดจาก classical pathway จะกระตุ้น alternative pathway ทำให้ alternative pathway C3 convertase ออกมาตัดย่อย C3 ตัวใหม่ ทำให้ได้ C3b อีกตัว ซึ่งจะเข้าสู่ alternative pathway อีก วนเวียนเป็นวัฏจักร จนกว่าจะมี inactivating enzyme ที่จะมาทำลาย C3b เรียกว่าวัฏจักรนี้ว่า feedback (amplification) loop ซึ่งมีประโยชน์ในการทำละลายจุลชีพและ Ag ที่เข้าสู่ร่างกายได้ดีขึ้น ทั้งนี้เนื่องจากการเกิด final cytolysis มากขึ้น

การควบคุม Complement System

1. Intrinsic control :- half life ของ C proteins สั้นคือประมาณ 24 ชั่วโมง ดังนั้น 2% ของ C component ใน plasma จะมีการถูกทำลายและสร้างใหม่ทุกวัน

2. Extrinsic control :- อาศัย inhibitors ของระบบ C ซึ่งเป็น protein inhibitors หน้าที่ควบคุม enzymatically active complement component ไม่ให้ทำงานมากเกินไป Inhibitors ที่สำคัญ ได้แก่

C1 esterase inhibitor : จับกับ C1s ทำให้ C1s ไม่ทำงาน

C3b inactivator และ β 1H

C3b inactivator (C3bINA) เป็น protease ซึ่งต้องทำงานร่วมกับ β 1H ในการ inactivate C3b ให้กลายเป็น inactive C3b จับกับ C3b redeptor ได้ไม่ดี

β 1H เป็น glycoprotein ที่อยู่ใน serum มีความสามารถในการเร่งการทำลาย alternative pathway C3 และ C5 convertase (C3bBb และ C3bBbC3b ตามลำดับ) โดยปกติ convertases เหล่านี้มีการถูกทำลายตามปกติอยู่แล้ว แต่ β 1H จะเป็นตัวเร่งการทำลาย โดยไปแย่ง binding site บน C3b กับ Bb ทำให้ C3b หลุดออกจาก Bb จากนั้น C3b จะถูก C3bINA inactivate ต่อไปโดยต้องมี β 1H ร่วมอยู่ด้วย

Anaphylatoxin inactivator : ตัดย่อย aa ส่วนปลายๆ ของ C3a ทำให้หมดคุณสมบัติในการเป็น anaphylatoxin

Inhibitor อื่นๆ เช่น C6 inhibitor (จับกับ C5B 6) C4 binding protein (จับกับ C4b), C1q binding protein (จับกับ C1q) ฯลฯ

Biological activities of complement

1. stabilization of Ag-Ab complex :- C1q

2. solubilization of Ag-Ab complex :- C3b

3. viral neutralization :- C1q, C4b

4. C2 kinin :- C2b

5. Anaphylatoxin :- C3a, C5a (Anaphylatoxin release of histamine from mast cells and increase in capillary permeability)

6. Opsonization :- C3b, C5b (Immune adherence of Ag-Ab-C complexes to WBC, platelets etc. and increased susceptibility to phagocytosis by leukocytes and m)
7. Chemolytic factor :- C5a, C5b67 (Chemotactic attraction of PMNs)
8. Cell lysis :- C8, C9 membrane damage and lysis of erythrocytes and some gram negative bacteria, leakiness of plasma membrane of nucleated cell
9. Activation of alternative pathway :- c3b
10. Stickiness and adherence of neutrophils :- C5a
11. Modulation of humoral immune responses :- C1, C4, C2, C3, factor B