(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 113660944 A
(43)申请公布日 2021.11.16

(21)申请号 201980091627.3
(22)申请日 2019.12.11
(30)优先权数据
62/778,014 2018.12.11 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.08.09
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/065741 2019.12.11
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/123662 EN 2020.06.18
(71)申请人 Q32生物公司
地址 美国马萨诸塞州
(72)发明人 M·S·柯蒂斯 M·斯托雷克
S·M·维欧雷特 S·L·凯雷德
K·C·法诺 黄成然
E·G·斯塔克 F·R·泰勒
J·A·卡拉维拉 V·M·霍勒斯
(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所 11256
代理人 陈文平 袁元
(51)Int.Cl.
A61K 38/17(2006.01)
A61K 38/48(2006.01)
A61K 39/395(2006.01)
A61K 39/44(2006.01)
C07K 14/725(2006.01)
C07K 14/47(2006.01)
C07K 16/18(2006.01)
C07K 16/32(2006.01)
C07K 16/44(2006.01)
C07K 16/46(2006.01)

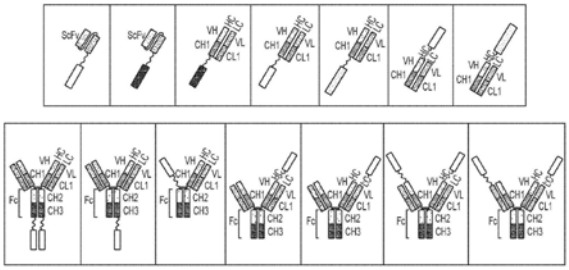
权利要求书31页 说明书181页
序列表（电子公布） 附图38页

(54)发明名称

用于补体相关疾病的融合蛋白构建体

(57)摘要

本文提供了能够结合补体相关抗原的融合蛋白构建体，所述融合蛋白构建体包含靶向部分和补体调节剂蛋白、或其片段或其变体。在一些实例中，所述靶向部分是抗体或其抗原结合片段。还提供了例如在治疗补体介导病症中使用所述融合蛋白构建体的方法。



CN 113660944 A

1.一种结合补体相关抗原的单体融合蛋白构建体,所述单体融合蛋白构建体包含:

a)第一多肽,其包含:结构域A和结构域B,所述结构域从N端到C端以A-B取向排列,

b)第二多肽,其包含:结构域E和结构域F,所述结构域从N端到C端以E-F取向排列,

其中结构域A、结构域B、结构域E或结构域F中的至少一个缀合至结构域R,并且其中:

(i)结构域A包含重链可变区氨基酸序列(VH)或其抗原结合片段,

(ii)结构域B包含重链CH1恒定区氨基酸序列,

(iii)结构域R包含补体调节剂多肽,

(iv)结构域E包含轻链可变区氨基酸序列(VL)或其抗原结合片段,以及

(v)结构域F包含轻链恒定区氨基酸序列(CL1),其中所述第一多肽的所述结构域B和所述第二多肽的所述结构域F经由一个或多个二硫键连接。

2.如权利要求1所述的单体融合蛋白构建体,其中所述第一多肽包含所述结构域A、所述结构域B和所述结构域R,其中所述第一多肽的这些结构域从N端到C端以R-A-B取向排列,并且其中所述结构域R和所述结构域A缀合。

3.如权利要求1所述的单体融合蛋白构建体,其中所述第一多肽包含所述结构域A、所述结构域B和所述结构域R,其中所述第一多肽的这些结构域从N端到C端以A-B-R取向排列,并且其中所述结构域B和所述结构域R缀合。

4.如权利要求1所述的单体融合蛋白构建体,其中所述第二多肽包含所述结构域E、所述结构域F和所述结构域R,其中所述第二多肽的这些结构域从N端到C端以R-E-F取向排列,并且其中所述结构域E和所述结构域R缀合。

5.如权利要求1所述的单体融合蛋白构建体,其中所述第二多肽包含所述结构域E、所述结构域F和所述结构域R,其中所述第二多肽的这些结构域从N端到C端以E-F-R取向排列,并且其中所述结构域F和所述结构域R缀合。

6.如权利要求2、3、4或5所述的单体融合蛋白构建体,其还包含第二补体调节多肽,其中所述第二补体调节多肽和结构域R相同或不同。

7.一种结合补体相关抗原的融合蛋白构建体,所述融合蛋白构建体包含:第一多肽和第二多肽,其中

a)所述第一多肽包含结构域A、结构域B、结构域R、铰链区、结构域C和结构域D,

其中所述第一多肽的所述结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域D从N端到C端以A-B-铰链区-C-D取向排列,其中

(i)结构域A包含重链可变区氨基酸序列(VH)或其抗原结合片段,

(ii)结构域B包含重链CH1恒定区氨基酸序列,

(iii)结构域C包含重链CH2恒定区氨基酸序列,

(iv)结构域D包含重链CH3恒定区氨基酸序列,和

(v)结构域R包含补体调节剂多肽,

并且其中(1)结构域A和结构域R缀合,或(2)结构域D和结构域R缀合;

b)所述第二多肽包含结构域E和结构域F,其中所述第二多肽的所述结构域E和结构域F从N端到C端以E-F取向排列,其中

(i)结构域E包含轻链可变区氨基酸序列(VL)或其抗原结合片段,以及

(ii)结构域F包含轻链恒定区氨基酸序列(CL1),并且

其中所述第一多肽的所述结构域B和所述第二多肽的结构域F经由一个或多个二硫键连接。

8.如权利要求7所述的融合蛋白构建体,其是包含两个所述第一多肽和两个所述第二多肽的四价同二聚体融合蛋白构建体,其中在至少一个所述第一多肽中所述结构域D和所述结构域R缀合,并且其中所述两个第一多肽在所述铰链区经由一个或多个二硫键连接在一起。

9.如权利要求7所述的融合蛋白构建体,其是包含两个所述第一多肽和两个所述第二多肽的四价同二聚体融合蛋白构建体,其中在至少一个所述第一多肽中所述结构域A和所述结构域R缀合,并且其中所述两个第一多肽在所述铰链区经由一个或多个二硫键连接在一起。

10.如权利要求8或9所述的融合蛋白构建体,其还包含结构域R1,其中结构域R1包含第二补体调节多肽,并且其中结构域R1和结构域R相同或不同。

11.如权利要求10所述的融合蛋白构建体,其中结构域A和结构域R缀合,并且结构域D和结构域R1缀合。

12.如权利要求10所述的融合蛋白,其中结构域D和结构域R缀合,并且结构域A和结构域R1缀合。

13.如权利要求7所述的融合蛋白构建体,其是四价异二聚体融合蛋白构建体,其还包含

c)第三多肽,其包含:(i)结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域D,(ii)结构域A、结构域B、铰链区和结构域C,或(iii)结构域A、结构域B和铰链区,

其中所述第三多肽的所述结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域D从N端到C端以A-B-铰链区-C-D取向排列;以及

d)第四多肽,其包含:结构域E和结构域F,

其中所述第四多肽的结构域E和结构域F从N端到C端以E-F取向排列,

其中所述第三多肽的所述结构域B和所述第四多肽的结构域F经由一个或多个二硫键连接,并且其中所述第一多肽和第三多肽在铰链区经由一个或多个二硫键连接在一起。

14.如权利要求13所述的融合蛋白构建体,其中在所述第一多肽中所述结构域D和所述结构域R缀合。

15.如权利要求13所述的融合蛋白构建体,其中在所述第一多肽中所述结构域A和所述结构域R缀合。

16.如权利要求14或15所述的融合蛋白构建体,其还包含结构域R1,其中结构域R1包含第二补体调节多肽,并且其中结构域R1和结构域R相同或不同。

17.如权利要求16所述的融合蛋白构建体,其中所述结构域R1缀合至所述第一多肽。

18.如权利要求16所述的融合蛋白构建体,其中所述结构域R1缀合至所述第二多肽。

19.如权利要求16所述的融合蛋白构建体,其中所述结构域R1缀合至所述第三多肽。

20.如权利要求16所述的融合蛋白构建体,其中所述结构域R1缀合至所述第四多肽。

21.一种结合补体相关抗原的融合蛋白构建体,所述融合蛋白构建体包含:第一多肽和第二多肽,其中

a)所述第一多肽包含:结构域A、结构域B、结构域R、铰链区和结构域C,

其中所述第一多肽的所述结构域A、结构域B、铰链区和结构域C从N端到C端以A-B-铰链区-C取向排列,其中

(i)结构域A包含重链可变区氨基酸序列(VH)或其抗原结合片段,

(ii)结构域B包含重链CH1恒定区氨基酸序列,

(iii)结构域C包含重链CH2恒定区氨基酸序列,以及

(iv)结构域R包含补体调节剂多肽,

并且其中(1)结构域A和结构域R缀合,或(2)结构域C和结构域R缀合;

b)所述第二多肽包含结构域E和结构域F,

其中所述结构域E和结构域F从N端到C端以E-F取向排列,其中

(i)结构域E包含轻链可变区氨基酸序列(VL)或其抗原结合片段,以及

(ii)结构域F包含轻链恒定区氨基酸序列(CL1),并且

其中所述第一多肽的所述结构域B和所述第二多肽的结构域F经由一个或多个二硫键连接。

22.如权利要求21所述的融合蛋白构建体,其是包含两个所述第一多肽和两个所述第二多肽的四价同二聚体融合蛋白构建体,其中在至少一个所述第一多肽中所述结构域C和所述结构域R缀合,并且其中所述两个第一多肽在所述铰链区经由一个或多个二硫键连接在一起。

23.如权利要求21所述的融合蛋白构建体,其是包含两个所述第一多肽和两个所述第二多肽的四价同二聚体融合蛋白构建体,其中在至少一个所述第一多肽中所述结构域A和所述结构域R缀合,并且其中所述两个第一多肽在所述铰链区经由一个或多个二硫键连接在一起。

24.如权利要求21所述的融合蛋白构建体,其还包含结构域R1,其中结构域R1包含第二补体调节多肽,并且其中结构域R1和结构域R相同或不同。

25.如权利要求24所述的融合蛋白构建体,其中结构域A和结构域R缀合,并且结构域C和结构域R1缀合。

26.如权利要求24所述的融合蛋白,其中结构域C和结构域R缀合,并且结构域A和结构域R1缀合。

27.如权利要求21所述的融合蛋白构建体,其是四价异二聚体融合蛋白构建体,其还包含

c)第三多肽,其包含:(i)结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域D,(ii)结构域A、结构域B、铰链区和结构域C,或(iii)结构域A、结构域B和铰链区,

其中所述第三多肽的所述结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域D从N端到C端以A-B-铰链区-C-D取向排列;以及

d)第四多肽,其包含:结构域E和结构域F,

其中所述第四多肽的结构域E和结构域F从N端到C端以E-F取向排列,

其中所述第三多肽的所述结构域B和所述第四多肽的结构域F经由一个或多个二硫键连接,并且

其中所述第一多肽和第三多肽在所述铰链区经由一个或多个二硫键连接在一起。

28.如权利要求27所述的融合蛋白构建体,其中在所述第一多肽中所述结构域C和所述

结构域R缀合。

29.如权利要求27所述的融合蛋白构建体,其中在所述第一多肽中所述结构域A和所述结构域R缀合。

30.如权利要求28或29所述的融合蛋白构建体,其还包含结构域R1,其中结构域R1包含第二补体调节多肽,并且其中结构域R1和结构域R相同或不同。

31.如权利要求30所述的融合蛋白构建体,其中所述结构域R1缀合至所述第一多肽。

32.如权利要求30所述的融合蛋白构建体,其中所述结构域R1缀合至所述第二多肽。

33.如权利要求30所述的融合蛋白构建体,其中所述结构域R1缀合至所述第三多肽。

34.如权利要求30所述的融合蛋白构建体,其中所述结构域R1缀合至所述第四多肽。

35.一种结合补体相关抗原的融合蛋白构建体,所述融合蛋白包含:第一多肽和第二多肽,其中

a)所述第一多肽包含结构域A、结构域B、结构域R和铰链区,

其中所述第一多肽的所述结构域A、结构域B和铰链区从N端到C端以A-B-铰链区取向排列,其中

(i)结构域A包含重链可变区氨基酸序列(VH)或其抗原结合片段,

(ii)结构域B包含重链CH1恒定区氨基酸序列,

(iii)结构域R包含补体调节剂多肽,并且

其中(1)结构域A和结构域R缀合,或(2)铰链区和结构域R缀合;

b)所述第二多肽包含结构域E和结构域F,

其中所述结构域E和结构域F从N端到C端以E-F取向排列,其中

(i)结构域E包含轻链可变区氨基酸序列(VL)或其抗原结合片段,以及

(ii)结构域F包含轻链恒定区氨基酸序列(CL1),并且

其中所述第一多肽的所述结构域B和所述第二多肽的结构域F经由一个或多个二硫键连接。

36.如权利要求35所述的融合蛋白构建体,其是包含两个所述第一多肽和两个所述第二多肽的四价同二聚体融合蛋白构建体,其中在至少一个所述第一多肽中所述结构域A和所述结构域R缀合,并且其中所述两个第一多肽在所述铰链区经由一个或多个二硫键连接在一起。

37.如权利要求35所述的融合蛋白构建体,其是包含两个所述第一多肽和两个所述第二多肽的四价同二聚体融合蛋白构建体,其中在至少一个所述第一多肽中所述铰链区和所述结构域R缀合,并且其中所述两个第一多肽在所述铰链区经由一个或多个二硫键连接在一起。

38.如权利要求36或37所述的融合蛋白构建体,其还包含结构域R1,其中结构域R1包含第二补体调节多肽,并且其中结构域R1和结构域R相同或不同。

39.如权利要求38所述的融合蛋白构建体,其中结构域A和结构域R缀合,并且铰链结构域和结构域R1缀合。

40.如权利要求38所述的融合蛋白,其中铰链结构域和结构域R缀合,并且结构域A和结构域R1缀合。

41.如权利要求35所述的融合蛋白构建体,其是四价异二聚体融合蛋白构建体,其还包

含

c)第三多肽,其包含:(i)结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域D,(ii)结构域A、结构域B、铰链区和结构域C,或(iii)结构域A、结构域B和铰链区,

其中所述第三多肽的所述结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域D从N端到C端以A-B-铰链区-C-D取向排列;以及

d)第四多肽,其包含:结构域E和结构域F,

其中所述第四多肽的结构域E和结构域F从N端到C端以E-F取向排列,

其中所述第三多肽的所述结构域B和所述第四多肽的结构域F经由一个或多个二硫键连接,并且

其中所述第一多肽和第三多肽在所述铰链区经由一个或多个二硫键连接在一起。

42.如权利要求41所述的融合蛋白构建体,其中在所述第一多肽中所述铰链结构域和所述结构域R缀合。

43.如权利要求41所述的融合蛋白构建体,其中在所述第一多肽中所述结构域A和所述结构域R缀合。

44.如权利要求42或43所述的融合蛋白构建体,其还包含结构域R1,其中结构域R1包含第二补体调节多肽,并且其中结构域R1和结构域R相同或不同。

45.如权利要求44所述的融合蛋白构建体,其中所述结构域R1缀合至所述第一多肽。

46.如权利要求44所述的融合蛋白构建体,其中所述结构域R1缀合至所述第二多肽。

47.如权利要求44所述的融合蛋白构建体,其中所述结构域R1缀合至所述第三多肽。

48.如权利要求44所述的融合蛋白构建体,其中所述结构域R1缀合至所述第四多肽。

49.一种结合补体相关抗原的三价异二聚体融合蛋白构建体,所述三价异二聚体融合蛋白构建体包含:第一多肽、第二多肽、第三多肽和第四多肽,其中

a)所述第一多肽包含:结构域A、结构域B、铰链区、结构域C、结构域D和结构域R,

其中所述第一多肽的所述结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域D从N端到C端以A-B-铰链区-C-D取向排列;并且

其中(1)结构域A和结构域R缀合,或(2)结构域D和结构域R缀合;

b)所述第二多肽包含:结构域E和结构域F,

其中所述第二多肽的结构域E和结构域F从N端到C端以E-F取向排列;

c)所述第三多肽包含:(i)结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域D,(ii)结构域A、结构域B、铰链区和结构域C,或(iii)结构域A、结构域B和铰链区,

其中所述第三多肽的所述结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域D从N端到C端以A-B-铰链区-C-D取向排列;

d)所述第四多肽包含:结构域E和结构域F,

其中所述第四多肽的结构域E和结构域F从N端到C端以E-F取向排列;

其中所述第一多肽的结构域B和所述第二多肽的结构域F经由一个或多个二硫键连接,并且其中所述第三多肽的结构域B和所述第四多肽的结构域F经由一个或多个二硫键连接,

其中所述第一多肽和第三多肽在所述铰链区经由一个或多个二硫键连接在一起,并且其中

(i)结构域A包含重链可变区氨基酸序列(VH)或其抗原结合片段,

(ii)结构域B包含重链CH1恒定区氨基酸序列，

(iii)结构域R包含补体调节剂多肽，

(iv)结构域C包含重链CH2恒定区氨基酸序列，

(v)结构域D包含重链CH3恒定区氨基酸序列

(vi)结构域E包含轻链可变区氨基酸序列(VL)或其抗原结合片段，以及

(vii)结构域F包含轻链恒定区氨基酸序列(CL1)。

50.如权利要求49所述的三价异二聚体融合蛋白构建体，其中所述第一多肽的所述结构域A和所述结构域R缀合。

51.如权利要求49所述的三价异二聚体融合蛋白构建体，其中所述第一多肽的所述结构域D和所述结构域R缀合。

52.一种结合补体相关抗原的三价异二聚体融合蛋白构建体，所述三价异二聚体融合蛋白构建体包含：第一多肽、第二多肽、第三多肽和第四多肽，其中

a)所述第一多肽包含结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域R，

其中所述第一多肽的所述结构域A、结构域B、铰链区和结构域C从N端到C端以A-B-铰链区-C取向排列，并且

其中(1)所述结构域A和所述结构域R缀合，或(2)所述结构域C和所述结构域R缀合；

b)所述第二多肽包含：结构域E和结构域F，

其中所述第二多肽的结构域E和结构域F从N端到C端以E-F取向排列；

c)所述第三多肽包含(i)结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域D，(ii)结构域A、结构域B、铰链区和结构域C，或(iii)结构域A、结构域B和铰链区，

其中所述第三多肽的所述结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域D从N端到C端以A-B-铰链区-C-D取向排列；

d)所述第四多肽包含：结构域E和结构域F，

其中所述第四多肽的结构域E和结构域F从N端到C端以E-F取向排列；

其中所述第一多肽的结构域B和所述第二多肽的结构域F经由一个或多个二硫键连接，并且其中所述第三多肽的结构域B和所述第四多肽的结构域F经由一个或多个二硫键连接，

其中所述第一多肽和第三多肽在所述铰链区经由一个或多个二硫键连接在一起，并且其中

(i)结构域A包含重链可变区氨基酸序列(VH)或其抗原结合片段，

(ii)结构域B包含重链CH1恒定区氨基酸序列，

(iii)结构域R包含补体调节剂多肽，

(iv)结构域C包含重链CH2恒定区氨基酸序列，

(v)结构域E包含轻链可变区氨基酸序列(VL)或其抗原结合片段，以及

(vi)结构域F包含轻链恒定区氨基酸序列(CL1)。

53.如权利要求52所述的三价异二聚体融合蛋白构建体，其中所述第一多肽的所述结构域A和所述结构域R缀合。

54.如权利要求52所述的三价异二聚体融合蛋白构建体，其中所述第一多肽的所述结构域C和所述结构域R缀合。

55.一种结合补体相关抗原的三价异二聚体融合蛋白构建体，所述三价异二聚体融合

蛋白构建体包含第一多肽、第二多肽、第三多肽和第四多肽，其中

a)所述第一多肽包含：结构域A、结构域B、铰链区和结构域R，

其中所述第一多肽的所述结构域A、结构域B和所述铰链区从N端到C端以A-B-铰链区取向排列，并且其中(1)所述结构域A和所述结构域R缀合，或(2)所述铰链区和所述结构域R缀合；

b)所述第二多肽包含：结构域E和结构域F，

其中所述第二多肽的结构域E和结构域F从N端到C端以E-F取向排列；

c)所述第三多肽包含：(i)结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域D，(ii)结构域A、结构域B、铰链区和结构域C，或(iii)结构域A、结构域B和铰链区，

其中所述第三多肽的所述结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域D从N端到C端以A-B-铰链区-C-D取向排列；

d)所述第四多肽包含：结构域E和结构域F，

其中所述第四多肽的结构域E和结构域F从N端到C端以E-F取向排列；

其中所述第一多肽的结构域B和所述第二多肽的结构域F经由一个或多个二硫键连接，并且其中所述第三多肽的结构域B和所述第四多肽的结构域F经由一个或多个二硫键连接，

其中所述第一多肽和第三多肽在所述铰链区经由一个或多个二硫键连接在一起，并且其中

(i)结构域A包含重链可变区氨基酸序列(VH)或其抗原结合片段，

(ii)结构域B包含重链CH1恒定区氨基酸序列，

(iii)结构域R包含补体调节剂多肽，

(iv)结构域E包含轻链可变区氨基酸序列(VL)或其抗原结合片段，以及

(v)结构域F包含轻链恒定区氨基酸序列(CL1)。

56.如权利要求55所述的三价异二聚体融合蛋白构建体，其中所述第一多肽的所述结构域A和所述结构域R缀合。

57.如权利要求55所述的三价异二聚体融合蛋白构建体，其中所述第一多肽的所述铰链区和所述结构域R缀合。

58.一种结合补体相关抗原的融合蛋白构建体，所述融合蛋白构建体包含：第一多肽和第二多肽，其中

a)所述第一多肽包含：结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域D，

其中所述结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域D从N端到C端以A-B-铰链区-C-D取向排列，其中

(i)结构域A包含重链可变区氨基酸序列(VH)或其抗原结合片段，

(ii)结构域B包含重链CH1恒定区氨基酸序列，

(iii)结构域C包含重链CH2恒定区氨基酸序列，

(iv)结构域D包含重链CH3恒定区氨基酸序列；

b)所述第二多肽包含：结构域E、结构域F和结构域R，

其中所述结构域E和结构域F从N端到C端以E-F取向排列，其中(1)所述结构域E和所述结构域R缀合，或(2)所述结构域F和所述结构域R缀合，并且其中

(i)结构域E包含轻链可变区氨基酸序列(VL)或其抗原结合片段，以及

(ii)结构域F包含轻链恒定区氨基酸序列(CL1),并且

其中所述第一多肽的所述结构域B和所述第二多肽的结构域F经由一个或多个二硫键连接。

59.如权利要求58所述的融合蛋白构建体,其是包含两个所述第一多肽和两个所述第二多肽的四价同二聚体融合蛋白构建体,其中在至少一个所述第二多肽中所述结构域E和所述结构域R缀合,并且其中所述两个第一多肽在所述铰链区经由一个或多个二硫键连接在一起。

60.如权利要求58所述的融合蛋白构建体,其是包含两个所述第一多肽和两个所述第二多肽的四价同二聚体融合蛋白构建体,其中在至少一个所述第二多肽中所述结构域F和所述结构域R缀合,并且其中所述两个第一多肽在所述铰链区经由一个或多个二硫键连接在一起。

61.如权利要求58或59所述的融合蛋白构建体,其还包含结构域R1,其中结构域R1包含第二补体调节多肽,并且其中结构域R1和结构域R相同或不同。

62.如权利要求61所述的融合蛋白构建体,其中结构域E和结构域R缀合,并且结构域F和结构域R1缀合。

63.如权利要求61所述的融合蛋白,其中结构域F和结构域R缀合,并且结构域E和结构域R1缀合。

64.如权利要求58所述的融合蛋白构建体,其是四价异二聚体融合蛋白构建体,其还包含

c)第三多肽,其包含:(i)结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域D,(ii)结构域A、结构域B、铰链区和结构域C,或(iii)结构域A、结构域B和铰链区,

其中所述第三多肽的所述结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域D从N端到C端以A-B-铰链区-C-D取向排列;以及

d)第四多肽,其包含:结构域E和结构域F,

其中所述第四多肽的结构域E和结构域F从N端到C端以E-F取向排列,

其中所述第三多肽的所述结构域B和所述第四多肽的结构域F经由一个或多个二硫键连接,并且

其中所述第一多肽和第三多肽在铰链区经由一个或多个二硫键连接在一起。

65.如权利要求64所述的融合蛋白构建体,其中在所述第一多肽中所述结构域E和所述结构域R缀合。

66.如权利要求64所述的融合蛋白构建体,其中在所述第一多肽中所述结构域F和所述结构域R缀合。

67.如权利要求65或66所述的融合蛋白构建体,其还包含结构域R1,其中结构域R1包含第二补体调节多肽,并且其中结构域R1和结构域R相同或不同。

68.如权利要求67所述的融合蛋白构建体,其中所述结构域R1缀合至所述第一多肽。

69.如权利要求67所述的融合蛋白构建体,其中所述结构域R1缀合至所述第二多肽。

70.如权利要求67所述的融合蛋白构建体,其中所述结构域R1缀合至所述第三多肽。

71.如权利要求67所述的融合蛋白构建体,其中所述结构域R1缀合至所述第四多肽。

72.一种结合补体相关抗原的融合蛋白构建体,所述融合蛋白构建体包含:第一多肽和

第二多肽,其中

a)所述第一多肽包含:结构域A、结构域B、铰链区和结构域C,

其中所述结构域A、结构域B、铰链区和结构域C从N端到C端以A-B-铰链区-C取向排列,其中

(i)结构域A包含重链可变区氨基酸序列(VH)或其抗原结合片段,

(ii)结构域B包含重链CH1恒定区氨基酸序列,

(iii)结构域C包含重链CH2恒定区氨基酸序列,

b)所述第二多肽包含:结构域E、结构域F和结构域R,

其中所述结构域E和结构域F从N端到C端以E-F取向排列,其中(1)所述结构域E和所述结构域R缀合,或(2)所述结构域F和所述结构域R缀合,并且其中

(i)结构域E包含轻链可变区氨基酸序列(VL)或其抗原结合片段,以及

(ii)结构域F包含轻链恒定区氨基酸序列(CL1),并且

其中所述第一多肽的所述结构域B和所述第二多肽的结构域F经由一个或多个二硫键连接。

73.如权利要求72所述的融合蛋白构建体,其是包含两个所述第一多肽和两个所述第二多肽的四价同二聚体融合蛋白构建体,其中在至少一个所述第二多肽中所述结构域E和所述结构域R缀合,并且其中所述两个第一多肽在所述铰链区经由一个或多个二硫键连接在一起。

74.如权利要求72所述的融合蛋白构建体,其是包含两个所述第一多肽和两个所述第二多肽的四价同二聚体融合蛋白构建体,其中在至少一个所述第二多肽中所述结构域F和所述结构域R缀合,并且其中所述两个第一多肽在所述铰链区经由一个或多个二硫键连接在一起。

75.如权利要求73或74所述的融合蛋白构建体,其还包含结构域R1,其中结构域R1包含第二补体调节多肽,并且其中结构域R1和结构域R相同或不同。

76.如权利要求75所述的融合蛋白构建体,其中结构域E和结构域R缀合,并且结构域F和结构域R1缀合。

77.如权利要求75所述的融合蛋白,其中结构域F和结构域R缀合,并且结构域E和结构域R1缀合。

78.如权利要求72所述的融合蛋白构建体,其是四价异二聚体融合蛋白构建体,其还包含

c)第三多肽,其包含:(i)结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域D,(ii)结构域A、结构域B、铰链区和结构域C,或(iii)结构域A、结构域B和铰链区,

其中所述第三多肽的所述结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域D从N端到C端以A-B-铰链区-C-D取向排列;以及

d)第四多肽,其包含:结构域E和结构域F,

其中所述第四多肽的结构域E和结构域F从N端到C端以E-F取向排列,

其中所述第三多肽的所述结构域B和所述第四多肽的结构域F经由一个或多个二硫键连接,并且

其中所述第一多肽和第三多肽在所述铰链区经由一个或多个二硫键连接在一起。

79.如权利要求78所述的融合蛋白构建体,其中在所述第一多肽中所述结构域E和所述结构域R缀合。

80.如权利要求78所述的融合蛋白构建体,其中在所述第一多肽中所述结构域F和所述结构域R缀合。

81.如权利要求79或80所述的融合蛋白构建体,其还包含结构域R1,其中结构域R1包含第二补体调节多肽,并且其中结构域R1和结构域R相同或不同。

82.如权利要求81所述的融合蛋白构建体,其中所述结构域R1缀合至所述第一多肽。

83.如权利要求81所述的融合蛋白构建体,其中所述结构域R1缀合至所述第二多肽。

84.如权利要求81所述的融合蛋白构建体,其中所述结构域R1缀合至所述第三多肽。

85.如权利要求81所述的融合蛋白构建体,其中所述结构域R1缀合至所述第四多肽。

86.一种结合补体相关抗原的融合蛋白构建体,所述融合蛋白构建体包含:第一多肽和第二多肽,其中

a)所述第一多肽包含:结构域A、结构域B和铰链区,

其中所述结构域A、结构域B和铰链区从N端到C端以A-B-铰链区取向排列,其中

(i)结构域A包含重链可变区氨基酸序列(VH)或其抗原结合片段,

(ii)结构域B包含重链CH1恒定区氨基酸序列,

(iii)结构域C包含重链CH2恒定区氨基酸序列,

b)所述第二多肽包含:结构域E、结构域F和结构域R,

其中所述结构域E和结构域F从N端到C端以E-F取向排列,其中(1)所述结构域E和所述结构域R缀合,或(2)所述结构域F和所述结构域R缀合,并且其中

(i)结构域E包含轻链可变区氨基酸序列(VL)或其抗原结合片段,以及

(ii)结构域F包含轻链恒定区氨基酸序列(CL1),并且

其中所述第一多肽的所述结构域B和所述第二多肽的结构域F经由一个或多个二硫键连接。

87.如权利要求86所述的融合蛋白构建体,其是包含两个所述第一多肽和两个所述第二多肽的四价同二聚体融合蛋白构建体,其中在至少一个所述第二多肽中所述结构域E和所述结构域R缀合,并且其中所述两个第一多肽在所述铰链区经由一个或多个二硫键连接在一起。

88.如权利要求86所述的融合蛋白构建体,其是包含两个所述第一多肽和两个所述第二多肽的四价同二聚体融合蛋白构建体,其中在至少一个所述第二多肽中所述结构域F和所述结构域R缀合,并且其中所述两个第一多肽在所述铰链区经由一个或多个二硫键连接在一起。

89.如权利要求87或88所述的融合蛋白构建体,其还包含结构域R1,其中结构域R1包含第二补体调节多肽,并且其中结构域R1和结构域R相同或不同。

90.如权利要求89所述的融合蛋白构建体,其中结构域E和结构域R缀合,并且结构域F和结构域R1缀合。

91.如权利要求89所述的融合蛋白,其中结构域F和结构域R缀合,并且结构域E和结构域R1缀合。

92.如权利要求86所述的融合蛋白构建体,其是四价异二聚体融合蛋白构建体,其还包

含

c)第三多肽,其包含:(i)结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域D,(ii)结构域A、结构域B、铰链区和结构域C,或(iii)结构域A、结构域B和铰链区,

其中所述第三多肽的所述结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域D从N端到C端以A-B-铰链区-C-D取向排列;以及

d)第四多肽,其包含:结构域E和结构域F,

其中所述第四多肽的结构域E和结构域F从N端到C端以E-F取向排列,

其中所述第三多肽的所述结构域B和所述第四多肽的结构域F经由一个或多个二硫键连接,并且

其中所述第一多肽和第三多肽在所述铰链区经由一个或多个二硫键连接在一起。

93.如权利要求92所述的融合蛋白构建体,其中在所述第一多肽中所述结构域E和所述结构域R缀合。

94.如权利要求92所述的融合蛋白构建体,其中在所述第一多肽中所述结构域F和所述结构域R缀合。

95.如权利要求93或94所述的融合蛋白构建体,其还包含结构域R1,其中结构域R1包含第二补体调节多肽,并且其中结构域R1和结构域R相同或不同。

96.如权利要求95所述的融合蛋白构建体,其中所述结构域R1缀合至所述第一多肽。

97.如权利要求95所述的融合蛋白构建体,其中所述结构域R1缀合至所述第二多肽。

98.如权利要求95所述的融合蛋白构建体,其中所述结构域R1缀合至所述第三多肽。

99.如权利要求95所述的融合蛋白构建体,其中所述结构域R1缀合至所述第四多肽。

100.一种结合补体相关抗原的三价异二聚体融合蛋白构建体,所述三价异二聚体融合蛋白构建体包含:第一多肽、第二多肽、第三多肽和第四多肽,其中

a)所述第一多肽包含:结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域D,

其中所述第一多肽的所述结构域A、结构域B、所述铰链区、结构域C和结构域D从N端到C端以A-B-铰链区-C-D取向排列;

b)所述第二多肽包含:结构域E、结构域F和结构域R,

其中所述结构域E和结构域F从N端到C端以E-F取向排列,其中(1)所述结构域E和所述结构域R缀合,或(2)所述结构域F和所述结构域R缀合;

c)所述第三多肽包含:(i)结构域A、结构域B、结构域C、结构域D和铰链区,(ii)结构域A、结构域B、结构域C和铰链区,或(iii)结构域A、结构域B和铰链区,

其中所述第三多肽的所述结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域D从N端到C端以A-B-铰链区-C-D取向排列;

d)所述第四多肽包含:结构域E和结构域F,

其中所述第四多肽的结构域E和结构域F从N端到C端以E-F取向排列;

其中所述第一多肽的结构域B和所述第二多肽的结构域F经由一个或多个二硫键连接,并且其中所述第三多肽的结构域B和所述第四多肽的结构域F经由一个或多个二硫键连接,

其中所述第一多肽和第三多肽在所述铰链区经由一个或多个二硫键连接在一起,并且其中

(i)结构域A包含重链可变区氨基酸序列(VH)或其抗原结合片段,

(ii)结构域B包含重链CH1恒定区氨基酸序列，

(iii)结构域C包含重链CH2恒定区氨基酸序列，

(iv)结构域D包含重链CH3恒定区氨基酸序列，

(v)结构域R包含补体调节剂多肽，

(vi)结构域E包含轻链可变区氨基酸序列(VL)或其抗原结合片段，以及

(vii)结构域F包含轻链恒定区氨基酸序列(CL1)。

101.如权利要求100所述的三价异二聚体融合蛋白构建体，其中所述第二多肽的所述结构域E和所述结构域R缀合。

102.如权利要求100所述的三价异二聚体融合蛋白构建体，其中所述第二多肽的所述结构域F和所述结构域R缀合。

103.一种结合补体相关抗原的三价异二聚体融合蛋白构建体，所述三价异二聚体融合蛋白构建体包含：第一多肽、第二多肽、第三多肽和第四多肽，其中

a)所述第一多肽包含：结构域A、结构域B、铰链区和结构域C，

其中所述第一多肽的所述结构域A、结构域B、所述铰链区和结构域C从N端到C端以A-B-铰链区-C取向排列；

b)所述第二多肽包含：结构域E、结构域F和结构域R，

其中所述结构域E和结构域F从N端到C端以E-F取向排列，其中(1)所述结构域E和所述结构域R缀合，或(2)所述结构域F和所述结构域R缀合；

c)所述第三多肽包含：(i)结构域A、结构域B、结构域C、结构域D和铰链区，(ii)结构域A、结构域B、结构域C和铰链区，或(iii)结构域A、结构域B和铰链区，

其中所述第三多肽的所述结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域D从N端到C端以A-B-铰链区-C-D取向排列；

d)所述第四多肽包含：结构域E和结构域F，

其中所述第四多肽的结构域E和结构域F从N端到C端以E-F取向排列；

其中所述第一多肽的结构域B和所述第二多肽的结构域F经由一个或多个二硫键连接，并且其中所述第三多肽的结构域B和所述第四多肽的结构域F经由一个或多个二硫键连接，

其中所述第一多肽和第三多肽在所述铰链区经由一个或多个二硫键连接在一起，并且其中

(i)结构域A包含重链可变区氨基酸序列(VH)或其抗原结合片段，

(ii)结构域B包含重链CH1恒定区氨基酸序列，

(iii)结构域C包含重链CH2恒定区氨基酸序列，

(iv)结构域R包含补体调节剂多肽，

(v)结构域E包含轻链可变区氨基酸序列(VL)或其抗原结合片段，以及

(vi)结构域F包含轻链恒定区氨基酸序列(CL1)。

104.如权利要求103所述的三价异二聚体融合蛋白构建体，其中所述第二多肽的所述结构域E和所述结构域R缀合。

105.如权利要求103所述的三价异二聚体融合蛋白构建体，其中所述第二多肽的所述结构域F和所述结构域R缀合。

106.一种结合补体相关抗原的三价异二聚体融合蛋白构建体，所述三价异二聚体融合

蛋白构建体包含:第一多肽、第二多肽、第三多肽和第四多肽,其中

a)所述第一多肽包含:结构域A、结构域B和铰链区,

其中所述第一多肽的所述结构域A、结构域B和所述铰链区从N端到C端以A-B-铰链区取向排列;

b)所述第二多肽包含:结构域E、结构域F和结构域R,

其中所述结构域E和结构域F从N端到C端以E-F取向排列,其中(1)所述结构域E和所述结构域R缀合,或(2)所述结构域F和所述结构域R缀合;

c)所述第三多肽包含:(i)结构域A、结构域B、结构域C、结构域D和铰链区,(ii)结构域A、结构域B、结构域C和铰链区,或(iii)结构域A、结构域B和铰链区,

其中所述第三多肽的所述结构域A、结构域B、所述铰链区、结构域C和结构域D从N端到C端以A-B-铰链区-C-D取向排列;

d)所述第四多肽包含:结构域E和结构域F,

其中所述第四多肽的结构域E和结构域F从N端到C端以E-F取向排列;

其中所述第一多肽的结构域B和所述第二多肽的结构域F经由一个或多个二硫键连接,并且其中所述第三多肽的结构域B和所述第四多肽的结构域F经由一个或多个二硫键连接,

其中所述第一多肽和第三多肽在所述铰链区经由一个或多个二硫键连接在一起,并且其中

(i)结构域A包含重链可变区氨基酸序列(VH)或其抗原结合片段,

(ii)结构域B包含重链CH1恒定区氨基酸序列,

(iii)结构域R包含补体调节剂多肽,

(iv)结构域E包含轻链可变区氨基酸序列(VL)或其抗原结合片段,以及

(v)结构域F包含轻链恒定区氨基酸序列(CL1)。

107.如权利要求106所述的三价异二聚体融合蛋白构建体,其中所述第二多肽的所述结构域E和所述结构域R缀合。

108.如权利要求106所述的三价异二聚体融合蛋白构建体,其中所述第二多肽的所述结构域F和所述结构域R缀合。

109.一种结合补体相关抗原的融合蛋白构建体,所述融合蛋白构建体包含:第一多肽、第二多肽和第三多肽,其中

a)所述第一多肽包含结构域R、铰链区、结构域C和结构域D,其中所述结构域R、铰链区、结构域C和结构域D从N端到C端以R-铰链-C-D取向排列,并且其中

(i)结构域R包含补体调节剂多肽,

(ii)结构域C包含重链CH2恒定区氨基酸序列,

(iii)结构域D包含重链CH3恒定区氨基酸序列;

其中结构域R和所述铰链区缀合,

b)所述第二多肽包含结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域D,其中所述结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域D从N端到C端以A-B-铰链-C-D取向排列,并且其中

(i)结构域A包含重链可变区氨基酸序列(VH)或其抗原结合片段,以及

(ii)结构域B包含重链CH1恒定区氨基酸序列;

c)所述第三多肽包含结构域E和结构域F,其中这些结构域从N端到C端以E-F取向排列,

并且其中

(i)结构域E包含轻链可变区氨基酸序列(VL)或其抗原结合片段，

(ii)结构域F包含轻链恒定区氨基酸序列(CL1)；

其中所述第二多肽的结构域B和所述第三多肽的结构域F经由一个或多个二硫键连接；并且其中所述第一和第二多肽在所述铰链区经由一个或多个二硫键连接在一起。

110.一种结合补体相关抗原的单体融合蛋白构建体，所述单体融合蛋白构建体包含：

a)第一多肽，其包含：结构域A、结构域B和铰链区，所述结构域从N端到C端以A-B-铰链取向排列，

b)第二多肽，其包含：结构域E和结构域F，所述结构域从N端到C端以E-F取向排列，

其中结构域A、铰链结构域、结构域E或结构域F中的至少一个缀合至结构域R，并且其中：

(i)结构域A包含重链可变区氨基酸序列(VH)或其抗原结合片段，

(ii)结构域B包含重链CH1恒定区氨基酸序列，

(iii)结构域R包含补体调节剂多肽，

(iv)结构域E包含轻链可变区氨基酸序列(VL)或其抗原结合片段，以及

(v)结构域F包含轻链恒定区氨基酸序列(CL1)，其中所述第一多肽的所述结构域B和所述第二多肽的结构域F经由一个或多个二硫键连接。

111.如权利要求110所述的单体融合蛋白构建体，其中所述第一多肽包含所述结构域A、所述结构域B、所述铰链结构域和所述结构域R，其中所述第一多肽的这些结构域从N端到C端以R-A-B-铰链取向排列，并且其中所述结构域R和所述结构域A缀合。

112.如权利要求110所述的单体融合蛋白构建体，其中所述第一多肽包含所述结构域A、所述结构域B、所述铰链结构域和所述结构域R，其中所述第一多肽的这些结构域从N端到C端以A-B-铰链-R取向排列，并且其中所述铰链结构域和所述结构域R缀合。

113.如权利要求110所述的单体融合蛋白构建体，其中所述第二多肽包含所述结构域E、所述结构域F和所述结构域R，其中所述第二多肽的这些结构域从N端到C端以R-E-F取向排列，并且其中所述结构域E和所述结构域R缀合。

114.如权利要求110所述的单体融合蛋白构建体，其中所述第二多肽包含所述结构域E、所述结构域F和所述结构域R，其中所述第二多肽的这些结构域从N端到C端以E-F-R取向排列，并且其中所述结构域F和所述结构域R缀合。

115.如权利要求111、112、113或114所述的单体融合蛋白构建体，其还包含第二补体调节多肽，其中所述第二补体调节多肽和结构域R相同或不同。

116.一种结合补体相关抗原的单体融合蛋白构建体，所述单体融合蛋白构建体包含：

a)第一多肽，其包含：结构域A、结构域B、铰链区和结构域C，这些结构域从N端到C端以A-B-铰链-C区取向排列，

b)第二多肽，其包含：结构域E和结构域F，这些结构域从N端到C端以E-F取向排列，其中结构域A、结构域C、结构域E或结构域F中的至少一个缀合至结构域R，

其中：

(i)结构域A包含重链可变区氨基酸序列(VH)或其抗原结合片段，

(ii)结构域B包含重链CH1恒定区氨基酸序列，

(iii)结构域C包含重链CH2恒定区氨基酸序列，

(iv)结构域R包含补体调节剂多肽，

(v)结构域E包含轻链可变区氨基酸序列(VL)或其抗原结合片段，以及

(vi)结构域F包含轻链恒定区氨基酸序列(CL1)，其中所述第一多肽的所述结构域B和所述第二多肽的结构域F经由一个或多个二硫键连接。

117.如权利要求116所述的单体融合蛋白构建体，其中所述第一多肽包含所述结构域A、所述结构域B、所述铰链结构域、所述结构域C和所述结构域R，其中所述第一多肽的这些结构域从N端到C端以R-A-B-铰链-C取向排列，并且其中所述结构域R和所述结构域A缀合。

118.如权利要求116所述的单体融合蛋白构建体，其中所述第一多肽包含所述结构域A、所述结构域B、所述铰链结构域、所述结构域C和所述结构域R，其中所述第一多肽的这些结构域从N端到C端以A-B-铰链-C-R取向排列，并且其中所述结构域C和所述结构域R缀合。

119.如权利要求116所述的单体融合蛋白构建体，其中所述第二多肽包含所述所述结构域E、所述结构域F和所述结构域R，其中所述第二多肽的这些结构域从N端到C端以R-E-F取向排列，并且其中所述结构域E和所述结构域R缀合。

120.如权利要求116所述的单体融合蛋白构建体，其中所述第二多肽包含所述结构域E、所述结构域F和所述结构域R，其中所述第二多肽的这些结构域从N端到C端以E-F-R取向排列，并且其中所述结构域F和所述结构域R缀合。

121.如权利要求117、118、119或120所述的单体融合蛋白构建体，其还包含第二补体调节多肽，其中所述第二补体调节多肽和结构域R相同或不同。

122.一种结合补体相关抗原的单体融合蛋白构建体，所述单体融合蛋白构建体包含：

a)第一多肽，其包含：结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域D，这些结构域从N端到C端以A-B-铰链-C-D区取向排列，

b)第二多肽，其包含：结构域E和结构域F，这些结构域从N端到C端以E-F取向排列，

其中结构域A、结构域D、结构域E或结构域F中的至少一个缀合至结构域R，并且其中：

(i)结构域A包含重链可变区氨基酸序列(VH)或其抗原结合片段，

(ii)结构域B包含重链CH1恒定区氨基酸序列，

(iii)结构域C包含重链CH2恒定区氨基酸序列，

(iv)结构域D包含重链CH3恒定区氨基酸序列，

(v)结构域R包含补体调节剂多肽，

(vi)结构域E包含轻链可变区氨基酸序列(VL)或其抗原结合片段，以及

(vii)结构域F包含轻链恒定区氨基酸序列(CL1)，其中所述第一多肽的所述结构域B和所述第二多肽的所述结构域F经由一个或多个二硫键连接。

123.如权利要求116所述的单体融合蛋白构建体，其中所述第一多肽包含所述结构域A、所述结构域B、所述铰链结构域、所述结构域C、所述结构域D和所述结构域R，其中所述第一多肽的这些结构域从N端到C端以R-A-B-铰链-C-D取向排列，并且其中所述结构域R和所述结构域A缀合。

124.如权利要求116所述的单体融合蛋白构建体，其中所述第一多肽包含所述结构域A、所述结构域B、所述铰链结构域、所述结构域C、所述结构域D和所述结构域R，其中所述第一多肽的这些结构域从N端到C端以A-B-铰链-C-D-R取向排列，并且其中所述结构域C和所

述结构域R缀合。

125.如权利要求116所述的单体融合蛋白构建体，其中所述第二多肽包含所述结构域E、所述结构域F和所述结构域R，其中所述第二多肽的这些结构域从N端到C端以R-E-F取向排列，并且其中所述结构域E和所述结构域R缀合。

126.如权利要求116所述的单体融合蛋白构建体，其中所述第二多肽包含所述结构域E、所述结构域F和所述结构域R，其中所述第二多肽的这些结构域从N端到C端以E-F-R取向排列，并且其中所述结构域F和所述结构域R缀合。

127.如权利要求117、118、119或120所述的单体融合蛋白构建体，其还包含第二补体调节多肽，其中所述第二补体调节多肽和结构域R相同或不同。

128.如权利要求1-120中任一项所述的融合蛋白构建体，其中所述缀合包括用肽接头、无接头、酶促缀合、化学缀合或其任何组合连接两个结构域。

129.如权利要求1-128中任一项所述的融合蛋白构建体，其中所述补体相关抗原是C3d、iC3b、C3dg或其片段或其变体。

130.如权利要求129所述的融合蛋白构建体，其以比对C3d更低的结合亲和力结合C3和C3b。

131.如权利要求130所述的融合蛋白构建体，其以约10^{-3}M或更高的K_D亲和力结合C3和C3b。

132.如权利要求130所述的融合蛋白构建体，其以10^{-8}M或更低的K_D亲和力结合iC3b、C3dg或两者。

133.如权利要求1-132中任一项所述的融合蛋白构建体，其在将所述融合蛋白构建体或包含所述融合蛋白构建体的药物组合物施用于受试者后调节所述受试者中的替代补体活性。

134.如权利要求1-132中任一项所述的融合蛋白构建体，其在将所述融合蛋白构建体或包含所述融合蛋白构建体的药物组合物施用于受试者后调节所述受试者中的经典补体活性。

135.如权利要求1-132中任一项所述的融合蛋白构建体，其在将所述融合蛋白构建体或包含所述融合蛋白构建体的药物组合物施用于受试者后调节所述受试者中的凝集素补体活性。

136.如权利要求1-135中任一项所述的融合蛋白构建体，其中所述融合蛋白构建体结合哺乳动物膜联蛋白的结构域。

137.如权利要求136所述的融合蛋白构建体，其中所述融合蛋白构建体以10^{-8}M或更低的K_D亲和力结合哺乳动物膜联蛋白的结构域。

138.如权利要求136所述的融合蛋白构建体，其中所述结构域是膜联蛋白核心结构域。

139.如权利要求138所述的融合蛋白构建体，其中所述膜联蛋白核心结构域包含α螺旋结构域。

140.如权利要求139所述的融合蛋白构建体，其中所述膜联蛋白核心结构域包含钙结合位点和膜结合位点。

141.如权利要求139或140所述的融合蛋白构建体，其中所述膜联蛋白核心结构域包含至少一个膜联蛋白重复。

142.如权利要求141所述的融合蛋白构建体，其中所述融合蛋白构建体结合所述结构域内的膜联蛋白重复序列。

143.如权利要求1-135中任一项所述的融合蛋白构建体，其中所述融合蛋白构建体结合磷脂。

144.如权利要求143所述的融合蛋白构建体，其中所述融合蛋白构建体以10^{-8}M或更低的K_D亲和力结合所述磷脂。

145.如权利要求143所述的融合蛋白构建体，其中所述磷脂选自由以下组成的组：磷脂酰乙醇胺(PE)、心磷脂(CL)、磷脂酰胆碱(PC)、磷脂酰肌醇、磷脂酰甘油、磷脂酰丝氨酸和磷脂酸、以及丙二醛(MDA)。

146.如权利要求1-145中任一项所述的融合蛋白构建体，其中所述补体调节剂肽包含补体受体1(CR1)蛋白的结构域A或其片段，所述片段保留结构域A的至少三个短共有重复(SCR)。

147.如权利要求146所述的融合蛋白构建体，其还包含CR1蛋白的结构域B或其片段，所述片段保留结构域B的至少三个SCR。

148.如权利要求146或147所述的融合蛋白构建体，其还包含CR1蛋白的结构域C或其片段，所述片段保留结构域C的至少三个SCR。

149.如权利要求146、147或148所述的融合蛋白构建体，其还包含CR1的结构域D或其片段，所述片段保留结构域D的至少三个SCR。

150.如权利要求1-145中任一项所述的融合蛋白构建体，其中所述补体调节剂多肽包含CR1蛋白的结构域A的前三个SCR、结构域B的前三个SCR和结构域C的前三个SCR。

151.如权利要求1-145中任一项所述的融合蛋白构建体，其中所述补体调节剂多肽是CR1-10。

152.如权利要求1-145中任一项所述的融合蛋白构建体，其中所述补体调节剂多肽是CR1-17。

153.如权利要求151所述的融合蛋白构建体，其中所述补体调节剂肽包含SEQ ID NO:41或SEQ ID NO:91的氨基酸序列或具有与之具有至少85％同一性的氨基酸序列的其变体。

154.如权利要求152所述的融合蛋白构建体，其中所述补体调节剂多肽包含SEQ ID NO:42或SEQ ID NO:92的氨基酸序列或具有与之具有至少85％同一性的氨基酸序列的其变体。

155.如权利要求1-145中任一项所述的融合蛋白构建体，其中所述补体调节剂肽是衰变加速因子(DAF)或其生物活性片段。

156.如权利要求153所述的融合蛋白构建体，其中所述DAF是人DAF。

157.如权利要求155或156所述的融合蛋白构建体，其中所述人DAF的生物活性片段包含全长人DAF的短共有重复(SCR)结构域和富含O-糖基化丝氨酸/苏氨酸的结构域中的至少一种。

158.如权利要求155或156所述的融合蛋白构建体，其中所述DAF的生物活性片段包含全长人DAF的SCR 1至4、或SCR 2至4。

159.如权利要求155所述的融合蛋白构建体，其中所述DAF的生物活性片段包含SEQ ID NO:184的氨基酸序列或具有与之具有至少85％同一性的氨基酸序列的其变体。

160.如权利要求1-145中任一项所述的融合蛋白构建体,其中所述补体调节剂肽是因子H或其生物活性片段。

161.如权利要求160所述的融合蛋白构建体,其中所述因子H是人因子H。

162.如权利要求161所述的融合蛋白构建体,其中所述人因子H的生物活性片段包含一个或多个组的全长人因子H的短共有重复(SCR),包括SCR 1至20、SCR 1至2、SCR 2至3、SCR 3至4、SCR 4至5、SCR 5至6、SCR 6至7、SCR 7至8、SCR 8至9、SCR 9至10、SCR 10至11、SCR 11至12、SCR 12至13、SCR 13至14、SCR 14至15、SCR 15至16、SCR 16至17、SCR 17至18、SCR 19至20、或SCR 1至20的任何组合。

163.如权利要求161所述的融合蛋白构建体,其中所述人因子H的生物活性片段包含全长人因子H的SCR 1至4或SCR 1至5。

164.如权利要求161所述的融合蛋白构建体,其中所述人因子H的生物活性片段包含选自由以下组成的组的氨基酸区段:SEQ ID NO:9的氨基酸21-266、氨基酸21-320、氨基酸21-509或氨基酸19-1106,或其变体,所述变体具有与所述氨基酸区段具有至少85%同一性的氨基酸序列。

165.如权利要求160所述的融合蛋白构建体,其中所述因子H或其生物活性片段包含SEQ ID NO:72或SEQ ID NO:108的氨基酸序列或具有与之具有至少85%同一性的氨基酸序列的其变体。

166.如权利要求1-145中任一项所述的融合蛋白构建体,其中所述补体调节剂肽是MCP或其生物活性片段。

167.如权利要求166所述的融合蛋白构建体,其中所述MCP是人MCP。

168.如权利要求167所述的融合蛋白构建体,其中所述人MCP的生物活性片段包含全长人MCP的短共有重复(SCR)结构域中的至少一种。

169.如权利要求168所述的融合蛋白构建体,其中所述人MCP的生物活性片段包含全长人MCP的SCR 3至4。

170.如权利要求166所述的融合蛋白构建体,其中所述MCP包含SEQ ID NO:187的氨基酸序列或具有与之具有至少85%同一性的氨基酸序列的其变体。

171.如权利要求1-145中任一项所述的融合蛋白构建体,其中所述补体调节剂肽是Map44或其生物活性片段。

172.如权利要求171所述的融合蛋白构建体,其中所述Map44是人Map44。

173.如权利要求171所述的融合蛋白构建体,其中所述Map44包含SEQ ID NO:186的氨基酸序列或具有与之具有至少85%同一性的氨基酸序列的其变体。

174.如权利要求1-145中任一项所述的融合蛋白构建体,其中所述补体调节剂肽是CD59或其生物活性片段。

175.如权利要求174所述的融合蛋白构建体,其中所述CD59是人CD59。

176.如权利要求174所述的融合蛋白构建体,其中所述CD59包含SEQ ID NO:185的氨基酸序列或具有与之具有至少85%同一性的氨基酸序列的其变体。

177.如权利要求1-176中任一项所述的融合蛋白构建体,其中所述融合蛋白构建体包含人抗体或其抗原结合片段。

178.如权利要求1-177中任一项所述的融合蛋白构建体,其中所述融合蛋白构建体包

含人源化抗体或其抗原结合片段。

179.如权利要求49-57或100-108中任一项所述的三价融合蛋白构建体，其中所述第一多肽和第三多肽各自包含至少一个正交修饰，所述正交修饰相比于同二聚体有利于形成异二聚体。

180.如权利要求179所述的三价融合蛋白构建体，其中所述第一多肽包含杵修饰，并且所述第三多肽包含臼修饰；或其中所述第三多肽包含杵修饰并且所述第一多肽包括臼修饰。

181.如权利要求180所述的三价融合蛋白构建体，其中所述第一多肽和第三多肽包含导致改变或表面互补的修饰。

182.如权利要求179-181中任一项所述的融合蛋白构建体，其中

a)所述第一多肽包含(i)具有SEQ ID NO:11、12和13；17、18和19；23、24和25；29、30和31；35、36和37；147、148和149；188、189和190；196、197和198；204或343、205和206；212、213和214；220、221和222；228、229和230；29、259和31；或29、260和31的氨基酸序列的三个重链互补决定区(CDR)；或(ii)具有差异在于在SEQ ID NO:11、12和13；17、18和19；23、24和25；29、30和31；35、36和37；147、148和149；188、189和190；196、197和198；204或343、205和206；212、213和214；220、221和222；228、229和230；29、259和31；或29、260和31中的一个内的单个保守氨基酸取代的氨基酸序列的三个重链CDR；和

(b)所述第二多肽包含(i)具有SEQ ID NO:14、15和16；20、21和22；26、27和28；32、33和34；38、39和40；150、151和152；191、192和193；199、200和201；207、208和209；215、216和217；223、224和225；或231、232和233的氨基酸序列的三个轻链互补决定区(CDR)；或(ii)具有差异在于在SEQ ID NO 14、15和16；20、21和22；26、27和28；32、33和34；38、39和40；150、151和152；191、192和193；199、200和201；207、208和209；215、216和217；223、224和225；或231、232和233中的一个内的单个保守氨基酸取代的氨基酸序列的三个轻链CDR。

183.如权利要求1-182中任一项所述的融合蛋白构建体，其还包含至少一个氨基酸接头，其中所述至少一个接头包含SEQ ID NO:138、SEQ ID NO:161、SEQ ID NO:162、SEQ ID NO:163、SEQ ID NO:164、SEQ ID NO:165、SEQ ID NO:166、SEQ ID NO:167、SEQ ID NO:168、SEQ ID NO:169、SEQ ID NO:170、SEQ ID NO:171、SEQ ID NO:172、SEQ ID NO:173、SEQ ID NO:174、SEQ ID NO:175、SEQ ID NO:176、SEQ ID NO:177、SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:179、SEQ ID NO:180、SEQ ID NO:181、SEQ ID NO:182、SEQ ID NO:183、SEQ ID NO:241、或SEQ ID NO:242中的任一个的氨基酸序列。

184.如权利要求1-183中任一项所述的融合蛋白构建体，其中所述融合蛋白构建体包含SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:53、SEQ ID NO:55、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:75、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:80、SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:105、

SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:130、SEQ ID NO:131、SEQ ID NO:132、SEQ ID NO:133、SEQ ID NO:134、SEQ ID NO:135、SEQ ID NO:136、SEQ ID NO:137、SEQ ID NO:140、SEQ ID NO:141、SEQ ID NO:142、SEQ ID NO:143和SEQ ID NO:144中至少一个的氨基酸序列。

185.如权利要求1-181中任一项所述的融合蛋白构建体，其中所述第一多肽包含缀合至补体调节剂多肽的SEQ ID No.282(结构域A、结构域B、结构域C和结构域D)的序列，所述补体调节剂多肽包含选自由以下组成的组的序列：SEQ ID No.41、42和72(结构域R)；并且其中所述第二多肽包含SEQ ID No.279(结构域E和结构域F)的序列。

186.如权利要求1-181中任一项所述的融合蛋白构建体，其中所述第一多肽包含SEQ ID No.282(结构域A、结构域B、结构域C和结构域D)的序列；并且其中所述第二多肽包含与补体调节剂多肽缀合的SEQ ID No.279(结构域E和结构域F)的序列，所述补体调节剂多肽包含选自由SEQ ID No.72(结构域R)组成的组的序列。

187.一种药物组合物，其包含根据权利要求1-186中任一项所述的融合蛋白构建体。

188.一种多核苷酸，其编码如权利要求1-186中任一项所述的融合蛋白。

189.一种治疗方法，其包括向受试者提供治疗有效量的根据权利要求186所述的药物组合物。

190.如权利要求189所述的方法，其中所述受试者患有补体介导的疾病或补体介导的炎症。

191.如权利要求189或190所述的方法，其中所述融合蛋白构建体以10^{-8}M或更小的K_D亲和力特异性结合C3d，并且所述受试者患有补体介导的疾病，其中所述补体介导的疾病的特征在于C3d沉积增加。

192.如权利要求189或190所述的方法，其中所述融合蛋白构建体以10^{-8}M或更小的K_D亲和力特异性结合C2抗体反应性磷脂，并且所述受试者患有补体介导的疾病，其中所述补体介导的疾病的特征在于C2抗体反应性磷脂沉积增加。

193.如权利要求190所述的方法，其中所述受试者患有所述补体介导的炎症，其中所述补体介导的炎症包括炎性纤维化疾病，并且其中所述炎性纤维化疾病包括局灶节段性肾小球硬化、原发性硬化性胆管炎或膜增生性肾小球肾炎。

194.如权利要求190所述的方法，其中所述受试者患有补体介导的自身免疫疾病，包括类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、狼疮肾炎或寻常型天疱疮。

195.如权利要求190所述的方法，其中所述受试者患有补体介导的肾脏疾病，包括膜增生性肾小球肾炎或补体3肾小球病。

196.如权利要求190所述的方法，其中所述受试者患有补体介导的心血管疾病。

197.如权利要求196所述的方法，其中所述心血管疾病包括动脉粥样硬化或血栓形成。

198.如权利要求190所述的方法，其中所述受试者患有补体介导的皮肤病。

199.如权利要求198所述的方法，其中所述皮肤病包括银屑病、反常性痤疮、红斑狼疮、皮肤小血管炎、荨麻疹、荨麻疹性血管炎、大疱性类天疱疮。

200.如权利要求190所述的方法，其中所述受试者患有所述补体介导的炎症，并且其中所述补体介导的炎症与选自由以下组成的组的病症或疾病相关：缺血/再灌注损伤、烧伤、内毒素血症和败血性休克、成人呼吸窘迫综合征、心肺转流、血液透析、过敏性休克、哮喘、血管性水肿、克罗恩病、镰状细胞性贫血、肾小球肾炎、膜性肾炎、胰腺炎、移植排斥、超急性异种移植排斥、反复流产、先兆子痫、药物过敏、IL-2诱导的血管渗漏综合征、造影剂过敏、重症肌无力、阿尔茨海默病、多发性硬化症、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、胰岛素依赖型糖尿病、急性播散性脑脊髓炎、阿狄森氏病、抗磷脂抗体综合征、自身免疫性肝炎、古德帕斯彻综合征、格雷夫斯病、格林-巴利综合征、桥本氏病、特发性血小板减少性紫癜、天疱疮、舍格伦综合征、高安氏动脉炎、心肌梗塞、中风、急性呼吸窘迫综合征、败血症、血浆去除术、血小板去除术、白细胞去除术、体外膜氧合、肝素诱导的体外LDL沉淀、肠炎、荨麻疹和血管炎以及狼疮性肾炎。

201.如权利要求189所述的方法，其中所述受试者患有选自由以下组成的组的病症或疾病：缺血再灌注损伤、类风湿性关节炎(RA)、狼疮性肾炎、缺血再灌注损伤、非典型溶血性尿毒症综合征(aHUS)、典型或感染性溶血性尿毒症综合征(tHUS)、致密物沉积病(DDD)、阵发性夜间血红素尿症(PNH)、多发性硬化症(MS)、黄斑变性、溶血、肝酶升高和血小板减少(HELLP)综合征、败血症、皮肌炎、糖尿病视网膜病变、血栓性血小板减少性紫癜(TTP)、自发性流产、寡免疫复合物型血管炎、大疱性表皮松解症、反复流产、多发性硬化症(MS)、创伤性脑损伤、心血管疾病、心肌炎、脑血管疾病、外周血管疾病、肾血管疾病、肠系膜/肠血管疾病、移植和/或再植的血管重建、血管炎、过敏性紫癜性肾炎、系统性红斑狼疮相关性血管炎、类风湿性关节炎相关血管炎、免疫复合物血管炎、高安氏病、毛细血管渗漏综合征、扩张型心肌病、糖尿病性血管病、胸腹主动脉瘤、川崎病(动脉炎)、静脉气体栓塞(VGE)和支架置入后再狭窄、冠状动脉内旋磨术、经皮腔内冠状动脉成形术(PTCA)、重症肌无力、冷凝集素病(CAD)、阵发性冷血红蛋白尿(PCH)、皮肌炎、硬皮病、温性自身免疫性溶血性贫血、格雷夫斯病、桥本氏甲状腺炎、I型糖尿病、银屑病、天疱疮、自身免疫性溶血性贫血(AIHA)、特发性血小板减少性紫癜(ITP)、古德帕斯彻综合征、抗磷脂综合征(APS)、德戈斯病和灾难性APS(CAPS)。

202.如权利要求189所述的方法，其中所述受试者患有选自由以下组成的组的病症或疾病：年龄相关性黄斑变性(AMD)、II型膜增生性肾小球肾炎(MPGN II)、溶血性尿毒症综合征(HUS)、哮喘、淀粉样变性和血栓性血小板减少性紫癜。

203.如权利要求202所述的方法，其中所述溶血性尿毒症综合征(HUS)是非典型溶血性尿毒症综合征(aHUS)。

204.如权利要求189所述的方法，其中所述受试者患有玻璃膜疣关联疾病或玻璃膜疣相关疾病。

205.如权利要求204所述的方法，其中所述玻璃膜疣相关疾病是淀粉样变性、弹性组织变性、致密沉积病、肾小球肾炎、动脉粥样硬化或眼玻璃膜疣相关疾病。

206.一种药物组合物，其包含用于调节补体活性的四价融合蛋白构建体，所述四价融合蛋白构建体包含：

a)结合补体相关抗原的抗体或其抗原结合片段；和

b)第一补体调节剂肽和第二补体调节剂肽，其中所述第一补体调节剂多肽和第二补体

调节剂多肽相同或不同。

207.如权利要求206所述的药物组合物,其中所述第一补体调节剂多肽和第二补体调节剂肽中的至少一个通过接头缀合至所述抗体或抗原结合片段。

208.一种药物组合物,其包含用于调节补体活性的三价融合蛋白构建体,所述四价融合蛋白构建体包含:

a)结合补体相关抗原的抗体或其抗原结合片段;和

b)一个补体调节剂肽。

209.如权利要求208所述的药物组合物,其中所述抗体或其抗原结合片段和所述补体调节肽通过接头缀合。

210.一种药物组合物,其包含用于调节补体活性的三价融合蛋白构建体,所述三价融合蛋白构建体包含:

a)结合补体相关抗原的Fab;

b)抗体Fc结构域;和

c)缀合至所述Fab或所述Fc结构域的补体调节剂肽。

211.如权利要求210所述的药物组合物,其中所述Fab或所述Fc结构域和所述补体调节剂肽通过接头缀合。

212.一种包含三价融合蛋白构建体的药物组合物,所述三价融合蛋白构建体包含:

a)第一多肽单体,其包含抗体CH2或CH3结构域,其中所述结构域具有至少一个正交修饰,所述正交修饰相比于同二聚体有利于形成异二聚体;

b)第二多肽单体,其包含抗体CH2或CH3结构域,其中所述结构域具有至少一个正交修饰,所述正交修饰相比于同二聚体有利于与第一多肽单体形成异二聚体;并且

其中所述第一多肽和第二多肽中的一个进一步包含补体调节剂肽,并且其中所述三价融合蛋白构建体结合补体相关抗原。

213.如权利要求212所述的药物组合物,其中所述第一多肽包含杵修饰,并且其中所述第二多肽包含臼修饰。

214.如权利要求212所述的药物组合物,其中所述第一多肽和第二多肽包含导致改变或表面互补的修饰。

215.如权利要求212-214中任一项所述的药物组合物,其中所述补体调节剂肽通过氨基酸接头连接至所述第一多肽和第二多肽中的一个。

216.一种包含融合蛋白构建体的药物组合物,所述融合蛋白构建体包含:

抗体或其抗原结合片段,其包含

a)具有SEQ ID NO:11、12和13;17、18和19;23、24和25;29、30和31;35、36和37;147、148和149;188、189和190;196、197和198;204或343、205和206;212、213和214;220、221和222;228、229和230;29、259和31;或29、260和31的氨基酸序列的三个重链互补决定区(CDR);或

b)具有差异在于在SEQ ID NO:11、12和13;17、18和19;23、24和25;29、30和31;35、36和37;147、148和149;188、189和190;196、197和198;204或343、205和206;212、213和214;220、221和222;228、229和230;29、259和31;或29、260和31中的一个内的单个保守氨基酸取代的氨基酸序列的三个重链CDR;

和

c)具有SEQ ID NO:14、15和16;20、21和22;26、27和28;32、33和34;38、39和40;150、151和152;191、192和193;199、200和201;207、208和209;215、216和217;223、224和225;或231、232和233的氨基酸序列的三个轻链互补决定区(CDR);或

d)具有差异在于在SEQ ID NO 14、15和16;20、21和22;26、27和28;32、33和34;38、39和40;150、151和152;191、192和193;199、200和201;207、208和209;215、216和217;223、224和225;或231、232和233中的一个内的单个保守氨基酸取代的氨基酸序列的三个轻链CDR;以及补体调节剂肽。

217.一种包含融合蛋白构建体的药物组合物,所述融合蛋白构建体包含:抗体或其抗原结合片段,其包含

a)包含SEQ ID No:54、58、67、73、74、81、88、89、98、99、112、145、153、194、202、210、218、226、234、238、243、244、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、261、262、263、264、265、270、271、272、273、274、280、281、282、283、284、285、286、288、290和342中至少一个的氨基酸序列的重链;和

b)包含SEQ ID No:45、59、68、195、203、211、219、227、235、256、257、258、266、267、268、269、275、276、277、278、279、287和289中至少一个的氨基酸序列的轻链,

或

c)包含差异在于在SEQ ID No:54、58、67、73、74、81、88、89、98、99、112、145、153、194、202、210、218、226、234、238、243、244、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、261、262、263、264、265、270、271、272、273、274、280、281、282、283、284、285、286、288、290和342中至少一个内的一个或多个保守氨基酸取代的氨基酸序列的重链;和

d)包含差异在于在SEQ ID No:45、59、68、195、203、211、219、227、235、256、257、258、266、267、268、269、275、276、277、278、279、287和289中至少一个内的一个或多个保守氨基酸取代的氨基酸序列的轻链。

218.一种药物组合物,其包含:

一种融合蛋白构建体,其包含选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:45、51、54、58、59、62、64、67、68、73、74、79、81、88、89、98、99、112、194、195、202、203、210、211、218、219、226、227、234、235、238、239、240、243、244、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290和342;和

补体调节剂肽。

219.如权利要求216或217所述的药物组合物,其中所述补体调节剂肽通过氨基酸接头连接至所述抗体或其抗原结合片段。

220.如权利要求207、209、211、215或218所述的药物组合物,其中所述氨基酸接头包含SEQ ID NO:138、SEQ ID NO:161、SEQ ID NO:162、SEQ ID NO:163、SEQ ID NO:164、SEQ ID NO:165、SEQ ID NO:166、SEQ ID NO:167、SEQ ID NO:168、SEQ ID NO:169、SEQ ID NO:170、SEQ ID NO:171、SEQ ID NO:172、SEQ ID NO:173、SEQ ID NO:174、SEQ ID NO:175、SEQ ID NO:176、SEQ ID NO:177、SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:179、SEQ ID NO:180、SEQ ID NO:181、SEQ ID NO:182、SEQ ID NO:183、SEQ ID NO:241、或SEQ ID NO:242中的任一个的氨基酸序列。

221.如权利要求206-212或214-219中任一项所述的药物组合物，其包含所述抗原结合片段，其中所述抗原结合片段包括Fv片段、Fab、Fab'、$F(ab')_2$、或scFv。

222.如权利要求206-220中任一项所述的药物组合物，其中在将所述药物组合物施用于受试者后所述融合蛋白构建体调节所述受试者中的替代补体活性。

223.如权利要求206-222中任一项所述的药物组合物，其中所述抗体或其抗原结合片段或所述Fab结合哺乳动物膜联蛋白的结构域。

224.如权利要求206-223中任一项所述的药物组合物，其中所述抗体或其抗原结合片段或所述Fab以10^{-8}M或更低的K_D亲和力结合哺乳动物膜联蛋白的结构域。

225.如权利要求223或224所述的药物组合物，其中所述结构域是膜联蛋白核心结构域。

226.如权利要求225所述的药物组合物，其中所述膜联蛋白核心结构域包含α螺旋结构域。

227.如权利要求224或225所述的药物组合物，其中所述膜联蛋白核心结构域包含钙结合位点和膜结合位点。

228.如权利要求223-227中任一项所述的药物组合物，其中所述膜联蛋白核心结构域包含至少一个膜联蛋白重复序列。

229.如权利要求228所述的药物组合物，其中所述抗体或其抗原结合片段或所述Fab结合所述至少一个膜联蛋白重复序列。

230.如权利要求206-221中任一项所述的药物组合物，其中所述补体相关抗原包含磷脂，并且其中所述抗体或其抗原结合片段或所述Fab结合所述磷脂。

231.如权利要求206-222或230中任一项所述的药物组合物，其中所述抗体或其抗原结合片段或所述Fab以10^{-8}M或更低的K_D亲和力结合所述磷脂。

232.如权利要求231所述的药物组合物，其中所述磷脂选自由以下组成的组：磷脂酰乙醇胺(PE)、心磷脂(CL)、磷脂酰胆碱(PC)、以及丙二醛(MDA)。

233.如权利要求206-222中任一项所述的药物组合物，其中所述补体相关抗原包含C3补体蛋白或其片段，并且其中所述抗体或其抗原结合片段或所述Fab结合所述C3补体蛋白或其片段。

234.如权利要求206-222或233中任一项所述的药物组合物，其中所述抗体或其抗原结合片段或所述Fab以10^{-8}M或更低的K_D亲和力结合所述C3补体蛋白或其片段。

235.如权利要求234所述的药物组合物，其中所述C3补体蛋白片段是C3d。

236.如权利要求206-235中任一项所述的药物组合物，其中所述补体调节剂肽包含补体受体1(CR1)蛋白。

237.如权利要求236所述的药物组合物，其中所述补体调节剂肽包含所述CR1蛋白的结构域A或其片段，所述片段保留结构域A的至少三个短共有重复(SCR)。

238.如权利要求236或237所述的药物组合物，其中所述补体调节剂肽包含所述CR1蛋白的结构域B或其片段，所述片段保留结构域B的至少三个SCR。

239.如权利要求236-238中任一项所述的药物组合物，其中所述补体调节剂肽包含所述CR1蛋白的结构域C或其片段，所述片段保留结构域C的至少三个SCR。

240.如权利要求236-239中任一项所述的药物组合物，其还包含所述CR1蛋白的结构域

D或其片段,所述片段保留结构域D的至少三个SCR。

241.如权利要求240所述的药物组合物,其中所述补体调节剂肽包含所述CR1蛋白的结构域A的前三个SCR、结构域B的前三个SCR和结构域C的前三个SCR。

242.如权利要求236-241中任一项所述的药物组合物,其中所述CR1蛋白是人CR1蛋白。

243.如权利要求206-242中任一项所述的药物组合物,其中所述补体调节剂多肽是CR1(1-10)。

244.如权利要求206-242中任一项所述的药物组合物,其中所述补体调节剂多肽是CR1(1-17)。

245.如权利要求244所述的药物组合物,其中所述CR1(1-10)包含SEQ ID NO:41或SEQ ID NO:91的氨基酸序列或具有与之具有至少85%同一性的氨基酸序列的其变体。

246.如权利要求244所述的药物组合物,其中所述CR1(1-17)包含SEQ ID NO:42或SEQ ID NO:92的氨基酸序列或具有与之具有至少85%同一性的氨基酸序列的其变体。

247.如权利要求206-242中任一项所述的药物组合物,其中所述补体调节剂肽是衰变加速因子(DAF)或其生物活性片段。

248.如权利要求247所述的药物组合物,其中所述DAF是人DAF。

249.如权利要求247或248所述的药物组合物,其中所述人DAF的生物活性片段包含全长人DAF的短共有重复(SCR)结构域和富含O-糖基化丝氨酸/苏氨酸的结构域中的至少一种。

250.如权利要求248或249所述的药物组合物,其中所述人DAF的生物活性片段包含全长人DAF的SCR 1至4、或SCR 2至4。

251.如权利要求247-250中任一项所述的药物组合物构建体,其中所述人DAF的生物活性片段包含SEQ ID NO:184的氨基酸序列或具有与之具有至少85%同一性的氨基酸序列的其变体。

252.如权利要求206-242中任一项所述的药物组合物,其中所述补体调节剂肽是因子H或其生物活性片段。

253.如权利要求252所述的药物组合物,其中所述因子H是人因子H。

254.如权利要求253所述的药物组合物,其中所述人因子H的生物活性片段包含选自由以下组成的组的氨基酸区段:SEQ ID NO:9的氨基酸21-266、氨基酸21-320、氨基酸21-509或氨基酸19-1106,或其变体,所述变体具有与所述氨基酸区段具有至少85%同一性的氨基酸序列。

255.如权利要求253所述的药物组合物,其中所述人因子H的生物活性片段包含一个或多个组的全长人因子H的短共有重复(SCR),包括SCR 1至20、SCR 1至2、SCR 2至3、SCR 3至4、SCR 4至5、SCR 5至6、SCR 6至7、SCR 7至8、SCR 8至9、SCR 9至10、SCR 10至11、SCR 11至12、SCR 12至13、SCR 13至14、SCR 14至15、SCR 15至16、SCR 16至17、SCR 17至18、SCR 19至20、或SCR 1至20的任何组合。

256.如权利要求253所述的药物组合物,其中所述人因子H的生物活性片段包含全长人因子H的SCR 1至4。

257.如权利要求253所述的药物组合物,其中所述人因子H的生物活性片段包含全长人因子H的SCR 1至5。

258.如权利要求252-257中任一项所述的药物组合物,其中所述人因子H的生物活性片段包含SEQ ID NO:72或SEQ ID NO:108的氨基酸序列或具有与之具有至少85%同一性的氨基酸序列的其变体。

259.如权利要求206-242中任一项所述的药物组合物,其中所述补体调节剂肽是MCP或其生物活性片段。

260.如权利要求259所述的药物组合物,其中所述MCP是人MCP。

261.如权利要求260所述的药物组合物,其中所述人MCP的生物活性片段包含全长人MCP的短共有重复(SCR)结构域中的至少一种。

262.如权利要求261所述的药物组合物,其中所述人MCP的生物活性片段包含全长人MCP的SCR 3至4。

263.如权利要求261或262所述的药物组合物,其中所述人MCP的生物活性片段包含SEQ ID NO:187的氨基酸序列或具有与之具有至少85%同一性的氨基酸序列的其变体。

264.如权利要求206-242中任一项所述的药物组合物,其中所述补体调节剂肽是Map44或其生物活性片段。

265.如权利要求264所述的药物组合物,其中所述Map44是人Map44。

266.如权利要求265所述的药物组合物,其中所述Map44包含SEQ ID NO:186的氨基酸序列或具有与之具有至少85%同一性的氨基酸序列的其变体。

267.如权利要求206-242中任一项所述的药物组合物,其中所述补体调节剂肽是CD59或其生物活性片段。

268.如权利要求267所述的药物组合物,其中所述CD59是人CD59。

269.如权利要求267或268所述的药物组合物,其中所述CD59包含SEQ ID NO:185的氨基酸序列或具有与之具有至少85%同一性的氨基酸序列的其变体。

270.如权利要求206-269中任一项所述的药物组合物,其中所述抗体或其抗原结合片段是人抗体或其抗原结合片段。

271.如权利要求206-269中任一项所述的药物组合物,其中所述抗体或其抗原结合片段是人源化抗体或其抗原结合片段。

272.一种多核苷酸,其编码如权利要求206-271中任一项所述的融合蛋白。

273.一种治疗方法,其包括向受试者提供治疗有效量的如权利要求206-271中任一项所述的药物组合物。

274.如权利要求269所述的方法,其中所述受试者患有补体介导的炎症。

275.如权利要求274所述的方法,其中所述补体介导的炎症包括炎性纤维化疾病,并且其中所述炎性纤维化疾病包括局灶节段性肾小球硬化、原发性硬化性胆管炎或膜增生性肾小球肾炎。

276.如权利要求275所述的方法,其中所述受试者患有补体介导的自身免疫疾病,包括类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、狼疮肾炎或寻常型天疱疮。

277.如权利要求275所述的方法,其中所述受试者患有补体介导的肾脏疾病,包括膜增生性肾小球肾炎或补体3肾小球病。

278.如权利要求275所述的方法,其中所述受试者患有补体介导的心血管疾病。

279.如权利要求278所述的方法,其中所述心血管疾病包括动脉粥样硬化或血栓形成。

280.如权利要求275所述的方法，其中所述受试者患有补体介导的皮肤病。

281.如权利要求280所述的方法，其中所述皮肤病包括银屑病、反常性痤疮、红斑狼疮、皮肤小血管炎、荨麻疹、荨麻疹性血管炎、大疱性类天疱疮。

282.如权利要求274所述的方法，其中所述补体介导的炎症与选自由以下组成的组的病症或疾病相关：缺血/再灌注损伤、烧伤、内毒素血症和败血性休克、成人呼吸窘迫综合征、心肺转流、血液透析、过敏性休克、哮喘、血管性水肿、克罗恩病、镰状细胞性贫血、肾小球肾炎、膜性肾炎、胰腺炎、移植排斥、超急性异种移植排斥、反复流产、先兆子痫、药物过敏、IL-2诱导的血管渗漏综合征、造影剂过敏、重症肌无力、阿尔茨海默病、多发性硬化症、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、胰岛素依赖型糖尿病、急性播散性脑脊髓炎、阿狄森氏病、抗磷脂抗体综合征、自身免疫性肝炎、古德帕斯彻综合征、格雷夫斯病、格林-巴利综合征、桥本氏病、特发性血小板减少性紫癜、天疱疮、舍格伦综合征、高安氏动脉炎、心肌梗塞、中风、急性呼吸窘迫综合征、败血症、血浆去除术、血小板去除术、白细胞去除术、体外膜氧合、肝素诱导的体外LDL沉淀、肠炎、荨麻疹和血管炎以及狼疮性肾炎。

283.如权利要求273所述的方法，其中所述受试者患有选自由以下组成的组的病症或疾病：缺血再灌注损伤、类风湿性关节炎(RA)、狼疮性肾炎、缺血再灌注损伤、非典型溶血性尿毒症综合征(aHUS)、典型或感染性溶血性尿毒症综合征(tHUS)、致密物沉积病(DDD)、阵发性夜间血红素尿症(PNH)、多发性硬化症(MS)、黄斑变性、溶血、肝酶升高和血小板减少(HELLP)综合征、败血症、皮肌炎、糖尿病视网膜病变、血栓性血小板减少性紫癜(TTP)、自发性流产、寡免疫复合物型血管炎、大疱性表皮松解症、反复流产、多发性硬化症(MS)、创伤性脑损伤、心血管疾病、心肌炎、脑血管疾病、外周血管疾病、肾血管疾病、肠系膜/肠血管疾病、移植和/或再植的血管重建、血管炎、过敏性紫癜性肾炎、系统性红斑狼疮相关性血管炎、类风湿性关节炎相关血管炎、免疫复合物血管炎、高安氏病、毛细血管渗漏综合征、扩张型心肌病、糖尿病性血管病、胸腹主动脉瘤、川崎病(动脉炎)、静脉气体栓塞(VGE)和支架置入后再狭窄、冠状动脉内旋磨术、经皮腔内冠状动脉成形术(PTCA)、重症肌无力、冷凝集素病(CAD)、阵发性冷血红蛋白尿(PCH)、皮肌炎、硬皮病、温性自身免疫性溶血性贫血、格雷夫斯病、桥本氏甲状腺炎、I型糖尿病、银屑病、天疱疮、自身免疫性溶血性贫血(AIHA)、特发性血小板减少性紫癜(ITP)、古德帕斯彻综合征、抗磷脂综合征(APS)、德戈斯病和灾难性APS(CAPS)。

284.如权利要求273所述的方法，其中所述受试者患有选自由以下组成的组的病症或疾病：年龄相关性黄斑变性(AMD)、II型膜增生性肾小球肾炎(MPGN II)、溶血性尿毒症综合征(HUS)、哮喘、淀粉样变性和血栓性血小板减少性紫癜。

285.如权利要求284所述的方法，其中所述溶血性尿毒症综合征(HUS)是非典型溶血性尿毒症综合征(aHUS)。

286.如权利要求283所述的方法，其中所述受试者患有玻璃膜疣关联疾病或玻璃膜疣相关疾病。

287.如权利要求286所述的方法，其中所述玻璃膜疣相关疾病是淀粉样变性、弹性组织变性、致密沉积病、肾小球肾炎、动脉粥样硬化或眼玻璃膜疣相关疾病。

288.一种结合补体相关抗原的单体融合蛋白构建体，所述单体融合蛋白构建体包含：

a)第一多肽，其包含：结构域A和结构域B，这些结构域从N端到C端以A-B取向排列，

b)第二多肽,其包含:结构域E和结构域F,这些结构域从N端到C端以E-F取向排列,

其中结构域A和结构域E中的至少一个缀合至结构域R,并且其中:

(i)结构域A包含重链可变区氨基酸序列(VH)或其抗原结合片段,

(ii)结构域B包含重链CH1恒定区氨基酸序列,

(iii)结构域R包含补体调节剂多肽,

(iv)结构域E包含轻链可变区氨基酸序列(VL)或其抗原结合片段,以及

(v)结构域F包含轻链恒定区氨基酸序列(CL1)。

289.如权利要求288所述的单体融合蛋白构建体,其中所述第一多肽包含所述结构域A、所述结构域B和所述结构域R,其中所述第一多肽的这些结构域从N端到C端以R-A-B取向排列,并且其中结构域R和结构域A缀合。

290.如权利要求288所述的单体融合蛋白构建体,其中所述第二多肽包含所述结构域E、所述结构域F和所述结构域R,其中所述第二多肽的这些结构域从N端到C端以R-E-F取向排列,并且其中所述结构域E和所述结构域R缀合。

291.一种融合蛋白构建体,其包含:

a)特异性结合补体蛋白3d(c3d)的抗体或其抗原结合片段;和

b)两个分子的补体调节剂多肽,其中每个分子的所述补体调节剂多肽包含选自由以下组成的组的补体蛋白的生物活性片段:CR1、DAF、MCP、Crry、MAp44、MAp19、CD59和因子H,

其中在补体测定中,与不包含所述抗体但在其他方面相同的比较物蛋白构建体相比,所述融合蛋白构建体具有较低的半抑制浓度。

292.如权利要求291所述的融合蛋白构建体,其中每个分子的所述补体调节剂多肽缀合至所述抗体或其抗原结合片段的重链。

293.如权利要求292所述的融合蛋白构建体,其中每个分子的所述补体调节剂多肽缀合至所述重链的C端。

294.如权利要求291所述的融合蛋白构建体,其中所述抗体或其抗原结合片段包含第一多肽和第二多肽,其中

a)所述第一多肽包含重链序列,所述重链序列包含以下中至少一个的氨基酸序列:SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:74、SEQ ID NO:75、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:80、EQ ID NO:81、SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:132、SEQ ID NO:133、SEQ ID NO:134、SEQ ID NO:243、SEQ ID NO:282、SEQ ID NO:284、SEQ ID NO:285和SEQ ID NO:286;和

b)所述第二多肽包含轻链序列,所述轻链序列包含以下中至少一个的氨基酸序列:SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:135和SEQ ID NO:279。

295.如权利要求294所述的融合蛋白构建体,其中所述第一多肽包含至少两个选自由以下组成的组的氨基酸序列:SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:74、SEQ ID NO:75、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:80、EQ ID NO:81、SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:88、SEQ ID

NO:132、SEQ ID NO:133、SEQ ID NO:134、SEQ ID NO:243、SEQ ID NO:282、SEQ ID NO:284、SEQ ID NO:285和SEQ ID NO:286;并且其中所述第二多肽包含至少两个选自由以下组成的组的氨基酸序列:SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:135和SEQ ID NO:279。

296.如权利要求295所述的融合蛋白构建体,其中所述第一多肽的至少两个氨基酸序列是相同的氨基酸序列,并且其中所述第二多肽的至少两个氨基酸序列是相同的氨基酸序列。

297.如权利要求296所述的融合蛋白构建体,其中所述第一多肽的至少两个氨基酸序列是SEQ ID NO:282或SEQ ID NO:285,并且其中所述第二多肽的至少两个氨基酸序列是SEQ ID NO:279。

298.如权利要求291所述的融合蛋白构建体,其中所述融合蛋白还包含接头。

299.如权利要求298所述的融合蛋白构建体,其中所述接头包含SEQ ID NO:138、SEQ ID NO:161、SEQ ID NO:162、SEQ ID NO:163、SEQ ID NO:164、SEQ ID NO:165、SEQ ID NO:166、SEQ ID NO:167、SEQ ID NO:168、SEQ ID NO:169、SEQ ID NO:170、SEQ ID NO:171、SEQ ID NO:172、SEQ ID NO:173、SEQ ID NO:174、SEQ ID NO:175、SEQ ID NO:176、SEQ ID NO:177、SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:179、SEQ ID NO:180、SEQ ID NO:181、SEQ ID NO:182、SEQ ID NO:183、SEQ ID NO:241、或SEQ ID NO:242中的任一个的氨基酸序列。

300.如权利要求291所述的融合蛋白构建体,其中所述补体蛋白是因子H或其生物活性片段。

301.如权利要求300所述的融合蛋白构建体,其中所述因子H或其生物活性片段包含SEQ ID NO:72或SEQ ID NO:108的氨基酸序列或具有与之具有至少85%同一性的氨基酸序列的其变体。

302.如权利要求291所述的融合蛋白构建体,其中所述补体蛋白是CR1或其片段。

303.如权利要求302所述的融合蛋白构建体,其中所述补体蛋白包含SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:91、或SEQ ID NO:92的氨基酸序列或具有与之具有至少85%同一性的氨基酸序列的其变体。

304.如权利要求291所述的融合蛋白构建体,其中所述融合蛋白构建体包含SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:53、SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:55、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:75、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:80、SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126、SEQ

ID NO:127、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:130、SEQ ID NO:131、SEQ ID NO:132、SEQ ID NO:133、SEQ ID NO:134、SEQ ID NO:135、SEQ ID NO:136、SEQ ID NO:137、SEQ ID NO:138、SEQ ID NO:140、SEQ ID NO:141、SEQ ID NO:142、SEQ ID NO:143、SEQ ID NO:144、SEQ ID NO:279、SEQ ID NO:282和SEQ ID NO:285中至少一个的氨基酸序列。

305.一种融合蛋白构建体,其包含:

a)特异性结合补体相关抗原的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体包含第一多肽和第二多肽,其中所述第一多肽和所述第二多肽各自包含重链和轻链;和

b)第一分子和第二分子的补体调节剂多肽,其中所述第一分子和所述第二分子各自包含选自由以下组成的组的补体蛋白的生物活性片段:CR1、DAF、MCP、Crry、MAp44、MAp19、CD59和因子H,

其中在向患有疾病的受试者施用所述融合蛋白构建体后,来自患有所述疾病的所述受试者的尿样中白蛋白与肌酸酐比低于来自施用了相当的融合蛋白构建体的受试者的尿样中白蛋白与肌酸酐比,其中所述相当的融合蛋白构建体不包含所述抗体或其抗原结合片段但在其他方面相同。

306.如权利要求305所述的融合蛋白构建体,其中所述疾病是补体介导的肾脏疾病。

307.如权利要求306所述的融合蛋白构建体,其中所述补体介导的肾脏疾病是膜增生性肾小球肾炎或补体3肾小球病。

308.如权利要求305所述的融合蛋白构建体,其中来自患有所述疾病的所述受试者的尿样中的所述白蛋白与肌酸酐比降低至少约1%、2%、3%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%。

309.一种融合蛋白构建体,其包含:抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包含

a)包含SEQ ID No:54、58、60、61、64、65、67、69、70、71、73、74、75、76、78、80、81、82、85、87、88、89、98、99、112、132、133、134、145、153、194、202、210、218、226、234、238、243、244、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、261、262、263、264、265、270、271、272、273、274、280、281、282、283、284、285、286、288、290和342中至少一个的氨基酸序列的重链;和

b)包含SEQ ID No:45、59、68、77、79、84、86、135、195、203、211、219、227、235、256、257、258、266、267、268、269、275、276、277、278、279、287和289中至少一个的氨基酸序列的轻链,

或

c)包含差异在于在SEQ ID No:54、58、60、61、64、65、67、69、70、71、73、74、75、76、78、80、81、82、85、87、88、89、98、99、112、132、133、134、145、153、194、202、210、218、226、234、238、243、244、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、261、262、263、264、265、270、271、272、273、274、280、281、282、283、284、285、286、288、290和342中至少一个内的一个或多个保守氨基酸取代的氨基酸序列的重链;和

d)包含差异在于在SEQ ID No:45、59、68、77、79、84、86、135、195、203、211、219、227、235、256、257、258、266、267、268、269、275、276、277、278、279、287和289中至少一个内的一个或多个保守氨基酸取代的氨基酸序列的轻链。

310.如权利要求309所述的融合蛋白构建体,其中所述融合蛋白构建体还包含补体调节剂多肽,其中所述补体调节剂多肽包含补体受体1(CR1)蛋白、DAF、MCP、Crry、MAp44、

MAp19、CD59、因子H及其生物活性片段中的至少一种。

用于补体相关疾病的融合蛋白构建体

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请要求于2018年12月11日提交的美国临时申请第62/778,014号的权益,所述临时申请通过引用整体并入本文。

[0003] 序列表

[0004] 本申请含有序列表,所述序列表以ASCII格式电子提交并且由此以引用的方式整体并入。所述ASCII副本于2019年12月11日创建,命名为53542_707_601_SL.txt且大小为950,242字节。

发明内容

[0005] 在一个实施方案中,本文提供了一种结合补体相关抗原的单体融合蛋白构建体,所述单体融合蛋白构建体包含:包含结构域A和结构域B的第一多肽,所述结构域从N端到C端以A-B取向排列;包含结构域E和结构域F的第二多肽,所述结构域从N端到C端以E-F取向排列,其中结构域A、结构域B、结构域E或结构域F中的至少一个可以缀合至结构域R,并且其中结构域A可以包含重链可变区氨基酸序列(VH)或其抗原结合片段,结构域B包含重链CH1恒定区氨基酸序列,结构域R包含补体调节剂多肽,结构域E可以包含轻链可变区氨基酸序列(VL)或其抗原结合片段,并且结构域F可以包含轻链恒定区氨基酸序列(CL1),其中所述第一多肽的结构域B和所述第二多肽的结构域F经由一个或多个二硫键连接。

[0006] 在一些实施方案中,第一多肽包含结构域A、结构域B和结构域R,其中所述第一多肽的这些结构域可以从N端到C端以R-A-B取向排列,并且其中结构域R和结构域A缀合。在一些实施方案中,第一多肽包含结构域A、结构域B和结构域R,其中所述第一多肽的这些结构域从N端到C端以A-B-R取向排列,并且其中结构域B和结构域R可以缀合。在一些实施方案中,第二多肽包含结构域E、结构域F和结构域R,其中所述第二多肽的这些结构域从N端到C端以R-E-F取向排列,并且其中结构域E和结构域R可以缀合。在一些实施方案中,第二多肽包含结构域E、结构域F和结构域R,其中所述第二多肽的这些结构域从N端到C端以E-F-R取向排列,并且其中结构域F和结构域R可以缀合。在一些实施方案中,单体融合蛋白构建体还包含第二补体调节多肽,其中所述第二补体调节多肽和结构域R相同或不同。

[0007] 一个实施方案提供了一种结合补体相关抗原的融合蛋白构建体,所述融合蛋白构建体可以包含:第一多肽和第二多肽,其中所述第一多肽包含结构域A、结构域B、结构域R、铰链区、结构域C和结构域D,其中所述第一多肽的结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域D从N端到C端以A-B-铰链区-C-D取向排列;其中结构域A可以包含重链可变区氨基酸序列(VH)或其抗原结合片段,结构域B可以包含重链CH1恒定区氨基酸序列,结构域C可以包含重链CH2恒定区氨基酸序列,结构域D可以包含重链CH3恒定区氨基酸序列,并且结构域R可以包含补体调节剂多肽,并且其中(1)结构域A和结构域R可以缀合,或(2)结构域D和结构域R可以缀合;所述第二多肽可以包含结构域E和结构域F,其中所述第二多肽的结构域E和结构域F从N端到C端以E-F取向排列,其中(i)结构域E可以包含轻链可变区氨基酸序列(VL)或其抗原结合片段,以及(ii)结构域F可以包含轻链恒定区氨基酸序列(CL1),并且其中所述

第一多肽的结构域B和所述第二多肽的结构域F经由一个或多个二硫键连接。

[0008] 在一些实施方案中,融合蛋白构建体可以是包含两个所述第一多肽和两个所述第二多肽的四价同二聚体融合蛋白构建体,其中在至少一个所述第一多肽中结构域D和结构域R可以缀合,并且其中所述两个第一多肽在铰链区经由一个或多个二硫键连接在一起。在一些实施方案中,融合蛋白构建体可以是包含两个所述第一多肽和两个所述第二多肽的四价同二聚体融合蛋白构建体,其中在至少一个所述第一多肽中结构域A和结构域R可以缀合,并且其中所述两个第一多肽在铰链区经由一个或多个二硫键连接在一起。在一些实施方案中,融合蛋白构建体还可以包含结构域R1,其中结构域R1可以包含第二补体调节多肽,并且其中结构域R1和结构域R可以相同或不同。

[0009] 在一些实施方案中,结构域A和结构域R可以缀合,并且结构域D和结构域R1可以缀合。在一些实施方案中,结构域D和结构域R可以缀合,并且结构域A和结构域R1可以缀合。在一些实施方案中,融合蛋白构建体可以是一种包含以下的四价异二聚体融合蛋白构建体:c)第三多肽,其包含:(i)结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域D,(ii)结构域A、结构域B、铰链区和结构域C,或(iii)结构域A、结构域B和铰链区,其中所述第三多肽的结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域D从N端到C端以A-B-铰链区-C-D取向排列;以及d)第四多肽,其包含:结构域E和结构域F,其中所述第四多肽的结构域E和结构域F从N端到C端以E-F取向排列,其中所述第三多肽的结构域B和所述第四多肽的结构域F经由一个或多个二硫键连接,并且其中所述第一多肽和第三多肽在铰链区经由一个或多个二硫键连接在一起。在一些实施方案中,第一多肽中结构域D和结构域R可以缀合。在一些实施方案中,第一多肽中结构域A和结构域R可以缀合。

[0010] 在一些实施方案中,融合蛋白构建体还可以包含结构域R1,其中结构域R1包含第二补体调节多肽,并且其中结构域R1和结构域R可以相同或不同。在一些实施方案中,结构域R1可缀合至第一多肽。在一些实施方案中,结构域R1可缀合至第二多肽。在一些实施方案中,结构域R1缀合至第三多肽。在一些实施方案中,结构域R1缀合至第四多肽。

[0011] 另一个实施方案提供了一种结合补体相关抗原的融合蛋白构建体,所述融合蛋白构建体包含:第一多肽和第二多肽,其中所述第一多肽包含结构域A、结构域B、结构域R、铰链区和结构域C,其中所述第一多肽的结构域A、结构域B、铰链区和结构域C可以从N端到C端以A-B-铰链区-C取向排列;其中结构域A包含重链可变区氨基酸序列(VH)或其抗原结合片段,结构域B包含重链CH1恒定区氨基酸序列,结构域C包含重链CH2恒定区氨基酸序列,并且结构域R包含补体调节剂多肽,并且其中(1)结构域A和结构域R可以缀合,或(2)结构域C和结构域R可以缀合;所述第二多肽包含结构域E和结构域F,其中结构域E和结构域F可以从N端到C端以E-F取向排列,其中(i)结构域E包含轻链可变区氨基酸序列(VL)或其抗原结合片段,以及(ii)结构域F包含轻链恒定区氨基酸序列(CL1),并且其中所述第一多肽的结构域B和所述第二多肽的结构域F可以经由一个或多个二硫键连接。

[0012] 在一些实施方案中,融合蛋白构建体是包含两个所述第一多肽和两个所述第二多肽的四价同二聚体融合蛋白构建体,其中在至少一个所述第一多肽中结构域C和结构域R可以缀合,并且其中所述两个第一多肽在铰链区可以经由一个或多个二硫键连接在一起。在一些实施方案中,融合蛋白构建体是包含两个所述第一多肽和两个所述第二多肽的四价同二聚体融合蛋白构建体,其中在至少一个所述第一多肽中结构域A和结构域R可以缀合,并

且其中所述两个第一多肽在铰链区可以经由一个或多个二硫键连接在一起。在一些实施方案中，融合蛋白构建体还包含结构域R1，其中结构域R1可以包含第二补体调节多肽，并且其中结构域R1和结构域R可以相同或可以不同。在一些实施方案中，结构域A和结构域R可以缀合，并且结构域C和结构域R1可以缀合。在一些实施方案中，结构域C和结构域R可以缀合，并且结构域A和结构域R1可以缀合。

[0013] 在一些实施方案中，融合蛋白构建体是一种包含以下的四价异二聚体融合蛋白构建体：c)第三多肽，其包含：(i)结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域D，(ii)结构域A、结构域B、铰链区和结构域C，或(iii)结构域A、结构域B和铰链区，其中所述第三多肽的结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域D可以从N端到C端以A-B-铰链区-C-D取向排列；以及d)第四多肽，其包含：结构域E和结构域F，其中所述第四多肽的结构域E和结构域F可以从N端到C端以E-F取向排列，其中所述第三多肽的结构域B和所述第四多肽的结构域F可以经由一个或多个二硫键连接，并且其中所述第一多肽和第三多肽在铰链区可以经由一个或多个二硫键连接在一起。

[0014] 在一些实施方案中，第一多肽中结构域C和结构域R可以缀合。在一些实施方案中，第一多肽中结构域A和结构域R可以缀合。在一些实施方案中，融合蛋白构建体还包含结构域R1，其中结构域R1包含第二补体调节多肽，并且其中结构域R1和结构域R可以相同或可以不同。在一些实施方案中，结构域R1缀合至第一多肽。在一些实施方案中，结构域R1缀合至第二多肽。在一些实施方案中，结构域R1缀合至第三多肽。在一些实施方案中，结构域R1缀合至第四多肽。

[0015] 另一个实施方案提供了一种结合补体相关抗原的融合蛋白构建体，所述融合蛋白包含：第一多肽和第二多肽，其中所述第一多肽包含结构域A、结构域B、结构域R和铰链区，其中所述第一多肽的结构域A、结构域B和铰链区可以从N端到C端以A-B-铰链区取向排列；其中结构域A包含重链可变区氨基酸序列(VH)或其抗原结合片段，结构域B包含重链CH1恒定区氨基酸序列，结构域R包含补体调节剂多肽，并且其中(1)结构域A和结构域R可以缀合，或(2)铰链区和结构域R可以缀合；所述第二多肽包含结构域E和结构域F，其中结构域E和结构域F可以从N端到C端以E-F取向排列，其中结构域E包含轻链可变区氨基酸序列(VL)或其抗原结合片段，以及结构域F包含轻链恒定区氨基酸序列(CL1)，并且其中所述第一多肽的结构域B和所述第二多肽的结构域F可以经由一个或多个二硫键连接。

[0016] 在一些实施方案中，融合蛋白构建体是包含两个所述第一多肽和两个所述第二多肽的四价同二聚体融合蛋白构建体，其中在至少一个所述第一多肽中结构域A和结构域R可以缀合，并且其中所述两个第一多肽在铰链区可以经由一个或多个二硫键连接在一起。在一些实施方案中，融合蛋白构建体是包含两个所述第一多肽和两个所述第二多肽的四价同二聚体融合蛋白构建体，其中在至少一个所述第一多肽中铰链区和结构域R可以缀合，并且其中所述两个第一多肽在铰链区可以经由一个或多个二硫键连接在一起。在一些实施方案中，融合蛋白构建体还包含结构域R1，其中结构域R1包含第二补体调节多肽，并且其中结构域R1和结构域R可以相同或可以不同。在一些实施方案中，结构域A和结构域R可以缀合，并且铰链结构域和结构域R1可以缀合。在一些实施方案中，铰链结构域和结构域R可以缀合，并且结构域A和结构域R1可以缀合。在一些实施方案中，融合蛋白构建体是一种包含以下的四价异二聚体融合蛋白构建体：c)第三多肽，其包含：(i)结构域A、结构域B、铰链区、结构域

C和结构域D，(ii)结构域A、结构域B、铰链区和结构域C，或(iii)结构域A、结构域B和铰链区，其中所述第三多肽的结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域D可以从N端到C端以A-B-铰链区-C-D取向排列；以及d)第四多肽，其包含：结构域E和结构域F，其中所述第四多肽的结构域E和结构域F可以从N端到C端以E-F取向排列，其中所述第三多肽的结构域B和所述第四多肽的结构域F可以经由一个或多个二硫键连接，并且其中所述第一多肽和第三多肽在铰链区可以经由一个或多个二硫键连接在一起。

[0017] 在一些实施方案中，第一多肽中铰链结构域和结构域R可以缀合。在一些实施方案中，第一多肽中结构域A和结构域R可以缀合。在一些实施方案中，融合蛋白构建体还包含结构域R1，其中结构域R1包含第二补体调节多肽，并且其中结构域R1和结构域R可以相同或可以不同。在一些实施方案中，结构域R1缀合至第一多肽。在一些实施方案中，结构域R1缀合至第二多肽。在一些实施方案中，结构域R1缀合至第三多肽。在一些实施方案中，结构域R1缀合至第四多肽。

[0018] 另一个实施方案提供了一种结合补体相关抗原的三价异二聚体融合蛋白构建体，所述三价异二聚体融合蛋白构建体包含：第一多肽、第二多肽、第三多肽和第四多肽，其中所述第一多肽包含结构域A、结构域B、铰链区、结构域C、结构域D和结构域R，其中所述第一多肽的结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域D可以从N端到C端以A-B-铰链区-C-D取向排列，并且其中(1)结构域A和结构域R可以缀合，或(2)结构域D和结构域R可以缀合；所述第二多肽包含结构域E和结构域F，其中所述第二多肽的结构域E和结构域F可以从N端到C端以E-F取向排列；所述第三多肽包含(i)结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域D，(ii)结构域A、结构域B、铰链区和结构域C，或(iii)结构域A、结构域B和铰链区，其中所述第三多肽的结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域D可以从N端到C端以A-B-铰链区-C-D取向排列；所述第四多肽包含结构域E和结构域F，其中所述第四多肽的结构域E和F可以从N端到C端以E-F取向排列；其中所述第一多肽的结构域B和所述第二多肽的结构域F可以经由一个或多个二硫键连接并且其中所述第三多肽的结构域B和所述第四多肽的结构域F可以经由一个或多个二硫键连接，其中所述第一多肽和第三多肽在铰链区可以经由一个或多个二硫键连接在一起，并且其中结构域A包含重链可变区氨基酸序列(VH)或其抗原结合片段，结构域B包含重链CH1恒定区氨基酸序列，结构域R包含补体调节剂多肽，结构域C包含重链CH2恒定区氨基酸序列，结构域D包含重链CH3恒定区氨基酸序列，结构域E包含轻链可变区氨基酸序列(VL)或其抗原结合片段，并且结构域F包含轻链恒定区氨基酸序列(CL1)。

[0019] 在一些实施方案中，第一多肽的结构域A和结构域R可以缀合。在一些实施方案中，第一多肽的结构域D和结构域R可以缀合。

[0020] 另一个实施方案提供了一种结合补体相关抗原的三价异二聚体融合蛋白构建体，所述三价异二聚体融合蛋白构建体包含：第一多肽、第二多肽、第三多肽和第四多肽，其中所述第一多肽包含结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域R，其中所述第一多肽的结构域A、结构域B、铰链区和结构域C可以从N端到C端以A-B-铰链区-C取向排列，并且其中(1)结构域A和结构域R可以缀合，或(2)结构域C和结构域R可以缀合；所述第二多肽包含结构域E和结构域F，其中所述第二多肽的结构域E和结构域F可以从N端到C端以E-F取向排列；所述第三多肽包含(i)结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域D，(ii)结构域A、结构域B、铰链区和结构域C，或(iii)结构域A、结构域B和铰链区，其中所述第三多肽的结构域A、结构域

B、铰链区、结构域C和结构域D可以从N端到C端以A-B-铰链区-C-D取向排列;所述第四多肽包含结构域E和结构域F,其中所述第四多肽的结构域E和结构域F可以从N端到C端以E-F取向排列;其中所述第一多肽的结构域B和所述第二多肽的结构域F可以经由一个或多个二硫键连接并且其中所述第三多肽的结构域B和所述第四多肽的结构域F可以经由一个或多个二硫键连接,其中所述第一多肽和第三多肽在铰链区可以经由一个或多个二硫键连接在一起,并且其中结构域A包含重链可变区氨基酸序列(VH)或其抗原结合片段,结构域B包含重链CH1恒定区氨基酸序列,结构域R包含补体调节剂多肽,结构域C包含重链CH2恒定区氨基酸序列,结构域E包含轻链可变区氨基酸序列(VL)或其抗原结合片段,并且结构域F包含轻链恒定区氨基酸序列(CL1)。

[0021] 在一些实施方案中,第一多肽的结构域A和结构域R可以缀合。在一些实施方案中,第一多肽的结构域C和结构域R可以缀合。

[0022] 又另一个实施方案提供了一种结合补体相关抗原的三价异二聚体融合蛋白构建体,所述三价异二聚体融合蛋白构建体包含:第一多肽、第二多肽、第三多肽和第四多肽,其中所述第一多肽包含结构域A、结构域B、铰链区和结构域R,其中所述第一多肽的结构域A、B和铰链区可以从N端到C端以A-B-铰链区取向排列,并且其中(1)结构域A和结构域R可以缀合,或(2)铰链区和结构域R可以缀合;所述第二多肽包含结构域E和结构域F,其中所述第二多肽的结构域E和结构域F可以从N端到C端以E-F取向排列;所述第三多肽包含(i)结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域D,(ii)结构域A、结构域B、铰链区和结构域C,或(iii)结构域A、结构域B和铰链区,其中所述第三多肽的结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域D可以从N端到C端以A-B-铰链区-C-D取向排列;所述第四多肽包结构含域E和结构域F,其中所述第四多肽的结构域E和结构域F可以从N端到C端以E-F取向排列;其中所述第一多肽的结构域B和所述第二多肽的结构域F可以经由一个或多个二硫键连接并且其中所述第三多肽的结构域B和所述第四多肽的结构域F可以经由一个或多个二硫键连接,其中所述第一多肽和第三多肽在铰链区可以经由一个或多个二硫键连接在一起,并且其中结构域A包含重链可变区氨基酸序列(VH)或其抗原结合片段,结构域B包含重链CH1恒定区氨基酸序列,结构域R包含补体调节剂多肽,结构域E包含轻链可变区氨基酸序列(VL)或其抗原结合片段,并且结构域F包含轻链恒定区氨基酸序列(CL1)。

[0023] 在一些实施方案中,第一多肽的结构域A和结构域R可以缀合。在一些实施方案中,第一多肽的铰链区和结构域R可以缀合。

[0024] 另一个实施方案提供了一种结合补体相关抗原的融合蛋白构建体,所述融合蛋白构建体包含:第一多肽和第二多肽,其中所述第一多肽包含结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域D,其中所述结构域A、B、铰链区、C和D可以从N端到C端以A-B-铰链区-C-D取向排列,其中结构域A包含重链可变区氨基酸序列(VH)或其抗原结合片段,结构域B包含重链CH1恒定区氨基酸序列,结构域C包含重链CH2恒定区氨基酸序列,结构域D包含重链CH3恒定区氨基酸序列;所述第二多肽包含结构域E、结构域F和结构域R,其中结构域E和结构域F可以从N端到C端以E-F取向排列,其中(1)结构域E和结构域R可以缀合,或(2)结构域F和结构域R可以缀合;并且其中结构域E包含轻链可变区氨基酸序列(VL)或其抗原结合片段,以及结构域F包含轻链恒定区氨基酸序列(CL1),并且其中所述第一多肽的结构域B和所述第二多肽的结构域F可以经由一个或多个二硫键连接。

[0025] 在一些实施方案中,融合蛋白构建体是包含两个所述第一多肽和两个所述第二多肽的四价同二聚体融合蛋白构建体,其中在至少一个所述第二多肽中结构域E和结构域R可以缀合,并且其中所述两个第一多肽在铰链区可以经由一个或多个二硫键连接在一起。在一些实施方案中,融合蛋白构建体是包含两个所述第一多肽和两个所述第二多肽的四价同二聚体融合蛋白构建体,其中在至少一个所述第二多肽中结构域F和结构域R可以缀合,并且其中所述两个第一多肽在铰链区可以经由一个或多个二硫键连接在一起。在一些实施方案中,融合蛋白构建体还包含结构域R1,其中结构域R1包含第二补体调节多肽,并且其中结构域R1和结构域R可以相同或可以不同。在一些实施方案中,结构域E和结构域R可以缀合,并且结构域F和结构域R1可以缀合。在一些实施方案中,结构域F和结构域R可以缀合,并且结构域E和结构域R1可以缀合。在一些实施方案中,融合蛋白构建体是一种包含以下的四价异二聚体融合蛋白构建体:c)第三多肽,其包含:(i)结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域D,(ii)结构域A、结构域B、铰链区和结构域C,或(iii)结构域A、结构域B和铰链区,其中所述第三多肽的结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域D可以从N端到C端以A-B-铰链区-C-D取向排列;以及d)第四多肽,其包含:结构域E和结构域F,其中所述第四多肽的结构域E和结构域F可以从N端到C端以E-F取向排列,其中所述第三多肽的结构域B和所述第四多肽的结构域F可以经由一个或多个二硫键连接,并且其中所述第一多肽和第三多肽在铰链区可以经由一个或多个二硫键连接在一起。

[0026] 在一些实施方案中,第一多肽中结构域E和结构域R可以缀合。在一些实施方案中,第一多肽中结构域F和结构域R可以缀合。在一些实施方案中,融合蛋白构建体还包含结构域R1,其中结构域R1包含第二补体调节多肽,并且其中结构域R1和结构域R可以相同或可以不同。在一些实施方案中,结构域R1缀合至第一多肽。在一些实施方案中,结构域R1缀合至第二多肽。在一些实施方案中,结构域R1缀合至第三多肽。在一些实施方案中,结构域R1缀合至第四多肽。

[0027] 另一个实施方案提供了一种结合补体相关抗原的融合蛋白构建体,所述融合蛋白构建体包含:第一多肽和第二多肽,其中所述第一多肽包含结构域A、结构域B、铰链区和结构域C,其中所述结构域A、结构域B、铰链区和结构域C可以从N端到C端以A-B-铰链区-C取向排列,其中结构域A包含重链可变区氨基酸序列(VH)或其抗原结合片段,结构域B包含重链CH1恒定区氨基酸序列,结构域C包含重链CH2恒定区氨基酸序列;所述第二多肽包含结构域E、结构域F和结构域R,其中结构域E和结构域F可以从N端到C端以E-F取向排列,其中(1)结构域E和结构域R可以缀合,或(2)结构域F和结构域R可以缀合;并且其中结构域E包含轻链可变区氨基酸序列(VL)或其抗原结合片段,以及结构域F包含轻链恒定区氨基酸序列(CL1),并且其中所述第一多肽的结构域B和所述第二多肽的结构域F可以经由一个或多个二硫键连接。

[0028] 在一些实施方案中,融合蛋白构建体是包含两个所述第一多肽和两个所述第二多肽的四价同二聚体融合蛋白构建体,其中在至少一个所述第二多肽中结构域E和结构域R可以缀合,并且其中所述两个第一多肽在铰链区可以经由一个或多个二硫键连接在一起。在一些实施方案中,融合蛋白构建体是包含两个所述第一多肽和两个所述第二多肽的四价同二聚体融合蛋白构建体,其中在至少一个所述第二多肽中结构域F和结构域R可以缀合,并且其中所述两个第一多肽在铰链区可以经由一个或多个二硫键连接在一起。在一些实施方

案中,融合蛋白构建体还包含结构域R1,其中结构域R1包含第二补体调节多肽,并且其中结构域R1和结构域R可以相同或可以不同。在一些实施方案中,结构域E和结构域R可以缀合,并且结构域F和结构域R1可以缀合。在一些实施方案中,融合蛋白构建体结构域F和结构域R可以缀合,并且结构域E和结构域R1可以缀合。在一些实施方案中,融合蛋白构建体是一种包含以下的四价异二聚体融合蛋白构建体:c)第三多肽,其包含:(i)结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域D,(ii)结构域A、结构域B、铰链区和结构域C,或(iii)结构域A、结构域B和铰链区,其中所述第三多肽的结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域D可以从N端到C端以A-B-铰链区-C-D取向排列;以及d)第四多肽,其包含:结构域E和结构域F,其中所述第四多肽的结构域E和结构域F可以从N端到C端以E-F取向排列,其中所述第三多肽的结构域B和所述第四多肽的结构域F可以经由一个或多个二硫键连接,并且其中所述第一多肽和第三多肽在铰链区可以经由一个或多个二硫键连接在一起。

[0029] 在一些实施方案中,第一多肽中结构域E和结构域R可以缀合。在一些实施方案中,第一多肽中结构域F和结构域R可以缀合。在一些实施方案中,融合蛋白构建体还包含结构域R1,其中结构域R1包含第二补体调节多肽,并且其中结构域R1和结构域R可以相同或可以不同。在一些实施方案中,结构域R1缀合至与第一多肽。在一些实施方案中,结构域R1缀合至第二多肽。在一些实施方案中,结构域R1缀合至第三多肽。在一些实施方案中,结构域R1缀合至第四多肽。

[0030] 又另一个实施方案提供了一种结合补体相关抗原的融合蛋白构建体,所述融合蛋白构建体包含:第一多肽和第二多肽,其中所述第一多肽包含结构域A、结构域B和铰链区,其中所述结构域A、结构域B和铰链区可以从N端到C端以A-B-铰链区取向排列,其中结构域A包含重链可变区氨基酸序列(VH)或其抗原结合片段,结构域B包含重链CH1恒定区氨基酸序列,结构域C包含重链CH2恒定区氨基酸序列;所述第二多肽包含结构域E、结构域F和结构域R,其中结构域E和结构域F可以从N端到C端以E-F取向排列,其中(1)结构域E和结构域R可以缀合,或(2)结构域F和结构域R可以缀合;并且其中结构域E包含轻链可变区氨基酸序列(VL)或其抗原结合片段,以及结构域F包含轻链恒定区氨基酸序列(CL1),并且其中所述第一多肽的结构域B和所述第二多肽的结构域F可以经由一个或多个二硫键连接。

[0031] 在一些实施方案中,融合蛋白构建体是包含两个所述第一多肽和两个所述第二多肽的四价同二聚体融合蛋白构建体,其中在至少一个所述第二多肽中结构域E和结构域R可以缀合,并且其中所述两个第一多肽在铰链区可以经由一个或多个二硫键连接在一起。在一些实施方案中,融合蛋白构建体是包含两个所述第一多肽和两个所述第二多肽的四价同二聚体融合蛋白构建体,其中在至少一个所述第二多肽中结构域F和结构域R可以缀合,并且其中所述两个第一多肽在铰链区可以经由一个或多个二硫键连接在一起。在一些实施方案中,融合蛋白构建体还包含结构域R1,其中结构域R1包含第二补体调节多肽,并且其中结构域R1和结构域R可以相同或可以不同。在一些实施方案中,结构域E和结构域R可以缀合,并且结构域F和结构域R1可以缀合。在一些实施方案中,结构域F和结构域R可以缀合,并且结构域E和结构域R1可以缀合。

[0032] 在一些实施方案中,融合蛋白构建体是一种包含以下的四价异二聚体融合蛋白构建体:c)第三多肽,其包含:(i)结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域D,(ii)结构域A、结构域B、铰链区和结构域C,或(iii)结构域A、结构域B和铰链区,其中所述第三多肽的结

构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域D可以从N端到C端以A-B-铰链区-C-D取向排列；以及d)第四多肽，其包含：结构域E和结构域F，其中所述第四多肽的结构域E和结构域F可以从N端到C端以E-F取向排列，其中所述第三多肽的结构域B和所述第四多肽的结构域F可以经由一个或多个二硫键连接，并且其中所述第一多肽和第三多肽在铰链区可以经由一个或多个二硫键连接在一起。

[0033] 在一些实施方案中，第一多肽中结构域E和结构域R可以缀合。在一些实施方案中，第一多肽中结构域F和结构域R可以缀合。

[0034] 在一些实施方案中，融合蛋白构建体还包含结构域R1，其中结构域R1包含第二补体调节多肽，并且其中结构域R1和结构域R可以相同或可以不同。在一些实施方案中，结构域R1缀合至第一多肽。在一些实施方案中，结构域R1缀合至第二多肽。在一些实施方案中，结构域R1缀合至第三多肽。在一些实施方案中，结构域R1缀合至第四多肽。

[0035] 另一个实施方案提供了一种结合补体相关抗原的三价异二聚体融合蛋白构建体，所述三价异二聚体融合蛋白构建体包含：第一多肽、第二多肽、第三多肽和第四多肽，其中所述第一多肽包含结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域D，其中所述第一多肽的结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域D可以从N端到C端以A-B-铰链区-C-D取向排列；所述第二多肽包含结构域E、结构域F和结构域R，其中结构域E和结构域F可以从N端到C端以E-F取向排列，其中(1)结构域E和结构域R可以缀合，或(2)结构域F和结构域R可以缀合；所述第三多肽包含(i)结构域A、结构域B、结构域C、结构域D和铰链区，(ii)结构域A、结构域B、结构域C和铰链区，或(iii)结构域A、结构域B和铰链区，其中所述第三多肽的结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域D可以从N端到C端以A-B-铰链区-C-D取向排列；所述第四多肽包含结构域E和结构域F，其中所述第四多肽的结构域E和结构域F可以从N端到C端以E-F取向排列；其中所述第一多肽的结构域B和所述第二多肽的结构域F可以经由一个或多个二硫键连接并且其中所述第三多肽的结构域B和所述第四多肽的结构域F可以经由一个或多个二硫键连接，其中所述第一多肽和第三多肽在铰链区可以经由一个或多个二硫键连接在一起，并且其中结构域A包含重链可变区氨基酸序列(VH)或其抗原结合片段，结构域B包含重链CH1恒定区氨基酸序列，结构域C包含重链CH2恒定区氨基酸序列，结构域D包含重链CH3恒定区氨基酸序列，结构域R包含补体调节剂多肽，结构域E包含轻链可变区氨基酸序列(VL)或其抗原结合片段，并且结构域F包含轻链恒定区氨基酸序列(CL1)。

[0036] 在一些实施方案中，第二多肽的结构域E和结构域R可以缀合。在一些实施方案中，第二多肽的结构域F和结构域R可以缀合。

[0037] 另一个实施方案提供了一种结合补体相关抗原的三价异二聚体融合蛋白构建体，所述三价异二聚体融合蛋白构建体包含：第一多肽、第二多肽、第三多肽和第四多肽，其中所述第一多肽包含结构域A、结构域B、铰链区和结构域C，其中所述第一多肽的结构域A、结构域B、铰链区和结构域C可以从N端到C端以A-B-铰链区-C取向排列；所述第二多肽包含结构域E、结构域F和结构域R，其中结构域E和结构域F可以从N端到C端以E-F取向排列，其中(1)结构域E和结构域R可以缀合，或(2)结构域F和结构域R可以缀合；所述第三多肽包含(i)结构域A、结构域B、结构域C、结构域D和铰链区，(ii)结构域A、结构域B、结构域C和铰链区，或(iii)结构域A、结构域B和铰链区，其中所述第三多肽的结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域D可以从N端到C端以A-B-铰链区-C-D取向排列；所述第四多肽包含结构域E和

结构域F,其中所述第四多肽的结构域E和结构域F可以从N端到C端以E-F取向排列;其中所述第一多肽的结构域B和所述第二多肽的结构域F可以经由一个或多个二硫键连接并且其中所述第三多肽的结构域B和所述第四多肽的结构域F可以经由一个或多个二硫键连接,其中所述第一多肽和第三多肽在铰链区可以经由一个或多个二硫键连接在一起,并且其中结构域A包含重链可变区氨基酸序列(VH)或其抗原结合片段,结构域B包含重链CH1恒定区氨基酸序列,结构域C包含重链CH2恒定区氨基酸序列,结构域R包含补体调节剂多肽,结构域E包含轻链可变区氨基酸序列(VL)或其抗原结合片段,并且结构域F包含轻链恒定区氨基酸序列(CL1)。

[0038] 在一些实施方案中,第二多肽的结构域E和结构域R可以缀合。在一些实施方案中,第二多肽的结构域F和结构域R可以缀合。

[0039] 另一个实施方案提供了一种结合补体相关抗原的三价异二聚体融合蛋白构建体,所述三价异二聚体融合蛋白构建体包含:第一多肽、第二多肽、第三多肽和第四多肽,其中所述第一多肽包含结构域A、结构域B和铰链区,其中所述第一多肽的结构域A、结构域B和铰链区可以从N端到C端以A-B-铰链区取向排列;所述第二多肽包含结构域E、结构域F和结构域R,其中结构域E和结构域F可以从N端到C端以E-F取向排列,其中(1)结构域E和结构域R可以缀合,或(2)结构域F和结构域R可以缀合;所述第三多肽包含(i)结构域A、结构域B、结构域C、结构域D和铰链区,(ii)结构域A、结构域B、结构域C和铰链区,或(iii)结构域A、结构域B和铰链区,其中所述第三多肽的结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域D可以从N端到C端以A-B-铰链区-C-D取向排列;所述第四多肽包含结构域E和结构域F,其中所述第四多肽的结构域E和结构域F可以从N端到C端以E-F取向排列;其中所述第一多肽的结构域B和所述第二多肽的结构域F可以经由一个或多个二硫键连接并且其中所述第三多肽的结构域B和所述第四多肽的结构域F可以经由一个或多个二硫键连接,其中所述第一多肽和第三多肽在铰链区可以经由一个或多个二硫键连接在一起,并且其中结构域A包含重链可变区氨基酸序列(VH)或其抗原结合片段,结构域B包含重链CH1恒定区氨基酸序列,结构域R包含补体调节剂多肽,结构域E包含轻链可变区氨基酸序列(VL)或其抗原结合片段,并且结构域F包含轻链恒定区氨基酸序列(CL1)。

[0040] 在一些实施方案中,第二多肽的结构域E和结构域R可以缀合。在一些实施方案中,第二多肽的结构域F和结构域R可以缀合。

[0041] 另一个实施方案提供了一种结合补体相关抗原的融合蛋白构建体,所述融合蛋白构建体包含:第一多肽、第二多肽和第三多肽,其中所述第一多肽包含结构域R、铰链区、结构域C和结构域D,其中结构域R、铰链区、结构域C和结构域D可以从N端到C端以R-铰链-C-D取向排列,并且其中结构域R包含补体调节剂多肽,结构域C包含重链CH2恒定区氨基酸序列,结构域D包含重链CH3恒定区氨基酸序列,其中结构域R和铰链结构域可以缀合;所述第二多肽包含结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域D,其中结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域D可以从N端到C端以A-B-铰链-C-D取向排列;并且其中结构域A包含重链可变区氨基酸序列(VH)或其抗原结合片段,以及结构域B包含重链CH1恒定区氨基酸序列;所述第三多肽包含结构域E和结构域F,其中这些结构域可以从N端到C端以E-F取向排列,并且其中结构域E包含轻链可变区氨基酸序列(VL)或其抗原结合片段,结构域F包含轻链恒定区氨基酸序列(CL1);其中所述第二多肽的结构域B和所述第三多肽的结构域F经由一个或

多个二硫键连接;并且其中所述第一多肽和第二多肽在铰链区可以经由一个或多个二硫键连接在一起。

[0042] 另一个实施方案提供了一种结合补体相关抗原的单体融合蛋白构建体,所述单体融合蛋白构建体包含:包含结构域A、结构域B和铰链区的第一多肽,所述结构域从N端到C端以A-B-铰链取向排列;包含结构域E和结构域F的第二多肽,所述结构域从N端到C端以E-F取向排列,其中结构域A、铰链结构域、结构域E或结构域F中的至少一个缀合至结构域R,并且其中结构域A包含重链可变区氨基酸序列(VH)或其抗原结合片段,结构域B包含重链CH1恒定区氨基酸序列,结构域R包含补体调节剂多肽,结构域E包含轻链可变区氨基酸序列(VL)或其抗原结合片段,并且结构域F包含轻链恒定区氨基酸序列(CL1),其中所述第一多肽的结构域B和所述第二多肽的结构域F可以经由一个或多个二硫键连接。

[0043] 在一些实施方案中,第一多肽包含结构域A、结构域B、铰链结构域和结构域R,其中所述第一多肽的这些结构域可以从N端到C端以R-A-B-铰链区取向排列,并且其中结构域R和结构域A可以缀合。在一些实施方案中,第一多肽包含结构域A、结构域B、铰链结构域和结构域R,其中所述第一多肽的这些结构域可以从N端到C端以A-B-铰链-R取向排列,并且其中铰链结构域和结构域R可以缀合。在一些实施方案中,第二多肽包含结构域E、结构域F和结构域R,其中所述第二多肽的这些结构域可以从N端到C端以R-E-F取向排列,并且其中结构域E和结构域R可以缀合。在一些实施方案中,第二多肽包含结构域E、结构域F和结构域R,其中所述第二多肽的这些结构域可以从N端到C端以E-F-R取向排列,并且其中结构域F和结构域R可以缀合。在一些实施方案中,融合蛋白构建体还包含第二补体调节多肽,其中所述第二补体调节多肽和结构域R可以相同或可以不同。

[0044] 另一个实施方案提供了一种结合补体相关抗原的单体融合蛋白构建体,所述单体融合蛋白构建体包含:包含结构域A、结构域B、铰链区和结构域C的第一多肽,所述结构域从N端到C端以A-B-铰链-C区取向排列;包含结构域E和结构域F的第二多肽,所述结构域从N端到C端以E-F取向排列,其中结构域A、结构域C、结构域E或结构域F中的至少一个缀合至结构域R,并且其中结构域A包含重链可变区氨基酸序列(VH)或其抗原结合片段,结构域B包含重链CH1恒定区氨基酸序列,结构域C包含重链CH2恒定区氨基酸序列,结构域R包含补体调节剂多肽,结构域E包含轻链可变区氨基酸序列(VL)或其抗原结合片段,并且结构域F包含轻链恒定区氨基酸序列(CL1),其中所述第一多肽的结构域B和所述第二多肽的结构域F可以经由一个或多个二硫键连接。

[0045] 在一些实施方案中,第一多肽包含结构域A、结构域B、铰链结构域、结构域C和结构域R,其中所述第一多肽的这些结构域可以从N端到C端以R-A-B-铰链-C取向排列,并且其中结构域R和结构域A可以缀合。在一些实施方案中,第一多肽包含结构域A、结构域B、铰链结构域、结构域C和结构域R,其中所述第一多肽的这些结构域可以从N端到C端以A-B-铰链-C-R取向排列,并且其中结构域C和结构域R可以缀合。在一些实施方案中,第二多肽包含结构域E、结构域F和结构域R,其中所述第二多肽的这些结构域可以从N端到C端以R-E-F取向排列,并且其中结构域E和结构域R可以缀合。在一些实施方案中,第二多肽包含结构域E、结构域F和结构域R,其中所述第二多肽的这些结构域可以从N端到C端以E-F-R取向排列,并且其中结构域F和结构域R可以缀合。在一些实施方案中,融合蛋白构建体还包含第二补体调节多肽,其中所述第二补体调节多肽和结构域R可以相同或可以不同。

[0046] 另一个实施方案提供了一种结合补体相关抗原的单体融合蛋白构建体，所述单体融合蛋白构建体包含：a)包含结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域D的第一多肽，所述结构域从N端到C端以A-B-铰链-C-D区取向排列；b)包含结构域E和结构域F的第二多肽，所述结构域从N端到C端以E-F取向排列，其中结构域A、结构域D、结构域E或结构域F中的至少一个缀合至结构域R，并且其中(i)结构域A包含重链可变区氨基酸序列(VH)或其抗原结合片段，(ii)结构域B包含重链CH1恒定区氨基酸序列，(iii)结构域C包含重链CH2恒定区氨基酸序列，(iv)结构域D包含重链CH3恒定区氨基酸序列，(v)结构域R包含补体调节剂多肽，(vi)结构域E包含轻链可变区氨基酸序列(VL)或其抗原结合片段，以及(vii)结构域F包含轻链恒定区氨基酸序列(CL1)，其中所述第一多肽的结构域B和所述第二多肽的结构域F可以经由一个或多个二硫键连接。

[0047] 在一些实施方案中，第一多肽包含结构域A、结构域B、铰链结构域、结构域C、结构域D和结构域R，其中所述第一多肽的这些结构域可以从N端到C端以R-A-B-铰链-C-D取向排列，并且其中结构域R和结构域A可以缀合。在一些实施方案中，第一多肽包含结构域A、结构域B、铰链结构域、结构域C、结构域D和结构域R，其中所述第一多肽的这些结构域可以从N端到C端以A-B-铰链-C-D-R取向排列，并且其中结构域C和结构域R可以缀合。在一些实施方案中，第二多肽包含结构域E、结构域F和结构域R，其中所述第二多肽的这些结构域可以从N端到C端以R-E-F取向排列，并且其中结构域E和结构域R可以缀合。在一些实施方案中，第二多肽包含结构域E、结构域F和结构域R，其中所述第二多肽的这些结构域可以从N端到C端以E-F-R取向排列，并且其中结构域F和结构域R可以缀合。在一些实施方案中，融合蛋白构建体还包含第二补体调节多肽，其中所述第二补体调节多肽和结构域R可以相同或可以不同。

[0048] 在一些实施方案中，缀合包括用肽接头、无接头、酶促缀合、化学缀合或其任何组合连接两个结构域。在一些实施方案中，补体相关抗原是C3d、iC3b、C3dg或其片段或其变体。在一些实施方案中，融合蛋白构建体以比对C3d更低的结合亲和力结合C3和C3b。在一些实施方案中，融合蛋白构建体以约10^{-3}M或更高的KD亲和力结合C3和C3b。在一些实施方案中，融合蛋白构建体以10^{-8}M或更低的KD亲和力结合iC3b、C3dg或两者。在一些实施方案中，在将融合蛋白构建体或包含融合蛋白构建体的药物组合物施用于受试者后，融合蛋白构建体调节所述受试者中的替代补体活性。在一些实施方案中，在将融合蛋白构建体或包含融合蛋白构建体的药物组合物施用于受试者后，融合蛋白构建体调节所述受试者中的经典补体活性。在一些实施方案中，在将融合蛋白构建体或包含融合蛋白构建体的药物组合物施用于受试者后，融合蛋白构建体调节所述受试者中的凝集素补体活性。在一些实施方案中，融合蛋白构建体结合哺乳动物膜联蛋白的结构域。

[0049] 在一些实施方案中，融合蛋白构建体以10^{-8}M或更低的KD亲和力结合哺乳动物膜联蛋白的结构域。在一些实施方案中，结构域是膜联蛋白核心结构域。在一些实施方案中，膜联蛋白核心结构域包含α螺旋结构域。在一些实施方案中，膜联蛋白核心结构域包含钙结合位点和膜结合位点。在一些实施方案中，膜联蛋白核心结构域包含至少一个膜联蛋白重复。在一些实施方案中，融合蛋白构建体结合结构域内的膜联蛋白重复序列。在一些实施方案中，融合蛋白构建体结合磷脂。在一些实施方案中，融合蛋白构建体以10^{-8}M或更低的KD亲和力结合磷脂。在一些实施方案中，磷脂选自由以下组成的组：磷脂酰乙醇胺(PE)、心磷脂(CL)、磷脂酰胆碱(PC)、磷脂酰肌醇、磷脂酰甘油、磷脂酰丝氨酸和磷脂酸、以及丙二醛

(MDA)。在一些实施方案中,补体调节剂肽包含补体受体1(CR1)蛋白的结构域A或其片段,所述片段保留结构域A的至少三个短共有重复(SCR)。在一些实施方案中,融合蛋白构建体还包含CR1蛋白的结构域B或其片段,所述片段保留结构域B的至少三个SCR。

[0050] 在一些实施方案中,融合蛋白构建体还包含CR1蛋白的结构域C或其片段,所述片段保留结构域C的至少三个SCR。在一些实施方案中,融合蛋白构建体还包含CR1蛋白的结构域D或其片段,所述片段保留结构域D的至少三个SCR。在一些实施方案中,补体调节剂多肽包含CR1蛋白的结构域A的前三个SCR、结构域B的前三个SCR和结构域C的前三个SCR。在一些实施方案中,补体调节剂多肽是CR1(1-10)。在一些实施方案中,补体调节剂多肽是CR1(1-17)。在一些实施方案中,补体调节剂肽包含SEQ ID No.41或SEQ ID No.91的氨基酸序列或具有与之具有至少85%同一性的氨基酸序列的其变体。在一些实施方案中,补体调节剂多肽包含SEQ ID No.42或SEQ ID No.92的氨基酸序列或具有与之具有至少85%同一性的氨基酸序列的其变体。在一些实施方案中,补体调节剂肽是衰变加速因子(DAF)或其生物活性片段。在一些实施方案中,DAF是人DAF。在一些实施方案中,人DAF的生物活性片段包含全长人DAF的短共有重复(SCR)结构域和富O-糖基化丝氨酸/苏氨酸结构域中的至少一种。

[0051] 在一些实施方案中,DAF的生物活性片段包含全长人DAF的SCR 1至4、或SCR 2至4。在一些实施方案中,DAF的生物活性片段包含SEQ ID No.184的氨基酸序列或具有与之具有至少85%同一性的氨基酸序列的其变体。在一些实施方案中,补体调节剂肽是因子H或其生物活性片段。在一些实施方案中,因子H是人因子H。在一些实施方案中,人因子H的生物活性片段包含一个或多个组的全长人因子H的短共有重复(SCR),包括SCR 1至20、SCR 1至2、SCR 2至3、SCR 3至4、SCR 4至5、SCR 5至6、SCR 6至7、SCR 7至8、SCR 8至9、SCR 9至10、SCR 10至11、SCR 11至12、SCR 12至13、SCR 13至14、SCR 14至15、SCR 15至16、SCR 16至17、SCR 17至18、SCR 19至20、或SCR 1至20的任何组合。在一些实施方案中,人因子H的生物活性片段包含全长人因子H的SCR 1至4或SCR 1至5。在一些实施方案中,人因子H的生物活性片段包含选自由以下组成的组的氨基酸区段:SEQ ID No.9的氨基酸21-266、氨基酸21-320、氨基酸21-509或氨基酸19-1106,或其变体,所述变体具有与所述氨基酸区段具有至少85%同一性的氨基酸序列。

[0052] 在一些实施方案中,因子H或其生物活性片段包含SEQ ID NO:72或SEQ ID NO:108的氨基酸序列或具有与之具有至少85%同一性的氨基酸序列的其变体。在一些实施方案中,补体调节剂肽是MCP或其生物活性片段。在一些实施方案中,MCP是人MCP。在一些实施方案中,人MCP的生物活性片段包含全长人MCP的至少一个短共有重复(SCR)结构域。在一些实施方案中,人MCP的生物活性片段包含全长人MCP的SCR 3至4。在一些实施方案中,MCP包含SEQ ID NO:187的氨基酸序列或具有与之具有至少85%同一性的氨基酸序列的其变体。在一些实施方案中,补体调节剂肽是Map44或其生物活性片段。在一些实施方案中,Map44是人Map44。在一些实施方案中,Map44包含SEQ ID NO:186的氨基酸序列或具有与之具有至少85%同一性的氨基酸序列的其变体。在一些实施方案中,补体调节剂肽是CD59或其生物活性片段。

[0053] 在一些实施方案中,CD59是人CD59。

[0054] 在一些实施方案中,CD59包含SEQ ID NO:185的氨基酸序列或具有与之具有至少85%同一性的氨基酸序列的其变体。在一些实施方案中,融合蛋白构建体包含人抗体或其

抗原结合片段。在一些实施方案中，融合蛋白构建体包含人源化抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中，第一多肽和第三多肽各自包含至少一个正交修饰，所述正交修饰相比于同二聚体有利于形成异二聚体。在一些实施方案中，第一多肽包含杵修饰(knob modification)并且第三多肽包含臼修饰(hole modification)；或其中第三多肽包含杵修饰并且第一多肽包括臼修饰。在一些实施方案中，第一多肽和第三多肽包含导致改变或表面互补的修饰。

[0055] 在一些实施方案中，(a)第一多肽包含(i)具有SEQ ID NO:11、12和13；17、18和19；23、24和25；29、30和31；35、36和37；147、148和149；188、189和190；196、197和198；204或343、205和206；212、213和214；220、221和222；228、229和230；29、259和31；或29、260和31的氨基酸序列的三个重链互补决定区(CDR)；或(ii)具有差异在于在SEQ ID NO:11、12和13；17、18和19；23、24和25；29、30和31；35、36和37；147、148和149；188、189和190；196、197和198；204或343、205和206；212、213和214；220、221和222；228、229和230；29、259和31；或29、260和31中的一个内的单个保守氨基酸取代的氨基酸序列的三个重链CDR；和(b)第二多肽包含(i)具有SEQ ID NO:14、15和16；20、21和22；26、27和28；32、33和34；38、39和40；150、151和152；191、192和193；199、200和201；207、208和209；215、216和217；223、224和225；或231、232和233的氨基酸序列的三个轻链互补决定区(CDR)；或(ii)具有差异在于在SEQ ID NO 14、15和16；20、21和22；26、27和28；32、33和34；38、39和40；150、151和152；191、192和193；199、200和201；207、208和209；215、216和217；223、224和225；或231、232和233中的一个内的单个保守氨基酸取代的氨基酸序列的三个轻链CDR。

[0056] 在一些实施方案中，第二多肽(包含结构域E和结构域F的轻链)包含至少三个CDR，其中所述轻链CDR分别定义为CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3：对于SEQ ID No.279、68、287和59，这些CDR包含残基27-37(CDR-L1)、55-57(CDR-L2)和94-102(CDR-L3)；对于SEQ ID No.289，这些CDR包含残基27-38(CDR-L1)、56-58(CDR-L2)、95-102(CDR-L3)。在一些实施方案中，第一多肽(包含至少结构域A和结构域B的重链)包含至少三个CDR，其中所述重链CDR分别被定义为CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3：对于SEQ ID No.280、281、282、284、285、286、73和288，这些CDR包含残基26-33(CDR-H1)、51-58(CDR-H2)和97-100(CDR-H3)；对于SEQ ID No.244，这些CDR包含残基26-33(CDR-H1)、51-58(CDR-H2)和97-102(CDR-H3)；对于SEQ ID No.290，这些CDR包含残基26-33(CDR-H1)、51-58(CDR-H2)和97-110(CDR-H3)。在一些实施方案中，第一多肽(包含至少结构域A和结构域B的重链)包含至少三个CDR，其中所述重链CDR分别被定义为CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3，对于SEQ ID No.342，包含SEQ ID No.23、SEQ ID No.24和SEQ ID No.25。在一些实施方案中，第二多肽(包含至少结构域E和结构域F的轻链)包含至少三个CDR，其中所述轻链CDR分别被定义为CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3，对于所述轻链，包含SEQ ID No.26、SEQ ID No.27和SEQ ID No.28。

[0057] 在一些实施方案中，融合蛋白构建体还包含至少一个氨基酸接头，其中所述至少一个接头包含SEQ ID NO:138、SEQ ID NO:161、SEQ ID NO:162、SEQ ID NO:163、SEQ ID NO:164、SEQ ID NO:165、SEQ ID NO:166、SEQ ID NO:167、SEQ ID NO:168、SEQ ID NO:169、SEQ ID NO:170、SEQ ID NO:171、SEQ ID NO:172、SEQ ID NO:173、SEQ ID NO:174、SEQ ID NO:175、SEQ ID NO:176、SEQ ID NO:177、SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:179、SEQ ID NO:180、SEQ ID NO:181、SEQ ID NO:182、SEQ ID NO:183、SEQ ID NO:241、或SEQ ID NO:242中的任

一个的氨基酸序列。

[0058] 在一些实施方案中,融合蛋白构建体可以包含SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:53、SEQ ID NO:55、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:75、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:80、SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:130、SEQ ID NO:131、SEQ ID NO:132、SEQ ID NO:133、SEQ ID NO:134、SEQ ID NO:135、SEQ ID NO:136、SEQ ID NO:137、SEQ ID NO:140、SEQ ID NO:141、SEQ ID NO:142、SEQ ID NO:143和SEQ ID NO:144中至少一个的氨基酸序列。在一些实施方案中,第一多肽包含缀合至补体调节剂多肽的SEQ ID No.282(结构域A、结构域B、结构域C和结构域D)的序列,所述补体调节剂多肽包含选自由以下组成的组的序列:SEQ ID No.41、42和72(结构域R);并且其中第二多肽包含SEQ ID No.279(结构域E和结构域F)的序列。在一些实施方案中,第一多肽包含SEQ ID No.282(结构域A、结构域B、结构域C和结构域D)的序列;并且其中第二多肽包含缀合至补体调节剂多肽的SEQ ID No.279(结构域E和结构域F)的序列,所述补体调节剂多肽包含选自由SEQ ID No.72(结构域R)组成的组的序列。

[0059] 另一个实施方案提供了一种药物组合物,其包含根据上文实施方案中任一项所述的融合蛋白构建体。又另一个实施方案提供了编码融合蛋白的多核苷酸。另一个实施方案提供了一种治疗方法,其包括向受试者提供治疗有效量的药物组合物。

[0060] 在一些实施方案中,受试者患有补体介导的疾病或补体介导的炎症。在一些实施方案中,融合蛋白构建体以10^{-8}M或更小的KD亲和力特异性结合C3d,并且受试者患有补体介导的疾病,其中所述补体介导的疾病的特征在于C3d沉积增加。在一些实施方案中,融合蛋白构建体以10^{-8}M或更小的KD亲和力特异性结合C2抗体反应性磷脂,并且受试者患有补体介导的疾病,其中所述补体介导的疾病的特征在于C2抗体反应性磷脂沉积增加。在一些实施方案中,受试者患有补体介导的炎症,其中所述补体介导的炎症包括炎性纤维化疾病,并且其中所述炎性纤维化疾病包括局灶节段性肾小球硬化、原发性硬化性胆管炎或膜增生性肾小球肾炎。在一些实施方案中,受试者患有补体介导的自身免疫疾病,包括类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、狼疮肾炎或寻常型天疱疮。在一些实施方案中,受试者患有补体介导的肾脏疾病,包括膜增生性肾小球肾炎或补体3肾小球病。在一些实施方案中,受试者患有补体介导的心血管疾病。在一些实施方案中,心血管疾病包括动脉粥样硬化或血栓形成。在一些实施方案中,受试者患有补体介导的皮肤病。

[0061] 在一些实施方案中,皮肤病包括银屑病、反常性痤疮、红斑狼疮、皮肤小血管炎、荨

麻疹、荨麻疹性血管炎、或大疱性类天疱疮。在一些实施方案中，受试者患有补体介导的炎症，并且其中所述补体介导的炎症与选自由以下组成的组的病症或疾病相关：缺血/再灌注损伤、烧伤、内毒素血症和败血性休克、成人呼吸窘迫综合征、心肺转流、血液透析、过敏性休克、哮喘、血管性水肿、克罗恩病(Crohn's disease)、镰状细胞性贫血、肾小球肾炎、膜性肾炎、胰腺炎、移植排斥、超急性异种移植排斥、反复流产、先兆子痫、药物过敏、IL-2诱导的血管渗漏综合征、造影剂过敏、重症肌无力、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease)、多发性硬化症、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、胰岛素依赖型糖尿病、急性播散性脑脊髓炎、阿狄森氏病(Addison's disease)、抗磷脂抗体综合征、自身免疫性肝炎、古德帕斯彻综合征(Goodpasture's syndrome)、格雷夫斯病(Graves'disease)、格林-巴利综合征(Guillain-Barre syndrome)、桥本氏病(Hashimoto's disease)、特发性血小板减少性紫癜、天疱疮、舍格伦综合征(Sjogren's syndrome)、高安氏动脉炎(Takayasu's arteritis)、心肌梗塞、中风、急性呼吸窘迫综合征、败血症、血浆去除术、血小板去除术、白细胞去除术、体外膜氧合、肝素诱导的体外LDL沉淀、肠炎、荨麻疹、血管炎以及狼疮性肾炎。

[0062] 在一些实施方案中，受试者患有选自由以下组成的组的病症或疾病：缺血再灌注损伤、类风湿性关节炎(RA)、狼疮性肾炎、缺血再灌注损伤、非典型溶血性尿毒症综合征(aHUS)、典型或感染性溶血性尿毒症综合征(tHUS)、致密物沉积病(DDD)、阵发性夜间血红素尿症(PNH)、多发性硬化症(MS)、黄斑变性、溶血、肝酶升高和血小板减少(HELLP)综合征、败血症、皮肌炎、糖尿病视网膜病变、血栓性血小板减少性紫癜(TTP)、自发性流产、寡免疫复合物型(Pauci-immune)血管炎、大疱性表皮松解症、反复流产、多发性硬化症(MS)、创伤性脑损伤、心血管疾病、心肌炎、脑血管疾病、外周血管疾病、肾血管疾病、肠系膜/肠血管疾病、移植和/或再植的血管重建、血管炎、过敏性紫癜性肾炎、系统性红斑狼疮相关性血管炎、类风湿性关节炎相关血管炎、免疫复合物血管炎、高安氏病、毛细血管渗漏综合征、扩张型心肌病、糖尿病性血管病、胸腹主动脉瘤、川崎病(Kawasaki's disease，动脉炎)、静脉气体栓塞(VGE)和支架置入后再狭窄、冠状动脉内旋磨术、经皮腔内冠状动脉成形术(PTCA)、重症肌无力、冷凝集素病(CAD)、阵发性冷血红蛋白尿(PCH)、皮肌炎、硬皮病、温性自身免疫性溶血性贫血、格雷夫斯病、桥本氏甲状腺炎、I型糖尿病、银屑病、天疱疮、自身免疫性溶血性贫血(AIHA)、特发性血小板减少性紫癜(ITP)、古德帕斯彻综合征、抗磷脂综合征(APS)、德戈斯病(Degos disease)和灾难性APS(CAPS)。

[0063] 在一些实施方案中，受试者患有选自由以下组成的组的病症或疾病：年龄相关性黄斑变性(AMD)、II型膜增生性肾小球肾炎(MPGN II)、溶血性尿毒症综合征(HUS)、哮喘、淀粉样变性和血栓性血小板减少性紫癜。在一些实施方案中，溶血性尿毒症综合征(HUS)是非典型溶血性尿毒症综合征(aHUS)。在一些实施方案中，受试者患有玻璃膜疣关联疾病或玻璃膜疣相关疾病。在一些实施方案中，玻璃膜疣相关疾病是淀粉样变性、弹性组织变性、致密沉积病、肾小球肾炎、动脉粥样硬化或眼玻璃膜疣相关疾病。

[0064] 另一个实施方案提供了一种药物组合物，其包含用于调节补体活性的四价融合蛋白构建体，所述四价融合蛋白构建体包含：(i)结合补体相关抗原的抗体或其抗原结合片段；和(ii)第一补体调节剂肽和第二补体调节剂肽，其中所述第一补体调节剂多肽和第二补体调节剂多肽可以相同或不同。

[0065] 在一些实施方案中，第一补体调节剂肽和第二补体调节剂肽中的至少一个通过接

头缀合至抗体或抗原结合片段。

[0066] 另一个实施方案提供了一种药物组合物,其包含用于调节补体活性的三价融合蛋白构建体,所述四价融合蛋白构建体包含:(i)结合补体相关抗原的抗体或其抗原结合片段;和(ii)一个补体调节剂肽。

[0067] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段和补体调节剂肽可以通过接头缀合。

[0068] 另一个实施方案提供了一种药物组合物,其包含用于调节补体活性的三价融合蛋白构建体,所述三价融合蛋白构建体包含:(i)结合补体相关抗原的Fab;(ii)抗体Fc结构域;和(iii)缀合至所述Fab或所述Fc结构域的补体调节剂肽。

[0069] 在一些实施方案中,Fab或Fc结构域和补体调节剂肽通过接头缀合。

[0070] 另一个实施方案提供了一种包含三价融合蛋白构建体的药物组合物,所述三价融合蛋白构建体包含:a)第一多肽单体,其包含:抗体CH2或CH3结构域,其中所述结构域具有至少一个正交修饰,所述正交修饰相比于同二聚体有利于形成异二聚体;b)第二多肽单体,其包含:抗体CH2或CH3结构域,其中所述结构域具有至少一个正交修饰,所述正交修饰相比于同二聚体有利于与第一多肽单体形成异二聚体;并且其中所述第一多肽和第二多肽中的一个还包含补体调节剂肽,并且其中所述三价融合蛋白构建体结合补体相关抗原。

[0071] 在一些实施方案中,第一多肽包含杵修饰并且其中第二多肽包含臼修饰。在一些实施方案中,第一多肽和第二多肽包含导致改变或表面互补的修饰。在一些实施方案中,补体调节剂肽通过氨基酸接头连接至所述第一多肽和第二多肽中的一个。

[0072] 另一个实施方案提供了一种包含融合蛋白构建体的药物组合物,所述融合蛋白构建体包含:含有以下的抗体或其抗原结合片段:(i)具有SEQ ID NO:11、12和13;17、18和19;23、24和25;29、30和31;35、36和37;147、148和149;188、189和190;196、197和198;204或343、205和206;212、213和214;220、221和222;228、229和230;29、259和31;29、260和31;SEQ ID No.280、281、282、284、285、286、73、或288的残基26-33(CDR-H1)、51-58(CDR-H2)和97-100(CDR-H3);SEQ ID No.244的残基26-33(CDR-H1)、51-58(CDR-H2)和97-102(CDR-H3);或SEQ ID No.290的残基26-33(CDR-H1)、51-58(CDR-H2)和97-110(CDR-H3)的氨基酸序列的三个重链互补决定区(CDR);或(ii)具有差异在于在SEQ ID NO:11、12和13;17、18和19;23、24和25;29、30和31;35、36和37;147、148和149;188、189和190;196、197和198;204或343、205和206;212、213和214;220、221和222;228、229和230;29、259和31;或29、260和31;SEQ ID No.280、281、282、284、285、286、73、或288的残基26-33(CDR-H1)、51-58(CDR-H2)和97-100(CDR-H3);SEQ ID No.244的残基26-33(CDR-H1)、51-58(CDR-H2)和97-102(CDR-H3);或SEQ ID No.290的残基26-33(CDR-H1)、51-58(CDR-H2)和97-110(CDR-H3)中的一个内的单个保守氨基酸取代的氨基酸序列的三个重链CDR;以及(ii)具有SEQ ID NO:14、15和16;20、21和22;26、27和28;32、33和34;38、39和40;150、151和152;191、192和193;199、200和201;207、208和209;215、216和217;223、224和225;或231、232和233;SEQ ID No.279、68、287、或59的残基27-37(CDR-L1)、55-57(CDR-L2)和94-102(CDR-L3);或SEQ ID No.289的残基27-38(CDR-L1)、56-58(CDR-L2)、95-102(CDR-L3)的氨基酸序列的三个轻链互补决定区(CDR);或(ii)具有差异在于在SEQ ID NO:14、15和16;20、21和22;26、27和28;32、33和34;38、39和40;150、151和152;191、192和193;199、200和201;207、208和209;215、216和217;223、224和225;或231、232和233;SEQ ID No.279、68、287、或59的残基27-37(CDR-L1)、55-57(CDR-L2)

和94-102(CDR-L3);或SEQ ID No.289的残基27-38(CDR-L1)、56-58(CDR-L2)、95-102(CDR-L3)中的一个内的单个保守氨基酸取代的氨基酸序列的三个轻链CDR,以及补体调节剂肽。

[0073] 另一个实施方案提供了一种包含融合蛋白构建体的药物组合物,所述融合蛋白构建体包含:含有以下的抗体或其抗原结合片段:(a)包含以下中至少一个的氨基酸序列的重链可变区:SEQ ID No:54、58、67、73、74、81、88、89、98、99、112、145、153、194、202、210、218、226、234、238、243、244、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、261、262、263、264、265、270、271、272、273、274、280、281、282、283、284、285、286、288、290和342;和(b)包含以下中至少一个的氨基酸序列的轻链可变区:SEQ ID No:45、59、68、195、203、211、219、227、235、256、257、258、266、267、268、269、275、276、277和278、279、287和289,或(c)包含差异在于在以下中至少一个内的一个或多个保守氨基酸取代的氨基酸序列的重链可变区:SEQ ID No:54、58、67、73、74、81、88、89、98、99、112、145、153、194、202、210、218、226、234、238、243、244、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、261、262、263、264、265、270、271、272、273、274、280、281、282、283、284、285、286、288、290和342;和(d)包含差异在于在以下中至少一个内的一个或多个保守氨基酸取代的氨基酸序列的轻链可变区:SEQ ID No:45、59、68、195、203、211、219、227、235、256、257、258、266、267、268、269、275、276、277和278、279、287和289。

[0074] 另一个实施方案提供了一种包含融合蛋白构建体的药物组合物,所述融合蛋白构建体包含选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:45、51、54、58、59、62、64、67、68、73、74、79、75、81、88、89、98、99、112、121、194、195、202、203、210、211、218、219、237、226、226、227、234、235、238、239、240、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277和278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290和342;和补体调节肽。

[0075] 在一些实施方案中,补体调节剂肽通过氨基酸接头连接至抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,氨基酸接头包含SEQ ID NO:138、SEQ ID NO:161、SEQ ID NO:162、SEQ ID NO:163、SEQ ID NO:164、SEQ ID NO:165、SEQ ID NO:166、SEQ ID NO:167、SEQ ID NO:168、SEQ ID NO:169、SEQ ID NO:170、SEQ ID NO:171、SEQ ID NO:172、SEQ ID NO:173、SEQ ID NO:174、SEQ ID NO:175、SEQ ID NO:176、SEQ ID NO:177、SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:179、SEQ ID NO:180、SEQ ID NO:181、SEQ ID NO:182、SEQ ID NO:183、SEQ ID NO:241、或SEQ ID NO:242中的任一个的氨基酸序列。在一些实施方案中,药物组合物包含抗原结合片段,其中所述抗原结合片段包括Fv片段、Fab、Fab'、$F(ab')_2$、或scFv。在一些实施方案中,在将药物组合物施用于受试者后所述融合蛋白构建体调节所述受试者中的替代补体活性。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段或Fab结合哺乳动物膜联蛋白的结构域。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段或Fab以10^{-8}M或更低的KD亲和力结合哺乳动物膜联蛋白的结构域。在一些实施方案中,结构域是膜联蛋白核心结构域。在一些实施方案中,膜联蛋白核心结构域包含α螺旋结构域。在一些实施方案中,膜联蛋白核心结构域包含钙结合位点和膜结合位点。在一些实施方案中,膜联蛋白核心结构域包含至少一个膜联蛋白重复序列。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段或Fab结合至少一个膜联蛋白重复序列。

[0076] 在一些实施方案中,补体相关抗原包含磷脂,并且其中抗体或其抗原结合片段或Fab结合磷脂。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段或Fab以10^{-8}M或更低的KD亲和力

结合磷脂。在一些实施方案中，磷脂选自由以下组成的组：磷脂酰乙醇胺(PE)、心磷脂(CL)、磷脂酰胆碱(PC)、以及丙二醛(MDA)。在一些实施方案中，补体相关抗原包含C3补体蛋白或其片段，并且其中抗体或其抗原结合片段或Fab结合C3补体蛋白或其片段。在一些实施方案中，抗体或其抗原结合片段或Fab以10^{-8}M或更低的KD亲和力结合C3补体蛋白或其片段。在一些实施方案中，C3补体蛋白片段是C3d。在一些实施方案中，补体调节剂肽包含补体受体1(CR1)蛋白。在一些实施方案中，补体调节剂肽包含CR1蛋白的结构域A或其片段，所述片段保留结构域A的至少三个短共有重复(SCR)。在一些实施方案中，补体调节剂肽包含CR1蛋白的结构域B或其片段，所述片段保留结构域B的至少三个SCR。

[0077] 在一些实施方案中，补体调节剂肽包含CR1蛋白的结构域C或其片段，所述片段保留结构域C的至少三个SCR。在一些实施方案中，药物组合物还包含CR1蛋白的结构域D或其片段，所述片段保留结构域D的至少三个SCR。在一些实施方案中，补体调节剂肽包含CR1蛋白的结构域A的前三个SCR、结构域B的前三个SCR和结构域C的前三个SCR。在一些实施方案中，CR1蛋白是人CR1蛋白。在一些实施方案中，补体调节剂多肽是CR1(1-10)。在一些实施方案中，补体调节剂多肽是CR1(1-17)。在一些实施方案中，CR1(1-10)包含SEQ ID NO:41或SEQ ID NO:91的氨基酸序列或具有与之至少具有85％同一性的氨基酸序列的其变体。在一些实施方案中，CR1(1-17)包含SEQ ID NO:42或SEQ ID NO:92的氨基酸序列或具有与之具有至少85％同一性的氨基酸序列的其变体。在一些实施方案中，补体调节剂肽是衰变加速因子(DAF)或其生物活性片段。在一些实施方案中，DAF是人DAF。

[0078] 在一些实施方案中，人DAF的生物活性片段包含全长人DAF的短共有重复(SCR)结构域和富O-糖基化丝氨酸/苏氨酸结构域中的至少一种。在一些实施方案中，人DAF的生物活性片段包含全长人DAF的SCR 1至4、或SCR2至4。在一些实施方案中，人DAF的生物活性片段包含SEQ ID NO:184的氨基酸序列或具有与之具有至少85％同一性的氨基酸序列的其变体。在一些实施方案中，补体调节剂肽是因子H或其生物活性片段。在一些实施方案中，因子H是人因子H。在一些实施方案中，人因子H的生物活性片段包含选自由以下组成的组的氨基酸区段：SEQ ID NO:9的氨基酸21-266、氨基酸21-320、氨基酸21-509或氨基酸19-1106，或其变体，所述变体具有与所述氨基酸区段具有至少85％同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中，人因子H的生物活性片段包含一个或多个组的全长人因子H的短共有重复(SCR)，包括SCR 1至20、SCR 1至2、SCR 2至3、SCR 3至4、SCR 4至5、SCR 5至6、SCR 6至7、SCR 7至8、SCR 8至9、SCR 9至10、SCR 10至11、SCR11至12、SCR 12至13、SCR 13至14、SCR 14至15、SCR 15至16、SCR 16至17、SCR 17至18、SCR 19至20、或SCR 1至20的任何组合。

[0079] 在一些实施方案中，人因子H的生物活性片段包含全长人因子H的SCR1至4。在一些实施方案中，人因子H的生物活性片段包含全长人因子H的SCR 1至5。在一些实施方案中，人因子H的生物活性片段包含SEQ ID NO:72或SEQ ID NO:108的氨基酸序列或具有与之具有至少85％同一性的氨基酸序列的其变体。在一些实施方案中，补体调节剂肽是MCP或其生物活性片段。在一些实例中，MCP是人MCP。在一些实施方案中，人MCP的生物活性片段包含全长人MCP的至少一个短共有重复(SCR)结构域。在一些实施方案中，人MCP的生物活性片段包含全长人MCP的SCR 3至4。在一些实施方案中，人MCP的生物活性片段包含SEQ ID NO:187的氨基酸序列或具有与之具有至少85％同一性的氨基酸序列的其变体。

[0080] 在一些实施方案中，补体调节剂肽是Map44或其生物活性片段。在一些实施方案

中,Map44是人Map44。在一些实施方案中,Map44包含SEQ ID NO:186的氨基酸序列或具有与之具有至少85%同一性的氨基酸序列的其变体。在一些实施方案中,补体调节剂肽是CD59或其生物活性片段。在一些实施方案中,CD59是人CD59。在一些实施方案中,CD59包含SEQ ID NO:185的氨基酸序列或具有与之至少具有85%同一性的氨基酸序列的其变体。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段是人抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段是人源化抗体或其抗原结合片段。

[0081] 另一个实施方案提供了编码融合蛋白的多核苷酸。另一个实施方案提供了一种治疗方法,其包括向受试者提供治疗有效量的药物组合物。在一些实施方案中,受试者患有补体介导的炎症。在一些实施方案中,补体介导的炎症包括炎性纤维化疾病,并且其中所述炎性纤维化疾病包括局灶节段性肾小球硬化、原发性硬化性胆管炎或膜增生性肾小球肾炎。在一些实施方案中,受试者患有补体介导的自身免疫疾病,包括类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、狼疮肾炎或寻常型天疱疮。在一些实施方案中,受试者患有补体介导的肾脏疾病,包括膜增生性肾小球肾炎或补体3肾小球病。在一些实施方案中,受试者患有补体介导的心血管疾病。在一些实施方案中,心血管疾病包括动脉粥样硬化或血栓形成。在一些实施方案中,受试者患有补体介导的皮肤病。在一些实施方案中,皮肤病包括银屑病、反常性痤疮、红斑狼疮、皮肤小血管炎、荨麻疹、荨麻疹性血管炎和大疱性类天疱疮。

[0082] 在一些实施方案中,补体介导的炎症与选自由以下组成的组的病症或疾病相关:缺血/再灌注损伤、烧伤、内毒素血症和败血性休克、成人呼吸窘迫综合征、心肺转流、血液透析、过敏性休克、哮喘、血管性水肿、克罗恩病、镰状细胞性贫血、肾小球肾炎、膜性肾炎、胰腺炎、移植排斥、超急性异种移植排斥、反复流产、先兆子痫、药物过敏、IL-2诱导的血管渗漏综合征、造影剂过敏、重症肌无力、阿尔茨海默病、多发性硬化症、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、胰岛素依赖型糖尿病、急性播散性脑脊髓炎、阿狄森氏病、抗磷脂抗体综合征、自身免疫性肝炎、古德帕斯彻综合征、格雷夫斯病、格林-巴利综合征、桥本氏病、特发性血小板减少性紫癜、天疱疮、舍格伦综合征、高安氏动脉炎、心肌梗塞、中风、急性呼吸窘迫综合征、败血症、血浆去除术、血小板去除术、白细胞去除术、体外膜氧合、肝素诱导的体外LDL沉淀、肠炎、荨麻疹和血管炎以及狼疮性肾炎。

[0083] 在一些实施方案中,受试者患有选自由以下组成的组的病症或疾病:缺血再灌注损伤、类风湿性关节炎(RA)、狼疮性肾炎、缺血再灌注损伤、非典型溶血性尿毒症综合征(aHUS)、典型或感染性溶血性尿毒症综合征(tHUS)、致密物沉积病(DDD)、阵发性夜间血红素尿症(PNH)、多发性硬化症(MS)、黄斑变性、溶血、肝酶升高和血小板减少(HELLP)综合征、败血症、皮肌炎、糖尿病视网膜病变、血栓性血小板减少性紫癜(TTP)、自发性流产、寡免疫复合物型血管炎(Pauci-immune vasculitis)、大疱性表皮松解症、反复流产、多发性硬化症(MS)、创伤性脑损伤、心血管疾病、心肌炎、脑血管疾病、外周血管疾病、肾血管疾病、肠系膜/肠血管疾病、移植和/或再植的血管重建、血管炎、过敏性紫癜性肾炎、系统性红斑狼疮相关性血管炎、类风湿性关节炎相关血管炎、免疫复合物血管炎、高安氏病、毛细血管渗漏综合征、扩张型心肌病、糖尿病性血管病、胸腹主动脉瘤、川崎病(动脉炎)、静脉气体栓塞(VGE)和支架置入后再狭窄、冠状动脉内旋磨术、经皮腔内冠状动脉成形术(PTCA)、重症肌无力、冷凝集素病(CAD)、阵发性冷血红蛋白尿(PCH)、皮肌炎、硬皮病、温性自身免疫性溶血性贫血、格雷夫斯病、桥本氏甲状腺炎、I型糖尿病、银屑病、天疱疮、自身免疫性溶血性贫血

(AIHA)、特发性血小板减少性紫癜(ITP)、古德帕斯彻综合征、抗磷脂综合征(APS)、德戈斯病和灾难性APS(CAPS)。

[0084] 在一些实施方案中,受试者可患有选自由以下组成的组的病症或疾病:年龄相关性黄斑变性(AMD)、II型膜增生性肾小球肾炎(MPGN II)、溶血性尿毒症综合征(HUS)、哮喘、淀粉样变性和血栓性血小板减少性紫癜。在一些实施方案中,溶血性尿毒症综合征(HUS)是非典型溶血性尿毒症综合征(aHUS)。在一些实施方案中,受试者可患有玻璃膜疣关联疾病或玻璃膜疣相关疾病。在一些实施方案中,玻璃膜疣相关疾病可以是淀粉样变性、弹性组织变性、致密沉积病、肾小球肾炎、动脉粥样硬化或眼玻璃膜疣相关疾病。

[0085] 另外的实施方案提供了一种结合补体相关抗原的融合蛋白构建体,所述单体融合蛋白构建体包含:包含结构域A和结构域B的第一多肽,所述结构域从N端到C端以A-B取向排列;包含结构域E和结构域F的第二多肽,所述结构域从N端到C端以E-F取向排列,其中结构域A和结构域E中的至少一个可以缀合至结构域R,并且其中结构域A可以包含重链可变区氨基酸序列(VH)或其抗原结合片段,结构域B包含重链CH1恒定区氨基酸序列,结构域R包含补体调节剂多肽,结构域E可以包含轻链可变区氨基酸序列(VL)或其抗原结合片段,并且结构域F可以包含轻链恒定区氨基酸序列(CL1)。在一些实施方案中,第一多肽包含结构域A、结构域B和结构域R,其中所述第一多肽的这些结构域从N端到C端以R-A-B取向排列,并且其中结构域R和结构域A缀合。在一些实施方案中,第二多肽包含结构域E、结构域F和结构域R,其中所述第二多肽的这些结构域从N端到C端以R-E-F取向排列,并且其中结构域E和结构域R缀合。

[0086] 另一个实施方案提供了一种融合蛋白构建体,其包含:特异性结合补体蛋白3d(c3d)的抗体或其抗原结合片段和两个分子的补体调节剂多肽,其中每个分子的补体调节剂多肽包含选自由以下组成的组的补体蛋白的生物活性片段:CR1、DAF、MCP、Crry、MAp44、MAp19、CD59和因子H,其中在补体测定中,与不包含所述抗体但在其他方面相同的比较物蛋白构建体相比,所述融合蛋白构建体具有较低的半抑制浓度。

[0087] 在一些实施方案中,每个分子的补体调节剂多肽可以缀合至抗体或其抗原结合片段的重链。在一些实施方案中,每个分子的补体调节剂多肽可以缀合至重链的C端。

[0088] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段可以包含第一多肽和第二多肽,其中所述第一多肽可以包含重链序列,所述重链序列包含以下中至少一个的氨基酸序列:SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:74、SEQ ID NO:75、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:80、EQ ID NO:81、SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:132、SEQ ID NO:133、SEQ ID NO:134、SEQ ID NO:243、SEQ ID NO:282、SEQ ID NO:284、SEQ ID NO:285和SEQ ID NO:286;并且所述第二多肽可以包含轻链序列,所述轻链序列包含以下中至少一个的氨基酸序列:SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:135和SEQ ID NO:27。

[0089] 在一些实施方案中,第一多肽可以包含至少两个选自由以下组成的组的氨基酸序列:SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:73、SEQ ID

NO:74、SEQ ID NO:75、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:80、EQ ID NO:81、SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:132、SEQ ID NO:133、SEQ ID NO:134、SEQ ID NO:243、SEQ ID NO:282、SEQ ID NO:284、SEQ ID NO:285和SEQ ID NO:286;并且第二多肽可以包含至少两个选自由以下组成的组的氨基酸序列:SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:135和SEQ ID NO:279。

[0090] 在一些实施方案中,第一多肽的至少两个氨基酸序列可以是相同的氨基酸序列,并且第二多肽的至少两个氨基酸序列是可以相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,第一多肽的至少两个氨基酸序列可以是SEQ ID NO:282或SEQ ID NO:285,并且第二多肽的至少两个氨基酸序列可以是SEQ ID NO:279。

[0091] 在一些实施方案中,融合蛋白构建体还包含接头。在一些实施方案中,接头可以包含SEQ ID NO:138、SEQ ID NO:161、SEQ ID NO:162、SEQ ID NO:163、SEQ ID NO:164、SEQ ID NO:165、SEQ ID NO:166、SEQ ID NO:167、SEQ ID NO:168、SEQ ID NO:169、SEQ ID NO:170、SEQ ID NO:171、SEQ ID NO:172、SEQ ID NO:173、SEQ ID NO:174、SEQ ID NO:175、SEQ ID NO:176、SEQ ID NO:177、SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:179、SEQ ID NO:180、SEQ ID NO:181、SEQ ID NO:182、SEQ ID NO:183、SEQ ID NO:241、或SEQ ID NO:242中的任一个的氨基酸序列。

[0092] 在一些实施方案中,补体蛋白是因子H或其生物活性片段。在一些实施方案中,因子H或其生物活性片段可以包含SEQ ID NO:72或SEQ ID NO:108的氨基酸序列或具有与之具有至少85%同一性的氨基酸序列的其变体。

[0093] 在一些实施方案中,补体蛋白是CR1或其片段。在一些实施方案中,补体蛋白可以包含SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:91、或SEQ ID NO:92的氨基酸序列或具有与之具有至少85%同一性的氨基酸序列的其变体。

[0094] 在一些实施方案中,融合蛋白构建体可以包含SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:53、SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:55、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:75、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:80、SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:130、SEQ ID NO:131、SEQ ID NO:132、SEQ ID NO:133、SEQ ID NO:134、SEQ ID NO:135、SEQ ID NO:136、SEQ ID NO:137、SEQ ID NO:138、SEQ ID NO:140、SEQ ID NO:141、SEQ ID NO:142、SEQ ID NO:143、SEQ ID NO:144、SEQ ID NO:279、SEQ

ID NO:282和SEQ ID NO:285中至少一个的氨基酸序列。

[0095] 另一个实施方案提供了一种融合蛋白构建体，其包含：特异性结合补体相关抗原的抗体或其抗原结合片段，其中所述抗体包含第一多肽和第二多肽，其中所述第一多肽和所述第二多肽各自包含重链和轻链；和第一分子和第二分子的补体调节剂多肽，其中所述第一分子和所述第二分子各自包含选自由以下组成的组的补体蛋白的生物活性片段：CR1、DAF、MCP、Crry、MAp44、MAp19、CD59和因子H，其中在向患有疾病的受试者施用所述融合蛋白构建体后，来自患有所述疾病的所述受试者的尿样中白蛋白与肌酸酐比低于来自施用了相当的融合蛋白构建体的受试者的尿样中白蛋白与肌酸比，其中所述相当的融合蛋白构建体不包含所述抗体或其抗原结合片段但在其他方面相同

[0096] 在一些实施方案中，疾病是补体介导的肾脏疾病。在一些实施方案中，补体介导的肾脏疾病是膜增生性肾小球肾炎或补体3肾小球病。

[0097] 在一些实施方案中，来自患有所述疾病的受试者的尿样中的白蛋白与肌酸酐比可以降低至少约1％、2％、3％、5％、10％、15％、20％、25％、30％、35％、40％、45％、50％、55％、60％、65％、70％、75％、80％、85％(例如，相比于施用相当的融合蛋白构建体的受试者)。

[0098] 另一个实施方案提供了一种融合蛋白构建体，所述融合蛋白构建体包含：含有以下的抗体或其抗原结合片段：包含SEQ ID No:54、58、60、61、64、65、67、69、70、71、73、74、75、76、78、80、81、82、85、87、88、89、98、99、112、132、133、134、145、153、194、202、210、218、226、234、238、243、244、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、261、262、263、264、265、270、271、272、273、274、280、281、282、283、284、285、286、288、290和342中至少一个的氨基酸序列的重链；和包含SEQ ID No:45、59、68、77、79、84、86、135、195、203、211、219、227、235、256、257、258、266、267、268、269、275、276、277、278、279、287和289中至少一个的氨基酸序列的轻链；或包含差异在于在SEQ ID No:54、58、60、61、64、65、67、69、70、71、73、74、75、76、78、80、81、82、85、87、88、89、98、99、112、132、133、134、145、153、194、202、210、218、226、234、238、243、244、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、261、262、263、264、265、270、271、272、273、274、280、281、282、283、284、285、286、288、290和342中至少一个内的一个或多个保守氨基酸取代的氨基酸序列的重链；和包含差异在于在SEQ ID No:45、59、68、77、79、84、86、135、195、203、211、219、227、235、256、257、258、266、267、268、269、275、276、277、278、279、287和289中至少一个内的一个或多个保守氨基酸取代的氨基酸序列的轻链。

[0099] 在一些实施方案中，融合蛋白构建体还可以包含补体调节剂多肽，其中所述补体调节剂多肽包含补体受体1(CR1)蛋白、DAF、MCP、Crry、MAp44、MAp19、CD59、因子H及其生物活性片段中的至少一种。

[0100] 以引用的方式并入

[0101] 本说明书中提及的所有出版物、专利、专利申请和NCBI登录号在此通过引用并入，其程度就如每个单独的出版物、专利或专利申请被具体地和单独地指出通过引用并入本文一样，并且就如其整体被阐述那样。如果本文使用的术语与并入的参考文献中定义的术语发生冲突，则以本公开的定义为准。

附图说明

[0102] 在所附权利要求中阐述了本公开新型特征的特殊性。参考以下阐述说明性实施方案的详细描述可获得对本公开特征和优点的更好理解，其中利用了本公开的原理，并且其中附图为：

[0103] 图1显示了本公开的示例性单体融合蛋白构建体，其包含在靶向部分的轻链与补体调节剂多肽之间的连接。补体调节剂多肽经由接头连接至轻链的N端。

[0104] 图2显示了本公开的示例性单体融合蛋白构建体，其包含在靶向部分的重链与补体调节剂多肽之间的连接。补体调节剂多肽经由接头连接至重链的N端。

[0105] 图3显示了本公开的示例性单体融合蛋白构建体，其包含在靶向部分的重链与补体调节剂多肽之间的连接。补体调节剂多肽经由接头连接至重链的C端。

[0106] 图4显示了本公开的示例性单体融合蛋白构建体，其包含在靶向部分的轻链与补体调节剂多肽之间的连接。补体调节剂多肽经由接头连接至轻链的C端。

[0107] 图5显示了本公开的示例性四价同二聚体融合蛋白构建体，其包含在靶向部分的重链与补体调节剂多肽之间的连接。补体调节剂多肽经由接头连接至重链的C端。

[0108] 图6显示了本公开的示例性四价同二聚体融合蛋白构建体，其包含在靶向部分的重链与补体调节剂多肽之间的连接。补体调节剂多肽经由接头连接至重链的N端。

[0109] 图7显示了本公开的示例性三价异二聚体融合蛋白构建体，其包含在靶向部分的重链与补体调节剂多肽之间的连接。补体调节剂多肽经由接头连接至重链的C端。

[0110] 图8显示了本公开的示例性三价异二聚体融合蛋白构建体，其包含在靶向部分的重链与补体调节剂多肽之间的连接。补体调节剂多肽经由接头连接至重链的N端。

[0111] 图9显示了本公开的示例性四价同二聚体融合蛋白构建体，其包含在靶向部分的轻链与补体调节剂多肽之间的连接。补体调节剂多肽经由接头连接至轻链的C端。

[0112] 图10显示了本公开的示例性四价同二聚体融合蛋白构建体，其包含在靶向部分的轻链与补体调节剂多肽之间的连接。补体调节剂多肽经由接头连接至轻链的N端。

[0113] 图11显示了本公开的示例性三价异二聚体融合蛋白构建体，其包含在靶向部分的轻链与补体调节剂多肽之间的连接。补体调节剂多肽经由接头连接至轻链的N端。

[0114] 图12显示了本公开的示例性三价异二聚体融合蛋白构建体，其包含在靶向部分的轻链与补体调节剂多肽之间的连接。补体调节剂多肽经由接头连接至轻链的C端。

[0115] 图13显示了本公开的示例性融合蛋白构建体，其包含在靶向部分的Fc区的N端与补体调节剂多肽之间的连接。

[0116] 图14显示了本公开的C2-补体调节剂融合蛋白构建体的示例性设计。

[0117] 图15显示了本公开的抗C3d-补体调节剂融合蛋白构建体的示例性设计。

[0118] 图16显示了本公开的抗C3d补体调节剂融合蛋白构建体的示例性设计。

[0119] 图17显示了本公开的抗C3d补体调节剂融合蛋白构建体的示例性设计。

[0120] 图18显示了本公开的抗C3d补体调节剂融合蛋白构建体的示例性设计。

[0121] 图19显示了本公开的示例性融合蛋白构建体，为四价异二聚体，其包含通过多肽接头连接至重链的C端的两个不同的补体调节剂多肽。

[0122] 图20显示了PEPperMAP®线性表位图和五种针对扩展C3dg的小鼠IgG1抗体的结果。线性C3d表位是使用PEPperPRINT技术(PEPperPRINT GmbH,Heidelberg,Germany)确

定的。在PEPperPRINT微阵列上，一式两份合成了15个氨基酸长的肽，这些肽来自于C3dg主序列，偏移了一个氨基酸。然后将阵列与抗体(例如，3d8b、3d9a、3d29)顺序温育，并用DyLight680染料标记的山羊抗小鼠IgG(H+L)二抗染色。微阵列使用LI-COR Odyssey成像系统读取，并通过PEPperPRINT进行分析。

[0123] 图21显示了示例性抗C3d抗体3d29对C3dg的C端上的表位的识别。图21在图的x轴上以出现顺序分别公开了SEQ ID NO 301-341，序列“NLDVSLQLPS”为SEQ ID NO:299。

[0124] 图22显示了示例性抗C3d抗体3d8b对C3dg的C端上的表位的识别。图22在图的x轴上以出现顺序分别公开了SEQ ID NO 301-341，序列“NLDVSLQLPS”为SEQ ID NO:299。

[0125] 图23显示了示例性抗C3d抗体3d9a对C3dg的C端上的表位的识别。图23在图的x轴上以出现顺序分别公开了SEQ ID NO 301-341，序列“NLDVSLQLPS”为SEQ ID NO:299。

[0126] 图24显示了使用阴性对照抗C3d抗体在不同浓度下测试的表位图，该抗体不结合线性表位。图24在图的x轴上以出现顺序分别公开了SEQ ID NO301-341。

[0127] 图25显示了使用阴性对照抗C4d抗体在不同浓度下测试的表位图。图25在图的x轴上以出现顺序分别公开了SEQ ID NO 301-341。

[0128] 图26A至图26L显示了本公开的C2-补体调节剂(CR1)融合蛋白构建体的示例性设计。图26A示出了包含CR1(1-10)多肽和示例性C2-scFv的融合蛋白构建体，其中CR1(1-10)多肽连接至示例性C2-scFv的轻链可变结构域的C端。图26B示出了包含Crry多肽和示例性C2-scFv的融合蛋白构建体，其中Crry多肽连接至示例性C2-scFv的轻链可变结构域的C端。图26C示出了包含Crry多肽和示例性C2-Fab的融合蛋白构建体，其中Crry多肽连接至示例性C2-Fab的重链的C端。图26D示出了包含CR1(1-10)多肽和示例性C2-Fab的融合蛋白构建体，其中CR1(1-10)多肽连接至示例性C2-Fab的重链的N端。图26E示出了包含CR1(1-10)多肽和示例性C2-Fab的融合蛋白构建体，其中CR1(1-10)连接至示例性C2-Fab的重链的C端。图26F示出了包含CR1(1-17)多肽和示例性C2-Fab的融合蛋白构建体，其中CR1(1-17)多肽连接至示例性C2-Fab的重链的N端。图26G示出了包含CR1(1-17)多肽和示例性C2-Fab的融合蛋白构建体，其中CR1(1-17)多肽连接至示例性C2-Fab的重链的C端。图26H示出了包含单个CR1(1-10)多肽和示例性全长C2-抗体的融合蛋白构建体，其中CR1(1-10)连接至示例性全长C2-抗体的重链之一的C端，其中融合蛋白构建体包含杵入臼(knob-into-hole)异二聚体抗体构建体。图26I示出了包含两个CR1(1-10)多肽和示例性全长C2-抗体的融合蛋白构建体，其中示例性全长C2-抗体的每个重链的每个C端连接至单个CR1(10)多肽，其中融合蛋白构建体包含杵入臼异二聚体抗体构建体。图26J示出了包含单个CR1(1-10)多肽和含有可变重区、可变轻区和恒定区的示例性C2-抗体片段的融合蛋白构建体，其中单个CR1(10)多肽连接至示例性C2-抗体片段的CH2-CH3恒定区的N端。图26K示出了包含单个CR1(1-10)多肽和示例性全长C2-抗体的融合蛋白构建体，其中单个CR1(10)多肽连接至示例性全长C2-抗体的轻链之一的N端。图26L示出了包含单个CR1(1-10)多肽和示例性全长C2-抗体的融合蛋白构建体，其中单个CR1(10)多肽连接至示例性全长C2-抗体的重链之一的N端。

[0129] 图27A至图27E显示了本公开的抗C3d(3d29)-补体调节剂(CR1或因子H)融合蛋白构建体的示例性设计。图27A示出了包含Crry多肽和示例性抗C3d-Fab的融合蛋白构建体，其中Crry多肽连接至示例性抗C3d-Fab的重链的C端。图27B示出了包含CR1(1-10)多肽和示例性抗C3d Fab的融合蛋白构建体，其中CR1(1-10)多肽连接至示例性抗C3d Fab的重链的C

端。图27C示出了包含因子H和示例性抗C3d Fab的融合蛋白构建体，其中因子H连接至示例性抗C3d Fab的重链的C端。图27D示出了包含单因子H多肽和示例性全长抗C3d抗体的融合蛋白构建体，其中单因子H多肽连接至示例性全长抗C3d抗体的重链的C端。图27E示出了包含两个单因子H多肽和示例性全长抗C3d抗体的融合蛋白构建体，其中示例性全长抗C3d抗体的每个重链的C端连接至单因子H多肽。

[0130] 图28A至图28H显示了本公开的抗C3d(3d8b)-补体调节剂(CR1或因子H)融合蛋白构建体的示例性设计。图28A示出了包含Crry多肽和示例性抗C3d Fab的融合蛋白构建体，其中Crry连接至示例性抗C3d Fab的重链的C端。图28B示出了包含CR1(1-10)多肽和示例性抗C3d Fab的融合蛋白构建体，其中CR1(1-10)多肽连接至示例性抗C3d Fab的重链的C端。图28C示出了包含因子H多肽和示例性抗C3d Fab的融合蛋白构建体，其中因子H多肽连接至示例性抗C3d Fab的重链的C端。图28D示出了包含单个CR1(1-10)多肽和示例性全长抗C3d抗体的融合蛋白构建体，其中单个CR1(1-10)多肽连接至示例性全长抗C3d抗体的轻链之一的C端。图28E示出了包含单个CR1(1-10)多肽和示例性全长抗C3d抗体的融合蛋白构建体，其中单个CR1(1-10)多肽连接至示例性全长抗体的重链之一的C端。图28F示出了包含两个CR1(1-10)多肽和示例性全长抗C3d抗体的融合蛋白构建体，其中示例性全长抗C3d抗体的每个重链的C端连接至单个CR1(1-10)多肽。图28G示出了包含单因子H多肽和示例性全长抗C3d抗体的融合蛋白构建体，其中单因子H多肽连接至示例性全长抗C3d抗体的重链之一的C端。图28H示出了包含两个因子H多肽和示例性全长抗C3d抗体的融合蛋白构建体，其中示例性全长抗C3d抗体的每个重链的C端连接至单因子H多肽。

[0131] 图29A至图29C显示了本公开的抗C3d(3d8b)-补体调节剂(因子H)融合蛋白构建体的示例性设计。图29A显示了fH 1-5-3d8b重链鼠IgG1(补体调节剂通过接头连接至重链的N端)。图29B显示了3d8bκ轻链-fH_{1-5}(补体调节剂通过接头连接至轻链的C端)。图29C显示了fH 1-5-3d8bκ轻链(补体调节剂通过接头连接至轻链的N端)。

[0132] 图30显示了本公开的IgG1-补体调节剂(因子H)融合蛋白构建体的示例性设计，其中补体调节剂(因子H)通过接头连接至IgG1的铰链区。

[0133] 图31A至图31F显示了本公开的抗C3d(3d8b)-补体调节剂(CR1 1-17)融合蛋白构建体的示例性设计。图31A示出了包含一个CR1(1-17)多肽和抗C3d抗体3d8b的示例性Fab片段的融合蛋白构建体，其中示例性Fab片段的重链的C端连接至单个CR1(1-17)多肽。图31B示出了包含一个CR1(1-17)多肽和示例性全长抗C3d 3d8b抗体的融合蛋白构建体，其中示例性全长抗C3d3d8b抗体的重链之一的C端连接至单个CR1(1-17)多肽。图31C示出了包含两个CR1(1-17)多肽和示例性全长抗C3d 3d8b抗体的融合蛋白构建体，其中示例性全长抗C3d 3d8b抗体的每个重链的C端连接至单个CR1(1-17)多肽。图31D示出了包含两个CR1(1-17)多肽和示例性全长抗C3d 3d8b抗体的融合蛋白构建体，其中示例性全长抗C3d 3d8b抗体的每个轻链的C端连接至单个CR1(1-17)多肽。图31E示出了包含两个CR1(1-17)多肽和示例性全长抗C3d 3d8b抗体的融合蛋白构建体，其中示例性全长抗C3d 3d8b抗体的每个重链的N端连接至单个CR1(1-17)多肽。图31F示出了包含两个CR1(1-17)多肽和示例性全长抗C3d 3d8b抗体的融合蛋白构建体，其中示例性全长抗C3d3d8b抗体的每个轻链的N端连接至单个CR1(1-17)多肽。

[0134] 图32A至图32B示出了以占肾小球总面积的百分比表示的C3阳性染色的定量

(ImageJ软件分析)或半定量评分。图32A示出了通过免疫荧光(IF)测量的收获的肾脏中肾小球C3沉积物的染色。图32B示出了使用IF收获的肝脏的C3沉积物。

[0135] 图33A至图33B示出了以占肾小球总面积的百分比表示的C3阳性染色的定量(ImageJ软件分析)或半定量评分。图33A示出了通过IF测量的收获的肾脏中肾小球C3沉积物的染色。图33B示出了使用IF收获的肝脏的C3沉积物。

[0136] 图34示出了Balb/c小鼠的梗塞体积的百分比。

[0137] 图35示出了阿霉素损伤的小鼠在研究的第8天和第22天之间的尿白蛋白:肌酐比(uACR)的变化(Δ)。第8天是治疗前,而第22天代表给药补体抑制剂后(治疗后)12天。

具体实施方式

[0138] 本公开提供了融合蛋白构建体,所述融合蛋白构建体包含抗体或其抗原结合片段和两个分子的补体调节剂多肽。抗体或其抗原结合片段可与补体蛋白特异性结合。补体蛋白可以是例如补体蛋白3d(c3d)。在一些情况下,补体调节剂多肽分子可以包含补体蛋白的至少一个生物活性片段。补体蛋白可以是例如CR1、DAF、MCP、Crry、MAp44、MAp19、CD59或因子H。在一些情况下,与不包含所述抗体但在其他方面相同的比较物蛋白构建体的半抑制浓度相比,融合蛋白构建体具有较低的半抑制浓度(基于例如补体测定)。在一些情况下,补体调节剂多肽分子可以缀合至抗体或其抗原结合片段的重链。在一些情况下,补体调节剂多肽分子可以缀合至抗体或其抗原结合片段的轻链。在一些情况下,补体调节剂多肽分子缀合至重链和/或轻链的C端。在一些情况下,补体调节剂多肽分子缀合至重链和/或轻链的N端。

[0139] 本公开提供了融合蛋白构建体,所述融合蛋白构建体包含特异性结合补体相关抗原的抗体或其抗原结合片段,以及第一分子和第二分子的补体调节剂多肽。在一些情况下,抗体可以包含第一多肽和第二多肽。在一些情况下,第一多肽和第二多肽可以各自包含重链和轻链。在一些情况下,第一分子和第二分子可以各自包含补体蛋白的生物活性片段。补体蛋白可以是CR1、DAF、MCP、Crry、MAp44、MAp19、CD59或因子H。在一些情况下,可以测量受试者的生物样本中的白蛋白与肌酸比。在一些情况下,白蛋白与肌酸比是在施用本公开的融合蛋白构建体后或施用相当的融合蛋白构建体后的某一时刻测定的。在一些情况下,在来自同一受试者或来自另一受试者的两个或更多个生物样品之间比较白蛋白与肌酸比。在一些情况下,生物样品是尿样。在一些情况下,受试者患有本公开中公开的疾病。在一些情况下,受试者未患疾病。在一些情况下,在施用本公开的融合蛋白构建体后,来自患有疾病(例如肾脏疾病)的受试者的尿样中的白蛋白与肌酸酐比低于来自施用相当的融合蛋白构建体的受试者的尿样中的白蛋白与肌酸比。在一些情况下,相当的融合蛋白构建体不包含抗体或其抗原结合片段,但在其他方面与本公开的融合蛋白构建体相同。

[0140] 本公开提供了融合蛋白构建体,其包含彼此融合的至少两个组分:(i)结合补体相关抗原的靶向部分,和(ii)补体调节剂。构建体的组分可以通过共价或非共价相互作用彼此融合。融合构建体蛋白可以根据靶标、病症和所需的补体调节剂的数量进行工程改造,以优化和定制其靶标结合价。例如,融合蛋白构建体可以被设计为二价、三价或四价,并且每个价可以与靶结合组分或补体调节剂有关。当用价来描述融合蛋白构建体时,它是每种组分的价之和。在一些情况下,靶向部分可以是二价的,而补体调节剂是单价的,从而提供三

价融合蛋白构建体。在某些其他情况下，靶向部分可以是单价或二价的，而补体调节剂是二价的，从而分别提供三价或四价融合蛋白构建体。

[0141] 此外，融合蛋白构建体内的靶向分子可以特异性地与超过一个抗原结合，从而使融合蛋白构建体成为双特异性、三特异性或多特异性分子。本公开的融合蛋白构建体，在具有其增加的特异性和增加的价的情况下，可以与多个靶标结合。在某些实例中，融合蛋白构建体可能具有额外的有利特性，例如由于其改进的稳定性、低聚集性、药代动力学和生物特性，或其任何组合而适合于生产和药物配制。

[0142] 靶向部分可以是能够特异性结合一种或多种补体相关抗原(例如，局部展示在与补体激活相关的位点上或附近的抗原)的抗体或其抗原结合片段。靶向部分的实例可以包括对哺乳动物膜联蛋白的结构域具有特异性的抗体或其抗原结合片段。可选地，靶向部分可以包括对磷脂具有特异性的抗体或其抗原结合片段。靶向部分可以包括对补体蛋白具有特异性的抗体或其抗原结合片段，例如与补体激活相关的C3片段，例如C3b、iC3b、C3d和C3dg。靶向部分也可能是对以下靶标的任何组合具有特异性的双特异性或三特异性抗体或其抗原结合片段：哺乳动物膜联蛋白的结构域、磷脂和补体蛋白，诸如C3片段，例如C3d、iC3b、C3d、C3dg、C3a、C3b、C3c或C3f。此外，多价(例如三价、四价)的靶向部分也被预期是本文描述的融合蛋白构建体的一部分。

[0143] 融合蛋白构建体的一些实例可以是三价的、双特异性的并且包含(i)二价抗体或其抗原结合片段(例如，抗体Fab区)；(ii)抗体Fc结构域；和(iii)与所述抗体或其抗原结合片段或与所述Fc结构域融合的补体调节剂。二价抗体或其抗原结合片段可以是三价的、双特异性融合蛋白构建体的靶向部分，并且可以结合两个分子的靶标，例如哺乳动物膜联蛋白(例如，膜联蛋白IV、膜联蛋白-2)的结构域、磷脂、补体蛋白或补体蛋白的片段(例如，iC3b、C3d、C3dg、C3a、C3b、C3c或C3f)。三价的、双特异性融合蛋白构建体的补体调节剂可以是补体激活的抑制剂。三价的、双特异性融合蛋白构建体的另一个变体可以包含双特异性三价异二聚体多肽构建体，其包含a)包含抗体CH2或CH3结构域的第一多肽单体，其中所述结构域具有产生空腔(也称为“臼”)的至少一个氨基酸修饰；b)包含抗体CH2或CH3结构域的第二多肽单体，其中所述结构域具有产生突起(也称为“杵”)的至少一个氨基酸修饰；这样，在所述第一多肽单体和第二多肽单体异二聚体化时，所述杵与所述臼相互作用；并且其中所述第一多肽和第二多肽中的一个进一步与补体调节剂融合。

[0144] 在另一个实例中，融合蛋白构建体包含用于调节补体活性的四价构建体，所述四价构建体包含：(i)二价抗体或其抗原结合片段；和(ii)两个补体调节剂。四价融合构建体的二价抗体可以是全长二价抗体或其抗原结合片段，例如，可变区片段或二价单链可变片段。两个补体调节剂可以是相同的蛋白质或不同的，以形成双特异性四价或三特异性四价融合蛋白构建体。在其他实例中，融合蛋白构建体是单体的并且包含一个或多个消除在形成同二聚体构建体中发生的二硫键键合的氨基酸修饰。

[0145] 抗体由四个多肽构成：两个重链和两个轻链。抗体的抗原结合部分由轻链可变结构域(VL)和重链可变结构域(VH)形成。在这些结构域的一个末端，六个环形成抗原结合位点，也称为互补决定区(CDR)。三个CDR位于VH结构域(H1、H2和H3)上，而其他三个位于VL结构域(L1、L2和L3)上。在B细胞发育期间，通过称为V(D)J重组的体细胞重组形成了独特的免疫球蛋白区。免疫球蛋白重链或轻链的可变区由不同的基因区段编码。重链由称为可变(V)

区段、多样性(D)区段和连接(J)区段的三个区段编码，而轻链可变区仅由两个区段V和J的重组形成。大量抗体互补位(在本文也称为抗原结合位点)可通过基因组中存在的V、D和J区段的多个拷贝之一之间的重组产生。V区段编码CDR1和CDR2，而CDR3通过重组事件产生。在免疫反应过程中，通过称为体细胞超突变(SHM)的过程将进一步的多样性引入抗原结合位点。在此过程中，将点突变引入重链和轻链的可变基因中，尤其是引入编码CDR的区中。这种额外的可变性允许选择和扩增表达抗体变体的B细胞，所述抗体变体对它们的同源抗原具有改善的亲和力。绝大多数免疫球蛋白是在双臂上携带有相同特异性的二价和单特异性分子，因为它们由两个相同的重链多肽和两个相同的轻链多肽构成。然而，在杂交瘤技术的发展过程中，人们很早就认识到，杂交瘤可以通过两个杂交瘤之间的融合事件产生(参见，例如，M.R.Suresh等人，Methods Enzymol 1986;121:210-228)。这些“四体杂交瘤(quadromas)”表达两个不同的重链和两个不同的轻链，因此由于重链和轻链的随机配对而产生各种不同的抗体种类。在这些不同的种类中，产生了双特异性抗体(bsAb)，其在每个臂上携带有不同的特异性。另一个天然存在的例外是IgG4同种型的免疫球蛋白，由于该同种型的铰链区介导的二聚化不稳定，因此可以进行重链交换(参见例如，van der Neut Kolfschoten M等人，Science.2007 317(5844):1554-7)。尽管这种交换似乎发生在体内，但其生物学意义仍不清楚。单克隆抗体已成为在人类疾病的若干个领域进行治疗干预的一类成功且有吸引力的分子。然而，靶向或中和单一蛋白并不总是足以在某些疾病中达到功效，这限制了单克隆抗体的治疗用途。越来越明显的是，在许多适应症中，中和生物系统的一种组分不足以达到功效。解决该问题的一种方法是几种单克隆抗体的共同施用。然而，如果要组合的抗体事先未得到单独批准，则此方法会因监管方面而变得复杂。而且，从制造的角度来看，组合方法也是昂贵的。因此，需要能够用单个分子靶向多种抗原的抗体和治疗剂。

[0146] 本公开(至少包括二价、三价和四价融合蛋白构建体)提供了具有解决与补体系统有关的疾病、病状或病症的改善的治疗能力的分子。

[0147] 补体调节剂

[0148] 补体系统是体液免疫和自然免疫的主要效应物。补体系统具有三个独立的补体激活途径：经典途径、替代途径和凝集素途径。尽管所有这三种途径在启动事件方面有所不同，但所有这三种途径都与补体组分C3的裂解汇合。补体系统活性的关键是来自血清蛋白补体C3和/或C4的加工蛋白片段与补体激活的组织部位的共价连接。这种不寻常的特性是由于C3中存在硫酯键，当在C3激活过程中将其裂解时，该硫酯键将C3转化为命名为C3b的形式，然后可以利用酯键或酰胺键将其连接至与细胞和组织相连的分子。一旦C3b共价连接，它就会被迅速加工成iC3b、C3dg和C3d形式，每种形式都保持共价连接至目标组织部位。该过程导致组织被“标记”为正在进行炎症性损伤或其他补体相关过程的组织。

[0149] 补体可以通过以下三种途径之一激活：经典途径、凝集素途径和替代途径。经典途径通过补体系统蛋白C1q与抗原-抗体复合物、正五聚蛋白(pentraxin)或凋亡细胞的结合而被激活。正五聚蛋白包括C反应蛋白和血清淀粉样蛋白P组分。凝集素途径是通过碳水化合物与甘露糖结合凝集素的结合，或通过纤维胶凝蛋白(ficolin)或胶原凝集素(collectin)与碳水化合物或乙酰化分子的结合而启动。

[0150] 替代途径在不表达或不包含补体抑制剂的病原体表面上被激活。这是由于自发发

生的、C3的称为“慢速运转(tickover)”过程而产生的,涉及构象改变的C3与因子B的相互作用,并导致活性C3b固定在病原体或其他表面上。当某些抗体通过含IgA的免疫复合物阻断内源性调节机制时,或者当补体调节蛋白的表达降低时,也可以启动替代途径。此外,当通过经典或凝集素途径或实际上通过其本身慢速运转过程沉积在靶标上的C3b与因子B结合时,替代途径会被称为“放大回路”的机制激活。参见Muller-Eberhard(1988)Ann.Rev.Biochem.57:321。例如,Holers和他的同事表明,当初始补体激活后募集炎症细胞时,替代途径会在局部损伤部位放大。参见Girardi等人,J.Clin.Invest.2003,112:1644。然后经如下机制发生通过替代途径的急剧补体放大,该机制涉及固定补体的受损细胞的额外生成、替代途径组分的局部合成,或者更有可能是因为携带预先形成的C3和备解素的浸润性炎症细胞大大增加了特别是该部位的激活。

[0151] 当循环因子B与激活的C3b结合时,启动替代途径的放大。然后,该复合物被循环因子D裂解,产生具有酶活性的C3转化酶复合物C3bBb。C3bBb裂解额外的C3产生C3b,C3b驱动炎症并进一步放大激活过程,从而产生正反馈回路。因子H是替代补体途径激活和起始机制的关键调节剂(抑制剂),它与因子B竞争以与慢速运转机制中的构象改变的C3和放大环中的C3b结合。C3b与因子H的结合也导致C3b被因子I降解为非活性形式iC3b(也称为C3bi),因此对补体激活进行了进一步检查。因子H调节流体相中的补体,以大约>400-600μg/ml的血浆浓度循环,但它与细胞的结合是一种受调节的现象,因存在带负电荷的表面以及固定的C3b、iC3b、C3dg或C3d而增强。参见Jozsi等人,Histopathol.(2004)19:251-258。

[0152] 补体激活、C3片段固定和补体介导的炎症与许多疾病的病因和进展有关。在动物模型和离体研究中,补体激活的下调已显示可有效治疗若干种疾病,包括例如系统性红斑狼疮和肾小球肾炎(Y.Wang等人,Proc.Nat'l Acad.Sci.USA(1996)93:8563-8568)、类风湿关节炎(Y.Wang等人,Proc.Nat'l Acad.Sci.USA(1995)92:8955-8959)、心肺转流和血液透析(C.S.Rinder,J.Clin.Invest.(1995)96:1564-1572)、器官移植中的超急性排斥反应(T.J.Kroshus等人,Transplantation(1995)60:1194-1202)、心肌梗塞(J.W.Homeister等人,J.Immunol.(1993)150:1055-1064;H.F.Weisman等人,Science(1990)249:146-151)、缺血/再灌注损伤(E.A.Amsterdam等人,Am.J.Physiol.(1995)268:H448-H457)、例如在肾脏中的抗体介导的同种异体移植物排斥(J.B.Colvin,J.Am.Soc.Nephrol.(2007)18(4):1046-56)和成人呼吸窘迫综合征(R.Rabinovici等人,J.Immunol.(1992)149:1744-1750)。此外,其他炎症性病症和自身免疫/免疫复合物疾病也与补体激活密切相关(B.P.Morgan.Eur.J.Clin.Invest.(1994)24:219-228),包括但不限于热损伤、严重哮喘、过敏性休克、肠道炎症、荨麻疹、血管性水肿、血管炎、多发性硬化症、重症肌无力、心肌炎、膜增生性肾小球肾炎、非典型溶血性尿毒症综合征、干燥综合征(Sjögren's syndrome)、肾和肺缺血/再灌注和其他器官特异性炎症性疾患。目前尚不确定补体激活是否对所有发生局部组织C3激活和炎症损伤的疾病的发病机制和损伤都必不可少;尽管如此,经常会发现C3片段固定是一个相关事件。

[0153] 控制替代途径激活的内源性膜结合蛋白是衰变加速因子(DAF/CD55)、膜辅因子蛋白(MCP/CD46)和补体受体1(CR1)。其他控制替代途径激活的内源性蛋白质包括因子H,它是循环-155kDa糖蛋白,可调节流体相中以及组织表面上的替代途径激活。参见J.J.Alexander等人,Mol.Immunol.(2006)44:123-132。不受控制的替代途径激活已牵涉到

多种疾病的发病机制中，包括年龄相关性黄斑变性(AMD)、非典型溶血性尿毒症综合征(aHUS)、II型膜增生性肾小球肾炎(MPGN II)、哮喘和肾缺血/再灌注(I/R)损伤。参见J.M.Thurman等人,J.Immunol.(2006)176:1305-1310。替代途径对宿主组织的损伤表明靶组织对替代途径的局部控制不足。事实上，最近的研究已表明CRP中的突变是aHUS(M.C.Pickering等人,J.Exp.Med.(2007)204:1249-1256)和MPGN II(RJ.Smith等人,J.Am.Soc.Nephrol.(2007)18:2447-2456)的强危险因素，并且因子H中的功能多态性(一种替代途径的循环调节剂)与AMD的发展相关(R.J.Klein等人.,Science(2005)308:385-389;A.O.Edwards等人.,Science(2005)308:421-424;J.L.Haines等人.,Science(2005)308:419-421;G.S.Hageman等人.,Proc.Nat'l Acad.Sci USA(2005)102:7227-7232)。

[0154] 啮齿动物中的缺血性急性肾损伤(AKI)(J.M.Thurman等人.,J.Immunol.(2003)170:1517-1523;J.M.Thurman等人.,Am.Soc.Nephrol.(2006)17:707-715)与人(J.M.Thurman等人.,Kidney Int.(2005)67:524-530)与损伤的肾小管细胞的基底外侧表面上的替代途径的激活有关。已经发现补体受体1相关基因/蛋白质y(Crry，人MCP和CR1的啮齿动物类似物)是小鼠近端肾小管上皮细胞表达的唯一C反应蛋白(CRP)，并且缺血/再灌注导致该蛋白质的表面表达降低。参见J.M.Thurman等人,J.Clin.Invest.(2006)116:357-368。先天缺乏Crry(Crry+/-)的小鼠比野生型对照对缺血性急性肾衰竭更敏感(同上)，突出了基底外侧Crry对控制该表面上的替代途径的重要性。尚不知道CRP中的多态性或突变是否可使人罹患AKI的风险增加。然而，在表面Crry减少的情况下，替代途径的不受控制的激活表明循环因子H保护缺氧性肾小管上皮细胞表面的能力有限。

[0155] 因子H以高浓度(>400-600μg/ml)循环并且是替代补体途径的有效抑制剂。参见J.J.Alexander等人.,Mol.Immunol.(2006)44:123-132。然而，因子H对细胞表面的替代途径抑制需要它与该表面正确结合。因子H蛋白内的几个区结合阴离子表面(如富含硫酸肝素或唾液酸的膜)，以及表面上的C3b。参见S.Meri等人.,Proc.Nat'l Acad.Sci USA(1990)87:3982-3986;M.K.Pangburn等人.,Immunol.(2000)164:4742-4751。替代途径在特定表面上的激活受到因子H对该表面亲和力的强烈影响。与AMD和aHUS相关的多态性和突变分别最常涉及因子H结合阴离子表面所需的区，而不是补体调节区。参见M.C.Pickering等人.,J.Exp.Med.(2007)204:1249-1256;A.P.Sjoberg等人,J.Biol.Chem.(2007)282:10894-10900。因此，某些组织或细胞类型需要因子H来调节其表面上的替代途径激活。对于那些组织或细胞类型上的补体调节，因子H蛋白的不同结合区可能是必需的。在一些情况下，因子H与特定组织表面的结合可能会受到其他蛋白质的影响。因子H的假定的组织特异性结合配偶体的鉴定可能提供潜在的调节机制，即刺激或抑制不同组织中替代补体途径的活性。

[0156] 因此，本公开的补体调节剂可以是补体调节剂蛋白或补体调节剂多肽(例如补体抑制剂多肽)，诸如膜辅因子蛋白(MCP)(SEQ ID NO:1)(UniProtKB/Swiss-Prot.登录号P15529)、衰变加速因子(DAF)、CD59、Crry、CR1、CR2、因子H、或其变体、或其片段。额外的补体调节剂可包括抗C5抗体、依库珠单抗(eculizumab)、培克珠单抗(pexelizumab)、抗C3b抗体、抗C6抗体、抗C7抗体、抗C8抗体、抗C9抗体、抗因子B抗体、抗MASP抗体、抗因子D抗体和抗备解素抗体、抗MBL抗体、因子I、线性肽、环状肽、坎普他汀(compstatin)或其类似物、N-乙酰天冬氨酰谷氨酸(NAAGA)、以及上述任何一种的生物活性片段。在某些情况下，补体抑制剂可以是人补体抑制剂(例如，人MCP、人DAF、人CD59、人CR1、人因子H、人Map44、人Map19或

另一种源自人的补体抑制剂)。在其他情况下,补体抑制剂可以是哺乳动物补体抑制剂(例如,小鼠DAF、小鼠CD59(也称为同种型A)、小鼠CD59同种型B、小鼠Crry、小鼠因子H、小鼠Map44、小鼠Map19、或其他源自小鼠的补体抑制剂。因此,多肽可以是人多肽或非人物种的多肽。例如,补体调节剂多肽可以来自非人灵长类动物(例如猩猩、黑猩猩、猕猴、大猩猩、狐猴或长臂猿)、马、牛、猪、绵羊、山羊、狗、猫或啮齿动物(例如小鼠、兔、仓鼠、沙鼠、豚鼠或大鼠)。

[0157] 融合蛋白构建体的补体调节剂可以是变体补体调节剂。变体补体调节剂多肽,与相应的野生型序列相比,可以包含一个或多个氨基酸取代(例如与野生型序列相比不超过59、58、57、56、55、54、53、52、51、50、49、48、47、46、45、44、43、42、41、40、39、38、37、36、35、34、33、32、31、30、29、28、27、26、25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、九、八、七、六、五、四、三、二或一个氨基酸取代)。氨基酸取代可以是保守的、非保守的或两者的混合物。在一些实施方案中,变体多肽可以包含一个或多个缺失或添加,或一个或多个缺失、添加和取代的组合。在一些实例中,变体补体调节剂多肽可以多肽的每100个氨基酸包含一个或多个氨基酸缺失、添加或取代。在补体调节剂多肽包含短共有重复(SCR)的一些实例中,变体多肽在补体调节剂多肽SCR中可以不包含氨基酸取代、缺失或添加。

[0158] 变体补体调节剂多肽可以包含与相应的野生型氨基酸序列具有至少70(例如,至少71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98或99)%同一性的氨基酸序列。本文描述的补体调节剂多肽或变体多肽的功能片段比全长多肽短。变体补体调节剂多肽可包含与本文鉴定的补体调节剂多肽的一个或多个功能(生物活性)片段或结构域具有至少90%、95%、或98%同一性的氨基酸序列。变体多肽以及野生型蛋白质或变体的功能片段保留了至少50(例如至少51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98或99或更高)%的相应野生型多肽的补体调节活性。

[0159] 变体补体调节剂多肽或补体调节剂多肽的功能片段可具有大于100%的相应野生型蛋白质调节补体活性的能力。用于检测和/或定量补体活性的方法是本领域已知的并且在本文描述。

[0160] 在本公开中用作补体调节剂的序列的其他实例包括来自一种或多种以下补体相关蛋白的一个或多个短共有重复(SCR)结构域:因子H;补体受体1;补体受体2;因子B;DAF;和其他。在一些情况下,在本文描述的补体调节剂中掺入1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16或17个SCR区。在一些情况下,在补体调节剂多肽包含“膜辅因子蛋白”、“MCP”或“CD46”时,它可以指广泛分布的C3b/C4b结合性细胞表面糖蛋白(其可以抑制对宿主细胞的补体激活,并可以作为因子I介导的C3b和C4b裂解的辅因子),包括其同源物。MCP可能属于称为补体激活调节剂(“RCA”)的家族。家族成员可以共享某些结构特征,包括变化数量的短共有重复(SCR)结构域,其长度通常在60至70个氨基酸之间。从其氨基末端开始,MCP可以包含四个SCR、一个富含丝氨酸/苏氨酸/脯氨酸的区、一个功能未定的区、一个跨膜疏水结构域、一个细胞质锚和一个细胞质尾。应当理解,所公开的肽、多肽和蛋白质存在物种和品系变异,并且人MCP或其生物活性片段可以涵盖所有物种和品系变异。

[0161] SEQ ID No.1代表全长人MCP的示例性序列(参见,例如,UniProtKB/Swiss-Prot.

登录号P15529)。氨基酸1-34可以对应于信号肽,氨基酸35-343可以对应于胞外结构域,氨基酸344-366可以对应于跨膜结构域,而氨基酸367-392可以对应于胞质结构域。在胞外结构域中,氨基酸35-96可以对应于SCR 1,氨基酸97-159可以对应于SCR 2,氨基酸160-225可以对应于SCR 3,氨基酸226-285可以对应于SCR 4,而氨基酸302-326可以对应于富含丝氨酸/苏氨酸的结构域。应当理解,所公开的肽、多肽和蛋白质存在物种和品系变异,并且MCP或其生物活性片段可以涵盖所有物种和品系变异。如本文所用,术语MCP的"生物活性"片段可以指如下任何可溶性片段,其缺少胞质结构域和跨膜结构域两者;包括包含1、2、3或4个SCR结构域、基本上由1、2、3或4个SCR结构域组成或由1、2、3或4个SCR结构域组成的片段;具有或不具有富含丝氨酸/苏氨酸的结构域;具有全长人MCP蛋白的一些或全部补体抑制活性。在一些实施方案中,补体抑制剂部分包含全长人MCP(SEQ ID NO:1的氨基酸35-392)、人MCP的胞外结构域(SEQ ID NO:1的氨基酸35-343)或人MCP的SCR 1-4(SEQ ID NO:1的氨基酸35-285)。

[0162] 在一些情况下,在补体调节剂多肽包含衰变加速因子,也称为CD55(DAF/CD55)(SEQ ID NO:2和SEQ ID NO:3)时,是膜结合糖蛋白,分子量为约70千道尔顿(kDa),可抑制宿主细胞上的补体激活。像其他几种补体调节蛋白一样,DAF包含几个约60个氨基酸的重复基序,称为短共有重复(SCR)。

[0163] 如本文所用,术语"衰变加速因子"、"DAF"或"CD55"是指七十千道尔顿("kDa")膜糖蛋白,其包含四个短共有重复(SCR)结构域、其后在C端是富含重度O-糖基化丝氨酸/苏氨酸的结构域(将该分子从膜表面提升),随后是糖基磷脂酰肌醇(GPI)锚。DAF通过解离裂解补体蛋白C3和放大补体级联反应所需的膜结合C3转化酶来保护细胞表面免受补体激活。DAF阻止了替代补体途径和经典补体途径的C3转化酶和C5转化酶的组装或加速其衰变。

[0164] SEQ ID No.2代表全长人DAF的示例性序列(参见,例如,UniProtKB/Swiss-Prot.登录号P08173);SEQ ID NO:3代表全长小鼠DAF的示例性序列(参见,例如,UniProtKB/Swiss-Prot.登录号Q61475)。在人DAF序列中,氨基酸1-34可以对应于信号肽,氨基酸35-353可出现在成熟蛋白中,而氨基酸354-381可在翻译后从多肽去除。在成熟蛋白内,氨基酸35-96可以对应于SCR 1,氨基酸96-160可以对应于SCR 2,氨基酸161-222可以对应于SCR 3,氨基酸223-285可以对应于SCR 4,而氨基酸287-353可以对应于富含O-糖基化的丝氨酸/苏氨酸的结构域。GPI锚可以在位置353的丝氨酸处连接至人DAF。在小鼠DAF序列中,氨基酸1-34可以对应于信号肽,氨基酸35-362可出现在成熟蛋白中,而氨基酸363-390可在翻译后从多肽去除。在成熟蛋白内,氨基酸35-96可以对应于SCR 1,氨基酸97-160可以对应于SCR 2,氨基酸161-222可以对应于SCR 3,氨基酸223-286可以对应于SCR 4,而氨基酸288-362可以对应于富含O-糖基化的丝氨酸/苏氨酸的结构域。GPI锚可以在位置362的丝氨酸处连接至小鼠DAF。应当理解,所公开的肽、多肽和蛋白质存在物种和品系变异,并且DAF或其生物活性片段可以涵盖所有物种和品系变异。如本文所用,术语DAF的"生物活性"片段可指DAF的如下任何片段:其缺乏GPI锚、与其相连的氨基酸(例如Ser-353)或两者;包括包含1、2、3或4个SCR结构域、基本上由1、2、3或4个SCR结构域组成或由1、2、3或4个SCR结构域组成的全长DAF蛋白的任何片段;具有或不具有富含O-糖基化丝氨酸/苏氨酸的结构域;具有全长DAF蛋白的一些或全部补体抑制活性。

[0165] SEQ ID No.4代表全长人CD59的示例性序列(参见,例如,UniProtKB/Swiss-Prot.

登录号P13987);SEQ ID NO:5代表全长小鼠CD59同种型A的示例性序列(参见,例如,UniProtKB/Swiss-Prot.登录号055186);SEQ ID NO:6代表全长小鼠CD59同种型B的示例性序列(参见,例如,UniProtKB/Swiss-Prot.登录号P58019)。在人CD59序列中,SEQ ID NO:4的氨基酸1-25可以对应于前导肽,SEQ ID NO:4的氨基酸26-102可以对应于成熟蛋白,并且SEQ ID NO:4的氨基酸103-128可以在翻译后去除。GPI锚可以在SEQ ID NO:4的位置102的天冬酰胺处附接至CD59。在小鼠CD59序列的同种型A中,SEQ ID NO:5的氨基酸1-23可以对应于前导肽,SEQ ID NO:5的氨基酸24-96可以对应于成熟蛋白,并且SEQ ID NO:5的氨基酸97-123可以在翻译后去除。GPI锚可以在SEQ ID NO:5的位置96的丝氨酸处附接至CD59。在小鼠CD59序列的同种型B中,SEQ ID NO:6的氨基酸1-23可以对应于前导肽,SEQ ID NO:6的氨基酸24-104可以对应于成熟蛋白,并且SEQ ID NO:6的氨基酸105-129可以在翻译后去除。GPI锚可以在SEQ ID NO:6的位置104的天冬酰胺处连接至CD59。应当理解,所公开的肽、多肽和蛋白质存在物种和品系变异,并且CD59或其生物活性片段可以涵盖所有物种和品系变异。如本文所用,术语人CD59的"生物活性"片段可指人CD59的如下任何片段:其缺乏GPI锚、与其相连的氨基酸(例如Asn-102)或两者;包括具有全长CD59蛋白的一些或全部补体抑制活性的全长人CD59蛋白的任何片段;并且术语小鼠CD59的"生物活性"片段可指小鼠CD59同种型A或同种型B的如下任何片段:其缺乏GPI锚和/或与其相连的氨基酸(例如同种型A的Ser-96或同种型B的Asp-104)、包括具有全长CD59蛋白的一些或全部补体抑制活性的任一全长小鼠CD59蛋白同种型的任何片段。

[0166] SEQ ID No.7代表全长小鼠Crry蛋白的示例性序列。SEQ ID NO:7的氨基酸1-40可以对应于前导肽、氨基酸41-483可以对应于成熟蛋白,包括可以对应于胞外结构域的SEQ ID NO:7的氨基酸41-405,可以对应于跨膜结构域的SEQ ID NO:7的氨基酸406-426以及可以对应于胞质结构域的SEQ ID NO:7的氨基酸427-483。在胞外结构域中,SEQ ID NO:7的氨基酸83-143可以对应于SCR 1,SEQ ID NO:7的氨基酸144-205可以对应于SCR 2,SEQ ID NO:7的氨基酸206-276可以对应于SCR 3,SEQ ID NO:7的氨基酸277-338可以对应于SCR 4,而SEQ ID NO:7的氨基酸339-400可以对应于SCR 5。应当理解,所公开的肽、多肽和蛋白质存在物种和品系变异,并且小鼠Crry蛋白或其生物活性片段可以涵盖所有物种和品系变异。如本文所用,术语小鼠Crry蛋白的"生物活性"片段可以指小鼠Crry的如下任何可溶性片段:其缺乏跨膜结构域和胞质结构域;包括包含1、2、3、4或5个SCR结构域、基本上由1、2、3、4或5个SCR结构域组成或由1、2、3、4或5个SCR结构域组成的片段;包括具有全长Crry蛋白的一些或全部补体抑制活性的全长小鼠Crry蛋白的任何片段。

[0167] 如本文所用,术语"补体受体1"、"CR1"或"CD35"可以指编码预测分子量为220千道尔顿("kDa")的、2039个氨基酸的蛋白质的人基因,包括其同源物。该基因可以主要在红细胞、单核细胞、嗜中性粒细胞和B细胞上表达,但也可以在一些T淋巴细胞、肥大细胞和肾小球足细胞上存在。CR1蛋白通常可以每个细胞100至1000个拷贝表达。CR1可以是用于加工和清除补体调理免疫复合物的主要系统。CR1可以负向调节补体级联,介导免疫粘附和吞噬作用,并抑制所有补体途径。全长CR1蛋白可包含42个氨基酸的信号肽、1930个氨基酸的胞外结构域、25个氨基酸的跨膜结构域和43个氨基酸的C端胞质结构域。CR1的胞外结构域可以包含25个潜在的N-糖基化信号序列并且可以包含30个短共有重复("SCR")结构域,也称为补体控制蛋白(CCP)重复或sushi结构域,每个结构域长60至70个氨基酸。SCR之间的序列同

源性可以在60％-99％之间。30个SCR结构域可进一步分为称为长同源重复(“LHR”)的四个较长的区(每个区均编码CR1蛋白的约45kDa区段),指定为LHR-A、LHR-B、LHR-C和LHR-D(参见,例如,Krych-Goldberg等人,274(44):31160-31168,1999)。前三个LHR可以各自包含七个SCR结构域,而LHR-D可以包含9个SCR结构域。CR1蛋白的胞外结构域上的活性位点可包括对包含氨基酸42-234的SCR 1-3中的C3b具有较低亲和力的C4b结合位点、对于包含氨基酸490-745的SCR 8-11中的C4b具有较低亲和力的C3b结合位点、对于包含氨基酸940-1196的SCR 15-18中的C4b具有较低亲和力的C3b结合位点,以及包含氨基酸1394-1842的SCR 22-28中的C1q结合位点。

[0168] SEQ ID No.8代表全长人CR1的示例性序列(参见,例如,UniProtKB/Swiss-Prot.登录号P17927)。氨基酸1-41可以对应于信号肽、氨基酸42-2039可以对应于成熟蛋白,包括可以对应于胞外结构域的氨基酸42-1971、可以对应于跨膜结构域的氨基酸1972-1996以及可以对应于胞质结构域的氨基酸1997-2039。在胞外结构域中,氨基酸42-101可以对应于SCR 1,102-163可以对应于SCR 2,氨基酸164-234可以对应于SCR 3,氨基酸236-295可以对应于SCR 4,氨基酸295-355可以对应于SCR 5,氨基酸356-418可以对应于SCR 6,氨基酸419-489可以对应于SCR 7,氨基酸491-551可以对应于SCR 8,氨基酸552-613可以对应于SCR 9,氨基酸614-684可以对应于SCR 10,氨基酸686-745可以对应于SCR 11,氨基酸745-805可以对应于SCR 12,氨基酸806-868可以对应于SCR 13,氨基酸869-939可以对应于SCR 14,氨基酸941-1001可以对应于SCR 15,氨基酸1002-1063可以对应于SCR 16,氨基酸1064-1134可以对应于SCR 17,氨基酸1136-1195可以对应于SCR 18,氨基酸1195-1255可以对应于SCR 19,氨基酸1256-1318可以对应于SCR 20,氨基酸1319-1389可以对应于SCR 21,氨基酸1394-1454可以对应于SCR 22,氨基酸1455-1516可以对应于SCR 23,氨基酸1517-1587可以对应于SCR 24,氨基酸1589-1648可以对应于SCR 25,氨基酸1648-1708可以对应于SCR 26,氨基酸1709-1771可以对应于SCR 27,氨基酸1772-1842可以对应于SCR 28,氨基酸1846-1906可以对应于SCR 29,氨基酸1907-1967可以对应于SCR 30。应当理解,所公开的肽、多肽和蛋白质存在物种和品系变异,并且CR1蛋白或其生物活性片段可以涵盖所有物种和品系变异。如本文所用,术语CR1蛋白的“生物活性”片段可以指CR1如下任何可溶性片段:缺乏跨膜结构域和胞质结构域;包括包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、或30个SCR结构域、基本上由1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、或30个SCR结构域组成或由1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、或30个SCR结构域组成的片段;包括具有全长CR1蛋白的一些或全部补体抑制活性的全长CR1蛋白的任何片段。功能片段可以包括SCR 1和SCR 2;SCR 1、2、3和4;SCR 1、2、3、4、5、6、7;SCR 1、2、3、4、5、6、7、8、9和10(“CR1 1-10”);SCR 6、7、8、9、10、11和12;SCR 8和9;SCR 8、9、10和11;SCR 8、9、10、11、12、13和14;SCR 15和16;SCR 12、13、14、15、16和17;SCR 15、16、17、18和19;SCR 1至17(“CR1 1-17”);SCR 1至23;SCR 1至28。示例性变体多肽包含结构域A和结构域B中的每个的至少三个SCR;结构域A、结构域B和结构域C中的每个的至少三个SCR;结构域A、结构域B和结构域C的至少前三个SCR,或与前述任一者具有至少90％同一性的氨基酸序列。

[0169] 如本文所用,术语“补体因子H”、“因子H”或“FH”可以指补体因子H(单个多肽链血

浆糖蛋白),包括其同源物。该蛋白质可以由约60个氨基酸的、20个保守的短共有重复(SCR)结构域构成,它们像一串珠子一样以连续方式排列,彼此由2-6个氨基酸的短接头序列隔开。因子H可与C3b结合,加速替代途径C3转化酶(C3bBb)和替代途径C5转化酶(C3bBb3b)的衰变,并充当C3b蛋白水解失活的辅因子。在存在因子H的情况下,由因子I引起的蛋白水解可导致C3b的裂解和失活。因子H对于C3b可以具有至少三个不同的结合结构域,其可以位于SCR 1-20、SCR 1-4、SCR 5-8和SCR 19-20中的任何一个内。每个结构域可结合到C3b蛋白内的不同区:N端位点可结合天然C3b;位于因子H中间区的第二位点可结合C3c片段,以及位于SCR19和SCR20内的位点可结合C3d区。另外,因子H还可以包含肝素的结合位点,其可以位于因子H的SCR 7、SCR 5-12和SCR 20内,并且可以与C3b结合位点的那些重叠。结构和功能分析已表明,对于因子H的补体抑制活性的结构域可位于前四个N端SCR结构域内。

[0170] SEQ ID No.9代表全长人因子H蛋白的示例性氨基酸序列(参见,例如,UniProtKB/Swiss-Prot.登录号P08603);SEQ ID NO:10代表全长小鼠因子H蛋白的示例性氨基酸序列(参见,例如,UniProtKB/Swiss-Prot.登录号P06909)。在人因子H序列中,SEQ ID NO:9的氨基酸1-18可以对应于信号肽,而SEQ ID NO:9的氨基酸19-1231可以对应于成熟蛋白。在该蛋白内,SEQ ID NO:9的氨基酸21-80可以对应于SCR 1,SEQ ID NO:9的氨基酸85-141可以对应于SCR 2,SEQ ID NO:9的氨基酸146-205可以对应于SCR 3,SEQ ID NO:9的氨基酸210-262可以对应于SCR 4,而SEQ ID NO:9的氨基酸267-320可以对应于SCR 5。在小鼠因子H序列中,SEQ ID NO:10的氨基酸1-18可以对应于信号肽,而SEQ ID NO:10的氨基酸19-1234可以对应于成熟蛋白。在该蛋白内,SEQ ID NO:10的氨基酸19-82可以对应于SCR 1,SEQ ID NO:10的氨基酸83-143可以对应于SCR 2,SEQ ID NO:10的氨基酸144-207可以对应于SCR 3,SEQ ID NO:10的氨基酸208-264可以对应于SCR 4,而SEQ ID NO:10的氨基酸265-322可以对应于SCR 5。应当理解,所公开的肽、多肽和蛋白质存在物种和品系变异,并且因子H或其生物活性片段可以涵盖所有物种和品系变异。如本文所用,术语因子H的“生物活性”片段可以指具有全长因子H蛋白的一些或全部补体抑制活性的因子H蛋白的任何部分,并且可以包括但不限于包含SCR 1-4、SCR 1-5、SCR 1-8、SCR 1-18、SCR 19-20的因子H片段,或天然存在的因子H的任何同源物或其片段,如下详述。在融合蛋白构建体的一些实例中,因子H的生物活性片段可具有以下特性中的一种或多种:(1)与C-反应蛋白(CRP)结合,(2)与C3b和/或其片段结合,(3)与肝素结合,(4)与唾液酸结合,(5)与内皮细胞表面结合,(6)与细胞整合素受体结合,(7)与病原体结合,(8)C3b辅因子活性,(9)C3和C5替代途径转化酶衰变加速活性,以及(10)抑制替代补体途径。

[0171] 在融合蛋白构建体的一些实例中,构建体的补体调节剂部分可包含补体抑制剂或其生物活性片段。在融合蛋白构建体的一些实例中,补体抑制剂可以选自人MCP、人DAF、小鼠DAF、人CD59、小鼠CD59同种型A、小鼠CD59同种型B、小鼠Crry蛋白、人CR1、人因子H、小鼠因子H、其生物活性片段、及其变体。

[0172] 在一些情况下,融合蛋白构建体的补体抑制剂部分可包含全长人MCP(SEQ ID NO:1)。在一些情况下,融合蛋白构建体的补体抑制剂部分可包含人MCP(SEQ ID NO:1)的生物活性片段。在一些情况下,人MCP的生物活性片段可以选自SCR 1-4(SEQ ID NO:1的氨基酸35-285)、SCR 1-4加上富含丝氨酸/苏氨酸的结构域(SEQ ID NO:1的氨基酸35-326)和MCP的胞外结构域(SEQ ID NO:1的氨基酸35-343)及其任何组合。

[0173] 在一些情况下,融合蛋白构建体的补体抑制剂部分可包含全长的人DAF。在一些情况下,融合蛋白构建体的补体抑制剂部分可包含人DAF(SEQ ID NO:2)的生物活性片段。在一些情况下,人DAF的生物活性片段可以选自SCR 1-4(SEQ ID NO:2的氨基酸25-285)和SCR 1-4加上富含O-糖基化丝氨酸/苏氨酸的结构域(SEQ ID NO:2的氨基酸25-353)及其任何组合。在一些情况下,构建体的补体抑制剂部分可包含全长小鼠DAF(SEQ ID NO:3)。在一些情况下,构建体的补体抑制剂部分可包含小鼠DAF的生物活性片段。在一些情况下,小鼠DAF的生物活性片段可以选自SCR 1-4(SEQ ID NO:3的氨基酸35-286)和SCR 1-4加上富含O-糖基化丝氨酸/苏氨酸的结构域(SEQ ID NO:3的氨基酸35-362)及其任何组合。

[0174] 在一些情况下,融合蛋白构建体的补体抑制剂部分可包含全长人CR1(SEQ ID NO:8)。在一些情况下,融合蛋白构建体的补体抑制剂部分可包含人CR1(SEQ ID NO:8)的生物活性片段。在一些情况下,人CR1的生物活性片段可以是SCR1(SEQ ID NO:8的氨基酸42-101)、SCR2(SEQ ID NO:8的氨基酸102-163)、SCR3(SEQ ID NO:8的氨基酸164-234)、SCR4(SEQ ID NO:8的氨基酸236-295)、SCR5(SEQ ID NO:8的氨基酸295-355)、SCR6(SEQ ID NO:8的氨基酸356-418)、SCR7(SEQ ID NO:8的氨基酸419-489)、SCR8(SEQ ID NO:8的氨基酸491-551)、SCR9(SEQ ID NO:8的氨基酸552-613)、SCR10(SEQ ID NO:8的氨基酸614-684)、SCR11(SEQ ID NO:8的氨基酸686-745)、SCR12(SEQ ID NO:8的氨基酸745-805)、SCR13(SEQ ID NO:8的氨基酸806-868)、SCR14(SEQ ID NO:8的氨基酸869-939)、SCR15(SEQ ID NO:8的氨基酸941-1001)、SCR16(SEQ ID NO:8的氨基酸1002-1063)、SCR17(SEQ ID NO:8的氨基酸1064-1134)、SCR18(SEQ ID NO:8的氨基酸1136-1195)、SCR19(SEQ ID NO:8的氨基酸1195-1255)、SCR20(SEQ ID NO:8的氨基酸1256-1318)、SCR21(SEQ ID NO:8的氨基酸1319-1389)、SCR22(SEQ ID NO:8的氨基酸1394-1454)、SCR23(SEQ ID NO:8的氨基酸1455-1516)、SCR24(SEQ ID NO:8的氨基酸1517-1587)、SCR25(SEQ ID NO:8的氨基酸1589-1648)、SCR26(SEQ ID NO:8的氨基酸1648-1708)、SCR 27(SEQ ID NO:8的氨基酸1709-1771)、SCR28(SEQ ID NO:8的氨基酸1772-1842)、SCR29(SEQ ID NO:8的氨基酸1846-1906)、SCR30(SEQ ID NO:8的氨基酸1907-1967),或其任何组合。

[0175] 在一些情况下,融合蛋白构建体的补体抑制剂部分可包含全长人因子H(SEQ ID NO:9)。在一些情况下,融合蛋白构建体的补体抑制剂部分可包含人因子H(SEQ ID NO:9)的生物活性片段。在一些情况下,融合蛋白构建体的补体抑制剂部分可包含全长小鼠因子H(SEQ ID NO:10)。在一些情况下,融合蛋白构建体的补体抑制剂部分可包含小鼠因子H(SEQ ID NO:10)的生物活性片段。因子H的生物活性片段可包含因子H的SCR 1-4、SCR 1-5、SCR1-8、SCR 1-18、SCR 19-20或天然存在的因子H的任何同源物或其片段,或其任何组合。

[0176] 靶向部分

[0177] 多价构建体的靶向部分可以负责将补体系统的调节剂靶向递送至作用部位,例如补体激活部位。补体调节剂可以具有治疗活性,例如特异性抑制补体激活。因此,本文描述的多价构建体通常具有结合至由本文描述的抗体识别的表位并通过抑制补体激活而发挥治疗活性的双重功能。靶向部分可以是人、鼠、人源化或骆驼化的抗体或其抗原结合片段。

[0178] 由抗体或其抗原结合片段识别的表位可以是哺乳动物膜联蛋白的结构域、磷脂(例如下文所述的C2抗体反应性磷脂中的一种或多种)或补体蛋白(例如C3d、C3片段(例如,沉积的C3片段-C3b、iC3b、C3d、C3dg;游离或未沉积的C3片段-C3a、C3b、C3c或C3f))。

[0179] 抗体或其抗原结合片段可与哺乳动物膜联蛋白的结构域特异性结合。膜联蛋白是钙-(Ca^{2+})和磷脂结合蛋白家族,它们在Ca^{2+}结合位点上不同于大多数其他Ca^{2+}结合蛋白。膜联蛋白家族Ca^{2+}结合位点具有独特的结构,该结构使膜联蛋白家族成员可逆地停靠在细胞膜和/或细胞器膜的外周。膜联蛋白家族成员特有的保守Ca^{2+}结合位点位于膜联蛋白核心结构域中,并且包含四个膜联蛋白重复,每个重复有七十(70)个氨基酸长。膜联蛋白核心结构域是α螺旋形,并形成一个紧凑的、弯曲的圆盘,具有包含Ca^{2+}和膜结合位点的凸面和朝向远离膜的方向取向的凹面(其他类型的相互作用可及的)。膜联蛋白家族成员通常还具有可变长度的氨基末端结构域,其在膜联蛋白核心结构域之前,并且在序列和结构上是多样的。在脊椎动物中鉴定了十二个膜联蛋白亚家族,包括膜联蛋白IV和膜联蛋白2,每个膜联蛋白具有不同的剪接变体,具有不同的氨基末端结构域和不同位置的Ca^{2+}结合位点。特异性结合膜联蛋白IV蛋白内的结构域或识别膜联蛋白IV内的表位的抗体或其抗原结合片段可以是B4 mAb或源自B4 mAb的抗原结合片段。特异性结合膜联蛋白IV蛋白(例如人膜联蛋白IV蛋白)内的结构域或识别膜联蛋白IV内的表位的抗体或其抗原结合片段可以是B4 mAb或源自B4 mAb的抗原结合片段,描述于Kulik等人.,J Immunol.182(9):5363(2009)中。B4 mAb的示例性CDR提供于SEQ ID NO:11-16中。靶向部分还可以是特异性结合膜联蛋白2蛋白(例如,人膜联蛋白2蛋白)或识别膜联蛋白2蛋白内的表位的抗体或其抗原结合片段。

[0180] 抗体或其抗原结合片段还可以特异性地结合磷脂(例如,磷脂酰乙醇胺(PE)、心磷脂(CL)、磷脂酰胆碱(PC)、磷脂酰肌醇、磷脂酰甘油、磷脂酰丝氨酸或磷脂酸)或丙二醛(MDA)。特异性结合磷脂的抗体或其抗原结合片段可以是C2 mAb或其衍生物。磷脂可以存在于个体的细胞表面、基底膜(例如,布鲁赫膜(Bruch's membrane))或病理结构(例如,玻璃膜疣)中,该个体处于或接近于正在经历(或处于经历的危险中)组织损伤(例如非缺血性损伤)、氧化损伤或其任何组合的组织。磷脂可以是中性的、带负电荷的或带正电荷的、或被氧化的。特异性结合磷脂的抗体或其抗原结合片段可以是C2 mAb或源自C2 mAb的抗原结合片段,描述于Elvington等人,J Immunol.,188(3):1460-1468(2012)中。C2 mAb的示例性CDR提供于SEQ ID NO:17-22中。C2 mAb识别补体激活或缺血后暴露的磷脂小组;该磷脂小组在本文称为"C2抗体反应性磷脂"。已显示C2 mAb可识别一小组磷脂,包括磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺和心磷脂,但不包括磷脂酰甘油或磷脂酰丝氨酸。

[0181] 在一些情况下,靶向部分可以是抗体或其抗原结合片段,其特异性结合沉积或调理的C3片段,例如C3b、iC3b、C3d或C3dg,但可能结合或不结合游离或循环或未沉积的C3片段,例如C3a、C3b、C3c或C3f。在一些实例中,与游离C3或C3片段相比,包含抗C3d或抗C3dg抗体或其抗原结合片段的融合蛋白构建体可能以相对较高的亲和力与沉积的C3片段结合。例如,抗体或其抗原结合片段可以以与C3d相比低约5倍、约6倍、约7倍、约8倍、约9倍或约10倍的结合亲和力结合C3和C3b。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段以10^{-4}M或更高、10^{-3}M或更高或10^{-2}M或更高的KD结合C3和/或C3b;并以10^{-8}M或更低、10^{-9}M或更低、或10^{-10}M或更低的结合亲和力(KD)结合iC3b、C3dg、或两者。

[0182] 在一些实例中,包含抗C3d或抗C3dg抗体或其抗原结合片段的融合蛋白构建体可能与沉积的C3片段以及游离C3或C3片段结合。进一步可能的是,示例性融合蛋白构建体的抗C3d或抗C3dg抗体或其抗原结合片段可以结合补体片段C3d并具有区分组织结合的C3片段和循环C3(例如,C3、C3b或C3(H_2O))的能力。抗C3d或抗C3dg抗体或其抗原结合片段的实

例包括但不限于mAb 3d9a、3d29和3d8b(参见,例如US9815890)。在一些情况下,本公开的抗C3d或抗C3dg抗体可以以比市售抗C3d抗体(例如可以从Quidel Corporation(Quidel Corp.,San Diego and Santa Clara,Calif.)商购获得的、以Quidel目录号A207和A250指定的抗C3d抗体)更大的特异性结合C3d。在一些情况下,靶向部分可以包含对C3d和/或其他C3片段(C3b、iC3b、C3c、C3dg等)具有特异性的抗体,例如美国专利申请公开号2016/0333082中描述的抗体C8D3。抗体C8D3可以高亲和力结合C3d上的表位(参见,例如US2016/0333082的图3和图8),该表位与CR2结合表位重叠。C8D3重链序列可以是SEQ ID NO:154,而轻链序列是SEQ ID NO:155;C8D3 CDRH1、CDRH2和CDRH3分别是SEQ ID NO:156、157和158,而CDRL1、CDRL2和CDRL3分别是SEQ ID NO:159、160和161。在该出版物中还描述了产生针对C3d的抗体的四个杂交瘤克隆(即,克隆B7、C2、C6和C8)。C6重链序列是SEQ ID NO:162,而轻链序列是SEQ ID NO:163;C6 CDRH1、CDRH2和CDRH3分别是SEQ ID NO:164、165和166,而CDRL1、CDRL2和CDRL3分别是SEQ ID NO:167、168和169。

[0183] 在一些实例中,C3d抗体可以是结合C3d但不结合C3c的抗体("Neo-Anti-C3d"),如美国专利申请公开号2015/0139899中描述的。C3d抗体与其表位之间的结合具有约100pM至约500pM,例如447pM的亲和力。C3d抗体也可以是对新表位iC3b具有特异性的抗体("Neo Anti-iC3b"),并且在一些情况下,以约100pM至约500pM(例如262pM)的亲和力结合其表位,然而,所述抗体不结合C3c或C3d。

[0184] 在一些实例中,C3d抗体可以是单克隆抗体M130,其对由C3bi、C3dg和C3d表达的抗原决定簇具有特异性,这在C3和C3b中几乎是不可检测的。M130已显示对C3d和iC3b的亲和力高于C3(H2O)(J.D.Tamerius等人.,J.Immunol.135(3):2015-19(1985)),并且可以在残基1209-1236和1217-1232处结合C3d(Lambris等人,PNAS,82(12):4235-9(1985))。

[0185] 在一些实例中,C3d抗体可以是结合人、大鼠和小鼠C3dg片段的单克隆抗体C3-12.2(Hidalgo等人,Eur.J.Immunol.47(3):504-15(2017))。它是使用用人C3b、iC3b和C3dg蛋白混合物免疫的C3缺陷小鼠制备的,且具有如通过BiaCore测量的约95nM的K_D。C3-12.2和抗体3d29、3d8b和3d9a可以识别一个或多个重叠的C3片段或变体,并且Fab似乎与CR2结合相同或邻近的表位。

[0186] 在一些实例中,C3d抗体可以是单克隆抗体15-39-06,其是使用源自人C3dg并缀合至白喉毒素的合成肽在野生型大鼠中产生的(K.J.Rassmussen等人.,J.Immunol.Methods,444:51-5(2017))。它可能对C3dg补体分裂产物具有特异性。

[0187] 在一些实例中,C3d抗体可以是对C3d和/或其他C3片段(即,C3b、iC3b、C3c、C3dg等)具有特异性的市售抗体。实例包括可得自Quidel的抗体,据报道单克隆抗体A250和A209分别对新表位C3d和iC3b具有特异性。抗体A250在间接红细胞凝集测定中显示凝集EC3bi、EC3b和EC3d细胞,并且还显示结合放射性标记的纯化iC3b、C3b和C3d结合但不结合同样标记的C3或C3c。抗体A209在间接红细胞凝集测定中显示凝集EC3bi但不凝集EC3b或EC3d细胞,并且还显示结合放射性标记的纯化iC3b,但不结合同样标记的C3、C3b、C3d或C3c。其他实例包括可从Abcam获得的具有未知表位的抗C3d抗体7C10和据报道与C3d的N端处表位结合的抗C3d抗体[E28-P](ab136916)。在一些情况下,商业抗体可以是可从BioRad获得的抗体,其是据报道分别对新抗原C3d和iC3b具有特异性的抗C3d抗体053A-514.3.1.4和iC3b抗体013III-1.16(f.k.a.MCA2607)。可从Sigma获得的抗体3E7据报道可识别C3b和iC3b。可从

Origene获得的单克隆抗体AM26358PU-N与iC3(C3(H2O))、iC3b、C3dg和/或C3g上的新抗原反应,并识别血浆中的iC3b、C3dg和C3g,但不识别C3或C3b。可从US Biological Life Sciences获得抗体C0010-19大鼠抗C3g(识别iC3、iC3b、C3dg)。也可从US Biological Life Sciences获得,灭活的C7850-13V-ML550小鼠抗补体C3b。据报道,该抗体可识别血清中的人灭活补体C3b(iC3b)新抗原。可从Hycult获得多种抗体,包括抗体HM2199,抗人C3g mAb 9(YB2/90-5-20),它与iC3、iC3b、C3dg和C3g上的新抗原反应,并识别血浆中的iC3b、C3dg和C3g但不识别C3或C3b;单克隆抗体HM2198-抗人C3d,mAb 3(YB2/39-11-1-7),据报道于C3、C3b、iC3b、C3dg和C3d上发现它与C3d中的线性决定簇发生反应并且识别C3、C3b、iC3b、C3dg和C3d但不识别C3c;抗体HM2168-抗激活的人C3,克隆bH6,它对C3b、iC3b和C3c的裂解片段上表达的C3新表位有特异性,但对C3dg和C3f无特异性(P.Garred等人,Scand J Immunol 1988,27:319);和抗体HM2257-激活的人C3,mAb I3/15,它识别激活的补体蛋白C3或更具体地识别C3b、iC3b和C3dg上的天然C3中不存在的新表位。可从Meridian获得的抗体H54189M据报道与C3b的α链反应,但不与C3a或C3d发生反应,并且可以显示C3在组织、细胞、微生物和免疫复合物中的沉积。

[0188] 当静脉注射到小鼠体内时,3d9a、3d29和3d8b抗体中的每一者都能结合表现出炎症的肾组织切片,并能结合C3调理的酵母聚糖(已知其表达iC3b但不表达C3b)。因此,这些抗体可能能够区分组织结合的片段C3d和循环的天然C3与片段C3b。C3结合抗体或其抗原结合片段可以结合来自多个物种的C3d或C3dg(物种交叉反应)。抗C3d或抗C3dg抗体或其抗原结合片段可以结合来自选自人、非人哺乳动物(例如,食蟹猴或食蟹猕猴、恒河猴、猿、狒狒、黑猩猩、猩猩或大猩猩)、啮齿动物(例如,小鼠、大鼠、仓鼠、豚鼠、沙鼠或兔)、牛、绵羊、山羊、驴、猪、狗、猫、马和骆驼的至少一个物种的C3d或C3dg。抗C3d或抗C3dg抗体或其抗原结合片段可以结合食蟹猕猴C3d或C3dg。本文描述的抗C3d或抗C3dg抗体或其抗原结合片段结合选自以上列表的至少两个物种的C3d或C3dg。抗C3d或抗C3dg抗体或其抗原结合片段结合人和食蟹猕猴两者的C3d或C3dg。抗C3d或抗C3dg抗体或其抗原结合片段可以是选自以下的抗体:3d8b、3d9a、3d29、3d11、3d31、3d3、3d15、3d10和3d16(参见,例如,US9815890)。抗C3d或抗C3dg抗体或其抗原结合片段可以是选自以下的抗体:3d9a、3d29和3d8b。抗C3d或抗C3dg抗体或其抗原结合片段可以是3d29。

[0189] 在一些实例中,融合蛋白构建体的抗C3d或抗C3dg抗体或其抗原结合片段可与CR2竞争结合C3d或C3dg。此类抗体或其抗原结合片段可将CR2蛋白结合人补体组分C3d或C3dg的能力降低大于50(例如,大于55、60、65、70、75、80、85、90、或95或更多)%。例如,CR2-C3d结合可以减少到至少60%、至少40%、或两者之间的一个%值。抗C3d或抗C3dg抗体或其抗原结合片段可显著抑制或阻断CR2与C3d的结合。在一些实施方案中,这样的抗体是3d9a、3d29或3d8b。在一些情况下,包含抗C3d或抗C3dg靶向结构域和补体调节剂的示例性融合蛋白构建体比单独的抗C3d或抗C3dg靶向结构域可以更好地与CR2结合竞争C3d或C3dg。

[0190] 融合蛋白构建体设计

[0191] 包含靶向部分和补体调节剂的融合蛋白构建体可以包含抗体或其抗原结合片段作为靶向部分。靶向部分的实例包括但不限于单克隆抗体或抗体片段、双抗体、嵌合化或嵌合的抗体或抗体片段、人源化抗体或抗体片段、去免疫化人抗体或抗体片段、完全人抗体或抗体片段、双特异性抗体或抗体片段、单价抗体或抗体片段、单链抗体、免疫球蛋白G1

(IgG1)重链、单链可变片段(即,scFv)、sc(fv)2、串联scFv、双抗体、VHH结构域、VH结构域、Fv、Fd、Fab重链、Fab轻链、Fab、Fab'和Fab'和Fab'轻链、Fab'重链、以及F(ab')2。形成靶向部分的抗体或抗原结合片段可以是人抗体、人源化抗体、鼠抗体。融合蛋白构建体可包含一个或多个靶向部分,使得每个靶向部分包含对靶标具有特异性的抗体或其抗原结合片段。此外,融合蛋白构建体可能包含超过一个补体调节剂。当融合蛋白构建体包含超过一个补体调节剂时,其可以包含多个分子的相同补体调节剂,或者可以包含不同类型的补体调节剂。类似地,具有多个靶向部分的融合蛋白构建体可包含几个分子的相同类型的靶向部分,从而关于靶向部分是多价的;或包含不同类型的靶向部分,从而关于靶向部分是多特异性的。融合蛋白构建体的靶标可以是例如补体蛋白或其片段,即哺乳动物膜联蛋白的结构域或磷脂。由于融合蛋白构建体可以具有与一个以上靶标特异性结合的能力,因此可以预期,在一些实例中,至少两个上述靶标可以被本文所述的融合蛋白构建体特异性结合。因此,融合蛋白构建体可以是双特异性、三特异性、四特异性的等。此外,融合蛋白构建体可能是多价的,例如二价、三价、四价等。例如,融合蛋白构建体的双特异性的靶向部分可以对靶标例如哺乳动物膜联蛋白结构域、磷脂或C3补体蛋白片段(例如C3d)具有特异性,并且融合蛋白构建体的补体调节剂可以对补体途径中的另一种蛋白具有特异性。四价融合蛋白构建体可以具有二价的靶向部分,例如具有针对靶蛋白的两个结合区和两个分子的补体调节剂的二价抗体或其抗原结合片段。融合蛋白构建体还可能是双特异性三价蛋白,其中靶向部分包括二价抗体或其抗原结合片段和抗体的恒定结构域(Fc),并且补体调节剂与二价抗体或与Fc结构域融合。

[0192] 融合蛋白构建体的其他实例包括为异二聚体的Fc区,其包含促进在同二聚体Fc区上形成异二聚体Fc区的各种修饰。参见例如JH Ha等人.Immunoglobulin Fc Heterodimer Platform Technology:From Design to Applications in Therapeutic Antibodies and Proteins.Front.Immuno.7:394(2016)。在B细胞中,常规IgG抗体是多价的和单特异性的,其组装取决于两个相同重链(HC)的体内同二聚化,这是由CH3结构域之间的同二聚体缔合介导的,随后是每个HC与每个轻链(LC)之间的二硫键连接。因此,使用完整的IgG形式以及野生型HC和LC来开发bsAb可能涉及HC-HC和HC_{VH-CH1}-LC错配问题。另外,具有仅与两个HC之一或两个LC之一连接的补体调节剂的三价融合构建体的开发可能涉及错配问题。因此,就避免HC错配问题而言,本文公开的靶向部分的异二聚体Fc区可能是有利的。尽管野生型Fc区是多肽的同二聚体,但是在一些实例中,本文公开的Fc结构域包含氨基酸取代,使得它们不形成同二聚体。在一些实施方案中,单体Fc结构域Fc1和Fc2是IgG Fc。在一些实施方案中,单体Fc结构域Fc1和Fc2来自其他免疫球蛋白亚类,包括IgA、IgE、IgD和IgM。本文描述的靶向部分的异二聚体Fc区包含变体CH3恒定结构域和CH2恒定结构域,所述变体CH3恒定结构域包含氨基酸突变,所述氨基酸突变促进形成具有与天然同二聚体Fc相当的稳定性的所述异二聚体。野生型Fc本质上是同二聚体,并且此特征由CH3界面中心的疏水相互作用和疏水核边缘周围的对称静电相互作用共同驱动。本文描述的Fc结构域可包含氨基酸取代,使得它们不形成同二聚体。本文描述的Fc结构域可包含比同二聚体更有利于形成异二聚体的氨基酸取代。在某些实例中,使用以下创建异二聚体Fc结构域(i)对称至不对称空间互补设计(例如,KiH、HA-TF和ZW1)(参见例如,Klein等人.Progress in overcoming the chain association issue in bispecific heterodimeric IgG antibodies.mAbs 4(6):653-66

(2012);G.L.Moore等人.A novel bispecific antibody format enables simultaneous bivalent and monovalent co-engagement of distinct target antigens.mAbs 3(6)546-557(2011);T.S.von Kreudenstein等人.Improving biophysical properties of a bispecific antibody scaffold to aid developability:Quality by molecular design.mAbs 5(5):646-654(2013);H.J.Choi等人.A heterodimeric Fc-based bispecific antibody simultaneously targeting VEGFR-2and Met exhibits potent antitumor activity.Mol Cancer Ther 12(12):2748-59(2013),(ii)电荷对电荷交换(例如,DD-KK),(iii)电荷对空间互补交换加额外的远程静电相互作用(例如,EW-RVT)和(iv)同种型链交换[例如,链交换工程化结构域(SEED)]。链交换突变包括,例如,IgG1 CH3-Fc1上的IgA衍生的45个残基和IgA CH3-Fc2上的IgG1衍生的57个残基,反之亦然。对称至不对称空间互补突变的实例包括HA-TF(Fc1-CH3中的S364H/F405A,或Fc2-CH3或CH3B中的CH3A和Y349T/T394F)、ZW1(Fc1-CH3或CH3A中的T350V/L351Y/F405A/Y407V,和Fc2-CH3或CH3B中的T350V/T366L/K392L/T394W)。在其他实例中,可以使用“杵入臼(KiH)”方法生成Fc变体,其中Fc1在Fc1-CH3或CH3A中包含T366W“杵”突变,而Fc2在Fc2-CH3或CH3B结构域中包含T366S/L368A/Y407V“臼”突变。在额外的实例中,可以使用“杵入臼(KiH)”加二硫键方法(KiH_{S-S})生成Fc变体,其中Fc1在Fc1-CH3或CH3A中包含T366W/S354C“杵”突变,而Fc2在Fc2-CH3或CH3B结构域中包含T366S/L368A/Y407V/Y349C“臼”突变。在这样的实例中,通过在Fc1-CH3或CH3A和Fc2-CH3或CH3B界面的核心处的疏水相互作用促进异二聚化。电荷对电荷交换突变的实例(其中Fc异二聚体促进相互作用是基于静电互补)包括DD-KK(Fc1-CH3或CH3A中的K409D/K392D,和Fc2-CH3或CH3B中的D399K/E356K,反之亦然)。电荷对空间互补交换加额外的远程静电相互作用突变的实例包括EW-RVT(Fc1-CH3或CH3A中的K360E/K409W,和Fc2-CH3或CH3B中的Q347R/D399V/F405T,反之亦然);$EW\text{-}RVT_{S-S}$(Fc1-CH3或CH3A中的K360E/K409W/Y349C,和Fc2-CH3或CH3B中的Q347R/D399V/F405T/S354C,反之亦然),其包含CH3之间的S-S键。在又其他实例中,Fc变体可以使用疏水或立体互补加静电互补产生,如7.8.60(Fc1-CH3或CH3A中的K360D/D399M/Y407A,和Fc2-CH3或CH3B中的E345R/Q347R/T366V/K409V,反之亦然)。本文描述的形成异二聚体的Fc变体也可以通过与酵母表面展示和高通量筛选相组合的定向进化来产生。例如,可以通过交配两个单倍体酵母细胞系来开发组合式异二聚体Fc文库展示系统;一个单倍体细胞系展示Fc链文库(CH3-Fc1或CH3A),其在酵母细胞表面的一个CH3结构域中具有突变;另一个细胞系分泌Fc链文库(CH3-Fc2或CH3B),其在另一个CH3结构域中具有突变。在交配的细胞中,分泌的CH3-Fc2或CH3B可通过与展示的CH3-Fc1或CH3A异二聚化而展示在细胞表面。这种相互作用的基于荧光的检测能够通过流式细胞术筛选异二聚体Fc变体的文库。包含野生型Fc结构域的抗体或其抗原结合片段具有以pH依赖性方式与新生儿Fc受体(FcRn)相互作用的能力;这种相互作用可以延长血清半衰期。对于Fc结构域和FcγR的高亲和力相互作用重要的残基位于CH2结构域内。因此,在一些情况下,靶向部分的Fc异二聚体包含具有野生型IgG序列的CH2结构域。

[0193] 在一些实例中,包含Fc区中CH2结构域的C端残基的区段的“CH3结构域”(即从IgG的约341位的氨基酸残基到约447位的氨基酸残基)可以是天然序列CH3结构域或变体CH3结构域(例如在其一条链中具有引入的“突起”并且在其另一链中具有相应引入的“空腔”的CH3结构域)。在一些实例中,此类变体CH3结构域可以是如本文描述的异二聚体Fc结构域的

一部分。因此，在一些实例中，融合蛋白构建体包含突起进入空腔抗体(protuberance-into-acvity antibody)或其抗原结合片段。

[0194] 在一些实例中，Fc区可包含人或鼠IgG1或人IgG4序列。在一些实例中，Fc区可包含人IgG1或IgG4或鼠IgG1序列，其包含相对于野生型序列的氨基酸取代。此类Fc区的实例提供于SEQ ID No.247和248中。

[0195] 融合蛋白构建体的结构域和结构

[0196] 融合蛋白构建体包含一个或多个多肽，每个多肽包含结构域并例如通过一个或多个二硫键连接。例如，在一些情况下，融合蛋白构建体可包含第一多肽链，其包含结构域A、结构域B、结构域C、结构域D和结构域R，其中结构域A包含重链可变区氨基酸序列(VH)或其抗原结合片段，结构域B包含重链CH1恒定区氨基酸序列，结构域C包含重链CH2恒定区氨基酸序列，结构域D包含重链CH3恒定区氨基酸序列，且结构域R包含补体调节剂多肽。在一些实例中，结构域B、结构域C和结构域D中的一个或多个是任选的。第一多肽可进一步包含铰链区，并且第一多肽可进一步连接至第二多肽，所述第二多肽包含其他结构域，例如包含轻链可变区氨基酸序列(VL)或其抗原结合片段的结构域E，以及任选地包含轻链恒定区氨基酸序列(CL1)的结构域F。第一多肽和第二多肽之间的连接可以通过结构域B和结构域F之间的一个或多个二硫键进行。在一些实例中，如上描述的第一多肽和第二多肽使用各种取向组合以产生融合蛋白构建体，这些融合蛋白构建体是单体、三价同二聚体、三价同二聚体、四价同二聚体、四价异二聚体等。

[0197] 在多价融合蛋白构建体(例如，二价、三价、四价)的各种实例中，融合蛋白构建体的多价可改善融合蛋白构建体对特定靶标的亲合力。如本文描述的“亲合力”可以指两个或更多个分子，例如，包含二价靶向部分的融合蛋白构建体之间相互作用的总体强度，亲合力可以是由两个抗原结合位点的亲和力提供的相互作用的累积强度。亲合力可以例如通过与用于确定亲和力的那些方法相同的方法来测量。在某些实例中，亲合力可以是由多个抗原结合位点对共享的特定靶标或复合物上的单独抗原(例如在单个细胞上发现的单独抗原)的亲和力提供的相互作用的累积强度。在某些实例中，亲合力可以是由多个抗原结合位点对共享的个体抗原上的单独表位的亲和力提供的相互作用的累积强度。

[0198] 结构域A(VH)

[0199] 本文描述的融合蛋白构建体的结构域A可包含VH氨基酸序列，例如抗体重链可变结构域序列。在自然界和本文描述的融合蛋白构建体中的典型抗体排列中，特定的VH氨基酸序列可以与特定的VL氨基酸序列缔合以形成抗原结合位点。在各种实例中，VH氨基酸序列是哺乳动物序列(包括人序列)和合成序列，或非人哺乳动物、哺乳动物和合成序列的组合。在各种实例中，VH氨基酸序列可以是天然存在的序列的突变序列，其保留足以保留所需的抗原结合亲和力的CDR序列。在一些实例中，VH序列可以来自IgA1、IgA2、IgD、IgE、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4或IgM同种型。在一些实例中，VH序列可以来自IgG1同种型。

[0200] 结构域E(VL)

[0201] 本文描述的融合蛋白构建体的结构域E可包含VL氨基酸序列，例如抗体轻链可变结构域序列。在天然抗体和本文描述的融合蛋白构建体中的典型排列中，特定的VL氨基酸序列可以与特定的VH氨基酸序列缔合以形成抗原结合位点。在各种实例中，VL氨基酸序列是哺乳动物序列(包括人序列)，合成序列，或人、非人哺乳动物、哺乳动物和合成序列的组

合。在各种实例中,VL氨基酸序列可以是天然存在的序列的突变序列,其保留至少70%、75%、80%、85%、90%、95%或更高的氨基酸同一性。在某些实例中,VL氨基酸序列可以是lambda(λ)轻链可变结构域序列。在某些实例中,VL氨基酸序列可以是kappa(κ)轻链可变结构域序列。在一些实例中,VL序列可以来自IgA1、IgA2、IgD、IgE、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4或IgM同种型。在一些实例中,VL序列可以来自IgG1同种型

[0202] 结构域B(CH1)

[0203] 本文描述的融合蛋白构建体的CH1氨基酸序列可以是抗体重链的第二结构域的序列(从N端到C端)。在某些实例中,CH1序列可以是内源序列或其保留至少70%、75%、80%、85%、90%、95%或更高的氨基酸同一性的突变序列。在一些实例中,CH1序列可以是哺乳动物序列,包括但不限于小鼠、大鼠、仓鼠、兔、骆驼、驴、山羊和人序列。在一些实例中,CH1序列可以是人序列。在一些实例中,CH1序列可以来自IgA1、IgA2、IgD、IgE、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4或IgM同种型。在一些实例中,CH1序列可以来自IgG1同种型。在一些实例中,CH1序列可以来自IgG4同种型。

[0204] 结构域F(CL1)

[0205] 本文描述的融合蛋白构建体的CL氨基酸序列可以是抗体轻链恒定结构域序列。在某些实例中,CL序列可以是内源序列或其保留至少70%、75%、80%、85%、90%、95%或更高的氨基酸同一性的突变序列。在一些实例中,CL序列可以是哺乳动物序列,包括但不限于小鼠、大鼠、仓鼠、兔、骆驼、驴、山羊和人序列。在一些实例中,CL序列可以是人序列。在某些实例中,CL氨基酸序列可以是lambda(λ)轻链恒定结构域序列。在一些实例中,CL氨基酸序列可以是人λ轻链恒定结构域序列。在某些实施方案中,CL氨基酸序列是kappa(κ)轻链恒定结构域序列。在优选的实施方案中,CL氨基酸序列是人kappa(κ)轻链恒定结构域序列。

[0206] 结构域C(CH2)

[0207] 在本文描述的融合蛋白构建体中,结构域C可具有CH2氨基酸序列。CH2序列可以是内源序列或其保留至少70%、75%、80%、85%、90%、95%或更高的氨基酸同一性的突变序列。在一些实例中,CH2序列可以是哺乳动物序列,包括但不限于人序列。在一些实例中,CH2氨基酸序列可具有将结构域C连接至结构域B的N端铰链区,例如,将结构域B(CL1序列)的C端连接至结构域C(CH2序列)的N端。在一些实例中,CH2序列可以来自IgA1、IgA2、IgD、IgE、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4或IgM同种型。在一些实例中,CH2序列可以来自IgG1同种型。在一些实例中,CH2序列可以来自IgG4同种型。

[0208] 结构域D(CH3)

[0209] 在本文描述的融合蛋白构建体中,结构域D可包含恒定区结构域氨基酸序列,例如CH3氨基酸序列。CH3序列可以是内源序列或其保留至少70%、75%、80%、85%、90%、95%或更高的氨基酸同一性的突变序列。在一些实例中,CH3序列可以是哺乳动物序列,包括但不限于人序列。在一些实例中,结构域D可以包含是CH3序列的恒定区序列,所述CH3序列包含杵-臼正交突变;异同种异型(isoallotype)突变;和与含有正交突变的CH3结构域形成工程化二硫桥的S354C或Y349C突变,或其任何组合。在一些实例中,与异同种异型突变组合的杵-臼正交突变可包含以下突变变化:D356E、L358M、T366S、L368A和Y407V。在一些实例中,CH3序列可以来自IgA1、IgA2、IgD、IgE、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4或IgM同种型。在一些实例中,CH3序列可以来自IgG1同种型。在一些实例中,CH3序列可以来自IgG4同种型。

[0210] 在这些实例中的任何一个中，CH1、CH2和CH3序列可以来自相同的同种型，例如IgG1或IgG3。

[0211] 结构域A和结构域F中的互补决定区

[0212] 本文描述的各种融合蛋白构建体的VH(结构域A)和VL(结构域F)氨基酸序列可包含称为“互补决定区”(CDR)的高度可变序列，通常为三个CDR(CDR1、CD2和CDR3)。在各种实例中，CDR可以是哺乳动物序列，包括但不限于小鼠、大鼠、仓鼠、兔、骆驼、驴、山羊和人序列。在一些实例中，CDR可以是人序列。在一些实例中，CDR可以是天然存在的序列。在一些实例中，CDR可以是已经发生突变以改变抗原结合位点对特定抗原或表位的结合亲和力的天然存在的序列。在某些实例中，天然存在的CDR可能已通过亲和力成熟和体细胞超突变在体内宿主中发生突变。在某些实例中，CDR可能已经通过包括但不限于PCR诱变和化学诱变的方法在体外发生突变。在各种实例中，CDR可包含合成序列，包括但不限于从随机序列CDR文库和合理设计的CDR文库获得的CDR。

[0213] 框架区和CDR移植

[0214] VH和VL氨基酸序列可以进一步包含“框架区”(FR)序列。FR通常可以是保守的序列区，其可以充当散布的CDR的支架，通常以FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4排列(从N端到C端)。在各种实例中，FR可以是哺乳动物序列，包括但不限于小鼠、大鼠、仓鼠、兔、骆驼、驴、山羊和人序列。在一些实例中，FR可以是人序列。在各种实例中，FR可以是天然存在的序列。在各种实例中，FR可以是合成序列，包括但不限于合理设计的序列。

[0215] 在各种实例中，FR和CDR两者都可以来自相同的天然存在的可变结构域序列。在各种实施方案中，FR和CDR可以来自不同的可变结构域序列，其中可以将CDR移植到FR支架上，其中CDR提供对特定抗原的特异性。在某些实例中，移植的CDR可以全部源自相同的天然存在的可变结构域序列。在某些实例中，移植的CDR可以源自不同的可变结构域序列。在某些实例中，移植的CDR可以是合成序列，包括但不限于从随机序列CDR文库和合理设计的CDR文库获得的CDR。在某些实例中，移植的CDR和FR可以来自相同物种。在某些实例中，移植的CDR和FR可以来自不同物种。在某些实例中，融合蛋白构建体的各个结构域可以被“人源化”，其中移植的CDR是非人哺乳动物序列，包括但不限于小鼠、大鼠、仓鼠、兔、骆驼、驴和山羊序列，并且FR是人序列。在各种实例中，来自一个物种的FR的部分或特定序列可以用于替代另一物种的FR的部分或特定序列。

[0216] 两个结构域D(CH3结构域)的同二聚体或异二聚体配对

[0217] 在本文描述的融合蛋白构建体中，两个结构域D可以缔合以形成二聚体构建体。在各种实例中，所有结构域D的氨基酸序列是相同的。在某些实例中，结构域D包含内源性CH3序列。在一些实例中，在融合蛋白构建体是异二聚体或异二聚化的情况下，具有不同氨基酸序列的两个结构域D可以缔合，并且在内源性CH3序列中分别包含正交修饰，其中一个结构域D与具有不同序列的另一个结构域D相互作用，并且其中两个结构域都不与缺乏正交修饰的另一个结构域D(CH3结构域)显著相互作用。

[0218] 如本文描述，“正交修饰”或同义词“正交突变”可以是抗体结构域的氨基酸序列中的一个或多个工程化突变，其可以增加具有正交修饰的第一结构域与具有互补正交修饰的第二结构域的结合亲和力。在某些实例中，正交修饰可以降低具有正交修饰的结构域对缺乏互补正交修饰的结构域的亲和力。在某些实例中，正交修饰可以是内源抗体结构域序列

中的突变。在各种实例中，正交修饰可以是内源抗体结构域序列的N端或C端的修饰，包括但不限于氨基酸添加或缺失。在一些实例中，正交修饰可以包括但不限于工程化二硫桥、杵入臼突变和电荷对突变。在一些情况下，正交修饰可包括选自但不限于工程化二硫桥、杵入臼突变和电荷对突变的正交修饰的组合。在一些实例中，可以将正交修饰与降低免疫原性的氨基酸取代(例如，异同种异型突变)组合。

[0219] 在某些实例中，当融合蛋白构建体是异二聚体时，正交修饰可包含在第一结构域和第二结构域之间产生工程化二硫桥的突变。如本文描述，“工程化二硫桥”可以包含在两个或更多个结构域中提供非内源性半胱氨酸氨基酸的突变，使得当两个或更多个结构域缔合时形成非天然的二硫键。在某些实例中，工程化二硫桥可改善特定结构域之间的正交缔合。在一些实例中，可以产生工程化二硫桥的突变可以包括在第一或第二CH3结构域之一中的K392C突变，以及在另一个CH3结构域中的D399C。在一个实例中，可以产生工程化二硫桥的突变可以包括在第一或第二CH3结构域之一中的S354C突变，以及在另一个CH3结构域中的Y349C。在另一个实例中，可以产生工程化二硫桥的突变可以包括在第一和第二CH3结构域二者中的447C突变，该突变是通过掺入KSC三肽序列的CH3结构域的C端的延伸而提供的。

[0220] 在一些实例中，正交修饰可以包含杵-臼(即杵入臼)突变。如本文描述，杵-臼突变可包含改变第一结构域表面的空间特征的突变，使得相对于与不具有互补空间突变的结构域的缔合而言，第一结构域将优先与具有互补空间突变的第二结构域缔合。在各种实例中，杵-臼突变可以与工程化二硫桥组合。在各种实施方案中，杵-臼突变、异同种异型突变和工程化二硫键突变可以组合以产生异二聚体融合蛋白构建体。在某些实例中，杵入臼突变可以包括在一个CH3结构域中的T366Y突变，和在另一个CH3结构域中的Y407T突变。在某些实例中，杵入臼突变可以包括在一个CH3结构域的F405A，和在另一个CH3结构域中的T394W。在某些实施方案中，杵入臼突变可以包括在一个CH3结构域中的T366Y突变和F405A，和在另一个CH3结构域的T394W和Y407T。在某些实例中，杵入臼突变可以包括在一个CH3结构域中的T366W突变，和在另一个CH3结构域中的Y407A。在某些实施方案中，组合的杵入臼突变和工程化二硫键突变可包括在一个CH3结构域中的S354C和T366W突变，和在另一个CH3结构域中的Y349C、T366S、L368A和aY407V突变。在一些实例中，组合的杵入臼突变、异同种异型突变和工程化二硫键突变可包括在一个CH3结构域中的S354C和T366W突变，和在另一个CH3结构域中的Y349C、D356E、L358M、T366S、L368A和aY407V突变。在各种实施方案中，正交修饰可以是电荷对突变。如本文所用，电荷对突变可以是影响结构域表面的氨基酸电荷的突变，使得相对于与不具有互补电荷对突变的结构域的缔合而言，结构域将优先与具有互补电荷对突变的第二结构域缔合。在某些实施方案中，电荷对突变可以改善特定结构域之间的正交缔合。在某些实施方案中，电荷对突变可以改善特定结构域之间的稳定性。在一些实例中，电荷对突变是在一个CH3结构域中的T366K突变和在另一个CH3结构域中的L351D突变。

[0221] 单体融合蛋白构建体

[0222] 示例性的单体融合蛋白构建体在图2至图3中示出，其包含第一和第二多肽，其中所述第一多肽包含以下结构域：结构域A、结构域B和结构域R；并且所述第二多肽包含以下结构域：结构域E和结构域F。在图2示出的融合蛋白构建体中，结构域A包含重链可变区氨基酸序列(VH)或其抗原结合片段，结构域B包含重链CH1恒定区氨基酸序列，并且结构域R包含补体调节剂多肽，结构域E包含轻链可变区氨基酸序列(VL)或其抗原结合片段，并且结构域

F包含轻链恒定区氨基酸序列(CL1)。此外,第一多肽和第二多肽的结构域B和结构域F可以分别通过一个或多个二硫键连接。第一多肽的结构域从N端到C端以A-B-R取向或R-A-B取向排列,并且第二多肽的结构域从N端到C端以E-F取向排列。在图2所示的实例中,单体融合蛋白构建体包含结构域A和结构域R之间的连接,例如,化学连接或通过肽接头连接。在另一个实例中,提供了如图3所示的单体融合蛋白构建体,其包含结构域R和结构域B之间的连接。

[0223] 另外的示例性单体融合蛋白构建体在图1和图4中示出,其包含第一多肽和第二多肽,其中所述第一多肽包含以下结构域:结构域A和结构域B;并且所述第二多肽包含以下结构域:结构域E、结构域F和结构域R。第一多肽和第二多肽的结构域B和结构域F可以分别通过一个或多个二硫键连接。第一多肽的结构域从N端到C端以A-B取向排列,并且第二多肽的结构域从N端到C端以E-F取向排列。在图4所示的实例中,单体融合蛋白构建体包含结构域F和结构域R之间的连接,例如,化学连接或通过肽接头连接。在另一个实例中,提供了如图1所示的单体融合蛋白构建体,其包含结构域E和结构域R之间的连接。

[0224] 在另外的实例中,提供了包含多于补体调节剂多肽,即多于一个结构域R的融合蛋白构建体。在这种情况下,融合蛋白构建体包含具有结构域A、结构域B和第一补体调节剂多肽(结构域R1)的第一多肽;具有结构域E、结构域F和第二补体调节剂多肽(结构域R2)的第二多肽;其中融合蛋白构建体包含结构域R1和结构域A之间或结构域R1和结构域B之间;以及结构域R2和结构域F之间或结构域R2和结构域E之间的连接。

[0225] 在另一个实例中,融合蛋白构建体包含含有结构域A、结构域B、第一补体调节剂多肽(结构域R1)和第二补体调节剂多肽(结构域R2)的第一多肽;包含结构域E、结构域F、第三补体调节剂多肽(结构域R3)和第四补体调节剂多肽(结构域R4)的第二多肽。融合蛋白构建体可以包含结构域R1和结构域B之间以及结构域R2和结构域A之间、或结构域R2和结构域B之间以及结构域R1和结构域A之间;以及结构域R3和结构域E之间以及结构域R4和结构域F之间;或结构域R4和结构域E之间以及结构域R3和结构域E之间的连接。

[0226] 包含与重链多肽连接的补体调节剂的同二聚体融合蛋白构建体

[0227] 图5至图6示出了示例性的四价同二聚体融合蛋白构建体,其包含两个多肽,每个多肽包含含有结构域A、结构域B、铰链区、结构域C、结构域D和结构域R的第一多肽;含有结构域E和结构域F的第二多肽,其中第一多肽从N端到C端以A-B-铰链结构域-C-D-R取向排列,包含结构域D和结构域R之间的连接;或以R-A-B-铰链区-C-D取向排列,包含结构域D和结构域A之间的连接。第一多肽和第二多肽的结构域B和结构域F可通过一个或多个二硫键连接。第二多肽可以从N端到C端以E-F取向排列。两个第一多肽可以在铰链区经由一个或多个二硫键连接在一起。另外的示例性四价同二聚体融合蛋白构建体包含两个多肽,每个多肽包含含有结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域R的第一多肽;含有结构域E和结构域F的第二多肽,其中第一多肽从N端到C端以A-B-铰链结构域-C-R取向排列,包含结构域D和结构域R之间的连接;或以R-A-B-铰链区-C取向排列,包含结构域R和结构域A之间的连接。第一多肽和第二多肽的结构域B和结构域F可通过一个或多个二硫键连接。第二多肽可以从N端到C端以E-F取向排列。两个第一多肽可以在铰链区经由一个或多个二硫键连接在一起。

[0228] 另外的示例性四价同二聚体融合蛋白构建体包含两个多肽,每个多肽链包含含有结构域A、结构域B、铰链区和结构域R的第一多肽;含有结构域E和结构域F的第二多肽,其中

第一多肽从N端到C端以A-B-铰链结构域-R取向排列，包含铰链区和结构域R之间的连接；或以R-A-B-铰链区取向排列，包含结构域R和结构域A之间的连接。第二多肽可以从N端到C端以E-F取向排列。第一多肽和第二多肽的结构域B和结构域F可以通过一个或多个二硫键连接。两个第一多肽可以在铰链区经由一个或多个二硫键连接在一起。

[0229] 包含与重链多肽连接的补体调节剂的异二聚体融合蛋白构建体

[0230] 示例性的三价异二聚体融合蛋白构建体示于图7至图8中，其包含第一多肽、第二多肽、第三多肽和第四多肽，第一多肽包含结构域A、结构域B、铰链区、结构域C、结构域D和结构域R，这些结构域从N端到C端以R-A-B-铰链区-C-D取向排列，包含结构域A和结构域R之间的连接(如图8中所示)，或以A-B-铰链区-C-D-R取向排列，包含结构域D和结构域R之间的连接(如图7中所示)；第二多肽包含结构域E和结构域F，这些结构域从N端到C端以E-F取向排列；第三多肽包含结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域D，这些结构域从N端到C端以A-B-铰链区-C-D取向排列；并且第四多肽包含结构域E和结构域F，这些结构域从N端到C端以E-F取向排列。第一多肽和第二多肽的结构域B和结构域F可以通过一个或多个二硫键连接，并且第三多肽和第四多肽的结构域B和结构域F可以通过一个或多个二硫键连接。第一多肽和第三多肽可以在铰链区经由一个或多个二硫键连接在一起。

[0231] 另外的示例性三价异二聚体融合蛋白构建体包含第一多肽、第二多肽、第三多肽和第四多肽，第一多肽包含结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域R，这些结构域从N端到C端以R-A-B-铰链区-C取向排列，包含结构域A和结构域R之间的连接，或以A-B-铰链区-C-取向排列、包含结构域C和结构域R之间的连接；第二多肽包含结构域E和结构域F，这些结构域从N端到C端以E-F取向排列；第三多肽包含结构域A、结构域B、铰链区和结构域C，这些结构域从N端到C端以A-B-铰链区-C取向排列；并且第四多肽包含结构域E和结构域F，这些结构域从N端到C端以E-F取向排列。第一多肽和第二多肽的结构域B和结构域F可以通过一个或多个二硫键连接，并且第三多肽和第四多肽的结构域B和结构域F可以通过一个或多个二硫键连接。第一多肽和第三多肽可以在铰链区经由一个或多个二硫键连接在一起。

[0232] 另外的示例性三价异二聚体融合蛋白构建体包含第一多肽、第二多肽、第三多肽和第四多肽，第一多肽包含结构域A、结构域B、铰链区和结构域R，这些结构域从N端到C端以R-A-B-铰链区取向排列，包含结构域A和结构域R之间的连接，或以A-B-铰链区-R取向排列，包含铰链区和结构域R之间的连接；第二多肽包含结构域E和结构域F，这些结构域从N端到C端以E-F取向排列；第三多肽包含结构域A、结构域B和铰链区，这些结构域从N端到C端以A-B-铰链区取向排列；并且第四多肽包含结构域E和结构域F，这些结构域从N端到C端以E-F取向排列。第一多肽和第二多肽的结构域B和结构域F可以通过一个或多个二硫键连接，并且第三多肽和第四多肽的结构域B和结构域F可以通过一个或多个二硫键连接。第三多肽可以在铰链区通过一个或多个二硫键连接在一起。

[0233] 包含与轻链多肽连接的补体调节剂的融合蛋白构建体

[0234] 另外的示例性四价同二聚体融合蛋白构建体示于图9中，其包含两个多肽，每个多肽包含第一多肽和第二多肽，第一多肽包含结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域D；第二多肽包含结构域E、结构域F和结构域R，其中第一多肽从N端到C端以A-B-铰链结构域-C-D取向排列；第二多肽可以从N端到C端以E-F-R取向排列，包含结构域F和结构域R之间的连接(如图9中所示)，或以R-E-F取向排列，包含结构域E和结构域R之间的连接(如图10中所

示)。第一多肽和第二多肽的结构域B和结构域F可以通过一个或多个二硫键连接。两个第一多肽可以在铰链区经由一个或多个二硫键连接在一起。

[0235] 另外的示例性四价同二聚体融合蛋白构建体包含两个多肽,每个多肽包含第一多肽和第二多肽,第一多肽包含结构域A、结构域B、铰链区和结构域C;第二多肽包含结构域E、结构域F和结构域R,其中第一多肽从N端到C端以A-B-铰链结构域-C取向排列;第二多肽可以从N端到C端以E-F-R取向排列,包含结构域F和结构域R之间的连接,或以R-E-F取向排列,包含结构域E和结构域R之间的连接。第一多肽和第二多肽的结构域B和结构域F可以经由一个或多个二硫键连接。两个第一多肽可以在铰链区经由一个或多个二硫键连接在一起。

[0236] 另外的示例性四价同二聚体融合蛋白构建体包含两个多肽,每个多肽包含第一多肽和第二多肽,第一多肽包含结构域A、结构域B和铰链区;第二多肽包含结构域E、结构域F和结构域R,其中第一多肽从N端到C端以A-B-铰链区取向排列;第二多肽可以从N端到C端以E-F-R取向排列,包含结构域F和结构域R之间的连接,或以R-E-F取向排列,包含结构域E和结构域R之间的连接。第一多肽和第二多肽的结构域B和结构域F可以通过一个或多个二硫键连接。两个第一多肽可以在铰链区经由一个或多个二硫键连接在一起。

[0237] 提供了示例性的异二聚体构建体,其包含第一多肽、第二多肽、第三多肽和第四多肽,第一多肽包含结构域A、结构域B、铰链区、结构域C、结构域D;第二多肽包含结构域E、结构域F和结构域R;第三多肽包含结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域D;第四多肽包含结构域E和结构域F;其中第一多肽和第三多肽从N端到C端以A-B-铰链区-C-D取向排列;第二多肽从N端到C端以E-F-R取向排列,包含结构域F和结构域R之间的连接(如图12中所示),或以R-E-F取向排列,包含结构域E和结构域R之间的连接(如图11中所示);并且第四多肽从N端到C端以E-F取向排列。第一多肽和第二多肽的结构域B和结构域F可以通过一个或多个二硫键连接,并且第三多肽和第四多肽的结构域B和结构域F可以通过一个或多个二硫键连接。第一多肽和第三多肽可以在铰链区经由一个或多个二硫键连接在一起。

[0238] 提供了示例性的异二聚体构建体,其包含第一多肽、第二多肽、第三多肽和第四多肽,第一多肽包含结构域A、结构域B、铰链区和结构域C;第二多肽包含结构域E、结构域F和结构域R;第三多肽包含结构域A、结构域B、铰链区和结构域C;第四多肽包含结构域E和结构域F;其中第一多肽和第三多肽从N端到C端以A-B-铰链区-C取向排列;第二多肽从N端到C端以E-F-R取向排列,包含结构域F和结构域R之间的连接,或以R-E-F取向排列,包含结构域E和结构域R之间的连接;并且第四多肽从N端到C端以E-F取向排列。第一多肽和第二多肽的结构域B和结构域F可以通过一个或多个二硫键连接,并且第三多肽和第四多肽的结构域B和结构域F可以通过一个或多个二硫键连接。第一多肽和第三多肽可以在铰链区经由一个或多个二硫键连接在一起。

[0239] 提供了示例性的异二聚体构建体,其包含第一多肽、第二多肽、第三多肽和第四多肽,第一多肽包含结构域A、结构域B和铰链区;第二多肽包含结构域E、结构域F和结构域R;第三多肽包含结构域A、结构域B和铰链区;第四多肽包含结构域E和结构域F;其中第一多肽和第三多肽从N端到C端以A-B-铰链区取向排列;第二多肽从N端到C端以E-F-R取向排列,包含结构域F和结构域R之间的连接,或以R-E-F取向排列,包含结构域E和结构域R之间的连接;并且第四多肽从N端到C端以E-F取向排列。第一多肽和第二多肽的结构域B和结构域F可以通过一个或多个二硫键连接,并且第三多肽和第四多肽的结构域B和结构域F可以通过一

个或多个二硫键连接。第一多肽和第三多肽可以在铰链区经由一个或多个二硫键连接在一起。

[0240] 包含与抗体的恒定区连接的补体调节剂的融合蛋白构建体

[0241] 本文提供了图13中所示的示例性融合蛋白，其包含第一多肽、第二多肽和第三多肽；第一多肽包含结构域R、铰链区、结构域C和结构域D；第二多肽包含结构域A、结构域B、铰链区、结构域C和结构域D；第三多肽包含结构域E和结构域F，其中第一多肽可以从N端到C端以R-铰链区-C-D取向排列，包含结构域R和铰链区之间的连接；第二多肽从N端到C端以A-B-铰链区-C-D取向排列；第三多肽可以从N端到C端以E-F取向排列。第二多肽和第三多肽的结构域B和结构域F可以分别通过一个或多个二硫键连接。第一多肽和第二多肽可以在铰链区通过一个或多个二硫键连接在一起。在一些实例中，融合蛋白包含补体调节剂和恒定区之间的连接，其中补体调节剂可以是CR1(1-10)、CR1(1-17)、因子H、MCP、或DAF，其连接至免疫球蛋白分子(包含例如两个CH3结构域、两个CH2结构域和铰链区)的恒定区。

[0242] 示例性构建体

[0243] 融合蛋白构建体的某些实例可以包括但不限于图30中所示的构建体，其包含补体调节剂CR1(1-10)、CR1(1-17)和与C2抗体或其抗原结合片段的融合物，例如C2scFv-CR1 1-10、C2scFv-CR1 1-17、C2scFv-Crry、C2 IgG1重链-CR1 1-10、C2 IgG1重链-CR1 1-17、C2 IgG1重链(臼)-CR1 1-10[与含有杵的Fc结构域配对]、C2 IgG1重链(臼)-CR1 1-17[与含有杵的Fc结构域配对]、C2 IgG1重链(杵)[与含有臼的Fc结构域配对)]、C2 IgG1 Fab重链-Crry、C2 IgG1 Fab重链-CR1 1-10、C2 IgG1 Fab重链-CR1 1-17、CR1 1-10-IgG1 Fc(臼)[与含有杵的Fc结构域配对]、CR1 1-17-IgG1 Fc(臼)[与含有杵的Fc结构域配对]、CR1 1-10-C2 IgG1重链(臼)[与含有具有杵的Fc结构域的构建体配对]、CR1 1-17-C2 IgG1重链(臼)[与含有具有杵的Fc结构域的构建体配对]、CR1 1-10-C2 IgG1 Fab重链、CR1 1-17-C2 IgG1 Fab重链、CR1 1-10-C2κ轻链、CR1 1-17-C2κ轻链；图31中所示的构建体，包括补体调节因子H和与抗C3d抗体(3d29)或其抗原结合片段的融合物，例如3d29κ轻链、3d29 Fab重链鼠IgG1、3d29 Fab重链鼠IgG1-Crry、3d29 Fab重链鼠IgG1-CR1 1-10、3d29 Fab重链鼠IgG1-CR1 1-17、3d29 Fab重链鼠IgG1-fH 1-5、3d29重链鼠IgG1(杵)、3d29重链鼠IgG1(臼)-fH 1-5、3d29重链鼠IgG1-fH 1-5；图32中所示的构建体，包括与抗C3d抗体(3d8b)或其抗原结合片段的融合物、3d8b Fab重链鼠IgG1-Crry、3d8b Fab重链鼠IgG1-CR1 1-10、3d8b Fab重链鼠IgG1-fH 1-5、3d8b重链鼠IgG1、3d8bκ轻链-CR1 1-10、3d8bκ轻链-CR1 1-17、与3d8b重链鼠IgG1(臼)配对的3d8b重链鼠IgG1(杵)、3d8b重链鼠IgG1-CR1 1-10、3d8b重链鼠IgG1-CR1 1-17、与3d8b重链鼠IgG1(杵)配对的3d8b重链鼠IgG1(臼)-fH 1-5、3d8b重链鼠IgG1-fH 1-5、CR1 1-10-3d8b重链鼠IgG1、CR1 1-10-3d8bκ轻链、CR1 1-17-3d8bκ轻链、3d29重链鼠IgG1-CR1 1-10、3d29重链鼠IgG1-CR1 1-10+His标签、3d29重链鼠IgG1(杵)-CR1 1-10+His标签、3d29重链鼠IgG1(臼)、3d29重链鼠IgG1-CR1 1-17、3d29重链鼠IgG1-CR1 1-17+His标签、3d29重链鼠IgG1(杵)-CR1 1-17+His标签、3d29重链鼠IgG1(臼)、fH 1-5-3d8b重链鼠IgG1、3d8bκ轻链-fH 1-5和fH 1-5-3d8bκ轻链；CR1 1-10-鼠IgG1 Fc(杵)；3d8b重链鼠IgG1(臼)；3d8bκ轻链(鼠)；fH 1-5-鼠IgG1 Fc(杵)；3d8b Fab重链鼠IgG1-CR1 1-17；3d8b重链鼠IgG1(臼)-CR1 1-17；3d8b重链鼠IgG1(杵)；3d8b重链鼠IgG1-CR1 1-17；3d8b重链鼠IgG1；3d8bκ轻链-CR11-17；CR1 1-17-3d8b重链鼠IgG1；CR1 1-17-

3d8bκ轻链。SEQ ID No.103-149提供了示例性构建体的氨基酸序列，并且图30至图35提供了其示例性说明。

[0244] 表1提供了包含抗C3d抗体或其抗原结合片段的示例性构建体、以及包含抗C3d抗体或其抗原结合片段和补体调节剂或其生物活性片段的融合蛋白构建体的列表。提供了抗体重链和轻链的序列，包括缀合至抗C3d抗体的补体调节剂多肽或其生物活性片段的序列(例如，缀合至示例性抗C3d抗体的重链C端或N端的一个或多个补体调节剂；缀合至示例性抗C3d抗体的轻链C端或N端的一个或多个补体调节剂；缀合至抗C3d抗体的铰链区的一个或多个补体调节剂)。包含抗C3d抗体的融合蛋白构建体在一些情况下包含含有两条重链和两条轻链的抗C3d抗体；在一些情况下，包含抗C3d Fab片段，在一些情况下，包含抗C3d scFv。在一些情况下，构建体包含两个分子的第一多肽(在表中标识为HC1或HC1+补体调节剂和HC2或HC2+补体调节剂的两条重链)和两个分子的第二多肽(在表中标识为LC1或LC1+补体调节剂和LC2或LC2+补体调节剂的两条轻链)。

[0245] 表1：示例性蛋白构建体

[0246]

示例性融合构建体编号	第一多肽(重链序列1(HC1))/(HC1+补体调节剂)	第二多肽(轻链序列(LC1))/(LC1+补体调节剂)	第一多肽(重链序列(HC2))/(HC2+补体调节剂)	第二多肽(轻链序列(LC2))/(LC2+补体调节剂)
示例性融合构建体 35	SEQ ID No. 60	SEQ ID No. 59		
示例性融合构建体 36	SEQ ID No. 61	SEQ ID No. 59		
示例性融合构建体 37	SEQ ID No. 58，缀合至SEQ ID No. 72	SEQ ID No. 59		
示例性融合构建体 38	SEQ ID No. 65	SEQ ID No. 59	SEQ ID No. 64	SEQ ID No. 59
示例性融合构建体 39	SEQ ID No. 65	SEQ ID No. 59	SEQ ID No. 65	SEQ ID No. 59
示例性融合构建体 40	SEQ ID No. 243，缀合至SEQ ID No. 72	SEQ ID No. 59	SEQ ID No. 64	SEQ ID No. 59
示例性融合构建体 41	SEQ ID No. 64，缀合至SEQ ID No. 72	SEQ ID No. 59	SEQ ID No. 64，缀合至SEQ ID No. 72	SEQ ID No. 59
示例性融合构建体 42	SEQ ID No. 67	SEQ ID No. 68		
示例性融合构建体 43	SEQ ID No. 70	SEQ ID No. 68		
示例性融合构建体 44	SEQ ID No. 71	SEQ ID No. 68		
示例性融合构建体 45	SEQ ID No. 75	SEQ ID No. 68	SEQ ID No. 74	SEQ ID No. 68
示例性融合构建体 46	SEQ ID No. 76	SEQ ID No. 68	SEQ ID No. 76	SEQ ID No. 68

[0247]

示例性融合构建体 47	SEQ ID No. 82	SEQ ID No. 68	SEQ ID No. 74	SEQ ID No. 68
示例性融合构建体 48	SEQ ID No. 71	SEQ ID No. 68	SEQ ID No. 71	SEQ ID No. 68
示例性融合构建体 50	SEQ ID No. 78	SEQ ID No. 68	SEQ ID No. 78	SEQ ID No. 68
示例性融合构建体 51	SEQ ID No. 73	SEQ ID No. 79	SEQ ID No. 73	SEQ ID No. 79
示例性融合构建体 52	SEQ ID No. 73	SEQ ID No. 77	SEQ ID No. 73	SEQ ID No. 77
示例性融合构建体 59	SEQ ID No. 85	SEQ ID No. 68	SEQ ID No. 85	SEQ ID No. 68
示例性融合构建体 60	SEQ ID No. 73	SEQ ID No. 84	SEQ ID No. 73	SEQ ID No. 84
示例性融合构建体 61	SEQ ID No. 73	SEQ ID No. 86	SEQ ID No. 73	SEQ ID No. 86
示例性融合构建体 62	SEQ ID No. 132	SEQ ID No. 68		
示例性融合构建体 63	SEQ ID No. 133	SEQ ID No. 68		
示例性融合构建体 64	SEQ ID No. 134	SEQ ID No. 68	SEQ ID No. 134	SEQ ID No. 68
示例性融合构建体 65	SEQ ID No. 73	SEQ ID No. 135	SEQ ID No. 73	SEQ ID No. 135
示例性融合构建体 68	SEQ ID No. 80	SEQ ID No. 68	SEQ ID No. 81	SEQ ID No. 68
示例性融合构建体 69	SEQ ID No. 87	SEQ ID No. 68	SEQ ID No. 88	SEQ ID No. 68
示例性融合构建体 94	SEQ ID No. 282，经由 SEQ ID No. 138(接头)缀合至 SEQ ID No. 42	SEQ ID No. 279	SEQ ID No. 282，经由 SEQ ID No. 138(接头)缀合至 SEQ ID No. 42	SEQ ID No. 279
示例性融合构建体 95	SEQ ID No. 282	SEQ ID No. 279，经由 SEQ ID No. 138(接头)缀合至 SEQ ID No. 41	SEQ ID No. 282	SEQ ID No. 279，经由 SEQ ID No. 138(接头)缀合至 SEQ ID No.

[0248]

				41
示例性融合构建体 96	SEQ ID No. 282，经由 SEQ ID No. 138(接头)缀合至 SEQ ID No. 41	SEQ ID No. 279	SEQ ID No. 282，经由 SEQ ID No. 138(接头)缀合至 SEQ ID No. 41	SEQ ID No. 279
示例性融合构建体 97	SEQ ID No. 282，经由 SEQ ID No. 138(接头)缀合至 SEQ ID No. 72	SEQ ID No. 279	SEQ ID No. 282，经由 SEQ ID No. 138(接头)缀合至 SEQ ID No. 72	SEQ ID No. 279
示例性融合构建体 99	SEQ ID No. 284，经由 SEQ ID No. 138(接头)缀合至 SEQ ID No. 41	SEQ ID No. 279	SEQ ID No. 284，经由 SEQ ID No. 138(接头)缀合至 SEQ ID No. 41	SEQ ID No. 279
示例性融合构建体 100	SEQ ID No. 284，经由 SEQ ID No. 138(接头)缀合至 SEQ ID No. 42	SEQ ID No. 279	SEQ ID No. 284，经由 SEQ ID No. 138(接头)缀合至 SEQ ID No. 42	SEQ ID No. 279
示例性融合构建体 104	SEQ ID No. 284，经由 SEQ ID No. 138(接头)缀合至 SEQ ID No. 72	SEQ ID No. 279	SEQ ID No. 284	SEQ ID No. 279
示例性融合构建体 106	SEQ ID No. 284，经由 SEQ ID No. 138(接头)缀合至 SEQ ID No. 41	SEQ ID No. 279，经由 SEQ ID No. 138(接头)缀合至 SEQ ID No. 41	SEQ ID No. 284，经由 SEQ ID No. 138(接头)缀合至 SEQ ID No. 72	SEQ ID No. 279，经由 SEQ ID No. 138(接头)缀合至 SEQ ID No. 41
示例性融合构建体 107	SEQ ID No. 284，经由 SEQ	SEQ ID No. 279，经由 SEQ	SEQ ID No. 284，经由 SEQ	SEQ ID No. 279，经由 SEQ

[0249]

	ID No. 138(接头)缀合至 SEQ ID No. 42	ID No. 138(接头)缀合至 SEQ ID No. 42	ID No. 138(接头)缀合至 SEQ ID No. 42	ID No. 138(接头)缀合至 SEQ ID No. 42
示例性融合构建体 116	SEQ ID No. 69	SEQ ID No. 68	SEQ ID No. 69	SEQ ID No. 68
示例性融合构建体 118	SEQ ID No. 73，经由 SEQ ID No. 138(接头)缀合至 SEQ ID No. 291	SEQ ID No. 68	SEQ ID No. 73，经由 SEQ ID No. 138(接头)缀合至 SEQ ID No. 291	SEQ ID No. 68
示例性融合构建体 129	SEQ ID No. 286，经由 SEQ ID No. 138(接头)缀合至 SEQ ID No. 42	SEQ ID No. 279	SEQ ID No. 286，经由 SEQ ID No. 138(接头)缀合至 SEQ ID No. 42	SEQ ID No. 279
示例性融合构建体 133	SEQ ID No. 286，经由 SEQ ID No. 138(接头)缀合至 SEQ ID No. 41	SEQ ID No. 279	SEQ ID No. 286，经由 SEQ ID No. 138(接头)缀合至 SEQ ID No. 41	SEQ ID No. 279
示例性融合构建体 135	SEQ ID No. 286，经由 SEQ ID No. 138(接头)缀合至 SEQ ID No. 72	SEQ ID No. 279	SEQ ID No. 286，经由 SEQ ID No. 138(接头)与 SEQ ID No.72 缀合	SEQ ID No. 279
示例性融合构建体 138	SEQ ID No. 282，经由 SEQ ID No. 164(接头)缀合至 SEQ ID No. 41	SEQ ID No. 279	SEQ ID No. 282，经由 SEQ ID No. 164(接头)缀合至 SEQ ID No. 41	SEQ ID No. 279
示例性融合构建体 139	SEQ ID No. 282，经由 SEQ	SEQ ID No. 279	SEQ ID No. 282，经由 SEQ	SEQ ID No. 279

[0250]

	ID No. 241(接头)缀合至 SEQ ID No. 41		ID No. 241(接头)缀合至 SEQ ID No. 41	
示例性融合构建体 140	SEQ ID No. 282，经由 SEQ ID No. 164(接头)缀合至 SEQ ID No. 42	SEQ ID No. 279	SEQ ID No. 282，经由 SEQ ID No. 164(接头)缀合至 SEQ ID No. 42	SEQ ID No. 279
示例性融合构建体 141	SEQ ID No. 282，经由 SEQ ID No. 241(接头)缀合至 SEQ ID No. 42	SEQ ID No. 279	SEQ ID No. 282，经由 SEQ ID No. 241(接头)缀合至 SEQ ID No. 42	SEQ ID No. 279
示例性融合构建体 142	SEQ ID No. 282，经由 SEQ ID No. 164(接头)缀合至 SEQ ID No. 72	SEQ ID No. 279	SEQ ID No. 282，经由 SEQ ID No. 164(接头)缀合至 SEQ ID No. 72	SEQ ID No. 279
示例性融合构建体 143	SEQ ID No. 282，经由 SEQ ID No. 241(接头)缀合至 SEQ ID No. 72	SEQ ID No. 279	SEQ ID No. 282，经由 SEQ ID No. 241(接头)缀合至 SEQ ID No. 72	SEQ ID No. 279
示例性融合构建体 146	SEQ ID No. 285，经由 SEQ ID No. 138(接头)缀合至 SEQ ID No. 72	SEQ ID No. 279	SEQ ID No. 285，经由 SEQ ID No. 138(接头)缀合至 SEQ ID No. 72	SEQ ID No. 279

[0251] 融合蛋白构建体中的可变结构域和CDR序列

[0252] 在本文描述的任何融合蛋白构建体中，第一多肽可包含(i)具有SEQ ID NO:11、12和13的氨基酸序列的三个重链CDR，或(ii)具有差异在于在SEQ ID NO:11、12或13中一个或多个内的一个、两个或三个保守氨基酸取代的氨基酸序列的三个重链CDR；并且第二多肽可包含(i)具有SEQ ID NO:14、15和16的氨基酸序列的三个轻链CDR或(ii)具有差异在于在SEQ ID NO:14、15或16中一个或多个内的一个、两个或三个保守氨基酸取代的氨基酸序列的三个轻链CDR。在一些实施方案中，在一个或多个CDR内存在单个保守氨基酸取代。在其他

实施方案中,在CDR内存在一个、两个、三个或四个另外的组氨酸取代。

[0253] 在一些实施方案中,融合蛋白构建体具有包含SEQ ID NO:11、12和13的三个重链CDR的第一多肽(在重链CDR1内具有单个保守氨基酸取代),以及包含SEQ ID NO:14、15和16的三个轻链CDR的第二多肽。在一些实施方案中,融合蛋白构建体具有包含SEQ ID NO:11、12和13的三个重链CDR的第一多肽(在重链CDR2内具有单个保守氨基酸取代),以及包含SEQ ID NO:14、15和16的三个轻链CDR的第二多肽。在一些实施方案中,融合蛋白构建体具有包含SEQ ID NO:11、12和13的三个重链CDR的第一多肽(在重链CDR3内具有单个保守氨基酸取代),以及包含SEQ ID NO:14、15和16的三个轻链CDR的第二多肽。

[0254] 在本文描述的任何融合蛋白构建体中,第一多肽可包含(i)具有SEQ ID No:17、18和19的氨基酸序列的三个重链CDR,或(ii)具有差异在于在SEQ ID NO:17、18或19中一个或多个内的一个、两个或三个保守氨基酸取代的氨基酸序列的三个重链CDR;并且第二多肽可包含(i)具有SEQ ID NO:20、21和22的氨基酸序列的三个轻链CDR或(ii)具有差异在于在SEQ ID No:20、21或22中一个或多个内的一个、两个或三个保守氨基酸取代的氨基酸序列的三个轻链CDR。在一些实施方案中,在一个或多个CDR内存在单个保守氨基酸取代。在其他实施方案中,在CDR内存在一个、两个、三个或四个另外的组氨酸取代。

[0255] 在一些实施方案中,融合蛋白构建体具有包含SEQ ID NO:17、18和19的三个重链CDR的第一多肽(在重链CDR1内具有单个保守氨基酸取代),以及包含SEQ ID NO:20、21和22的三个轻链CDR的第二多肽。在一些实施方案中,融合蛋白构建体具有包含SEQ ID NO:17、18和19的三个重链CDR的第一多肽(在重链CDR2内具有单个保守氨基酸取代),以及包含SEQ ID NO:20、21和22的三个轻链CDR的第二多肽。在一些实施方案中,融合蛋白构建体具有包含SEQ ID NO:17、18和19的三个重链CDR的第一多肽(在重链CDR3内具有单个保守氨基酸取代),以及包含SEQ ID NO:20、21和22的三个轻链CDR的第二多肽。

[0256] 在本文描述的任何融合蛋白构建体中,第一多肽可包含(i)具有SEQ ID NO:23、24和25的氨基酸序列的三个重链CDR,或(ii)具有差异在于在SEQ ID NO:23、24和25中一个或多个内的一个、两个或三个保守氨基酸取代的氨基酸序列的三个重链CDR;并且第二多肽可包含(i)具有SEQ ID No:26、27和28的氨基酸序列的三个轻链CDR或(ii)具有差异在于在SEQ ID No:26、27和28中一个或多个内的一个、两个或三个保守氨基酸取代的氨基酸序列的三个轻链CDR。在一些实施方案中,在一个或多个CDR内存在单个保守氨基酸取代。在其他实施方案中,在CDR内存在一个、两个、三个或四个另外的组氨酸取代。

[0257] 在一些实施方案中,融合蛋白构建体具有包含SEQ ID NO:23、24和25的三个重链CDR的第一多肽(在重链CDR1内具有单个保守氨基酸取代),以及包含SEQ ID NO:26、27和28的三个轻链CDR的第二多肽。在一些实施方案中,融合蛋白构建体具有包含SEQ ID NO:23、24和25的三个重链CDR的第一多肽(在重链CDR2内具有单个保守氨基酸取代),以及包含SEQ ID NO:26、27和28的三个轻链CDR的第二多肽。在一些实施方案中,融合蛋白构建体具有包含SEQ ID NO:23、24和25的三个重链CDR的第一多肽(在重链CDR3内具有单个保守氨基酸取代),以及包含SEQ ID NO:26、27和28的三个轻链CDR的第二多肽。

[0258] 在本文描述的任何融合蛋白构建体中,第一多肽可包含(i)具有SEQ ID NO:29、30和31的氨基酸序列的三个重链CDR,或(ii)具有差异在于在SEQ ID NO:29、30和31中一个或多个内的一个、两个或三个保守氨基酸取代的氨基酸序列的三个重链CDR;并且第二多肽可

包含(i)具有SEQ ID NO:32、33和34的氨基酸序列的三个轻链CDR或(ii)具有差异在于在SEQ ID NO:32、33和34中一个或多个内的一个、两个或三个保守氨基酸取代的氨基酸序列的三个轻链CDR。在一些实施方案中,在一个或多个CDR内存在单个保守氨基酸取代。在其他实施方案中,在CDR内存在一个、两个、三个或四个另外的组氨酸取代。

[0259] 在一些实施方案中,融合蛋白构建体具有包含SEQ ID NO:29、30和31的三个重链CDR的第一多肽(在重链CDR1内具有单个保守氨基酸取代),以及包含SEQ ID NO:32、33和34的三个轻链CDR的第二多肽。在一些实施方案中,融合蛋白构建体具有包含SEQ ID NO:29、30和31的三个重链CDR的第一多肽(在重链CDR2内具有单个保守氨基酸取代),以及包含SEQ ID NO:32、33和34的三个轻链CDR的第二多肽。在一些实施方案中,融合蛋白构建体具有包含SEQ ID NO:29、30和31的三个重链CDR的第一多肽(在重链CDR3内具有单个保守氨基酸取代),以及包含SEQ ID NO:32、33和34的三个轻链CDR的第二多肽。

[0260] 在本文描述的任何融合蛋白构建体中,第一多肽可包含(i)具有SEQ ID NO:29、259和31的氨基酸序列的三个重链CDR,或(ii)具有差异在于在SEQ ID NO:29、259和31中一个或多个内的一个、两个或三个保守氨基酸取代的氨基酸序列的三个重链CDR;并且第二多肽可包含(i)具有SEQ ID NO:32、33和34的氨基酸序列的三个轻链CDR或(ii)具有差异在于在SEQ ID NO:32、33和34中一个或多个内的一个、两个或三个保守氨基酸取代的氨基酸序列的三个轻链CDR。在一些实施方案中,在一个或多个CDR内存在单个保守氨基酸取代。在其他实施方案中,在CDR内存在一个、两个、三个或四个另外的组氨酸取代。

[0261] 在一些实施方案中,融合蛋白构建体具有包含SEQ ID NO:29、259和31的三个重链CDR的第一多肽(在重链CDR1内具有单个保守氨基酸取代),以及包含SEQ ID NO:32、33和34的三个轻链CDR的第二多肽。在一些实施方案中,融合蛋白构建体具有包含SEQ ID NO:29、259和31的三个重链CDR的第一多肽(在重链CDR2内具有单个保守氨基酸取代),以及包含SEQ ID NO:32、33和34的三个轻链CDR的第二多肽。在一些实施方案中,融合蛋白构建体具有包含SEQ ID NO:29、259和31的三个重链CDR的第一多肽(在重链CDR3内具有单个保守氨基酸取代),以及包含SEQ ID NO:32、33和34的三个轻链CDR的第二多肽。

[0262] 在本文描述的任何融合蛋白构建体中,第一多肽可包含(i)具有SEQ ID NO:29、260和31的氨基酸序列的三个重链CDR,或(ii)具有差异在于在SEQ ID NO:29、260和31中一个或多个内的一个、两个或三个保守氨基酸取代的氨基酸序列的三个重链CDR;并且第二多肽可包含(i)具有SEQ ID NO:32、33和34的氨基酸序列的三个轻链CDR或(ii)具有差异在于在SEQ ID NO:32、33和34中一个或多个内的一个、两个或三个保守氨基酸取代的氨基酸序列的三个轻链CDR。在一些实施方案中,在一个或多个CDR内存在单个保守氨基酸取代。在其他实施方案中,在CDR内存在一个、两个、三个或四个另外的组氨酸取代。

[0263] 在一些实施方案中,融合蛋白构建体具有包含SEQ ID NO:29、260和31的三个重链CDR的第一多肽(在重链CDR1内具有单个保守氨基酸取代),以及包含SEQ ID NO:32、33和34的三个轻链CDR的第二多肽。在一些实施方案中,融合蛋白构建体具有包含SEQ ID NO:29、260和31的三个重链CDR的第一多肽(在重链CDR2内具有单个保守氨基酸取代),以及包含SEQ ID NO:32、33和34的三个轻链CDR的第二多肽。在一些实施方案中,融合蛋白构建体具有包含SEQ ID NO:29、260和31的三个重链CDR的第一多肽(在重链CDR3内具有单个保守氨基酸取代),以及包含SEQ ID NO:32、33和34的三个轻链CDR的第二多肽。

[0264] 在本文描述的任何融合蛋白构建体中，第一多肽可包含(i)具有SEQ ID NO:35、36和37的氨基酸序列的三个重链CDR，或(ii)具有差异在于在SEQ ID NO:35、36和37中一个或多个内的一个、两个或三个保守氨基酸取代的氨基酸序列的三个重链CDR；并且第二多肽可包含(i)具有SEQ ID NO:38、39和40的氨基酸序列的三个轻链CDR或(ii)具有差异在于在SEQ ID NO:38、39和40中一个或多个内的一个、两个或三个保守氨基酸取代的氨基酸序列的三个轻链CDR。在一些实施方案中，在一个或多个CDR内存在单个保守氨基酸取代。在其他实施方案中，在CDR内存在一个、两个、三个或四个另外的组氨酸取代。

[0265] 在一些实施方案中，融合蛋白构建体具有包含SEQ ID NO:35、36和37的三个重链CDR的第一多肽(在重链CDR1内具有单个保守氨基酸取代)，以及包含SEQ ID NO:38、39和40的三个轻链CDR的第二多肽。在一些实施方案中，融合蛋白构建体具有包含SEQ ID NO:35、36和37的三个重链CDR的第一多肽(在重链CDR2内具有单个保守氨基酸取代)，以及包含SEQ ID NO:38、39和40的三个轻链CDR的第二多肽。在一些实施方案中，融合蛋白构建体具有包含SEQ ID NO:35、36和37的三个重链CDR的第一多肽(在重链CDR3内具有单个保守氨基酸取代)，以及包含SEQ ID NO:38、39和40的三个轻链CDR的第二多肽。

[0266] 在本文描述的任何融合蛋白构建体中，第一多肽可包含(i)具有SEQ ID NO:147、148和149的氨基酸序列的三个重链CDR，或(ii)具有差异在于在SEQ ID NO:150、151和152中一个或多个内的一个、两个或三个保守氨基酸取代的氨基酸序列的三个重链CDR；并且第二多肽可包含(i)具有SEQ ID NO:147、148和149的氨基酸序列的三个轻链CDR或(ii)具有差异在于在SEQ ID NO:150、151和152中一个或多个内的一个、两个或三个保守氨基酸取代的氨基酸序列的三个轻链CDR。在一些实施方案中，在一个或多个CDR内存在单个保守氨基酸取代。在其他实施方案中，在CDR内存在一个、两个、三个或四个另外的组氨酸取代。

[0267] 在一些实施方案中，融合蛋白构建体具有包含SEQ ID NO:147、148和149的三个重链CDR的第一多肽(在重链CDR1内具有单个保守氨基酸取代)，以及包含SEQ ID NO:150、151和152的三个轻链CDR的第二多肽。在一些实施方案中，融合蛋白构建体具有包含SEQ ID NO:147、148和149的三个重链CDR的第一多肽(在重链CDR2内具有单个保守氨基酸取代)，以及包含SEQ ID NO:150、151和152的三个轻链CDR的第二多肽。在一些实施方案中，融合蛋白构建体具有包含SEQ ID NO:147、148和149的三个重链CDR的第一多肽(在重链CDR3内具有单个保守氨基酸取代)，以及包含SEQ ID NO:150、151和152的三个轻链CDR的第二多肽。

[0268] 在本文描述的任何融合蛋白构建体中，第一多肽可包含(i)具有SEQ ID No:188、199和190的氨基酸序列的三个重链CDR，或(ii)具有差异在于在SEQ ID NO:188、189和190中一个或多个内的一个、两个或三个保守氨基酸取代的氨基酸序列的三个重链CDR；并且第二多肽可包含(i)具有SEQ ID No.191、192和193的氨基酸序列的三个轻链CDR或(ii)具有差异在于在SEQ ID No.191、192和193中一个或多个内的一个、两个或三个保守氨基酸取代的氨基酸序列的三个轻链CDR。在一些实施方案中，在一个或多个CDR内存在单个保守氨基酸取代。在其他实施方案中，在CDR内有一个、两个、三个或四个另外的组氨酸取代(原始残基被组氨酸取代)。

[0269] 在本文描述的任何融合蛋白构建体中，第一多肽可包含(i)具有SEQ ID NO:196、197和198的氨基酸序列的三个重链CDR，或(ii)具有差异在于在SEQ ID NO:196、197和198中一个或多个内的一个、两个或三个保守氨基酸取代的氨基酸序列的三个重链CDR；并且第

二多肽可包含(i)具有SEQ ID No:199、200和201的氨基酸序列的三个轻链CDR或(ii)具有差异在于在SEQ ID NO:199、200和201中一个或多个内的一个、两个或三个保守氨基酸取代的氨基酸序列的三个轻链CDR。在一些实施方案中,在一个或多个CDR内存在单个保守氨基酸取代。在其他实施方案中,在CDR内存在一个、两个、三个或四个另外的组氨酸取代。

[0270] 在本文描述的任何融合蛋白构建体中,第一多肽可包含(i)具有SEQ ID NO:204或343、205和206的氨基酸序列的三个重链CDR,或(ii)具有差异在于在SEQ ID NO:204或343、205和206中一个或多个内的一个、两个或三个保守氨基酸取代的氨基酸序列的三个重链CDR;并且第二多肽可包含(i)具有SEQ ID NO:207、208和209的氨基酸序列的三个轻链CDR或(ii)具有差异在于在SEQ ID NO:207、208和209中一个或多个内的一个、两个或三个保守氨基酸取代的氨基酸序列的三个轻链CDR。在一些实施方案中,在一个或多个CDR内存在单个保守氨基酸取代。在其他实施方案中,在CDR内存在一个、两个、三个或四个另外的组氨酸取代。

[0271] 在本文描述的任何融合蛋白构建体中,第一多肽可包含(i)具有SEQ ID NO:212、213和214的氨基酸序列的三个重链CDR,或(ii)具有差异在于在SEQ ID NO:212、213和214中一个或多个内的一个、两个或三个保守氨基酸取代的氨基酸序列的三个重链CDR;并且第二多肽可包含(i)具有SEQ ID NO:215、216和217的氨基酸序列的三个轻链CDR或(ii)具有差异在于在SEQ ID No.215、216和217中一个或多个内的一个、两个或三个保守氨基酸取代的氨基酸序列的三个轻链CDR。在一些实施方案中,在一个或多个CDR内存在单个保守氨基酸取代。在其他实施方案中,在CDR内存在一个、两个、三个或四个另外的组氨酸取代。

[0272] 在本文描述的任何融合蛋白构建体中,第一多肽可包含(i)具有SEQ ID NO:220、221和222的氨基酸序列的三个重链CDR,或(ii)具有差异在于在SEQ ID NO:220、221和222中一个或多个内的一个、两个或三个保守氨基酸取代的氨基酸序列的三个重链CDR;并且第二多肽可包含(i)具有SEQ ID NO:223、224和225的氨基酸序列的三个轻链CDR或(ii)具有差异在于在SEQ ID NO:223、224和225中一个或多个内的一个、两个或三个保守氨基酸取代的氨基酸序列的三个轻链CDR。在一些实施方案中,在一个或多个CDR内存在单个保守氨基酸取代。在其他实施方案中,在CDR内存在一个、两个、三个或四个另外的组氨酸取代。

[0273] 在本文描述的任何融合蛋白构建体中,第一多肽可包含(i)具有SEQ ID NO:228、229和230的氨基酸序列的三个重链CDR,或(ii)具有差异在于在SEQ ID NO:228、229和230中一个或多个内的一个、两个或三个保守氨基酸取代的氨基酸序列的三个重链CDR;并且第二多肽可包含(i)具有SEQ ID NO:231、232和233的氨基酸序列的三个轻链CDR或(ii)具有差异在于在SEQ ID NO:231、232和233中一个或多个内的一个、两个或三个保守氨基酸取代的氨基酸序列的三个轻链CDR。在一些实施方案中,在一个或多个CDR内存在单个保守氨基酸取代。在其他实施方案中,在CDR内存在一个、两个、三个或四个另外的组氨酸取代。

[0274] 在本文描述的任何融合蛋白构建体中,第一多肽可包含(i)包含以下中至少一个的氨基酸序列的重链可变区:SEQ ID No:194、202、210、218、226、234、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、261、262、263、264、265、270、271、272、273和274;和(ii)包含以下中至少一个的氨基酸序列的轻链可变区:SEQ ID No:195、203、211、219、227、235、256、257、258、266、267、268、269、275、276、277和278,或(i)包含差异在于在以下中至少一个内的一个或多个保守氨基酸取代的氨基酸序列的重链可变区:SEQ ID No:194、202、210、218、

226、234、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、261、262、263、264、265、270、271、272、273和274;和(ii)包含差异在于在以下中至少一个内的一个或多个保守氨基酸取代的氨基酸序列的轻链可变区:SEQ ID No:195、203、211、219、227、235、256、257、258、266、267、268、269、275、276、277和278。

[0275] 在本文描述的任何融合蛋白构建体中,第一多肽可包含(i)包含以下中至少一个的氨基酸序列的人源化重链可变区:SEQ ID No:246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、261、262、263、264、265、270、271、272、273和274;和(ii)包含以下中至少一个的氨基酸序列的人源化轻链可变区:SEQ ID No:256、257、258、266、267、268、269、275、276、277和278,或(i)包含差异在于在以下中至少一个内的一个或多个保守氨基酸取代的氨基酸序列的人源化重链可变区:SEQ ID No:246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、261、262、263、264、265、270、271、272、273和274;和(ii)包含差异在于在以下中至少一个内的一个或多个保守氨基酸取代的氨基酸序列的人源化轻链可变区:SEQ ID No:256、257、258、266、267、268、269、275、276、277和278。

[0276] 在本文描述的任何融合蛋白构建体中,第一多肽可包含(i)包含以下中至少一个的氨基酸序列的人源化重链可变区:SEQ ID No:246、247、248、249、250、251、252、253、254和255;和(ii)包含以下中至少一个的氨基酸序列的轻链可变区:SEQ ID No:256、257和258,或(i)包含差异在于在以下中至少一个内的一个或多个保守氨基酸取代的氨基酸序列的人源化重链可变区:SEQ ID No:246、247、248、249、250、251、252、253、254和255;和(ii)包含差异在于在以下中至少一个内的一个或多个保守氨基酸取代的氨基酸序列的人源化轻链可变区:SEQ ID No:256、257和258。

[0277] 在本文描述的任何融合蛋白构建体中,第一多肽可包含(i)包含SEQ ID No:254的氨基酸序列的人源化重链可变区;和(ii)包含SEQ ID No:258的氨基酸序列的轻链可变区,或(i)包含差异在于在SEQ ID No:254内的一个或多个保守氨基酸取代的氨基酸序列的人源化重链可变区;和(ii)包含差异在于在SEQ ID No:258内的一个或多个保守氨基酸取代的氨基酸序列的人源化轻链可变区。

[0278] 在本文描述的任何融合蛋白构建体中,第一多肽可包含(i)包含SEQ ID No:251的氨基酸序列的人源化重链可变区;和(ii)包含SEQ ID No:258的氨基酸序列的轻链可变区,或(i)包含差异在于在SEQ ID No:251内的一个或多个保守氨基酸取代的氨基酸序列的人源化重链可变区;和(ii)包含差异在于在SEQ ID No:258内的一个或多个保守氨基酸取代的氨基酸序列的人源化轻链可变区。

[0279] 在本文描述的任何融合蛋白构建体中,第一多肽可包含(i)包含以下中至少一个的氨基酸序列的人源化重链可变区:SEQ ID No:261、262、263、264和265;和(ii)包含以下中至少一个的氨基酸序列的轻链可变区:SEQ ID No:266、267、268和269,或(i)包含差异在于在以下中至少一个内的一个或多个保守氨基酸取代的氨基酸序列的人源化重链可变区:SEQ ID No:261、262、263、264和265;和(ii)包含差异在于在以下中至少一个内的一个或多个保守氨基酸取代的氨基酸序列的人源化轻链可变区:SEQ ID No:266、267、268和269。

[0280] 在本文描述的任何融合蛋白构建体中,第一多肽可包含(i)包含SEQ ID No:264的氨基酸序列的人源化重链可变区;和(ii)包含SEQ ID No:269的氨基酸序列的轻链可变区,或(i)包含差异在于在SEQ ID No:264内的一个或多个保守氨基酸取代的氨基酸序列的人

源化重链可变区;和(ii)包含差异在于在SEQ ID No:269内的一个或多个保守氨基酸取代的氨基酸序列的人源化轻链可变区。

[0281] 在本文描述的任何融合蛋白构建体中,第一多肽可包含(i)包含SEQ ID No:264的氨基酸序列的人源化重链可变区;和(ii)包含SEQ ID No:268的氨基酸序列的轻链可变区,或(i)包含差异在于在SEQ ID No:264内的一个或多个保守氨基酸取代的氨基酸序列的人源化重链可变区;和(ii)包含差异在于在SEQ ID No:268内的一个或多个保守氨基酸取代的氨基酸序列的人源化轻链可变区。

[0282] 在本文描述的任何融合蛋白构建体中,第一多肽可包含(i)包含SEQ ID No:263的氨基酸序列的人源化重链可变区;和(ii)包含SEQ ID No:269的氨基酸序列的轻链可变区,或(i)包含差异在于在SEQ ID No:263内的一个或多个保守氨基酸取代的氨基酸序列的人源化重链可变区;和(ii)包含差异在于在SEQ ID No:269内的一个或多个保守氨基酸取代的氨基酸序列的人源化轻链可变区。

[0283] 在本文描述的任何融合蛋白构建体中,第一多肽可包含(i)包含以下中至少一个的氨基酸序列的人源化重链序列:SEQ ID No:280、281、282、237、283、284、285和286;和(ii)包含SEQ ID No.279的氨基酸序列的轻链序列,或(i)包含差异在于在以下中至少一个内的一个或多个保守氨基酸取代的氨基酸序列的人源化重链序列:SEQ ID No:280、281、282、237、283、284、285和286;和(ii)包含差异在于在SEQ ID No.279内的一个或多个保守氨基酸取代的氨基酸序列的人源化轻链序列。

[0284] 在一些实施方案中,本文描述的融合蛋白构建体包含:包含以下中至少一个的氨基酸序列的人源化重链序列:SEQ ID No:280、281、282、283、284、285和286,或包含差异在于在以下中至少一个内的一个或多个保守氨基酸取代的氨基酸序列的人源化重链序列:SEQ ID No:280、281、282、237,283,284,285和286。在一些实施方案中,本文描述的融合蛋白构建体包含:包含SEQ ID No.279的氨基酸序列的人源化轻链序列,或包含差异在于在SEQ ID No.279内的一个或多个保守氨基酸取代的氨基酸序列的人源化轻链序列。

[0285] 在本文描述的任何融合蛋白构建体中,第一多肽可包含(i)包含以下中至少一个的氨基酸序列的鼠重链序列:SEQ ID No.73、288、244、290和342;和(ii)包含以下中至少一个的氨基酸序列的鼠轻链序列:SEQ ID No.68、287、59和289,或(i)包含差异在于在以下中至少一个内的一个或多个保守氨基酸取代的氨基酸序列的鼠重链序列:SEQ ID No.73、288、244、290和342;和(ii)包含差异在于在以下中至少一个内的一个或多个保守氨基酸取代的氨基酸序列的鼠轻链序列:SEQ ID No.68、287、59和289。

[0286] 在一些实施方案中,本文描述的融合蛋白构建体包含:包含以下中至少一个的氨基酸序列的鼠重链序列:SEQ ID No.73、288、244、290和342,或包含差异在于在以下中至少一个内的一个或多个保守氨基酸取代的氨基酸序列的鼠重链序列:SEQ ID No.73、288、244、290和342。在一些实施方案中,本文描述的融合蛋白构建体包含:包含以下中至少一个的氨基酸序列的鼠轻链序列:SEQ ID No.68、287、59和289,或包含差异在于在以下中至少一个内的一个或多个保守氨基酸取代的氨基酸序列的鼠轻链序列:SEQ ID No.68、287、59和289。

[0287] 保守氨基酸取代是将给定氨基酸改变为具有相似生化特性(例如电荷、疏水性、大小)的不同氨基酸的取代。例如,以下类别中的任何一种氨基酸均被视为保守氨基酸取代:

极性(亲水性)中性氨基酸:丝氨酸(Ser)、苏氨酸(Thr)、半胱氨酸(Cys)、组氨酸(His)、天冬酰胺(Asn)、谷氨酰胺(Gln)和酪氨酸(Tyr);极性带负电荷的氨基酸:天冬氨酸(Asp)、谷氨酸(Glu);极性带正电荷的氨基酸:组氨酸(His)、赖氨酸(Lys)、精氨酸(Arg);疏水性氨基酸:甘氨酸(Gly)、丙氨酸(Ala)、缬氨酸(Val)、亮氨酸(Leu)、异亮氨酸(Ile)、脯氨酸(Pro)、苯丙氨酸(Phe)、甲硫氨酸(Met)和色氨酸(Trp);具有脂肪族侧链的疏水氨基酸:丙氨酸(Ala)、缬氨酸(Val)、亮氨酸(Leu)、异亮氨酸(Ile);具有芳香族侧链的疏水性氨基酸:苯丙氨酸(Phe)、色氨酸(Trp);较小的氨基酸:丙氨酸(Ala)、半胱氨酸(Cys)、甘氨酸(Gly)、脯氨酸(Pro)、丝氨酸(Ser)和苏氨酸(Thr)。

[0288] 靶向部分和补体调节剂的缀合

[0289] 靶向部分和补体调节剂之间的连接可以包括通过以下方式的缀合:(1)两个蛋白质序列的直接融合;或(2)用中间接头/接头序列/间隔子/系链序列融合。如本文所用,术语“接头”、“接头序列”、“间隔子”或“系链序列”可以指连接两个分子并通常用于将这两个分子置于优选构型的分子或分子组(例如单体或聚合物)。可以使用多种策略将分子共价连接在一起。这些策略包括但不限于蛋白质或蛋白质结构域的N端和C端之间的多肽连接、通过二硫键的连接、以及通过化学交联剂的连接。一方面,接头是通过重组技术或肽合成产生的肽键。

[0290] 在一些实例中,补体调节剂和靶向部分可以通过接头肽,例如可以直接连接靶向部分和补体调节剂的接头肽缀合。接头肽可包含提供柔性的氨基酸残基。因此,接头肽可包含以下氨基酸残基:甘氨酸、丝氨酸、丙氨酸或苏氨酸。接头肽的长度应足以连接两个分子,以使它们相对于彼此呈现正确的构象,从而保留所需的活性。为此目的的合适长度可以包括至少一个至约100个氨基酸残基或更长。接头的长度可以是约1至30个氨基酸。接头的长度可以是约1至20个氨基酸。接头肽可以作为两个蛋白质部分之间的间隔子包括在内。接头肽可促进组分蛋白质部分的适当蛋白质折叠、稳定性、表达和生物活性。长的柔性接头肽可以由甘氨酸、丝氨酸或苏氨酸构成,多个甘氨酸残基提供了高度柔性的构象。丝氨酸或苏氨酸残基提供极性表面积,以限制肽内或与组分融合蛋白部分的疏水相互作用。选择用于包含在接头肽中的氨基酸残基可以表现出不会显著干扰多肽活性的特性。因此,接头肽可以不显示出与多肽活性不一致的电荷,或不干扰内部折叠,或不与靶向部分或补体调节剂中的氨基酸残基形成键或发生其他相互作用,而这些将严重阻碍部分与它们的靶标的结合。可以用作接头的序列的非限制性实例可以包括长度为约2至约15个氨基酸的短肽。在本公开中可以用作接头的肽序列是$(Gly\text{-}Ser)_n$,其中n=0,1、2、3、4、5、6、7、或8(SEQ ID NO:292);$(GlyGlyGlySer)_n$,其中n=1、2、3、或4(SEQ ID NO:293);$(GlySerSerGly)_n$,其中n=1、2、3、或4(SEQ ID NO:294)。在一些融合蛋白构建体中,接头序列是(GlyGlyGlyGlySerGlyGlyGlyGlySer)(SEQ ID NO:138)。在一些情况下,可以使用甘氨酸-丙氨酸聚合物、丙氨酸-丝氨酸聚合物和其他柔性接头,例如用于钾通道振摇的系链阻断剂,包括一组通过不同长度的聚-甘氨酸系链连接至马来酰亚胺的季铵盐(QA),参见例如T.J.Morin和W.R.Kobertz Tethering Chemistry and K+Channels J.Biol.Chem.283(37):25105-25109(2008),以及多种其他柔性接头。可以使用甘氨酸-丝氨酸聚合物,因为这两种氨基酸都是相对非结构化的,因此可以作为组分之间的中性系链。其次,丝氨酸是亲水的,因此能够溶解可能是球状甘氨酸链的物质。在一些情况下,接头可包含SEQ ID NO:

171-193中任一项所示的序列，其中，在一些实例中，n可为至少4；在一些实例中，n可以在1至8之间、在1至5之间。例如，在SEQ ID NO:161中，n可以为至少4；在SEQ ID NO:164中，n＝1-8；在SEQ ID NO:165中，n＝1-5；在SEQ ID NO:166中，n＝1-5。在SEQ ID NO:168中，X可以是A(丙氨酸)、K(赖氨酸)或E(谷氨酸)，并且n＝5-17。在一些情况下，SEQ ID No.:161、164、165、166、168、170、171、174和179中的n的范围可以是1至17、1至8、1至5、至少4或5至17。

[0291] 合适的接头也可以通过筛选已知三维结构的数据库中可以桥接两条多肽链之间的间隙的天然存在的基序来鉴定，例如源自天然存在的多结构域蛋白质的接头。在一些实例中，当在人患者中施用时，接头不是免疫原性的。因此，可以选择接头以使它们具有低免疫原性或被认为具有低免疫原性。例如，可以选择天然存在于人中的接头。在一些实例中，接头可具有抗体的铰链区的序列，即连接抗体的Fab和Fc区的序列；可选地，接头可具有包含部分铰链区的序列，或与抗体的铰链区基本相似的序列。获得合适的接头的另一种方式是通过随机诱变优化简单接头，例如$(Gly4Ser)_n$(SEQ ID NO:295)。可选地，一旦定义了合适的多肽接头，就可以产生额外的接头多肽以选择与被连接的结构域更优化地相互作用的氨基酸。可用于本发明的其他类型的接头包括人工多肽接头和内含肽。在一些情况下，补体调节剂和靶向部分可使用酶学位点特异性缀合方法缀合，该方法涉及使用哺乳动物或细菌转谷氨酰胺酶。微生物转谷氨酰胺酶(mTG)是现代研究和生物技术中的通用工具。大量相对纯净的酶的可用性、易用性以及钙和鸟苷-5'-三磷酸(GTP)调节的缺乏促使mTG成为食品工业和生物技术中使用的主要交联酶。当前，mTG在许多应用中用于将蛋白质和肽连接至小分子、聚合物、表面、DNA以及其他蛋白质上。参见，例如，Pavel Strop,Veracity of microbial transglutaminase,Bioconjugate Chem.25(5):855-862。

[0292] 在一些实例中，提供了包含靶向部分的融合蛋白构建体，所述靶向部分包含恒定区中的受体谷氨酰胺，其然后可以通过基于赖氨酸的接头(例如，作为TGase的底物的任何伯胺链，例如，包括烷基胺、氧代胺)缀合至补体蛋白，其中该缀合仅发生在抗原结合位点外(例如，可变区外、恒定区中)的靶向部分中存在的一个或多个受体谷氨酰胺残基上。因此，缀合不会发生在可变区内的谷氨酰胺上，例如至少部分表面暴露的谷氨酰胺。可以通过在TGase存在下使靶向部分与基于赖氨酸的接头反应来形成缀合物。基于赖氨酸的接头除伯胺外如还可以包含例如烷基胺、氧代胺、肽、多肽、任何有机分子、药物或诊断部分，或者可以包含可以随后与补体调节剂反应的反应性部分。

[0293] 在另一方面，可以设计二硫键以连接两个分子。在一些情况下，接头是化学交联剂。例如，可以使用多种双功能蛋白偶联剂，包括但不限于N-琥珀酰亚胺-3-(2-吡啶二硫醇)丙酸酯(SPDP)、琥珀酰亚胺-4-(N-马来酰亚胺甲基)环己烷-1-甲酸酯、亚氨基硫烷(IT)、亚氨基酯的双功能衍生物(例如己二酸二甲酯HCL)、活性酯(例如辛二酸二琥珀酰亚胺)、醛类(例如戊二醛)、双叠氮化合物(例如双(对叠氮苯甲酰基)己二胺)、双重氮衍生物(例如双(对双重氮苯甲酰基)乙二胺)、二异氰酸酯(例如2,6-二异氰酸甲苯)和双活性氟化合物(例如1,5-二氟-2,4-二硝基苯)。例如，可以如Vitetta等人,1971,Science 238:1098中所述制备蓖麻毒蛋白免疫毒素。化学接头可以使同位素螯合。例如，碳-14标记的1-异硫氰酰苄基-3-甲基二亚乙基三胺五乙酸(MX-DTPA)是用于将放射性核苷酸缀合至抗体的示例性螯合剂(参见例如WO 94/11026)。接头可以是可裂解的，促进细胞毒性药物在细胞中的释放。例如，可以使用酸不稳定的接头、肽酶敏感的接头、二甲基接头或含二硫键的接头

(Chari等人,1992,Cancer Research 52:127-131)。可选地,多种非蛋白质聚合物(包括但不限于聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇、聚氧化烯或聚乙二醇与聚丙二醇的共聚物)可用作接头,即可以用于连接本公开的靶向部分与融合或缀合配偶体,例如补体调节剂,以产生本公开的融合蛋白构建体。

[0294] 在靶向和活性部分直接连接的情况下,可以制备杂合载体,其中编码靶向部分和补体调节剂的DNA本身直接彼此连接。当使用接头时,可以制备杂合载体,其中将编码靶向部分的DNA与编码接头部分的一端的DNA连接;并且编码补体调节剂的DNA与接头部分的另一端连接。这种连接可以串联或三向连接进行。

[0295] 生产、纯化和表征方法

[0296] 可以使用多种技术来生产本文描述的融合蛋白构建体。例如,可将编码本文描述的融合蛋白构建体的核酸插入包含转录和翻译调控序列的表达载体,所述转录和翻译调控序列包括例如启动子序列、核糖体结合位点、转录起始和终止序列、翻译起始和终止序列、转录终止子信号、聚腺苷酸化信号以及增强子或激活子序列。调控序列包括启动子以及转录起始和终止序列。另外,表达载体可以包括超过一个复制系统,从而可以将其维持在两种不同的生物中,例如在哺乳动物或昆虫细胞中进行表达,并在原核宿主中进行克隆和扩增。

[0297] 有几种可能的载体系统可用于从哺乳动物细胞中的核酸表达融合蛋白。一类载体依赖于所需基因序列整合到宿主细胞基因组中。可以通过同时引入耐药基因如大肠杆菌(E.coli)gpt(参见Mulligan和Berg Proc.Natl.Acad.Sci.USA 78:2072(1981))或Tn5 neo(参见Southern和Berg Mol.Appl.Genet.1:327(1982))来选择具有稳定整合的DNA的细胞。可选择标记基因可以与要表达的DNA基因序列连接,也可以通过共转染引入同一细胞中(Wigler等人.Cell16:77(1979))。第二类载体利用赋予染色体外质粒自主复制能力的DNA元件。这些载体可以来源于动物病毒,例如牛乳头瘤病毒(Sarver等人.Proc.Natl.Acad.Sci.USA,79:7147(1982))、多瘤病毒(Deans等人.Proc.Natl.Acad.Sci.USA 81:1292(1984))或SV40病毒(Lusky和Botchan Nature 293:79(1981))。

[0298] 可以以适于核酸后续表达的方式将表达载体引入细胞。引入的方法主要由靶细胞类型决定,如下所述。示例性方法包括磷酸钙沉淀、脂质体融合、脂质转染、电穿孔、病毒感染、右旋糖酐介导的转染、聚凝胺(polybrene)介导的转染、原生质体融合和直接显微注射。

[0299] 表达融合蛋白的合适宿主细胞包括酵母、细菌、昆虫、植物、以及如上所述的哺乳动物细胞。感兴趣的是诸如大肠杆菌的细菌,诸如酿酒酵母(Saccharomyces cerevisiae)和毕赤酵母(Pichia pastoris)的真菌,诸如SF9的昆虫细胞,哺乳动物细胞系(例如人细胞系)以及原代细胞系(例如原代哺乳动物细胞)。在一些实施方案中,融合蛋白可以在中国仓鼠卵巢(CHO)细胞或合适的骨髓瘤细胞系例如(NS0)中表达。合适的细胞系还包括,例如,HEK细胞(人胚胎肾293细胞)、BHK-21(幼仓鼠肾)细胞;293(人胚胎肾)细胞;HMEpC(人乳腺上皮细胞;3T3(小鼠胚胎成纤维细胞)细胞。

[0300] 如本领域技术人员将认识到的,可以在本公开中使用的一些补体调节剂在自然中以与信号肽或前导肽结合、作为前肽或这两者的分泌蛋白的形式出现,并且经历进一步的内部或外部细胞加工。在这种情况下,取决于是否需要此类分泌、加工或分泌和加工的组合,本公开的杂合载体可包括一个或多个编码此类信号肽或前导肽的DNA序列、一个或多个

编码此类前肽序列的DNA序列或两者。可选地，本公开的杂合载体可包括编码不同信号肽或前导肽、前肽或两者的DNA序列，所选的用于优化融合蛋白的表达和定位的序列。在大多数情况下，可以省略信号肽，因为靶向部分将提供足够的信息以将补体调节剂靶向受试者体内所需的组织和细胞。

[0301] 在示例性的生产方法中，本文描述的融合蛋白构建体可以在转基因动物(例如，转基因哺乳动物)中表达并从中纯化。例如，本文描述的融合蛋白可在转基因非人哺乳动物(例如，啮齿动物、绵羊或山羊)中产生，并从奶中分离，如例如以下中描述的：Houdebine Curr.Opin.Biotechnol.13(6):625-629(2002)；van Kuik-Romeijn等人.Transgenic Res.9(2):155-159(2000)；以及Pollock等人.J Immunol.Methods 231(1-2):147-157(1999)。

[0302] 本文描述的融合蛋白构建体可通过如下方式从细胞产生：在足以允许蛋白表达的条件和时间下，培养用含有编码抗体或其抗原结合片段的核酸的表达载体转化的宿主细胞。例如，在大肠杆菌中表达的多肽可以从包涵体中重新折叠(参见例如，Hou等人.Cytokine 10:319-30(1998))。细菌表达系统及其使用方法在本领域中是众所周知的(参见Current Protocols in Molecular Biology,Wiley&Sons,和Molecular Cloning—A Laboratory Manual—第3版,Cold Spring Harbor Laboratory Press,New York(2001))。密码子、合适的表达载体和合适的宿主细胞的选择将取决于许多因素而变化，并且可以根据需要容易地进行优化。本文描述的融合蛋白构建体可以在哺乳动物细胞或其他表达系统中表达，所述其他表达系统包括但不限于酵母、杆状病毒和体外表达系统(参见例如，Kaszubska等人.Protein Expression and Purification18:213-220(2000))。

[0303] 表达后，可以分离融合蛋白构建体。如应用于本文描述的任何蛋白质(例如，本文描述的融合蛋白构建体)的术语“纯化的”或“分离的”可以指已经从天然伴随它的组分(例如，蛋白质或其他天然存在的生物或有机分子)中分离或纯化的多肽，所述组分是例如表达蛋白质的原核生物中的其他蛋白质、脂质和核酸。通常，当多肽构成按重量计至少60(例如，至少65、70、75、80、85、90、92、95、97或99)％的样品中的总蛋白质时，其是纯化的。本文描述的融合蛋白构建体可以以多种方式分离或纯化，这取决于样品中存在哪些其他组分。标准纯化方法包括电泳、分子、免疫学和色谱技术，包括离子交换、疏水、亲和力和反相HPLC色谱。例如，可以使用标准抗融合蛋白抗体亲和柱纯化融合蛋白。超滤和渗滤技术结合蛋白质浓缩，也是有用的。参见例如，Scopes(1994)“Protein Purification,第3版,”Springer-Verlag,New York City,N.Y.。所需的纯化程度取决于所需的用途而变化。在一些情况下，不需要对其表达的多肽进行纯化。

[0304] 用于确定纯化的多肽的产量或纯度的方法可以包括，例如，Bradford测定法、紫外光谱法、Biuret蛋白测定法、Lowry蛋白测定法、氨基黑蛋白测定法、高压液相色谱法(HPLC)、质谱法(MS)和凝胶电泳法(例如，使用蛋白质染色剂，如考马斯蓝或胶体银染色剂)。

[0305] 在其他示例性的生产方法中，本文描述的融合蛋白构建体可以使用化学方法从头全部或部分合成。例如，组分氨基酸序列可以通过固相技术合成、从树脂上裂解下来、并通过制备型高效液相色谱法纯化、然后通过化学连接形成所需的多肽。合成肽的组成可以通过氨基酸分析或测序来确认。

[0306] 一旦表达、纯化或在表达后纯化后，可使用体外或体内测定法例如本文描述的任何测定法测定本文描述的融合蛋白构建体的多种所需特性中的任何一种。例如，可以测定本文所述的融合蛋白抑制C5转化酶的能力，如例如以下中描述的：Heinen等人.Factor H-related protein 1(CFHR-1)inhibits complement C5 convertase activity and terminal complex formation.Blood114(12):2439-47(2009)。可以使用多种市售试剂从融合蛋白构建物制剂中去除内毒素，这些试剂包括但不限于ProteoSpin™内毒素去除试剂盒(Norgen Biotek Corporation)、Detoxi-Gel内毒素去除凝胶 (Thermo Scientific;Pierce Protein Research Products)、MiraCLEAN®内毒素去除试剂盒(Mirus)或Acrodisc™-Mustang®E膜(Pall Corporation)。

[0307] 检测和/或测量样品中存在的内毒素量(纯化之前和之后)的方法可以基于可获得的商业试剂盒进行。例如，可以使用QCL-1000显色试剂盒(BioWhittaker)、基于鲎变形细胞裂解物(LAL)的试剂盒，例如Pyrotell®、Pyrotell®-T、Pyrochrome®、Chromo-LAL和CSE套件来确定蛋白质样品中内毒素的浓度，这些试剂盒可从Associates of Cape Cod Incorporated获得。

[0308] 在表达和纯化之后，可以修饰本文描述的融合蛋白构建体。修饰可以是共价或非共价修饰。可以通过例如使多肽的靶向氨基酸残基与能够与选择的侧链或末端残基反应的有机衍生剂反应来将此类修饰引入融合蛋白。可以使用多种标准中的任何一种来选择合适的修饰位点，包括例如本文描述的融合蛋白的结构分析或氨基酸序列分析。

[0309] 在一些示例性的生产方法中，可以将本文描述的融合蛋白构建体缀合至异源部分。异源部分可以是例如异源多肽、治疗剂(例如毒素或药物)或可检测标记，例如但不限于放射性标记、酶标记、荧光标记或发光标记。合适的异源多肽可包括例如用于纯化抗体的抗原标签(例如，FLAG、聚组氨酸、血凝素(HA)、谷胱甘肽-S-转移酶(GST)或麦芽糖结合蛋白(MBP))。异源多肽还可包括可用作诊断或可检测标记的多肽，例如，荧光素酶、绿色荧光蛋白(GFP)或氯霉素乙酰基转移酶(CAT)。当异源部分是多肽时，该部分可以掺入本文描述的融合蛋白中，从而产生融合蛋白。

[0310] 药物制剂

[0311] 本公开还提供了包含如本文描述的融合蛋白构建体的药物制剂。通常制备本公开的融合蛋白构建体的药物制剂以用于肠胃外施用，即以单位剂量可注射形式且与药学上可接受的肠胃外载体一起推注、静脉内、肿瘤内、皮下注射。融合蛋白构建体可以任选地与药学上可接受的稀释剂、载剂、赋形剂或稳定剂(Remington's Pharmaceutical Sciences(1980)第16版，Osol，A.编)以冻干制剂或水溶液形式混合。可接受的稀释剂、载剂、赋形剂和稳定剂在采用的剂量和浓度下对接受者是无毒的，并且包括缓冲剂如磷酸盐、柠檬酸盐和其它有机酸；抗氧化剂(包括抗坏血酸和甲硫氨酸)；防腐剂(例如十八烷基二甲基苄基氯化铵；氯化六甲双铵；苯扎氯铵；苄索氯铵；苯酚、丁基或苄基醇；对羟基苯甲酸烷基酯如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯；儿茶酚；间苯二酚；环己醇；3-戊醇；和间甲酚)；低分子量(小于约10个残基)的多肽；蛋白质如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白；亲水性聚合物如聚乙烯吡咯烷酮；氨基酸如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸；单糖、二糖及其它碳水化合物(包括葡萄糖、甘露糖或糊精)；螯合剂如EDTA；糖类如蔗糖、甘露醇、海

藻糖或山梨醇;成盐抗衡离子如钠离子;金属络合物(例如Zn-蛋白质络合物);非离子型表面活性剂如TWEEN™、PLURONICS™或聚乙二醇(PEG)、或其任何组合。

[0312] 融合蛋白构建体也可以包埋在例如通过凝聚技术或通过界面聚合制备的微胶囊(例如分别为羟甲基纤维素或明胶-微胶囊和聚-(甲基丙烯酸甲酯)微胶囊)中、包埋在胶体药物递送系统(例如,脂质体、白蛋白微球、微乳剂、纳米颗粒和纳米胶囊)中或包埋在粗乳剂中。此类技术公开于Remington's Pharmaceutical Sciences第16版,Osol,A.编(1980)。

[0313] 可以制备缓释制剂。缓释制剂的合适实例包括包含融合蛋白构建体的固体疏水性聚合物的半透过性基质,所述基质为成形制品形式,例如膜或微胶囊。缓释基质的实例包括聚酯、水凝胶(例如,聚(2-羟乙基甲基丙烯酸酯)或聚(乙烯醇))、聚丙交酯(美国专利第3,773,919号)、L-谷氨酸和γ-L-谷氨酸乙酯的共聚物、不可降解的乙烯-乙酸乙烯酯、可降解的乳酸-乙醇酸共聚物如LUPRON DEPOT™(由乳酸-乙醇酸共聚物和醋酸亮丙瑞林构成的可注射微球)和聚-D-(-)-3-羟基丁酸。

[0314] 用于体内施用的制剂是无菌的,这可以通过无菌滤膜过滤来完成。制剂包括适合于前述施用途径的那些。制剂可以方便地以单位剂型呈现,并且可以通过在将药物制剂制备为单位剂量时通常实施的任何方法来制备。技术和制剂通常可在Remington's Pharmaceutical Sciences(Mack Publishing Co.,Easton,Pa.)中找到。此类方法包括使活性成分与构成一种或多种辅助成分的载体缔合的步骤。通常,通过使融合蛋白构建体与液体载体或细碎固体载体或两者均匀并紧密地缔合,然后根据需要振摇产物来制备制剂。

[0315] 本公开的水性混悬液含有与适用于制造水性混悬剂的赋形剂混合的融合蛋白构建体。此类赋形剂包括助悬剂诸如羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素、聚维酮、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶和阿拉伯树胶;以及分散剂或润湿剂,诸如天然存在的磷脂(例如,卵磷脂)、氧化烯与脂肪酸的缩合产物(例如,聚氧乙烯硬脂酸酯)、氧化乙烯与长链脂族醇的缩合产物(例如,十七亚乙基氧基鲸蜡醇);氧化乙烯与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物(例如,聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯)。水性混悬液还可含有一种或多种防腐剂如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯、一种或多种着色剂、一种或多种调味剂以及一种或多种甜味剂如蔗糖或糖精。

[0316] 含有融合蛋白构建体的药物制剂可以是无菌可注射制剂的形式,例如无菌可注射水性或油性混悬液。可根据多种方法,使用已在以上提及的那些适合的分散剂或润湿剂以及助悬剂来配制这种混悬液。无菌可注射制剂也可以为无毒、肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射的溶液或混悬液,诸如1,3-丁二醇中的溶液,或被制备成冻干粉末。在可接受的媒介物和溶剂中,可采用水、林格氏溶液(Ringer's solution)以及等渗氯化钠溶液。此外,常常可采用无菌不挥发性油作为溶剂或悬浮介质。出于这个目的,可以使用包括合成单甘油酯或二甘油酯的任何温和不挥发性油。此外,脂肪酸(如油酸)也可用于可注射液的制备。

[0317] 可与载体物质组合以产生单剂型的活性成分的量将根据所治疗宿主和特殊施用模式而变化。例如,用于静脉内输注的水溶液可包含每毫升溶液约3至500μg的活性成分,以便可以进行以约30mL/小时的速率输注合适体积。

[0318] 适用于肠胃外施用的制剂包括水性和非水性等渗无菌注射溶液,其可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂以及使制剂与预期接受者的血液等渗的溶质;以及水性和非水性无菌混

悬液，其可包含助悬剂和增稠剂。

[0319] 尽管由于肠道中的水解或变性而不利于蛋白质治疗剂的口服施用，但是适合口服施用的融合蛋白构建体的制剂可以制备为离散的单元，例如胶囊、扁囊剂或片剂，每个单元均包含预定量的融合蛋白构建体。

[0320] 制剂可包装于单位剂量或多剂量容器中，例如，密封的安瓿和小瓶，并且可存储于冷冻干燥(冻干)条件下，只需要在使用前即时添加无菌液体载剂，例如注射用水。在一些情况下，制剂可以包装于输注装置例如输注泵中，例如用于受控递送。可由前述种类的无菌粉末、颗粒和片剂制备临时的注射溶液和混悬液。优选的单位剂量制剂是含有如上所述的每日剂量或每日亚剂量单位或其适当部分的活性成分的那些。

[0321] 本公开进一步提供了兽用组合物，其包含至少一种如上所定义的活性成分以及因而的兽用载剂。兽用载剂是可用于施用组合物的材料，并且可以是固体、液体或气体材料，它们在其他方面是惰性的或是兽医学上可接受的并且与活性成分兼容。这些兽用组合物可以肠胃外、口服或通过任何其他所需途径施用。

[0322] 治疗补体相关疾病、疾患或病症的方法

[0323] 本文描述的融合蛋白构建体可用于治疗多种补体相关疾患，例如但不限于：缺血再灌注损伤，类风湿性关节炎(RA)；狼疮性肾炎；缺血再灌注损伤；非典型溶血性尿毒症综合征(aHUS)；典型或感染性溶血性尿毒症综合征(tHUS)；致密物沉积病(DDD)；阵发性夜间血红素尿症(PNH)；多发性硬化症(MS)；黄斑变性(例如年龄相关性黄斑变性(AMD)，地图样萎缩(也称为萎缩性年龄相关性黄斑变性或晚期干性AMD)；溶血，肝酶升高和血小板减少(HELLP)综合征；败血症；皮肌炎；糖尿病视网膜病变；血栓性血小板减少性紫癜(TTP)；自发性流产，寡免疫复合物型血管炎；大疱性表皮松解症；反复流产；多发性硬化症(MS)；和创伤性脑损伤。

[0324] 还可以使用本公开的融合蛋白构建体来治疗补体介导的血管疾病，例如但不限于心血管疾病、心肌炎、脑血管疾病、外周(例如，肌肉骨骼)血管疾病、肾血管疾病、肠系膜/肠血管疾病、移植和/或再植的血管重建、血管炎、过敏性紫癜性肾炎、系统性红斑狼疮相关性血管炎、类风湿性关节炎相关血管炎、免疫复合物血管炎、高安氏病、毛细血管渗漏综合征、扩张型心肌病、糖尿病性血管病、胸腹主动脉瘤、川崎病(动脉炎)、静脉气体栓塞(VGE)和支架置入后再狭窄、冠状动脉内旋磨术和经皮腔内冠状动脉成形术(PTCA)。

[0325] 补体相关疾病还可以是重症肌无力、冷凝集素病(CAD)、阵发性冷血红蛋白尿(PCH)、特发性炎症性肌病(包括皮肌炎和多肌炎)、硬皮病、温性自身免疫性溶血性贫血、格雷夫斯病、桥本氏甲状腺炎、I型糖尿病、银屑病、天疱疮、自身免疫性溶血性贫血(AIHA)、特发性血小板减少性紫癜(ITP)、古德帕斯彻综合征、抗磷脂综合征(APS)、德戈斯病和灾难性APS(CAPS)。

[0326] 缺血再灌注(IR)损伤可指缺血(血液供应受限)一段时间后血液供应返回组织时对组织造成的损害。血液中氧气和营养物质的缺乏会导致其中血液循环恢复导致炎症和氧化损伤的病症，而不是恢复正常功能。缺血再灌注损伤可与包括出血性休克在内的创伤性损伤以及许多其他医学病症(如中风或大血管闭塞(例如大脑中动脉))相关，这是一个重要的医学问题。更特别地，缺血再灌注损伤在心脏病发作、中风、血管手术后的肾衰竭、移植后损伤和慢性排斥反应以及各种类型的创伤性损伤中很重要，在这些类型的创伤性损伤中出

血会导致器官灌注不足,以及随后液体复苏过程中的再灌注损伤。在多种自身免疫和炎症性疾病中也观察到缺血再灌注损伤或由于再灌注和缺血事件引起的损伤。独立于其他因素,缺血再灌注损伤可能导致死亡率增加。缺血再灌注损伤以及低血容量性休克和随后的组织损伤已显示是由补体和Fc受体激活以及中性粒细胞和其他炎性细胞的募集和激活引起的。参见例如,S.Rehrig等人.,2001,J.Immunol.167:5921-5927。还已经表明,与磷脂和其他细胞外或细胞内抗原(例如DNA)广泛反应的单个单克隆抗体会在缺乏其他抗体的小鼠(即B细胞缺陷型小鼠)中引起缺血再灌注损伤。

[0327] 肾脏疾病,例如白蛋白尿,或更广泛地说是蛋白尿,可以指肾功能异常,导致尿液中蛋白质排泄水平增加。尿液中蛋白质水平升高是标志物或肾衰竭或由免疫性疾患、肾小球肾炎、多发性骨髓瘤、心血管疾病或肾脏创伤引起的肾脏损害。尿液中白蛋白和肌酐比用于检测潜在的肾衰竭;尿蛋白水平持续升高指示肾衰竭。

[0328] 在一些情况下,测定白蛋白与肌酸比。在一些实施方案中,测定患有疾病(例如,肾脏疾病)的受试者的白蛋白与肌酸比。在一些实施方案中,测定生物样品中的白蛋白与肌酸比。在一些实施方案中,生物样品是尿液。在一些实施方案中,将为患有疾病的受试者测定的白蛋白与肌酸比与另一受试者或同一受试者(例如,患有相同疾病的另一受试者、或不同时间点的同一受试者、或未患有该疾病的另一受试者)的白蛋白与肌酸比进行比较。在一些实施方案中,在向受试者施用本公开的任何融合蛋白构建体之后的某个时间点测定白蛋白与肌酸比。在一些实施方案中,向另一受试者施用相当的融合蛋白构建体。在一些实施方案中,相当的融合蛋白构建体不包含抗体或其抗原结合片段,但在其他方面与本公开的融合蛋白构建体相同。在一些实施方案中,从受试者(例如,患有疾病的受试者)的生物样品(例如,尿样)测定白蛋白与肌酸酐比。在一些实施方案中,来自患有疾病的受试者的白蛋白与肌酸酐比相比于在不同时间点收集的来自同一受试者或来自另一受试者(例如,施用了相当的融合蛋白构建体的另一受试者)的相当的生物样品的白蛋白与肌酸酐比低至少约1%、2%、3%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、或99%。

[0329] 在某些情况下,抗C3d/C3dg抗体或其抗原结合片段或包含此类抗体或其抗原结合片段作为本文描述的靶向部分的融合蛋白构建体,单独或与第二抗炎剂组合,可用于治疗炎症性病症,例如但不限于RA(见上文)、炎症性肠病、败血症(见上文)、败血性休克、急性肺损伤、弥散性血管内凝血(DIC)或克罗恩病。在一些实施方案中,第二抗炎剂可以选自NSAID、皮质类固醇、甲氨蝶呤、羟氯喹、抗TNF剂如依那西普和英夫利昔单抗、B细胞耗竭剂如利妥昔单抗、白介素-1拮抗剂和T细胞共刺激阻断剂如阿巴西普。

[0330] 在一些实施方案中,补体相关疾病是补体相关神经疾患,例如但不限于肌萎缩性侧索硬化症(ALS)、脑损伤、阿尔茨海默氏病和慢性炎症性脱髓鞘性神经病。

[0331] 补体相关疾病还包括补体相关肺部疾患,例如但不限于哮喘、支气管炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、间质性肺病、α-1抗胰蛋白酶缺乏症、肺气肿、支气管扩张、闭塞性细支气管炎、肺泡炎、结节病、肺纤维化和胶原血管疾患。

[0332] 本公开的融合蛋白构建体可以用于治疗一种或多种选自以下的适应症:阵发性夜间血红素尿症(PNH)、非典型溶血性尿毒症综合征(aHUS)、重症肌无力、抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)相关的血管炎(AAV)、C3肾小球肾炎(C3G)、冷凝集素病(CAD)、温性抗体溶血性

贫血、抗体介导的移植排斥、视神经脊髓炎(NMOSD)、致密沉积病、IgA肾病(IgAN)、膜性肾病(MN)、血栓性微血管病、遗传性血管性水肿(HAE)、系统性狼疮、狼疮肾炎、盘状狼疮、银屑病性关节炎、银屑病、特应性皮炎、斑秃、化脓性汗腺炎、白癜风、类风湿性关节炎、牙周病、骨骼疾病(骨关节炎、骨折、骨髓炎)、干性黄斑变性、湿性黄斑变性、青光眼、葡萄膜炎、地图样萎缩、心肺手术、心脏再生、肺癌、神经变性、ALS、MS、创伤性脑损伤、脊髓损伤、精神分裂症、重度抑郁症、双相情感障碍、硬皮病、硬皮病肾脏危象、皮肤血管炎、大疱性皮肤病(地方性天疱疮、大疱性类天疱疮、红斑性天疱疮、寻常性天疱疮)、以及玻璃膜疣相关疾病。

[0333] 虽然本文已经示出和描述了本公开的优选的实施方案,但对于本领域技术人员将显而易见的是此类实施方案仅以举例的方式提供。在不偏离本公开的情况下,本领域技术人员现将想到众多变更、变化和替代。应当理解可将本文描述的本公开的各种替代方案用于实施本公开。这意味着权利要求书限定本公开的范围并且这些权利要求及其等同物范围内的方法和结构因此被涵盖。

[0334] 某些定义

[0335] 除非本文另外定义,否则与本公开结合使用的科学和技术术语应具有本领域普通技术人员通常理解的含义。术语的含义和范围应该是明确的,但是,如果存在任何潜在的歧义,本文提供的定义将优先于任何词典或外部定义。此外,除非上下文另有要求,否则单数术语应包括复数且复数术语应包括单数。在本申请中,除非另有说明,否则“或”的使用意指“和/或”。此外,术语“包括”以及诸如“包含”和“含有”的其他形式不是限制性的。

[0336] 如本文所用,术语“补体调节剂”是指可以刺激或抑制补体途径的活性的任何分子。

[0337] 如本文所用,术语“抗体”意指包含至少一个互补决定区(CDR)的任何抗原结合分子。术语“抗体”包括如下的疫球蛋白分子,其包含通过二硫键相互连接的四条多肽链(两条重(H)链和两条轻(L)链),以及它们的多聚体(例如,IgM)。每条重链包含重链可变区(本文缩写为HCVR或VH)和重链恒定区。重链恒定区包含三个结构域:CH1、CH2和CH3。每条轻链包含轻链可变区(在本文中缩写为LCVR或VL)和轻链恒定区。轻链恒定区包含一个结构域(CL1)。VH和VL区可以进一步细分为称为互补决定区(CDR)的高变区,间插有称为框架区(FR)的更为保守的区。每个VH和VL由三个CDR和四个FR构成,从氨基端到羧基端按以下顺序排列:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。在本公开的不同实施方案中,靶向部分(或其抗原结合部分)的FR可以与人种系序列相同或可以是天然或人工修饰的。可以基于两个或更多个CDR的并排(side-by-side)分析来定义氨基酸共有序列。

[0338] 如本文所用,术语抗体的“抗原结合部分”、抗体的“抗原结合片段”等包括特异性结合抗原形成复合物的任何天然存在的、可酶促获得的、合成的或基因工程化的多肽或糖蛋白。抗体的抗原结合片段可以例如使用任何合适的标准技术例如蛋白水解消化或涉及操纵和表达编码抗体可变结构域和任选恒定结构域的DNA的重组基因工程技术从完整抗体分子衍生。这种DNA是已知的和/或可容易地从例如商业来源DNA文库(包括例如噬菌体-抗体文库)获得,或者可以合成。可以通过化学手段或使用分子生物学技术对DNA进行测序和操纵,例如,将一个或多个可变和/或恒定结构域排列成合适的构型,或引入密码子、产生半胱氨酸残基、修饰、添加或缺失氨基酸,等等。

[0339] 抗原结合片段的非限制性实例包括:(i)Fab片段;(ii)F(ab')2片段;(iii)Fd片

段;(iv)Fv片段;(v)单链Fv(scFv)分子;(vi)dAb片段;和(vii)由模拟抗体的高变区的氨基酸残基组成的最小识别单元(例如,分离的互补决定区(CDR),例如CDR3肽),或受限的FR3-CDR3-FR4肽。

[0340] 如本文所用,术语抗体或其片段的"可变区"或"可变结构域"是指抗体分子的轻链和重链的部分,其包括互补决定区(CDR;即CDR1、CDR2和CDR3)和框架区(FR)的氨基酸序列。VH是指重链的可变结构域。VL是指轻链的可变结构域。根据本公开中使用的方法,可以根据Kabat等人定义指定给CDR和FR的氨基酸位置(Sequences of Proteins of Immunological Interest(National Institutes of Health,Bethesda,Md.,1987和1991))。抗体或抗原结合片段的氨基酸编号也根据Kabat的编号进行。

[0341] 如本文所用,术语"互补决定区"或"CDR"是指抗体可变序列内的互补决定区。重链和轻链的每个可变区中都有三个CDR,对于每个可变区,它们被指定为CDR1、CDR2和CDR3。如本文所用,术语"CDR组"是指存在于能够结合抗原的单个可变区中的三个CDR的组。这些CDR的确切边界已根据不同的系统进行了不同的界定。Kabat描述的系统(Kabat等人Sequences of Proteins of Immunological Interest(National Institutes of Health,Bethesda,Md.(1987)和(1991))不仅提供了适用于抗体的任何可变区的明确的残基编号系统,也提供了界定三个CDR的精确残基边界。这些CDR可以被称为Kabat CDR。Chothia和同事(Chothia等人,J.Mol.Biol.196:901-917(1987)和Chothia等人,Nature 342:877-883(1989))发现,尽管在氨基酸序列水平上具有很大的多样性,但是Kabat CDR内的某些子部分采用几乎相同的肽骨架构象。这些子部分被称为L1、L2和L3或H1、H2和H3,其中"L"和"H"分别表示轻链区和重链区。这些区可以称为Chothia CDR,其边界与Kabat CDR重叠。界定与Kabat CDR重叠的CDR的其他边界已描述于Padlan(FASEB J.9:133-139(1995))和MacCallum(J Mol Biol 262(5):732-45(1996))。还有另外的CDR边界定义可能没有严格遵循上述系统之一,但尽管如此仍与Kabat CDR重叠,尽管它们可能根据预测或实验结果(特定的残基或残基组或甚至整个CDR对抗原结合没有明显影响)缩短或延长。尽管优选的实施方案使用Kabat或Chothia定义的CDR,但是本文使用的方法可以利用根据这些系统中的任何一个定义的CDR。

[0342] ImMunoGeneTics(IMGT)还提供了免疫球蛋白可变区(包括CDR)的编号系统。参见例如,M.P.Lefranc等人,Dev.Comp.Immunol.27:55-77(2003)。IMGT编号系统基于超过5,000个序列的比对、结构数据和高变环的表征,并允许轻松比较所有物种的可变区和CDR区。根据IMGT编号模式,VH-CDR1可以位于26至35位,VH-CDR2可以位于51至57位,VH-CDR3可以位于93至102位,VL-CDR1可以位于27至32位,VL-CDR2可以位于50至52位,以及VL-CDR3可以位于89至97位。在一些实例中,本公开中描述的抗体或其抗原结合片段可包括选自序列表中所示的CDR序列的重链和轻链互补决定区(CDR)的组合,其中序列表中所示的CDR根据IMGT命名定义。在一些情况下,使用IMGT软件(在互联网上,网址为http://imgt.org/IMGT_vquest/vquest)从cDNA扩增序列分析抗体或其抗原结合片段的CDR序列。

[0343] 如本文所用,术语"框架区"(在下文中为FR)是指除CDR残基以外的那些可变结构域残基。每个可变结构域通常具有标识为FR1、FR2、FR3和FR4的四个FR。抗体或其功能片段的可变区内的共同结构特征是本领域公知的。编码特定抗体的DNA序列通常可以按照众所周知的方法找到,例如Kabat,等人.1987Sequence of Proteins of Immunological Interest,U.S.Department of Health and Human Services,Bethesda MD描述的方法,将

其以引用方式并入本文。此外，可以在Chaudhary，V.K.，等人.，1990Proc.Natl.Acad.Sci.USA87:1066中找到从抗体克隆功能可变区的一般方法，将其以引用方式并入本文。

[0344] 本文所用的术语“Fc区”是指包含除第一恒定区免疫球蛋白结构域之外的抗体恒定区以及在某些情况下部分铰链区的多肽。因此，Fc区是指IgA、IgD和IgG的最后两个恒定区免疫球蛋白结构域，以及IgE和IgM的最后三个恒定区免疫球蛋白结构域，以及这些结构域的N端的柔性铰链。对于IgA和IgM，Fc可以包含J链。对于IgG，Fc可包含免疫球蛋白结构域CH2和CH3以及CH1和CH2之间的铰链(Cγ2)。Fc可以单独地指该区域，或在Fc融合蛋白的上下文中指该区域。术语Fc区包括例如天然序列Fc区、重组Fc区和变体Fc区。尽管抗体重链的Fc区的边界可能会变化，但人IgG重链Fc区通常界定为从位置Cys226的氨基酸残基或从Pro230至其羧基端的区段，其中根据Kabat中的EU索引进行编号。可例如在生产或纯化抗体期间或通过重组工程化编码抗体重链的核酸来除去Fc区的C端赖氨酸(根据EU编号系统的残基447)。因此，本文描述的融合蛋白构建体可包含靶向部分，所述靶向部分包含其中去除了K447残基或其中未去除K447残基的Fc区；或融合蛋白构建体，其中一些Fc区去除了K447残基而一些未去除K447残基。

[0345] 如本文所用，“Fc多肽”可指包含全部或部分Fc区的多肽。Fc多肽可包括抗体、Fc融合物、分离的Fc和Fc片段。免疫球蛋白可以是Fc多肽。如本文所用，术语“Fc融合物”是指其中一个或多个多肽可操作地连接至Fc的蛋白质。Fc融合物在本文中意在与例如在Chamow等人，1996，Trends Biotechnol 14:52-60；Ashkenazi等人.，1997，Curr.Opin.Immunol 9:195-200中使用的术语“免疫粘附素”、“Ig融合物”、“Ig嵌合体”和“受体球蛋白”(或“受体-球蛋白”)同义。Fc融合物可以将免疫球蛋白的Fc区与融合配偶体组合，融合配偶体可以是补体调节剂蛋白、多肽或小分子。在一些实例中，Fc融合物的非Fc部分(即，融合配偶体，例如补体调节剂蛋白)的作用是介导靶标结合，因此在功能上类似于抗体的可变区。蛋白质融合配偶体可以包括但不限于受体的靶标结合区、粘附分子、配体、酶、细胞因子、趋化因子、补体调节剂蛋白或多肽、或某些其他蛋白质或蛋白结构域。小分子融合配偶体可以包括将Fc融合物导向治疗靶标的任何治疗剂。此类靶标可以是任何分子，例如，与疾病有关的细胞外受体。

[0346] 如本文所用，术语“Fcγ受体”或“FcγR”可以指结合IgG抗体Fc区并且基本上由FcγR基因编码的蛋白质家族的任何成员。在人中，该家族包括但不限于FcγRI(CD64)，包括同种型FcγRIa、FcγRIb和FcγRIc；FcγRII(CD32)，包括同种型FcγRIIa(包括同种异型H131和R131)、FcγRIIb(包括FcγRIIb-1和FcγRIIb-2)和FcγRIIc；和FcγRIII(CD16)，包括同种型FcγRIIIa(包括同种异型V158和F158)和FcγRIIIb(包括同种异型FcγRIIIb-NA1和FcγRIIIb-NA2)(Jefferis等人，2002，Immunol Lett 82:57-65，通过引用整体并入本文)，以及任何未发现的人FcγR或FcγR同种型或同种异型。FcγR可以来自任何生物，包括但不限于人、小鼠、大鼠、兔和猴。小鼠FcγR包括但不限于FcγRI(CD64)、FcγRII(CD32)、FcγRIII(CD16)和FcγRIII-2(CD16-2)，以及任何未发现的小鼠FcγR或FcγR同种型或同种异型。

[0347] 如本文所用，“Fc配体”或“Fc受体”可意指来自任何生物的分子，例如多肽，其与抗体的Fc区结合以形成Fc-配体复合物。Fc配体包括但不限于FcγR、FcγR、FcγR、FcRn、C1q、

C3、甘露聚糖结合凝集素、甘露糖受体、葡萄球菌蛋白A、链球菌蛋白G和病毒FcγR。Fc配体还包括Fc受体同源物(FcRH),其是与FcγR同源的Fc受体家族(Davis等人,2002,Immunological Reviews 190:123-136)。Fc配体可包括未发现的结合Fc的分子。

[0348] 如本文所用,术语"人源化抗体"可以指抗体或其变体、衍生物、类似物或片段,其可免疫特异性结合目标抗原(例如,哺乳动物膜联蛋白的结构域、磷脂、补体蛋白或其片段,例如C3d),并且包含具有基本人抗体的氨基酸序列的框架(FR)区和具有基本非人抗体的氨基酸序列的互补决定区(CDR)。非人(例如,鼠)抗体的人源化形式是嵌合免疫球蛋白,其包含源自非人免疫球蛋白的最小序列。通常,人源化抗体将包含至少一个且通常两个可变结构域的基本全部,其中全部或基本全部的CDR区对应于非人免疫球蛋白的那些且全部或基本全部的FR区为人免疫球蛋白序列的那些。人源化抗体还可包含免疫球蛋白恒定区(Fc)的至少一部分,通常是人免疫球蛋白共有序列的至少一部分。可以使用任何合适的抗体人源化方法。参见例如,Riechmann等人.,1988,Nature 332:323-7;Queen等人的美国专利第5,530,101号;第5,585,089号;第5,693,761号;第5,693,762号;和第6,180,370号;EP239400;PCT公布WO 91/09967;美国专利第5,225,539号;EP592106;EP519596;Padlan,1991,Mol.Immunol.,28:489-498;Studnicka等人.,1994,Prot.Eng.7:805-814;Roguska等人.,1994,Proc.Natl.Acad.Sci.91:969-973;和美国专利第5,565,332号,全部这些通过引用整体并入本文。

[0349] 如本文所用,术语"单克隆抗体"是指从基本上同质抗体的群体获得的抗体,即,组成该群体的各个抗体是相同的,除了可以微量存在的可能的突变,例如天然存在的突变。因此,修饰语"单克隆"表示抗体的特征不是离散抗体的混合物。在某些实施方案中,这样的单克隆抗体通常包括包含结合靶标的多肽序列的抗体,其中靶标结合多肽序列是通过包括从多个多肽序列中选择单个靶标结合多肽序列的方法获得的。例如,选择方法可以是从多个克隆,例如杂交瘤克隆、噬菌体克隆或重组DNA克隆的集合中选择独特的克隆。与通常包括针对不同决定簇(表位)的不同抗体的多克隆抗体制剂对比,单克隆抗体制剂的每种单克隆抗体针对抗原上的单一决定簇。

[0350] 如本文所用,术语"嵌合抗体"是指重链和/或轻链的一部分与源自特定物种或属于特定抗体类别或亚类的抗体中的相应序列相同或同源、而链的其余部分与源自另一物种或属于另一抗体类别或亚类的抗体中的相应序列相同或同源的抗体(免疫球蛋白),以及此类抗体的片段,只要它们表现出所需的生物活性(美国专利第4,816,567号;和Morrison等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 81:6851-6855(1984))。

[0351] 如本文所用,术语"表位"是指与称为互补位的、抗体分子可变区中的特定抗原结合位点相互作用的抗原决定簇。单一抗原可能具有超过一个表位。因此,不同的抗体可与抗原上的不同区域结合,并可具有不同的生物学效应。表位可以定义为结构性或功能性的。功能性表位通常是结构性表位的子集,并具有直接有助于相互作用亲和力的那些残基。表位也可以是构象性的,即由非线性氨基酸构成。在某些实施方案中,表位可包括决定簇,这些决定簇是化学上有活性的表面分组的分子,如氨基酸、糖侧链、磷酰基或磺酰基,并且在某些实施方案中,可以具有特定的三维结构特征和/或特定的电荷特性。

[0352] 如本文所用,术语"膜联蛋白"是指广泛分布于真核生物中但通常不存在于原核生物和酵母中的钙依赖性膜结合蛋白大家族。术语"膜联蛋白"包括迄今为止已在许多物种中

鉴定出的超过约100种膜联蛋白。参见例如,Gerke V,Moss SE.Annexins:from structure to function.Physiol Rev.2002;82:331-371。术语“膜联蛋白”的含义包括在人中鉴定的膜联蛋白,即膜联蛋白1-11和膜联蛋白-13。所有膜联蛋白共享保守的C端核心结构域,该结构域由至少四个相似的重复构成,每个重复长约70个氨基酸。这些亚基通常含有特征性的2型钙结合位点。这些位点的数量和位置通常在不同的膜联蛋白家族之间有所不同,具有变化和其他基序的取代。不依赖于钙的膜联蛋白膜相互作用涉及从螺旋-环-螺旋基序到跨膜螺旋的转换,这会驱动可逆的膜插入。与核心结构域对比,单个脊椎动物膜联蛋白具有可变长度、氨基酸序列和疏水性决定簇的独特N端结构域。

[0353] 术语“膜联蛋白IV”是指膜联蛋白A4亚家族的蛋白质,其是包含短N端区的最小的膜联蛋白家族成员,已被证明参与修复质膜应激诱导的损伤。参见例如,Boye等人,Nature Communications 8,文章号:1623(2017)。如本文所用,术语膜联蛋白IV、膜联蛋白4的“生物活性片段”可指可被识别膜联蛋白IV的致病性天然抗体或来自此类天然抗体的抗体或其抗原结合片段(例如C2抗体、B4抗体)识别的膜联蛋白IV的片段,其会导致肠缺血再灌注损伤的发展,如由Kulik等人.J.Immunol.2009;182:5363-5373所证明的那样。天然抗体存在于具有免疫能力的个体中,并且可以在个体的血清或血浆中发现,已知该个体尚未被该抗体所结合的特定抗原刺激。诸位发明人和同事的先前研究表明,某些类型的天然抗体识别缺血组织上的表位,并催化缺血再灌注损伤的发生和随后的发展。参见例如,Fleming等人,2002,J.Immunol.169:2126-2133;Rehrig等人,2001,J.Immunol.167:5921-5927)。膜联蛋白IV的生物活性片段与此类病理性天然抗体相互作用或结合的能力可以通过多种方法进行测定,包括凝胶迁移率变化测定、蛋白质印迹、免疫沉淀、表面等离子共振等。

[0354] 术语“膜联蛋白A2”、“膜联蛋白II”或“膜联蛋白2”是指膜联蛋白A2亚家族的蛋白质,它们已显示与细胞膜上肌动蛋白附着的不同位点相关,并作为纤溶酶原和组织纤溶酶原激活剂的受体,积极调节纤溶级联反应,以及其他活动。在患有早发性黄斑变性和迟发性黄斑变性的猴中,膜联蛋白A2也已被鉴别为玻璃膜疣的一种组分。参见S.Umeda等人,FASEB J.(2005)19(12):1683-1685。如本文所用,膜联蛋白A2、膜联蛋白II或膜联蛋白2的“生物活性片段”是指膜联蛋白A2的、能够与肾脏中的肾小管相互作用或结合并且与因子H相互作用或结合的片段或其生物活性片段。膜联蛋白A2的生物活性片段与肾小管或因子H相互作用或结合的能力可以通过多种方法进行测定,包括凝胶迁移率变化测定、蛋白质印迹、免疫沉淀、表面等离子共振等。

[0355] 如本文所用,百分比(%)氨基酸序列同一性被定义为在比对序列并在必要时引入缺口(以实现最大序列同一性百分比)之后,候选序列中与参考序列中的氨基酸相同的氨基酸的百分比。为了测定序列同一性百分比的比对可以通过本领域技术范围内的多种方式实现,例如,使用公开获得的计算机软件诸如BLAST、BLAST-2、ALIGN、ALIGN-2或Megalign(DNASTAR)软件。可以通过已知方法确定用于测量比对的适当参数,包括在被比较的序列的全长上实现最大比对所需的任何算法。

[0356] 融合蛋白构建体的特异性可以指该构建体对抗原的特定表位的选择性识别。例如,天然抗体是单特异性的。根据本公开,“双特异性”是指融合蛋白构建体或所述构建体内的靶向部分具有两种不同的抗原结合特异性。当融合蛋白构建体具有多于一种特异性时,所识别的表位可以与单一抗原或与多于一种抗原缔合。本公开中使用的术语“价”可以表示

在融合蛋白构建体或所述构建体内的靶向部分中存在指定数目的结合位点。天然抗体例如具有两个结合位点并且是二价的。因此，术语“三价”表示在融合蛋白构建体或所述构建体内的靶向部分(例如抗体或其抗原结合片段)中存在三个结合位点。如本文所用，术语“三价、双特异性”抗体是指具有三个抗原结合位点的抗体，其中两个与相同抗原(或抗原的相同表位)结合，而第三个与不同抗原或相同抗原的不同表位结合。如本文所用，术语“四价”是指具有四个能够结合相同靶标例如抗原的结合位点的融合蛋白构建体。在一些情况下，如WO 2010/145792A1中所描述的CrossMab技术可用于确保双特异性抗体的正确轻链配对。

[0357] 实施例

[0358] 以下实施例进一步说明了所描述的实施方案，而不限制本公开的范围。

[0359] 实施例1:根据本公开的示例性补体调节剂融合蛋白构建体的产生

[0360] 从杂交瘤获得示例性磷脂结合免疫球蛋白序列(例如，C2抗体)。使用重组DNA技术将可变区融合到鼠IgG1框架，以产生C2-IgG1(SEQ ID NO:51)和各种抗原结合片段，例如C2-scFv、C2-Fab。表2提供了示例性C2抗体或其抗原结合片段的列表。使用此类示例性C2抗体或抗原结合构建体来产生融合蛋白构建体，例如通过将补体调节剂蛋白(或其片段)连接至C2抗体或其抗原结合片段进行。表3提供了用于产生C2补体调节剂融合蛋白构建体的示例性补体调节剂的列表。表4提供了用于将示例性C2抗体或其抗原结合片段与示例性补体调节剂连接的示例性接头。探索了融合蛋白相对于C2抗体或其抗原结合片段的N端或C端的取向。在密码子优化和合成后，使用标准方法在无血清培养基中瞬时转染每个DNA构建体。收获培养上清液后，相对于蛋白质构建体的蛋白质结构以合适的方式对其进行纯化。本文描述了产生的C2构建体的一些实例，其包含与补体调节剂(表3中所示的示例性序列)任选地通过接头(表4中所示的示例性序列)连接而融合的磷脂结合序列或其片段(表2中所示的示例性序列)。构建体的具体实例包括例如:C2 scFv-CR1(1-10)是单体融合蛋白构建体，其包含连接至C2 scFv的轻链可变区的CR1(1-10)补体调节剂蛋白;C2 scFv-Crry是单体融合蛋白构建体，其包含连接至C2 scFv的轻链可变区的Crry补体调节剂蛋白;C2 Fab-Crry是单体融合蛋白构建体，其包含连接至C2-Fab的CH1结构域的Crry补体调节剂蛋白;C2Fab-CR1(1-10)是单体融合蛋白，其包含连接至C2-Fab的CH1结构域的CR1(1-10)补体蛋白;C2 Fab-CR1(1-17)是单体融合蛋白，其包含连接至C2-Fab的CH1结构域的CR1(1-17)补体蛋白;CR1(1-10)-C2 Fab是单体融合蛋白，其包含连接至C2-Fab的VH结构域的CR1(1-10)补体蛋白;CR1(1-17)-C2 Fab是单体融合蛋白，其包含连接至C2-Fab的VH结构域的CR1(1-17)补体蛋白;C2-IgG1-CR1(1-10),HC C端x 2是四价同二聚体融合蛋白，其包含两个CR1(1-10)补体调节剂蛋白，每个连接至C2-IgG1的重链;C2-IgG1-CR1(1-10),HC C端x 1是三价异二聚体融合蛋白，其包含连接至C2-IgG1的重链的一个CR1(1-10)补体调节剂蛋白;双特异的C2-CR1是融合蛋白，其包含连接至C2 IgG1片段的铰链区的CR1补体调节剂蛋白;C2-IgG1-CR1(1-10),HC N端x 1是三价异二聚体融合蛋白，其包含连接至C2 IgG1的VH结构域的CR1(1-10)补体蛋白;C2-IgG1-CR1(1-10),LC N端x 1是三价异二聚体融合蛋白，其包含连接至C2 IgG1的VL结构域的CR1(1-10);C2-IgG1-CR1(1-10),HC N端x 2是四价同二聚体融合蛋白构建体，其包含两个CR1(1-10)补体蛋白，每个连接至C2 IgG1的VH结构域;C2-IgG1-CR1(1-10),LC N端x 2是四价同二聚体融合蛋白，其包含两个CR1(1-10)补体调节剂蛋白，每个连接至C2IgG1的VL结构域。图14示出了如该实施例中描述的一些示例性C2融合蛋白构建体的

结构。预期可以使用本文描述的补体调节剂(例如,MCP、DAF、因子H、CD59)制备额外的构建体。

[0361] 表2:C2抗体或其抗原结合片段

[0362]

描述	SEQ ID NO:
C2 IgG1重链	51
C2 IgG1重链具有杵	54
C2 IgG1重链具有臼	238
C2κ轻链	45
C2 scFv	239
C2 Fab重链	240
人源化C2可变重链	261

[0363] 表3:补体调节剂

[0364]

描述	SEQ ID NO:
CR1(1-10)	41
CR1(1-17)	42
Crry	7

[0365] 表4:示例性接头

[0366]

描述	SEQ ID NO:
GGGGSGGGGSGGGGS	241
GGGGSGGGGS	242

[0367] 实施例2:根据本公开的示例性C3d补体调节剂融合蛋白构建体的产生

[0368] 从杂交瘤获得示例性的抗C3d序列。使用重组DNA技术,将重链和轻链的可变区分别连接至鼠IgG1、κ恒定结构域框架上。产生了示例性克隆,例如C3d8b、C3d29全长抗体或其抗原结合片段。表5提供了示例性抗C3d抗体或其抗原结合片段的列表。使用此类示例性抗C3d抗体或抗原结合构建体来产生融合蛋白构建体,例如通过将补体调节剂蛋白(或其片段)连接至抗C3d抗体或其抗原结合片段进行。表6提供了用于产生抗C3d补体调节剂融合蛋白构建体的示例性补体调节剂的列表。表7提供了用于将示例性抗C3d抗体或其抗原结合片段与示例性补体调节剂连接的示例性接头。探索了融合蛋白相对于C3d抗体或其抗原结合片段的N端或C端的取向。在密码子优化和合成后,使用标准方法在无血清培养基中瞬时转染每个DNA构建体。收获培养上清液后,相对于蛋白质构建体的蛋白质结构以合适的方式对其进行纯化。本文描述了产生的抗C3d构建体的一些实例,其包含与补体调节剂(表6中所示的示例性序列)任选地通过接头(表7中所示的示例性序列)连接而融合的C3d结合序列或其片段(表5中所示的示例性序列)。本文描述了产生的抗C3d构建体的具体实例,例如:3d29-Fab-Crry是包含抗C3d Fab的单体融合蛋白构建体,其CH1结构域连接至补体调节剂蛋白Crry。3d29 Fab-CR1 1-10是包含抗C3d Fab的单体融合蛋白构建体,其CH1结构域连接至补体调节剂蛋白片段CR1(1-10)。3d29-IgG1-CR1(1-10),HC C端x 1是三价异二聚体融合蛋白构建体,其包含连接至抗C3d IgG1的CH3结构域的CR1(1-10)。

[0369] 3d29-IgG1-CR1(1-10),HC C端x 1,KIH是三价异二聚体融合蛋白构建体,其包含

连接至抗C3d IgG1的CH3结构域的CR1(1-10),其中抗C3d IgG1的Fc区包含杵入臼结构。3d29-IgG1-CR1(1-10),HC C端x 2是四价同二聚体融合蛋白,其包含两个CR1(1-10)补体调节剂蛋白,每个连接至抗C3d IgG1的重链。3d8b-Fab-Crry是包含抗C3d Fab的单体融合蛋白构建体,其CH1结构域连接至补体调节剂蛋白Crry。3d8b-Fab-CR1(1-10)是包含抗C3d Fab的单体融合蛋白构建体,其CH1结构域连接至补体调节剂蛋白片段CR1(1-10)。3d8b Fab-fH 1-5是包含抗C3d Fab的单体融合蛋白构建体,其CH1结构域连接至补体调节剂蛋白片段因子H(1-5)。3d8b-IgG1-CR1(1-10),HC C端x 1,KIH是三价异二聚体融合蛋白构建体,其包含连接至抗C3d IgG1的CH3结构域的CR1(1-10),其中抗C3d IgG1的Fc区包含杵入臼结构。3d8b-IgG1-CR1(1-10),HC C端x 2是四价同二聚体融合蛋白,其包含两个CR1(1-10)补体调节剂蛋白,每个连接至抗C3d IgG1的重链。3d8b-IgG1-CR1(1-10),HC N端x2是四价同二聚体融合蛋白,其包含两个CR1(1-10)补体调节剂蛋白,每个连接至抗C3d IgG1的重链的VH结构域。3d8b-IgG1-CR1(1-10),LC N端x 2是四价同二聚体融合蛋白,其包含两个CR1(1-10)补体调节剂蛋白,每个连接至抗C3d IgG1的重链的VL结构域。双特异的3d8b-IgG1-CR1(1-10)是融合蛋白,其包含连接至抗C3d IgG1片段的铰链区的CR1补体调节剂蛋白,其中抗C3d IgG1的Fc区包含杵入臼结构。3d8b-IgG1-fH(1-5),HC C端x 1,KIH是三价异二聚体融合蛋白构建体,其包含连接至抗C3d IgG1的CH3结构域的因子H(1-5),其中抗C3d IgG1的Fc区包含杵入臼结构。3d8b-IgG1-fH(1-5),HC C端x 2是四价同二聚体融合蛋白,其包含两个因子H(1-5)补体调节剂蛋白,每个连接至抗C3d IgG1的重链。3d8b-IgG1-fH(1-5),LC C端x 2是四价同二聚体融合蛋白,其包含两个因子H(1-5)补体调节剂蛋白,每个连接至抗C3d IgG1的轻链。3d8b-IgG1-fH(1-5),HC N端x 2是四价同二聚体融合蛋白,其包含两个因子H(1-5)补体调节剂蛋白,每个连接至抗C3d IgG1的重链的VH结构域。3d8b-IgG1-fH(1-5),LC N端x 2是四价同二聚体融合蛋白,其包含两个因子H(1-5)补体调节剂蛋白,每个连接至抗C3d IgG1的轻链的VL结构域。双特异的3d8b-IgG1-fH(1-5)是融合蛋白,其包含连接至抗C3d IgG1片段的铰链区的因子H(1-5)补体调节剂蛋白,其中抗C3d IgG1的Fc区包含杵入臼结构。图15-18示出了如该实施例中描述的一些示例性抗C3d融合蛋白构建体的结构。对图15至图18中显示的融合蛋白构建体的形式的实例在几种测定中进行了测试,包括溶血测定、LPS激活测定、测量补体激活产物(如C3、C4)沉积的测定、使用定量显色测定的C1抑制剂测试、单个补体组分的免疫化学测定(如ELISA、蛋白质印迹法)并且每个融合蛋白构建体显示出与单独补体调节剂蛋白相当的活性。

[0370] 表5:抗C3d抗体或其抗原结合片段

[0371]

描述	SEQ ID NO:
3d29-IgG1 Fab 重链	58
3d29 κ 轻链	59
3d29 重链鼠 IgG1	62
3d29 重链(白)鼠 IgG1	64
3d29 重链(杵)IgG1	254
3d29- Fab	244
3d29 IgG1 重链	62
3d8b-Fab 重链鼠 IgG1	69
3d8b κ 轻链	68
3d8b 重链鼠 IgG1	73
3d8b 重链鼠 IgG1(杵)	74
3d8b 重链鼠 IgG1(白)	81

[0372]

3d8b 重链鼠 IgG1 Fc(白)	88
3d8b 重链鼠 IgG1 Fc(杵)	245

[0373] 表6:补体调节剂

[0374]

描述	SEQ ID NO:
CR1(1-10)	41
因子H(1-5)	72
Crry	7

[0375] 表7:示例性接头

[0376]

描述	SEQ ID NO:
GGGGSGGGGSGGGGS	241
GGGGSGGGGS	242

[0377] 实施例3:根据本公开的示例性B4补体调节剂融合蛋白构建体的产生

[0378] 从杂交瘤获得示例性的膜联蛋白结构域结合序列(例如,B4抗体或其片段)。使用重组DNA技术,将重链和轻链的可变区分别连接至鼠IgG1、κ恒定结构域框架上,以产生示例性的B4全长抗体及其抗原结合片段。表8提供了示例性B4抗体或其抗原结合片段的列表。使用此类示例性B4抗体或抗原结合构建体来产生融合蛋白构建体,例如通过将补体调节剂蛋白(或其片段)连接至B4抗体或其抗原结合片段进行。表9提供了用于产生B4补体调节剂融合蛋白构建体的示例性补体调节剂的列表。表10提供了用于将示例性B4抗体或其抗原结合片段与示例性补体调节剂连接的示例性接头。探索了融合蛋白相对于B4抗体或其抗原结合片段的N端或C端的取向。

[0379] 本文描述了产生的B4抗体或片段构建体的一些实例,其包含与补体调节剂(表9中所示的示例性序列)任选地通过接头(表10中所示的示例性序列)连接而融合的膜联蛋白结构域结合序列或其片段(表8中所示的示例性序列)。

[0380] 表8:B4抗体或其抗原结合片段

[0381]

描述
B4-IgG1
B4-Fab
B4-scFv

[0382] 表9:补体调节剂

[0383]

描述	SEQ ID NO:
CR1(1-10)	41
CR1(1-17)	42
因子H(1-5)	72
Crry	7
MCP(1-4)	187
Map44	186
CD59	185
DAF(1-4)	184

[0384] 表10:示例性接头

[0385]

描述	SEQ ID NO:
GGGGSGGGGSGGGGS	241
GGGGSGGGGS	242

[0386] 实施例4:根据本公开的包含杵-臼异二聚体Fc区的示例性双功能蛋白构建体的设计

[0387] 设计了示例性融合蛋白构建体,其包含连接至CR1(1-10)补体调节剂多肽的示例性抗C3d抗体(3d8b),如图13中示例的。在下文示例性设计中提到的氨基酸位置的编号是根据Kabat中的EU索引。抗C3d抗体包含含有SEQ ID NO:69中的序列的轻链(结构域VL和结构域CK),含有氨基酸取代Thr366Ser、Met368Ala和Tyr407Val以形成包含臼的Fc区的第一重链(结构域VH-铰链-CH1-CH2-CH3;如在SEQ ID NO:89的序列中),所述第一重链与含有氨基酸取代Thr366Trp以形成带有杵的Fc区的第二重链(结构域铰链-CH2-CH3)Fc区配对,第二重链在铰链区通过接头(G_4SG_4S)(SEQ ID NO:242)连接至CR1(1-10)补体调节剂多肽,如在SEQ ID NO:90的序列中。

[0388] 实施例5:根据本公开的包含杵-臼异二聚体Fc区的示例性双功能mAb融合蛋白构建体的设计

[0389] 设计了示例性mAb融合蛋白构建体,其包含连接至补体调节剂多肽(如CR1(1-10)CR1(1-17)、因子H(1-5)、MCP(1-4)、DAF、或CD59)的示例性抗C3d抗体(3d8b)。在图19中所示的实例中,全长示例性抗C3d抗体C3d8b通过其CH3结构域之一连接至第一示例性补体调节剂多肽(如因子H(1-5)片段)和通过另一个CH3结构域连接至第二示例性补体调节剂多肽(如,CR(1-10)片段)。在下文示例性设计中提到的氨基酸位置的编号是根据Kabat中的EU索引。示例性抗C3d抗体包含含有SEQ ID NO:69中的序列的轻链(结构域VL和结构域CK),含有氨基酸取代Thr366Ser、Met368Ala和Tyr407Val以形成包含臼的Fc区的第一重链(结构域VH-CH1-铰链-CH2-CH3),所述第一重链与含有氨基酸取代Thr366Trp以形成带有杵的Fc区

的第二重链(结构域VH-铰链-CH1-CH2-CH3)Fc区配对,第一重链在CH3区通过接头(G4SG4S)(SEQ ID NO:242)连接至因子H,如在SEQ ID NO:139的序列中,第二重链在CH3区通过接头(G4SG4S)(SEQ ID NO:242)连接至CR1(1-10)补体调节剂多肽,如在SEQ ID NO:140的序列中。

[0390] 实施例6:根据本公开的包含抗C3d抗体或其抗原结合片段的示例性融合蛋白构建体的设计

[0391] 设计了示例性mAb融合蛋白构建体,其包含连接至示例性补体调节剂多肽(例如衰变加速因子DAF(1-4))的示例性抗C3d抗体(3d8b)。在下文示例性设计中提到的氨基酸位置的编号是根据Kabat中的EU索引。抗C3d抗体包含含有SEQ ID NO:69中的序列的轻链(结构域VL和结构域CK)和重链(结构域VH-CH1-铰链-CH2-CH3)。重链在CH3区通过接头(G_4SG_4S)(SEQ ID NO:242)连接至DAF(1-4),如在SEQ ID NO:141的序列中。

[0392] 设计了另一个示例性mAb融合蛋白构建体,其包含连接至示例性补体调节剂(例如CD59多肽)的抗C3d抗体(3d8b)。在下文示例性设计中提到的氨基酸位置的编号是根据Kabat中的EU索引。抗C3d抗体包含含有SEQ ID NO:69中的序列的轻链(结构域VL和结构域CK)和重链(结构域VH-CH1-铰链-CH2-CH3)。重链在CH3区通过接头(G_4SG_4S)(SEQ ID NO:242)连接至CD59,如在SEQ ID NO:142的序列中。

[0393] 设计了又一个示例性mAb融合蛋白构建体,其包含连接至示例性补体调节剂(例如MAp44多肽)的示例性抗C3d抗体(3d8b)。在下文示例性设计中提到的氨基酸位置的编号是根据Kabat中的EU索引。抗C3d抗体包含含有SEQ ID NO:69中的序列的轻链(结构域VL和结构域CK)和重链(结构域VH-CH1-铰链-CH2-CH3)。重链在CH3区通过接头(G_4SG_4S)(SEQ ID NO:242)连接至MAp44,如在SEQ ID NO:143的序列中。

[0394] 设计了示例性mAb融合蛋白构建体,其包含连接至示例性(例如MCP 1-4多肽)的示例性抗C3d抗体(3d8b)。抗C3d抗体包含含有SEQ ID NO:69中的序列的轻链(结构域VL和结构域CK)和重链(结构域VH-CH1-铰链-CH2-CH3)。重链在CH3区通过接头(G_4SG_4S)(SEQ ID NO:242)连接至MCP1-4,如在SEQ ID NO:144的序列中。

[0395] 图1至图19中所示的任何融合蛋白构建体的进一步实例可以包含:(a)下面列出的补体调节剂序列,(b)下面列出的CDR或VH和VL序列,以及(c)恒定区,其包含人或鼠免疫球蛋白恒定区的CH1、铰链、CH2结构域或CH3结构域中的至少一个,或包含人或鼠免疫球蛋白恒定区的CH1、铰链、CH2或CH3结构域中至少一个的一个或多个突变。

[0396] 表11:

[0397]

补体调节剂序列	CDR 或 VH、VL
SEQ ID NO: 184	SEQ ID NO: 11、12 和 13；以及 SEQ ID NO: 14、15 和 16
SEQ ID NO:108	SEQ ID NO: 11、12 和 13；以及 SEQ ID NO: 14、15 和 16
SEQ ID NO:72	SEQ ID NO: 11、12 和 13；以及 SEQ ID NO: 14、15 和 16
SEQ ID NO: 41	SEQ ID NO: 11、12 和 13；以及 SEQ ID NO: 14、15 和 16
SEQ ID NO:42	SEQ ID NO: 11、12 和 13；以及 SEQ ID NO: 14、15 和 16
SEQ ID NO: 91	SEQ ID NO: 11、12 和 13；以及 SEQ ID NO: 14、15 和 16
SEQ ID NO: 92	SEQ ID NO: 11、12 和 13；以及 SEQ ID NO: 14、15 和 16
SEQ ID NO: 185	SEQ ID NO: 11、12 和 13；以及 SEQ ID NO: 14、15 和 16
SEQ ID NO: 186	SEQ ID NO: 11、12 和 13；以及 SEQ ID NO: 14、15 和 16
SEQ ID NO: 187	SEQ ID NO: 11、12 和 13；以及 SEQ ID NO: 14、15 和 16
SEQ ID NO:184	SEQ ID NO: 17、18 和 19；以及 SEQ ID NO: 20、21 和 22
SEQ ID NO:108	SEQ ID NO: 17、18 和 19；以及 SEQ ID NO: 20、21 和 22
SEQ ID NO:72	SEQ ID NO: 17、18 和 19；以及 SEQ ID NO: 20、21 和 22
SEQ ID NO:41	SEQ ID NO: 17、18 和 19；以及 SEQ ID NO: 20、21 和 22

[0398]

SEQ ID NO:42	SEQ ID NO: 17、18 和 19；以及 SEQ ID NO: 20、21 和 22
SEQ ID NO: 91	SEQ ID NO: 17、18 和 19；以及 SEQ ID NO: 20、21 和 22
SEQ ID NO: 92	SEQ ID NO: 17、18 和 19；以及 SEQ ID NO: 20、21 和 22
SEQ ID NO: 185	SEQ ID NO: 17、18 和 19；以及 SEQ ID NO: 20、21 和 22
SEQ ID NO: 186	SEQ ID NO: 17、18 和 19；以及 SEQ ID NO: 20、21 和 22
SEQ ID NO: 187	SEQ ID NO: 17、18 和 19；以及 SEQ ID NO: 20、21 和 22
SEQ ID NO:184	SEQ ID NO: 246、247、248、249、250、251、252、253、254、或 255；以及 SEQ ID NO: 256、257、或 258。
SEQ ID NO:108	SEQ ID NO: 246、247、248、249、250、251、252、253、254、或 255；以及 SEQ ID NO: 256、257、或 258。
SEQ ID NO: 72	SEQ ID NO: 246、247、248、249、250、251、252、253、254、或 255；以及 SEQ ID NO: 256、257、或 258。
SEQ ID NO:41	SEQ ID NO: 246、247、248、249、250、251、252、253、254、或 255；以及 SEQ ID NO: 256、257、或 258。
SEQ ID NO:42	SEQ ID NO: 246、247、248、249、250、251、252、253、254、或 255；以及 SEQ ID NO: 256、257、或 258。
SEQ ID NO: 91	SEQ ID NO: 246、247、248、249、250、251、252、253、254、或 255；以及 SEQ ID NO: 256、257、或 258
SEQ ID NO: 92	SEQ ID NO: 246、247、248、249、250、251、252、253、254、或 255；以及 SEQ ID NO: 256、257、或 258
SEQ ID NO: 185	SEQ ID NO: 246、247、248、249、250、251、252、253、254、或 255；以及 SEQ ID NO: 256、257、或 258
SEQ ID NO: 186	SEQ ID NO: 246、247、248、249、250、251、252、253、254、或 255；以及 SEQ ID NO: 256、257、或 258
SEQ ID NO: 187	SEQ ID NO: 246、247、248、249、250、251、252、253、254、或 255；以及 SEQ ID NO: 256、257、或 258
SEQ ID NO: 184	SEQ ID NO: 262、263、264、或 265；以及 SEQ ID NO: 266、267、268、269。
SEQ ID NO: 108	SEQ ID NO: 262、263、264、或 265；以及 SEQ ID NO: 266、267、268、269。
SEQ ID NO: 72	SEQ ID NO: 262、263、264、或 265；以及 SEQ ID NO: 266、267、268、269。
SEQ ID NO: 41	SEQ ID NO: 262、263、264、或 265；以及 SEQ ID NO: 266、267、268、269。
SEQ ID NO: 42	SEQ ID NO: 262、263、264、或 265；以及 SEQ ID NO: 266、267、268、269。
SEQ ID NO: 91	SEQ ID NO: 262、263、264、或 265；以及 SEQ ID NO: 266、267、268、269。
SEQ ID NO: 92	SEQ ID NO: 262、263、264、或 265；以及 SEQ ID NO: 266、267、268、269。

[0399]

SEQ ID NO: 185	SEQ ID NO: 262、263、264、或 265; 以及 SEQ ID NO: 266、267、268、269。
SEQ ID NO: 186	SEQ ID NO: 262、263、264、或 265; 以及 SEQ ID NO: 266、267、268、269。
SEQ ID NO: 187	SEQ ID NO: 262、263、264、或 265; 以及 SEQ ID NO: 266、267、268、269。
SEQ ID NO: 184	SEQ ID NO: 270、271、272、273、或 274; 以及 SEQ ID NO: 275、276、277、或 278。
SEQ ID NO: 108	SEQ ID NO: 270、271、272、273、或 274; 以及 SEQ ID NO: 275、276、277、或 278。
SEQ ID NO: 72	SEQ ID NO: 270、271、272、273、或 274; 以及 SEQ ID NO: 275、276、277、或 278。
SEQ ID NO: 41	SEQ ID NO: 270、271、272、273、或 274; 以及 SEQ ID NO: 275、276、277、或 278。
SEQ ID NO: 42	SEQ ID NO: 270、271、272、273、或 274; 以及 SEQ ID NO: 275、276、277、或 278。
SEQ ID NO: 91	SEQ ID NO: 270、271、272、273、或 274; 以及 SEQ ID NO: 275、276、277、或 278。
SEQ ID NO: 92	SEQ ID NO: 270、271、272、273、或 274; 以及 SEQ ID NO: 275、276、277、或 278。
SEQ ID NO: 185	SEQ ID NO: 270、271、272、273、或 274; 以及 SEQ ID NO: 275、276、277、或 278。
SEQ ID NO: 186	SEQ ID NO: 270、271、272、273、或 274; 以及 SEQ ID NO: 275、276、277、或 278。
SEQ ID NO: 187	SEQ ID NO: 270、271、272、273、或 274; 以及 SEQ ID NO: 275、276、277、或 278。

[0400] 实施例7:评估抗C3d抗体3d8b及其融合蛋白的结合

[0401] 抗C3d抗体3d8b及其补体调节融合物的结合通过酶联免疫吸附测定(ELISA)结合测定法进行测量。使用Biacore通过表面等离振子共振测量构建体的结合亲和力。

[0402] 抗体制剂

[0403] 在含有0.1%牛血清白蛋白(BSA)的1X PBS中制备鼠IgG1 Fc、人IgG4Fc、含有His_6表位标签(SEQ ID NO:296)的抗体片段或含有CR1融合配偶体的构建体。

[0404] 二抗用于检测1)鼠IgG1,2)人IgG4,3)抗体片段(His_6表位标签)(SEQ ID NO:296),或4)包含CR1融合配偶体的抗体融合蛋白。将对鼠IgG1 Fc(抗小鼠IgG轻链κ)(Novus)具有特异性的二抗以1:20,000稀释于含有0.1%BSA的1X PBS中。将对人IgG4(抗人pFc')(Abcam)具有特异性的二抗以1:30,000稀释于含有0.1%BSA的1X PBS中。将对His_6表位标签(Abcam)(SEQ ID NO:296)具有特异性的二抗以1:5000稀释于含有0.1%BSA的1X PBS中。将对CR1(抗CR1-生物素,Thermo Fisher)具有特异性的二抗以1:2500稀释于含有0.1%BSA的1X PBS中。为了检测生物素化抗体,将链霉亲和素-辣根过氧化物酶(Strep-HRP,Thermo Fisher)以1:5000稀释于含有0.1%BSA的1X PBS中。

[0405] 为了检测鼠IgG1、人IgG4或抗体片段(His_6表位标签(SEQ ID NO:296))或包含CR1融合配偶体的抗体融合蛋白,除非另有说明,否则ELISA测定在1X PBS中进行。将2.5μg/mL的人(Comptech Technologies)、小鼠(Genscript)或食蟹猴(Atum)C3d在pH 8的碳酸氢钠

缓冲液(Alfa Aesar)中于4℃涂覆到微量滴定板的表面,过夜。用具有0.05%Tween-20(Sigma)(PBS-T,KPL)的1X磷酸盐缓冲盐水将C3d涂覆的微量滴定板(Thermo Fisher)洗涤3次。通过添加含有2%BSA的1X PBS,将已涂覆的微量滴定板封闭过夜。封闭后,将已涂覆的板用PBS-T洗涤3次。添加100μL的稀释的抗体构建体并温育1-2小时。将已涂覆的板用PBS-T洗涤3次。向已涂覆的板添加100μL的合适的二抗。如有必要,添加100μL的稀释的strep-HRP。将板用PBS-T洗涤3次。添加100μL的3,3',5,5'-四甲基-联苯胺(TMB,Surmodics)并在室温下在黑暗中温育10-15分钟。通过添加等体积的终止溶液(Surmodics)终止反应。在450nm处测量每个孔的吸光度。

[0406] 结合实验在25℃在Biacore™3000上进行。所用的测定缓冲液是10mM HEPES缓冲液(pH 7.4),150mM NaCl,3mM EDTA,0.05%P20(聚氧乙烯山梨聚糖);再生缓冲液为10mM甘氨酸缓冲液(pH 1.75);并且使用的缀合缓冲液是10mM乙酸钠缓冲液(pH 5)。用于捕获配体的流速为10μL/min。动力学分析的流速为30μL/min。

[0407] 根据制造商GE的说明使用EDC/NHS(N-乙基-N'-(3-二甲基氨基丙基碳二亚胺/N-羟基琥珀酰亚胺)胺偶联方法,用人C3d以指定的响应单位(RU)水平涂覆CM5芯片的流通池2、3和4。未占用的位点用1M乙醇胺封闭。实时监测示例性人源化抗体与抗原的结合。从观察到的kon和koff来确定KD。对于以快速解离速率的相互作用,使用稳态动力学来确定KD。

[0408] 表12、13和14显示了各种示例性抗C3d抗体和包含该抗体的融合蛋白构建体的ELISA EC_{50}值。表15显示了通过BIAcore测量抗体构建体与固定的人C3d的结合所测量的示例性抗体融合构建体的K_D。

[0409] 表12:各种融合蛋白构建体的人C3d EC_{50}数据:平均数据汇总

[0410]

描述/突变	EC_{50}(nM)
示例性构建体 32	0.28
示例性构建体 33	1.11
示例性构建体 34	0.32
示例性融合构建体 35	3.52
示例性融合构建体 36	2.59
示例性融合构建体 38	0.68
示例性融合构建体 39	1.82
示例性融合构建体 42	0.96
示例性融合构建体 43	1.31
示例性融合构建体 44	1.41
示例性融合构建体 45	0.70
示例性融合构建体 46	0.99
示例性融合构建体 47	1.04
示例性融合构建体 48	0.99
示例性构建体 49	2.28
示例性融合构建体 50	0.90
示例性融合构建体 51	1.31
示例性融合构建体 52	1.03
示例性构建体 53	0.80
示例性构建体 54	1.42
示例性构建体 55	0.24
示例性构建体 56	0.55
示例性构建体 58	0.83
示例性融合构建体 59	0.79
示例性融合构建体 60	0.47
示例性融合构建体 61	0.94
示例性融合构建体 62	1.40
示例性融合构建体 63	1.50
示例性融合构建体 64	1.15
示例性融合构建体 65	1.34
示例性融合构建体 68	1.00

[0411]

示例性融合构建体 69	1.05
示例性融合构建体 116	0.55
示例性融合构建体 118	0.84

[0412] *除非另有说明，否则测试的蛋白质在CHO细胞中表达

[0413] 表13:人C3d EC_{50}数据:人源化对靶标亲和力的影响

[0414]

描述/突变	EC_{50},nM
示例性构建体73	0.021
示例性构建体74	0.017
示例性构建体75	0.029
示例性构建体76	0.018
示例性构建体77	0.011
示例性构建体78	0.018
示例性构建体79	0.020
示例性构建体86	0.03

[0415] 表14:人源化融合构建体的人C3d EC_{50}数据

[0416]

描述/突变	EC_{50}, nM
示例性构建体 86	0.03
示例性构建体 87	0.02
示例性构建体 93	0.02
示例性融合构建体 94	0.14
示例性融合构建体 95	0.04
示例性融合构建体 96	0.09
示例性融合构建体 99	1.54
示例性融合构建体 101	1.55
示例性融合构建体 106	1.62
示例性融合构建体 107	4.20
示例性融合构建体 129	0.13
示例性融合构建体 133	0.07
示例性融合构建体 135	0.06
示例性融合构建体 138	0.09
示例性融合构建体 139	0.06
示例性融合构建体 140	0.08
示例性融合构建体 141	0.11
示例性融合构建体 142	0.04
示例性融合构建体 143	0.05

[0417]

示例性融合构建体 97	0.074
示例性融合构建体 146	0.061

[0418] 表15:使用固定有C3d抗原的CM5传感器芯片从Biacore™3000仪器获得的表面等离子体共振数据

[0419]

分析物	K_D (M)	分析物的浓度(nM)

示例性构建体32	3.10E-09	0-50
示例性构建体33	2.43E-10	0-50
示例性构建体34	8.88E-10	0-50
示例性融合构建体35	2.66E-07	0-1500
示例性融合构建体36	3.59E-07	0-1500
示例性融合构建体43	5.24E-09	0-50
示例性融合构建体46	2.72E-08	0-100
示例性构建体49	3.34E-07	0-1500
示例性融合构建体52	1.55E-08	0-100
示例性构建体53	5.99E-09	0-100
示例性构建体54	5.01E-08	0-100
示例性构建体56	9.10E-10	0-100
示例性构建体58	7.02E-09	0-100
示例性融合构建体62	3.41E-08	0-100
示例性融合构建体64	1.84E-08	0-100
示例性构建体72	无结合	125-2000
示例性构建体73	9.18E-10	0-100
示例性构建体74	1.34E-09	0-100
示例性构建体75	1.63E-09	0-100
示例性构建体86	1.47E-08	0-100
示例性构建体87	7.57E-09	0-100
示例性构建体93	1.02E-08	1.56-200
示例性融合构建体97	1.19E-08	1.56-200
示例性融合构建体116	1.06E-08	1.56-200
示例性融合构建体118	9.36E-09	1.56-200
示例性融合构建体129	3.72E-08	1.56-200
示例性融合构建体133	3.80E-08	1.56-200
示例性融合构建体135	3.89E-08	1.56-200

[0420] 实施例8:抗C3d抗体3d8b和融合蛋白的补体抑制

[0421] 根据制造商的说明进行Wieslab®替代途径和经典途径ELISA(ALPCO)。简而言之，将补体保存人血清(CompTech)1:18或者1:101分别稀释于替代试剂盒或经典试剂盒中提供的适当稀释缓冲液中。将测试类似物稀释于PBS(Gibco)中，以及通过将测试类似物2至4倍稀释于PBS中来产生剂量反应。然后将稀释的测试类似物以25x添加到稀释的人血清中。将96孔平底Wieslab板在37℃下温育1小时(Thermo)，并用试剂盒提供的洗涤缓冲液洗涤3次。然后添加抗体缀合物，并将板温育30分钟，然后进行第二次洗涤。最后，添加底物，将板再温育30分钟，并在405nm处读取吸光度。使用PRISM软件生成IC50曲线。

[0422] 表16显示了不同CR11-10补体调节融合蛋白的补体活性。表17显示了CR11-17融合蛋白对于替代途径和经典途径的补体活性。表18显示了fH1-5融合蛋白在替代途径和经典途径中的补体活性。

[0423] 表16:具有$CR1_{1-10}$补体调节剂的示例性构建体的功能分析

[0424]

	替代途径		经典途径	
构建体 ID	IC_{50}(nM)	SD	IC_{50}(nM)	SD
示例性融合构建体 106	4	1	90	44
示例性融合构建体 95	11	4	105	30
示例性融合构建体 96	11	6	107	40
示例性融合构建体 52	12	2	63	29
示例性融合构建体 46	12	4	79	6
示例性融合构建体 36	13	0	156	65
示例性融合构建体 133	13	不适用	不适用	不适用
示例性融合构建体 139	14	2	不适用	不适用
示例性融合构建体 138	15	3	不适用	不适用
示例性融合构建体 39	17	5	95	47
示例性融合构建体 99	23	12	140	47
示例性融合构建体 43	29	10	62	14
示例性融合构建体 51	30	12	147	45
示例性融合构建体 50	35	12	169	31
示例性融合构建体 38	43	19	190	124
示例性融合构建体 45	51	9	119	13
示例性构建体 19	71	31	76	24
示例性构建体 70	80	26	70	41
示例性融合构建体 68	89	3	606	118
示例性构建体 58	>300	不适用	>300	不适用

[0425] 表17:具有$CR1_{1-17}$补体调节剂的示例性构建体的功能分析

[0426]

	替代途径		经典途径	
	IC_{50}(nM)	SD	IC_{50}(nM)	SD
示例性融合构建体 107	4	2	51	14
示例性融合构建体 94	6	3	34	3
示例性融合构建体 141	6	0	不适用	不适用
示例性融合构建体 64	6	2	55	16
示例性融合构建体 140	6	3	不适用	不适用
示例性构建体 72	6	3	35	12
示例性融合构建体 129	7	不适用	不适用	不适用
示例性融合构建体 100	7	5	65	13
示例性融合构建体 63	9	2	84	17
示例性融合构建体 65	10	4	84	3
示例性融合构建体 62	19	2	112	10
示例性构建体 58	>300	不适用	>300	不适用

[0427] 表18:具有因子H补体调节剂的示例性构建体的功能分析

[0428]

	替代途径		经典途径	
构建体 ID	IC_{50}(nM)	SD	IC_{50}(nM)	SD
示例性融合构建体 143	50	29	不适用	不适用
示例性融合构建体 142	54	16	不适用	不适用
示例性融合构建体 135	56	不适用	不适用	不适用
示例性融合构建体 97	58	13	不适用	不适用
示例性融合构建体 48	73	22	166	14
示例性融合构建体 61	125	17	不适用	不适用
示例性融合构建体 60	144	24	不适用	不适用
示例性融合构建体 44	206	91	3041	944
示例性融合构建体 59	488	315	不适用	不适用
示例性融合构建体 69	492	96	不适用	不适用
示例性融合构建体 47	615	85	不适用	不适用
示例性构建体 71	1772	430	不适用	不适用
示例性构建体 58(用作对照)	>300	不适用	>300	不适用
示例性融合构建体 97	73.4	18.9	不适用	不适用
示例性融合构建体 146	88.1	7.0	不适用	不适用

[0429] 实施例9:使用含有补体调节剂的抗体融合物分析兔红细胞对替代补体途径的抑制

[0430] 红细胞制备

[0431] 将45ml的Dulbecco磷酸盐缓冲盐水(不含Ca^{2+}或Mg^{2+})(dPBS,Life Technologies)

添加到50ml锥形管中的0.5ml兔全血(BioIVT)中。将细胞混悬液在4℃以2000RPM离心10分钟。通过倾析除去上清液和血沉棕黄层。用0.5ml的dPBS重悬细胞沉淀。

[0432] 为了定量细胞混悬液中红细胞的数量，将50μL的悬浮细胞添加到700μL的蒸馏水中。将细胞混悬液涡旋直至细胞裂解。在541nm处测量裂解物的光密度。使用裂解的细胞样品的OD_{541}，通过将OD_{541}除以0.2再乘以$2.9x10^9$，将0.5ml重悬细胞的浓度调整为$2.9x10^9$个细胞/ml。

[0433] 试剂制备

[0434] 将所有试剂保持在4℃。将所有管、板和溶液保持在冰上。通过在pH 7.4混合0.25mL的1M $MgCl_2$(Boston BioProducts)和0.5mL的0.5M EGTA(Boston BioProducts)来制备新鲜的Mg-EGTA溶液。通过将0.45mL Mg-EGTA与0.55mL dPBS混合来制备稀释的Mg-EGTA溶液。将10ul的稀释的Mg-EGTA添加至测定板的每个样品孔中。在37℃水浴中解冻人血清(BioIVT)。该测定所需的参考和对照是阳性对照、血清背景和CAP封闭对照。以合适的浓度制备溶液并在单独的板中稀释。将100μL的每个对照一式两份转移到TEST板的相应孔中。

[0435] 将测试构建体在正常人血清中稀释至浓度为10μM。用正常人血清按1:2制备系列稀释液。将100μL的稀释的抑制剂添加到测定板(R&D Systems)的相应孔中。将5μL的dPBS添加到血清背景孔中。将5μL的稀释的红细胞添加到测定板的所有剩余孔中。通过轻轻移液将孔轻轻混合。将测定板密封并在37℃温育30分钟。

[0436] 终止溶液的制备

[0437] 通过将20μL的0.5M EDTA(Corning)添加到380μL的水中(1:20)，制备25mM EDTA水溶液(EDTA-H2O)。通过将400μL的0.5M EDTA添加到7.6mL的dPBS中(1:20)，制备25mM EDTA于dPBS中的溶液(EDTA-PBS)。

[0438] 为了终止补体活性，将100μL的EDTA-H2O添加至水对照中，而将100μL的EDTA-PBS添加至其余孔中。将板在4°以1800rpm旋转10分钟。将100μL的孔体积转移到新的微量培养板，并在415nm(SpectraFluorPlus,Tecan)测量。通过用以下等式计算裂解百分比，导出并分析数据：

[0439] $$裂解百分比 = \frac{A_{415(测试构建体)} - A_{415(血清背景)}}{A_{415(水)}} x\ 100$$

[0440] 将数据绘制为裂解百分比对log(抑制剂浓度)

[0441] 将数据以阳性和阴性对照作归一化，并使用以下参数和等式计算IC50：可变斜率和4参数拟合。

[0442] $$Y = 基线响应 + \frac{最大响应 - 基线响应}{(1 + 10^{((\log(IC50) - X) * 曲线斜率)})}$$

[0443] 表19、20和21显示了可溶性$CR1_{1-10}$、$CR1_{1-17}$和fH_{1-5}补体调节剂及其融合蛋白的IC_{50}值。

[0444] 表19：IC_{50}数据：来自补体替代途径的靶向与非靶向$CR1_{1-10}$构建体，平均数据

[0445]

化合物 ID	靶向/非靶向	IC_{50}，μM	SD
示例性构建体 19	非靶向	1.16	0.16
示例性构建体 70	非靶向	1.01	0.36
示例性融合构建体 38	靶向	0.58	0.10
示例性融合构建体 39	靶向	0.18	0.02
示例性融合构建体 43	靶向	0.37	0.01
示例性融合构建体 45	靶向	0.28	0.02
示例性融合构建体 46	靶向	0.12	0.02
示例性融合构建体 50	靶向	0.26	0.01
示例性融合构建体 51	靶向	0.42	0.04
示例性融合构建体 52	靶向	0.16	0.01
示例性构建体 58	靶向	>10	不适用
示例性融合构建体 68	靶向	0.67	0.08
示例性构建体 93	靶向	>10	不适用
示例性融合构建体 95	靶向	0.26	0.04

[0446]

示例性融合构建体 96	靶向	0.20	0.05
示例性融合构建体 99	靶向	0.34	0.04
示例性融合构建体 106	靶向	0.17	0.11
示例性融合构建体 138	靶向	0.57	不适用
示例性融合构建体 139	靶向	0.64	不适用

[0447] 表20：IC_{50}数据：来自补体替代途径的靶向与非靶向$CR1_{1-17}$构建体，平均数据

[0448]

化合物ID	靶向/非靶向	IC_{50}，μM	SD
示例性构建体20	非靶向	0.09	0.02
示例性构建体72	非靶向	0.09	0.01
示例性构建体58	靶向	>10	不适用
示例性融合构建体62	靶向	0.13	0.02
示例性融合构建体63	靶向	0.13	0.02
示例性融合构建体64	靶向	0.31	0.10
示例性融合构建体65	靶向	0.26	0.23
示例性构建体93	靶向	>10	不适用
示例性融合构建体94	靶向	0.29	0.12
示例性融合构建体107	靶向	0.21	0.07
示例性融合构建体140	靶向	0.91	不适用
示例性融合构建体141	靶向	1.3	不适用

[0449] 表21：IC_{50}：来自补体替代途径的靶向与非靶向fH_{1-5}构建体，平均数据

[0450]

化合物 ID	靶向/非靶向	IC_{50}，μM	SD
示例性构建体 71	非靶向	4.54	0.53
示例性构建体 58	靶向	>10	不适用
示例性融合构建体 44	靶向	0.90	0.15
示例性融合构建体 47	靶向	2.26	0.63
示例性融合构建体 48	靶向	0.26	0.06
示例性融合构建体 59	靶向	>10	不适用
示例性融合构建体 60	靶向	0.93	0.26
示例性融合构建体 61	靶向	6.08	3.63
示例性融合构建体 69	靶向	8.32	2.23
示例性构建体 93	靶向	>10	不适用
示例性融合构建体 97	靶向	0.30	0.01
示例性融合构建体 142	靶向	0.97	不适用
示例性融合构建体 143	靶向	0.99	不适用
示例性融合构建体 97	靶向	0.64	0.04

[0451]

示例性融合构建体 146	靶向	0.46	0.02

[0452] 实施例10:使用绵羊红细胞分析经典补体途径的抑制

[0453] 用溶血素敏化绵羊红细胞(SRBC)

[0454] 将2mL的SRBC(BioIVT)添加到3mL的GVB^{++}缓冲液中(Boston BioProducts)并轻轻混合。将SRBC混悬液在4℃以2000RPM离心5分钟。倾析出上清液,并将沉淀重悬于GVB^{++}缓冲液中。将SRBC混悬液在4℃以2000RPM离心5分钟。再次倾析出上清液。将9mL的GVB^{++}缓冲液添加到沉淀中以制备10%细胞混悬液。溶血素(Rockland)是通过用2mL milliQ水重悬干粉制备,并以约80mg/mL的估计浓度储存在-20℃(根据制造商的说明,冻干粉于2mL中复原)。通过在GVB^{++}缓冲液中以1:100稀释溶血素储备液来制备等体积的溶血素(等于10%SRBC混悬液的体积)。将稀释的溶血素滴加到10%SRBC混悬液中,并通过涡旋轻轻混合。将该溶液在30℃于水浴中温育30分钟,并每15分钟涡旋。将敏化的SRBC在4℃存储过夜。

[0455] CH_{50}的测定

[0456] 使用CH_{50}测试来确定抑制剂测定中使用的最佳血清浓度。在GVB^{++}缓冲液中制备1:2稀释系列的人血清。血清最初以1:4稀释于GVB^{++}缓冲液中(100μL血清,于300μL GVB^{++}中)。将200μL的稀释的血清添加到稀释系列管。产生血清稀释液后,将200μL敏化的绵羊SRBC(sSRBC)添加到每个稀释的血清管中。添加200μL的水作为100%裂解对照。阴性对照通过将sRBC添加到无血清的GVB^{++}中制备。在37℃水浴中温育样品。将样品以2000RPM离心5分钟以沉淀sSRBC。将100μL的上清液转移至96孔微量滴定板中并向每个孔中添加100μL的水。在541nm处测量吸光度。通过对%裂解与血清稀释绘图,计算出50%裂解(CH_{50})。

[0457] 评估经典补体途径的抑制剂

[0458] 将测试构建体稀释于2X人血清中。将所有测试构建体稀释至10μM。通过用2X人血清稀释,对测试构建体进行12点1:2稀释系列。将100μL的样品转移到新的管中。将100μL的

GVB^{++}缓冲液添加到每个管中。将100μL的sSRBC添加到每个管中。制备适当的100％裂解和GVB^{++}缓冲液对照。将样品在37℃于水浴中温育30分钟。将样品以2000RPM离心10分钟。将100μL的上清液转移到96孔微量滴定板中。将100μL的diH2O添加至每个孔中并在541nm处测量吸光度。

[0459] 获得每个样品的平均值，并从GVB^{++}缓冲液对照孔减去背景吸光度。使用以下等式计算每种稀释液的裂解百分比：

[0460] $$\%\ 裂解 = 100\ x\ \frac{OD_{541(测试构建体)} - OD_{541(GVB\ 对照)}}{OD_{541(100\%裂解)} - OD_{541(GVB\ 对照)}}$$

[0461] 表22显示了经典补体途径测试构建体的IC_{50}。

[0462] 表22：补体经典途径的抑制

[0463]

化合物ID	IC_{50},uM
示例性构建体19	3.43E-02
示例性融合构建体38	3.13E-02
示例性融合构建体39	3.03E-03
示例性融合构建体43	2.69E-02
示例性融合构建体45	3.98E-02
示例性融合构建体46	5.02E-04
示例性融合构建体50	4.80E-02
示例性融合构建体52	2.07E-03
示例性融合构建体68	2.90E-01
示例性构建体70	5.23E-03
示例性构建体20	1.02E-02
示例性融合构建体62	3.60E-02
示例性融合构建体64	2.16E-02
示例性融合构建体65	5.51E-02
示例性构建体72	1.32E-02
示例性融合构建体44	>1
示例性融合构建体47	>1
示例性融合构建体48	4.32E-01
示例性融合构建体59	>1
示例性构建体71	>1
示例性构建体58	>1
示例性构建体92	1.09E-01
BB5.1,Hycult(抗小鼠C5抗体)	1.06E-01

[0464] 实施例11：评估抗磷脂抗体C2与心磷脂的结合

[0465] 使用于涂覆缓冲液(100％乙醇)(Sigma)中的50μL的心磷脂(Sigma)涂覆96孔板(Thermofisher)。将板在松散覆盖(USA Scientific)的情况下温育过夜，以使乙醇能够蒸发。将已涂覆的板用300μL的Echelon定制封闭缓冲液(Echelon)封闭并在室温下温育至少2小时。将孔吸干并向每个孔中添加100μL的于Echelon定制缓冲液中的稀释的样品。将孔在

室温下温育至少90分钟。将板用PBS洗涤3次，并在纸巾上干燥。向适当的孔添加100μL的PBS稀释的二抗。为了检测C2-IgM，将山羊抗小鼠IgM(Southern Biotech)以1:5,000稀释。为了检测C2 IgG1(鼠)，将兔抗小鼠轻链κ(Abcam)以1:10,000稀释。为了检测C2-IgG1(人)，将小鼠抗人pFc'(Abcam)以1:20,000稀释。为了检测具有His_6表位标签的C2片段(SEQ ID NO:296)，将山羊抗-6XHis(Abcam)以1:5,000稀释。添加二抗并温育后，将板用PBS洗涤3次。通过添加100μL的BioFx Supersensitive TMB(Surmodics)使板显色。将板在黑暗中温育15分钟。通过添加100μL的终止溶液(Surmodics)终止反应，并在450nm处测量吸光度。

[0466] 表23显示了在心磷脂ELISA结合测定中针对测定的C2构建体获得的EC_{50}值。表24显示了在心磷脂ELISA结合测定中针对人源化变体(人IgG4)获得的EC_{50}值。

[0467] 表23:C2构建体的心磷脂EC_{50}

[0468]

构建体描述	EC_{50}, nM
C2 IgM	0.154
C2 scFv-Crry	5.4
C2 scFv-Crry	3.9
C2-hIgG4	2.9
C2-muIgG1	5.7
$CR1_{1-10}$	30.8
$CR1_{1-17}$	14
C2 scFv-$CR1_{1-10}$	2.8
C2-muIgG1	6.4
C2 Fab-$CR1_{1-10}$, C 端	2.65
C2 Fab-$CR1_{1-10}$, N 端	2.9

[0469]

C2 muIgG1, $CR1_{1-10}$, C 端 HC x 1	0.37
C2 muIgG1, $CR1_{1-10}$, N 端 HC x 1	0.95
C2 muIgG1, $CR1_{1-10}$, N 端 LC x 1	0.76
C2 muIgG1, $CR1_{1-10}$, N 端 HC x 2	0.7
C2 muIgG1, $CR1_{1-10}$, N 端 LC x 2	0.9

[0470] 表24:人IgG4骨架上C2人源化变体的心磷脂EC_{50}

[0471]

构建体描述	SEQ ID No. (VH/HC)	SEQ ID No. (VL/LC)	EC_{50}, nM
C2 VH0Vκ0	98	45	1.51
C2 VH0Vκ1	98	266	<0.8
C2 VH1Vκ0	261	45	<0.8
C2 VH1Vκ1	261	266	<0.8
C2 VH1Vκ2	261	267	<0.8
C2 VH1Vκ3	261	268	0.50
C2 VH1Vκ4	261	269	0.59
C2 VH2Vκ1	262	266	<0.8
C2 VH2Vκ2	262	267	<0.8
C2 VH2Vκ3	262	268	0.52
C2 VH2Vκ4	262	269	0.47
C2 VH3Vκ1	263	266	<0.8
C2 VH3Vκ2	263	267	<0.8
C2 VH3Vκ3	263	268	0.47
C2 VH3Vκ4	263	269	0.59
C2 VH4Vκ1	264	266	<0.8
C2 VH4Vκ2	264	267	<0.8
C2 VH4Vκ3	264	268	0.54
C2 VH4Vκ4	264	269	0.48
C2 VH5Vκ1	265	266	<0.8
C2 VH5Vκ2	265	267	<0.8
C2 VH5Vκ3	265	268	0.48
C2 VH5Vκ4	265	269	0.41

[0472] 实施例12:在人微血管内皮细胞(HMEC)损伤测定中3d8b融合蛋白的抑制效力的评估

[0473] 通过添加50μL的0.1mg/ml明胶基涂覆溶液(Cell Biologic)将96孔板用胶原涂覆至少5分钟。以320,000细胞/mL的细胞密度在完全培养基中制备HMEC细胞混悬液。去除明胶溶液并将200μL细胞混悬液分配到TrueLine细胞培养板(MedSupply Partners)的每个孔中。将种子细胞在标准培养条件下温育至少48小时或直至达到汇合。通过混合0.1%右旋糖(Sigma)、28mM Trizma Base(Sigma)、0.5%BSA(Jackon Imm.Research)于HBSS培养基(Fisher Scientific)中的溶液(pH 7.3),制备测试培养基。通过将30%H_2O_2 1:100或10μM ADP(Chrono)稀释于测试培养基中,制备100mM H_2O_2溶液。将HMEC单层用测试培养基轻轻洗涤3次以去除残留的培养基,确保单层保持完整。洗涤后,添加50μL的100mM H_2O_2或10μM ADP,并将板在补充以5%CO_2的情况下在37℃温育刚好10分钟。去除50μL的100mM H_2O_2或10μ

M ADP,并将HMEC单层用测试培养基轻轻地洗涤3次。为评估C3片段(C3b/iC3b)沉积,将50μL的稀释于测试培养基(与或不与融合蛋白预混)中的25%人血清(CompTech)添加到孔中。补充以5%CO_2,将板在37℃温育60分钟。用测试培养基将细胞洗涤3次以除去残留的血清。

[0474] 将处理过的细胞用测试培养基中的4%多聚甲醛在室温下固定10分钟。将固定细胞用测试培养基洗涤3次。将固定细胞在室温下用在测试培养基中的5%BSA封闭30分钟,并用测试培养基洗涤一次。对于C3片段(C3b/iC3b)染色,通过每孔添加50μL的1:200稀释度的FITC-兔抗人C3c(Agilent/Dako)对细胞进行染色。将染色的样品在黑暗中温育60分钟。温育后,将样品用测试培养基洗涤3次,并通过每孔添加50μL的稀释的DAPI(PBS中1:10,000DAPI)复染。将复染的样品在黑暗中于室温下温育5分钟。DAPI复染剂被替换为100μL的PBS。使用Gen5 3.05软件在BioTek Cytation1成像工作站上于FITC或PE通道中以10X放大倍数对染色的样品进行成像。

[0475] 表25显示了在H_2O_2 HMEC损伤测定中测试的$CR1_{1-10}$构建体的IC_{50}值。表26显示了在H_2O_2 HMEC损伤测定中使用的$CR1_{1-17}$构建体的IC_{50}值。表27显示了在ADP-HMEC损伤测定中测试的$CR1_{1-10}$构建体的IC_{50}值。表28显示了在ADP HMEC损伤测定中使用的$CR1_{1-17}$构建体的IC50值。

[0476] 表25:H_2O_2-HMEC测定中的靶向与非靶向$CR1_{1-10}$构建体

[0477]

化合物ID	靶向/非靶向	IC50,nM	SD
示例性构建体70	非靶向	21.11	8.93
示例性融合构建体43	靶向	6.32	2.06
示例性融合构建体45	靶向	18.2	不适用
示例性融合构建体46	靶向	2.13	1.39
示例性融合构建体51	靶向	22.9	不适用
示例性融合构建体52	靶向	6.13	5.17
示例性构建体58	靶向	无抑制	不适用
示例性构建体93	靶向	无抑制	不适用
示例性融合构建体95	靶向	0.58	不适用
示例性融合构建体96	靶向	2.07	0.90
示例性融合构建体99	靶向	4.8	不适用
示例性融合构建体106	靶向	1.05	0.06

[0478] 表26:H_2O_2-损伤HMEC测定中的靶向与非靶向$CR1_{1-17}$构建体

[0479]

化合物ID	靶向/非靶向	IC_{50},nM	SD
示例性构建体72	非靶向	1.73	0.58
示例性融合构建体62	靶向	1.39	0.20
示例性融合构建体64	靶向	0.77	0.50
示例性融合构建体65	靶向	1.35	0.13
示例性融合构建体94	靶向	0.18	0.04
示例性融合构建体107	靶向	0.98	0.21

[0480] 表27:ADP-HMEC测定中的靶向与非靶向CR1(1-10)构建体

[0481]

化合物ID	靶向/非靶向	IC_{50},nM	SD
示例性构建体70	非靶向	8.90	2.35
示例性构建体93	靶向	无抑制	不适用
示例性融合构建体95	靶向	1.42	0.48
示例性融合构建体96	靶向	1.75	1.44
示例性融合构建体99	靶向	2.21	0.83
示例性融合构建体106	靶向	0.62	0.4

[0482] 表28:ADP-HMEC测定中的靶向与非靶向CR1(1-17)构建体

[0483]

化合物 ID	**靶向/非靶向**	**IC_{50}, nM**	**SD**
示例性构建体 72	非靶向	1.28	0.31

[0484]

示例性构建体 58	靶向	无抑制	不适用
示例性构建体 93	靶向	无抑制	不适用
示例性融合构建体 94	靶向	0.13	0.07
示例性融合构建体 107	靶向	0.12	0.02
示例性融合构建体 100	靶向	0.25	0.03

[0485] 实施例13:补体抑制剂对因子H缺乏($cfh^{-/-}$)小鼠的影响的评估

[0486] 处理后72小时,补体抑制剂在$cfh^{-/-}$小鼠中的作用

[0487] 3-4月龄雌性$cfh^{-/-}$小鼠如下处理:1)PBS,n=6;2)3d8b-$CR1_{1-17}$,n=5;3)3d8b-hfH_{1-5},n=5;4)可溶性$CR1_{1-17}$(sCR_{1-17}),n=5;或5)可溶性因子H(sfH_{1-5}),n=5。处理组单次静脉内(IV)注射给药,并在72小时后处死。对照组4月龄雌性$cfh^{-/-}$(n=4)施用一次可溶性3d8b-G1的IV注射,并在72小时后处死。未经处理的、年龄匹配的野生型小鼠也用作对照,在同一时间段内遵循本研究。

[0488] 在研究开始和结束时通过ELISA测量血清C3水平。在研究结束时,使用Reflotron®测试来测量血浆转氨酶(ALT和AST)(Reflotron®测试使用试剂条直接从全血、血浆或血清中对重要的临床化学参数进行特异性测试。通过集成的血浆分离垫可以直接使用全血。也可以使用尿液进行各种测试)。处死后,收获肾脏和肝脏,并通过免疫荧光(IF)测量C3沉积物。

[0489] 图32A显示了通过IF测量的、处理后72小时收获的肾脏中肾小球C3沉积物的染色。每个组织切片中10个肾小球中C3阳性染色的定量以占肾小球总面积的百分比表示(ImageJ软件分析)。数据表示为平均值±SE。*$p<0.05$,**$p<0.0001$,相对于WT;°$p<0.0001$,相对于Cfh-/-+A和+D(单向ANOVA与Tukey事后检验)。图32B显示了使用IF处理后72小时收获的肝脏的C3沉积物。对于肝脏定量,以400X放大倍数分析了10至15个不重叠的视野。肝脏染色的半定量评分如下:0=不存在;1=微弱;2=中度;3=强染色。结果是平均值±SE。*$p<0.05$;**$p<0.0001$,相对于WT;°$p<0.0001$,相对于Cfh-/-+A和+D;$\$$$p<0.0001$,相对于Cfh-/-+B和+E(单向ANOVA与Tukey事后检验)。

[0490] 处理后72小时,补体抑制剂对$cfh^{-/-}$小鼠的作用

[0491] 4-5月龄雄性$cfh^{-/-}$小鼠如下处理(全部组n=3):1)3d8b-$CR1_{1-17}$,2)3d8b-mfH_{1-5},

3)3d8b-Crry,或4)3d8b。在第1天和第2天通过IV注射施用化合物。在第9天,处死小鼠。在基线(治疗前)和研究结束时通过ELISA测量血清C3水平。血浆转氨酶(ALT和AST)通过Reflotron®测试进行测量。处死后,收获肾脏和肝脏,并通过IF测量C3沉积物。

[0492] 图33A显示了通过IF测量的、最后一次注射后7天,收获的肾脏中肾小球C3沉积物的染色。每个组织切片中10个肾小球中C3阳性染色的定量以占肾小球总面积的百分比表示(ImageJ软件分析)。数据表示为平均值±SE。*p<0.0001,相对于WT小鼠;°p<0.001,°°p<0.0001,相对于$Cfh^{-/-}$+I小鼠(单向ANOVA与Tukey事后检验)。

[0493] 图33B示出了使用IF收获的肝脏的C3沉积物。对于肝脏定量,以400X放大倍数分析了10至15个不重叠的视野。肝脏染色的半定量评分如下:0=不存在;1=微弱;2=中度;3=强染色。数据表示为平均值±SE并使用单向ANOVA检验使用Tukey事后检验进行分析。*p<0.0001,相对于WT小鼠;°p<0.001,°°p<0.0001,相对于$Cfh^{-/-}$+I小鼠,#p<0.0001,相对于$Cfh^{-/-}$小鼠+F。

[0494] 表29显示了测试动物的血清C3水平的水平。表30显示了测试动物的测量血浆转氨酶水平。表31显示了测试动物中血清C3水平的水平。表32显示了测试动物的测量血浆转氨酶的水平。

[0495] 表29:4月龄雌性野生型和$cfh^{-/-}$小鼠中血清C3水平的评估

[0496]

		基线	单次注射后 72 小时
基因型	处理	μg/mL	μg/mL
野生型	无	1020.4 +/- 49.88	929.40 +/- 34.13
cfh -/-	示例性融合构建体64	41.75 +/- 5.94	48.5 +/- 11.58
cfh -/-	PBS	47.00 +/- 3.67	45.75 +/- 5.85
cfh -/-	示例性构建体 72	52.5 +/- 2.90	39.25 +/- 2.95
cfh -/-	示例性融合构建体48	50.50+/- 5.84	57.00 +/- 2.48
cfh -/-	示例性构建体 71	41.75 +/- 2.59	38.25 +/- 2.29

[0497] 表30:4月龄雌性野生型和$cfh^{-/-}$单次注射后72小时的血浆转氨酶水平

[0498]

		ALT(GPT)	AST(GOT)
基因型	处理	(U/L)	(U/L)
野生型	无	45.22+/-9.02	112.63+/-19.64
cfh-/-	示例性融合构建体64	40.45+/-6.81	219.25+/-38.20
cfh-/-	PBS	51.98+/-11.10	97.95+/-2.38
cfh-/-	示例性构建体72	34.00+/-3.75	185.05+/-38.46
cfh-/-	示例性融合构建体48	62.68+/-14.84	120.10+/-32.37
cfh-/-	示例性构建体71	43.05+/-7.31	267.25+/-50.62

[0499] 表31:4-5月龄雄性$cfh^{-/-}$小鼠中血清C3水平的评估

[0500]

基因型	处理	(μg/ml)	第3天第2次注射后24小时 (μg/ml)	第9天第2次注射后1周 (μg/ml)
cfh -/-	示例性融合构建体64	35.00 +/- 2	46.00 +/- 2.65	47.33 +/- 9.24
cfh -/-	示例性融合构建体118	46.33 +/- 10.87	629.00 +/- 91.90	61.00 +/- 17.04
cfh -/-	示例性融合构建体116	42.33 +/- 0.67	203.00 +/- 30.92	86.67 +/- 16.02
cfh -/-	示例性构建体58	30.00 +/- 3.61	23.00 +/- 1.00	36.00 +/- 2.00

[0501] 表32:第2次注射后1周,4-5月龄雄性$cfh^{-/-}$小鼠中血浆转氨酶水平

[0502]

基因型	处理	ALT(GPT) (U/L)	AST(GOT) (U/L)
cfh-/-	示例性融合构建体64	48.73+/-4.56	140.33+/-13.45
cfh-/-	示例性融合构建体118	63.8.3+/-10.73	205.67+/-65.74
cfh-/-	示例性融合构建体116	56.13+/-2.56	270.67+/-67.36
cfh-/-	示例性构建体58	42.80+/-1.54	184.07+/-96.14

[0503] 实施例14:大脑中动脉闭塞(MCAO)模型中C3d mAb和补体抑制剂的评估

[0504] 研究设计

[0505] 允许98只8-20g的雄性Balb/c小鼠(Charles River Laboratories,Wilmington,MA)自由获取食物和水,并以21+/-5℃温度和50%+/-30%相对湿度圈养在提供过滤空气的室中。室中有自动定时器,用于12小时开和12小时关的明暗循环,无暮光。将Shepherd's ® 1/4"优质玉米芯用于铺垫,并且每个笼中放入2片Ancare的Neslets和crink'l Nest™。用Lab Diet ® 5001饲料喂养动物。随意提供水。每笼圈养4-5只动物。本研究使用了9个实验组,每组由8至10只小鼠组成。

[0506] 手术准备

[0507] 所有手术均采用无菌技术进行。头孢唑林(40mg/kg;Hospira)在大脑中动脉闭塞(MCAO)之前腹膜内(IP)施用,以预防感染。MCAO之前,作为镇痛药,经皮下(SC)提供丁丙诺啡(约0.1mg/kg,Par Pharmaceuticals)。手术前将氯化钠高渗眼用软膏(Muro 128无菌眼用5%软膏)施用在眼睛上。

[0508] 大脑中动脉闭塞模型

[0509] 本研究使用MCAO再灌注模型-急性中风模型。使用含N_2O:O_2(2:1)的2-3%异氟醚麻醉小鼠,并用呼吸管在仰卧位维持1.5-2.5%的异氟醚。颈部中部用电动推子剃光,并用Hibiclens和酒精多次清洁。使用无菌技术,在右颈总动脉(CCA)上做一个皮肤切口,收缩肌肉并暴露CCA分叉。结扎CCA,并暂时夹住颈外动脉(ECA)的远端区段。然后将尼龙缝合线插穿CCA并前进到颈内动脉(ICA)中,预定距离为8-9mm。使用此程序,缝合线的涂有硅酮的尖

端会闭塞脑中MCA起点，导致MCA区域缺乏血流。然后移除ECA夹/缝合线。用手术吻合钉封闭皮肤切口，使动物从麻醉中苏醒并放回笼子。在60分钟的缺血期之后，再次将动物麻醉，将伤口重新打开，并从VVA移除血管内缝合线。再次闭合皮肤伤口，并对动物进行监测，直到它们从麻醉中完全苏醒，这时将它们放回自己的笼子里。在麻醉期间，将自调节式加热垫连接至直肠温度计，以将核心温度保持在37℃+/-1℃。

[0510] MCAO的假手术

[0511] 还执行了假MCAO手术。使用含N_2O:O_2(2:1)的2-3％异氟醚麻醉小鼠，并用呼吸管在仰卧位维持1.5-2.5％的异氟醚。颈部中部用电动推子剃光，并用Hibiclens和酒精多次清洁。使用无菌技术，在右颈总动脉(CCA)上做一个皮肤切口，收缩肌肉并暴露CCA分叉。分离CCA、ECA和ICA，然后用手术吻合钉封闭皮肤切口。使动物从麻醉中苏醒并放回笼子。在麻醉期间，使用连接至直肠温度计的自调节式加热垫，以将核心温度保持在37℃+/-1℃。

[0512] 给药

[0513] 所有给药溶液均在4℃储存直至使用。

[0514] 再灌注后60分钟，MCAO动物通过IV尾静脉注射接受PBS、C3d mAb或C3d-$CR1_{1-17}$。假手术动物在手术时间后60分钟接受PBS。

[0515] 随机化和盲法

[0516] 手术后，由没有进行手术的不同个体将处理随机分配给每只动物。每天均匀地分配给药溶液的处理。

[0517] 处死

[0518] MCAO后48小时，使用氯胺酮/甲苯噻嗪混合物(约100/10 mg/kg)麻醉小鼠，并用冰冷的肝素化PBS灌注，然后灌注冰冷的4％多聚甲醛(PFA)。然后取出脑并在冰箱中用4％PFA进行后固定二十四小时。

[0519] 组织学组织准备：

[0520] 24小时的4％PFA后固定后，将脑换成30％的蔗糖溶液，并在冰箱中再放置3天。然后用小鼠脑切片模具将每个脑切成五个1mm厚的冠状切片(分别为1.1、-0.9、-1.9、-2.9，相比于前囟门)，并用Tissue-Tek®O.C.T.化合物包埋于标准CryoMold中。然后将模具放在干冰中的装填有2-甲基丁烷的托盘中。将OCT化合物冷冻后，将样品立即密封在Ziplock袋中并储存在-80℃，直到被送到组织学实验室。

[0521] 成像与图像分析

[0522] 使用固定在显微镜上的数码相机使用SPOT软件捕获图像。使用ImageJ(NIH软件)对梗塞区域进行体积分析。使用徒手工具追踪同侧(右)半球的未梗塞组织和对侧(左)半球的组织。通过从完整的对侧半球面积中减去同侧半球的未梗塞面积来计算梗塞面积。然后，通过将面积乘以切片厚度(1mm)并加上每次取样之间的切片数量(5)来计算每个半球的体积。梗塞体积以完整半球体积的百分比表示。

[0523] 数据分析

[0524] 表33总结了MCAO研究中测试的蛋白质。

[0525] 图34显示了计算出的梗塞面积百分比，以供研究。所有数据均表示为平均值+/-平均值的标准误。通过单向ANOVA对数据进行分析。

[0526] 表33:MCAO研究中测试的试剂汇总

[0527]

化合物ID	剂量水平(mg/kg)	剂量体积(ml/kg)
示例性构建体64	67	5
示例性构建体58	24.8	5
媒介物	不适用	5

[0528] 实施例15:补体抑制剂融合蛋白对阿霉素诱导的肾损伤的作用

[0529] 雄性BALB/c OLA小鼠在第0天通过尾静脉静脉内接受阿霉素(11mg/kg)。在第8天,将小鼠置于代谢笼中并在16小时内收集尿液。使用Cobas c111分析仪分析尿样中的白蛋白和肌酸酐。如通过尿白蛋白:肌酸酐比(uACR)确定的,所有小鼠在第8天都表现出肾脏损伤。基于uACR将小鼠随机分组。在第10天,小鼠接受单剂量IV的任一PBS(n=14)或完全鼠融合蛋白C3d mAb-Crry(n=14;50mg/kg)、C3d mAb-fH_{1-5}(n=13;50mg/kg)、或含有fH_{1-5}或Crry蛋白的非靶向对照。将小鼠再次置于代谢笼中以在16小时内收集第22天的尿液,并测定尿液白蛋白和肌酸酐(图35)。

[0530] 实施例16:在患有进行性补体3肾小球性肾炎的患者中研究本公开的示例性C3d补体调节剂蛋白

[0531] 目的:本研究的目的是评估用示例性抗C3d抗体-补体调节剂融合蛋白构建体进行治疗在患有补体介导的疾病或病症(例如仅作为示例,进行性补体3(C3)肾小球肾炎)的患者中的功效、安全性和耐受性。

[0532] 目标:这项研究的主要安全目标是评估用示例性抗C3d抗体-补体调节剂融合蛋白构建物治疗例如补体3(C3)肾小球肾炎的安全性和耐受性。主要功效目标是基于相对于基线的变化,例如eGFR(MDRD,估计的肾小球滤过率)和蛋白尿的变化,评估使用示例性抗C3d抗体-补体调节剂融合蛋白构建体治疗的功效。本研究的次要目标包括评估:1.血浆和尿液中药效学标志物(例如MCP-1、C3a、C5a、备解素和sC5b-9)相对于基线的变化;2.基于肾活检的肾小球病理相对于基线的变化;3.在C3肾小球肾炎中用示例性抗-C3d抗体-补体调节剂融合蛋白构建体治疗的血浆浓度的评价。

[0533] C3肾小球肾炎患者按照以下详述的方案接受肠胃外静脉内施用(例如,静脉内、皮下)本公开的示例性抗C3d抗体-补体调节剂融合蛋白的治疗。在一些情况下,尽管进行了肾脏移植且先前已接受了广泛免疫抑制药物(例如,利妥昔单抗、环磷酰胺、霉酚酸酯、他克莫司和类固醇)治疗,但患者仍具有难治性疾病。在一些情况下,肾同种异体移植活检在给药前、治疗2个月和7个月时进行。

[0534] 方法:在一些情况下,患者在开始给药前将经过活检证实为复发性C3GN,并根据纳入和排除标准被视为合格。筛选程序将包括记录人口统计学、病史、用药史、体格检查和生命体征、血清化学、血液学、尿液分析(包括UPCR测量)、病毒筛选(如果在之前12周内未进行过)和基于血清肌酸酐的估计的肾小球滤过率(eGFR)评估。对于研究资格,基线eGFR是例如约15-25mL/min/1.73m^2。在第1天,患者可以开始用示例性抗C3d抗体-补体调节剂融合蛋白构建体治疗进行治疗。患者将接受用示例性抗C3d抗体-互补调节剂融合蛋白构建体的胃肠外治疗,初始阶段为约60-84天。患者将频繁到访研究中心进行监测。如果患者的临床状况稳定或好转,并且没有阻止进一步治疗的不良事件,则可以对患者进行例如约60-84天的另一个治疗周期的治疗。根据该方案,治疗周期可以重复进行总共4个周期。

[0535] 在第1天和第1天后研究到访后,将收集血液和尿液样本以进行安全性、功效和药

代动力学测量。在整个研究过程中将进行体格检查和生命体征评估。每次研究到访时都会进行伴随用药和不良事件的评估。如果可能，将在适当的随访期后进行肾脏活检，以评估肾脏组织学的变化。

[0536] 结果：预期患者的病症响应于用本公开的示例性C3d-补体调节剂融合蛋白构建体的治疗而改善。在该患者中，使用C3d-补体调节剂融合蛋白构建体治疗可见的改善是基于治疗中肾脏活检的组织学发现，该发现显示与治疗前活检相比，肾小球毛细血管内增生清除和肾小球炎性巨噬细胞明显减少。用融合蛋白构建体治疗蛋白尿下降约80％。

[0537] 在用示例性C3d融合蛋白构建体治疗前14个月，估计的肾小球滤过率(eGFR)可以是例如约80-90mL/min/1.73m^{2}并且当开始用示例性C3d融合蛋白构建体治疗时可以恶化到例如约30-50mL/min/1.73m^2。另外，用示例性C3d融合蛋白构建体的治疗减弱或终止了eGFR下降。治疗1个月后，预期eGFR下降已经减弱。重复活检显示肾小球毛细血管内细胞过多的消退和肾小球巨噬细胞的减少。因此，用示例性C3d融合蛋白构建体的治疗稳定了eGFR并减少了肾小球炎症。

[0538] 实施例17：本公开的示例性融合蛋白构建体在治疗肾缺血/再灌注中的功效的研究

[0539] 体温下肾脏的缺血-再灌注(I/R)损伤与几种临床病症有关，包括低血容量性休克、肾动脉闭塞和横断钳闭术。

[0540] 肾脏缺血再灌注(I/R)是导致急性肾衰竭的重要原因，其死亡率高达50％(Levy等人，JAMA 275:1489-94,1996;Thadhani等人，N.Engl.J.Med.334:1448-60,1996)。移植后肾衰竭是肾移植后常见的威胁性并发症(Nicholson等人.,Kidney Int.58:2585-91,2000)。目前尚无针对肾FR损伤的有效治疗，而血液透析是唯一可用的治疗。肾FR损伤的病理生理很复杂。最近的研究表明补体激活的凝集素途径可能在肾I/R损伤的发病机制中起重要作用(deVries等人.,Am.J.Path.165:1677-88,2004)。

[0541] 在施用了本公开的示例性融合蛋白构建体的患者中，在再灌注后24和48小时评估肾功能。血肌酸酐测量值由质谱法测定，这可提供可重复的肾功能指数。患者在24和48小时时血尿素含量显著减少，表明对肾损伤具有保护功能作用。总体而言，在手术和缺血性损伤后的24小时和48小时，都可见血尿素增加。

[0542] 实施例18：本公开的示例性融合蛋白构建体在治疗黄斑变性中的功效的研究

[0543] 年龄相关性黄斑变性(AMD)是工业化国家中55岁后失明的主要原因。AMD以两种主要形式出现：新血管性(湿性)AMD和萎缩性(干性)AMD。即使只有约20％的AMD个体形成湿性形式，新血管性(湿性)形式占与AMD相关的严重视力丧失的90％。AMD的临床标志包括多发性玻璃膜疣、地图样萎缩和脉络膜新血管形成(CNV)。2004年12月，FDA批准了Macugen(哌加他尼钠(pegaptanib))用于治疗湿性(新生血管)形式的AMD，这是一类新的眼科药物，专门靶向并阻断血管内皮生长因子(VEGF)的作用(Ng等人，Nat Rev.Drug Discov 5:123-32(2006))。尽管Macugen代表了AMD患者亚组的一种有希望的新治疗选项，但仍然迫切需要为这种复杂疾病开发其他治疗方法。多个独立的研究线暗示了补体激活在AMD发病机制中的核心作用。脉络膜新血管形成(CNV)是AMD最严重的形式，其发病机制可能涉及补体途径的激活。

[0544] 对一组患有AMD的患者眼内或肠胃外施用本公开的示例性融合蛋白构建体。在施

用后的不同时间点，评估脉络膜新血管形成。与施用假对照的患者相比，在施用本公开的示例性融合蛋白构建体的患者中，观察到CNV面积减少了20％至100％。

[0545] 实施例19：本公开的示例性融合蛋白构建体在治疗非典型溶血性尿毒症综合征(aHUS)中的功效的研究

[0546] 非典型溶血性尿毒症综合征(aHUS)以肾脏及其他器官的微循环中血小板血栓引起的溶血性贫血、血小板减少和肾功能衰竭为特征。aHUS与补体调节缺陷有关，并且可以是散发性的，或是家族性的。aHUS与编码补体激活的基因突变有关，包括补体因子H、膜辅因子B和因子I，以及补体因子H相关1(CFHR1)和补体因子H相关3(CFHR3)。Zipfel,P.F.,等人，PloS Genetics 3(3):e41(2007)。

[0547] 本公开的示例性融合蛋白构建体治疗aHUS的作用是通过从用示例性融合蛋白构建体治疗的aHUS患者获得并裂解红细胞来确定的。观察到，与使用假对照的治疗相比，使用示例性融合蛋白构建体的治疗在阻断患有aHUS的患者中的红细胞裂解方面是有效的。

[0548] 实施例20：5种小鼠IgG1抗体针对C3dg_延伸物的的PEPperMAP®线性表位作图

[0549] 小鼠IgG1抗体的PEPperMAP®线性表位作图是针对C3dg_延伸物以及另外15个肽进行的，C3dg_延伸物被翻译成具有14个氨基酸的肽-肽重叠的线性重叠15个氨基酸的肽。使用二抗山羊抗小鼠IgG(H+L)DyLight680抗体(1:5000)对C3dg肽微阵列进行预染色，以确定可能干扰主要测定的与线性C3dg肽的背景相互作用。将C3dg肽微阵列与示例性抗C3d小鼠IgG1抗体3d29、3d8b、3d9a在温育缓冲液(例如，含10％封闭缓冲液的洗涤缓冲液)中，以浓度为1μg/ml、10μg/ml或100μg/ml进行温育，随后用二抗山羊抗小鼠IgG(H+L)DyLight680抗体(1:5000)和对照小鼠单克隆抗HA(12CA5)DyLight800抗体(1:2000)染色。CI样品用作阴性对照。温育步骤在4℃以140rpm振摇进行16小时。在室温(RT)下，在温育缓冲液中对二抗和对照抗体进行45min染色。使用LI-COR Odyssey成像系统以7/7(红色/绿色)扫描强度进行读取。随后将构成肽微阵列的其他HA肽染色以作为内部质量对照，以确认测定质量和肽微阵列完整性。表34更详细地描述了材料和方法。

[0550] 表34：材料与方法

[0551]

微阵列内容:	C3dg_延伸物的序列用中性 GSGSGSG 接头(SEQ ID NO: 297)在 C 端和 N 端延长，以避免截短的肽并翻译成具有 14 个氨基酸的肽-肽重叠的 15 个氨基酸的线性肽。C3dg 肽微阵列进一步补充了 15 个另外的肽，并包含一式两份(750 个肽点)打印的 375 种不同肽，以及另外的 HA(YPYDVPDYAG (SEQ ID NO: 298)，80 个点)对照肽。
样品:	小鼠抗 C3d IgG1 抗体 3d29、3d8b、3d9a、CI-00008 和 CI-00009 (CI 样品为阴性对照)
洗涤缓冲液:	PBS，pH 7.4，含 0.05% Tween 20 (每次测定后 3 x 1 min)
封闭缓冲液:	Rockland 封闭缓冲液 MB-070 (第一次测定前 30 min)
温育缓冲液:	含 10%封闭缓冲液的洗涤缓冲液
测定条件:	于温育缓冲液中的抗体浓度为 1 μg/ml、10 μg/ml 和 100 μg/ml；在 4℃温育 16 h 并以 140 rpm 振摇。
二抗:	山羊抗小鼠 IgG (H+L) DyLight680 (1:5000)；在 RT 于温育缓冲液中染色 45 min
对照抗体:	小鼠单克隆抗 HA (12CA5) DyLight800 (1:2000)；在 RT 于温育缓冲液中染色 45 min
扫描仪:	LI-COR Odyssey 成像系统；扫描偏移 0.65 mm，分辨率

[0552]

	21 μm，扫描强度 7/7(红色 =680 nm/绿色 =800 nm)。

[0553] 点强度定量和肽注释是基于16位灰度tiff文件在扫描强度7/7下进行的，其表现出比24位彩色tiff文件更高的动态范围。另外，使用PepSlide®分析仪进行微阵列图像分析、点强度定量和肽注释。简而言之，软件算法将每个点的荧光强度分解为原始信号、前景信号和背景信号，并计算平均中值前景强度和点重复的点到点偏差。基于平均中值前景强度生成强度图，并且肽图中的相互作用以强度颜色代码突出显示，其中红色代表高点强度，白色代表低点强度。发现最大点到点偏差为40％是可以接受的(否则，相应的强度值将被清零)。

[0554] 此外，针对C3dg_延伸物从N端到C端的抗原序列，绘制了用小鼠抗体的测定的平均点强度，以可视化整体点强度和信噪比。将强度图与肽图和强度图以及微阵列扫描的目视检查相关联，以识别小鼠抗体样品的表位。如果不清楚某个氨基酸是否有助于抗体结合，则在这些氨基酸的相应字母上加下划线，如图21至图23中所示。在一些情况下，强度图的基线是水平的。图24至图25示例了用1μg/mL、10μg/mL和100μg/mL的阴性对照抗C3d或抗C4d抗体进行的表位作图研究，这些抗体不识别示例性抗C3d抗体3d9a、3d29或3d8b识别的表位(如图21至图23中的峰所示)。

[0555] 使用二级山羊抗小鼠IgG(H+L)DyLight680抗体进行的C3dg肽微阵列的预染色没有显示出可能干扰主要测定的与线性C3dg_延伸物肽的任何背景相互作用。小鼠抗C3d IgG1抗体3d29、3d8b和3d9a显示出非常强的单克隆抗体反应，具有高点强度和信噪比，所述反应针对具有相似共有基序NLDVSLQLPS(SEQ ID NO:299)、NLDVSLQLPS(SEQ ID NO:299)和NLDVSLQLPS(SEQ ID NO:299)的相邻肽，如图21至图23所示。另外15种肽不与小鼠IgG1抗体

反应。具体而言，当C3dg肽微阵列与1μg/ml的小鼠抗C3d IgG1抗体3d29或小鼠抗C3d IgG1抗体3d9a一起温育时，观察到针对具有共有基序NLDVSLQLPS(SEQ ID NO:299)的相邻肽的非常强的单克隆抗体反应，此反应具有高信噪比，分别如图21和图23所示。同样，当C3dg肽微阵列与小鼠抗C3d IgG1抗体3d8b以1μg/ml浓度一起温育时，观察到针对具有共有基序NLDVSLQLPS(SEQ ID NO:299)的相邻肽的非常强的单克隆抗体反应，此反应具有高信噪比，如图22所示。所有数据通过以下方式获得：在C3dg肽微阵列与小鼠IgG1抗体孵育、随后用二抗和对照抗体染色后，以7/7(红色/绿色)扫描强度读出。带下划线的氨基酸对应于尚不清楚其对抗体结合的贡献的残基。对于所有图21至图23，HA对照肽的染色显示在图21至图23的对照染色框中。此外，PEPperMAP®表位取代扫描可用于研究建议的表位，例如，通过将野生型肽用20个主要氨基酸交换所有氨基酸位置加下划线。

[0556] 表35:示例性蛋白质表

[0557]

示例性蛋白构建体	重链(HC)，可变结构域重链(VH)的多肽序列	轻链(LC)或可变结构域轻链(VL)的多肽序列
示例性抗 C3d 构建体 32	SEQ ID No. 58	SEQ ID No. 59
示例性抗 C3d 构建体 33	SEQ ID No. 73	SEQ ID No. 68
示例性抗 C3d 构建体 34	SEQ ID No. 288	SEQ ID No. 287
示例性抗 C3d 构建体 35	SEQ ID No. 60	SEQ ID No. 59
示例性抗 C3d 构建体 49	SEQ ID No. 58	SEQ ID No. 68
示例性抗 C3d 构建体 53	SEQ ID No. 62	SEQ ID No. 59
示例性抗 C3d 构建体 54	SEQ ID No. 67	SEQ ID No. 68
示例性抗 C3d 构建体 55	SEQ ID No. 288	SEQ ID No. 287
示例性抗 C3d 构建体 56 (Fab)	SEQ ID No. 288	SEQ ID No. 287
示例性抗 C3d 构建体 58	SEQ ID No. 73	SEQ ID No. 68
示例性抗 C3d 构建体 73	SEQ ID No. 73	SEQ ID No. 68
示例性抗 C3d 构建体 74	SEQ ID No. 249	SEQ ID No. 258
示例性抗 C3d 构建体 75	SEQ ID No. 252	SEQ ID No. 258
示例性抗 C3d 构建体 76	SEQ ID No. 250	SEQ ID No. 258
示例性抗 C3d 构建体 77	SEQ ID No. 253	SEQ ID No. 258
示例性抗 C3d 构建体 78	SEQ ID No. 251	SEQ ID No. 258
示例性抗 C3d 构建体 79	SEQ ID No. 254	SEQ ID No. 258
示例性抗 C3d 构建体 86	SEQ ID No. 280	SEQ ID No. 279
示例性抗 C3d 构建体 87	SEQ ID No. 281	SEQ ID No.279
示例性抗 C3d 构建体 93	SEQ ID No. 282	SEQ ID No. 279
示例性 C2 构建体 35	SEQ ID No. 98	SEQ ID No. 45
示例性 C2 构建体 36	SEQ ID No. 98	SEQ ID No. 266
示例性 C2 构建体 37	SEQ ID No. 261	SEQ ID No. 45
示例性 C2 构建体 38	SEQ ID No. 261	SEQ ID No. 266
示例性 C2 构建体 39	SEQ ID No. 261	SEQ ID No. 267
示例性 C2 构建体 40	SEQ ID No. 261	SEQ ID No. 268

[0558]

示例性 C2 构建体 41	SEQ ID No. 261	SEQ ID No. 269
示例性 C2 构建体 42	SEQ ID No. 262	SEQ ID No. 266
示例性 C2 构建体 43	SEQ ID No. 262	SEQ ID No. 267
示例性 C2 构建体 44	SEQ ID No. 262	SEQ ID No. 268
示例性 C2 构建体 45	SEQ ID No. 262	SEQ ID No. 269
示例性 C2 构建体 46	SEQ ID No. 263	SEQ ID No. 266
示例性 C2 构建体 47	SEQ ID No. 263	SEQ ID No. 267
示例性 C2 构建体 48	SEQ ID No. 263	SEQ ID No. 268
示例性 C2 构建体 49	SEQ ID No. 263	SEQ ID No. 269
示例性 C2 构建体 50	SEQ ID No. 264	SEQ ID No. 266
示例性 C2 构建体 51	SEQ ID No. 264	SEQ ID No. 267
示例性 C2 构建体 52	SEQ ID No. 264	SEQ ID No. 268
示例性 C2 构建体 53	SEQ ID No. 264	SEQ ID No. 269
示例性 C2 构建体 54	SEQ ID No. 265	SEQ ID No. 266
示例性 C2 构建体 55	SEQ ID No. 265	SEQ ID No. 267
示例性 C2 构建体 56	SEQ ID No. 265	SEQ ID No. 268
示例性 C2 构建体 57	SEQ ID No. 265	SEQ ID No. 269
示例性构建体 70	SEQ ID No. 41	
示例性构建体 71	SEQ ID No. 72	
示例性构建体 72	SEQ ID No. 42	

[0559] 表36:序列表

[0560]

SEQ ID NO:	描述	序列
1	MCP/CD46	>sp|P15529|MCP_人 膜辅因子蛋白 OS=智人 OX=9606 GN=CD46 PE=1 SV=3 MEPPGRRECPFPSWRFPGLLLAAMVLLLYSFSDAC EEPPTFEAMELIGKPKPYYEIGERVDYKCKKGYFYI PPLATHTICDRNHTWLPVSDDACYRETCPYIRDPL NGQAVPANGTYEFGYQMHFICNEGYYLIGEEILYC ELKGSVAIWSGKPPICEKVLCTPPPKIKNGKHTFSE VEVFEYLDAVTYSCDPAPGPDPFSLIGESTIYCGDN SVWSRAAPECKVVKCRFPVVENGKQISGFGKKFY YKATVMFECDKGFYLDGSDTIVCDSNSTWDPPVP KCLKVLPPSSTKPPALSHSVSTSSTTKSPASSASGPR PTYKPPVSNYPGYPKPEEGILDSLDVWVIAVIVIAIV VGVAVICVVPYRYLQRRKKKGTYLTDETHREVKF TSL
2	DAF	>sp|P08174|DAF_人 补体衰变加速因子 OS=智人 OX=9606 GN=CD55 PE=1 SV=4 MTVARPSVPAALPLLGELPRLLLLVLLCLPAVWGD CGLPPDVPNAQPALEGRTSFPEDTVITYKCEESFVK IPGEKDSVICLKGSQWSDIEEFCNRSCEVPTRLNSA

[0561]

		SLKQPYITQNYFPVGTVVEYECRPGYRREPSLSPKL TCLQNLKWSTAVEFCKKKSCPNPGEIRNGQIDVPG GILFGATISFSCNTGYKLFGSTSSFCLISGSSVQWSD PLPECREIYCPAPPQIDNGIIQGERDHYGYRQSVTY ACNKGFTMIGEHSIYCTVNNDEGEWSGPPPECRGK SLTSKVPPTVQKPTTVNVPTTEVSPTSQKTTTKTTT PNAQATRSTPVSRTTKHFHETTPNKGSGTTSGTTR LLSGHTCFTLTGLLGTLVTMGLLT
3	DAF1_小鼠	>sp|Q61475|DAF1_小鼠 补体衰变加速因子，GPI-锚定的 OS=小家鼠 OX=10090 GN=Cd55 PE=1 SV=2 MIRGRAPRTRPSPPPPLLPLLSLSLLLLSPTVRGDCG PPPDIPNARPILGRHSKFAEQSKVAYSCNNGFKQVP DKSNIVVCLENGQWSSHETFCEKSCVAPERLSFAS LKKEYLNMNFFPVGTIVEYECRPGFRKQPPLPGKA TCLEDLVWSPVAQFCKKKSCPNPKDLDNGHINIPT GILFGSEINFSCNPGYRLVGVSSTFCSVTGNTVDWD DEFPVCTEIHCPEPPKINNGIMRGESDSYTYSQVVT YSCDKGFILVGNASIYCTVSKSDVGQWSSPPPRCIE KSKVPTKKPTINVPSTGTPSTPQKPTTESVPNPGDQ PTPQKPSTVKVSATQHVPVTKTTVRHPIRTSTDKG EPNTGGDRYIYGHTCLITLTVLHVMLSLIGYLT
4	CD59	>sp|P13987|CD59_人 CD59 糖蛋白 OS=智人 OX=9606 GN=CD59 PE=1 SV=1 MGIQGGSVLFGLLLVLAVFCHSGHSLQCYNCPNPT ADCKTAVNCSSDFDACLITKAGLQVYNKCWKFEH CNFNDVTTRLRENELTYYCCKKDLCNFNEQLENG GTSLSEKTVLLLVTPFLAAAWSLHP
5	CD59_小鼠 同种型 A	>sp|O55186|CD59A_小鼠 CD59A 糖蛋白 OS=小家鼠 OX=10090 GN=Cd59a PE=2 SV=1 MRAQRGLILLLLLLAVFCSTAVSLTCYHCFQPVVS SCNMNSTCSPDQDSCLYAVAGMQVYQRCWKQSD CHGEIIMDQLEETKLKFRCCQFNLCNKSDGSLGKT PLLGTSVLVAILNLCFLSHL
6	CD59_小鼠 同种型 B	>sp|P58019|CD59B_小鼠 CD59B 糖蛋白 OS=小家鼠 OX=10090 GN=Cd59b PE=2 SV=2 MRAQRGLILLLLLLAVFCSTAVSLKCYNCLDPVSS CKINTTCSPNLDSCLYAVAGRQVYQQCWKLSDCN SNYIMSRLDVAGIQSKCCQWDLCNKNLDGLEEPN NAETSSLRKTALLGTSVLVAILKFCF
7	Crry	>sp|Q64735.1|CR1L_小鼠补体组分受体 1 样蛋白 MEVSSRSSEPLDPVWLLVAFGRGGVKLEVLLLFLL PFTLGELRGGLGKHGHTVHREPAV NRLCADSKRWSGLPVSAQRPFPMGHCPAPSQLPSA KPINLTDESMFPIGTYLLYECLPGYIKRQFSITCKQD STWTSAEDKCIRKQCKTPSDPENGLVHVHTGIQFG

[0562]

		SRINYTCNQGYRLIGSSSAVCVITDQSVDWDTEAPI CEWIPCEIPPGIPNGDFFSSTREDFHYGMVVTYRCN TDARGKALFNLVGEPSLYCTSNDGEIGVWSGPPPQ CIELNKCTPPPYVENAVMLSENRSLFSLRDIVEFRC HPGFIMKGASSVHCQSLNKWEPELPSCFKGVICRL PQEMSGFQKGLGMKKEYYYGENVTLECEDGYTLE GSSQSQCQSDGSWNPLLAKCVSRSISGLIVGIFIGII VFILVIIVFIWMILKYKKRNTTDEKYKEVGIHLNYK EDSCVRLQSLLTSQENSSTTSPARNSLTQEVS
8	CR1	>sp|P17927|CR1_人补体受体 1 型 OS=智人 OX=9606 GN=CR1 PE=1 SV=3 MGASSPRSPEPVGPPAPGLPFCCGGSLLAVVVLLA LPVAWGQCNAPEWLPFARPTNLTDEFEFPIGTYLN YECRPGYSGRPFSIICLKNSVWTGAKDRCRRKSCR NPPDPVNGMVHVIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSS SATCIISGDTVIWDNETPICDRIPCGLPPTITNGDFIS TNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIY CTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVS DNRSLFSLNEVVEFRCQPGFVMKGPRRVKCQALN KWEPELPSCSRVCQPPPDVLHAERTQRDKDNFSPG QEVFYSCEPGYDLRGAASMRCTPQGDWSPAAPTC EVKSCDDFMGQLLNGRVLFPVNLQLGAKVDFVCD EGFQLKGSSASYCVLAGMESLWNSSVPVCEQIFCP SPPVIPNGRHTGKPLEVFPFGKTVNYTCDPHPDRGT SFDLIGESTIRCTSDPQGNGVWSSPAPRCGILGHCQ APDHFLFAKLKTQTNASDFPIGTSLKYECRPEYYG RPFSITCLDNLVWSSPKDVCKRKSCKTPPDPVNGM VHVITDIQVGSRINYSCTTGHRLIGHSSAECILSGNA AHWSTKPPICQRIPCGLPPTIANGDFISTNRENFHYG SVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVG IWSGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLFSLNE VVEFRCQPGFVMKGPRRVKCQALNKWEPELPSCS RVCQPPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSCEPG YDLRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDDFM GQLLNGRVLFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKGSS ASYCVLAGMESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNGRH TGKPLEVFPFGKAVNYTCDPHPDRGTSFDLIGESTI RCTSDPQGNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLFAK LKTQTNASDFPIGTSLKYECRPEYYGRPFSITCLDN LVWSSPKDVCKRKSCKTPPDPVNGMVHVITDIQV GSRINYSCTTGHRLIGHSSAECILSGNTAHWSTKPPI CQRIPCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTYRCN LGSRGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQ CIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLFSLNEVVEFRCQP GFVMKGPRRVKCQALNKWEPELPSCSRVCQPPPEI LHGEHTPSHQDNFSPGQEVFYSCEPGYDLRGAASL HCTPQGDWSPEAPRCAVKSCDDFLGQLPHGRVLF PLNLQLGAKVSFVCDEGFRLKGSSVSHCVLVGMR SLWNNSVPVCEHIFCPNPPAILNGRHTGTPSGDIPY

			GKEISYTCDPHPDRGMTFNLIGESTIRCTSDPHGNG VWSSPAPRCELSVRAGHCKTPEQFPFASPTIPINDFE FPVGTSLNYECRPGYFGKMFSISCLENLVWSSVED NCRRKSCGPPPEPFNGMVHINTDTQFGSTVNYSCN EGFRLIGSPSTTCLVSGNNVTWDKKAPICEIISCEPP PTISNGDFYSNNRTSFHNGTVVTYQCHTGPDGEQL FELVGERSIYCTSKDDQVGVWSSPPPRCISTNKCTA PEVENAIRVPGNRSFFSLTEIIRFRCQPGFVMVGSH TVQCQTNGRWGPKLPHCSRVCQPPPEILHGEHTLS HQDNFSPGQEVFYSCEPSYDLRGAASLHCTPQGD WSPEAPRCTVKSCDDFLGQLPHGRVLLPLNLQLGA KVSFVCDEGFRLKGRSASHCVLAGMKALWNSSVP VCEQIFCPNPPAILNGRHTGTPFGDIPYGKEISYACD THPDRGMTFNLIGESSIRCTSDPQGNGVWSSPAPRC ELSVPAACPHPPKIQNGHYIGGHVSLYLPGMTISYI CDPGYLLVGKGFIFCTDQGIWSQLDHYCKEVNCSF PLFMNGISKELEMKKVYHYGDYVTLKCEDGYTLE GSPWSQCQADDRWDPPLAKCTSRTHDALIVGTLS GTIFFILLIIFLSWIILKHRKGNNAHENPKEVAIHLHS QGGSSVHPRTLQTNEENSRVLP
[0563]	9	因子 H	>sp|P08603|CFAH_人补体因子 H OS=智人 OX=9606 GN=CFH PE=1 SV=4 MRLLAKIICLMLWAICVAEDCNELPPRRNTEILTGS WSDQTYPEGTQAIYKCRPGYRSLGNVIMVCRKGE WVALNPLRKCQKRPCGHPGDTPFGTFTLTGGNVF EYGVKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDTDGWTNDI PICEVVKCLPVTAPENGKIVSSAMEPDREYHFGQA VRFVCNSGYKIEGDEEMHCSDDGFWSKEKPKCVEI SCKSPDVINGSPISQKIIYKENERFQYKCNMGYEYS ERGDAVCTESGWRPLPSCEEKSCDNPYIPNGDYSP LRIKHRTGDEITYQCRNGFYPATRGNTAKCTSTGW IPAPRCTLKPCDYPDIKHGGLYHENMRRPYFPVAV GKYYSYYCDEHFETPSGSYWDHIHCTQDGWSPAV PCLRKCYFPYLENGYNQNYGRKFVQGKSIDVACH PGYALPKAQTTVTCMENGWSPTPRCIRVKTCSKSS IDIENGFISESQYTYALKEKAKYQCKLGYVTADGE TSGSITCGKDGWSAQPTCIKSCDIPVFMNARTKND FTWFKLNDTLDYECHDGYESNTGSTTGSIVCGYN GWSDLPICYERECELPKIDVHLVPDRKKDQYKVGE VLKFSCKPGFTIVGPNSVQCYHFGLSPDLPICKEQV QSCGPPPELLNGNVKEKTKEEYGHSEVVEYYCNPR FLMKGPNKIQCVDGEWTTLPVCIVEESTCGDIPELE HGWAQLSSPPYYYGDSVEFNCSESFTMIGHRSITCI HGVWTQLPQCVAIDKLKKCKSSNLIILEEHLKNKK EFDHNSNIRYRCRGKEGWIHTVCINGRWDPEVNCS MAQIQLCPPPPQIPNSHNMTTTLNYRDGEKVSVLC QENYLIQEGEEITCKDGRWQSIPLCVEKIPCSQPPQI EHGTINSSRSSQESYAHGTKLSYTCEGGFRISEENE TTCYMGKWSSPPQCEGLPCKSPPEISHGVVAHMSD

[0564]

		SYQYGEEVTYKCFEGFGIDGPAIAKCLGEKWSHPP SCIKTDCLSLPSFENAIPMGEKKDVYKAGEQVTYT CATYYKMDGASNVTCINSRWTGRPTCRDTSCVNP PTVQNAYIVSRQMSKYPSGERVRYQCRSPYEMFG DEEVMCLNGNWTEPPQCKDSTGKCGPPPPIDNGDI TSFPLSVYAPASSVEYQCQNLYQLEGNKRITCRNG QWSEPPKCLHPCVISREIMENYNIALRWTAKQKLY SRTGESVEFVCKRGYRLSSRSHTLRTTCWDGKLEY PTCAKR
10	因子 H_小鼠	>sp|P06909|CFAH_小鼠补体因子 H OS=小家鼠 OX=10090 GN=Cfh PE=1 SV=2 MRLSARIIWLILWTVCAAEDCKGPPPRENSEILSGS WSEQLYPEGTQATYKCRPGYRTLGTIVKVCKNGK WVASNPSRICRKKPCGHPGDTPFGSFRLAVGSQFE FGAKVVYTCDDGYQLLGEIDYRECGADGWINDIP LCEVVKCLPVTELENGRIVSGAAETDQEYYFGQVV RFECNSGFKIEGHKEIHCSENGLWSNEKPRCVEILC TPPRVENGDGINVKPVYKENERYHYKCKHGYVPK ERGDAVCTGSGWSSQPFCEEKRCSPPYILNGIYTPH RIIHRSDDEIRYECNYGFYPVTGSTVSKCTPTGWIP VPRCTLKPCEFPQFKYGRLYYEESLRPNFPVSIGNK YSYKCDNGFSPPSGYSWDYLRCTAQGWEPEVPCV RKCVFHYVENGDSAYWEKVYVQGQSLKVQCYNG YSLQNGQDTMTCTENGWSPPPKCIRIKTCSASDIHI DNGFLSESSSIYALNRETSYRCKQGYVTNTGEISGS ITCLQNGWSPQPSCIKSCDMPVFENSITKNTRTWFK LNDKLDYECLVGFENEYKHTKGSITCTYYGWSDT PSCYERECSVPTLDRKLVVSPRKEKYRVGDLLEFS CHSGHRVGPDSVQCYHFGWSPGFPTCKGQVASCA PPLEILNGEINGAKKVEYSHGEVVKYDCKPRFLLK GPNKIQCVDGNWTTLPVCIEEERTCGDIPELEHGSA KCSVPPYHHGDSVEFICEENFTMIGHGSVSCISGKW TQLPKCVATDQLEKCRVLKSTGIEAIKPKLTEFTHN STMDYKCRDKQEYERSICINGKWDPEPNCTSKTSC PPPPQIPNTQVIETTVKYLDGEKLSVLCQDNYLTQD SEEMVCKDGRWQSLPRCIEKIPCSQPPTIEHGSINLP RSSEERRDSIESSSHEHGTTFSYVCDDGFRIPEENRI TCYMGKWSTPPRCVGLPCGPPPSIPLGTVSLELESY QHGEEVTYHCSTGFGIDGPAFIICEGGKWSDPPKCI KTDCDVLPTVKNAIIRGKSKKSYRTGEQVTFRCQS PYQMNGSDTVTCVNSRWIGQPVCKDNSCVDPPHV PNATIVTRTKNKYLHGDRVRYECNKPLELFGQVE VMCENGIWTEKPKCRDSTGKCGPPPPIDNGDITSLS LPVYEPLSSVEYQCQKYYLLKGKKTITCRNGKWSE PPTCLHACVIPENIMESHNIILKWRHTEKIYSHSGE DIEFGCKYGYYKARDSPPFRTKCINGTINYPTCV
11	示例性 B4 CDRH1 序列	GYTFTDYY

[0565]

12	示例性 B4 CDRH2 序列	INPNNGGT
13	示例性 B4 CDRH3 序列	ARYDYAWYFDV
14	示例性 B4 CDRL1 序列	QSIVHSNGNTY
15	示例性 B4 CDRL2 序列	KVS
16	示例性 B4 CDRL3 序列	FQGSHVPYT
17	示例性 C2 CDRH1 序列	GYTFTSYW
18	示例性 C2 CDRH2 序列	INPSNGGT
19	示例性 C2 CDRH3 序列	ARRGIRLRHFDY
20	示例性 C2 CDRL1 序列	QDVGTA
21	示例性 C2 CDRL2 序列	WAS
22	示例性 C2 CDRL3 序列	QQYSSYPLT
23	示例性 C3d(3d9a)C DRH1 序列	GYTFTAYY
24	示例性 C3d(3d9a)C DRH2 序列	INPYNGGT
25	示例性 C3d(3d9a)C DRH3 序列	SSPY
26	示例性 C3d(3d9a)C DRL1 序列	QSLLDSDGKTY
27	示例性 C3d(3d9a)C DRL2	LVS

[0566]

	序列	
28	示例性C3d(3d9a)CDRL3序列	WQGTHFPRT
29	示例性C3d(3d8b)CDRH1 序列	GYTFTNYY
30	示例性C3d(3d8b)CDRH2 序列	INPYNGGT
31	示例性C3d(3d8b)CDRH3 序列	SSPY
32	示例性C3d(3d8b)CDRL1序列	QSLLDSDGKTY
33	示例性C3d(3d8b)CDRL2 序列	LVS
34	示例性C3d(3d8b)CDRL3 序列	WQGTHFPRT
35	示例性C3d(3d29)CDRH1 序列	GYTFTDYY
36	示例性C3d(3d29)CDRH2序列	INPYNGGT
37	示例性C3d(3d29)CDRH3序列	SRGGPY
38	示例性C3d(3d29)CDRL1 序列	QSLLDSDGKTY
39	示例性C3d(3d29)CDRL2 序列	LVS
40	示例性C3d(3d29)CDRL3 序列	WQGTHFPRT
41	CR1 (1-10)	QCNAPEWLPFARPTNLTDEFEFPIGTYLNYECRPG

[0567]

		YSGRPFSIICLKNSVWTGAKDRCRRKSCRNPPDPV NGMVHVIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIIS GDTVIWDNETPICDRIPCGLPPTITNGDFISTNRENF HYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDD QVGIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLFS LNEVVEFRCQPGFVMKGPRRVKCQALNKWEPELP SCSRVCQPPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSC EPGYDLRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDD FMGQLLNGRVLFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKG SSASYCVLAGMESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNG RHTGKPLEVFPFGKTVNYTCDPHPDRGTSFDLIGES TIRCTSDPQGNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLF AKLKTQTNASDFPIGTSLKYECRPEYYGRPFSITCL DNLVWSSPKDVCKRKSCKTPPDPVNGMVHVITDI QVGSRINYSCTTGHRLIGHSSAECILSGNAAHWST KPPICQRIPCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTY RCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGP APQCIIPNK
42	CR1 (1-17)	QCNAPEWLPFARPTNLTDEFEFPIGTYLNYECRPG YSGRPFSIICLKNSVWTGAKDRCRRKSCRNPPDPV NGMVHVIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIIS GDTVIWDNETPICDRIPCGLPPTITNGDFISTNRENF HYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDD QVGIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLFS LNEVVEFRCQPGFVMKGPRRVKCQALNKWEPELP SCSRVCQPPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSC EPGYDLRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDD FMGQLLNGRVLFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKG SSASYCVLAGMESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNG RHTGKPLEVFPFGKTVNYTCDPHPDRGTSFDLIGES TIRCTSDPQGNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLF AKLKTQTNASDFPIGTSLKYECRPEYYGRPFSITCL DNLVWSSPKDVCKRKSCKTPPDPVNGMVHVITDI QVGSRINYSCTTGHRLIGHSSAECILSGNAAHWST KPPICQRIPCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTY RCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGP APQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLFSLNEVVEFR CQPGFVMKGPRRVKCQALNKWEPELPSCSRVCQP PPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSCEPGYDLRG AASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDDFMGQLLN GRVLFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKGSSASYCV LAGMESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPL EVFPFGKAVNYTCDPHPDRGTSFDLIGESTIRCTSD PQGNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLFAKLKTQT NASDFPIGTSLKYECRPEYYGRPFSITCLDNLVWSS PKDVCKRKSCKTPPDPVNGMVHVITDIQVGSRINY SCTTGHRLIGHSSAECILSGNTAHWSTKPPICQRIPC GLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNLGSRGR KVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNK
43	C2	QVQLQQPGTELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWM

[0568]

	scFv-CR1 (1-10)	HWVKQRPGQGLEWIGNINPSNGGTNYNEKFKSKA TLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRGIRL RHFDYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIV MTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVGTAVAWY QQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGSGSGTDF TLTISNVQSEDLADYFCQQYSSYPLTFGAGTKLEL KGGGGSGGGGSQCNAPEWLPFARPTNLTDEFEFPI GTYLNYECRPGYSGRPFSIICLKNSVWTGAKDRCR RKSCRNPPDPVNGMVHVIKGIQFGSQIKYSCTKGY RLIGSSSATCIISGDTVIWDNETPICDRIPCGLPPTIT NGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELV GEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVE NGILVSDNRSLFSLNEVVEFRCQPGFVMKGPRRVK CQALNKWEPELPSCSRVCQPPPDVLHAERTQRDK DNFSPGQEVFYSCEPGYDLRGAASMRCTPQGDWS PAAPTCEVKSCDDFMGQLLNGRVLFPVNLQLGAK VDFVCDEGFQLKGSSASYCVLAGMESLWNSSVPV CEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPLEVFPFGKTVNYTCD PHPDRGTSFDLIGESTIRCTSDPQGNGVWSSPAPRC GILGHCQAPDHFLFAKLKTQTNASDFPIGTSLKYEC RPEYYGRPFSITCLDNLVWSSPKDVCKRKSCKTPP DPVNGMVHVITDIQVGSRINYSCTTGHRLIGHSSAE CILSGNAAHWSTKPPICQRIPCGLPPTIANGDFISTN RENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCT SNDDQVGIWSGPAPQCIIPNK
44	C2 scFv-Crry	QVQLQQPGTELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWM HWVKQRPGQGLEWIGNINPSNGGTNYNEKFKSKA TLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRGIRL RHFDYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIV MTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVGTAVAWY QQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGSGSGTDF TLTISNVQSEDLADYFCQQYSSYPLTFGAGTKLEL KGGGGSGGGGSCPAPSQLPSAKPINLTDESMFPIGT YLLYECLPGYIKRQFSITCKQDSTWTSAEDKCIRKQ CKTPSDPENGLVHVHTGIQFGSRINYTCNQGYRLIG SSSAVCVITDQSVDWDTEAPICEWIPCEIPPGIPNGD FFSSTREDFHYGMVVTYRCNTDARGKALFNLVGE PSLYCTSNDGEIGVWSGPPPQCIELNKCTPPPYVEN AVMLSENRSLFSLRDIVEFRCHPGFIMKGASSVHC QSLNKWEPELPSCFKGVICRLPQEMSGFQKGLGM KKEYYYGENVTLECEDGYTLEGSSQSQCQSDGSW NPLLAKCVSRSI
45	C2-κ 轻链	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVGTAVA WYQQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGSGSG TDFTLTISNVQSEDLADYFCQQYSSYPLTFGAGTKL ELKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFY PKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYS MSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFN RNEC
46	C2 IgG1 Fab	QVQLQQPGTELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWM

[0569]

	重链-Crry	HWVKQRPGQGLEWIGNINPSNGGTNYNEKFKSKA TLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRGIRL RHFDYWGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQT NSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFP AVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPAS STKVDKKIVPRDCGGGGGSGGGGSCPAPSQLPSAK PINLTDESMFPIGTYLLYECLPGYIKRQFSITCKQDS TWTSAEDKCIRKQCKTPSDPENGLVHVHTGIQFGS RINYTCNQGYRLIGSSSAVCVITDQSVDWDTEAPIC EWIPCEIPPGIPNGDFFSSTREDFHYGMVVTYRCNT DARGKALFNLVGEPSLYCTSNDGEIGVWSGPPPQC IELNKCTPPPYVENAVMLSENRSLFSLRDIVEFRCH PGFIMKGASSVHCQSLNKWEPELPSCFKGVICRLP QEMSGFQKGLGMKKEYYYGENVTLECEDGYTLE GSSQSQCQSDGSWNPLLAKCVSRSI
47	C2 Fab 重链 -CR1 (1-10)	QVQLQQPGTELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWM HWVKQRPGQGLEWIGNINPSNGGTNYNEKFKSKA TLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRGIRL RHFDYWGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQT NSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFP AVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPAS STKVDKKIVPRDCGGGGGSGGGGSQCNAPEWLPF ARPTNLTDEFEFPIGTYLNYECRPGYSGRPFSIICLK NSVWTGAKDRCRRKSCRNPPDPVNGMVHVIKGIQ FGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIISGDTVIWDNETP ICDRIPCGLPPTITNGDFISTNRENFHYGSVVTYRCN PGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQ CIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLFSLNEVVEFRCQP GFVMKGPRRVKCQALNKWEPELPSCSRVCQPPPD VLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSCEPGYDLRGAA SMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDDFMGQLLNGRV LFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKGSSASYCVLAG MESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPLEVF PFGKTVNYTCDPHPDRGTSFDLIGESTIRCTSDPQG NGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLFAKLKTQTNAS DFPIGTSLKYECRPEYYGRPFSITCLDNLVWSSPKD VCKRKSCKTPPDPVNGMVHVITDIQVGSRINYSCT TGHRLIGHSSAECILSGNAAHWSTKPPICQRIPCGLP PTIANGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKV FELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNK
48	C2 Fab 重链 -CR1 (1-17)	QVQLQQPGTELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWM HWVKQRPGQGLEWIGNINPSNGGTNYNEKFKSKA TLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRGIRL RHFDYWGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQT NSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFP AVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPAS STKVDKKIVPRDCGGGGGSGGGGSQCNAPEWLPF ARPTNLTDEFEFPIGTYLNYECRPGYSGRPFSIICLK NSVWTGAKDRCRRKSCRNPPDPVNGMVHVIKGIQ FGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIISGDTVIWDNETP

[0570]

		ICDRIPCGLPPTITNGDFISTNRENFHYGSVVTYRCN PGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQ CIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLFSLNEVVEFRCQP GFVMKGPRRVKCQALNKWEPELPSCSRVCQPPPD VLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSCEPGYDLRGAA SMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDDFMGQLLNGRV LFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKGSSASYCVLAG MESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPLEVF PFGKTVNYTCDPHPDRGTSFDLIGESTIRCTSDPQG NGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLFAKLKTQTNAS DFPIGTSLKYECRPEYYGRPFSITCLDNLVWSSPKD VCKRKSCKTPPDPVNGMVHVITDIQVGSRINYSCT TGHRLIGHSSAECILSGNAAHWSTKPPICQRIPCGLP PTIANGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKV FELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKCTPP NVENGILVSDNRSLFSLNEVVEFRCQPGFVMKGPR RVKCQALNKWEPELPSCSRVCQPPPDVLHAERTQ RDKDNFSPGQEVFYSCEPGYDLRGAASMRCTPQG DWSPAAPTCEVKSCDDFMGQLLNGRVLFPVNLQL GAKVDFVCDEGFQLKGSSASYCVLAGMESLWNSS VPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPLEVFPFGKAVNY TCDPHPDRGTSFDLIGESTIRCTSDPQGNGVWSSPA PRCGILGHCQAPDHFLFAKLKTQTNASDFPIGTSLK YECRPEYYGRPFSITCLDNLVWSSPKDVCKRKSCK TPPDPVNGMVHVITDIQVGSRINYSCTTGHRLIGHS SAECILSGNTAHWSTKPPICQRIPCGLPPTIANGDFI STNRENFHYGSVVTYRCNLGSRGRKVFELVGEPSI YCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNK
49	CR1 (1-10)-C2 Fab 重鏈	QCNAPEWLPFARPTNLTDEFEFPIGTYLNYECRPG YSGRPFSIICLKNSVWTGAKDRCRRKSCRNPPDPV NGMVHVIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIIS GDTVIWDNETPICDRIPCGLPPTITNGDFISTNRENF HYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDD QVGIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLFS LNEVVEFRCQPGFVMKGPRRVKCQALNKWEPELP SCSRVCQPPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSC EPGYDLRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDD FMGQLLNGRVLFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKG SSASYCVLAGMESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNG RHTGKPLEVFPFGKTVNYTCDPHPDRGTSFDLIGES TIRCTSDPQGNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLF AKLKTQTNASDFPIGTSLKYECRPEYYGRPFSITCL DNLVWSSPKDVCKRKSCKTPPDPVNGMVHVITDI QVGSRINYSCTTGHRLIGHSSAECILSGNAAHWST KPPICQRIPCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTY RCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGP APQCIIPNKGGGGSGGGGSQVQLQQPGTELVKPGA SVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIG NINPSNGGTNYNEKFKSKATLTVDKSSSTAYMQLS SLTSEDSAVYYCARRGIRLRHFDYWGQGTTLTVSS

[0571]

		AKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPE PVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTV PSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIVPRDCG
50	CR1 (1-17)-C2 Fab 重鏈	QCNAPEWLPFARPTNLTDEFEFPIGTYLNYECRPG YSGRPFSIICLKNSVWTGAKDRCRRKSCRNPPDPV NGMVHVIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIIS GDTVIWDNETPICDRIPCGLPPTITNGDFISTNRENF HYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDD QVGIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLFS LNEVVEFRCQPGFVMKGPRRVKCQALNKWEPELP SCSRVCQPPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSC EPGYDLRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDD FMGQLLNGRVLFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKG SSASYCVLAGMESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNG RHTGKPLEVFPFGKTVNYTCDPHPDRGTSFDLIGES TIRCTSDPQGNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLF AKLKTQTNASDFPIGTSLKYECRPEYYGRPFSITCL DNLVWSSPKDVCKRKSCKTPPDPVNGMVHVITDI QVGSRINYSCTTGHRLIGHSSAECILSGNAAHWST KPPICQRIPCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTY RCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGP APQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLFSLNEVVEFR CQPGFVMKGPRRVKCQALNKWEPELPSCSRVCQP PPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSCEPGYDLRG AASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDDFMGQLLN GRVLFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKGSSASYCV LAGMESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPL EVFPFGKAVNYTCDPHPDRGTSFDLIGESTIRCTSD PQGNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLFAKLKTQT NASDFPIGTSLKYECRPEYYGRPFSITCLDNLVWSS PKDVCKRKSCKTPPDPVNGMVHVITDIQVGSRINY SCTTGHRLIGHSSAECILSGNTAHWSTKPPICQRIPC GLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNLGSRGR KVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKG GGGSGGGGSQVQLQQPGTELVKPGASVKLSCKAS GYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGNINPSNGGT NYNEKFKSKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAV YYCARRGIRLRHFDYWGQGTTLTVSSAKTTPPSVY PLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNS GSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSET VTCNVAHPASSTKVDKKIVPRDCG
51	C2-IgG1 重鏈	QVQLQQPGTELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWM HWVKQRPGQGLEWIGNINPSNGGTNYNEKFKSKA TLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRGIRL RHFDYWGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQT NSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFP AVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPAS STKVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPK DVLTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVE VHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKE

[0572]

		FKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPP KEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPA ENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNT FTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPG
52	C2-IgG1-CR1 (1-10), HC C 端 x 2	QVQLQQPGTELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWM HWVKQRPGQGLEWIGNINPSNGGTNYNEKFKSKA TLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRGIRL RHFDYWGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQT NSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFP AVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPAS STKVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPK DVLTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVE VHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKE FKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPP KEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPA ENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNT FTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGGGGGSGGGGSQ CNAPEWLPFARPTNLTDEFEFPIGTYLNYECRPGYS GRPFSIICLKNSVWTGAKDRCRRKSCRNPPDPVNG MVHVIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIISGD TVIWDNETPICDRIPCGLPPTITNGDFISTNRENFHY GSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQV GIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLFSLN EVVEFRCQPGFVMKGPRRVKCQALNKWEPELPSC SRVCQPPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSCEP GYDLRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDDF MGQLLNGRVLFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKGS SASYCVLAGMESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNGR HTGKPLEVFPFGKTVNYTCDPHPDRGTSFDLIGEST IRCTSDPQGNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLFA KLKTQTNASDFPIGTSLKYECRPEYYGRPFSITCLD NLVWSSPKDVCKRKSCKTPPDPVNGMVHVITDIQ VGSRINYSCTTGHRLIGHSSAECILSGNAAHWSTKP PICQRIPCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTYRC NPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAP QCIIPNK
53	C2 IgG1 重链(白) – CR1 1-10	QVQLQQPGTELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWM HWVKQRPGQGLEWIGNINPSNGGTNYNEKFKSKA TLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRGIRL RHFDYWGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQT NSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFP AVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPAS STKVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPK DVLTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVE VHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKE FKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPP KEQMAKDKVSLSCAITDFFPEDITVEWQWNGQPA ENYKNTQPIMDTDGSYFVVSKLNVQKSNWEAGNT FTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGGGGGSGGGGSQ CNAPEWLPFARPTNLTDEFEFPIGTYLNYECRPGYS

[0573]

		GRPFSIICLKNSVWTGAKDRCRRKSCRNPPDPVNG MVHVIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIISGD TVIWDNETPICDRIPCGLPPTITNGDFISTNRENFHY GSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQV GIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLFSLN EVVEFRCQPGFVMKGPRRVKCQALNKWEPELPSC SRVCQPPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSCEP GYDLRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDDF MGQLLNGRVLFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKGS SASYCVLAGMESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNGR HTGKPLEVFPFGKTVNYTCDPHPDRGTSFDLIGEST IRCTSDPQGNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLFA KLKTQTNASDFPIGTSLKYECRPEYYGRPFSITCLD NLVWSSPKDVCKRKSCKTPPDPVNGMVHVITDIQ VGSRINYSCTTGHRLIGHSSAECILSGNAAHWSTKP PICQRIPCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTYRC NPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAP QCIIPNK
54	C2 IgG1 重链(杵)	QVQLQQPGTELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWM HWVKQRPGQGLEWIGNINPSNGGTNYNEKFKSKA TLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRGIRL RHFDYWGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQT NSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFP AVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPAS STKVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPK DVLTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVE VHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKE FKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPP KEQMAKDKVSLWCMITDFFPEDITVEWQWNGQP AENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAG NTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPG
55	CR1 1-10-IgG1 Fc(白)	QCNAPEWLPFARPTNLTDEFEFPIGTYLNYECRPG YSGRPFSIICLKNSVWTGAKDRCRRKSCRNPPDPV NGMVHVIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIIS GDTVIWDNETPICDRIPCGLPPTITNGDFISTNRENF HYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDD QVGIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLFS LNEVVEFRCQPGFVMKGPRRVKCQALNKWEPELP SCSRVCQPPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSC EPGYDLRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDD FMGQLLNGRVLFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKG SSASYCVLAGMESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNG RHTGKPLEVFPFGKTVNYTCDPHPDRGTSFDLIGES TIRCTSDPQGNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLF AKLKTQTNASDFPIGTSLKYECRPEYYGRPFSITCL DNLVWSSPKDVCKRKSCKTPPDPVNGMVHVITDI QVGSRINYSCTTGHRLIGHSSAECILSGNAAHWST KPPICQRIPCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTY RCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGP APQCIIPNKGGGGSGGGGSGCKPCICTVPEVSSVFIF

[0574]

		PPKPKDVLTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFV DDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWL NGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVY TIPPPKEQMAKDKVSLSCAITDFFPEDITVEWQWN GQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVVSKLNVQKSNWE AGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPG
56	CR1 1-10 – C2 IgG1 重链(白)	QCNAPEWLPFARPTNLTDEFEFPIGTYLNYECRPG YSGRPFSIICLKNSVWTGAKDRCRRKSCRNPPDPV NGMVHVIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIIS GDTVIWDNETPICDRIPCGLPPTITNGDFISTNRENF HYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDD QVGIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLFS LNEVVEFRCQPGFVMKGPRRVKCQALNKWEPELP SCSRVCQPPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSC EPGYDLRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDD FMGQLLNGRVLFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKG SSASYCVLAGMESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNG RHTGKPLEVFPFGKTVNYTCDPHPDRGTSFDLIGES TIRCTSDPQGNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLF AKLKTQTNASDFPIGTSLKYECRPEYYGRPFSITCL DNLVWSSPKDVCKRKSCKTPPDPVNGMVHVITDI QVGSRINYSCTTGHRLIGHSSAECILSGNAAHWST KPPICQRIPCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTY RCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGP APQCIIPNKGGGGSGGGGSQVQLQQPGTELVKPGA SVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIG NINPSNGGTNYNEKFKSKATLTVDKSSSTAYMQLS SLTSEDSAVYYCARRGIRLRHFDYWGQGTTLTVSS AKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPE PVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTV PSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIVPRDCGCK PCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTPKVTCVVVD ISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTF RSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTI SKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLSCAITD FFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYF VVSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEK SLSHSPG
57	CR1 1-10 - C2 κ 轻链	QCNAPEWLPFARPTNLTDEFEFPIGTYLNYECRPG YSGRPFSIICLKNSVWTGAKDRCRRKSCRNPPDPV NGMVHVIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIIS GDTVIWDNETPICDRIPCGLPPTITNGDFISTNRENF HYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDD QVGIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLFS LNEVVEFRCQPGFVMKGPRRVKCQALNKWEPELP SCSRVCQPPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSC EPGYDLRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDD FMGQLLNGRVLFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKG SSASYCVLAGMESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNG RHTGKPLEVFPFGKTVNYTCDPHPDRGTSFDLIGES

[0575]

		TIRCTSDPQGNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLF AKLKTQTNASDFPIGTSLKYECRPEYYGRPFSITCL DNLVWSSPKDVCKRKSCKTPPDPVNGMVHVITDI QVGSRINYSCTTGHRLIGHSSAECILSGNAAHWST KPPICQRIPCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTY RCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGP APQCIIPNKGGGGSGGGGSDIVMTQSHKFMSTSVG DRVSITCKASQDVGTAVAWYQQKPGQSPKLLIYW ASTRHTGVPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLAD YFCQQYSSYPLTFGAGTKLELKRADAAPTVSIFPPS SEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQ NGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHN SYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC
58	3d29 IgG1 Fab 重链	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTDYYM NWVKQSHGKSLEWIGVINPYNGGTSYNQKFKGKA TLTVDKSSRTAYMELNSLTSEDSAVYYCSRGGPY WGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMV TLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQ SDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKV DKKIVPRDCG
59	3d29 κ 轻链	DVVMTQTPLTLSVTIGQPASISCKSSQSLLDSDGKT YLNWLLQRPGQSPKRLIYLVSKLESGVPDRFTGSG SGTDFTLEISRVEAEDLGVYYCWQGTHFPRTFGGG TKLEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLN NFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDS TYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVK SFNRNEC
60	3d29 IgG1 Fab 重链 – Crry	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTDYYM NWVKQSHGKSLEWIGVINPYNGGTSYNQKFKGKA TLTVDKSSRTAYMELNSLTSEDSAVYYCSRGGPY WGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMV TLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQ SDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKV DKKIVPRDCGGGGGSGGGGSCPAPSQLPSAKPINL TDESMFPIGTYLLYECLPGYIKRQFSITCKQDSTWT SAEDKCIRKQCKTPSDPENGLVHVHTGIQFGSRINY TCNQGYRLIGSSSAVCVITDQSVDWDTEAPICEWIP CEIPPGIPNGDFFSSTREDFHYGMVVTYRCNTDAR GKALFNLVGEPSLYCTSNDGEIGVWSGPPPQCIELN KCTPPPYVENAVMLSENRSLFSLRDIVEFRCHPGFI MKGASSVHCQSLNKWEPELPSCFKGVICRLPQEMS GFQKGLGMKKEYYYGENVTLECEDGYTLEGSSQS QCQSDGSWNPLLAKCVSRSI
61	3d29 IgG1 Fab 重链– CR1 1-10	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTDYYM NWVKQSHGKSLEWIGVINPYNGGTSYNQKFKGKA TLTVDKSSRTAYMELNSLTSEDSAVYYCSRGGPY WGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMV TLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQ SDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKV DKKIVPRDCGGGGGSGGGGSQCNAPEWLPFARPT

[0576]

		NLTDEFEFPIGTYLNYECRPGYSGRPFSIICLKNSV WTGAKDRCRRKSCRNPPDPVNGMVHVIKGIQFGS QIKYSCTKGYRLIGSSSATCIISGDTVIWDNETPICD RIPCGLPPTITNGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPG SGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCII PNKCTPPNVENGILVSDNRSLFSLNEVVEFRCQPGF VMKGPRRVKCQALNKWEPELPSCSRVCQPPPDVL HAERTQRDKDNFSPGQEVFYSCEPGYDLRGAASM RCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDDFMGQLLNGRVLF PVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKGSSASYCVLAGME SLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPLEVFPFG KTVNYTCDPHPDRGTSFDLIGESTIRCTSDPQGNGV WSSPAPRCGILGHCQAPDHFLFAKLKTQTNASDFPI GTSLKYECRPEYYGRPFSITCLDNLVWSSPKDVCK RKSCKTPPDPVNGMVHVITDIQVGSRINYSCTTGH RLIGHSSAECILSGNAAHWSTKPPICQRIPCGLPPTI ANGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKVFEL VGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNK
62	3d29 IgG1 重链鼠 IgG1	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTDYYM NWVKQSHGKSLEWIGVINPYNGGTSYNQKFKGKA TLTVDKSSRTAYMELNSLTSEDSAVYYCSRGGPY WGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMV TLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQ SDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKV DKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTI TLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTA QTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCR VNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQM AKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYK NTQPIMDTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCS VLHEGLHNHHTEKSLSHSPG
63	3d29 重链鼠 IgG1 – CR1 1-10	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTDYYM NWVKQSHGKSLEWIGVINPYNGGTSYNQKFKGKA TLTVDKSSRTAYMELNSLTSEDSAVYYCSRGGPY WGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMV TLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQ SDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKV DKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTI TLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTA QTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCR VNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQM AKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYK NTQPIMDTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCS VLHEGLHNHHTEKSLSHSPGGGGGSGGGGSQCNA PEWLPFARPTNLTDEFEFPIGTYLNYECRPGYSGRP FSIICLKNSVWTGAKDRCRRKSCRNPPDPVNGMVH VIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIISGDTVI WDNETPICDRIPCGLPPTITNGDFISTNRENFHYGSV VTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIW SGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLFSLNEVV

[0577]

		EFRCQPGFVMKGPRRVKCQALNKWEPELPSCSRV CQPPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSCEPGYD LRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDDFMGQL LNGRVLFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKGSSASY CVLAGMESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTG KPLEVFPFGKTVNYTCDPHPDRGTSFDLIGESTIRC TSDPQGNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLFAKLK TQTNASDFPIGTSLKYECRPEYYGRPFSITCLDNLV WSSPKDVCKRKSCKTPPDPVNGMVHVITDIQVGSR INYSCTTGHRLIGHSSAECILSGNAAHWSTKPPICQ RIPCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPG SGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCII PNK
64	3d29 重链(白)鼠 IgG1	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTDYYM NWVKQSHGKSLEWIGVINPYNGGTSYNQKFKGKA TLTVDKSSRTAYMELNSLTSEDSAVYYCSRGGPY WGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMV TLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQ SDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKV DKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTI TLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTA QTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCR VNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQM AKDKVSLSCAITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYK NTQPIMDTDGSYFVVSKLNVQKSNWEAGNTFTCS VLHEGLHNHHTEKSLSHSPG
65	3d29 重链(杵)鼠 IgG1 – CR1 1-10	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTDYYM NWVKQSHGKSLEWIGVINPYNGGTSYNQKFKGKA TLTVDKSSRTAYMELNSLTSEDSAVYYCSRGGPY WGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMV TLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQ SDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKV DKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTI TLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTA QTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCR VNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQM AKDKVSLWCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYK NTQPIMDTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCS VLHEGLHNHHTEKSLSHSPGGGGGSGGGGSQCNA PEWLPFARPTNLTDEFEFPIGTYLNYECRPGYSGRP FSIICLKNSVWTGAKDRCRRKSCRNPPDPVNGMVH VIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIISGDTVI WDNETPICDRIPCGLPPTITNGDFISTNRENFHYGSV VTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIW SGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLFSLNEVV EFRCQPGFVMKGPRRVKCQALNKWEPELPSCSRV CQPPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSCEPGYD LRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDDFMGQL LNGRVLFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKGSSASY CVLAGMESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTG

[0578]

		KPLEVFPFGKTVNYTCDPHPDRGTSFDLIGESTIRC TSDPQGNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLFAKLK TQTNASDFPIGTSLKYECRPEYYGRPFSITCLDNLV WSSPKDVCKRKSCKTPPDPVNGMVHVITDIQVGSR INYSCTTGHRLIGHSSAECILSGNAAHWSTKPPICQ RIPCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPG SGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCII PNK
66	3d29 IgG1 重链– CR1 1-10	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTDYYM NWVKQSHGKSLEWIGVINPYNGGTSYNQKFKGKA TLTVDKSSRTAYMELNSLTSEDSAVYYCSRGGPY WGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMV TLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQ SDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKV DKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTI TLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTA QTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCR VNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQM AKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYK NTQPIMDTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCS VLHEGLHNHHTEKSLSHSPGGGGGSGGGGSQCNA PEWLPFARPTNLTDEFEFPIGTYLNYECRPGYSGRP FSIICLKNSVWTGAKDRCRRKSCRNPPDPVNGMVH VIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIISGDTVI WDNETPICDRIPCGLPPTITNGDFISTNRENFHYGSV VTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIW SGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLFSLNEVV EFRCQPGFVMKGPRRVKCQALNKWEPELPSCSRV CQPPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSCEPGYD LRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDDFMGQL LNGRVLFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKGSSASY CVLAGMESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTG KPLEVFPFGKTVNYTCDPHPDRGTSFDLIGESTIRC TSDPQGNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLFAKLK TQTNASDFPIGTSLKYECRPEYYGRPFSITCLDNLV WSSPKDVCKRKSCKTPPDPVNGMVHVITDIQVGSR INYSCTTGHRLIGHSSAECILSGNAAHWSTKPPICQ RIPCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPG SGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCII PNK
67	3d8b Fab 重链鼠 IgG1	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTNYYI NWVKQSHGKSLEWIGVINPYNGGTSYNQKFKGKA TLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWGQ GTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGC LVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLY TLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIV PRDCG
68	3d8b κ 轻链	DVVMTQTPLTLSVTIGQPASISCKSSQSLLDSDGKT YLNWLLQRPGQSPKRLIYLVSKLDSGVPDRFTGSG SGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCWQGTHFPRTFGGG

[0579]

		TKLEIRRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLN NFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDS TYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVK SFNRNEC
69	3d8b Fab 重链鼠 IgG1 – Crry	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTNYYI NWVKQSHGKSLEWIGVINPYNGGTSYNQKFKGKA TLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWGQ GTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGC LVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLY TLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIV PRDCGGGGGSGGGGSCPAPSQLPSAKPINLTDESM FPIGTYLLYECLPGYIKRQFSITCKQDSTWTSAEDK CIRKQCKTPSDPENGLVHVHTGIQFGSRINYTCNQ GYRLIGSSSAVCVITDQSVDWDTEAPICEWIPCEIPP GIPNGDFFSSTREDFHYGMVVTYRCNTDARGKALF NLVGEPSLYCTSNDGEIGVWSGPPPQCIELNKCTPP PYVENAVMLSENRSLFSLRDIVEFRCHPGFIMKGA SSVHCQSLNKWEPELPSCFKGVICRLPQEMSGFQK GLGMKKEYYYGENVTLECEDGYTLEGSSQSQCQS DGSWNPLLAKCVSRSI
70	3d8b Fab 重链鼠 IgG1 – CR1 1-10	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTNYYI NWVKQSHGKSLEWIGVINPYNGGTSYNQKFKGKA TLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWGQ GTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGC LVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLY TLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIV PRDCGGGGGSGGGGSQCNAPEWLPFARPTNLTDE FEFPIGTYLNYECRPGYSGRPFSIICLKNSVWTGAK DRCRRKSCRNPPDPVNGMVHVIKGIQFGSQIKYSC TKGYRLIGSSSATCIISGDTVIWDNETPICDRIPCGL PPTITNGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKV FELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKCTPP NVENGILVSDNRSLFSLNEVVEFRCQPGFVMKGPR RVKCQALNKWEPELPSCSRVCQPPPDVLHAERTQ RDKDNFSPGQEVFYSCEPGYDLRGAASMRCTPQG DWSPAAPTCEVKSCDDFMGQLLNGRVLFPVNLQL GAKVDFVCDEGFQLKGSSASYCVLAGMESLWNSS VPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPLEVFPFGKTVNY TCDPHPDRGTSFDLIGESTIRCTSDPQGNGVWSSPA PRCGILGHCQAPDHFLFAKLKTQTNASDFPIGTSLK YECRPEYYGRPFSITCLDNLVWSSPKDVCKRKSCK TPPDPVNGMVHVITDIQVGSRINYSCTTGHRLIGHS SAECILSGNAAHWSTKPPICQRIPCGLPPTIANGDFI STNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSI YCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNK
71	3d8b Fab 重链鼠 IgG1 – fH 1-5	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTNYYI NWVKQSHGKSLEWIGVINPYNGGTSYNQKFKGKA TLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWGQ GTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGC LVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLY

[0580]

		TLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIV PRDCGGGGGSGGGGSEDCNELPPRRNTEILTGSWS DQTYPEGTQAIYKCRPGYRSLGNVIMVCRKGEWV ALNPLRKCQKRPCGHPGDTPFGTFTLTGGNVFEYG VKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDTDGWTNDIPICE VVKCLPVTAPENGKIVSSAMEPDREYHFGQAVRF VCNSGYKIEGDEEMHCSDDGFWSKEKPKCVEISCK SPDVINGSPISQKIIYKENERFQYKCNMGYEYSERG DAVCTESGWRPLPSCEEKSCDNPYIPNGDYSPLRIK HRTGDEITYQCRNGFYPATRGNTAKCTSTGWIPAP RCTLK
72	对照可溶性因子 H 1-5	EDCNELPPRRNTEILTGSWSDQTYPEGTQAIYKCRP GYRSLGNVIMVCRKGEWVALNPLRKCQKRPCGHP GDTPFGTFTLTGGNVFEYGVKAVYTCNEGYQLLG EINYRECDTDGWTNDIPICEVVKCLPVTAPENGKIV SSAMEPDREYHFGQAVRFVCNSGYKIEGDEEMHC SDDGFWSKEKPKCVEISCKSPDVINGSPISQKIIYKE NERFQYKCNMGYEYSERGDAVCTESGWRPLPSCE EKSCDNPYIPNGDYSPLRIKHRTGDEITYQCRNGFY PATRGNTAKCTSTGWIPAPRCTLK
73	3d8b 重链鼠 IgG1	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTNYYI NWVKQSHGKSLEWIGVINPYNGGTSYNQKFKGKA TLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWGQ GTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGC LVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLY TLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIV PRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTPK VTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPR EEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAA FPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKV SLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIM DTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGL HNHHTEKSLSHSPG
74	3d8b 重链鼠 IgG1(杵)	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTNYYI NWVKQSHGKSLEWIGVINPYNGGTSYNQKFKGKA TLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWGQ GTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGC LVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLY TLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIV PRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTPK VTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPR EEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAA FPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKV SLWCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPI MDTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEG LHNHHTEKSLSHSPG
75	3d8b 重链鼠 IgG1(臼) – CR1 1-10	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTNYYI NWVKQSHGKSLEWIGVINPYNGGTSYNQKFKGKA TLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWGQ GTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGC

[0581]

	[与杵配对]	LVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLY TLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIV PRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTPK VTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPR EEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAA FPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKV SLSCAITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIM DTDGSYFVVSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGL HNHHTEKSLSHSPGGGGGSGGGGSQCNAPEWLPF ARPTNLTDEFEFPIGTYLNYECRPGYSGRPFSIICLK NSVWTGAKDRCRRKSCRNPPDPVNGMVHVIKGIQ FGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIISGDTVIWDNETP ICDRIPCGLPPTITNGDFISTNRENFHYGSVVTYRCN PGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQ CIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLFSLNEVVEFRCQP GFVMKGPRRVKCQALNKWEPELPSCSRVCQPPPD VLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSCEPGYDLRGAA SMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDDFMGQLLNGRV LFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKGSSASYCVLAG MESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPLEVF PFGKTVNYTCDPHPDRGTSFDLIGESTIRCTSDPQG NGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLFAKLKTQTNAS DFPIGTSLKYECRPEYYGRPFSITCLDNLVWSSPKD VCKRKSCKTPPDPVNGMVHVITDIQVGSRINYSCT TGHRLIGHSSAECILSGNAAHWSTKPPICQRIPCGLP PTIANGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKV FELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNK
76	3d8b 重链鼠 IgG1 – CR1 1-10	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTNYYI NWVKQSHGKSLEWIGVINPYNGGTSYNQKFKGKA TLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWGQ GTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGC LVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLY TLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIV PRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTPK VTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPR EEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAA FPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKV SLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIM DTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGL HNHHTEKSLSHSPGGGGGSGGGGSQCNAPEWLPF ARPTNLTDEFEFPIGTYLNYECRPGYSGRPFSIICLK NSVWTGAKDRCRRKSCRNPPDPVNGMVHVIKGIQ FGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIISGDTVIWDNETP ICDRIPCGLPPTITNGDFISTNRENFHYGSVVTYRCN PGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQ CIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLFSLNEVVEFRCQP GFVMKGPRRVKCQALNKWEPELPSCSRVCQPPPD VLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSCEPGYDLRGAA SMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDDFMGQLLNGRV LFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKGSSASYCVLAG

[0582]

		MESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPLEVF PFGKTVNYTCDPHPDRGTSFDLIGESTIRCTSDPQG NGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLFAKLKTQTNAS DFPIGTSLKYECRPEYYGRPFSITCLDNLVWSSPKD VCKRKSCKTPPDPVNGMVHVITDIQVGSRINYSCT TGHRLIGHSSAECILSGNAAHWSTKPPICQRIPCGLP PTIANGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKV FELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNK
77	3d8b κ 轻链 – CR1 1-10	DVVMTQTPLTLSVTIGQPASISCKSSQSLLDSDGKT YLNWLLQRPGQSPKRLIYLVSKLDSGVPDRFTGSG SGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCWQGTHFPRTFGGG TKLEIRRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLN NFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDS TYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVK SFNRNECGGGGSGGGGSQCNAPEWLPFARPTNLT DEFEFPIGTYLNYECRPGYSGRPFSIICLKNSVWTG AKDRCRRKSCRNPPDPVNGMVHVIKGIQFGSQIKY SCTKGYRLIGSSSATCIISGDTVIWDNETPICDRIPC GLPPTITNGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGR KVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKC TPPNVENGILVSDNRSLFSLNEVVEFRCQPGFVMK GPRRVKCQALNKWEPELPSCSRVCQPPPDVLHAER TQRDKDNFSPGQEVFYSCEPGYDLRGAASMRCTP QGDWSPAAPTCEVKSCDDFMGQLLNGRVLFPVNL QLGAKVDFVCDEGFQLKGSSASYCVLAGMESLW NSSVPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPLEVFPFGKTV NYTCDPHPDRGTSFDLIGESTIRCTSDPQGNGVWSS PAPRCGILGHCQAPDHFLFAKLKTQTNASDFPIGTS LKYECRPEYYGRPFSITCLDNLVWSSPKDVCKRKS CKTPPDPVNGMVHVITDIQVGSRINYSCTTGHRLIG HSSAECILSGNAAHWSTKPPICQRIPCGLPPTIANGD FISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEP SIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNK
78	CR1 1-10 - 3d8b 重链鼠 IgG1	QCNAPEWLPFARPTNLTDEFEFPIGTYLNYECRPG YSGRPFSIICLKNSVWTGAKDRCRRKSCRNPPDPV NGMVHVIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIIS GDTVIWDNETPICDRIPCGLPPTITNGDFISTNRENF HYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDD QVGIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLFS LNEVVEFRCQPGFVMKGPRRVKCQALNKWEPELP SCSRVCQPPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSC EPGYDLRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDD FMGQLLNGRVLFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKG SSASYCVLAGMESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNG RHTGKPLEVFPFGKTVNYTCDPHPDRGTSFDLIGES TIRCTSDPQGNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLF AKLKTQTNASDFPIGTSLKYECRPEYYGRPFSITCL DNLVWSSPKDVCKRKSCKTPPDPVNGMVHVITDI QVGSRINYSCTTGHRLIGHSSAECILSGNAAHWST KPPICQRIPCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTY

[0583]

		RCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGP APQCIIPNKGGGGSGGGGSEVQLQQSGPVLVKPGA SVKMSCKASGYTFTNYYINWVKQSHGKSLEWIGV INPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELNS LTSEDSAVYFCSSPYWGQGTSVTVSSAKTTPPSVY PLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNS GSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSET VTCNVAHPASSTKVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEV SSVFIFPPKPKDVLTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQ FSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIM HQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPK APQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVE WQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLNVQ KSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPG
79	CR1 1-10 - 3d8b κ 轻链	QCNAPEWLPFARPTNLTDEFEFPIGTYLNYECRPG YSGRPFSIICLKNSVWTGAKDRCRRKSCRNPPDPV NGMVHVIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIIS GDTVIWDNETPICDRIPCGLPPTITNGDFISTNRENF HYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDD QVGIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLFS LNEVVEFRCQPGFVMKGPRRVKCQALNKWEPELP SCSRVCQPPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSC EPGYDLRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDD FMGQLLNGRVLFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKG SSASYCVLAGMESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNG RHTGKPLEVFPFGKTVNYTCDPHPDRGTSFDLIGES TIRCTSDPQGNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLF AKLKTQTNASDFPIGTSLKYECRPEYYGRPFSITCL DNLVWSSPKDVCKRKSCKTPPDPVNGMVHVITDI QVGSRINYSCTTGHRLIGHSSAECILSGNAAHWST KPPICQRIPCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTY RCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGP APQCIIPNKGGGGSGGGGSDVVMTQTPLTLSVTIG QPASISCKSSQSLLDSDGKTYLNWLLQRPGQSPKR LIYLVSKLDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAED LGVYYCWQGTHFPRTFGGGTKLEIRRADAAPTVSI FPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGS ERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYE RHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC
80	CR1 1-10-鼠 IgG1 Fc (杵)	QCNAPEWLPFARPTNLTDEFEFPIGTYLNYECRPG YSGRPFSIICLKNSVWTGAKDRCRRKSCRNPPDPV NGMVHVIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIIS GDTVIWDNETPICDRIPCGLPPTITNGDFISTNRENF HYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDD QVGIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLFS LNEVVEFRCQPGFVMKGPRRVKCQALNKWEPELP SCSRVCQPPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSC EPGYDLRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDD FMGQLLNGRVLFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKG SSASYCVLAGMESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNG

[0584]

		RHTGKPLEVFPFGKTVNYTCDPHPDRGTSFDLIGES TIRCTSDPQGNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLF AKLKTQTNASDFPIGTSLKYECRPEYYGRPFSITCL DNLVWSSPKDVCKRKSCKTPPDPVNGMVHVITDI QVGSRINYSCTTGHRLIGHSSAECILSGNAAHWST KPPICQRIPCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTY RCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGP APQCIIPNKGGGGSGGGGSGCKPCICTVPEVSSVFIF PPKPKDVLTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFV DDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWL NGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVY TIPPPKEQMAKDKVSLWCMITDFFPEDITVEWQWN GQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLNVQKSNWE AGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPG
81	3d8b 重链鼠 IgG1(白)	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTNYYI NWVKQSHGKSLEWIGVINPYNGGTSYNQKFKGKA TLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWGQ GTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGC LVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLY TLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIV PRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTPK VTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPR EEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAA FPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKV SLSCAITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIM DTDGSYFVVSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGL HNHHTEKSLSHSPG
82	3d8b 重链鼠 IgG1(白) – fH 1-5	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTNYYI NWVKQSHGKSLEWIGVINPYNGGTSYNQKFKGKA TLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWGQ GTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGC LVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLY TLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIV PRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTPK VTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPR EEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAA FPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKV SLSCAITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIM DTDGSYFVVSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGL HNHHTEKSLSHSPGGGGGSGGGGSEDCNELPPRRN TEILTGSWSDQTYPEGTQAIYKCRPGYRSLGNVIM VCRKGEWVALNPLRKCQKRPCGHPGDTPFGTFTL TGGNVFEYGVKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDTD GWTNDIPICEVVKCLPVTAPENGKIVSSAMEPDRE YHFGQAVRFVCNSGYKIEGDEEMHCSDDGFWSKE KPKCVEISCKSPDVINGSPISQKIIYKENERFQYKCN MGYEYSERGDAVCTESGWRPLPSCEEKSCDNPYIP NGDYSPLRIKHRTGDEITYQCRNGFYPATRGNTAK CTSTGWIPAPRCTLK
83	3d8b 重链鼠	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTNYYI

[0585]

	IgG1 – fH 1-5	NWVKQSHGKSLEWIGVINPYNGGTSYNQKFKGKA TLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWGQ GTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGC LVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLY TLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIV PRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTPK VTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPR EEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAA FPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKV SLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIM DTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGL HNHHTEKSLSHSPGGGGGSGGGGSEDCNELPPRRN TEILTGSWSDQTYPEGTQAIYKCRPGYRSLGNVIM VCRKGEWVALNPLRKCQKRPCGHPGDTPFGTFTL TGGNVFEYGVKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDTD GWTNDIPICEVVKCLPVTAPENGKIVSSAMEPDRE YHFGQAVRFVCNSGYKIEGDEEMHCSDDGFWSKE KPKCVEISCKSPDVINGSPISQKIIYKENERFQYKCN MGYEYSERGDAVCTESGWRPLPSCEEKSCDNPYIP NGDYSPLRIKHRTGDEITYQCRNGFYPATRGNTAK CTSTGWIPAPRCTLK
84	3d8b κ 轻链 – fH 1-5	DVVMTQTPLTLSVTIGQPASISCKSSQSLLDSDGKT YLNWLLQRPGQSPKRLIYLVSKLDSGVPDRFTGSG SGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCWQGTHFPRTFGGG TKLEIRRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLN NFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDS TYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVK SFNRNECGGGGSGGGGSEDCNELPPRRNTEILTGS WSDQTYPEGTQAIYKCRPGYRSLGNVIMVCRKGE WVALNPLRKCQKRPCGHPGDTPFGTFTLTGGNVF EYGVKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDTDGWTNDI PICEVVKCLPVTAPENGKIVSSAMEPDREYHFGQA VRFVCNSGYKIEGDEEMHCSDDGFWSKEKPKCVEI SCKSPDVINGSPISQKIIYKENERFQYKCNMGYEYS ERGDAVCTESGWRPLPSCEEKSCDNPYIPNGDYSP LRIKHRTGDEITYQCRNGFYPATRGNTAKCTSTGW IPAPRCTLK
85	fH 1-5 - 3d8b 重链鼠 IgG1	EDCNELPPRRNTEILTGSWSDQTYPEGTQAIYKCRP GYRSLGNVIMVCRKGEWVALNPLRKCQKRPCGHP GDTPFGTFTLTGGNVFEYGVKAVYTCNEGYQLLG EINYRECDTDGWTNDIPICEVVKCLPVTAPENGKIV SSAMEPDREYHFGQAVRFVCNSGYKIEGDEEMHC SDDGFWSKEKPKCVEISCKSPDVINGSPISQKIIYKE NERFQYKCNMGYEYSERGDAVCTESGWRPLPSCE EKSCDNPYIPNGDYSPLRIKHRTGDEITYQCRNGFY PATRGNTAKCTSTGWIPAPRCTLKGGGGSGGGGSE VQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTNYYIN WVKQSHGKSLEWIGVINPYNGGTSYNQKFKGKAT LTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWGQG TSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCL

[0586]

		VKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYT LSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIVP RDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTPKV TCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPRE EQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAF PAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVS LTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMD TDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLH NHHTEKSLSHSPG
86	fH 1-5 - 3d8b κ 轻链	EDCNELPPRRNTEILTGSWSDQTYPEGTQAIYKCRP GYRSLGNVIMVCRKGEWVALNPLRKCQKRPCGHP GDTPFGTFTLTGGNVFEYGVKAVYTCNEGYQLLG EINYRECDTDGWTNDIPICEVVKCLPVTAPENGKIV SSAMEPDREYHFGQAVRFVCNSGYKIEGDEEMHC SDDGFWSKEKPKCVEISCKSPDVINGSPISQKIIYKE NERFQYKCNMGYEYSERGDAVCTESGWRPLPSCE EKSCDNPYIPNGDYSPLRIKHRTGDEITYQCRNGFY PATRGNTAKCTSTGWIPAPRCTLKGGGGSGGGGS DVVMTQTPLTLSVTIGQPASISCKSSQSLLDSDGKT YLNWLLQRPGQSPKRLIYLVSKLDSGVPDRFTGSG SGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCWQGTHFPRTFGGG TKLEIRRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLN NFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDS TYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVK SFNRNEC
87	fH 1-5 - 鼠 IgG1 Fc (杵)	EDCNELPPRRNTEILTGSWSDQTYPEGTQAIYKCRP GYRSLGNVIMVCRKGEWVALNPLRKCQKRPCGHP GDTPFGTFTLTGGNVFEYGVKAVYTCNEGYQLLG EINYRECDTDGWTNDIPICEVVKCLPVTAPENGKIV SSAMEPDREYHFGQAVRFVCNSGYKIEGDEEMHC SDDGFWSKEKPKCVEISCKSPDVINGSPISQKIIYKE NERFQYKCNMGYEYSERGDAVCTESGWRPLPSCE EKSCDNPYIPNGDYSPLRIKHRTGDEITYQCRNGFY PATRGNTAKCTSTGWIPAPRCTLKGGGGSGGGGS GCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTPKVTCV VVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQF NSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAP IEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLW CMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDT DGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHN HHTEKSLSHSPG
88	3d8b 重链鼠 IgG1 Fc(白)	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTNYYI NWVKQSHGKSLEWIGVINPYNGGTSYNQKFKGKA TLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWGQ GTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGC LVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLY TLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIV PRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTPK VTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPR EEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAA

[0587]

		FPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKV SLSCAITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIM DTDGSYFVVSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGL HNHHTEKSLSHSPG
89	3d8b VH-IgG1 具有 T366S/M368 A/Y407V 白 Fc	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTNYYI NWVKQSHGKSLEWIGVINPYNGGTSYNQKFKGKA TLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWGQ GTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGC LVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLY TLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIV PRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTPK VTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPR EEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAA FPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKV SLSCAITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIM DTDGSYFVVSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGL HNHHTEKSLSHSPG
90	CR1(1-10) - 接头-IgG1 具有 T366W 杵 Fc	QCNAPEWLPFARPTNLTDEFEFPIGTYLNYECRPG YSGRPFSIICLKNSVWTGAKDRCRRKSCRNPPDPV NGMVHVIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIIS GDTVIWDNETPICDRIPCGLPPTITNGDFISTNRENF HYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDD QVGIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLFS LNEVVEFRCQPGFVMKGPRRVKCQALNKWEPELP SCSRVCQPPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSC EPGYDLRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDD FMGQLLNGRVLFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKG SSASYCVLAGMESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNG RHTGKPLEVFPFGKTVNYTCDPHPDRGTSFDLIGES TIRCTSDPQGNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLF AKLKTQTNASDFPIGTSLKYECRPEYYGRPFSITCL DNLVWSSPKDVCKRKSCKTPPDPVNGMVHVITDI QVGSRINYSCTTGHRLIGHSSAECILSGNAAHWST KPPICQRIPCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTY RCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGP APQCIIPNKGGGGSGGGGSGCKPCICTVPEVSSVFIF PPKPKDVLTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFV DDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWL NGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVY TIPPPKEQMAKDKVSLWCMITDFFPEDITVEWQWN GQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLNVQKSNWE AGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPG
91	CR1 (1-10)-His 具有 TEV 切割位点	QCNAPEWLPFARPTNLTDEFEFPIGTYLNYECRPG YSGRPFSIICLKNSVWTGAKDRCRRKSCRNPPDPV NGMVHVIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIIS GDTVIWDNETPICDRIPCGLPPTITNGDFISTNRENF HYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDD QVGIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLFS LNEVVEFRCQPGFVMKGPRRVKCQALNKWEPELP SCSRVCQPPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSC

[0588]

		EPGYDLRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDD FMGQLLNGRVLFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKG SSASYCVLAGMESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNG RHTGKPLEVFPFGKTVNYTCDPHPDRGTSFDLIGES TIRCTSDPQGNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLF AKLKTQTNASDFPIGTSLKYECRPEYYGRPFSITCL DNLVWSSPKDVCKRKSCKTPPDPVNGMVHVITDI QVGSRINYSCTTGHRLIGHSSAECILSGNAAHWST KPPICQRIPCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTY RCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGP APQCIIPNKENLYFQGHHHHHH
92	CR1 (1-17)-His 具有 TEV 切 割位点	QCNAPEWLPFARPTNLTDEFEFPIGTYLNYECRPG YSGRPFSIICLKNSVWTGAKDRCRRKSCRNPPDPV NGMVHVIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIIS GDTVIWDNETPICDRIPCGLPPTITNGDFISTNRENF HYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDD QVGIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLFS LNEVVEFRCQPGFVMKGPRRVKCQALNKWEPELP SCSRVCQPPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSC EPGYDLRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDD FMGQLLNGRVLFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKG SSASYCVLAGMESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNG RHTGKPLEVFPFGKTVNYTCDPHPDRGTSFDLIGES TIRCTSDPQGNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLF AKLKTQTNASDFPIGTSLKYECRPEYYGRPFSITCL DNLVWSSPKDVCKRKSCKTPPDPVNGMVHVITDI QVGSRINYSCTTGHRLIGHSSAECILSGNAAHWST KPPICQRIPCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTY RCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGP APQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLFSLNEVVEFR CQPGFVMKGPRRVKCQALNKWEPELPSCSRVCQP PPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSCEPGYDLRG AASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDDFMGQLLN GRVLFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKGSSASYCV LAGMESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPL EVFPFGKAVNYTCDPHPDRGTSFDLIGESTIRCTSD PQGNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLFAKLKTQT NASDFPIGTSLKYECRPEYYGRPFSITCLDNLVWSS PKDVCKRKSCKTPPDPVNGMVHVITDIQVGSRINY SCTTGHRLIGHSSAECILSGNTAHWSTKPPICQRIPC GLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNLGSRGR KVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKE NLYFQGHHHHHH
93	构建体: #1aC2 C2scFv-CR1 (1-10)-His 具有 TEV 切 割位点	QVQLQQPGTELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWM HWVKQRPGQGLEWIGNINPSNGGTNYNEKFKSKA TLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRGIRL RHFDYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIV MTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVGTAVAWY QQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGSGSGTDF TLTISNVQSEDLADYFCQQYSSYPLTFGAGTKLEL

[0589]

		KGGGGSGGGGSQCNAPEWLPFARPTNLTDEFEFPI GTYLNYECRPGYSGRPFSIICLKNSVWTGAKDRCR RKSCRNPPDPVNGMVHVIKGIQFGSQIKYSCTKGY RLIGSSSATCIISGDTVIWDNETPICDRIPCGLPPTIT NGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELV GEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVE NGILVSDNRSLFSLNEVVEFRCQPGFVMKGPRRVK CQALNKWEPELPSCSRVCQPPPDVLHAERTQRDK DNFSPGQEVFYSCEPGYDLRGAASMRCTPQGDWS PAAPTCEVKSCDDFMGQLLNGRVLFPVNLQLGAK VDFVCDEGFQLKGSSASYCVLAGMESLWNSSVPV CEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPLEVFPFGKTVNYTCD PHPDRGTSFDLIGESTIRCTSDPQGNGVWSSPAPRC GILGHCQAPDHFLFAKLKTQTNASDFPIGTSLKYEC RPEYYGRPFSITCLDNLVWSSPKDVCKRKSCKTPP DPVNGMVHVITDIQVGSRINYSCTTGHRLIGHSSAE CILSGNAAHWSTKPPICQRIPCGLPPTIANGDFISTN RENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCT SNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKENLYFQGHHHHHH
94	构建体: #3C2 C2scFv-Crry -His 具有 TEV 切割位 点	QVQLQQPGTELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWM HWVKQRPGQGLEWIGNINPSNGGTNYNEKFKSKA TLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRGIRL RHFDYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIV MTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVGTAVAWY QQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGSGSGTDF TLTISNVQSEDLADYFCQQYSSYPLTFGAGTKLEL KGGGGSGGGGSCPAPSQLPSAKPINLTDESMFPIGT YLLYECLPGYIKRQFSITCKQDSTWTSAEDKCIRKQ CKTPSDPENGLVHVHTGIQFGSRINYTCNQGYRLIG SSSAVCVITDQSVDWDTEAPICEWIPCEIPPGIPNGD FFSSTREDFHYGMVVTYRCNTDARGKALFNLVGE PSLYCTSNDGEIGVWSGPPPQCIELNKCTPPPYVEN AVMLSENRSLFSLRDIVEFRCHPGFIMKGASSVHC QSLNKWEPELPSCFKGVICRLPQEMSGFQKGLGM KKEYYYGENVTLECEDGYTLEGSSQSQCQSDGSW NPLLAKCVSRSIENLYFQGHHHHHH
95	构建体: #5C2 C2 IgG1 重 链– CR1 1-10	QVQLQQPGTELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWM HWVKQRPGQGLEWIGNINPSNGGTNYNEKFKSKA TLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRGIRL RHFDYWGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQT NSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFP AVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPAS STKVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPK DVLTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVE VHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKE FKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPP KEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPA ENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNT FTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGGGGGSGGGGSQ CNAPEWLPFARPTNLTDEFEFPIGTYLNYECRPGYS

			GRPFSIICLKNSVWTGAKDRCRRKSCRNPPDPVNG MVHVIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIISGD TVIWDNETPICDRIPCGLPPTITNGDFISTNRENFHY GSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQV GIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLFSLN EVVEFRCQPGFVMKGPRRVKCQALNKWEPELPSC SRVCQPPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSCEP GYDLRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDDF MGQLLNGRVLFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKGS SASYCVLAGMESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNGR HTGKPLEVFPFGKTVNYTCDPHPDRGTSFDLIGEST IRCTSDPQGNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLFA KLKTQTNASDFPIGTSLKYECRPEYYGRPFSITCLD NLVWSSPKDVCKRKSCKTPPDPVNGMVHVITDIQ VGSRINYSCTTGHRLIGHSSAECILSGNAAHWSTKP PICQRIPCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTYRC NPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAP QCIIPNK
[0590]	96	构建体: #5C2 C2 IgG1 重链– CR1 1-10	QVQLQQPGTELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWM HWVKQRPGQGLEWIGNINPSNGGTNYNEKFKSKA TLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRGIRL RHFDYWGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQT NSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFP AVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPAS STKVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPK DVLTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVE VHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKE FKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPP KEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPA ENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNT FTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGGGGGSGGGGSQ CNAPEWLPFARPTNLTDEFEFPIGTYLNYECRPGYS GRPFSIICLKNSVWTGAKDRCRRKSCRNPPDPVNG MVHVIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIISGD TVIWDNETPICDRIPCGLPPTITNGDFISTNRENFHY GSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQV GIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLFSLN EVVEFRCQPGFVMKGPRRVKCQALNKWEPELPSC SRVCQPPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSCEP GYDLRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDDF MGQLLNGRVLFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKGS SASYCVLAGMESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNGR HTGKPLEVFPFGKTVNYTCDPHPDRGTSFDLIGEST IRCTSDPQGNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLFA KLKTQTNASDFPIGTSLKYECRPEYYGRPFSITCLD NLVWSSPKDVCKRKSCKTPPDPVNGMVHVITDIQ VGSRINYSCTTGHRLIGHSSAECILSGNAAHWSTKP PICQRIPCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTYRC NPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAP QCIIPNK

[0591]

97	构建体: #5C2 (白) C2 IgG1 重链(白) – CR1 1-10 [与#6C2 (杵) 配对]	QVQLQQPGTELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWM HWVKQRPGQGLEWIGNINPSNGGTNYNEKFKSKA TLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRGIRL RHFDYWGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQT NSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFP AVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPAS STKVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPK DVLTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVE VHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKE FKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPP KEQMAKDKVSLSCAITDFFPEDITVEWQWNGQPA ENYKNTQPIMDTDGSYFVVSKLNVQKSNWEAGNT FTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGGGGGSGGGGSQ CNAPEWLPFARPTNLTDEFEFPIGTYLNYECRPGYS GRPFSIICLKNSVWTGAKDRCRRKSCRNPPDPVNG MVHVIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIISGD TVIWDNETPICDRIPCGLPPTITNGDFISTNRENFHY GSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQV GIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLFSLN EVVEFRCQPGFVMKGPRRVKCQALNKWEPELPSC SRVCQPPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSCEP GYDLRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDDF MGQLLNGRVLFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKGS SASYCVLAGMESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNGR HTGKPLEVFPFGKTVNYTCDPHPDRGTSFDLIGEST IRCTSDPQGNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLFA KLKTQTNASDFPIGTSLKYECRPEYYGRPFSITCLD NLVWSSPKDVCKRKSCKTPPDPVNGMVHVITDIQ VGSRINYSCTTGHRLIGHSSAECILSGNAAHWSTKP PICQRIPCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTYRC NPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAP QCIIPNK
98	构建体: #6C2 C2 IgG1 重链	QVQLQQPGTELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWM HWVKQRPGQGLEWIGNINPSNGGTNYNEKFKSKA TLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRGIRL RHFDYWGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQT NSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFP AVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPAS STKVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPK DVLTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVE VHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKE FKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPP KEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPA ENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNT FTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPG
99	构建体: #6C2 (杵) C2 IgG1 重链(杵) [与	QVQLQQPGTELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWM HWVKQRPGQGLEWIGNINPSNGGTNYNEKFKSKA TLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRGIRL RHFDYWGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQT NSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFP

[0592]

	#5C2 白配对)]	AVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPAS STKVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPK DVLTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVE VHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKE FKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPP KEQMAKDKVSLWCMITDFFPEDITVEWQWNGQP AENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAG NTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPG
100	构建体: #7C2 C2 IgG1 Fab 重链– Crry	QVQLQQPGTELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWM HWVKQRPGQGLEWIGNINPSNGGTNYNEKFKSKA TLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRGIRL RHFDYWGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQT NSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFP AVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPAS STKVDKKIVPRDCGGGGGSGGGGSCPAPSQLPSAK PINLTDESMFPIGTYLLYECLPGYIKRQFSITCKQDS TWTSAEDKCIRKQCKTPSDPENGLVHVHTGIQFGS RINYTCNQGYRLIGSSSAVCVITDQSVDWDTEAPIC EWIPCEIPPGIPNGDFFSSTREDFHYGMVVTYRCNT DARGKALFNLVGEPSLYCTSNDGEIGVWSGPPPQC IELNKCTPPPYVENAVMLSENRSLFSLRDIVEFRCH PGFIMKGASSVHCQSLNKWEPELPSCFKGVICRLP QEMSGFQKGLGMKKEYYYGENVTLECEDGYTLE GSSQSQCQSDGSWNPLLAKCVSRSI
101	构建体: #8aC2 C2 IgG1 Fab 重链– CR1 1-10	QVQLQQPGTELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWM HWVKQRPGQGLEWIGNINPSNGGTNYNEKFKSKA TLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRGIRL RHFDYWGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQT NSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFP AVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPAS STKVDKKIVPRDCGGGGGSGGGGSQCNAPEWLPF ARPTNLTDEFEFPIGTYLNYECRPGYSGRPFSIICLK NSVWTGAKDRCRRKSCRNPPDPVNGMVHVIKGIQ FGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIISGDTVIWDNETP ICDRIPCGLPPTITNGDFISTNRENFHYGSVVTYRCN PGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQ CIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLFSLNEVVEFRCQP GFVMKGPRRVKCQALNKWEPELPSCSRVCQPPPD VLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSCEPGYDLRGAA SMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDDFMGQLLNGRV LFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKGSSASYCVLAG MESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPLEVF PFGKTVNYTCDPHPDRGTSFDLIGESTIRCTSDPQG NGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLFAKLKTQTNAS DFPIGTSLKYECRPEYYGRPFSITCLDNLVWSSPKD VCKRKSCKTPPDPVNGMVHVITDIQVGSRINYSCT TGHRLIGHSSAECILSGNAAHWSTKPPICQRIPCGLP PTIANGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKV FELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNK
102	构建体:	QVQLQQPGTELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWM

[0593]

	#8bC2 C2 IgG1 Fab 重链– CR1 1-17	HWVKQRPGQGLEWIGNINPSNGGTNYNEKFKSKA TLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRGIRL RHFDYWGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQT NSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFP AVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPAS STKVDKKIVPRDCGGGGGSGGGGSQCNAPEWLPF ARPTNLTDEFEFPIGTYLNYECRPGYSGRPFSIICLK NSVWTGAKDRCRRKSCRNPPDPVNGMVHVIKGIQ FGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIISGDTVIWDNETP ICDRIPCGLPPTITNGDFISTNRENFHYGSVVTYRCN PGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQ CIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLFSLNEVVEFRCQP GFVMKGPRRVKCQALNKWEPELPSCSRVCQPPPD VLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSCEPGYDLRGAA SMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDDFMGQLLNGRV LFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKGSSASYCVLAG MESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPLEVF PFGKTVNYTCDPHPDRGTSFDLIGESTIRCTSDPQG NGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLFAKLKTQTNAS DFPIGTSLKYECRPEYYGRPFSITCLDNLVWSSPKD VCKRKSCKTPPDPVNGMVHVITDIQVGSRINYSCT TGHRLIGHSSAECILSGNAAHWSTKPPICQRIPCGLP PTIANGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKV FELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKCTPP NVENGILVSDNRSLFSLNEVVEFRCQPGFVMKGPR RVKCQALNKWEPELPSCSRVCQPPPDVLHAERTQ RDKDNFSPGQEVFYSCEPGYDLRGAASMRCTPQG DWSPAAPTCEVKSCDDFMGQLLNGRVLFPVNLQL GAKVDFVCDEGFQLKGSSASYCVLAGMESLWNSS VPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPLEVFPFGKAVNY TCDPHPDRGTSFDLIGESTIRCTSDPQGNGVWSSPA PRCGILGHCQAPDHFLFAKLKTQTNASDFPIGTSLK YECRPEYYGRPFSITCLDNLVWSSPKDVCKRKSCK TPPDPVNGMVHVITDIQVGSRINYSCTTGHRLIGHS SAECILSGNTAHWSTKPPICQRIPCGLPPTIANGDFI STNRENFHYGSVVTYRCNLGSRGRKVFELVGEPSI YCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNK
103	构建体: #10C2 (白) CR1 1-10-IgG1 Fc (白) [与 #6C2 (杵) 配对]	QCNAPEWLPFARPTNLTDEFEFPIGTYLNYECRPG YSGRPFSIICLKNSVWTGAKDRCRRKSCRNPPDPV NGMVHVIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIIS GDTVIWDNETPICDRIPCGLPPTITNGDFISTNRENF HYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDD QVGIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLFS LNEVVEFRCQPGFVMKGPRRVKCQALNKWEPELP SCSRVCQPPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSC EPGYDLRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDD FMGQLLNGRVLFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKG SSASYCVLAGMESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNG RHTGKPLEVFPFGKTVNYTCDPHPDRGTSFDLIGES TIRCTSDPQGNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLF

[0594]

		AKLKTQTNASDFPIGTSLKYECRPEYYGRPFSITCL DNLVWSSPKDVCKRKSCKTPPDPVNGMVHVITDI QVGSRINYSCTTGHRLIGHSSAECILSGNAAHWST KPPICQRIPCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTY RCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGP APQCIIPNKGGGGSGGGGSGCKPCICTVPEVSSVFIF PPKPKDVLTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFV DDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWL NGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVY TIPPPKEQMAKDKVSLSCAITDFFPEDITVEWQWN GQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVVSKLNVQKSNWE AGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPG
104	构建体: #11C2 (白) CR1 1-10 – C2 IgG1 重链(白)[与#6C2 (杵)配对]	QCNAPEWLPFARPTNLTDEFEFPIGTYLNYECRPG YSGRPFSIICLKNSVWTGAKDRCRRKSCRNPPDPV NGMVHVIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIIS GDTVIWDNETPICDRIPCGLPPTITNGDFISTNRENF HYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDD QVGIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLFS LNEVVEFRCQPGFVMKGPRRVKCQALNKWEPELP SCSRVCQPPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSC EPGYDLRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDD FMGQLLNGRVLFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKG SSASYCVLAGMESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNG RHTGKPLEVFPFGKTVNYTCDPHPDRGTSFDLIGES TIRCTSDPQGNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLF AKLKTQTNASDFPIGTSLKYECRPEYYGRPFSITCL DNLVWSSPKDVCKRKSCKTPPDPVNGMVHVITDI QVGSRINYSCTTGHRLIGHSSAECILSGNAAHWST KPPICQRIPCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTY RCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGP APQCIIPNKGGGGSGGGGSQVQLQQPGTELVKPGA SVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIG NINPSNGGTNYNEKFKSKATLTVDKSSSTAYMQLS SLTSEDSAVYYCARRGIRLRHFDYWGQGTTLTVSS AKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPE PVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTV PSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIVPRDCGCK PCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTPKVTCVVVD ISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTF RSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTI SKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLSCAITD FFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYF VVSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEK SLSHSPG
105	构建体: #12aC2 CR1 1-10 – C2 IgG1 Fab 重链	QCNAPEWLPFARPTNLTDEFEFPIGTYLNYECRPG YSGRPFSIICLKNSVWTGAKDRCRRKSCRNPPDPV NGMVHVIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIIS GDTVIWDNETPICDRIPCGLPPTITNGDFISTNRENF HYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDD QVGIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLFS

		LNEVVEFRCQPGFVMKGPRRVKCQALNKWEPELP SCSRVCQPPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSC EPGYDLRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDD FMGQLLNGRVLFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKG SSASYCVLAGMESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNG RHTGKPLEVFPFGKTVNYTCDPHPDRGTSFDLIGES TIRCTSDPQGNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLF AKLKTQTNASDFPIGTSLKYECRPEYYGRPFSITCL DNLVWSSPKDVCKRKSCKTPPDPVNGMVHVITDI QVGSRINYSCTTGHRLIGHSSAECILSGNAAHWST KPPICQRIPCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTY RCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGP APQCIIPNKGGGGSGGGGSQVQLQQPGTELVKPGA SVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIG NINPSNGGTNYNEKFKSKATLTVDKSSSTAYMQLS SLTSEDSAVYYCARRGIRLRHFDYWGQGTTLTVSS AKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPE PVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTV PSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIVPRDCG
[0595]	106	构建体: #12bC2 CR1 1-17 – C2 IgG1 Fab 重链	QCNAPEWLPFARPTNLTDEFEFPIGTYLNYECRPG YSGRPFSIICLKNSVWTGAKDRCRRKSCRNPPDPV NGMVHVIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIIS GDTVIWDNETPICDRIPCGLPPTITNGDFISTNRENF HYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDD QVGIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLFS LNEVVEFRCQPGFVMKGPRRVKCQALNKWEPELP SCSRVCQPPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSC EPGYDLRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDD FMGQLLNGRVLFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKG SSASYCVLAGMESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNG RHTGKPLEVFPFGKTVNYTCDPHPDRGTSFDLIGES TIRCTSDPQGNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLF AKLKTQTNASDFPIGTSLKYECRPEYYGRPFSITCL DNLVWSSPKDVCKRKSCKTPPDPVNGMVHVITDI QVGSRINYSCTTGHRLIGHSSAECILSGNAAHWST KPPICQRIPCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTY RCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGP APQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLFSLNEVVEFR CQPGFVMKGPRRVKCQALNKWEPELPSCSRVCQP PPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSCEPGYDLRG AASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDDFMGQLLN GRVLFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKGSSASYCV LAGMESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPL EVFPFGKAVNYTCDPHPDRGTSFDLIGESTIRCTSD PQGNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLFAKLKTQT NASDFPIGTSLKYECRPEYYGRPFSITCLDNLVWSS PKDVCKRKSCKTPPDPVNGMVHVITDIQVGSRINY SCTTGHRLIGHSSAECILSGNTAHWSTKPPICQRIPC GLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNLGSRGR KVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKG

[0596]

		GGGSGGGGSQVQLQQPGTELVKPGASVKLSCKAS GYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGNINPSNGGT NYNEKFKSKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAV YYCARRGIRLRHFDYWGQGTTLTVSSAKTTPPSVY PLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNS GSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSET VTCNVAHPASSTKVDKKIVPRDCG
107	构建体: #13C2 CR1 1-10 - C2 κ 轻链	QCNAPEWLPFARPTNLTDEFEFPIGTYLNYECRPG YSGRPFSIICLKNSVWTGAKDRCRRKSCRNPPDPV NGMVHVIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIIS GDTVIWDNETPICDRIPCGLPPTITNGDFISTNRENF HYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDD QVGIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLFS LNEVVEFRCQPGFVMKGPRRVKCQALNKWEPELP SCSRVCQPPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSC EPGYDLRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDD FMGQLLNGRVLFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKG SSASYCVLAGMESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNG RHTGKPLEVFPFGKTVNYTCDPHPDRGTSFDLIGES TIRCTSDPQGNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLF AKLKTQTNASDFPIGTSLKYECRPEYYGRPFSITCL DNLVWSSPKDVCKRKSCKTPPDPVNGMVHVITDI QVGSRINYSCTTGHRLIGHSSAECILSGNAAHWST KPPICQRIPCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTY RCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGP APQCIIPNKGGGGSGGGGSDIVMTQSHKFMSTSVG DRVSITCKASQDVGTAVAWYQQKPGQSPKLLIYW ASTRHTGVPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLAD YFCQQYSSYPLTFGAGTKLELKRADAAPTVSIFPPS SEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQ NGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHN SYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC
108	因子 H (1-5)-His 具有 TEV 切割位点	EDCNELPPRRNTEILTGSWSDQTYPEGTQAIYKCRP GYRSLGNVIMVCRKGEWVALNPLRKCQKRPCGHP GDTPFGTFTLTGGNVFEYGVKAVYTCNEGYQLLG EINYRECDTDGWTNDIPICEVVKCLPVTAPENGKIV SSAMEPDREYHFGQAVRFVCNSGYKIEGDEEMHC SDDGFWSKEKPKCVEISCKSPDVINGSPISQKIIYKE NERFQYKCNMGYEYSERGDAVCTESGWRPLPSCE EKSCDNPYIPNGDYSPLRIKHRTGDEITYQCRNGFY PATRGNTAKCTSTGWIPAPRCTLKENLYFQGHHH HHH
109	3d29 Fab 重链鼠 IgG1 – Crry-His 具有 TEV 切割位点	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTDYYM NWVKQSHGKSLEWIGVINPYNGGTSYNQKFKGKA TLTVDKSSRTAYMELNSLTSEDSAVYYCSRGGPY WGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMV TLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQ SDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKV DKKIVPRDCGGGGGSGGGGSCPAPSQLPSAKPINL TDESMFPIGTYLLYECLPGYIKRQFSITCKQDSTWT

[0597]

		SAEDKCIRKQCKTPSDPENGLVHVHTGIQFGSRINY TCNQGYRLIGSSSAVCVITDQSVDWDTEAPICEWIP CEIPPGIPNGDFFSSTREDFHYGMVVTYRCNTDAR GKALFNLVGEPSLYCTSNDGEIGVWSGPPPQCIELN KCTPPPYVENAVMLSENRSLFSLRDIVEFRCHPGFI MKGASSVHCQSLNKWEPELPSCFKGVICRLPQEMS GFQKGLGMKKEYYYGENVTLECEDGYTLEGSSQS QCQSDGSWNPLLAKCVSRSIENLYFQGHHHHHH
110	3d29 Fab 重鏈鼠 IgG1 – CR1 1-10-His 具有 TEV 切割位点	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTDYYM NWVKQSHGKSLEWIGVINPYNGGTSYNQKFKGKA TLTVDKSSRTAYMELNSLTSEDSAVYYCSRGGPY WGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMV TLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQ SDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKV DKKIVPRDCGGGGGSGGGGSQCNAPEWLPFARPT NLTDEFEFPIGTYLNYECRPGYSGRPFSIICLKNSV WTGAKDRCRRKSCRNPPDPVNGMVHVIKGIQFGS QIKYSCTKGYRLIGSSSATCIISGDTVIWDNETPICD RIPCGLPPTITNGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPG SGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCII PNKCTPPNVENGILVSDNRSLFSLNEVVEFRCQPGF VMKGPRRVKCQALNKWEPELPSCSRVCQPPPDVL HAERTQRDKDNFSPGQEVFYSCEPGYDLRGAASM RCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDDFMGQLLNGRVLF PVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKGSSASYCVLAGME SLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPLEVFPFG KTVNYTCDPHPDRGTSFDLIGESTIRCTSDPQGNGV WSSPAPRCGILGHCQAPDHFLFAKLKTQTNASDFPI GTSLKYECRPEYYGRPFSITCLDNLVWSSPKDVCK RKSCKTPPDPVNGMVHVITDIQVGSRINYSCTTGH RLIGHSSAECILSGNAAHWSTKPPICQRIPCGLPPTI ANGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKVFEL VGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKENLYFQ GHHHHHH
111	3d29 Fab 重鏈鼠 IgG1 – fH 1-5 具有 TEV 切割位点	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTDYYM NWVKQSHGKSLEWIGVINPYNGGTSYNQKFKGKA TLTVDKSSRTAYMELNSLTSEDSAVYYCSRGGPY WGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMV TLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQ SDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKV DKKIVPRDCGGGGGSGGGGSEDCNELPPRRNTEIL TGSWSDQTYPEGTQAIYKCRPGYRSLGNVIMVCR KGEWVALNPLRKCQKRPCGHPGDTPFGTFTLTGG NVFEYGVKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDTDGWT NDIPICEVVKCLPVTAPENGKIVSSAMEPDREYHFG QAVRFVCNSGYKIEGDEEMHCSDDGFWSKEKPKC VEISCKSPDVINGSPISQKIIYKENERFQYKCNMGY EYSERGDAVCTESGWRPLPSCEEKSCDNPYIPNGD YSPLRIKHRTGDEITYQCRNGFYPATRGNTAKCTS TGWIPAPRCTLKENLYFQGHHHHHH

[0598]

112	3d29 重链鼠 IgG1 (杵)	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTDYYM NWVKQSHGKSLEWIGVINPYNGGTSYNQKFKGKA TLTVDKSSRTAYMELNSLTSEDSAVYYCSRGGPY WGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMV TLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQ SDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKV DKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTI TLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTA QTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCR VNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQM AKDKVSLWCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYK NTQPIMDTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCS VLHEGLHNHHTEKSLSHSPG
113	3d29 重链鼠 IgG1 (臼) – fH 1-5-His 具有 TEV 切割位点	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTDYYM NWVKQSHGKSLEWIGVINPYNGGTSYNQKFKGKA TLTVDKSSRTAYMELNSLTSEDSAVYYCSRGGPY WGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMV TLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQ SDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKV DKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTI TLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTA QTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCR VNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQM AKDKVSLSCAITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYK NTQPIMDTDGSYFVVSKLNVQKSNWEAGNTFTCS VLHEGLHNHHTEKSLSHSPGGGGGSGGGGSEDCN ELPPRRNTEILTGSWSDQTYPEGTQAIYKCRPGYRS LGNVIMVCRKGEWVALNPLRKCQKRPCGHPGDTP FGTFTLTGGNVFEYGVKAVYTCNEGYQLLGEINY RECDTDGWTNDIPICEVVKCLPVTAPENGKIVSSA MEPDREYHFGQAVRFVCNSGYKIEGDEEMHCSDD GFWSKEKPKCVEISCKSPDVINGSPISQKIIYKENER FQYKCNMGYEYSERGDAVCTESGWRPLPSCEEKS CDNPYIPNGDYSPLRIKHRTGDEITYQCRNGFYPAT RGNTAKCTSTGWIPAPRCTLKENLYFQGHHHHHH
114	3d29 重链鼠 IgG1 – fH 1-5-His 具有 TEV 切割位点	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTDYYM NWVKQSHGKSLEWIGVINPYNGGTSYNQKFKGKA TLTVDKSSRTAYMELNSLTSEDSAVYYCSRGGPY WGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMV TLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQ SDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKV DKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTI TLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTA QTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCR VNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQM AKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYK NTQPIMDTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCS VLHEGLHNHHTEKSLSHSPGGGGGSGGGGSEDCN ELPPRRNTEILTGSWSDQTYPEGTQAIYKCRPGYRS LGNVIMVCRKGEWVALNPLRKCQKRPCGHPGDTP

[0599]

		FGTFTLTGGNVFEYGVKAVYTCNEGYQLLGEINY RECDTDGWTNDIPICEVVKCLPVTAPENGKIVSSA MEPDREYHFGQAVRFVCNSGYKIEGDEEMHCSDD GFWSKEKPKCVEISCKSPDVINGSPISQKIIYKENER FQYKCNMGYEYSERGDAVCTESGWRPLPSCEEKS CDNPYIPNGDYSPLRIKHRTGDEITYQCRNGFYPAT RGNTAKCTSTGWIPAPRCTLKENLYFQGHHHHHH
115	3d8b Fab 重链鼠 IgG1 – Crry 具有 TEV 切割位点	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTNYYI NWVKQSHGKSLEWIGVINPYNGGTSYNQKFKGKA TLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWGQ GTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGC LVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLY TLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIV PRDCGGGGGSGGGGSCPAPSQLPSAKPINLTDESM FPIGTYLLYECLPGYIKRQFSITCKQDSTWTSAEDK CIRKQCKTPSDPENGLVHVHTGIQFGSRINYTCNQ GYRLIGSSSAVCVITDQSVDWDTEAPICEWIPCEIPP GIPNGDFFSSTREDFHYGMVVTYRCNTDARGKALF NLVGEPSLYCTSNDGEIGVWSGPPPQCIELNKCTPP PYVENAVMLSENRSLFSLRDIVEFRCHPGFIMKGA SSVHCQSLNKWEPELPSCFKGVICRLPQEMSGFQK GLGMKKEYYYGENVTLECEDGYTLEGSSQSQCQS DGSWNPLLAKCVSRSIENLYFQGHHHHHH
116	3d8b Fab 重链鼠 IgG1 – CR1 1-10-His 具有 TEV 切割位点	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTNYYI NWVKQSHGKSLEWIGVINPYNGGTSYNQKFKGKA TLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWGQ GTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGC LVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLY TLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIV PRDCGGGGGSGGGGSQCNAPEWLPFARPTNLTDE FEFPIGTYLNYECRPGYSGRPFSIICLKNSVWTGAK DRCRRKSCRNPPDPVNGMVHVIKGIQFGSQIKYSC TKGYRLIGSSSATCIISGDTVIWDNETPICDRIPCGL PPTITNGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKV FELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKCTPP NVENGILVSDNRSLFSLNEVVEFRCQPGFVMKGPR RVKCQALNKWEPELPSCSRVCQPPPDVLHAERTQ RDKDNFSPGQEVFYSCEPGYDLRGAASMRCTPQG DWSPAAPTCEVKSCDDFMGQLLNGRVLFPVNLQL GAKVDFVCDEGFQLKGSSASYCVLAGMESLWNSS VPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPLEVFPFGKTVNY TCDPHPDRGTSFDLIGESTIRCTSDPQGNGVWSSPA PRCGILGHCQAPDHFLFAKLKTQTNASDFPIGTSLK YECRPEYYGRPFSITCLDNLVWSSPKDVCKRKSCK TPPDPVNGMVHVITDIQVGSRINYSCTTGHRLIGHS SAECILSGNAAHWSTKPPICQRIPCGLPPTIANGDFI STNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSI YCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKENLYFQGHHHH HH
117	3d8b Fab 重	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTNYYI

[0600]

	链鼠 IgG1 – fH 1-5-His 具有 TEV 切割位点	NWVKQSHGKSLEWIGVINPYNGGTSYNQKFKGKA TLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWGQ GTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGC LVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLY TLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIV PRDCGGGGGSGGGGSEDCNELPPRRNTEILTGSWS DQTYPEGTQAIYKCRPGYRSLGNVIMVCRKGEWV ALNPLRKCQKRPCGHPGDTPFGTFTLTGGNVFEYG VKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDTDGWTNDIPICE VVKCLPVTAPENGKIVSSAMEPDREYHFGQAVRF VCNSGYKIEGDEEMHCSDDGFWSKEKPKCVEISCK SPDVINGSPISQKIIYKENERFQYKCNMGYEYSERG DAVCTESGWRPLPSCEEKSCDNPYIPNGDYSPLRIK HRTGDEITYQCRNGFYPATRGNTAKCTSTGWIPAP RCTLKENLYFQGHHHHHH
118	3d8b κ 轻链 – CR1 1-10-His 具有 TEV 切割位点	DVVMTQTPLTLSVTIGQPASISCKSSQSLLDSDGKT YLNWLLQRPGQSPKRLIYLVSKLDSGVPDRFTGSG SGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCWQGTHFPRTFGGG TKLEIRRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLN NFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDS TYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVK SFNRNECGGGGSGGGGSQCNAPEWLPFARPTNLT DEFEFPIGTYLNYECRPGYSGRPFSIICLKNSVWTG AKDRCRRKSCRNPPDPVNGMVHVIKGIQFGSQIKY SCTKGYRLIGSSSATCIISGDTVIWDNETPICDRIPC GLPPTITNGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGR KVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKC TPPNVENGILVSDNRSLFSLNEVVEFRCQPGFVMK GPRRVKCQALNKWEPELPSCSRVCQPPPDVLHAER TQRDKDNFSPGQEVFYSCEPGYDLRGAASMRCTP QGDWSPAAPTCEVKSCDDFMGQLLNGRVLFPVNL QLGAKVDFVCDEGFQLKGSSASYCVLAGMESLW NSSVPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPLEVFPFGKTV NYTCDPHPDRGTSFDLIGESTIRCTSDPQGNGVWSS PAPRCGILGHCQAPDHFLFAKLKTQTNASDFPIGTS LKYECRPEYYGRPFSITCLDNLVWSSPKDVCKRKS CKTPPDPVNGMVHVITDIQVGSRINYSCTTGHRLIG HSSAECILSGNAAHWSTKPPICQRIPCGLPPTIANGD FISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEP SIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKENLYFQGHHH HHH
119	3d8b 重链鼠 IgG1 (白) – CR1 1-10(与 #17 配对) 具有 TEV 切割位点	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTNYYI NWVKQSHGKSLEWIGVINPYNGGTSYNQKFKGKA TLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWGQ GTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGC LVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLY TLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIV PRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTPK VTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPR EEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAA

		FPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKV SLSCAITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIM DTDGSYFVVSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGL HNHHTEKSLSHSPGGGGGSGGGGSQCNAPEWLPF ARPTNLTDEFEFPIGTYLNYECRPGYSGRPFSIICLK NSVWTGAKDRCRRKSCRNPPDPVNGMVHVIKGIQ FGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIISGDTVIWDNETP ICDRIPCGLPPTITNGDFISTNRENFHYGSVVTYRCN PGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQ CIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLFSLNEVVEFRCQP GFVMKGPRRVKCQALNKWEPELPSCSRVCQPPPD VLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSCEPGYDLRGAA SMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDDFMGQLLNGRV LFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKGSSASYCVLAG MESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPLEVF PFGKTVNYTCDPHPDRGTSFDLIGESTIRCTSDPQG NGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLFAKLKTQTNAS DFPIGTSLKYECRPEYYGRPFSITCLDNLVWSSPKD VCKRKSCKTPPDPVNGMVHVITDIQVGSRINYSCT TGHRLIGHSSAECILSGNAAHWSTKPPICQRIPCGLP PTIANGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKV FELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKENL YFQGHHHHHH
120	3d8b 重链鼠 IgG1 – CR1 1-10 具有 TEV 切割位点	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTNYYI NWVKQSHGKSLEWIGVINPYNGGTSYNQKFKGKA TLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWGQ GTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGC LVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLY TLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIV PRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTPK VTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPR EEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAA FPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKV SLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIM DTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGL HNHHTEKSLSHSPGGGGGSGGGGSQCNAPEWLPF ARPTNLTDEFEFPIGTYLNYECRPGYSGRPFSIICLK NSVWTGAKDRCRRKSCRNPPDPVNGMVHVIKGIQ FGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIISGDTVIWDNETP ICDRIPCGLPPTITNGDFISTNRENFHYGSVVTYRCN PGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQ CIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLFSLNEVVEFRCQP GFVMKGPRRVKCQALNKWEPELPSCSRVCQPPPD VLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSCEPGYDLRGAA SMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDDFMGQLLNGRV LFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKGSSASYCVLAG MESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPLEVF PFGKTVNYTCDPHPDRGTSFDLIGESTIRCTSDPQG NGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLFAKLKTQTNAS DFPIGTSLKYECRPEYYGRPFSITCLDNLVWSSPKD

[0601]

[0602]

		VCKRKSCKTPPDPVNGMVHVITDIQVGSRINYSCT TGHRLIGHSSAECILSGNAAHWSTKPPICQRIPCGLP PTIANGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKV FELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKENL YFQGHHHHHH
121	3d8b 重链鼠 IgG1 (臼) – fH 1-5(与 3d8b 重链鼠 IgG1(杵)配对)具有 TEV 切割位点	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTNYYI NWVKQSHGKSLEWIGVINPYNGGTSYNQKFKGKA TLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWGQ GTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGC LVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLY TLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIV PRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTPK VTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPR EEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAA FPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKV SLSCAITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIM DTDGSYFVVSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGL HNHHTEKSLSHSPGGGGGSGGGGSEDCNELPPRRN TEILTGSWSDQTYPEGTQAIYKCRPGYRSLGNVIM VCRKGEWVALNPLRKCQKRPCGHPGDTPFGTFTL TGGNVFEYGVKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDTD GWTNDIPICEVVKCLPVTAPENGKIVSSAMEPDRE YHFGQAVRFVCNSGYKIEGDEEMHCSDDGFWSKE KPKCVEISCKSPDVINGSPISQKIIYKENERFQYKCN MGYEYSERGDAVCTESGWRPLPSCEEKSCDNPYIP NGDYSPLRIKHRTGDEITYQCRNGFYPATRGNTAK CTSTGWIPAPRCTLKENLYFQGHHHHHH
122	3d8b 重链鼠 IgG1 – fH 1-5 具有 TEV 切割位点	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTNYYI NWVKQSHGKSLEWIGVINPYNGGTSYNQKFKGKA TLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWGQ GTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGC LVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLY TLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIV PRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTPK VTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPR EEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAA FPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKV SLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIM DTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGL HNHHTEKSLSHSPGGGGGSGGGGSEDCNELPPRRN TEILTGSWSDQTYPEGTQAIYKCRPGYRSLGNVIM VCRKGEWVALNPLRKCQKRPCGHPGDTPFGTFTL TGGNVFEYGVKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDTD GWTNDIPICEVVKCLPVTAPENGKIVSSAMEPDRE YHFGQAVRFVCNSGYKIEGDEEMHCSDDGFWSKE KPKCVEISCKSPDVINGSPISQKIIYKENERFQYKCN MGYEYSERGDAVCTESGWRPLPSCEEKSCDNPYIP NGDYSPLRIKHRTGDEITYQCRNGFYPATRGNTAK CTSTGWIPAPRCTLKENLYFQGHHHHHH
123	CR1 1-10 -	QCNAPEWLPFARPTNLTDEFEFPIGTYLNYECRPG

[0603]

	3d8b 重链鼠 IgG1-His 具有 TEV 切割位点	YSGRPFSIICLKNSVWTGAKDRCRRKSCRNPPDPV NGMVHVIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIIS GDTVIWDNETPICDRIPCGLPPTITNGDFISTNRENF HYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDD QVGIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLFS LNEVVEFRCQPGFVMKGPRRVKCQALNKWEPELP SCSRVCQPPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSC EPGYDLRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDD FMGQLLNGRVLFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKG SSASYCVLAGMESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNG RHTGKPLEVFPFGKTVNYTCDPHPDRGTSFDLIGES TIRCTSDPQGNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLF AKLKTQTNASDFPIGTSLKYECRPEYYGRPFSITCL DNLVWSSPKDVCKRKSCKTPPDPVNGMVHVITDI QVGSRINYSCTTGHRLIGHSSAECILSGNAAHWST KPPICQRIPCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTY RCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGP APQCIIPNKGGGGSGGGGSEVQLQQSGPVLVKPGA SVKMSCKASGYTFTNYYINWVKQSHGKSLEWIGV INPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELNS LTSEDSAVYFCSSPYWGQGTSVTVSSAKTTPPSVY PLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNS GSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSET VTCNVAHPASSTKVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEV SSVFIFPPKPKDVLTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQ FSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIM HQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPK APQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVE WQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLNVQ KSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGE NLYFQGHHHHHH
124	CR1 1-10 - 3d8b κ 轻链 -His 具有 TEV 切割位点	QCNAPEWLPFARPTNLTDEFEFPIGTYLNYECRPG YSGRPFSIICLKNSVWTGAKDRCRRKSCRNPPDPV NGMVHVIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIIS GDTVIWDNETPICDRIPCGLPPTITNGDFISTNRENF HYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDD QVGIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLFS LNEVVEFRCQPGFVMKGPRRVKCQALNKWEPELP SCSRVCQPPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSC EPGYDLRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDD FMGQLLNGRVLFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKG SSASYCVLAGMESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNG RHTGKPLEVFPFGKTVNYTCDPHPDRGTSFDLIGES TIRCTSDPQGNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLF AKLKTQTNASDFPIGTSLKYECRPEYYGRPFSITCL DNLVWSSPKDVCKRKSCKTPPDPVNGMVHVITDI QVGSRINYSCTTGHRLIGHSSAECILSGNAAHWST KPPICQRIPCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTY RCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGP APQCIIPNKGGGGSGGGGSDVVMTQTPLTLSVTIG

[0604]

		QPASISCKSSQSLLDSDGKTYLNWLLQRPGQSPKR LIYLVSKLDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAED LGVYYCWQGTHFPRTFGGGTKLEIRRADAAPTVSI FPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGS ERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYE RHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNECENLYFQGH HHHHH
125	3d29 重链鼠 IgG1 – CR1 1-10	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTDYYM NWVKQSHGKSLEWIGVINPYNGGTSYNQKFKGKA TLTVDKSSRTAYMELNSLTSEDSAVYYCSRGGPY WGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMV TLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQ SDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKV DKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTI TLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTA QTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCR VNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQM AKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYK NTQPIMDTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCS VLHEGLHNHHTEKSLSHSPGGGGGSGGGGSQCNA PEWLPFARPTNLTDEFEFPIGTYLNYECRPGYSGRP FSIICLKNSVWTGAKDRCRRKSCRNPPDPVNGMVH VIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIISGDTVI WDNETPICDRIPCGLPPTITNGDFISTNRENFHYGSV VTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIW SGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLFSLNEVV EFRCQPGFVMKGPRRVKCQALNKWEPELPSCSRV CQPPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSCEPGYD LRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDDFMGQL LNGRVLFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKGSSASY CVLAGMESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTG KPLEVFPFGKTVNYTCDPHPDRGTSFDLIGESTIRC TSDPQGNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLFAKLK TQTNASDFPIGTSLKYECRPEYYGRPFSITCLDNLV WSSPKDVCKRKSCKTPPDPVNGMVHVITDIQVGSR INYSCTTGHRLIGHSSAECILSGNAAHWSTKPPICQ RIPCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPG SGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCII PNK
126	3d29 重链鼠 IgG1 – CR1 1-10 +His 标签	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTDYYM NWVKQSHGKSLEWIGVINPYNGGTSYNQKFKGKA TLTVDKSSRTAYMELNSLTSEDSAVYYCSRGGPY WGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMV TLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQ SDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKV DKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTI TLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTA QTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCR VNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQM AKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYK

[0605]

		NTQPIMDTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCS VLHEGLHNHHTEKSLSHSPGGGGGSGGGGSQCNA PEWLPFARPTNLTDEFEFPIGTYLNYECRPGYSGRP FSIICLKNSVWTGAKDRCRRKSCRNPPDPVNGMVH VIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIISGDTVI WDNETPICDRIPCGLPPTITNGDFISTNRENFHYGSV VTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIW SGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLFSLNEVV EFRCQPGFVMKGPRRVKCQALNKWEPELPSCSRV CQPPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSCEPGYD LRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDDFMGQL LNGRVLFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKGSSASY CVLAGMESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTG KPLEVFPFGKTVNYTCDPHPDRGTSFDLIGESTIRC TSDPQGNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLFAKLK TQTNASDFPIGTSLKYECRPEYYGRPFSITCLDNLV WSSPKDVCKRKSCKTPPDPVNGMVHVITDIQVGSR INYSCTTGHRLIGHSSAECILSGNAAHWSTKPPICQ RIPCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPG SGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCII PNKHHHHHH
127	3d29 重链鼠 IgG1 (杵) – CR1 1-10 +His 标签	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTDYYM NWVKQSHGKSLEWIGVINPYNGGTSYNQKFKGKA TLTVDKSSRTAYMELNSLTSEDSAVYYCSRGGPY WGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMV TLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQ SDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKV DKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTI TLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTA QTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCR VNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQM AKDKVSLWCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYK NTQPIMDTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCS VLHEGLHNHHTEKSLSHSPGGGGGSGGGGSQCNA PEWLPFARPTNLTDEFEFPIGTYLNYECRPGYSGRP FSIICLKNSVWTGAKDRCRRKSCRNPPDPVNGMVH VIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIISGDTVI WDNETPICDRIPCGLPPTITNGDFISTNRENFHYGSV VTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIW SGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLFSLNEVV EFRCQPGFVMKGPRRVKCQALNKWEPELPSCSRV CQPPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSCEPGYD LRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDDFMGQL LNGRVLFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKGSSASY CVLAGMESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTG KPLEVFPFGKTVNYTCDPHPDRGTSFDLIGESTIRC TSDPQGNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLFAKLK TQTNASDFPIGTSLKYECRPEYYGRPFSITCLDNLV WSSPKDVCKRKSCKTPPDPVNGMVHVITDIQVGSR INYSCTTGHRLIGHSSAECILSGNAAHWSTKPPICQ

[0606]

		RIPCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPG SGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCII PNKHHHHHH
128	3d8b κ 轻链 – fH 1-5-His 具有 TEV 切割位点	DVVMTQTPLTLSVTIGQPASISCKSSQSLLDSDGKT YLNWLLQRPGQSPKRLIYLVSKLDSGVPDRFTGSG SGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCWQGTHFPRTFGGG TKLEIRRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLN NFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDS TYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVK SFNRNECGGGGSGGGGSEDCNELPPRRNTEILTGS WSDQTYPEGTQAIYKCRPGYRSLGNVIMVCRKGE WVALNPLRKCQKRPCGHPGDTPFGTFTLTGGNVF EYGVKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDTDGWTNDI PICEVVKCLPVTAPENGKIVSSAMEPDREYHFGQA VRFVCNSGYKIEGDEEMHCSDDGFWSKEKPKCVEI SCKSPDVINGSPISQKIIYKENERFQYKCNMGYEYS ERGDAVCTESGWRPLPSCEEKSCDNPYIPNGDYSP LRIKHRTGDEITYQCRNGFYPATRGNTAKCTSTGW IPAPRCTLKENLYFQGHHHHHH
129	fH 1-5 - 3d8b κ 轻链 -His 具有 TEV 切割位点	EDCNELPPRRNTEILTGSWSDQTYPEGTQAIYKCRP GYRSLGNVIMVCRKGEWVALNPLRKCQKRPCGHP GDTPFGTFTLTGGNVFEYGVKAVYTCNEGYQLLG EINYRECDTDGWTNDIPICEVVKCLPVTAPENGKIV SSAMEPDREYHFGQAVRFVCNSGYKIEGDEEMHC SDDGFWSKEKPKCVEISCKSPDVINGSPISQKIIYKE NERFQYKCNMGYEYSERGDAVCTESGWRPLPSCE EKSCDNPYIPNGDYSPLRIKHRTGDEITYQCRNGFY PATRGNTAKCTSTGWIPAPRCTLKGGGGSGGGGS DVVMTQTPLTLSVTIGQPASISCKSSQSLLDSDGKT YLNWLLQRPGQSPKRLIYLVSKLDSGVPDRFTGSG SGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCWQGTHFPRTFGGG TKLEIRRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLN NFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDS TYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVK SFNRNECENLYFQGHHHHHH
130	CR1 1-10-鼠 IgG1 Fc (杵)	QCNAPEWLPFARPTNLTDEFEFPIGTYLNYECRPG YSGRPFSIICLKNSVWTGAKDRCRRKSCRNPPDPV NGMVHVIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIIS GDTVIWDNETPICDRIPCGLPPTITNGDFISTNRENF HYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDD QVGIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLFS LNEVVEFRCQPGFVMKGPRRVKCQALNKWEPELP SCSRVCQPPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSC EPGYDLRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDD FMGQLLNGRVLFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKG SSASYCVLAGMESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNG RHTGKPLEVFPFGKTVNYTCDPHPDRGTSFDLIGES TIRCTSDPQGNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLF AKLKTQTNASDFPIGTSLKYECRPEYYGRPFSITCL DNLVWSSPKDVCKRKSCKTPPDPVNGMVHVITDI

[0607]

		QVGSRINYSCTTGHRLIGHSSAECILSGNAAHWST KPPICQRIPCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTY RCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGP APQCIIPNKGGGGSGGGGSGCKPCICTVPEVSSVFIF PPKPKDVLTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFV DDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWL NGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVY TIPPPKEQMAKDKVSLWCMITDFFPEDITVEWQWN GQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLNVQKSNWE AGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPG
131	fH 1-5 - 鼠 IgG1 Fc (杵)	EDCNELPPRRNTEILTGSWSDQTYPEGTQAIYKCRP GYRSLGNVIMVCRKGEWVALNPLRKCQKRPCGHP GDTPFGTFTLTGGNVFEYGVKAVYTCNEGYQLLG EINYRECDTDGWTNDIPICEVVKCLPVTAPENGKIV SSAMEPDREYHFGQAVRFVCNSGYKIEGDEEMHC SDDGFWSKEKPKCVEISCKSPDVINGSPISQKIIYKE NERFQYKCNMGYEYSERGDAVCTESGWRPLPSCE EKSCDNPYIPNGDYSPLRIKHRTGDEITYQCRNGFY PATRGNTAKCTSTGWIPAPRCTLKGGGGSGGGGS GCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTPKVTCV VVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQF NSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAP IEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLW CMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDT DGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHN HHTEKSLSHSPG
132	3d8b Fab 重链鼠 IgG1 – CR1 1-17 具有 TEV 切割位点	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTNYYI NWVKQSHGKSLEWIGVINPYNGGTSYNQKFKGKA TLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWGQ GTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGC LVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLY TLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIV PRDCGGGGGSGGGGSQCNAPEWLPFARPTNLTDE FEFPIGTYLNYECRPGYSGRPFSIICLKNSVWTGAK DRCRRKSCRNPPDPVNGMVHVIKGIQFGSQIKYSC TKGYRLIGSSSATCIISGDTVIWDNETPICDRIPCGL PPTITNGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKV FELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKCTPP NVENGILVSDNRSLFSLNEVVEFRCQPGFVMKGPR RVKCQALNKWEPELPSCSRVCQPPPDVLHAERTQ RDKDNFSPGQEVFYSCEPGYDLRGAASMRCTPQG DWSPAAPTCEVKSCDDFMGQLLNGRVLFPVNLQL GAKVDFVCDEGFQLKGSSASYCVLAGMESLWNSS VPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPLEVFPFGKTVNY TCDPHPDRGTSFDLIGESTIRCTSDPQGNGVWSSPA PRCGILGHCQAPDHFLFAKLKTQTNASDFPIGTSLK YECRPEYYGRPFSITCLDNLVWSSPKDVCKRKSCK TPPDPVNGMVHVITDIQVGSRINYSCTTGHRLIGHS SAECILSGNAAHWSTKPPICQRIPCGLPPTIANGDFI STNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSI

[0608]

		YCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILV SDNRSLFSLNEVVEFRCQPGFVMKGPRRVKCQAL NKWEPELPSCSRVCQPPPDVLHAERTQRDKDNFSP GQEVFYSCEPGYDLRGAASMRCTPQGDWSPAAPT CEVKSCDDFMGQLLNGRVLFPVNLQLGAKVDFVC DEGFQLKGSSASYCVLAGMESLWNSSVPVCEQIFC PSPPVIPNGRHTGKPLEVFPFGKAVNYTCDPHPDR GTSFDLIGESTIRCTSDPQGNGVWSSPAPRCGILGH CQAPDHFLFAKLKTQTNASDFPIGTSLKYECRPEY YGRPFSITCLDNLVWSSPKDVCKRKSCKTPPDPVN GMVHVITDIQVGSRINYSCTTGHRLIGHSSAECILS GNTAHWSTKPPICQRIPCGLPPTIANGDFISTNRENF HYGSVVTYRCNLGSRGRKVFELVGEPSIYCTSNDD QVGIWSGPAPQCIIPNKENLYFQGHHHHHH
133	3d8b 重链鼠 IgG1 (白) – CR1 1-17(与 3d8b 重链鼠 IgG1(杵)配对) 具有 TEV 切割位点	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTNYYI NWVKQSHGKSLEWIGVINPYNGGTSYNQKFKGKA TLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWGQ GTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGC LVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLY TLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIV PRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTPK VTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPR EEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAA FPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKV SLSCAITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIM DTDGSYFVVSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGL HNHHTEKSLSHSPGGGGGSGGGGSQCNAPEWLPF ARPTNLTDEFEFPIGTYLNYECRPGYSGRPFSIICLK NSVWTGAKDRCRRKSCRNPPDPVNGMVHVIKGIQ FGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIISGDTVIWDNETP ICDRIPCGLPPTITNGDFISTNRENFHYGSVVTYRCN PGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQ CIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLFSLNEVVEFRCQP GFVMKGPRRVKCQALNKWEPELPSCSRVCQPPPD VLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSCEPGYDLRGAA SMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDDFMGQLLNGRV LFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKGSSASYCVLAG MESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPLEVF PFGKTVNYTCDPHPDRGTSFDLIGESTIRCTSDPQG NGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLFAKLKTQTNAS DFPIGTSLKYECRPEYYGRPFSITCLDNLVWSSPKD VCKRKSCKTPPDPVNGMVHVITDIQVGSRINYSCT TGHRLIGHSSAECILSGNAAHWSTKPPICQRIPCGLP PTIANGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKV FELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKCTPP NVENGILVSDNRSLFSLNEVVEFRCQPGFVMKGPR RVKCQALNKWEPELPSCSRVCQPPPDVLHAERTQ RDKDNFSPGQEVFYSCEPGYDLRGAASMRCTPQG DWSPAAPTCEVKSCDDFMGQLLNGRVLFPVNLQL GAKVDFVCDEGFQLKGSSASYCVLAGMESLWNSS

[0609]

		VPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPLEVFPFGKAVNY TCDPHPDRGTSFDLIGESTIRCTSDPQGNGVWSSPA PRCGILGHCQAPDHFLFAKLKTQTNASDFPIGTSLK YECRPEYYGRPFSITCLDNLVWSSPKDVCKRKSCK TPPDPVNGMVHVITDIQVGSRINYSCTTGHRLIGHS SAECILSGNTAHWSTKPPICQRIPCGLPPTIANGDFI STNRENFHYGSVVTYRCNLGSRGRKVFELVGEPSI YCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKENLYFQGHHHH HH
134	3d8b 重链鼠 IgG1 – CR1 1-17 具有 TEV 切割位点	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTNYYI NWVKQSHGKSLEWIGVINPYNGGTSYNQKFKGKA TLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWGQ GTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGC LVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLY TLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIV PRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTPK VTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPR EEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAA FPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKV SLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIM DTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGL HNHHTEKSLSHSPGGGGGSGGGGSQCNAPEWLPF ARPTNLTDEFEFPIGTYLNYECRPGYSGRPFSIICLK NSVWTGAKDRCRRKSCRNPPDPVNGMVHVIKGIQ FGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIISGDTVIWDNETP ICDRIPCGLPPTITNGDFISTNRENFHYGSVVTYRCN PGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQ CIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLFSLNEVVEFRCQP GFVMKGPRRVKCQALNKWEPELPSCSRVCQPPPD VLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSCEPGYDLRGAA SMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDDFMGQLLNGRV LFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKGSSASYCVLAG MESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPLEVF PFGKTVNYTCDPHPDRGTSFDLIGESTIRCTSDPQG NGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLFAKLKTQTNAS DFPIGTSLKYECRPEYYGRPFSITCLDNLVWSSPKD VCKRKSCKTPPDPVNGMVHVITDIQVGSRINYSCT TGHRLIGHSSAECILSGNAAHWSTKPPICQRIPCGLP PTIANGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKV FELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKCTPP NVENGILVSDNRSLFSLNEVVEFRCQPGFVMKGPR RVKCQALNKWEPELPSCSRVCQPPPDVLHAERTQ RDKDNFSPGQEVFYSCEPGYDLRGAASMRCTPQG DWSPAAPTCEVKSCDDFMGQLLNGRVLFPVNLQL GAKVDFVCDEGFQLKGSSASYCVLAGMESLWNSS VPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPLEVFPFGKAVNY TCDPHPDRGTSFDLIGESTIRCTSDPQGNGVWSSPA PRCGILGHCQAPDHFLFAKLKTQTNASDFPIGTSLK YECRPEYYGRPFSITCLDNLVWSSPKDVCKRKSCK TPPDPVNGMVHVITDIQVGSRINYSCTTGHRLIGHS

[0610]

		SAECILSGNTAHWSTKPPICQRIPCGLPPTIANGDFI STNRENFHYGSVVTYRCNLGSRGRKVFELVGEPSI YCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKENLYFQGHHHH HH
135	3d8b κ 轻链 – CR1 1-17 具有 TEV 切割位点	DVVMTQTPLTLSVTIGQPASISCKSSQSLLDSDGKT YLNWLLQRPGQSPKRLIYLVSKLDSGVPDRFTGSG SGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCWQGTHFPRTFGGG TKLEIRRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLN NFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDS TYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVK SFNRNECGGGGSGGGGSQCNAPEWLPFARPTNLT DEFEFPIGTYLNYECRPGYSGRPFSIICLKNSVWTG AKDRCRRKSCRNPPDPVNGMVHVIKGIQFGSQIKY SCTKGYRLIGSSSATCIISGDTVIWDNETPICDRIPC GLPPTITNGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGR KVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKC TPPNVENGILVSDNRSLFSLNEVVEFRCQPGFVMK GPRRVKCQALNKWEPELPSCSRVCQPPPDVLHAER TQRDKDNFSPGQEVFYSCEPGYDLRGAASMRCTP QGDWSPAAPTCEVKSCDDFMGQLLNGRVLFPVNL QLGAKVDFVCDEGFQLKGSSASYCVLAGMESLW NSSVPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPLEVFPFGKTV NYTCDPHPDRGTSFDLIGESTIRCTSDPQGNGVWSS PAPRCGILGHCQAPDHFLFAKLKTQTNASDFPIGTS LKYECRPEYYGRPFSITCLDNLVWSSPKDVCKRKS CKTPPDPVNGMVHVITDIQVGSRINYSCTTGHRLIG HSSAECILSGNAAHWSTKPPICQRIPCGLPPTIANGD FISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEP SIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVENGIL VSDNRSLFSLNEVVEFRCQPGFVMKGPRRVKCQA LNKWEPELPSCSRVCQPPPDVLHAERTQRDKDNFS PGQEVFYSCEPGYDLRGAASMRCTPQGDWSPAAP TCEVKSCDDFMGQLLNGRVLFPVNLQLGAKVDFV CDEGFQLKGSSASYCVLAGMESLWNSSVPVCEQIF CPSPPVIPNGRHTGKPLEVFPFGKAVNYTCDPHPDR GTSFDLIGESTIRCTSDPQGNGVWSSPAPRCGILGH CQAPDHFLFAKLKTQTNASDFPIGTSLKYECRPEY YGRPFSITCLDNLVWSSPKDVCKRKSCKTPPDPVN GMVHVITDIQVGSRINYSCTTGHRLIGHSSAECILS GNTAHWSTKPPICQRIPCGLPPTIANGDFISTNRENF HYGSVVTYRCNLGSRGRKVFELVGEPSIYCTSNDD QVGIWSGPAPQCIIPNKENLYFQGHHHHHH
136	CR1 1-17 - 3d8b 重链鼠 IgG1 具有 TEV 切割位点	QCNAPEWLPFARPTNLTDEFEFPIGTYLNYECRPG YSGRPFSIICLKNSVWTGAKDRCRRKSCRNPPDPV NGMVHVIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIIS GDTVIWDNETPICDRIPCGLPPTITNGDFISTNRENF HYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDD QVGIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLFS LNEVVEFRCQPGFVMKGPRRVKCQALNKWEPELP SCSRVCQPPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSC

[0611]

		EPGYDLRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDD FMGQLLNGRVLFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKG SSASYCVLAGMESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNG RHTGKPLEVFPFGKTVNYTCDPHPDRGTSFDLIGES TIRCTSDPQGNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLF AKLKTQTNASDFPIGTSLKYECRPEYYGRPFSITCL DNLVWSSPKDVCKRKSCKTPPDPVNGMVHVITDI QVGSRINYSCTTGHRLIGHSSAECILSGNAAHWST KPPICQRIPCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTY RCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGP APQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLFSLNEVVEFR CQPGFVMKGPRRVKCQALNKWEPELPSCSRVCQP PPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSCEPGYDLRG AASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDDFMGQLLN GRVLFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKGSSASYCV LAGMESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPL EVFPFGKAVNYTCDPHPDRGTSFDLIGESTIRCTSD PQGNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLFAKLKTQT NASDFPIGTSLKYECRPEYYGRPFSITCLDNLVWSS PKDVCKRKSCKTPPDPVNGMVHVITDIQVGSRINY SCTTGHRLIGHSSAECILSGNTAHWSTKPPICQRIPC GLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNLGSRGR KVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKG GGGSGGGGSEVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKAS GYTFTNYYINWVKQSHGKSLEWIGVINPYNGGTS YNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAV YFCSSPYWGQGTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAA QTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVH TFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHP ASSTKVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKP KDVLTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDV EVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGK EFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPP KEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPA ENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNT FTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGENLYFQGHHHH HH
137	CR1 1-17 - 3d8b κ 轻链 -His 具有 TEV 切割位点	QCNAPEWLPFARPTNLTDEFEFPIGTYLNYECRPG YSGRPFSIICLKNSVWTGAKDRCRRKSCRNPPDPV NGMVHVIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIIS GDTVIWDNETPICDRIPCGLPPTITNGDFISTNRENF HYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDD QVGIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLFS LNEVVEFRCQPGFVMKGPRRVKCQALNKWEPELP SCSRVCQPPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSC EPGYDLRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDD FMGQLLNGRVLFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKG SSASYCVLAGMESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNG RHTGKPLEVFPFGKTVNYTCDPHPDRGTSFDLIGES TIRCTSDPQGNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLF

		AKLKTQTNASDFPIGTSLKYECRPEYYGRPFSITCL DNLVWSSPKDVCKRKSCKTPPDPVNGMVHVITDI QVGSRINYSCTTGHRLIGHSSAECILSGNAAHWST KPPICQRIPCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTY RCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGP APQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLFSLNEVVEFR CQPGFVMKGPRRVKCQALNKWEPELPSCSRVCQP PPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSCEPGYDLRG AASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDDFMGQLLN GRVLFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKGSSASYCV LAGMESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPL EVFPFGKAVNYTCDPHPDRGTSFDLIGESTIRCTSD PQGNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLFAKLKTQT NASDFPIGTSLKYECRPEYYGRPFSITCLDNLVWSS PKDVCKRKSCKTPPDPVNGMVHVITDIQVGSRINY SCTTGHRLIGHSSAECILSGNTAHWSTKPPICQRIPC GLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNLGSRGR KVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKG GGGSGGGGSDVVMTQTPLTLSVTIGQPASISCKSS QSLLDSDGKTYLNWLLQRPGQSPKRLIYLVSKLDS GVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCWQ GTHFPRTFGGGTKLEIRRADAAPTVSIFPPSSEQLTS GGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLN SWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCE ATHKTSTSPIVKSFNRNECENLYFQGHHHHHH
[0612]	138	示例性接头	GGGGSGGGGS
	139	重链: VH-IgG1 具有 T366S/M368A/Y407V 白 Fc-接头-因子 H	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTNYYI NWVKQSHGKSLEWIGVINPYNGGTSYNQKFKGKA TLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWGQ GTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGC LVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLY TLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIV PRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTPK VTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPR EEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAA FPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKV SLSCAITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIM DTDGSYFVVSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGL HNHHTEKSLSHSPGGGGGSGGGGSEDCNELPPRRN TEILTGSWSDQTYPEGTQAIYKCRPGYRSLGNVIM VCRKGEWVALNPLRKCQKRPCGHPGDTPFGTFTL TGGNVFEYGVKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDTD GWTNDIPICEVVKCLPVTAPENGKIVSSAMEPDRE YHFGQAVRFVCNSGYKIEGDEEMHCSDDGFWSKE KPKCVEISCKSPDVINGSPISQKIIYKENERFQYKCN MGYEYSERGDAVCTESGWRPLPSCEEKSCDNPYIP NGDYSPLRIKHRTGDEITYQCRNGFYPATRGNTAK CTSTGWIPAPRCTLK
	140	重链: VH-IgG1 具	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTNYYI NWVKQSHGKSLEWIGVINPYNGGTSYNQKFKGKA

[0613]

	有T366W杵Fc-接头-CR1 (1-10)	TLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWGQ GTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGC LVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLY TLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIV PRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTPK VTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPR EEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAA FPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKV SLWCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPI MDTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEG LHNHHTEKSLSHSPGGGGGSGGGGSQCNAPEWLP FARPTNLTDEFEFPIGTYLNYECRPGYSGRPFSIICL KNSVWTGAKDRCRRKSCRNPPDPVNGMVHVIKGI QFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIISGDTVIWDNET PICDRIPCGLPPTITNGDFISTNRENFHYGSVVTYRC NPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAP QCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLFSLNEVVEFRC QPGFVMKGPRRVKCQALNKWEPELPSCSRVCQPP PDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSCEPGYDLRG AASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDDFMGQLLN GRVLFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKGSSASYCV LAGMESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPL EVFPFGKTVNYTCDPHPDRGTSFDLIGESTIRCTSD PQGNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLFAKLKTQT NASDFPIGTSLKYECRPEYYGRPFSITCLDNLVWSS PKDVCKRKSCKTPPDPVNGMVHVITDIQVGSRINY SCTTGHRLIGHSSAECILSGNAAHWSTKPPICQRIPC GLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGR KVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNK
141	重链:VH-muIgG1-接头-DAF (1-4)	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTNYYI NWVKQSHGKSLEWIGVINPYNGGTSYNQKFKGKA TLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWGQ GTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGC LVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLY TLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIV PRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTPK VTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPR EEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAA FPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKV SLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIM DTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGL HNHHTEKSLSHSPGGGGGSGGGGSDCGLPPDVPN AQPALEGRTSFPEDTVITYKCEESFVKIPGEKDSVIC LKGSQWSDIEEFCNRSCEVPTRLNSASLKQPYITQN YFPVGTVVEYECRPGYRREPSLSPKLTCLQNLKWS TAVEFCKKKSCPNPGEIRNGQIDVPGGILFGATISFS CNTGYKLFGSTSSFCLISGSSVQWSDPLPECREIYCP APPQIDNGIIQGERDHYGYRQSVTYACNKGFTMIG EHSIYCTVNNDEGEWSGPPPECRG
142	重链:	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTNYYI

[0614]

	VH-muIgG1-接头-CD59	NWVKQSHGKSLEWIGVINPYNGGTSYNQKFKGKA TLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWGQ GTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGC LVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLY TLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIV PRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTPK VTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPR EEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAA FPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKV SLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIM DTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGL HNHHTEKSLSHSPGGGGGSGGGGSLQCYNCPNPT ADCKTAVNCSSDFDACLITKAGLQVYNKCWKFEH CNFNDVTTRLRENELTYYCCKKDLCNFNEQLEN
143	重链: VH-muIgG1-接头 -Map44	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTNYYI NWVKQSHGKSLEWIGVINPYNGGTSYNQKFKGKA TLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWGQ GTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGC LVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLY TLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIV PRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTPK VTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPR EEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAA FPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKV SLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIM DTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGL HNHHTEKSLSHSPGGGGGSGGGGSHTVELNNMFG QIQSPGYPDSYPSDSEVTWNITVPDGFRIKLYFMHF NLESSYLCEYDYVKVETEDQVLATFCGRETTDTEQ TPGQEVVLSPGSFMSITFRSDFSNEERFTGFDAHYM AVDVDECKEREDEELSCDHYCHNYIGGYYCSCRF GYILHTDNRTCRVECSDNLFTQRTGVITSPDFPNPY PKSSECLYTIELEEGFMVNLQFEDIFDIEDHPEVPCP YDYIKIKVGPKVLGPFCGEKAPEPISTQSHSVLILFH SDNSGENRGWRLSYRAAGNECPELQPPVHGKIEPS QAKYFFKDQVLVSCDTGYKVLKDNVEMDTFQIEC LKDGTWSNKIPTCKKNEIDLESELKSEQVTE
144	重链: VH-muIgG1 – 接头 – MCP 1-4	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTNYYI NWVKQSHGKSLEWIGVINPYNGGTSYNQKFKGKA TLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWGQ GTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGC LVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLY TLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIV PRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTPK VTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPR EEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAA FPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKV SLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIM DTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGL HNHHTEKSLSHSPGGGGGSGGGGSCEEPPTFEAME

[0615]

		LIGKPKPYYEIGERVDYKCKKGYFYIPPLATHTICD RNHTWLPVSDDACYRETCPYIRDPLNGQAVPANG TYEFGYQMHFICNEGYYLIGEEILYCELKGSVAIWS GKPPICEKVLCTPPPKIKNGKHTFSEVEVFEYLDAV TYSCDPAPGPDPFSLIGESTIYCGDNSVWSRAAPEC KVVKCRFPVVENGKQISGFGKKFYYKATVMFECD KGFYLDGSDTIVCDSNSTWDPPVPKCLK
145	示例性抗C3d抗体，C8D3，重链序列	QAYLQQSGAELVRPGASVKMSCKASGYTFTSYYM HWVKQTPRQGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKA TLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCAKGFDY WGQGTTVTVSS
146	示例性抗C3d抗体，C8D3，轻链序列	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVYSNGN TYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPYTFGG GTKLEIKR
147	示例性抗C3d抗体，C8D3，CDRH1	GYTFTSYY
148	示例性抗C3d抗体，C8D3，CDRH2	IYPGNGDT
149	示例性抗C3d抗体，C8D3，CDRH3	AKGFDY
150	示例性抗C3d抗体，C8D3，CDRL1	QSLVYSNGNTY
151	示例性抗C3d抗体，C8D3，CDRL2	KVS
152	示例性抗C3d抗体，C8D3，CDRL3	SQSTHVPYT
153	示例性抗C3d抗体，C6，重链序列	QAYLQQSGAELVRPGASVKMSCKASGYTFTSYYM HWVKQTPRQGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKA TLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCAKYGSGY WGQGTTVTVSS
154	示例性抗C3d抗体，	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVYSNGN TYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGS

[0616]

	C6, 轻链序列	GSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPYTFGGGTKLEIKR
155	示例性抗C3d抗体, C6, CDRH1	GYTFTSYY
156	示例性抗C3d抗体, C6, CDRH2	IYPGNGDT
157	示例性抗C3d抗体, C6, CDRH3	AKYGSGY
158	示例性抗C3d抗体, C6, CDRL1	QSLVYSNGNTY
159	示例性抗C3d抗体, C6, CDRL2	KVS
160	示例性抗C3d抗体, C6, CDRL3	SQSTHVPYT
161	接头	$(G)_n$
162	接头	KESGSVSSEQLAQFRSLD
163	接头	EGKSSGSGSESKST
164	接头	$(GGGGS)_n$
165	接头	$(EAAAK)_n$
166	接头	$A(EAAAK)_nA$
167	接头	GSAGSAAGSGEF
168	接头	$(XP)_n$
169	接头	$A(EAAAK)_4ALEA(EAAAK)_4A$
170	接头	$(PAS)_n$

[0617]

171	接头	$(GS)_n$
172	接头	GGGGSLVPRGSGGGGS
173	接头	GGSGGHMGSGG
174	接头	$(GGS)_n$
175	接头	GGSGGGGG
176	接头	GGGSEGGGSEGGGSE
177	接头	AAGAATAA
178	接头	GGSSG
179	接头	$(GT)_n$
180	接头	GSSSG
181	接头	GSGGGTGGGSG
182	接头	GSGGSGGSGGSGGS
183	接头	GSGSGSGSGGSG
184	DAF 1-4	DCGLPPDVPNAQPALEGRTSFPEDTVITYKCEESFV KIPGEKDSVICLKGSQWSDIEEFCNRSCEVPTRLNS ASLKQPYITQNYFPVGTVVEYECRPGYRREPSLSPK LTCLQNLKWSTAVEFCKKKSCPNPGEIRNGQIDVP GGILFGATISFSCNTGYKLFGSTSSFCLISGSSVQWS DPLPECREIYCPAPPQIDNGIIQGERDHYGYRQSVT YACNKGFTMIGEHSIYCTVNNDEGEWSGPPPECRG
185	CD59	LQCYNCPNPTADCKTAVNCSSDFDACLITKAGLQV YNKCWKFEHCNFNDVTTRLRENELTYYCCKKDLC NFNEQLEN
186	Map44	HTVELNNMFGQIQSPGYPDSYPSDSEVTWNITVPD GFRIKLYFMHFNLESSYLCEYDYVKVETEDQVLAT

[0618]

		FCGRETTDTEQTPGQEVVLSPGSFMSITFRSDFSNE ERFTGFDAHYMAVDVDECKEREDEELSCDHYCHN YIGGYYCSCRFGYILHTDNRTCRVECSDNLFTQRT GVITSPDFPNPYPKSSECLYTIELEEGFMVNLQFEDI FDIEDHPEVPCPYDYIKIKVGPKVLGPFCGEKAPEPI STQSHSVLILFHSDNSGENRGWRLSYRAAGNECPE LQPPVHGKIEPSQAKYFFKDQVLVSCDTGYKVLKD NVEMDTFQIECLKDGTWSNKIPTCKKNEIDLESEL KSEQVTE
187	MCP 1-4	CEEPPTFEAMELIGKPKPYYEIGERVDYKCKKGYF YIPPLATHTICDRNHTWLPVSDDACYRETCPYIRDP LNGQAVPANGTYEFGYQMHFICNEGYYLIGEEILY CELKGSVAIWSGKPPICEKVLCTPPPKIKNGKHTFS EVEVFEYLDAVTYSCDPAPGPDPFSLIGESTIYCGD NSVWSRAAPECKVVKCRFPVVENGKQISGFGKKF YYKATVMFECDKGFYLDGSDTIVCDSNSTWDPPV PKCLK
188	示例性抗 C3d 抗体 3d3, CDRH1	GHSFTNYL
189	示例性抗 C3d 抗体 3d3, CDRH2	INPGSGGT
190	示例性抗 C3d 抗体 3d3, CDRH3	ASYYSNSYAMDY
191	示例性抗 C3d 抗体 3d3, CDRL1	ENIYSY
192	示例性抗 C3d 抗体 3d3, CDRL2	KAK
193	示例性抗 C3d 抗体 3d3, CDRL3	QHHYGIPYT
194	示例性抗 C3d 抗体 3d3, 重链可变区	QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGHSFTNYLIE WVKQRPGQGLEWIGVINPGSGGTNYNEKFKVKAT LTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCASYYSNSY AMDYWGQGTSVTVSS
195	示例性抗 C3d 抗体	DIQMTQSPASLSASVGETVTIACRASENIYSYLAW YLQKEGKSPQLLVSKAKTLADGVPSRFSGGGSGTQ

[0619]

	3d3, 轻链可变区	FSLKINSLQPEDFGTFYCQHHYGIPYTFGGGTKLEIK
196	示例性抗C3d抗体3d10, CDRH1	GYAFAHYL
197	示例性抗C3d抗体3d10, CDRH2	INPGTDGT
198	示例性抗C3d抗体3d10, CDRH3	AREELGFAY
199	示例性抗C3d抗体3d10, CDRL1	QDISNH
200	示例性抗C3d抗体3d10, CDRL2	YIS
201	示例性抗C3d抗体3d10, CDRL3	QQGDTLPYT
202	示例性抗C3d抗体3d10, 重链可变区	QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGYAFAHYLIEWVKQRPGQGLEWIGVINPGTDGTNYNEKFKGKATLTADKSSSTAYMHLSSLTSEDSAVYFCAREELGFAYWGQGTLVTVSA
203	示例性抗C3d抗体3d10, 轻链可变区	DIQMTQSTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNHLNWYQQRPDGTVKLLIYYISRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGDTLPYTFGGGTTLEIR
204	示例性抗C3d抗体3d11, CDRH1	GYTFTSY
205	示例性抗C3d抗体3d11, CDRH2	SDPSDTYT
206	示例性抗C3d抗体3d11,	ARPGRVAYYFDY

	CDRH3	
207	示例性抗C3d抗体3d11, CDRL1	QSLVHSNGNTY
208	示例性抗C3d抗体3d11, CDRL2	KVS
209	示例性抗C3d抗体3d11, CDRL3	FQGSHVPPT
210	示例性抗C3d抗体3d11，重链可变区	QVQLQQPGAELVRPGTSVKLSCKASGYTFTSYWM HWVKQRPGQGLEWIGVSDPSDTYTKNNQKFTGK ATLTVDTSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARPGRV AYYFDYWGQGTTLTVSS
211	示例性抗C3d抗体3d11，轻链可变区	DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGN TYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHVPPTFGG GTKLEIK
212	示例性抗C3d抗体3d15, CDRH1	GYAFTNYL
213	示例性抗C3d抗体3d15, CDRH2	INPGSGGT
214	示例性抗C3d抗体3d15, CDRH3	ATYYSNSFAMDY
215	示例性抗C3d抗体3d15, CDRL1	QSLLNSSNQKNY
216	示例性抗C3d抗体3d15, CDRL2	FAS
217	示例性抗C3d抗体3d15, CDRL3	QQYYSIPFT

[0620]

[0621]

218	示例性抗C3d抗体3d15，重链可变区	QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGYAFTNYLIEWIKQRPGQGLEWIGVINPGSGGTNYNEKFKGKATLTADKSSNTAYMHLSSLTSEDSAVYFCATYYSNSFAMDYWGQGTSVTVSS
219	示例性抗C3d抗体3d15，轻链可变区	DIVMTQSPSSLAMSVGQKVTMSCKSSQSLLNSSNQKNYLAWYQQKPGQCPKVLVYFASTRESGVPDRFIGSGSGTDFTLTISSVQAEDLADYFCQQYYSIPFTFGSGTKLEIK
220	示例性抗C3d抗体3d16，CDRH1	GYAFAHYL
221	示例性抗C3d抗体3d16，CDRH2	INPGTDGT
222	示例性抗C3d抗体3d16，CDRH3	AREELGFAY
223	示例性抗C3d抗体3d16，CDRL1	QDISNH
224	示例性抗C3d抗体3d16，CDRL2	YIS
225	示例性抗C3d抗体3d16，CDRL3	QQGDTLPYT
226	示例性抗C3d抗体3d16，重链可变区	QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGYAFAHYLIEWVKQRPGQGLEWIGVINPGTDGTNYNEKFKGKATLTADKSSSTAYMHLSSLTSEDSAVYFCAREELGFAYWGQGTLVTVSA
227	示例性抗C3d抗体3d16，轻链可变区	DIQMTQSTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNHLNWYQQRPDGTVKLLIYYISRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGDTLPYTFGGGTTLEIR
228	示例性抗C3d抗体3d31，CDRH1	GYSFTDYN

[0622]

229	示例性抗C3d抗体3d31, CDRH2	INPNYGTT
230	示例性抗C3d抗体3d31, CDRH3	ARNDY
231	示例性抗C3d抗体3d31, CDRL1	QSIVHSNGNTY
232	示例性抗C3d抗体3d31, CDRL2	KVS
233	示例性抗C3d抗体3d31, CDRL3	FQGSHVPFT
234	示例性抗C3d抗体3d31, 重链可变区	EFQLQQSGPELVKPGASVKLSCKASGYSFTDYNM NWVKQSNGKSLEWIGVINPNYGTTFYNQKFKGKA TLTVDQSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCARNDYW GRGTTLTVSS
235	示例性抗C3d抗体3d31, 轻链可变区	DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIVHSNGNT YLDWYLQRPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSG SGTDFTLKISRVEAEDLGIYYCFQGSHVPFTFGSGT KLEIK
236	Kabat EU C222S muIgG1 Fc	VPRDSGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTP KVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQP REEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSA AFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDK VSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPI MDTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEG LHNHHTEKSLSHSPG
237	Kabat EU S228P/ L235E huIgG4	ESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV

[0623]

		MHEALHNHYTQKSLSLSLG
238	C2 IgG1 重链(白)	QVQLQQPGTELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWM HWVKQRPGQGLEWIGNINPSNGGTNYNEKFKSKA TLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRGIRL RHFDYWGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQT NSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFP AVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPAS STKVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPK DVLTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVE VHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKE FKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPP KEQMAKDKVSLSCAITDFFPEDITVEWQWNGQPA ENYKNTQPIMDTDGSYFVVSKLNVQKSNWEAGNT FTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPG
239	C2 scFv	QVQLQQPGTELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWM HWVKQRPGQGLEWIGNINPSNGGTNYNEKFKSKA TLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRGIRL RHFDYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIV MTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVGTAVAWY QQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGSGSGTDF TLTISNVQSEDLADYFCQQYSSYPLTFGAGTKLEL K
240	C2 Fab	QVQLQQPGTELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWM HWVKQRPGQGLEWIGNINPSNGGTNYNEKFKSKA TLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRGIRL RHFDYWGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQT NSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFP AVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPAS STKVDKKIVPRDCG
241	示例性接头	GGGGSGGGGSGGGGS
242	示例性接头	GGGGSGGGGS
243	3d29 重链(杵)IgG1	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTDYYM NWVKQSHGKSLEWIGVINPYNGGTSYNQKFKGKA TLTVDKSSRTAYMELNSLTSEDSAVYYCSRGGPY WGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMV TLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQ SDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKV DKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTI

[0624]

		TLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTA QTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCR VNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQM AKDKVSLWCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYK NTQPIMDTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCS VLHEGLHNHHTEKSLSHSPG
244	3d29 Fab 重链	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTDYYM NWVKQSHGKSLEWIGVINPYNGGTSYNQKFKGKA TLTVDKSSRTAYMELNSLTSEDSAVYYCSRGGPY WGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMV TLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQ SDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKV DKKIVPRDCG
245	鼠 IgG1 Fc(杵)	CKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTPKVTCVV VDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNS TFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIE KTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLWC MITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTD GSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNH HTEKSLSHSPG
246	示例性人源化 -AMX02_3d8b_VH1_aa	EVQLVQSGPVVVKPGASVKMSCKASGYTFTNYYI NWVKQAHGQGLEWIGVINPYNGGTSYNQKFKGR ATLTVDKSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCSSPYWG QGTLVTVSS
247	示例性人源化 -AMX02_3d8b_VH2_aa	EVQLVQSGAVVKKPGASVKMSCKASGYTFTNYYI NWVKQAPGQGLEWIGVINPYNGGTSYNQKFKGR ATLTVDKSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCSSPYWG QGTLVTVSS
248	示例性人源化 -AMX02_3d8b_VH3_aa	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYI NWVRQAPGQGLEWIGVINPYNGGTSYNQKFKGRA TLTVDKSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCSSPYWGQ GTLVTVSS
249	示例性人源化 -AMX02_3d8b_VH4_aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYI NWVRQAPGQGLEWIGVINPYNGGTSYNQKFKGRA TLTVDTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCSSPYWGQ GTLVTVSS
250	示例性人源化	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYI NWVRQAPGQGLEWIGVINPYHGGTSYNQKFKGRA

[0625]

	-AMX02_3d8b_VH4_N54H_aa	TLTVDTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCSSPYWGQGTLVTVSS
251	示例性人源化-AMX02_3d8b_VH4_N54S_aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYINWVRQAPGQGLEWIGVINPYSGGTSYNQKFKGRATLTVDTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCSSPYWGQGTLVTVSS
252	示例性人源化-AMX02_3d8b_VH5_aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYINWVRQAPGQGLEWMGVINPYNGGTSYNQKFKGRVTMTVDTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCSSPYWGQGTLVTVSS
253	示例性人源化-AMX02_3d8b_VH5_N54H_aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYINWVRQAPGQGLEWMGVINPYHGGTSYNQKFKGRVTMTVDTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCSSPYWGQGTLVTVSS
254	示例性人源化-AMX02_3d8b_VH5_N54S_aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYINWVRQAPGQGLEWMGVINPYSGGTSYNQKFKGRVTMTVDTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCSSPYWGQGTLVTVSS
255	示例性人源化-AMX02_3d8b_VH6_aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYINWVRQAPGQGLEWMGVINPYNGGTSYNQKFKGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYFCSSPYWGQGTLVTVSS
256	示例性人源化-AMX02_3d8b_VK1_aa	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLDSDGKTYLNWLLQRPGQSPKRLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGTHFPRTFGGGTKLEIK
257	示例性人源化-AMX02_3d8b_VK2_aa	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLDSDGKTYLNWLQQRPGQSPRRLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGTHFPRTFGGGTKVEIK
258	示例性人源化-AMX02_3d8b_VK3_aa	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLDSDGKTYLNWFQQRPGQSPRRLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGTHFPRTFGGGTKVEIK

[0626]

259	示例性CDRH2 3d8b	INPYHGGT
260	示例性CDRH2 3d8b	INPYSGGT
261	示例性人源化-AMX01_C2_VH1_aa	QVQLQQPGTELKKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGNINPSNGGTNYNEKFKSRATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDSAVYYCARRGIRLRHFDYWGQGTTVTVSS
262	示例性人源化-AMX01_C2_VH2_aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGNINPSNGGTNYNEKFKSRATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRGIRLRHFDYWGQGTTVTVSS
263	示例性人源化-AMX01_C2_VH3_aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQGLEWIGNINPSNGGTNYNEKFKSRATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRGIRLRHFDYWGQGTTVTVSS
264	示例性人源化-AMX01_C2_VH4_aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQGLEWIGNINPSNGGTNYNEKFKSRVTMTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRGIRLRHFDYWGQGTTVTVSS
265	示例性人源化-AMX01_C2_VH5_aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQGLEWIGNINPSNGGTNYNEKFQGRVTMTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRGIRLRHFDYWGQGTTVTVSS
266	示例性人源化-AMX01_C2_VK1_aa	DIVMTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQDVGTAVAWYQQKPGKAPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQSEDFADYFCQQYSSYPLTFGQGTKLEIK
267	示例性人源化-AMX01_C2_VK2_aa	DIVMTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQDVGTAVAWYQQKPGKAPKLLIYWASTRHTGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFADYFCQQYSSYPLTFGQGTKLEIK
268	示例性人源化-AMX01_C2_VK3_aa	DIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQDVGTAVAWYQQKPGKAPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFADYFCQQYSSYPLTFGQGTKLEIK

[0627]

269	示例性人源化-AMX01_C2_VK4_aa	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQDVGTAVAW YQQKPGKAPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTE FTLTISSLQPEDFADYFCQQYSSYPLTFGQGTKLEI K
270	示例性人源化-AMX01_B4_VH1_aa	EVQLQQSGPELKKPGASVKISCKASGYTFTDYYM NWVKQAHGQGLEWIGDINPNNGGTSYNQKFKGR ATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCARYDY AWYFDVWGQGTTVTVSS
271	示例性人源化-AMX01_B4_VH2_aa	EVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTDYYM NWVKQAHGQGLEWIGDINPNNGGTSYNQKFKGR ATLTVDKSSSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARYDY AWYFDVWGQGTTVTVSS
272	示例性人源化-AMX01_B4_VH3_aa	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYM NWVRQAPGQGLEWIGDINPNNGGTSYNQKFKGRA TLTVDKSSSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARYDYA WYFDVWGQGTTVTVSS
273	示例性人源化-AMX01_B4_VH4_aa	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYM NWVRQAPGQGLEWIGDINPNNGGTSYNQKFKGRV TMTVDKSSSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARYDYA WYFDVWGQGTTVTVSS
274	示例性人源化-AMX01_B4_VH5_aa	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYM NWVRQAPGQGLEWIGDINPNNGGTSYNQKFQGRV TMTVDKSSSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARYDYA WYFDVWGQGTTVTVSS
275	示例性人源化-AMX01_B4_VK1_aa	DVLMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSIVHSNGNT YLEWYQQRPGQSPRLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSG SGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHVPYTFGQG TKLEIK
276	示例性人源化-AMX01_B4_VK2_aa	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSIVHSNGNT YLEWYQQRPGQSPRLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSG SGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHVPYTFGQG TKLEIK
277	示例性人源化-AMX01_B4_VK3_aa	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSIVHSNGNT YLEWFQQRPGQSPRLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSG SGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHVPYTFGQG TKLEIK
278	示例性人源化	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSIVHSNGNT YLEWYQQRPGQSPRRLIYKVSNRFSGVPDRFSGSG

[0628]

	-AMX01_B4_VK4_aa	SGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHVPYTFGQGTKLEIK
279	LC1 轻链序列(Vk3), 人源化 IgG4 κ	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLDSDGKTYLNWFQQRPGQSPRRLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGTHFPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
280	HC1 重链序列(VH5), 人源化 IgG4, 具有铰链稳定/效应功能 (S228P/L235E)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYINWVRQAPGQGLEWMGVINPYNGGTSYNQKFKGRVTMTVDTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCSSPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
281	HC2 重链序列(VH5), 人源化 IgG4, 具有铰链稳定/效应功能 (S228P/L235E), 增强的 FcRn 结合 (M428L/N434S)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYINWVRQAPGQGLEWMGVINPYNGGTSYNQKFKGRVTMTVDTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCSSPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSLG
282	HC3 重链序列(VH5), 人源化 IgG4 具有铰链稳	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYINWVRQAPGQGLEWMGVINPYSGGTSYNQKFKGRVTMTVDTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCSSPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC

[0629]

	定/效应功能(S228P/L235E), 增强的FcRn 结合(M428L/N434S), 脱酰胺(N54S)	LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VLHEALHSHYTQKSLSLSLG
237	HC4 重链序列, 人源化IgG4 Fc 具有铰链稳定/效应功能(S228P/L235E)	ESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSLG
283	HC5 重链序列, 人源化IgG4 Fc 具有铰链稳定/效应功能(S228P/L235E), 增强的FcRn 结合(M428L/N434S)	ESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV LHEALHSHYTQKSLSLSLG
284	HC6 重链序列(VH5), 人源化 IgG4 VH1 (N54S) + CH1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYI NWVRQAPGQGLEWMGVINPYSGGTSYNQKFKGR VTMTVDTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCSSPYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKR VESKYG
285	HC7 重链序列 (VH5), 人源化 IgG4 具有铰链稳定/效应功能(S228P/L235	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYI NWVRQAPGQGLEWMGVINPYSGGTSYNQKFKGR VTMTVDTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCSSPYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKR

[0630]

	E), 脱酰胺(N54S)	VESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG**
286	HC8 重链序列(VH5), 人源化 IgG4 具有铰链稳定/效应功能(S228P/L235E), 增强的 FcRn 结合(M428L/N434S), 脱酰胺(N54S), 三组氨酸(V2H/T30H/T73H)	QHQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFHNYYINWVRQAPGQGLEWMGVINPYSGGTSYNQKFKGRVTMTVDHSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCSSPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSLG**
68	muLC1 轻链序列, 鼠 κ	DVVMTQTPLTLSVTIGQPASISCKSSQSLLDSDGKTYLNWLLQRPGQSPKRLIYLVSKLDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCWQGTHFPRTFGGGTKLEIRRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC**
73	muHC1 重链序列, 鼠 IgG1	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTNYYINWVKQSHGKSLEWIGVINPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWGQGTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIM

[0631]

		DTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGL HNHHTEKSLSHSPG**
287	muLC2 轻链序列，鼠 κ	DVVMTQTPLTLSVTIGQPASISCKSSQSLLDSDGKT YLNWLLQRPGQSPKRLIYLVSKVDSGVPDRFTGSG SGTDFTLKINRVEAEDLGVYYCWQGTHFPRTFGG GTKLEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFL NNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKD STYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIV KSFNRNEC**
288	muHC2 重链序列，鼠 IgG1	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTAYYM NWVRQSHGKSLEWIGVINPYNGGTSYNQKFKGKA TLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYYCSSPYWGQ GTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGC LVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLY TLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIV PRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTPK VTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPR EEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAA FPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKV SLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIM DTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGL HNHHTEKSLSHSPG**
59	muLC3 轻链序列，鼠 κ	DVVMTQTPLTLSVTIGQPASISCKSSQSLLDSDGKT YLNWLLQRPGQSPKRLIYLVSKLESGVPDRFTGSG SGTDFTLEISRVEAEDLGVYYCWQGTHFPRTFGGG TKLEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLN NFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDS TYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVK SFNRNEC**
244	muHC3 重链序列，鼠 IgG1 Fd (VH1 + CH1 + 部分铰链) (截短的铰链包含 VPRDCG (SEQ ID	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTDYYM NWVKQSHGKSLEWIGVINPYNGGTSYNQKFKGKA TLTVDKSSRTAYMELNSLTSEDSAVYYCSRGGPY WGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMV TLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQ SDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKV DKKIVPRDCG**

[0632]

	NO: 300))	
289	muLC4 轻链序列，鼠 κ	NIMMTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSVLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCHQYLSSRTFGGGTKLEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC**
290	muHC4 重链序列，鼠 IgG1	QVQLQQPGAELVRPGTSVKLSCKASGYTFTSSWMHWVKQRPGQGLEWIGVIDPSDSYTNYNQKFKGKATLTVDTSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARGGGSSYNRYFDVWGTGTTVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPG**
291	E3m 鼠因子 H (1-5)，短共有重复 1-5: fH1-5 序列	EDCKGPPPRENSEILSGSWSEQLYPEGTQATYKCRPGYRTLGTIVKVCKNGKWVASNPSRICRKKPCGHPGDTPFGSFRLAVGSQFEFGAKVVYTCDDGYQLLGEIDYRECGADGWINDIPLCEVVKCLPVTELENGRIVSGAAETDQEYYFGQVVRFECNSGFKIEGHKEIHCSENGLWSNEKPRCVEILCTPPRVENGDGINVKPVYKENERYHYKCKHGYVPKERGDAVCTGSGWSSQPFCEEKRCSPPYILNGIYTPHRIIHRSDDEIRYECNYGFYPVTGSTVSKCTPTGWIPVPRCTLK**
301	示例性表位序列	GSGSGSGRLGREGVQ
302	示例性表位序列	GREGVQKEDIPPADL
303	示例性表位序列	IPPADLSDQVPDTES
304	示例性表位序列	VPDTESETRILLQGT

[0633]

305	示例性表位序列	ILLQGTPVAQMTEDA
306	示例性表位序列	QMTEDAVDAERLKHL
307	示例性表位序列	ERLKHLIVTPSGCGE
308	示例性表位序列	PSGCGEQNMIGMTPT
309	示例性表位序列	IGMTPTVIAVHYLDE
310	示例性表位序列	VHYLDETEQWEKFGL
311	示例性表位序列	WEKFGLEKRQGALEL
312	示例性表位序列	QGALELIKKGYTQQL
313	示例性表位序列	GYTQQLAFRQPSSAF
314	示例性表位序列	QPSSAFAAFVKRAPS
315	示例性表位序列	VKRAPSTWLTAYVVK
316	示例性表位序列	TAYVVKVFSLAVNLI
317	示例性表位序列	LAVNLIAIDSQVLCG
318	示例性表位序列	SQVLCGAVKWLILEK
319	示例性表位序列	WLILEKQKPDGVFQE
320	示例性表位序列	DGVFQEDAPVIHQEM
321	示例性表位序列	VIHQEMIGGLRNNNE
322	示例性表位序列	LRNNNEKDMALTAFV
323	示例性表位	ALTAFVLISLQEAKD

[0634]

	序列	
324	示例性表位序列	LQEAKDICEEQVNSL
325	示例性表位序列	EQVNSLPGSITKAGD
326	示例性表位序列	ITKAGDFLEANYMNL
327	示例性表位序列	ANYMNLQRSYTVAIA
328	示例性表位序列	YTVAIAGYALAQMGR
329	示例性表位序列	LAQMGRLKGPLLNKF
330	示例性表位序列	PLLNKFLTTAKDKNR
331	示例性表位序列	AKDKNRWEDPGKQLY
332	示例性表位序列	PGKQLYNVEATSYAL
333	示例性表位序列	ATSYALLALLQLKDF
334	示例性表位序列	LQLKDFDFVPPVVRW
335	示例性表位序列	PPVVRWLNEQRYYGG
336	示例性表位序列	QRYYGGGYGSTQATF
337	示例性表位序列	STQATFMVFQALAQY
338	示例性表位序列	QALAQYQKDAPDHQE
339	示例性表位序列	APDHQELNLDVSLQL
340	示例性表位序列	DVSLQLPSRSSKITH
341	示例性表位序列	IVTPSGSGEQNMIGM

[0635]

342	*muHC7* 重链序列，鼠 IgG2b	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTAYYM NWVRQSHGKSLEWIGVINPYNGGTSYNQKFKGKA TLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYYCSSPYWGQ GTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGCGDTTGSSVTLGCL VKGYFPESVTVTWNSGSLSSSVHTFPALLQSGLYT MSSSVTVPSSTWPSQTVTCSVAHPASSTTVDKKLE PSGPISTINPCPPCKECHKCPAPNLEGGPSVFIFPPNI KDVLMISLTPKVTCVVVDVSEDDPDVRISWFVNN VEVHTAQTQTHREDYNSTIRVVSALPIQHQDWMS GKEFKCKVNNKDLPSPIERTISKIKGLVRAPQVYIL PPPAEQLSRKDVSLTCLVVGFNPGDISVEWTSNGH TEENYKDTAPVLDSDGSYFIYSKLDIKTSKWEKTD SFSCNVRHEGLKNYYLKKTISRSPGK**
343	示例性抗 C3d 抗体 3d11，CDRH1	GYTFTSYW

[0636] 关键(Key)＝在SEQ ID No:161、164、165、166、168、170、171、174和179中，n范围是从0至17、1至8、1至5、至少4、或5至17。

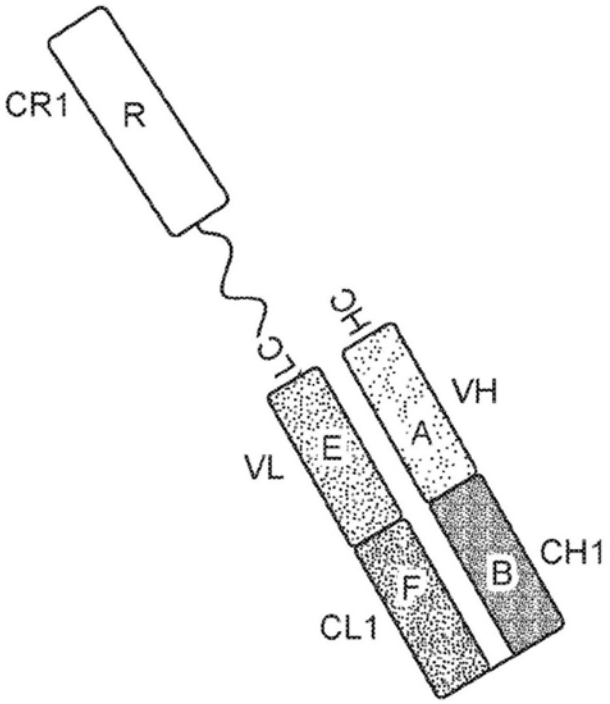


图1

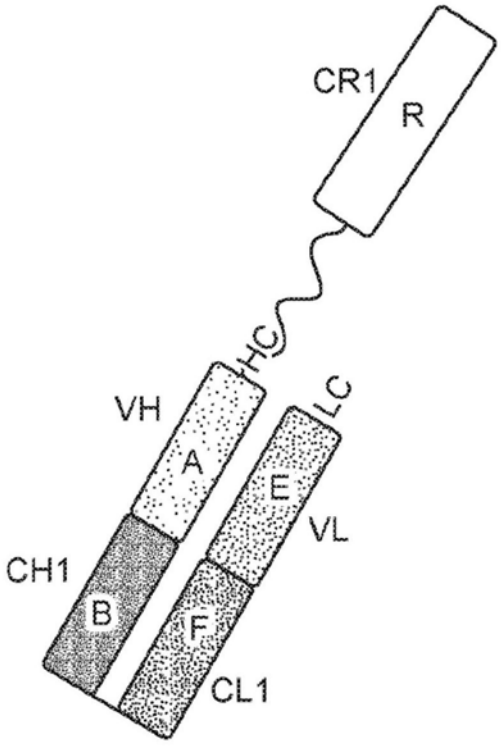


图2

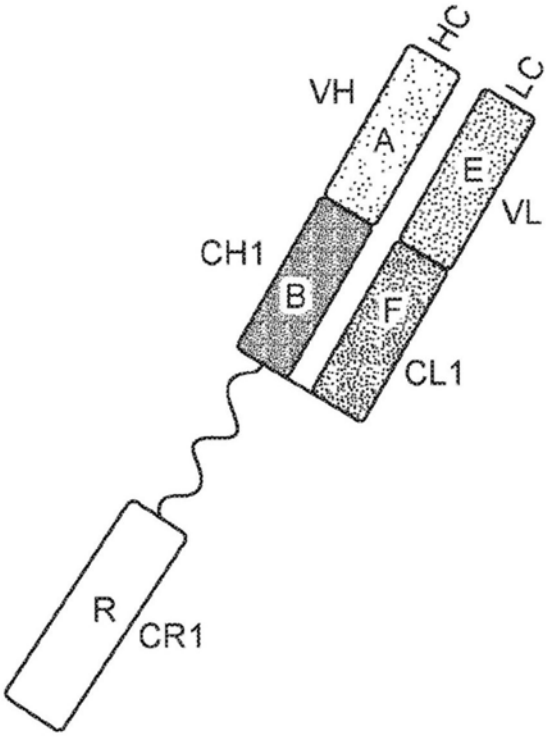


图3

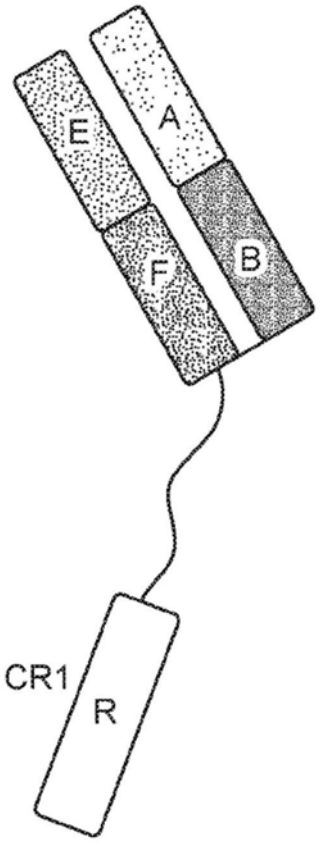


图4

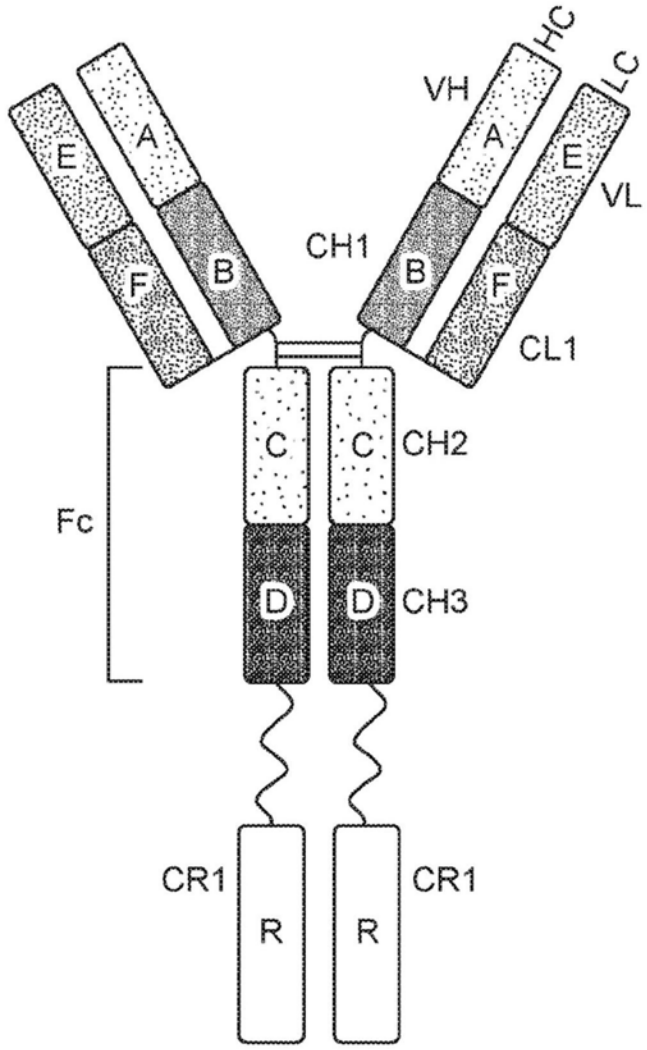


图5

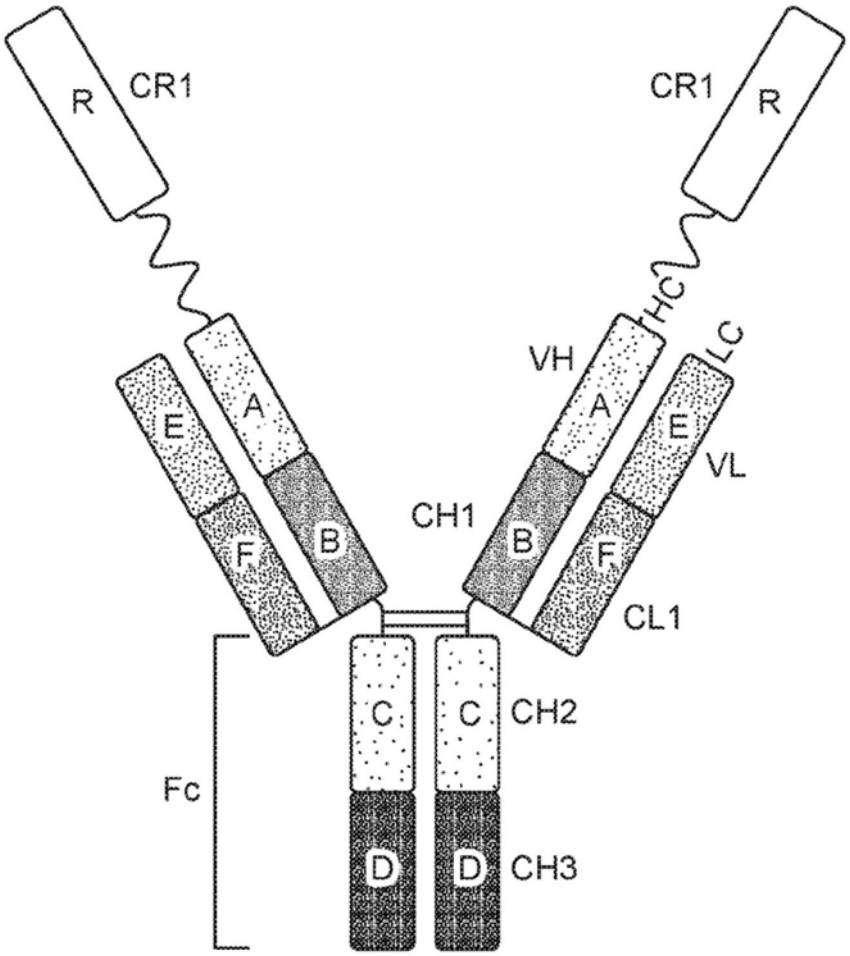


图6

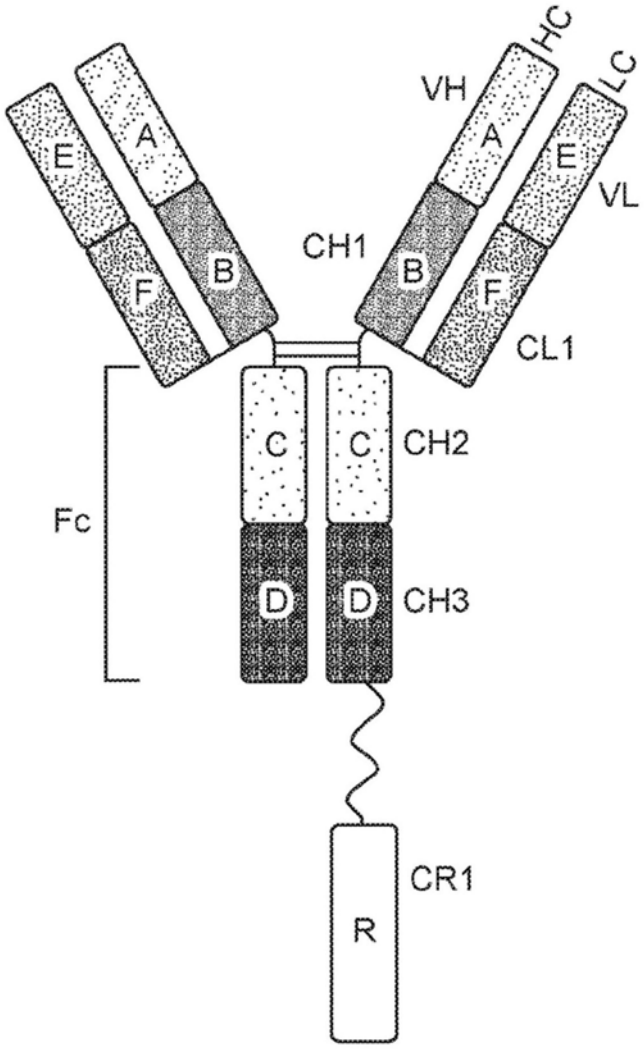


图7

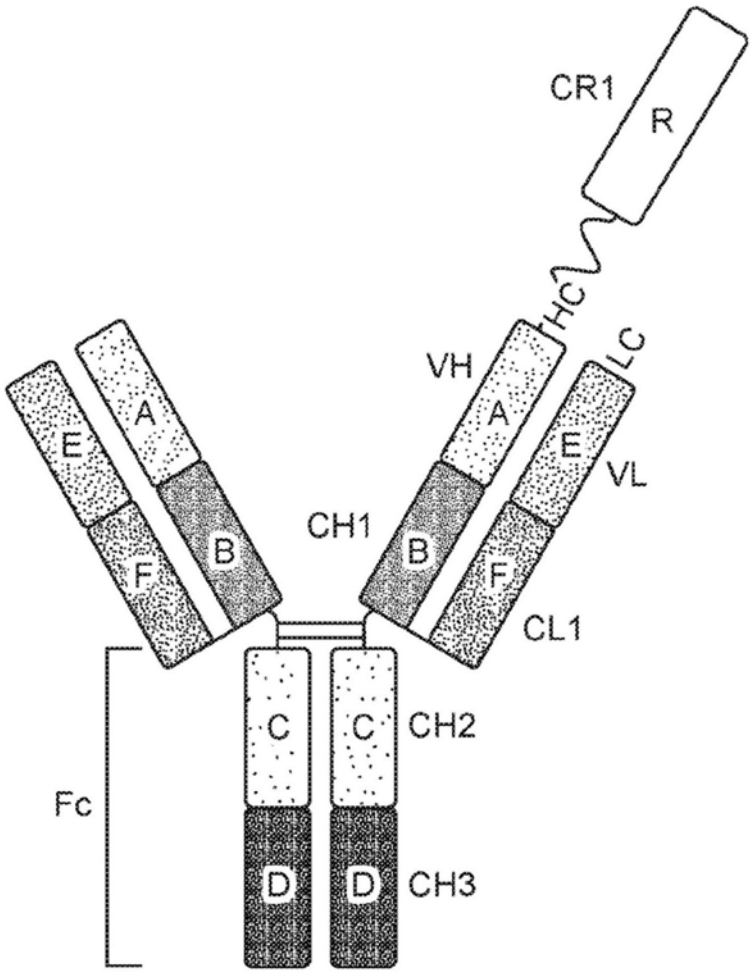


图8

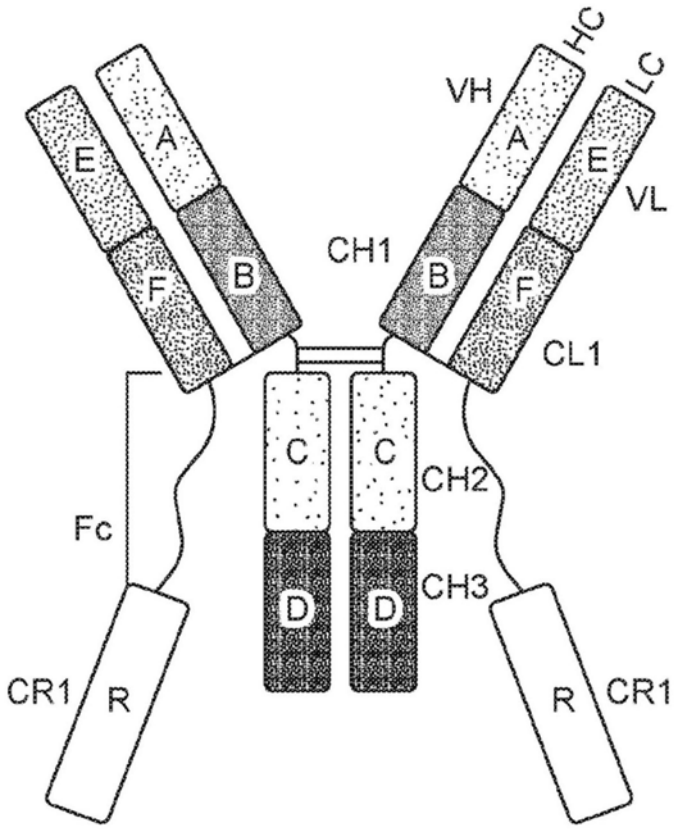


图9

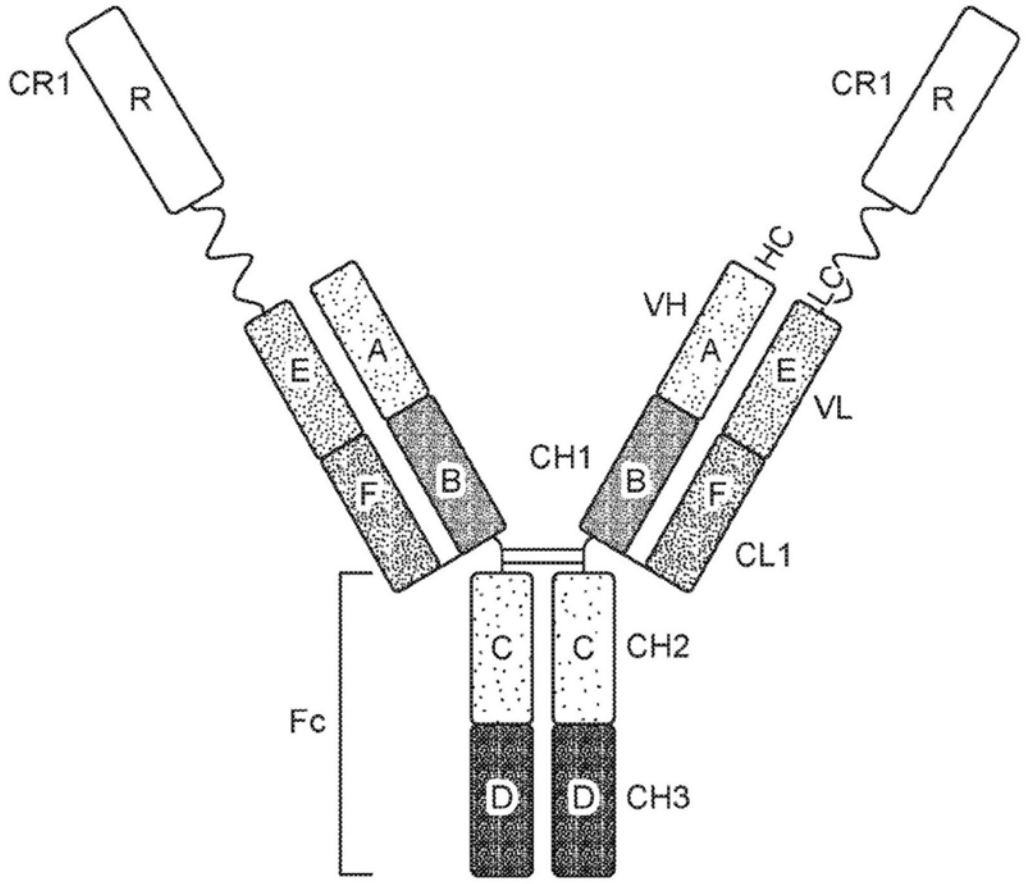


图10

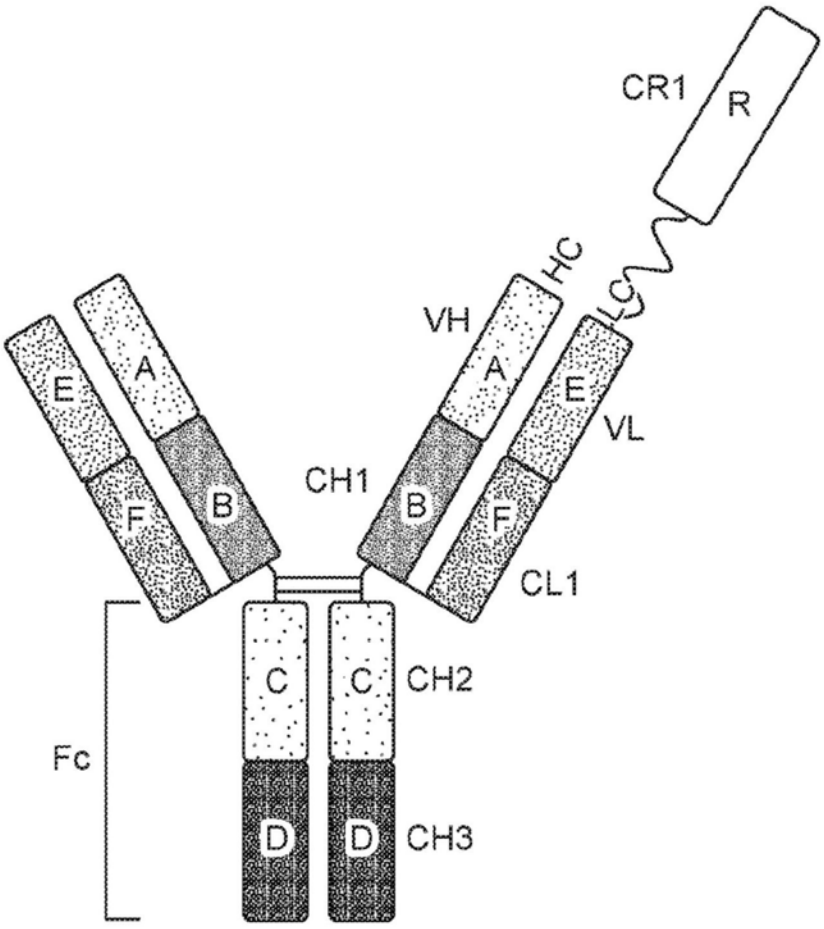


图11

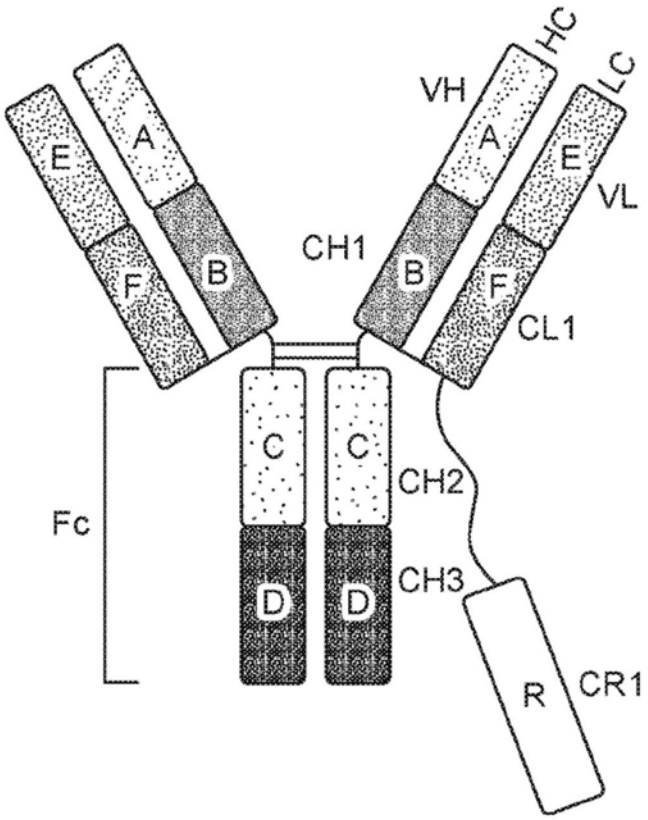

HC
VH
LC
A
E
A
E
VL
CH1
B
F
B
F
CL1
C
C
CH2
Fc
D
D
CH3
R
CR1

图12

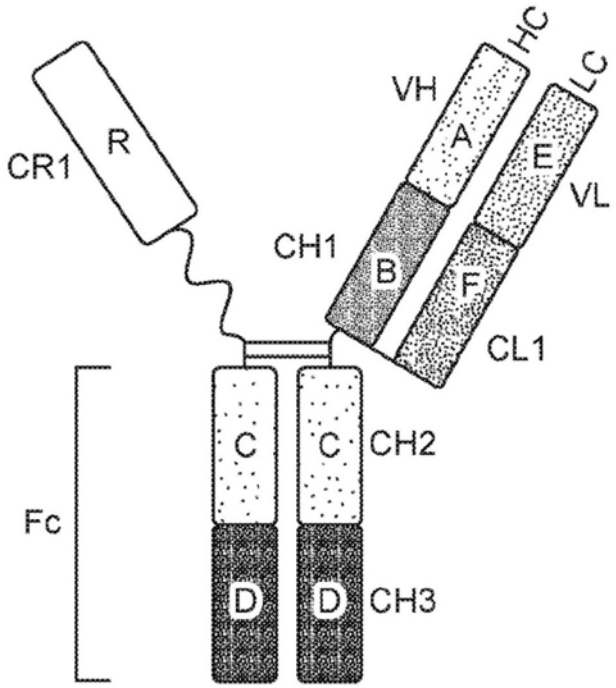

HC
VH
LC
CR1
R
A
E
VL
CH1
B
F
CL1
C
C
CH2
Fc
D
D
CH3

图13

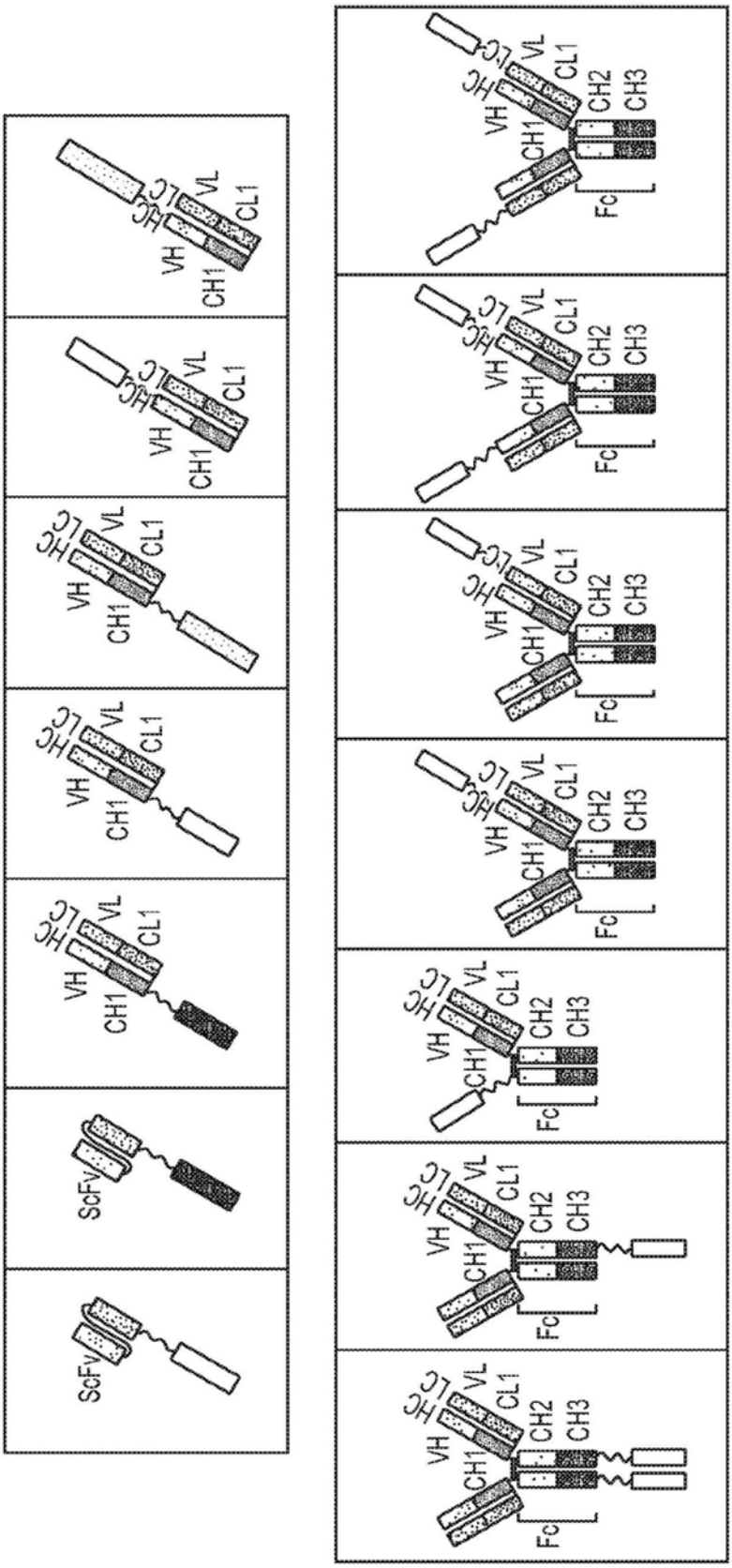


图14

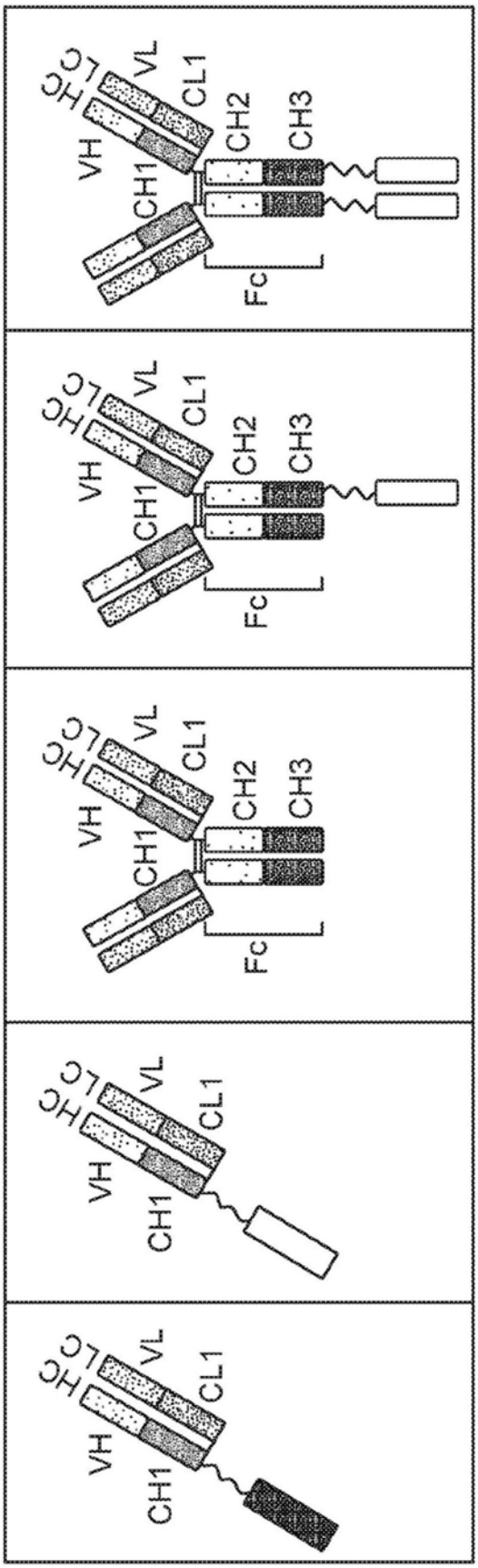


图15

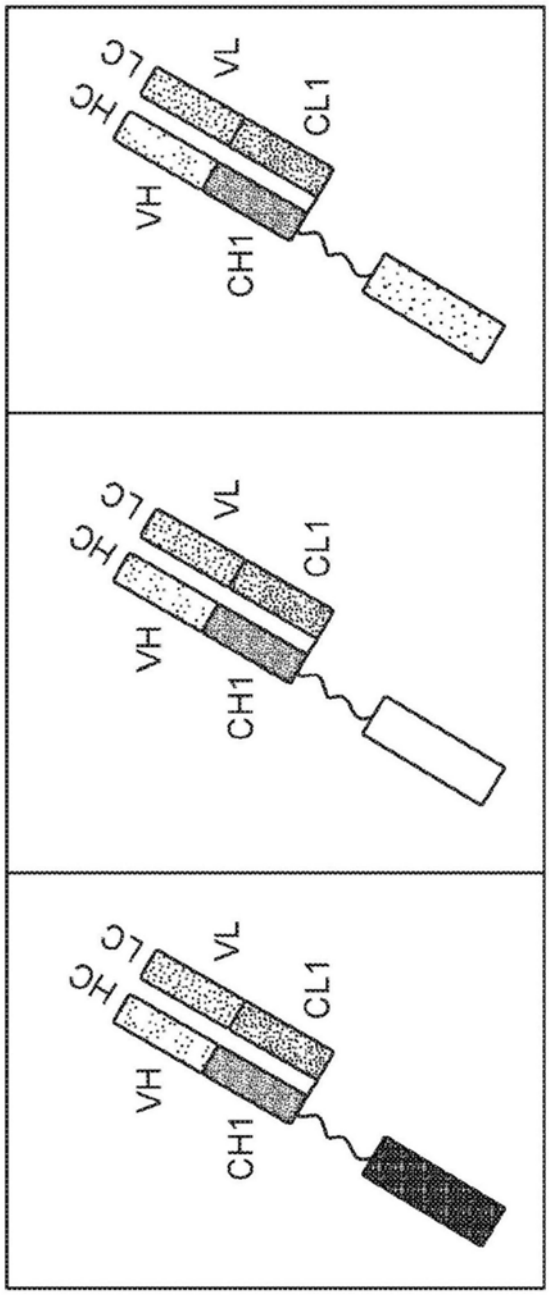


图16

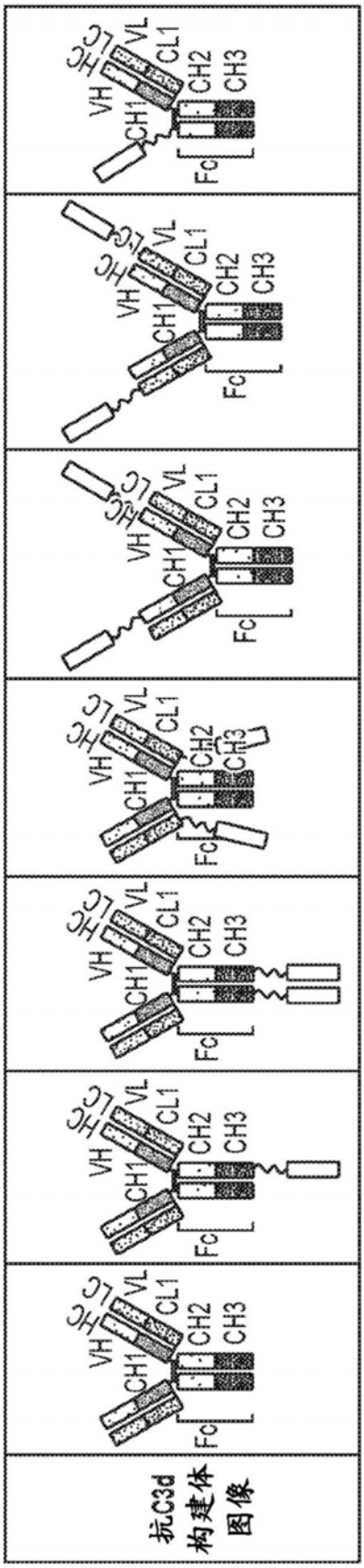


图17

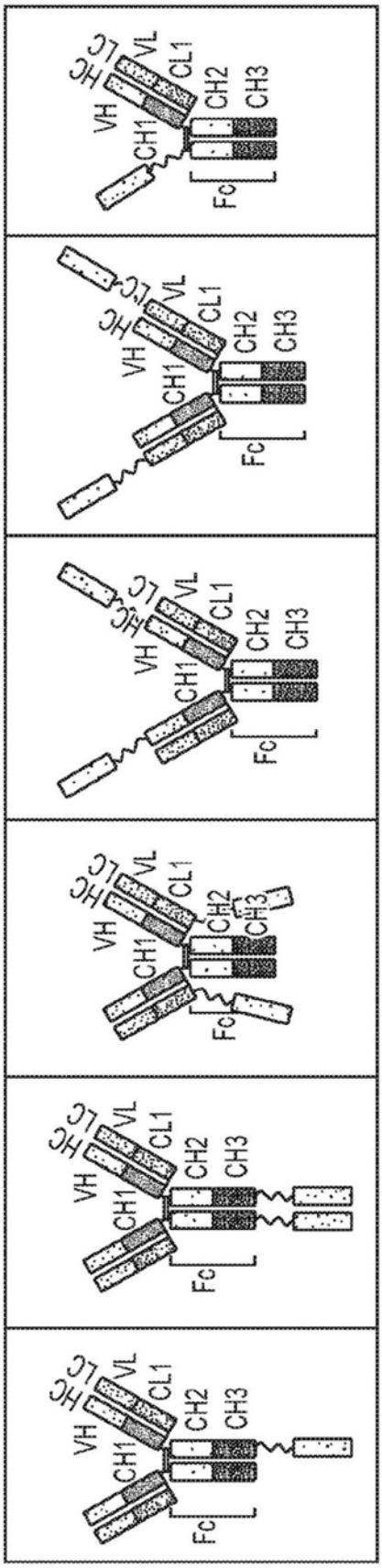


图18

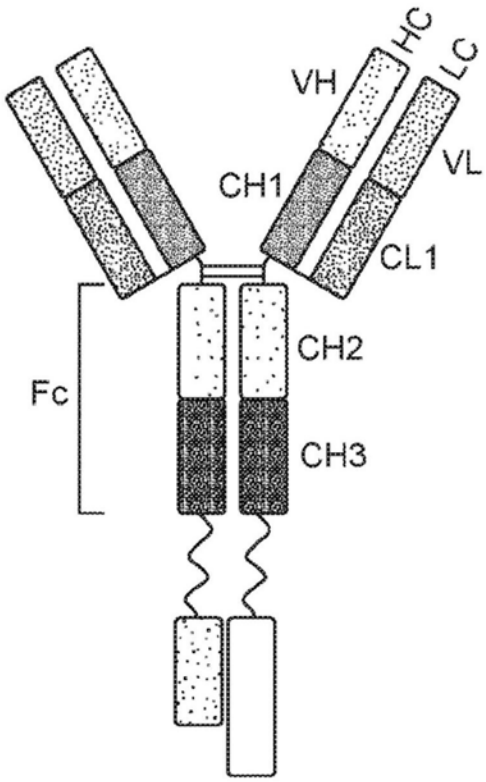


图19

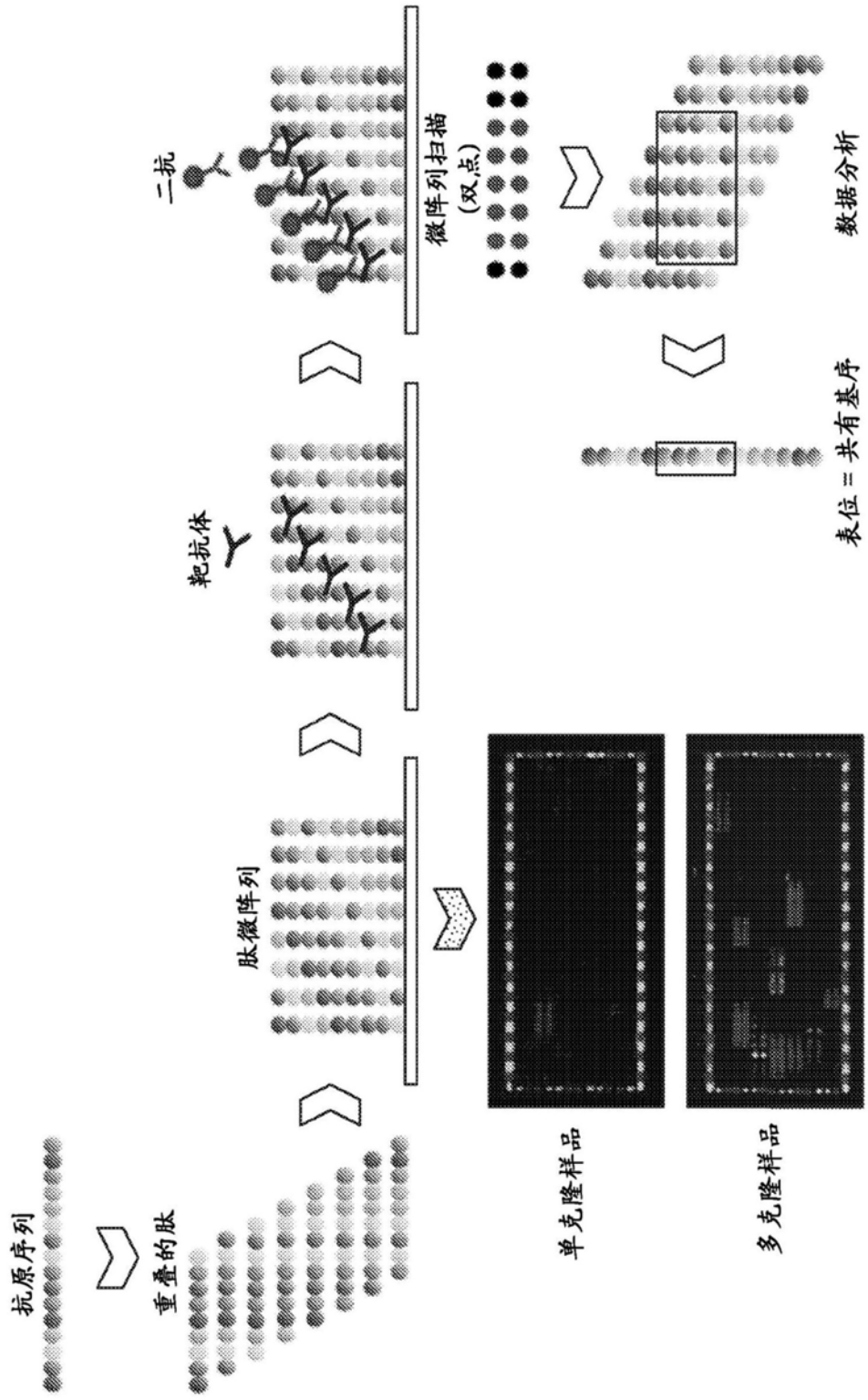


图20

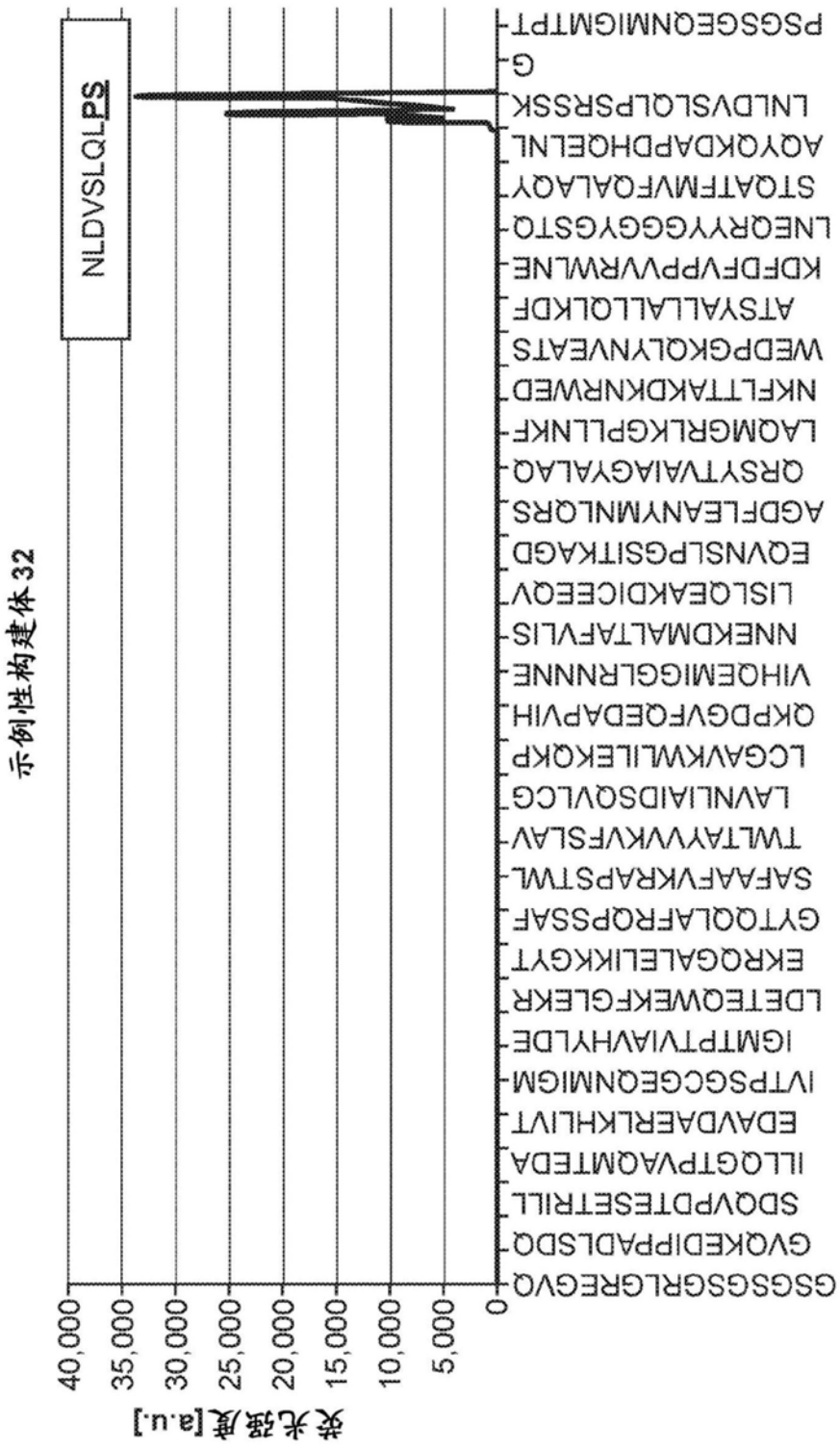

示例性构建体32
荧光强度[a.u.]
40,000
35,000
30,000
25,000
20,000
15,000
10,000
5,000
0
NLDVSLQLPS
GSGSGSGRLGREGVQ
GVQKEDIPPADLSDQ
SDQVPDTESETRILL
ILLQGTPVAQMTEDA
EDAVDAERLKHLIVT
IVTPSGCGEQNMIGM
IGMTPTVIAVHYLDE
LDETEQWEKFGLEKR
EKRQGALELIKKGYT
GYTQQLAFRQPSSAF
SAFAAFVKRAPSTWL
TWLTAYVVKVFSLAV
LAVNLIAIDSQVLCG
LCGAVKWLILEKQKP
QKPDGVFQEDAPVIH
VIHQEMIGGLRNNNE
NNEKDMALTAFVLIS
LISLQEAKDICEEQV
EQVNSLPGSITKAGD
AGDFLEANYMNLQRS
QRSYTVAIAGYALAQ
LAQMGRLKGPLLNKF
NKFLTTAKDKNRWED
WEDPGKQLYNVEATS
ATSYALLALLQLKDF
KDFDFVPPVVRWLNE
LNEQRYYGGGYGSTQ
STQATFMVFQALAQY
AQYQKDAPDHQELNL
LNLDVSLQLPSRSSK
G
PSGSGEQNMIGMTPT

图21

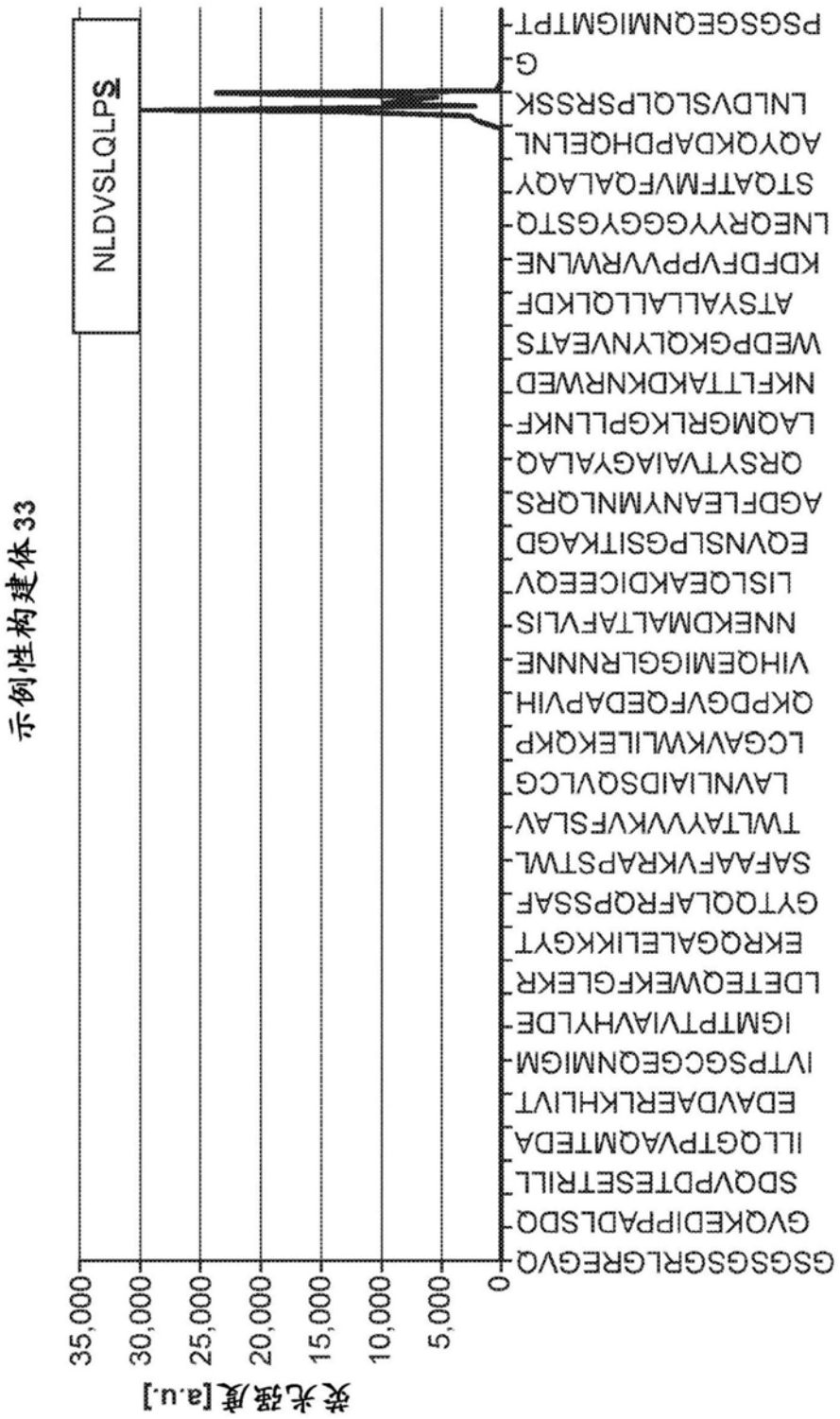

示例性构建体33
荧光强度[a.u.]
35,000
30,000
25,000
20,000
15,000
10,000
5,000
0
NLDVSLQLPS
GSGSGSGRLGREGVQ
GVQKEDIPPADLSDQ
SDQVPDTESETRILL
ILLQGTPVAQMTEDA
EDAVDAERLKHLIVT
IVTPSGCGEQNMIGM
IGMTPTVIAVHYLDE
LDETEQWEKFGLEKR
EKRQGALELIKKGYT
GYTQQLAFRQPSSAF
SAFAAFVKRAPSTWL
TWLTAYVVKVFSLAV
LAVNLIAIDSQVLCG
LCGAVKWLILEKQKP
QKPDGVFQEDAPVIH
VIHQEMIGGLRNNNE
NNEKDMALTAFVLIS
LISLQEAKDICEEQV
EQVNSLPGSITKAGD
AGDFLEANYMNLQRS
QRSYTVAIAGYALAQ
LAQMGRLKGPLLNKF
NKFLLTAKDKNRWED
WEDPGKQLYNVEATS
ATSYALLALLQLKDF
KDFDFVPPVVRWLNE
LNEQRYYGGGYGSTQ
STQATFMVFQALAQY
AQYQKDAPDHQELNL
LNLDVSLQLPSRSSK
G
PSGSGEQNMIGMTPT

图22

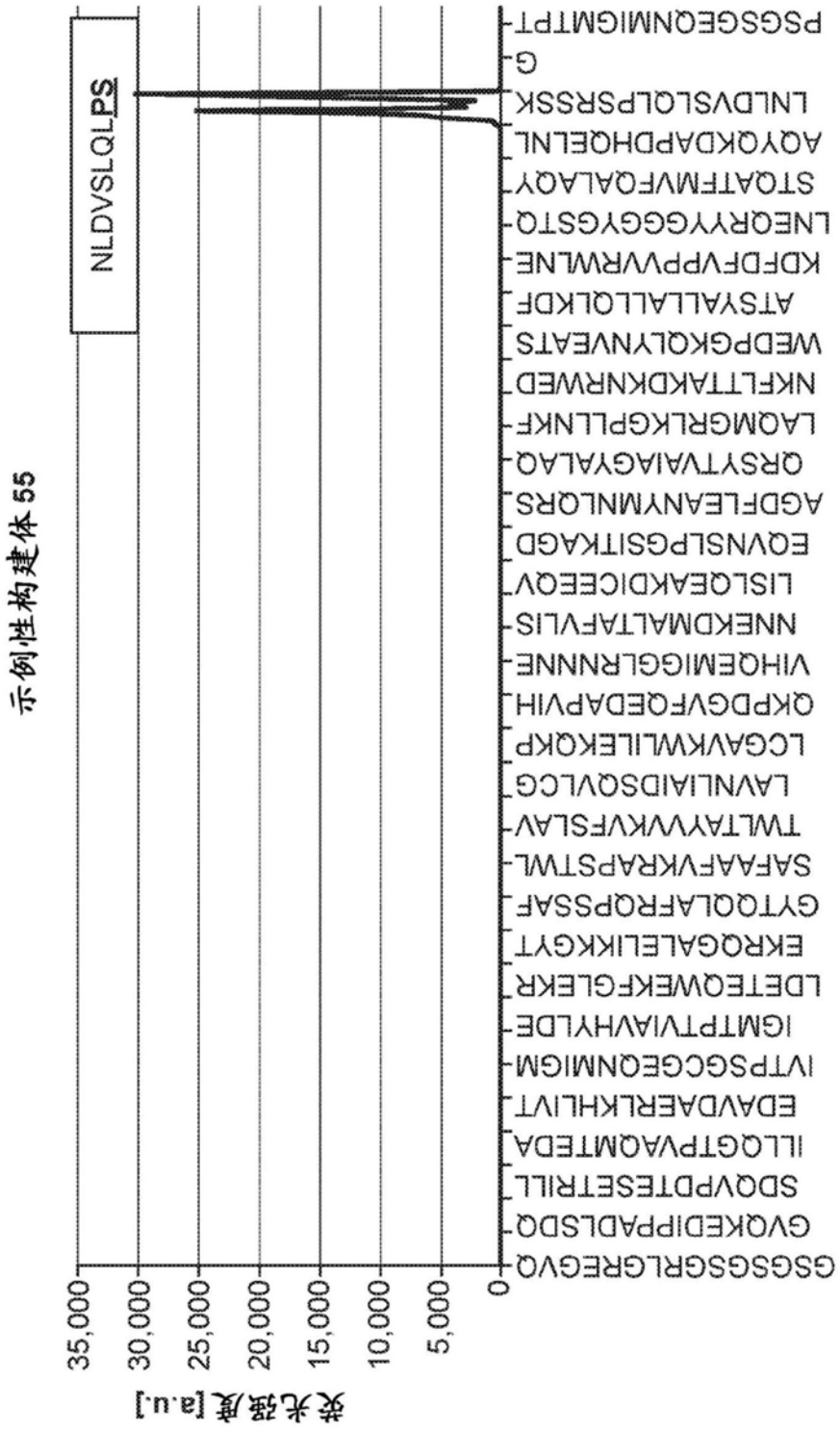

示例性构建体 55
荧光强度 [a.u.]
35,000
30,000
25,000
20,000
15,000
10,000
5,000
0
NLDVSLQLPS
GSGSGSGRLGREGVQ
GVQKEDIPPADLSDQ
SDQVPDTESETRILL
ILLQGTPVAQMTEDA
EDAVDAERLKHLIVT
IVTPSGCGEQNMIGM
IGMTPTVIAVHYLDE
LDETEQWEKFGLEKR
EKRQGALELIKKGYT
GYTQQLAFRQPSSAF
SAFAAFVKRAPSTWL
TWLTAYVVKVFSLAV
LAVNLIAIDSQVLCG
LCGAVKWLILEKQKP
QKPDGVFQEDAPVIH
VIHQEMIGGLRNNNE
NNEKDMALTAFVLIS
LISLQEAKDICEEQV
EQVNSLPGSITKAGD
AGDFLEANYMNLQRS
QRSYTVAIAGYALAQ
LAQMGRLKGPLLNKF
NKFLTTAKDKNRWED
WEDPGKQLYNVEATS
ATSYALLALLQLKDF
KDFDFVPPVVRWLNE
LNEQRYYGGGYGSTQ
STQATFMVFQALAQY
AQYQKDAPDHQELNL
LNLDVSLQLPSRSSK
G
PSGSGEQNMIGMTPT

图23

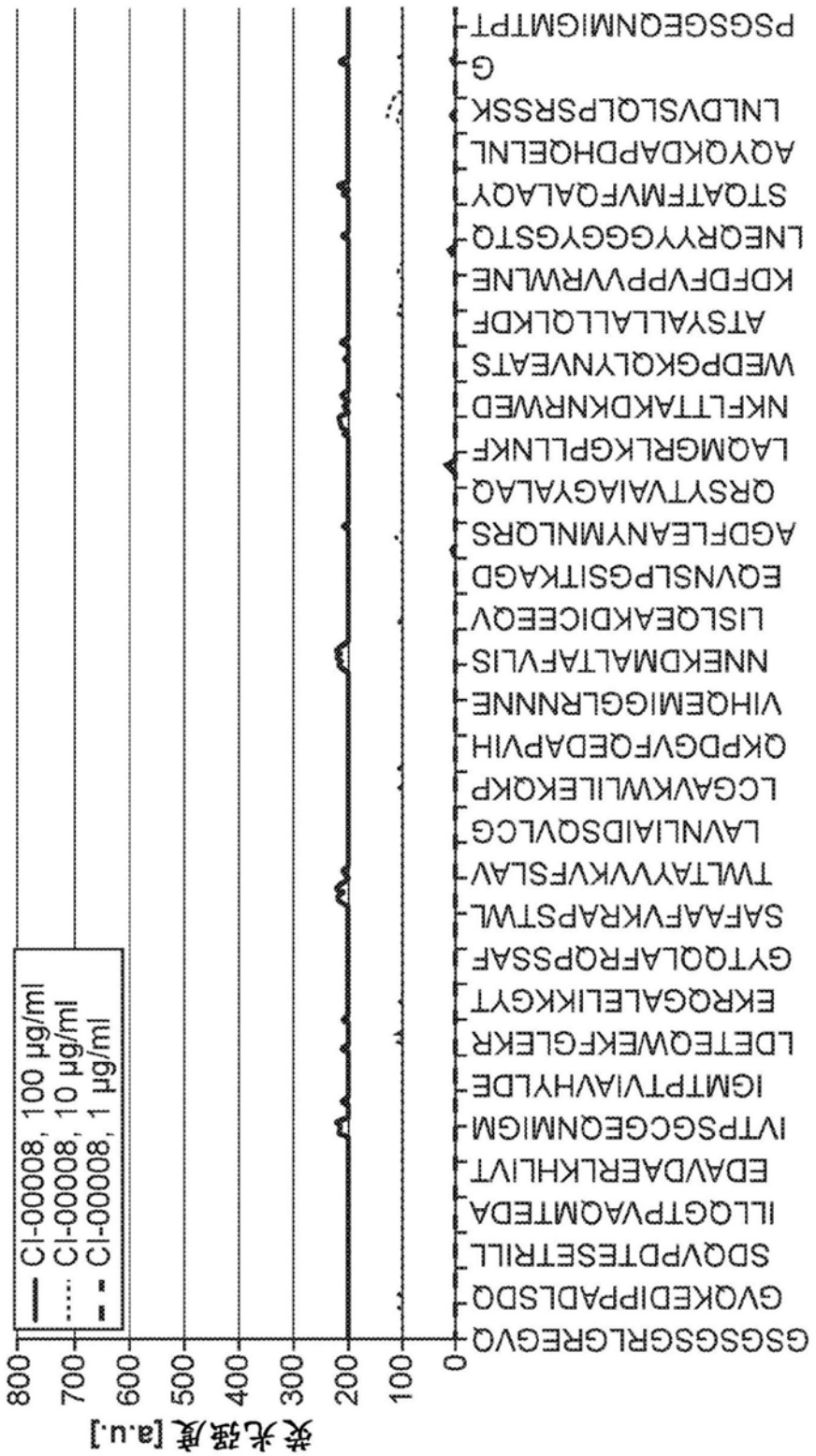

荧光强度 [a.u.]
800
700
600
500
400
300
200
100
0
CI-00008, 100 µg/ml
CI-00008, 10 µg/ml
CI-00008, 1 µg/ml
GSGSGSGRLGREGVQ
GVQKEDIPPADLSDQ
SDQVPDTESETRILL
ILLQGTPVAQMTEDA
EDAVDAERLKHLIVT
IVTPSGCGEQNMIGM
IGMTPTVIAVHYLDE
LDETEQWEKFGLEKR
EKRQGALELIKKGYT
GYTQQLAFRQPSSAF
SAFAAFVKRAPSTWL
TWLTAYYVKVFSLAV
LAVNLIAIDSQVLCG
LCGAVKWLILEKQKP
QKPDGVFQEDAPVIH
VIHQEMIGGLRNNNE
NNEKDMALTAFVLIS
LISLQEAKDICEEQV
EQVNSLPGSITKAGD
AGDFLEANYMNLQRS
QRSYTVAIAGYALAQ
LAQMGRLKGPLLNKF
NKFLTTAKDKNRWED
WEDPGKQLYNVEATS
ATSYALLALLQLKDF
KDFDFVPPVVRWLNE
LNEQRYYGGGYGSTQ
STQATFMVFQALAQY
AQYQKDAPDHQELNL
LNLDVSLQLPSRSSK
G
PSGSGEQNMIGMTPT

图24

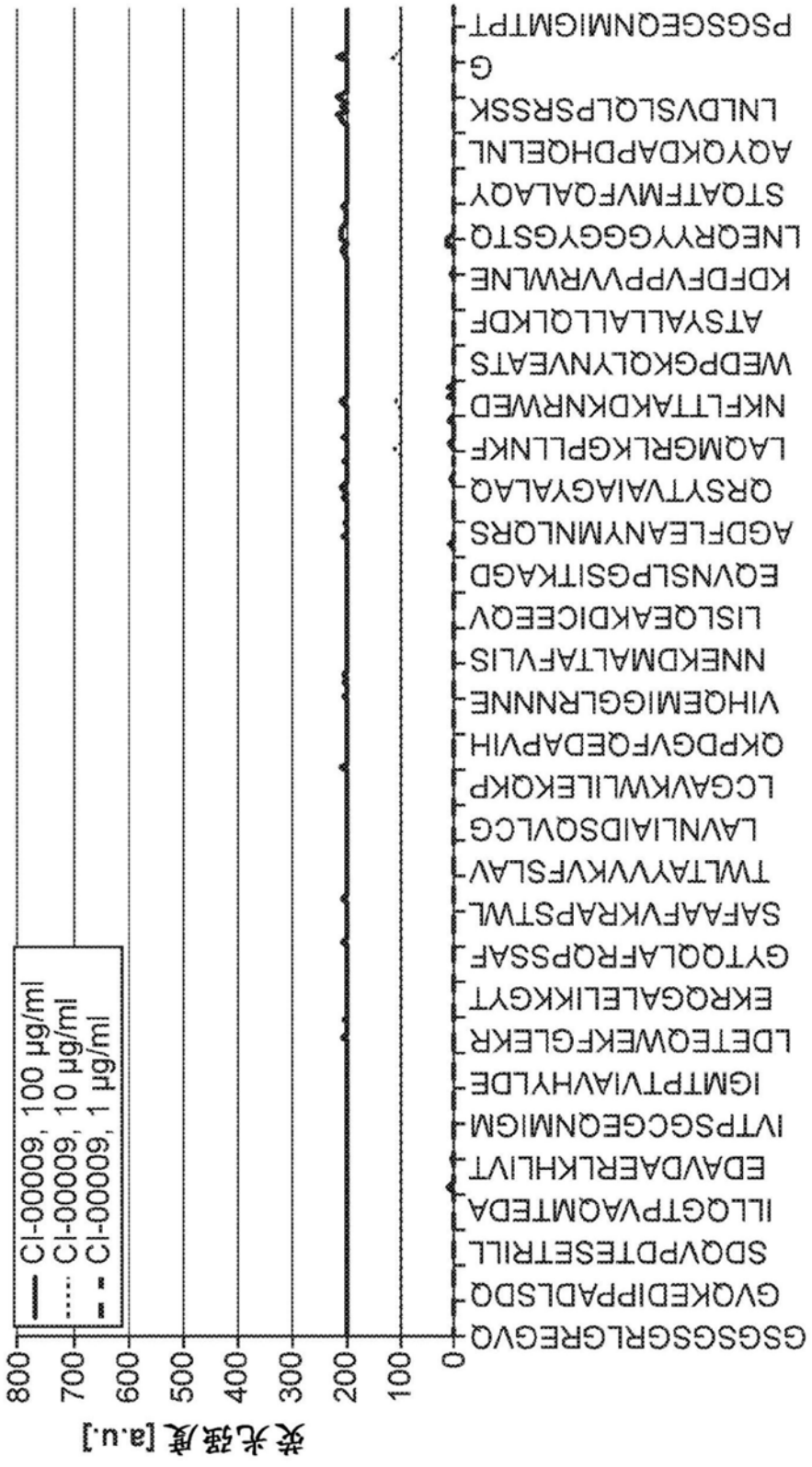

荧光强度 [a.u.]
800
700
600
500
400
300
200
100
0
CI-00009, 100 µg/ml
CI-00009, 10 µg/ml
CI-00009, 1 µg/ml
GSGSGSGRLGREGVQ
GVQKEDIPPADLSDQ
SDQVPDTESETRILL
ILLQGTPVAQMTEDA
EDAVDAERLKHLIVT
IVTPSGCGEQNMIGM
IGMTPTVIAVHYLDE
LDETEQWEKFGLEKR
EKRQGALELIKKGYT
GYTQQLAFRQPSSAF
SAFAAFVKRAPSTWL
TWLTAYVVKVFSLAV
LAVNLIAIDSQVLCG
LCGAVKWLILEKQKP
QKPDGVFQEDAPVIH
VIHQEMIGGLRNNNE
NNEKDMALTAFVLIS
LISLQEAKDICEEQV
EQVNSLPGSITKAGD
AGDFLEANYMNLQRS
QRSYTVAIAGYALAQ
LAQMGRLKGPLLNKF
NKFLTTAKDKNRWED
WEDPGKQLYNVEATS
ATSYALLALLQLKDF
KDFDFVPPVVRWLNE
LNEQRYYGGGYGSTQ
STQATFMVFQALAQY
AQYQKDAPDHQELNL
LNLDVSLQLPSRSSK
G
PSGSGEQNMIGMTPT

图25

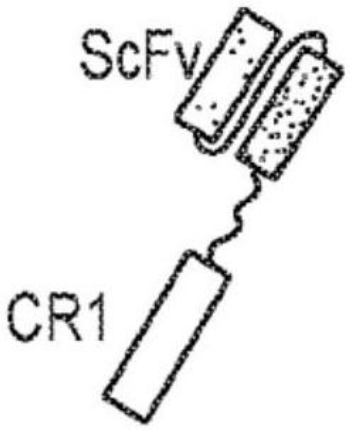


图26A

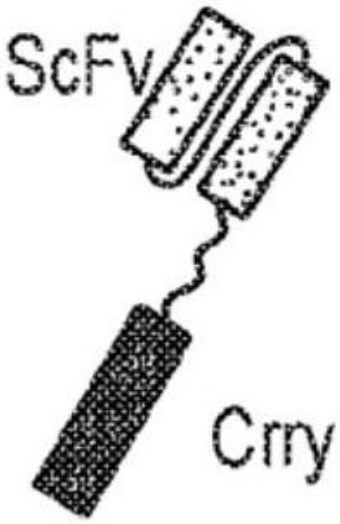


图26B

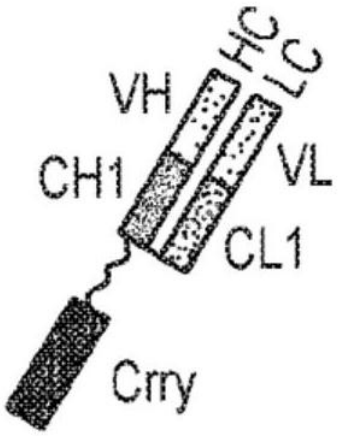


图26C

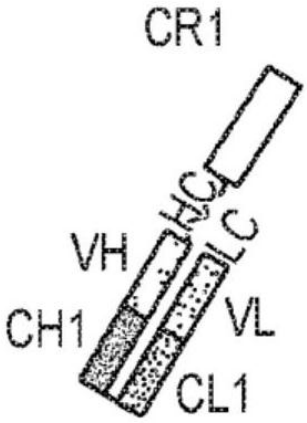


图26D

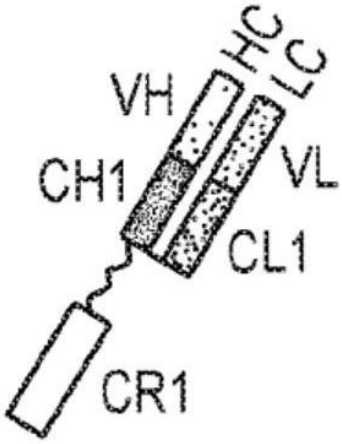


图26E

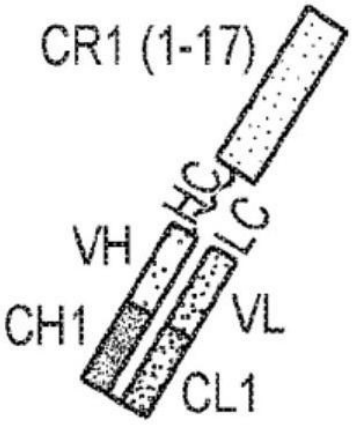


图26F

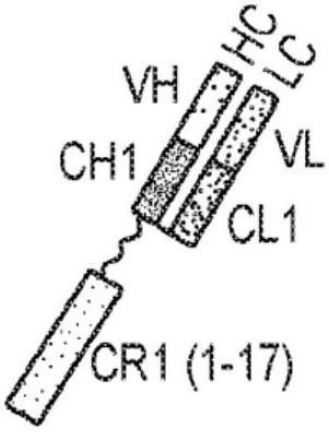


图26G

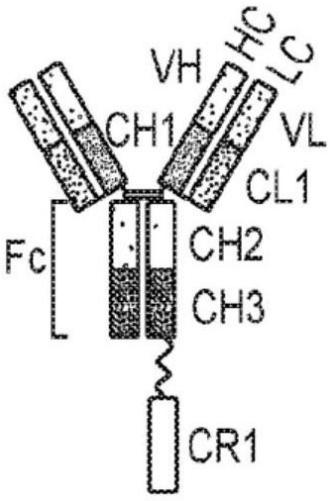


图26H

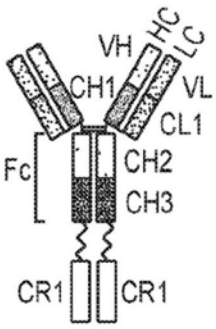


图26I

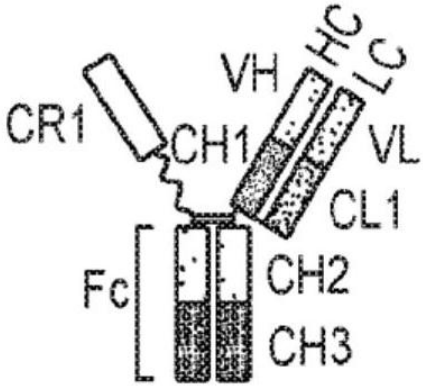


图26J

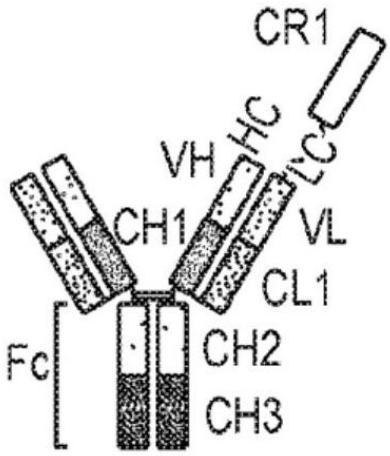


图26K

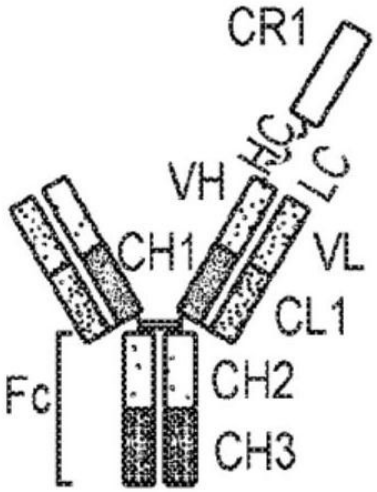


图26L

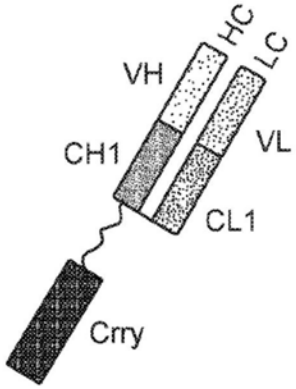


图27A

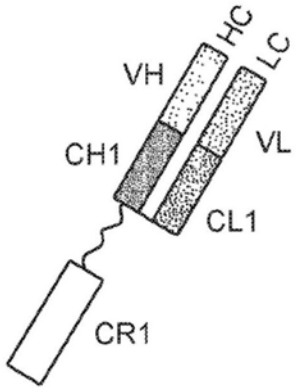


图27B

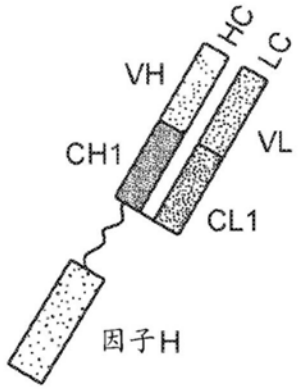


图27C

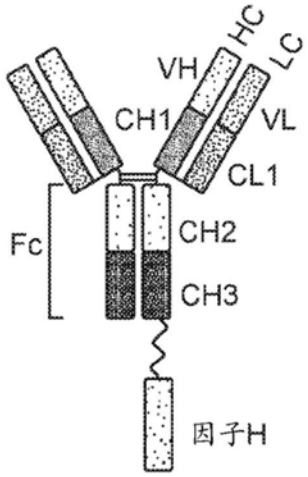


图27D

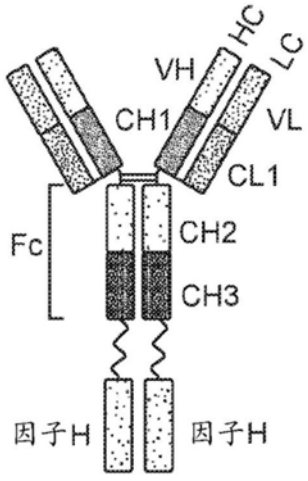


图27E

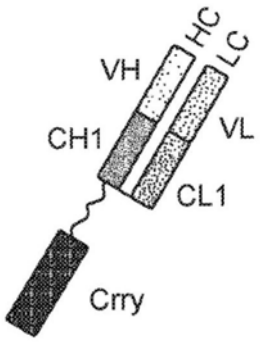


图28A

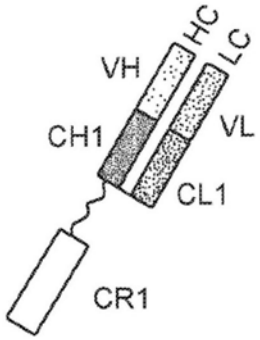


图28B

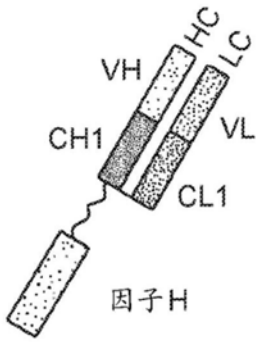


图28C

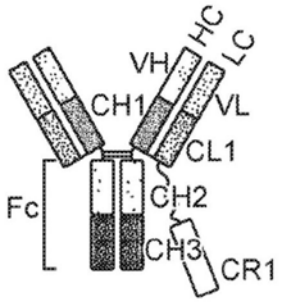


图28D

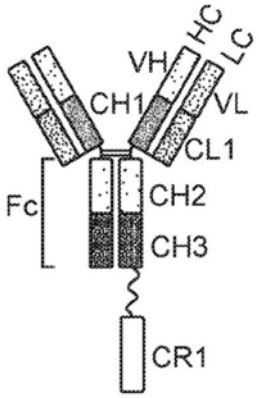


图28E

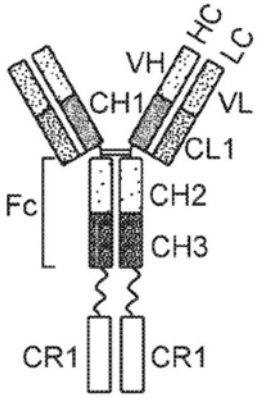


图28F

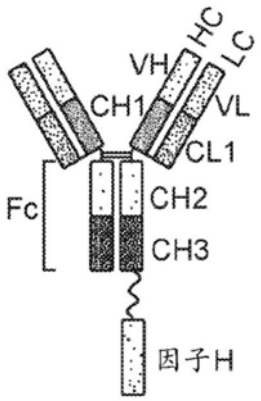

HC
VH
LC
CH1
VL
CL1
Fc
CH2
CH3
因子H

图28G

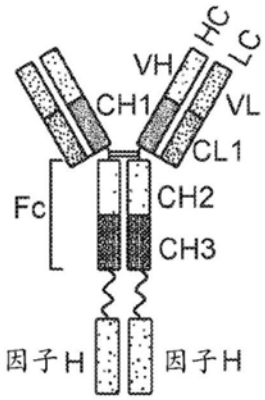

HC
VH
LC
CH1
VL
CL1
Fc
CH2
CH3
因子H
因子H

图28H

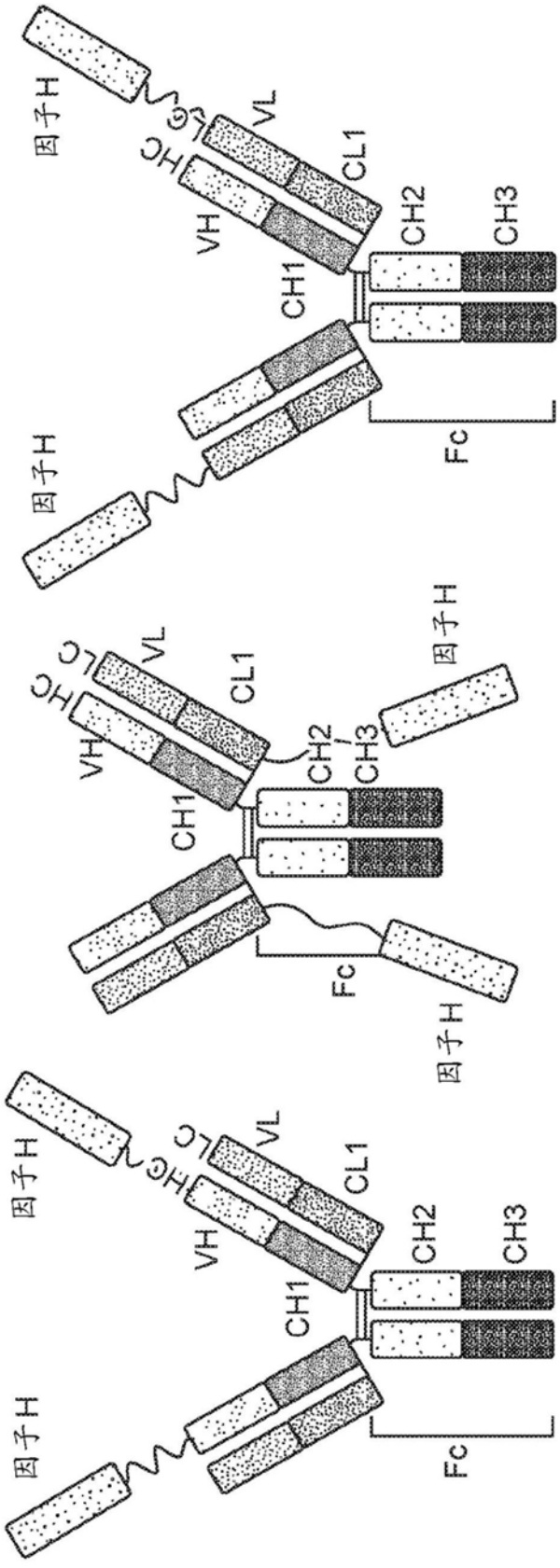


图 29A 图 29B 图 29C

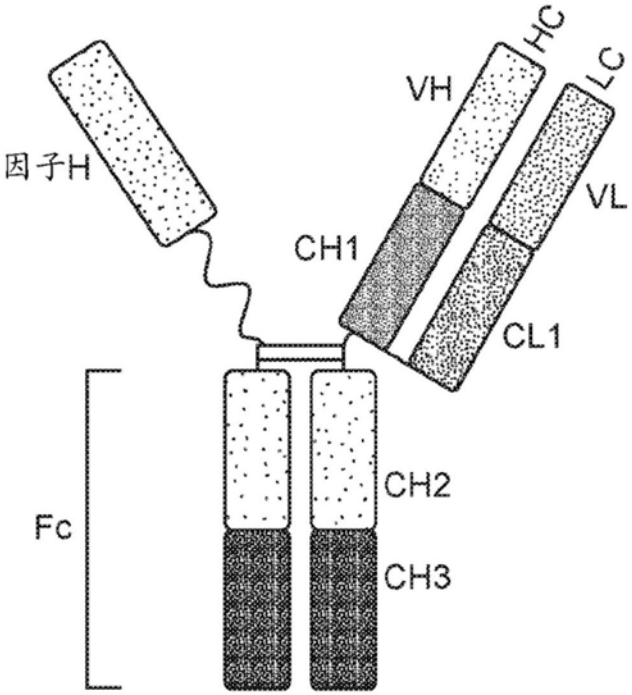


图30

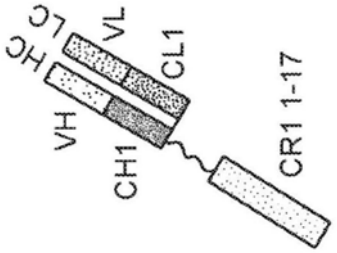


图31A

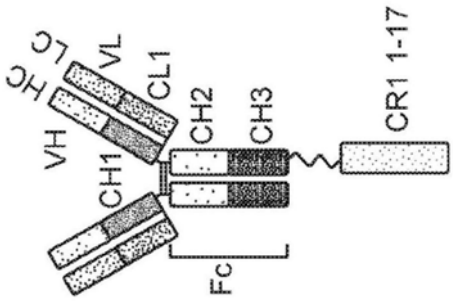


图31B

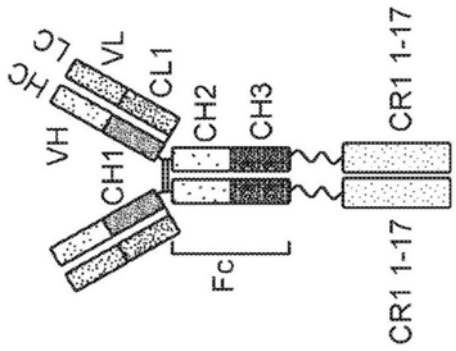


图31C

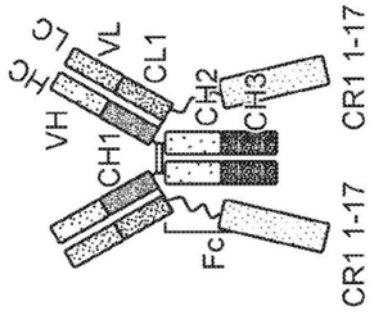


图31D

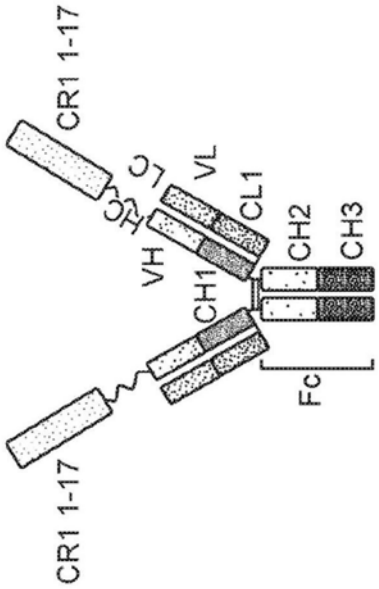


图31E

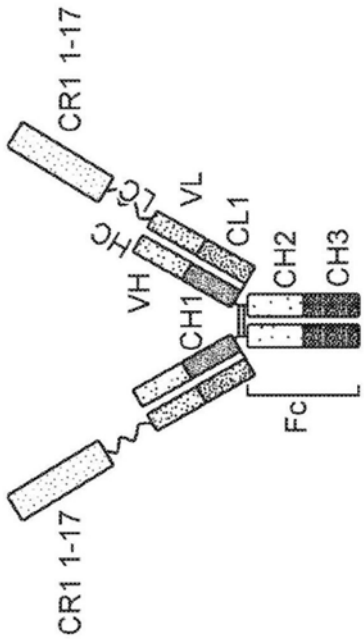

CR1 1-17
VL
CL1
CH2
CH3
VH
CH1
Fc
CR1 1-17

图31F

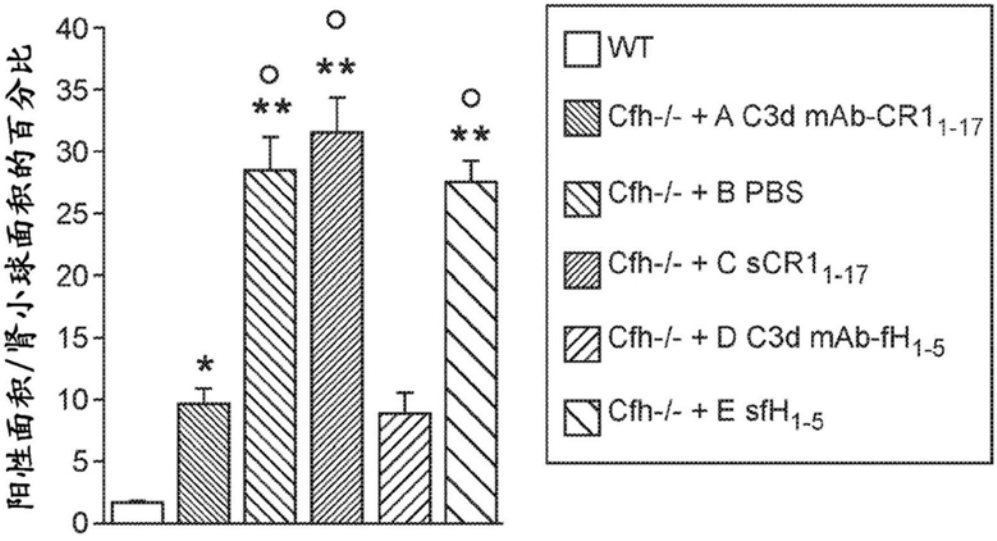

阳性面积/肾小球面积的百分比
40
35
30
25
20
15
10
5
0
*
**
°
WT
Cfh-/- + A C3d mAb-CR1 1-17
Cfh-/- + B PBS
Cfh-/- + C sCR1 1-17
Cfh-/- + D C3d mAb-fH 1-5
Cfh-/- + E sfH 1-5

图32A

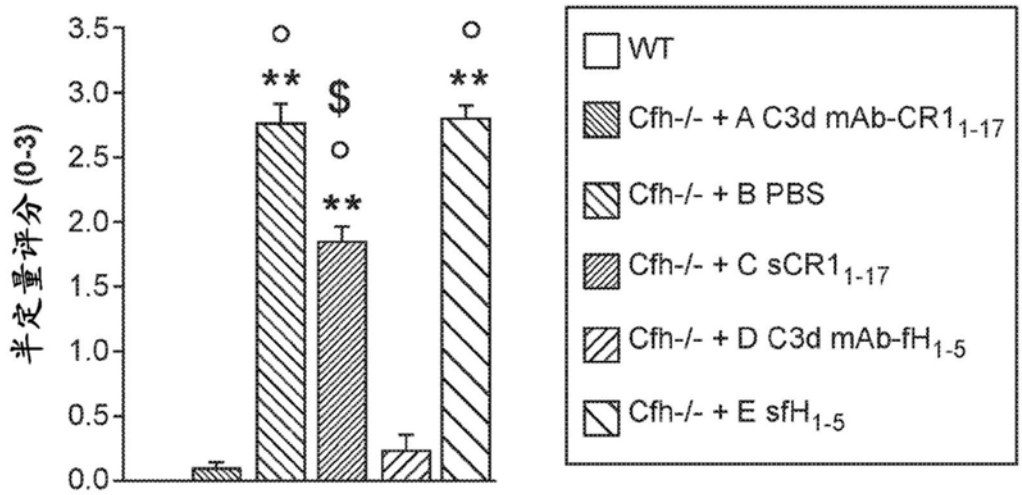

半定量评分(0-3)
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
WT
Cfh-/- + A C3d mAb-CR1 1-17
Cfh-/- + B PBS
Cfh-/- + C sCR1 1-17
Cfh-/- + D C3d mAb-fH 1-5
Cfh-/- + E sfH 1-5

图32B

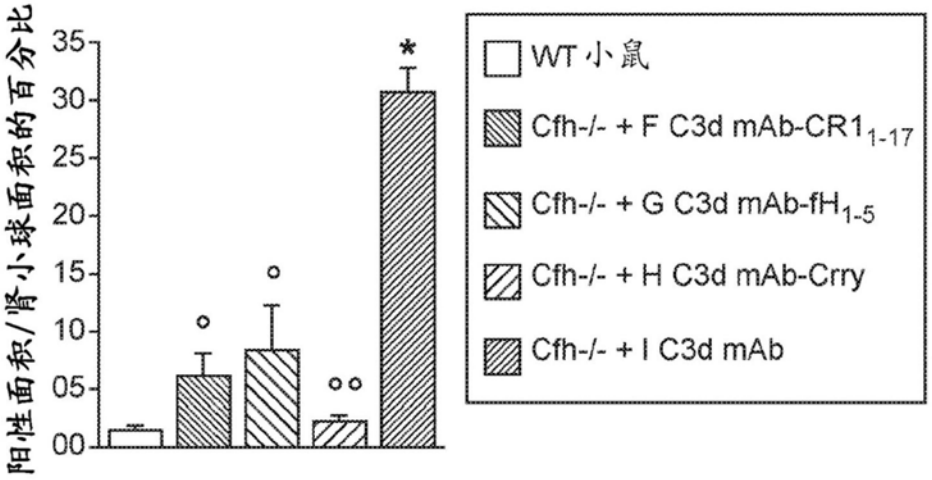

阳性面积/肾小球面积的百分比
35
30
25
20
15
10
05
00
WT 小鼠
Cfh-/- + F C3d mAb-CR1 1-17
Cfh-/- + G C3d mAb-fH 1-5
Cfh-/- + H C3d mAb-Crry
Cfh-/- + I C3d mAb

图33A

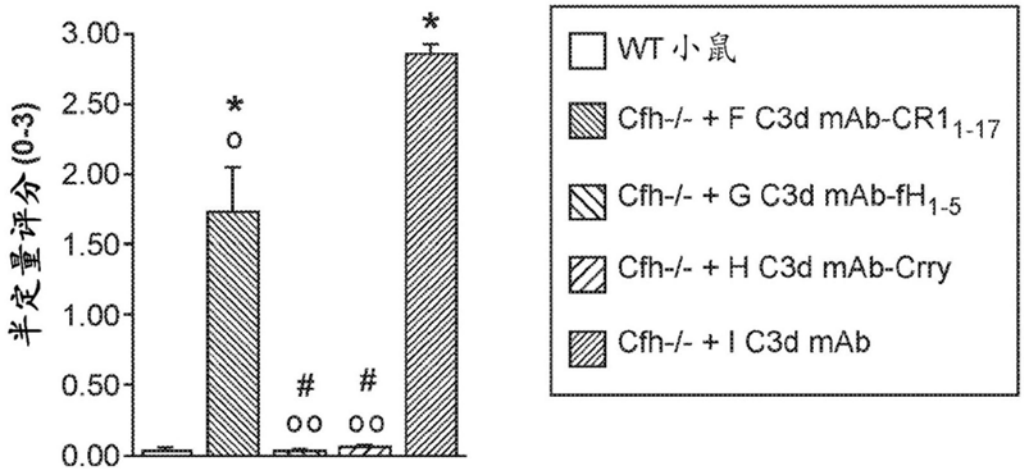

半定量评分(0-3)
3.00
2.50
2.00
1.50
1.00
0.50
0.00
WT 小鼠
Cfh-/- + F C3d mAb-CR1 1-17
Cfh-/- + G C3d mAb-fH 1-5
Cfh-/- + H C3d mAb-Crry
Cfh-/- + I C3d mAb

图33B

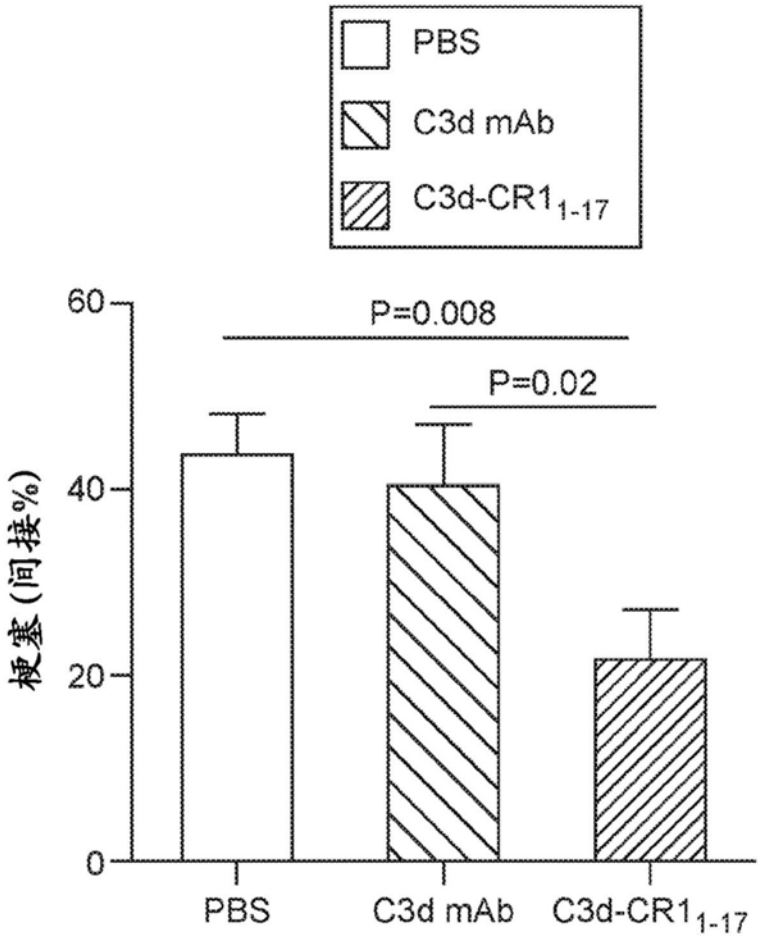

PBS
C3d mAb
C3d-CR1 1-17
梗塞(间接%)
60
40
20
0
P=0.008
P=0.02
PBS
C3d mAb
C3d-CR1 1-17

图34

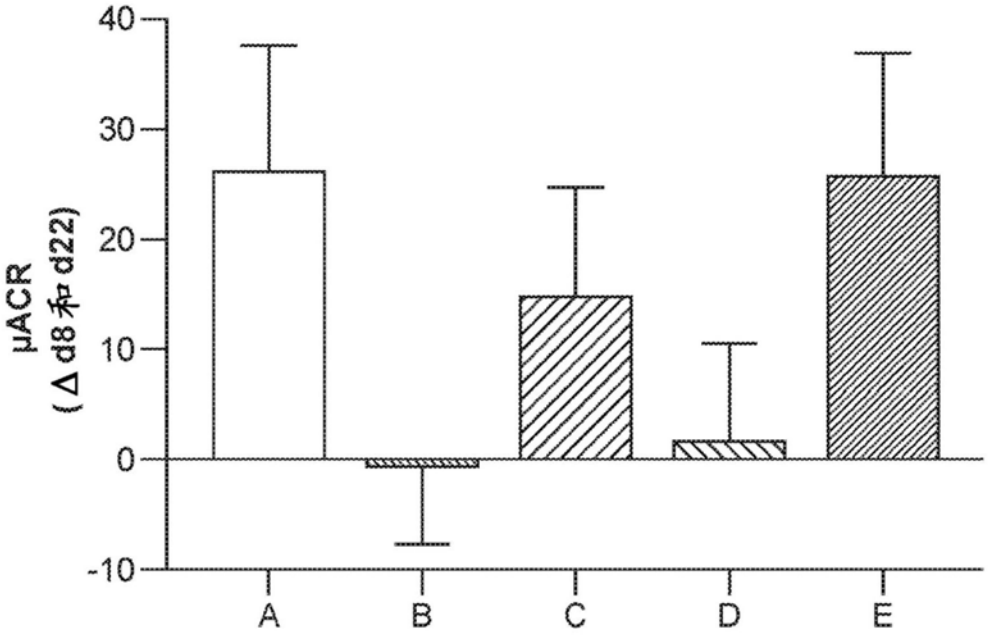

40
30
20
10
0
-10
μACR
(Δ d8 和 d22)
A
B
C
D
E
A= PBS; B= C3d mAb-Crry; C= 非靶向对照 (Crry); D= C3d mAb-fH1-5; E= 非靶向对照 (fH1-5)

图35