

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2024 年 12 月 12 日 (12.12.2024)



(10) 国际公布号
WO 2024/251199 A1

(51) 国际专利分类号:

A61K 39/395 (2006.01) *C12N 15/13* (2006.01)
A61P 7/06 (2006.01) *C07K 16/24* (2006.01)
C07K 16/40 (2006.01) *C07K 16/28* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

TICALS CO., LTD. [CN/CN]; 中国北京市大兴区经济技术开发区经海二路 36 号, Beijing 100176 (CN)。

(21) 国际申请号: PCT/CN2024/097754

(22) 国际申请日: 2024 年 6 月 6 日 (06.06.2024)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

PCT/CN2023/099286

2023 年 6 月 9 日 (09.06.2023) CN

(71) 申请人: 舒泰神 (北京) 生物制药股份有限公司 (**STADSON (BEIJING) BIOPHARMACEU-**

(72) 发明人: 付文艳 (**FU, Wenyan**); 中国北京市大兴区北京经济技术开发区经海二路 36 号, Beijing 100176 (CN)。张超 (**ZHANG, Chao**); 中国北京市大兴区北京经济技术开发区经海二路 36 号, Beijing 100176 (CN)。李忠 (**LI, Zhong**); 中国北京市大兴区北京经济技术开发区经海二路 36 号, Beijing 100176 (CN)。樊俊蝶 (**FAN, Jundie**); 中国北京市大兴区北京经济技术开发区经海二路 36 号, Beijing 100176 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU,

(54) **Title:** ANTIBODY SPECIFICALLY BINDING TO MASP3, AND MULTI-SPECIFIC ANTIBODY SPECIFICALLY BINDING TO MASP3 AND MASP2

(54) 发明名称: 特异性结合MASP3的抗体以及特异性结合MASP3和MASP2的多特异性抗体

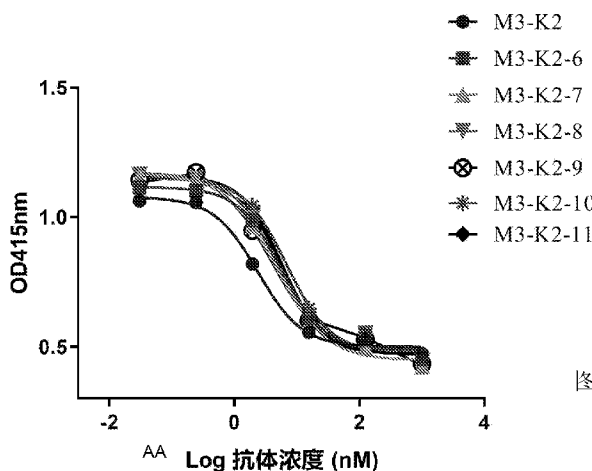


图 1C

AA Log antibody concentration (nM)

(57) **Abstract:** The present invention relates to the field of biomedicine, and specifically relates to an antibody that specifically recognizes MASP3 and the use thereof. The antibody has a strong affinity to human MASP3 and has an alternative pathway inhibitory activity. In addition, the present invention also relates to a multi-specific antibody that specifically binds to MASP3 and MASP2, and a pharmaceutical composition comprising the antibody specifically binding to MASP3 and an antibody specifically binding to MASP2 and/or a multi-specific antibody. The above-described antibody or composition is used for preparing a drug for treating autoimmune diseases, transplantation-related diseases, inflammatory diseases, hematological diseases, coagulation diseases, angiogenesis-dependent diseases and/or viral infectious diseases.

[见续页]



CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

- (84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。
- 包括说明书序列表部分(细则5.2(a))。

(57) 摘要: 涉及生物医药领域, 具体而言, 涉及特异性识别 MASP3 抗体及其应用, 该抗体具有较强的人 MASP3 亲和力以及替代途径抑制活性。此外还涉及特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体, 以及包含特异性结合 MASP3 的抗体和特异性结合 MASP2 的抗体和/或多特异性抗体的药物组合物, 上述抗体或组合物用于制备治疗自身免疫性疾病、移植相关疾病、炎性疾病、血液病、凝血性疾病、血管发生依赖性疾病的和/或病毒感染性疾病的药物。

特异性结合 MASP3 的抗体以及特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体

相关申请的交叉引用

本申请要求申请号为 PCT/CN2023/099286，申请日为 2023.06.09，发明名称为“特异性结合 MASP3 的抗体以及特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体”的 PCT 申请的优先权，且该申请的全部内容以引用方式并入本文中。

电子序列表的引用

电子序列表（文本名称：M23-2.xml，记录日期：2023.06.09，大小：76 KB）的内容通过整体引用并入本文中。

技术领域

本申请涉及特异性结合 MASP3 的抗体，特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体，以及包含特异性结合 MASP3 的抗体和特异性结合 MASP2 的抗体和/或多特异性抗体的药物组合物，及其制备方法和用途，包括用其预防和治疗补体失调的方法。

背景技术

补体系统在固有免疫和适应性免疫反应中都起着至关重要的作用。补体清除免疫复合物和细胞碎片，并对感染性生物(包括细菌、病毒和原生动物寄生虫)迅速产生高效和严格调控的炎症和细胞溶解免疫反应（Dunkelberger, Jason R, and Wen-Chao Song. *Cell research* vol. 20,1 (2010): 34-50.）。补体激活导致蛋白水解级联反应，最终导致炎症细胞募集、吞噬和细胞裂解（Kjaer, Troels R et al. *Molecular immunology* vol. 56,4 (2013): 413-22.）。它还产生能够有效促进炎症反应的过敏毒素(C3a, C4a, C5a)，以及覆盖在病原体表面，介导吞噬作用的调理素(C3b和C4b)。级联反应的终点是在细胞膜上装配膜攻击复合物(MAC)，形成导致细胞裂解的孔（Dunkelberger, Jason R, and Wen-Chao Song. *Cell research* vol. 20,1 (2010): 34-50.）。

补体系统可通过三种途径激活：经典途径（CP）、替代途径（AP）和凝集素途径（LP）。经典途径起始于 C1q，当 C1q 识别到一些靶标分子（如免疫复合物或表面结合的正五聚蛋白）时，其构象发生变化，允许 C1q 与 C1r 和 C1s 相互作用，形成活化的 C1qr2s2（Carroll, M C. *Annual review of immunology* vol. 16 (1998): 545-68.）。酶活性位点在 C1s 上。随后，活化的 C1qr2s2 裂解 C4 以及其后的 C2，生成经典途径中的 C3 转化酶 C4b2a。C4b2a 能诱导蛋白水解活性，激活共同的终末通路（Sim, R B, and S A Tsiftoglou. *Biochemical Society transactions* vol. 32,Pt 1 (2004): 21-7.）。

凝集素途径可由循环的模式识别受体(PRRs)触发，其能识别微生物表面的碳水化合物，包括甘露糖结合凝集素(MBL)，胶原凝集素和纤维胶凝蛋白。纤维胶凝蛋白是具有纤维蛋白样结构域的 PRRs，例如 M-纤维胶凝蛋白（ficolin-1），L-ficolin（ficolin-2），和 H-ficolin（ficolin-3）。MBL 相关丝氨酸蛋白酶(MASP-1 和 MASP-2)在进化上与 C1r 和 C1s 相关，并且功能类似。MBL 与

MASPs 形成复合物，随后裂解 C4 和 C2，形成凝集素途径中的 C3 转化酶 C4b2a (Garred, Peter et al. *Immunological reviews* vol. 274,1 (2016): 74-97.)。

当 C3b 出现在激活物表面时可启动替代途径 (Lachmann, Peter J. *Immunobiology* vol. 223,8-9 (2018): 519-523.)。C3b 捕获 FB 后，结合 C3b 的 FB 可以被 FD 切割为 Ba 和 Bb。在血液中，MASP-3 可切割 pro-PD，持续为替代途径提供 PD，甚至在任何激活信号出现之前 (Oroszlán, Gábor et al. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* vol. 196,2 (2016): 857-65.; Dobó, József et al. *Scientific reports* vol. 6 31877. 18 Aug. 2016)。

C3b 和 Bb 形成替代途径中的 C3 转化酶 C3bBb，它能裂解更多的 C3，从而产生更多的 C3 转化酶复合物。这种正反馈机制能够放大由经典或替代途径起始的补体活化 (Harboe, M et al. *Clinical and experimental immunology* vol. 138,3 (2004): 439-46.)。替代途径也可以通过所谓的“慢速转运”机制自行启动 (Pangburn, M K et al. *The Journal of experimental medicine* vol. 154,3 (1981): 856-67.)。C3 在循环中缓慢水解，生成 C3 (H₂O) 类似于 C3b。C3(H₂O) 结合 FB 后，被 FD 切割。C3(H₂O)Bb 是一种液态 C3 转化酶，它可以在任何表面附近生成 C3b。在自身细胞表面，可通过不同的补体抑制剂保护其不受补体介导的损伤。在未受保护的表面 (如细菌表面)，沉积的 C3b 可启动替代途径中的放大环路，导致补体完全激活。

当沉积的 C3b 密度达到某一点时，C3b 与 C3 转化酶 (C4b2a 或 C3bBb) 形成 C5 转化酶 (C4b2aC3b 或 C3bBbC3b) (Mannes, Marco et al. *Blood* vol. 137,4 (2021): 443-455.; Roumenina, Lubka T. *Blood* vol. 137,4 (2021): 431-432.)。从这一点开始，三条激活途径进入到共同的终末通路 (TP)。C5 转化酶将 C5 裂解为 C5a 和 C5b，其中 C5a 是非常有效的过敏毒素，而 C5b 与 C6 和 C7 结合后形成 C5b67，暴露膜结合位点，与附近的细胞膜非特异性结合，并捕获 C8 和多个 C9 分子形成 C5b6789n 复合物，即攻膜复合物 (MAC)。插入细胞膜的 MAC 可形成穿膜的亲水性孔道，导致靶细胞的裂解和破坏 (Tegla, Cosmin A et al. *Immunologic research* vol. 51,1 (2011): 45-60.)。

补体系统是一种非常有效的细胞杀伤和引发炎症的机制。为了防止过度激活，补体系统受到不同抑制机制的严格控制。激活和抑制之间的微妙平衡是维持人体内炎症稳态所必需的。当这种平衡被任何原因破坏时，自我组织就会受到破坏，严重的疾病就会发生。有许多临床疾病涉及不受控制的 (或有时是不足的) 补体激活。通常，这些疾病的病因是复杂的，不必要的补体活化只是病理因素之一。然而，通过各种疾病模型获得的证据表明，预防或抑制病理性补体激活可能是一种很有前途的治疗方法 (Dobó, József et al. *Frontiers in immunology* vol. 9 1851.)。

补体系统不适当或不受控制的激活已在许多疾病中得到确认。其中一些主要是补体介导的罕见疾病，如阵发性夜间血红蛋白尿、C3 肾小球肾炎和非典型溶血性尿毒症综合征。补体还在各种多因素疾病中发挥作用，这些疾病影响着全世界数百万人，如缺血再灌注损伤 (心肌梗死、中风) (Hart, Melanie L et al. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* vol. 174,10 (2005): 6373-80.;)、年龄相关性黄斑变性 (Geerlings, Maartje J et al. *Molecular immunology* vol. 84 (2017): 65-76.) 和几种神经退行性疾病 (Hong, Soyoon et al. *Science (New York, N.Y.)* vol. 352,6286 (2016): 712-716.; Sekar, Aswin et al. *Nature* vol. 530,7589 (2016): 177-83.)。

最近,除了AP外,LP作为补体激活的触发因素,对IRI和AMD的发病也有着重要的作用(Hart, Melanie L et al. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* vol. 174,10 (2005): 6373-80.; Jordan, J E et al. *Circulation* vol. 104,12 (2001): 1413-8.; Rohrer, Bärbel et al. *Molecular immunology* vol. 48,6-7 (2011): e1-8.; Joseph, Kusumam et al. *The Journal of biological chemistry* vol. 288,18 (2013): 12753-65.)。在IRI和AMD中,补体激活的机制为:首先天然IgM与自身抗原结合并导致LP激活,随后通过AP扩大反应并造成组织/器官损伤(Joseph, Kusumam et al. *The Journal of biological chemistry* vol. 288,18 (2013): 12753-65.; Holers, V Michael et al. *Seminars in immunology* vol. 28,3 (2016): 260-7.)。明显的是,如果没有AP提供的扩大环,CP和LP将无法有效工作。此外,LP和AP都参与IgA肾病(Daha, Mohamed R, and Cees van Kooten. *Journal of nephrology* vol. 29,1 (2016): 1-4.)。另一项研究表明,AP和CP/LP途径在自身免疫性肾小球性肾炎中同时激活(Genest, Dominique S et al. *Kidney international reports* vol. 7,5 1027-1036. 14 Feb. 2022)。在这些疾病中,LP和AP的失调被认为起到重要的病理生理作用。

因此一种抑制终末通路或特异性靶向多条补体通路上游分子的药物或药物组合物成为新的研发方向。虽然靶向下游终末通路可能更有效地控制过度的补体激活,但也会失去重要的补体系统功能。这些措施包括对抗感染,连接先天免疫和适应性免疫反应,清除碎片,凋亡细胞等(Dobó, József et al. *Frontiers in immunology* vol. 9 1851. 8 Aug. 2018,)。因此靶向AP和/或LP信号通路的上游分子,即可以保持免疫系统的清除能力,维持一定程度的宿主对病原体的防御,又可以特异性的抑制补体通路。

目前,已有针对MASP3或MASP2的抗体报道,例如中国专利CN103687620B中披露了抗MASP2抗体OMS721(在本申请实施例部分作为对照抗体)及其应用;中国专利申请CN109715209A中披露了抗MASP3抗体OMS906(在本申请实施例部分作为对照抗体)及其应用。但尚未有靶向MASP3的单抗及同时靶向MASP3和MASP2的多特异性抗体(例如,双特异性抗体)药物上市,因此亟需开发靶向MASP3的单抗及同时靶向MASP3和MASP2的多特异性抗体药物。

本申请提及的所有出版物、专利、专利申请和已公开的专利申请中披露的内容,以引用方式全部并入本申请中。

申请概述

一方面,本申请提供一种分离的能够特异性地与MASP3结合的抗体或抗原结合片段。在一些实施例中,本申请提供了分离的、特异性结合MASP3的抗体或抗原结合片段,包含:重链可变区(V_H),所述V_H包含:重链互补决定区(HC-CDR)1,其包含GKWIE(SEQ ID NO:1);HC-CDR2,其包含EILPGSGSTDYNERFKD(SEQ ID NO:2);和HC-CDR3,其包含SEDL(SEQ ID NO:3);以及轻链可变区(V_L),所述V_L包含:轻链互补决定区(LC-CDR)1,其包含KSSQX₁LX₂NSX₃TRKX₄YLA(SEQ ID NO:9),其中X₁为N或S,X₂为F或L,X₃为R或V,

X₄为N或T；LC-CDR2，其包含 WASTRES (SEQ ID NO: 6)；和 LC-CDR3，其包含 KQSYX₁X₂X₃T (SEQ ID NO: 10)，其中 X₁为I或T，X₂为L或P，X₃为F或P。

在一些实施例中，本申请提供了分离的特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段，其包含：(i)V_H，所述 V_H包含：HC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 1，HC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 2，和 HC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 3；以及 V_L，所述 V_L包含：LC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 4，LC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 6，和 LC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 7；或(ii)V_H，所述 V_H包含：HC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 1，HC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 2，和 HC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 3；以及 V_L，所述 V_L包含：LC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 5，LC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 6，和 LC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 8。

在一些实施例中，提供一种分离的特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段包含：(i)V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 11 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 11 具有至少约 80% 序列同源性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 16 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 16 具有至少约 80% 序列同源性；(ii)V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 12 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 12 具有至少约 80% 序列同源性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 17 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 17 具有至少约 80% 序列同源性；(iii)V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 12 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 12 具有至少约 80% 序列同源性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 18 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 18 具有至少约 80% 序列同源性；(iv)V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 13 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 13 具有至少约 80% 序列同源性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 17 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 17 具有至少约 80% 序列同源性；(v)V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 13 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 13 具有至少约 80% 序列同源性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 18 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 18 具有至少约 80% 序列同源性；(vi)V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 14 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 14 具有至少约 80% 序列同源性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 17 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 17 具有至少约 80% 序列同源性；(vii)V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 14 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 14 具有至少约 80% 序列同源性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 18 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 18 具有至少约 80% 序列同源性；(viii)V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 11 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 11 具有至少约 80% 序列同源性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 19 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 19 具有至少约 80% 序列同源性；(ix)V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 13 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 13 具有至少约 80% 序列同源性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 20 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 20 具有至少约 80% 序列同源性；(x)V_H，其包含氨基酸序

列 SEQ ID NO: 15 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 15 具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 20 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 20 具有至少约 80% 序列同源性; (xi)V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 14 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 14 具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 20 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 20 具有至少约 80% 序列同源性; (xii)V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 12 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 12 具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 21 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 21 具有至少约 80% 序列同源性; (xiii)V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 12 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 12 具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 22 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 22 具有至少约 80% 序列同源性; (xiv)V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 13 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 13 具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 21 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 21 具有至少约 80% 序列同源性; (xv)V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 13 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 13 具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 22 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 22 具有至少约 80% 序列同源性; (xvi)V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 14 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 14 具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 21 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 21 具有至少约 80% 序列同源性; (xvii)V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 14 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 14 具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 22 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 22 具有至少约 80% 序列同源性。

在一些实施例中, 提供了分离的特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段, 其与上述任一种分离的抗体或抗原结合片段竞争与 MASP3 的特异性结合。在一些实施例中, 提供一种分离的特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段, 其与上述任一种分离的抗体或抗原结合片段特异性地结合相同的表位。

在一些实施例中, 如上所述任一种分离的特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段, 其包含 Fc 区。在一些实施例中, 所述分离的特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段是全长的 IgG 抗体。在一些实施例中, 所述分离的特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段是全长的 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 抗体。在一些实施例中, 所述分离的特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段是嵌合的、全人的或人源化的抗体。在一些实施例中, 所述分离的特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段, 其中所述抗原结合片段选自 Fab、Fab'、F(ab')₂、Fab'-SH、单链 Fv (scFv)、Fv 片段、dAb、Fd、纳米抗体 (nanobody)、双链抗体 (diabody) 和线性抗体。

在一些实施例中, 提供一种分离的核酸分子, 所述核酸分子编码如上所述任一种特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段。在一些实施例中, 提供一种载体, 所述载体包含如上所述任一种

核酸分子。在一些实施例中，提供一种宿主细胞，所述宿主细胞包含如上所述任一种特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、如上所述任一种核酸分子或如上所述任一种载体。在一些实施例中，提供一种制备特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段的方法，其包含：a) 在能有效表达特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段的条件下培养上述任一种宿主细胞；和 b) 从宿主细胞中获得所表达的抗体或抗原结合片段。

在一些实施例中，提供包含如上所述的任一种特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段的药物组合物、试剂盒以及生产制品。

在一些实施例中，提供一种治疗所需个体疾病或病症的方法，包括向所述个体施用有效量的如上所述的任一种特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、或包含其的药物组合物。在一些实施例中，提供如上所述的任一种特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段在制备用于治疗所需个体疾病或病症的药物组合物中的用途。在一些实施例中，提供如上所述的任一种特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、或包含其的药物组合物在制备用于治疗疾病或病症的药物中的用途。在一些实施例中，所述疾病或病症包括与补体失调相关的疾病或病症。在一些实施例中，所述疾病或病症包括缺血再灌注损伤，动脉粥样硬化，肾小球系膜增生性肾小球肾炎，膜性肾小球肾炎，膜增生性肾小球肾炎，急性感染后肾小球肾炎，冷球蛋白血症性肾小球肾炎，狼疮肾炎，系统性红斑狼疮(SLE)，亨诺赫-舍恩莱因紫癜肾炎，IgA 肾病，缺血性休克，溶血性贫血，自身免疫性血栓形成性血小板减少性紫癜 (TTP)，溶血性尿毒综合征 (HUS)，非典型溶血性尿毒综合征 (aHUS)，阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)，移植继发性 TMA，Upshaw-Schulman 综合征，关节炎，创伤性脑损伤，吸入性肺炎，视神经脊髓炎，多发性硬化症，肌萎缩性侧索硬化症(ALS)，慢性阻塞性肺病(COPD)，C3 肾小球病，移植排斥反应，移植物抗宿主病(GVHD)，脓毒症，系统性炎症反应综合征(SIRS)，急性呼吸窘迫综合征(ARDS)，ANCA 血管炎，抗磷脂综合征，重症肌无力，德戈斯病(Degos 病)，弥散性血管内凝血 (DIC)，血管发生依赖性癌症，年龄相关性黄斑变性，视网膜病，增生性糖尿病、视网膜病继发性玻璃体出血，新生血管性青光眼，角膜新生血管，早产儿视网膜病变以及冠状病毒感染引起的呼吸窘迫综合征或肺炎。

另一方面，本申请提供了特异性结合 MASP3 和特异性结合 MASP2 的多特异性抗体（例如，双特异性抗体），以及包含特异性结合 MASP3 和特异性结合 MASP2 的多特异性抗体（例如，双特异性抗体）的药物组合物。在另一些实施例中，本申请还提供使用上述多特异性抗体（例如，双特异性抗体）或其药物组合物治疗补体失调相关疾病的方法。在另一些实施例中，本申请还提供上述多特异性抗体（例如，双特异性抗体）或其药物组合物在制备用于治疗补体失调相关疾病的药物中的用途。

在一些实施例中，本申请提供了一种多特异性抗体，其包含特异性结合 MASP3 的第一抗原结合域，和特异性结合 MASP2 的第二抗原结合域，其中第一抗原结合域包含：V_H，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含 GKWIE (SEQ ID NO: 1)；HC-CDR2，其包含 EILPGSGSTDYNERFKD (SEQ ID NO: 2)；和 HC-CDR3，其包含 SEDL (SEQ ID NO: 3)；以及 V_L，所述 V_L 包含：LC-

CDR1, 其包含 KSSQX₁LX₂NSX₃TRKX₄YLA (SEQ ID NO: 9), 其中 X₁为 N 或 S, X₂为 F 或 L, X₃为 R 或 V, X₄为 N 或 T; LC-CDR2, 其包含 WASTRES (SEQ ID NO: 6); 和 LC-CDR3, 其包含 KQSYX₁X₂X₃T (SEQ ID NO: 10), 其中 X₁为 I 或 T, X₂为 L 或 P, X₃为 F 或 P。在一些实施例中, 所述第二抗原结合域包含: V_H, 所述 V_H包含: HC-CDR1, 其包含 SDYAWN (SEQ ID NO: 23); HC-CDR2, 其包含 YISYSGRTSYNPSLKS (SEQ ID NO: 24); 和 HC-CDR3, 其包含 HYGDY (SEQ ID NO: 25); 以及 V_L, 所述 V_L包含: LC-CDR1, 其包含 KASQNVGTNVA (SEQ ID NO: 26); LC-CDR2, 其包含 SASYRYS (SEQ ID NO: 27); 和 LC-CDR3, 其包含 HQYX₁X₂NPLT (SEQ ID NO: 33), 其中 X₁为 N、Q 或 S, X₂为 A、E 或 S。

在一些实施例中, 本申请提供了一种多特异性抗体, 其包含特异性结合 MASP3 的第一抗原结合域, 和特异性结合 MASP2 的第二抗原结合域, 其中第二抗原结合域包含: V_H, 所述 V_H包含: HC-CDR1, 其包含 SDYAWN (SEQ ID NO: 23); HC-CDR2, 其包含 YISYSGRTSYNPSLKS (SEQ ID NO: 24); 和 HC-CDR3, 其包含 HYGDY (SEQ ID NO: 25); 以及 V_L, 所述 V_L包含: LC-CDR1, 其包含 KASQNVGTNVA (SEQ ID NO: 26); LC-CDR2, 其包含 SASYRYS (SEQ ID NO: 27); 和 LC-CDR3, 其包含 HQYX₁X₂NPLT (SEQ ID NO: 33), 其中 X₁为 N、Q 或 S, X₂为 A、E 或 S。

在一些实施例中, 根据本申请所述的任一多特异性抗体, 其中所述第一抗原结合域包含: V_H, 所述 V_H包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 2, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 3; 以及 V_L, 所述 V_L包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 4, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 6, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 7。在一些实施例中, 所述第一抗原结合域包含: V_H, 所述 V_H包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 2, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 3; 以及 V_L, 所述 V_L包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 5, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 6, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 8。

在一些实施例中, 根据本申请所述的任一多特异性抗体, 其中所述第二抗原结合域包含: V_H, 所述 V_H包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 24, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 25; 以及 V_L, 所述 V_L包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 27, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 28。在一些实施例中, 所述第二抗原结合域包含: V_H, 所述 V_H包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 24, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 25; 以及 V_L, 所述 V_L包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 27, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 29。在一些实施例中, 所述第二抗原结合域包含: V_H, 所述 V_H包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23, HC-CDR2, 其包含氨基酸序

列 SEQ ID NO: 24, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 25; 以及 V_L , 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 27, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 30。在一些实施例中, 所述第二抗原结合域包含: V_H , 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 24, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 25; 以及 V_L , 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 27, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 31。在一些实施例中, 所述第二抗原结合域包含: V_H , 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 24, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 25; 以及 V_L , 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 27, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 32。

在一些实施例中, 根据本申请所述的任一多特异性抗体, 其中所述第一抗原结合域包含: V_H , 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 2, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 3; 以及 V_L , 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 5, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 6, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 8; 以及其中所述第二抗原结合域, 包含: V_H , 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 24, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 25; 以及 V_L , 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 27, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 29。

在一些实施例中, 根据本申请所述的任一多特异性抗体, 其中所述第一抗原结合域包含: (a) V_H , 其包含 SEQ ID NO: 13 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 13 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L , 其包含 SEQ ID NO: 17 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 17 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; (b) V_H , 其包含 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L , 其包含 SEQ ID NO: 17 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 17 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; (c) V_H , 其包含 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L , 其包含 SEQ ID NO: 20 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 20 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; (d) V_H , 其包含 SEQ ID NO: 12 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 12 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L , 其包含 SEQ ID NO: 21 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 21 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; (e) V_H , 其包含 SEQ ID NO: 13 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 13 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L , 其包含 SEQ ID NO: 21 所

示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 21 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性;或(f) V_H,其包含 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性;以及 V_L,其包含 SEQ ID NO: 22 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 22 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性。

在一些实施例中,根据本申请所述的任一多特异性抗体,其中所述第二抗原结合域包含:(a) V_H,其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性;以及 V_L,其包含 SEQ ID NO: 36 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 36 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性;(b) V_H,其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性;以及 V_L,其包含 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性;(c) V_H,其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性;以及 V_L,其包含 SEQ ID NO: 38 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 38 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性;(d) V_H,其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性;以及 V_L,其包含 SEQ ID NO: 39 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 39 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性;(e) V_H,其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性;以及 V_L,其包含 SEQ ID NO: 40 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 40 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性;或(f) V_H,其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性;以及 V_L,其包含 SEQ ID NO: 41 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 41 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性。

在一些实施例中,根据本申请所述的任一多特异性抗体,其中所述第一抗原结合域包含: V_H,其包含 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性;以及 V_L,其包含 SEQ ID NO: 20 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 20 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性;以及其中所述第二抗原结合域包含: V_H,其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性;以及 V_L,其包含 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性。在一些实施例中,根据本申请所述的任一多特异性抗体,其中所述第一抗原结合域包含: V_H,其包含 SEQ ID NO: 12 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 12 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性;以及 V_L,其包含 SEQ ID NO: 21 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 21 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性;以及其中所述第二抗原结合域包含: V_H,其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列

具有至少约 80%序列同源性；以及 V_L ，其包含 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性。在一些实施例中，根据本申请所述的任一多特异性抗体，其中所述第一抗原结合域包含： V_H ，其包含 SEQ ID NO: 13 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 13 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性；以及 V_L ，其包含 SEQ ID NO: 21 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 21 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性；以及其中所述第二抗原结合域包含： V_H ，其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性；以及 V_L ，其包含 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性。在一些实施例中，根据本申请所述的任一多特异性抗体，其中所述第一抗原结合域包含： V_H ，其包含 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性；以及 V_L ，其包含 SEQ ID NO: 22 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 22 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性；以及其中所述第二抗原结合域包含： V_H ，其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性；以及 V_L ，其包含 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性。

在一些实施例中，本申请所述的多特异性抗体包含 Fc。在另一些实施例中，本申请所述的 Fc 选自 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgM、IgE 或 IgD 的 Fc。在一些实施例中，所述 Fc 包含 Fc 变体。在一些实施例中，所述 Fc 是糖基化的。在一些实施例中，所述 Fc 是去糖基化的。在一些实施例中，所述 Fc 是岩藻糖基化减少的或是无岩藻糖基化。在一些实施例中，所述 Fc 变体包括在位点 297 上的取代。在一些实施例中，位点 297 上的取代是 297Q。在一些实施例中，所述可变的 Fc 区包括在位点 239、282、289、297、312、324、330、335、337、339、356、359、361、383、384、398、400、440、422 和 442 中的一个或多个位点上的取代，根据 EU 索引编号。

在一些实施例中，所述多特异性抗体（例如，双特异性抗体）的结构选自 DVD-Ig、Bs4Ab、Hetero H、CrossMab、CrossMab2+1、IgG-(scFv)₂ 或 scFv-Fab IgG 等结构形式。

在一些实施例中，所述多特异性抗体（例如，双特异性抗体）具有 DVD-Ig 结构。在一些实施例中，所述多特异性抗体包含四条多肽链：其中，

两条多肽链从 N 端至 C 端均包含 V_{H1} -L- V_{H2} - C_{H1} 结构，其中 V_{H1} 是特异性结合 MASP3 的重链可变区； V_{H2} 是特异性结合 MASP2 的重链可变区；L 是连接肽； C_{H1} 是重链恒定区 C_{H1} 结构域；其中所述多肽链进一步包含 Fc，该 Fc 包含 C_{H2} 和 C_{H3} 结构域；

另外两条多肽链均包含 V_{L1} -L- V_{L2} - C_L 结构，其中 V_{L1} 是特异性结合 MASP3 的轻链可变区； V_{L2} 是特异性结合 MASP2 的轻链可变区；L 是连接肽； C_L 是轻链恒定区；

其中， V_{H1} 和 V_{L1} 组成可特异性结合 MASP3 的抗原结合域（Fv）， V_{H2} - C_{H1} 和 V_{L2} - C_L 组成可特异性结合 MASP2 的抗原结合域（Fab）。

在另一些实施例中，所述的多特异性抗体包含四条多肽链：其中，

两条多肽链均包含 V_{H1} -L- V_{H2} - C_{H1} 结构，其中 V_{H1} 是特异性结合 MASP2 的重链可变区； V_{H2} 是特异性结合 MASP3 的重链可变区；L 是连接肽； C_{H1} 是重链恒定区 C_{H1} 结构域；其中所述多肽链进一步包含 Fc，该 Fc 包含 C_{H2} 和 C_{H3} 结构域；

另外两条多肽链均包含 V_{L1} -L- V_{L2} - C_L 结构，其中 V_{L1} 是特异性结合 MASP2 的轻链可变区； V_{L2} 是特异性结合 MASP3 的轻链可变区；L 是连接肽； C_L 是轻链恒定区；

其中， V_{H1} 和 V_{L1} 组成可特异性结合 MASP2 的抗原结合域（Fv）， V_{H2} - C_{H1} 和 V_{L2} - C_L 组成可特异性结合 MASP3 的抗原结合域（Fab）。

在另一些实施例中，本申请所述的多特异性抗体（例如，双特异性抗体）具有 Bs4Ab 结构。在一些实施例中，所述多特异性抗体包含四条多肽链：其中，

两条多肽链从 N 端到 C 端包含 V_{H1} - C_{H1} -L1- V_{H2} -L3- V_{L2} 结构或 V_{H1} - C_{H1} -L1- V_{L2} -L3- V_{H2} 结构，其中 V_{H1} 是特异性结合 MASP3 的重链可变区； V_{H2} 是特异性结合 MASP2 的重链可变区， V_{L2} 是特异性结合 MASP2 的轻链可变区；L1 和 L3 是连接肽； C_{H1} 是重链恒定区 C_{H1} 结构域；其中所述多肽链进一步包含 Fc，该 Fc 包含 C_{H2} 和 C_{H3} 结构域；和

另外两条多肽链从 N 端到 C 端包含 V_{L1} - C_L 结构，其中 V_{L1} 是特异性结合 MASP3 的轻链可变区， C_L 是轻链恒定区。

其中， V_{H1} - C_{H1} 和 V_{L1} - C_L 组成特异性结合 MASP3 的抗原结合域（Fab）， V_{H2} -L3- V_{L2} 或 V_{L2} -L3- V_{H2} 组成特异性结合 MASP2 的抗原结合域（scFv）。

在一些实施例中，所述多特异性抗体包含四条多肽链：其中，

两条多肽链从 N 端到 C 端包含 V_{H1} - C_{H1} -L1- V_{H2} -L3- V_{L2} 结构或 V_{H1} - C_{H1} -L1- V_{L2} -L3- V_{H2} 结构，其中 V_{H1} 是特异性结合 MASP2 的重链可变区； V_{H2} 是特异性结合 MASP3 的重链可变区， V_{L2} 是特异性结合 MASP3 的轻链可变区；L1 和 L3 是连接肽； C_{H1} 是重链恒定区 C_{H1} 结构域；其中所述多肽链进一步包含 Fc，该 Fc 包含 C_{H2} 和 C_{H3} 结构域；和

另外两条多肽链从 N 端到 C 端包含 V_{L1} - C_L 结构，其中 V_{L1} 是特异性结合 MASP2 的轻链可变区， C_L 是轻链恒定区。

其中， V_{H1} - C_{H1} 和 V_{L1} - C_L 组成特异性结合 MASP2 的抗原结合域（Fab）， V_{H2} -L3- V_{L2} 或 V_{L2} -L3- V_{H2} 组成特异性结合 MASP3 的抗原结合域（scFv）。

在一些实施例中，本申请所述的多特异性抗体（例如，双特异性抗体）具有 IgG-(scFv)₂ 结构。在一些实施例中，所述多特异性抗体包含四条多肽链：其中，

两条多肽链从 N 端到 C 端包含 V_{H1} - C_{H1} - C_{H2} - C_{H3} -L- V_{H2} -L3- V_{L2} 结构，其中 V_{H1} 是特异性结合 MASP3 的重链可变区； V_{H2} 是特异性结合 MASP2 的重链可变区； V_{L2} 是特异性结合 MASP2 的轻链可变区；L 和 L3 是连接肽； C_{H1} 是重链恒定区 C_{H1} 结构域； C_{H2} 是重链恒定区 C_{H2} 结构域； C_{H3} 是重链恒定区 C_{H3} 结构域；和

另外两条多肽链从 N 端到 C 端包含 V_{L1}-C_L 结构，其中 V_{L1} 是特异性结合 MASP3 的轻链可变区，C_L 是轻链恒定区。

其中，V_{H1}-C_{H1} 和 V_{L1}-C_L 组成特异性结合 MASP3 的抗原结合域（Fab）；V_{H2}-L3-V_{L2} 组成特异性结合 MASP2 的抗原结合域（scFv）。

在一些实施例中，所述多特异性抗体包含四条多肽链：其中，

两条多肽链从 N 端到 C 端包含 V_{H1}-C_{H1}-C_{H2}-C_{H3}-L-V_{H2}-L3-V_{L2} 结构，其中 V_{H1} 是特异性结合 MASP2 的重链可变区；V_{H2} 是特异性结合 MASP3 的重链可变区；V_{L2} 是特异性结合 MASP3 的轻链可变区；L 和 L3 是连接肽；C_{H1} 是重链恒定区 C_{H1} 结构域；C_{H2} 是重链恒定区 C_{H2} 结构域；C_{H3} 是重链恒定区 C_{H3} 结构域；和

另外两条多肽链从 N 端到 C 端包含 V_{L1}-C_L 结构，其中 V_{L1} 是特异性结合 MASP2 的轻链可变区，C_L 是轻链恒定区。

其中，V_{H1}-C_{H1} 和 V_{L1}-C_L 组成特异性结合 MASP2 的抗原结合域（Fab）；V_{H2}-L3-V_{L2} 组成特异性结合 MASP3 的抗原结合域（scFv）。

在一些实施例中，本申请所述的多特异性抗体（例如，双特异性抗体）具有 scFv-Fab IgG 结构。在一些实施例中，所述多特异性抗体包含三条多肽链：其中

一条多肽链从 N 端到 C 端包含 V_{H1}-C_{H1} 结构，其中 V_{H1} 是特异性结合 MASP3 的重链可变区；C_{H1} 是重链恒定区 C_{H1} 结构域；其中所述多肽链进一步包含 Fc，该 Fc 包含 C_{H2} 和 C_{H3} 结构域；和

一条多肽链从 N 端到 C 端包含 V_{L1}-C_L，其中 V_{L1} 是特异性结合 MASP3 的轻链可变区，C_L 是轻链恒定区；和

一条多肽链从 N 端到 C 端包含 V_{H2}-L3-V_{L2}，其中 V_{H2} 是特异性结合 MASP2 的重链可变区；V_{L2} 是特异性结合 MASP2 的轻链可变区；L3 是连接肽；其中所述多肽链进一步包含 Fc，该 Fc 包含 C_{H2} 和 C_{H3} 结构域。

其中，V_{H1}-C_{H1} 和 V_{L1}-C_L 组成特异性结合 MASP3 的抗原结合域（Fab）；V_{H2}-L3-V_{L2} 组成特异性结合 MASP2 的抗原结合域（scFv）。

在一些实施例中，所述多特异性抗体包含三条多肽链：其中

一条多肽链从 N 端到 C 端包含 V_{H1}-C_{H1} 结构，其中 V_{H1} 是特异性结合 MASP2 的重链可变区；C_{H1} 是重链恒定区 C_{H1} 结构域；其中所述多肽链进一步包含 Fc，该 Fc 包含 C_{H2} 和 C_{H3} 结构域；和

一条多肽链从 N 端到 C 端包含 V_{L1}-C_L，其中 V_{L1} 是特异性结合 MASP2 的轻链可变区，C_L 是轻链恒定区；和

一条多肽链从 N 端到 C 端包含 V_{H2}-L3-V_{L2}，其中 V_{H2} 是特异性结合 MASP3 的重链可变区；V_{L2} 是特异性结合 MASP3 的轻链可变区；L3 是连接肽；其中所述多肽链进一步包含 Fc，该 Fc 包含 C_{H2} 和 C_{H3} 结构域。

其中，V_{H1}-C_{H1} 和 V_{L1}-C_L 组成特异性结合 MASP2 的抗原结合域（Fab）；V_{H2}-L3-V_{L2} 组成特异性结合 MASP3 的抗原结合域（scFv）。

在一些实施例中，本申请所述的多特异性抗体（例如，双特异性抗体）具有 Hetero H, CrossMab 2+1 结构。在一些实施例中，所述多特异性抗体包含五条多肽链：其中，

一条多肽链从 N 端到 C 端包含 V_{H1} - C_{H1} 结构，其中 V_{H1} 是特异性结合 MASP3 的重链可变区， C_{H1} 是重链恒定区 C_{H1} 结构域，其中所述多肽链进一步包含 Fc，该 Fc 包含 C_{H2} 和 C_{H3} 结构域；和

两条多肽链从 N 端到 C 端包含 V_{L1} - C_L ，其中 V_{L1} 是特异性结合 MASP3 的轻链可变区， C_L 是轻链恒定区；和

一条多肽链从 N 端到 C 端包含 V_{H1} - C_{H1} - V_{H2} - C_L ，其中 V_{H1} 是特异性结合 MASP3 的重链可变区， C_{H1} 是重链恒定区 C_{H1} 结构域， V_{H2} 是特异性结合 MASP2 的重链可变区， C_L 是轻链恒定区，其中所述多肽链进一步包含 Fc，该 Fc 包含 C_{H2} 和 C_{H3} 结构域；和

一条多肽链从 N 端到 C 端包含 V_{L2} - C_{H1} ，其中 V_{L2} 是特异性结合 MASP2 的第一个轻链可变区， C_{H1} 是重链恒定区 C_{H1} 结构域。

其中， V_{H1} - C_{H1} 和 V_{L1} - C_L 组成 2 价特异性结合 MASP3 的抗原结合域（Fab）， V_{H2} - C_L 和 V_{L2} - C_{H1} 组成特异性结合 MASP2 的抗原结合域（Fab）。

在一些实施例中，所述多特异性抗体包含五条多肽链：其中，

一条多肽链从 N 端到 C 端包含 V_{H1} - C_{H1} 结构，其中 V_{H1} 是特异性结合 MASP2 的重链可变区； C_{H1} 是重链恒定区 C_{H1} 结构域；其中所述多肽链进一步包含 Fc，该 Fc 包含 C_{H2} 和 C_{H3} 结构域；和

两条多肽链从 N 端到 C 端包含 V_{L1} - C_L ，其中 V_{L1} 是特异性结合 MASP2 的轻链可变区， C_L 是轻链恒定区；和

一条多肽链从 N 端到 C 端包含 V_{H1} - C_{H1} - V_{H2} - C_L ，其中 V_{H1} 是特异性结合 MASP2 的重链可变区， C_{H1} 是重链恒定区 C_{H1} 结构域， V_{H2} 是特异性结合 MASP3 的重链可变区； C_L 是轻链恒定区；其中所述多肽链进一步包含 Fc，该 Fc 包含 C_{H2} 和 C_{H3} 结构域；和

一条多肽链从 N 端到 C 端包含 V_{L2} - C_{H1} ，其中 V_{L2} 是特异性结合 MASP3 的第一个轻链可变区， C_{H1} 是重链恒定区 C_{H1} 结构域。

其中， V_{H1} - C_{H1} 和 V_{L1} - C_L 组成 2 价特异性结合 MASP2 的抗原结合域（Fab）， V_{H2} - C_L 和 V_{L2} - C_{H1} 组成 1 价特异性结合 MASP3 的抗原结合域（Fab）。

在一些实施例中，所述多特异性抗体包含五条多肽链：其中，

一条多肽链从 N 端到 C 端包含 V_{H1} - mC_{H1} 结构，其中 V_{H1} 是特异性结合 MASP3 的重链可变区， mC_{H1} 是包含特定位置处引入具有相反电荷的带电荷氨基酸（例如在 C_{H1} 结构域位置 148 处的氨基酸用谷氨酸(E)、以及位置 214 处的氨基酸用谷氨酸(E)分别独立替代(编号方式依照 Kabat)（参见专利文献 CN106661120B））的重链恒定区 C_{H1} 结构域，其中所述多肽链进一步包含 Fc，该 Fc 包含 C_{H2} 和 C_{H3} 结构域；和

两条多肽链从 N 端到 C 端包含 V_{L1} - mC_L ，其中 V_{L1} 是特异性结合 MASP3 的轻链可变区， mC_L 是包含特定位置处引入具有相反电荷的带电荷氨基酸（例如在 C_L 结构域位置 128 处的氨基酸用精

氨酸(R)，以及位置 129 处的氨基酸用赖氨酸(K)分别独立替代(编号方式依照 Kabat) (参见专利文献 CN106661120B)) 的轻链恒定区；和

一条多肽链从 N 端到 C 端包含 V_{H1} - mC_{H1} - V_{H2} - C_L ，其中 V_{H1} 是特异性结合 MASP3 的重链可变区， mC_{H1} 是包含特定位置处引入具有相反电荷的带电荷氨基酸 (例如在 C_{H1} 结构域位置 148 处的氨基酸用谷氨酸(E)、以及位置 214 处的氨基酸用谷氨酸(E)分别独立替代(编号方式依照 Kabat) (参见专利文献 CN106661120B)) 的重链恒定区 C_{H1} 结构域， V_{H2} 是特异性结合 MASP2 的重链可变区， C_L 是轻链恒定区，其中所述多肽链进一步包含 Fc，该 Fc 包含 C_{H2} 和 C_{H3} 结构域；和

一条多肽链从 N 端到 C 端包含 V_{L2} - C_{H1} ，其中 V_{L2} 是特异性结合 MASP2 的第一个轻链可变区， C_{H1} 是重链恒定区 C_{H1} 结构域。

其中， V_{H1} - mC_{H1} 和 V_{L1} - mC_L 组成 2 价特异性结合 MASP3 的抗原结合域 (Fab)， V_{H2} - C_L 和 V_{L2} - C_{H1} 组成 1 价特异性结合 MASP2 的抗原结合域 (Fab)。

在一些实施例中，所述多特异性抗体包含五条多肽链：其中，

一条多肽链从 N 端到 C 端包含 V_{H1} - mC_{H1} 结构，其中 V_{H1} 是特异性结合 MASP2 的重链可变区； mC_{H1} 是包含特定位置处引入具有相反电荷的带电荷氨基酸 (例如在 C_{H1} 结构域位置 148 处的氨基酸用谷氨酸(E)、以及位置 214 处的氨基酸用谷氨酸(E)分别独立替代(编号方式依照 Kabat) (参见专利文献 CN106661120B)) 的重链恒定区 C_{H1} 结构域；其中所述多肽链进一步包含 Fc，该 Fc 包含 C_{H2} 和 C_{H3} 结构域；和

两条多肽链从 N 端到 C 端包含 V_{L1} - mC_L ，其中 V_{L1} 是特异性结合 MASP2 的轻链可变区， mC_L 是包含特定位置处引入具有相反电荷的带电荷氨基酸 (例如在 C_L 结构域位置 128 处的氨基酸用精氨酸(R)，以及位置 129 处的氨基酸用赖氨酸(K)分别独立替代(编号方式依照 Kabat) (参见专利文献 CN106661120B)) 的轻链恒定区；和

一条多肽链从 N 端到 C 端包含 V_{H1} - mC_{H1} - V_{H2} - C_L ，其中 V_{H1} 是特异性结合 MASP2 的重链可变区， mC_{H1} 是包含特定位置处引入具有相反电荷的带电荷氨基酸 (例如在 C_{H1} 结构域位置 148 处的氨基酸用谷氨酸(E)、以及位置 214 处的氨基酸用谷氨酸(E)分别独立替代(编号方式依照 Kabat) (参见专利文献 CN106661120B)) 的重链恒定区 C_{H1} 结构域， V_{H2} 是特异性结合 MASP3 的重链可变区； C_L 是轻链恒定区；其中所述多肽链进一步包含 Fc，该 Fc 包含 C_{H2} 和 C_{H3} 结构域；和

一条多肽链从 N 端到 C 端包含 V_{L2} - C_{H1} ，其中 V_{L2} 是特异性结合 MASP3 的第一个轻链可变区， C_{H1} 是重链恒定区 C_{H1} 结构域。

其中， V_{H1} - mC_{H1} 和 V_{L1} - mC_L 组成 2 价特异性结合 MASP2 的抗原结合域 (Fab)， V_{H2} - C_L 和 V_{L2} - C_{H1} 组成 1 价特异性结合 MASP3 的抗原结合域 (Fab)。

在一些实施例中，所述多特异性抗体具有 Hetero H, CrossMab 结构。在一些实施例中，所述多特异性抗体包含四条多肽链：其中，

一条多肽链从 N 端到 C 端包含 V_{H1} - C_{H1} 结构，其中 V_{H1} 是特异性结合 MASP3 的重链可变区； C_{H1} 是重链恒定区 C_{H1} 结构域，其中所述多肽链进一步包含 Fc，该 Fc 包含 C_{H2} 和 C_{H3} 结构域；和

一条多肽链从 N 端到 C 端包含 V_{L1} - C_L ，其中 V_{L1} 是特异性结合 MASP3 的轻链可变区， C_L 是轻链恒定区；和

一条多肽链从 N 端到 C 端包含 V_{H2} - C_L ，其中 V_{H2} 是特异性结合 MASP2 的重链可变区， C_L 是轻链恒定区，其中所述多肽链进一步包含 Fc，该 Fc 包含 C_{H2} 和 C_{H3} 结构域；和

一条多肽链从 N 端到 C 端包含 V_{L2} - C_{H1} ，其中 V_{L2} 是特异性结合 MASP2 的轻链可变区， C_{H1} 是重链恒定区 C_{H1} 结构域。

其中， V_{H1} - C_{H1} 和 V_{L1} - C_L 组成特异性结合 MASP3 的抗原结合域 (Fab)， V_{H2} - C_L 和 V_{L2} - C_{H1} 组成特异性结合 MASP2 的抗原结合域 (Fab)。

在一些实施例中，所述多特异性抗体包含四条多肽链：其中，

一条多肽链从 N 端到 C 端包含 V_{H1} - C_{H1} 结构，其中 V_{H1} 是特异性结合 MASP2 的重链可变区； C_{H1} 是重链恒定区 C_{H1} 结构域，其中所述多肽链进一步包含 Fc，该 Fc 包含 C_{H2} 和 C_{H3} 结构域；和

一条多肽链从 N 端到 C 端包含 V_{L1} - C_L ，其中 V_{L1} 是特异性结合 MASP2 的轻链可变区， C_L 是轻链恒定区；和

一条多肽链从 N 端到 C 端包含 V_{H2} - C_L ，其中 V_{H2} 是特异性结合 MASP3 的重链可变区， C_L 是轻链恒定区，其中所述多肽链进一步包含 Fc，该 Fc 包含 C_{H2} 和 C_{H3} 结构域；和

一条多肽链从 N 端到 C 端包含 V_{L2} - C_{H1} ，其中 V_{L2} 是特异性结合 MASP3 的轻链可变区， C_{H1} 是重链恒定区 C_{H1} 结构域。

其中， V_{H1} - C_{H1} 和 V_{L1} - C_L 组成特异性结合 MASP2 的抗原结合域 (Fab)， V_{H2} - C_L 和 V_{L2} - C_{H1} 组成特异性结合 MASP3 的抗原结合域 (Fab)。

在一些实施例中，本申请所述的多特异性抗体包含：(a) 氨基酸序列 SEQ ID NO: 53 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 53 具有至少约 80% 序列同一性；和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 54 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 54 具有至少约 80% 序列同一性；和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 51 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 51 具有至少约 80% 序列同一性；和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 具有至少约 80% 序列同一性；(b) 氨基酸序列 SEQ ID NO: 55 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 55 具有至少约 80% 序列同一性；和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 56 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 56 具有至少约 80% 序列同一性；和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 51 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 51 具有至少约 80% 序列同一性；和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 具有至少约 80% 序列同一性；(c) 氨基酸序列 SEQ ID NO: 57 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 57 具有至少约 80% 序列同一性；和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 56 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 56 具有至少约 80% 序列同一性；和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 51 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 51 具有至少约 80% 序列同一性；和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 具有至少约 80% 序列同一性；或(d) 氨基酸序列 SEQ ID NO: 53 或其变

体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 53 具有至少约 80% 序列同一性; 和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 58 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 58 具有至少约 80% 序列同一性; 和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 51 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 51 具有至少约 80% 序列同一性; 和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 具有至少约 80% 序列同一性。

在一些实施例中, 本申请所述的多特异性抗体包含: (a) 氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 具有至少约 80% 序列同一性; 和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 59 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 59 具有至少约 80% 序列同一性; 和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 54 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 54 具有至少约 80% 序列同一性; 和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 60 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 60 具有至少约 80% 序列同一性; (b) 氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 具有至少约 80% 序列同一性; 和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 59 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 59 具有至少约 80% 序列同一性; 和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 56 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 56 具有至少约 80% 序列同一性; 和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 61 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 61 具有至少约 80% 序列同一性; (c) 氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 具有至少约 80% 序列同一性; 和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 59 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 59 具有至少约 80% 序列同一性; 和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 56 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 56 具有至少约 80% 序列同一性; 和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 62 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 62 具有至少约 80% 序列同一性; 或(d) 氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 具有至少约 80% 序列同一性; 和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 59 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 59 具有至少约 80% 序列同一性; 和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 58 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 58 具有至少约 80% 序列同一性; 和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 60 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 60 具有至少约 80% 序列同一性。

在一些实施例中, 提供一种治疗所需个体疾病或病症的方法, 包括向所述个体施用有效量的如上所述的任一种多特异性抗体 (例如, 双特异性抗体) 或包含其的药物组合物。在一些实施例中, 提供如上所述的任一种多特异性抗体 (例如, 双特异性抗体) 在制备用于治疗所需个体疾病或病症的药物组合物中的用途。在一些实施例中, 提供如上所述的任一种多特异性抗体 (例如, 双特异性抗体) 或包含其的药物组合物在制备用于治疗疾病或病症的药物中的用途。在一些实施例中, 所述疾病或病症与补体失调相关, 包括自身免疫性疾病、移植相关疾病、炎症性疾病、血液病、凝血性疾病、血管发生依赖性相关疾病和/或病毒感染性疾病或病症。在一些实施例中, 所述疾病或病症包括缺血再灌注损伤, 动脉粥样硬化, 肾小球系膜增生性肾小球肾炎, 膜性肾小球肾炎, 膜增生性肾小球肾炎, 急性感染后肾小球肾炎, 冷球蛋白血症性肾小球肾炎, 狼疮肾炎, 系统性

红斑狼疮(SLE)，亨诺赫-舍恩莱因紫癜肾炎，IgA 肾病，缺血性休克，溶血性贫血，自身免疫性血栓形成性血小板减少性紫癜(TTP)，溶血性尿毒综合征(HUS)，非典型溶血性尿毒综合征(aHUS)，阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)，移植继发性 TMA，Upshaw-Schulman 综合征，关节炎，创伤性脑损伤，吸入性肺炎，视神经脊髓炎，多发性硬化症，肌萎缩性侧索硬化症(ALS)，慢性阻塞性肺病(COPD)，C3 肾小球病，移植排斥反应，移植物抗宿主病(GVHD)，脓毒症，系统性炎症反应综合征(SIRS)，急性呼吸窘迫综合征(ARDS)，ANCA 血管炎，抗磷脂综合征，重症肌无力，德戈斯病(Degos 病)，弥散性血管内凝血(DIC)，血管发生依赖性癌症，年龄相关性黄斑变性，视网膜病，增生性糖尿病、视网膜病继发性玻璃体出血，新生血管性青光眼，角膜新生血管，早产儿视网膜病变以及冠状病毒感染引起的呼吸窘迫综合征或肺炎。

在一些实施例中，本申请提供了一种分离的核酸分子，其编码如上所述的任一多特异性抗体（例如，双特异性抗体）。在一些实施例中，提供了一种载体，其包含如上所述的任一核酸分子。在一些实施例中，提供了一种宿主细胞，其包含如上所述的任一多特异性抗体（例如，双特异性抗体）、任一核酸分子或任一载体。在一些实施例中，提供了一种制备特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体的方法（例如，双特异性抗体），包括：a) 在有效表达特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体（例如，双特异性抗体）的条件下培养如上所述的任一宿主细胞；并且 b) 在宿主细胞中获得所表达的多特异性抗体（例如，双特异性抗体）。

还提供了包含如上所述的任一种多特异性抗体（例如，双特异性抗体）、核酸分子、载体、或宿主细胞的药物组合物、试剂盒和制品。

一方面，本申请提供了一种药物组合物，包括：(i) 特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段，和 (ii) 特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段。

一方面，本申请提供了一种在有需要的个体中治疗和/或预防疾病或病症的方法，包括向个体施用有效量的 (i) 特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段和 (ii) 特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段，或包含所述特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段，和特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段的药物组合物。

另一方面，本申请提供了特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段和特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段在制备用于治疗所需个体疾病或病症的药物组合物中的用途。另一方面，本申请提供了特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段和特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或包含特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段和特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段的药物组合物在制备用于治疗疾病或病症的药物中的用途。

在一些实施例中，在本申请所述的药物组合物、方法或用途中，所述特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段包含：(a) V_H，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含 GKWIE (SEQ ID NO: 1)；HC-CDR2，其包含 EILPGSGSTDYNERFKD (SEQ ID NO: 2)；和 HC-CDR3，其包含 SEDL (SEQ ID NO: 3)；以及 V_L，所述 V_L 包含：LC-CDR1，其包含 KSSQX₁LX₂NSX₃TRKX₄YLA (SEQ ID NO: 9)，其中 X₁ 为 N 或 S，X₂ 为 F 或 L，X₃ 为 R 或 V，X₄ 为 N 或 T；LC-CDR2，其

NO: 25; 以及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 27, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 32。

在一些实施例中, 在本申请所述的药物组合物、方法或用途中, 所述特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段包含: (i)V_H, 其包含 SEQ ID NO: 13 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 13 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含 SEQ ID NO: 17 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 17 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; (ii)V_H, 其包含 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含 SEQ ID NO: 17 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 17 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; (iii)V_H, 其包含 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含 SEQ ID NO: 20 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 20 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; (iv)V_H, 其包含 SEQ ID NO: 12 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 12 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含 SEQ ID NO: 21 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 21 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; (v)V_H, 其包含 SEQ ID NO: 13 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 13 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含 SEQ ID NO: 21 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 21 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 或 (vi)V_H, 其包含 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含 SEQ ID NO: 22 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 22 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性。

在一些实施例中, 在本申请所述的药物组合物、方法或用途中, 所述特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段包含: (i)V_H, 其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含 SEQ ID NO: 36 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 36 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; (ii)V_H, 其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; (iii)V_H, 其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含 SEQ ID NO: 38 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 38 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; (iv)V_H, 其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含 SEQ ID NO: 39 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 39 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; (v)V_H, 其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列

或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含 SEQ ID NO: 40 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 40 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 或(vi)V_H, 其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含 SEQ ID NO: 41 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 41 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性。

在一些实施例中, 在本申请所述的药物组合物、方法或用途中, 所述特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段包含: V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 2, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 3; 以及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 5, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 6, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 8; 以及其中特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段包含: V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 24, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 25; 以及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 27, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 29。

在一些实施例中, 在本申请所述的药物组合物、方法或用途中, 所述特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段包含: V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 14 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 14 具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 20 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 20 具有至少约 80% 序列同源性; 以及其中特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段包含: V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 34 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 34 具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 37 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 37 具有至少约 80% 序列同源性。

在一些实施例中, 在本申请所述的药物组合物、方法或用途中, 所述特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段包含: V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 12 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 12 具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 21 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 21 具有至少约 80% 序列同源性; 以及其中特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段包含: V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 34 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 34 具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 37 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 37 具有至少约 80% 序列同源性。

在一些实施例中, 在本申请所述的药物组合物、方法或用途中, 所述特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段包含: V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 13 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 13 具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 21 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 21 具有至少约 80% 序列同源性; 以及其中特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段包含: V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 34 或其变体, 所述变体

与氨基酸序列 SEQ ID NO: 34 具有至少约 80% 序列同源性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 37 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 37 具有至少约 80% 序列同源性。

在一些实施例中，在本申请所述的药物组合物、方法或用途中，所述特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 14 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 14 具有至少约 80% 序列同源性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 22 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 22 具有至少约 80% 序列同源性；以及其中特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 34 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 34 具有至少约 80% 序列同源性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 37 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 37 具有至少约 80% 序列同源性。

在一些实施例中，在本申请所述的方法或用途中，特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段和特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段是同时施用的。在另一些实施例中，特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段和特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段是顺序施用的。

在一些实施例中，在本申请所述的药物组合物、方法或用途中，所述特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段和特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段的摩尔比约为 5:1、4:1、3:1、2:1、1:1、1:2、1:3、1:4 或 1:5。在一些实施例中，所述特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段和特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段的摩尔比约为 2:1 或 1:1。

一方面，本申请提供了在有需要的个体中治疗和/或预防疾病或病症的方法，包括向个体施用有效量的本申请所述的任一抗体或抗原结合片段和/或多特异性抗体和/或任一药物组合物。

在一些实施例中，根据本申请所述的任一方法，所述疾病或病症包含由补体失调引起的一种或多种症状。在一些实施例中，所述疾病或病症包括自身免疫性疾病、移植相关疾病、炎症性疾病、血液病、凝血性疾病、血管发生依赖性疾病和/或病毒感染性疾病或病症。在一些实施例中，所述的疾病或病症选自例如，缺血再灌注损伤，动脉粥样硬化，肾小球系膜增生性肾小球肾炎，膜性肾小球肾炎，膜增生性肾小球肾炎，急性感染后肾小球肾炎，冷球蛋白血症性肾小球肾炎，狼疮肾炎，系统性红斑狼疮(SLE)，亨诺赫-舍恩莱因紫癜肾炎，IgA 肾病，缺血性休克，溶血性贫血，自身免疫性血栓形成性血小板减少性紫癜 (TTP)，溶血性尿毒综合征 (HUS)，非典型溶血性尿毒综合征(aHUS)，阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)，移植继发性 TMA，Upshaw-Schulman 综合征，关节炎，创伤性脑损伤，吸入性肺炎，视神经脊髓炎，多发性硬化症，肌萎缩性侧索硬化症(ALS)，慢性阻塞性肺病(COPD)，C3 肾小球病，移植排斥反应，移植抗宿主病(GVHD)，脓毒症，系统性炎症反应综合征(SIRS)，急性呼吸窘迫综合征(ARDS)，ANCA 血管炎，抗磷脂综合征，重症肌无力，德戈斯病(Degos 病)，弥散性血管内凝血 (DIC)，血管发生依赖性癌症，年龄相关性黄斑变性，视网膜病，增生性糖尿病、视网膜病继发性玻璃体出血，新生血管性青光眼，角膜新生血管，早产儿视网膜病变以及冠状病毒感染引起的呼吸窘迫综合征或肺炎。

附图说明

图 1A-1C 所示结果为 M3-K1 和 M3-K2 人源化抗体在补体替代途径介导的溶血实验中的抑制活性。人源化抗体 M3-K1-1~M3-K1-6 (图 1A)、M3-K2-2、M3-K2-3、M3-K2-5 (图 1B)、M3-K2-6~M3-K2-11 (图 1C) 均能够抑制补体替代途径介导的溶血活性。

图 2A 所示为 DVD-Ig (Dual-variable domain-Ig) 多特异性抗体结构示意图；图 2B 所示为 Bs4Ab 多特异性抗体结构示意图；图 2C 所示为 Hetero H, CrossMab 多特异性抗体结构示意图；图 2D 所示为 IgG-(scFv)₂ 多特异性抗体结构示意图；图 2E 所示为 scFv-Fab IgG 多特异性抗体结构示意图；图 2F 所示为 Hetero H, CrossMab2+1 多特异性抗体结构示意图。图 2G 所示为在非交换 Fab 区域带有相反电荷氨基酸突变的 Hetero H, CrossMab2+1 多特异性抗体示意图。

本申请的详细描述

一方面，本申请提供特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段。另一方面，本申请提供特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体。在另一方面，本申请还提供包含特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段和特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段的药物组合物、包含特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体的药物组合物。在另一方面，本申请还提供一种预防和/或治疗所需个体疾病或病症的方法，包括向所述个体施用有效量的特异性结合 MASP3 的抗体或包含其的药物组合物、特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体或包含其的药物组合物、或特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段和特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段或包含其的药物组合物。在另一方面，本申请提供特异性结合 MASP3 的抗体或包含其的药物组合物、特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体或包含其的药物组合物、或特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段和特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段或包含其的药物组合物在制备用于预防或治疗所需个体疾病或病症的药物中的用途。

通过 scFv 噬菌体库筛选、抗体人源化、以及适当设计的生物化学和生物学实验的组合，鉴定出特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段和特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段。同时制备了特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体。本文中所述的结果表明，与单独施用单个抗体分子相比，这些抗原结合部分的组合，或以(i) 药物组合物的方式，或(ii) 多特异性抗体的方式，或(iii) 联合应用的方式同时抑制补体凝集素途径和替代途径，用于预防和/或治疗与补体失调相关的疾病/病症。

本申请同时还提供编码特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体的核酸，多特异性抗体、包含特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段和特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段的组合物，以及制备和使用特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体以及包含上述任一抗体或抗原结合片段的药物组合物的方法。

定义

如本文所述，“治疗（treatment）”或“治疗（treating）”是一种获得有益的或期望的结果的方法，包括临床结果。鉴于本申请的目的，所述有益的或期望的临床结果，包括但不限于以下一种或多种：缓解由疾病引起的一种或多种症状，减轻疾病程度，稳定疾病（例如，预防或延迟疾病恶化），预防或延迟疾病的扩散（例如，转移），预防或延迟疾病复发，延迟或减缓疾病进展，改善疾病状态，缓解疾病（部分或全部），减少治疗疾病所需的一种或多种其他药物的剂量，延迟疾病进展，改善或提高生活质量，增加体重，和/或延长生存期。同时，“治疗”还包括疾病病理结果的减少（例如，免疫复合物沉积减少、抑制血栓形成）。本申请的方法考虑了这些治疗的任何一个或多个方面。

术语“预防（prevent）”以及类似的词，如“预防（prevented）”、“预防（preventing）”、“预防（prevention）”或“预防（prophylactic）”等，表示一种预防、抑制或减少疾病或病症发生或复发可能性的方法。它还指延缓一种疾病或病症的发生或复发，或延缓一种疾病或病症的症状的发生或复发。正如在此所使用的，“预防（prevention）”和类似的词还包括在疾病或病症发生或复发之前减轻其强度、影响、症状和/或负担。正如在此所使用的，“预防（prevention）”和类似的词还包括减少疾病或病症发生或复发的风险和易感性。

如本文所述，术语“抗体”是广义的，包括各种抗体结构，包括但不限于单克隆抗体、多克隆抗体、单特异性、多特异性抗体（如多特异性抗体）、全长抗体及其抗原结合片段，只要它们表现出所需的抗原结合活性。全长抗体包括两条重链和两条轻链。轻链和重链的可变区负责抗原的结合。两条链中的可变区通常包括 3 个高变的环，被称为互补决定区（CDRs）（轻链（LC）CDRs 包括 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3，重链（HC）CDRs 包括 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3）。本文所披露的抗体或抗原结合片段的 CDR 边界可以通过 Kabat，Chothia 或 Al-Lazikani 惯例来定义或识别（Al-Lazikani 1997; Chothia 1985; Chothia 1987; Chothia 1989; Kabat 1987; Kabat 1991）。重链或轻链的 3 个 CDR 区插入到被称为框架区（FRs）的侧翼区段之间，所述框架区比 CDR 区具有更高的保守性，并形成支撑高变环的支架。重链和轻链的恒定区并不参与抗原结合，但展示出多种效应功能。抗体是基于它们重链恒定区的氨基酸序列进行分类的。抗体的五种主要类别或同种型是 IgA、IgD、IgE、IgG 和 IgM，其特征在于分别具有 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 和 μ 型重链。几种主要的抗体类别被分为亚类，如 IgG1（ γ 1 重链）、IgG2（ γ 2 重链）、IgG3（ γ 3 重链）、IgG4（ γ 4 重链）、IgA1（ α 1 重链）或 IgA2（ α 2 重链）。

如本文所述，术语“抗原结合片段”包括一种抗体片段，包括，例如，双链抗体（diabody）、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv 片段、二硫键稳定的 Fv 片段（dsFv）、(dsFv)₂、双特异性 dsFv（dsFv-dsFv'）、二硫键稳定的双链抗体（ds 双链抗体）、单链抗体（scFv）、scFv 二聚体（二价双链抗体），由包含一个或多个 CDRs 的抗体片段组成的多特异性抗体、单域抗体、纳米抗体、域抗体、二价域抗体或者能够与抗原结合但不包含完整抗体结构的任何其他抗体片段。其中如本申请所述的 Fab（fragment antigen-binding），其是包含抗体的 V_L 结构域、V_H 结构域、C_L 结构域、以及 C_H1

结构域的单价片段。抗原结合片段还包括包含上述抗体片段的融合蛋白。抗原结合片段能够与亲本抗体或亲本抗体片段（如亲本 scFv）结合相同的抗原。在一些实施例中，抗原结合片段可能包括来自特定人抗体的一个或多个 CDRs，该 CDRs 被移植到来自一个或多个不同人抗体的框架区。

如本文所述，术语“多特异性抗体”是指在一个分子中对至少两个不同抗原或表位具有结合特异性的抗体分子（例如，双特异性抗体）。优选地，多特异性抗体是双特异性抗体。如本申请所述，术语“双特异性抗体”是指在一个分子中对两个不同抗原或表位具有结合特异性的抗体分子。多特异性抗体（例如，双特异性抗体）的生产过程包括完整分子的设计、每个结构域的核苷酸序列的合成和克隆、哺乳动物细胞的表达和最终产品的纯化。示例性的多特异性抗体（例如，双特异性抗体）的结构包括本领域所已知的结构，例如，DVD-Ig 结构、Bs4Ab 结构、Hetero H, CrossMab 结构、CrossMab2+1 结构、IgG-(scFv)₂ 结构或 scFv-Fab IgG 结构等(例如，参见综述文献 Labrijn AF, et al. Nat Rev Drug Discov. 2019 Aug;18(8):585-608)。

DVD-Ig (Dual-variable domain-Ig) 结构的多特异性抗体，其是在全长的 IgG 抗体的轻链和重链的 N 末端分别连接另外一个抗体的 V_L 和 V_H 结构域，通过 V_H 与 V_L 相互作用形成抗原结合域 (Fv)，同时与相对应的抗原结合来实现双特异性。示例性的 DVD-Ig 结构的多特异性抗体在文献 Wu C, et al. Molecular construction and optimization of anti-human IL-1alpha/beta dual variable domain immunoglobulin (DVD-Ig) molecules. MAbs. 2009 Jul-Aug;1(4):339-47 中也有记载。Bs4Ab 结构的多特异性抗体是一种双特异性 4 价抗体，其包括一个全长的 IgG 结构，通过在其铰链区插入另一个结合单元 scFv，来实现双特异性。关于 Bs4Ab 结构的多特异性抗体在文献 Bezabeh B, et al. Insertion of scFv into the hinge domain of full-length IgG1 monoclonal antibody results in tetravalent bispecific molecule with robust properties. MAbs. 2017 Feb/Mar;9(2):240-256 中也有记载。Hetero H, CrossMab 结构的多特异性抗体，其在 Fc 区设计了杵臼结构 (knobs-in-holes, KIH)，同时引入可形成稳定化二硫桥的两个 Cys 残基突变 (S354C 在“knob”侧，并且 Y349C 在“hole”侧)。同时应用 CrossMab 技术来确保抗体轻、重链间的正确配对。CrossMab 技术是基于双特异性 IgG 抗体的一个 Fab 臂内抗体域的交流，可以是完整的 Fab 域的交流(CrossMab Fab)，或者是 Fab 域中仅可变区的交流 (CrossMab V_H-V_L) 或仅恒定区的交流 (CrossMab CH1-CL)。关于 Hetero H, CrossMab 结构的多特异性抗体在文献 Klein C, et al. The use of CrossMab technology for the generation of bi- and multispecific antibodies. MAbs. 2016 Aug-Sep;8(6):1010-20 中也有记载。CrossMab2+1 结构的多特异性抗体，是在 CrossMab 结构基础上增加了其中一个抗原结合域的 Fab 部分，组成了其中一个抗原结合域的 1 价结合和另外一个抗原结合域的 2 价结合。另外，通过在 C_{H1} 和 C_L 域中的特定氨基酸位置处引入具有相反电荷的带电荷的氨基酸，能提高想要的多特异性抗体与不想要的副产物相比的比率，例如在其中一个 Fab 分子的恒定结构域 C_L 中 128 处的氨基酸用精氨酸(R)，以及 129 处的氨基酸用赖氨酸(K)分别独立替代(编号方式依照 Kabat)；且其中在对应 Fab 分子的恒定域 C_{H1} 中位置 148 处的氨基酸用谷氨酸(E)、以及位置 214 处的氨基酸用谷氨酸(E)分别独立替代(编号方式依照 Kabat) (参见专利文献 CN106661120B)。关于 CrossMab 2+1 结构在文献 CN103748114B、

CN106661120B、Klein C, et al. Engineering therapeutic bispecific antibodies using CrossMab technology. Methods. 2019 Feb 1;154:21-31.中也有记载。IgG-(scFv)₂ 结构多特异性抗体，是在一个 IgG 抗体的两条重链的 Fc 末端连接另一个抗体的 scFv 片段来实现双特异性。关于 IgG-(scFv)₂ 结构的多特异性抗体在文献 Coloma MJ, Morrison SL. Design and production of novel tetravalent bispecific antibodies. Nat Biotechnol. 1997 Feb;15(2):159-63 中也有记载。scFv-Fab IgG 结构多特异性抗体，为异二聚体抗体，IgG 抗体结构，其中一个 Fab 臂被替换成 scFv 结构，其中第一单体包含 scFv 和 IgG Fc，scFv 通过连接肽连接在 IgG FcCH₂ 域的 N 末端，第二单体包含 Fab 和 IgG Fc。

如本申请所述，术语“抗原结合域”是指抗原结合分子中与抗原特异性结合的部分。更具体地说，术语“抗原结合域”指的是抗体的一部分，该部分包括一个与部分或全部抗原特异性结合并为之互补的区域。如果是大抗原，抗原结合分子可能只结合抗原的一个特定部分，这个部分被称为抗原表位。例如，抗原结合域可以由一个或多个可变区（也称作可变域）提供。优选地，所述抗原结合域包括抗体轻链可变区（V_L）和抗体重链可变区（V_H）。一方面，抗原结合域能够结合其抗原并阻断或部分阻断所述抗原的功能。特异性结合 MASP3 或 MASP2 的抗原结合域包括本申请进一步定义的抗体及抗原结合片段。

如本申请所述，术语“表位”是指抗体或抗体部分结合的抗原上特定的原子或氨基酸组。如果两种抗体或抗体部分表现出与某抗原竞争性结合，则它们可能结合抗原上相同表位。

如本申请所述，当第一抗体在等摩尔浓度下抑制第二抗体与 MASP3 靶标结合至少 50%（例如至少 55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或 99%）时，第一抗体与第二抗体“竞争”结合 MASP3 靶标，反之亦然。PCT 出版物 WO 03/48731 描述了基于交叉竞争的高通量抗体“表位归类”（binning）方法。

如本申请所述，术语“特异性（地）结合”、“特异性地识别”或“对...来说是特异性的”是指可测量的和可再现的相互作用，例如靶标与抗体的结合可以确定在异质分子群，包括生物分子中存在该靶标。例如，抗体能够特异性地识别某靶标（可以是表位）是指，与其它靶标结合相比，该抗体与该靶标的结合具有更高的亲和力，亲合力，更容易和/或更持久。在一些实施例中，特异性地识别抗原的抗体与抗原的一个或多个抗原决定簇反应，其结合亲和力是其与其它靶标结合亲和力的至少 10 倍。

如本申请所述，一种“分离的”抗体是指一种抗体，其（1）与天然存在的蛋白无关，（2）不含相同来源的其他蛋白，（3）由不同种属的细胞所表达，或（4）自然界中不存在。

如本申请所述，术语“分离的核酸”，是指基因组、cDNA 或合成来源的核酸或其组合。根据其来源，所述“分离的核酸”（1）与自然界中发现的“分离的核酸”中的全部或部分多核苷酸无关，（2）可与自然状态下不与之相连的多核苷酸可操作性地连接，或（3）在自然界中不作为较长序列的一部分而存在。

如本申请所述，术语“CDR”或“互补决定区”是指重链和轻链多肽的可变区内发现的非连续抗原结合位点。在文献 Kabat *et al.*, J. Biol. Chem. 252:6609-6616 (1977); Kabat *et al.*, U.S. Dept. of

Health and Human Services, “Sequences of proteins of immunological interest” (1991); Chothia *et al.*, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987); Al-Lazikani B. *et al.*, *J. Mol. Biol.*, 273: 927-948 (1997); MacCallum *et al.*, *J. Mol. Biol.* 262:732-745 (1996); Abhinandan and Martin, *Mol. Immunol.*, 45: 3832-3839 (2008); Lefranc M.P. *et al.*, *Dev. Comp. Immunol.*, 27: 55-77 (2003); 和 Honegger and Plückthun, *J. Mol. Biol.*, 309:657-670 (2001)中已经描述这些特殊的区域，其中当彼此之间互相比对时，这些定义包括氨基酸残基的重合或子集。然而，采用任何一种定义方式来指示抗体或移植抗体或其变体的 CDR，均包括在本申请所定义和使用的术语范围之内。表 1 中列了由上述引用的各篇参考文献所定义的 CDR 所包括的氨基酸残基的位置，以示比较。CDR 预测的算法和结合界面在本领域是已知的，包括，例如 Abhinandan and Martin, *Mol. Immunol.*, 45: 3832-3839 (2008); Ehrenmann F. *et al.*, *Nucleic Acids Res.*, 38: D301-D307 (2010); 和 Adolf-Bryfogle J. *et al.*, *Nucleic Acids Res.*, 43: D432-D438 (2015)中均有描述。本段中所引用的参考文献的内容以其整体引用并入本申请中，以用于本申请和可能包含在本申请中的一个或多个权利要求中。

表 1: CDR 定义

	Kabat ¹	Chothia ²	MacCallum ³	IMGT ⁴	AHo ⁵
V _H CDR1	31-35	26-32	30-35	27-38	25-40
V _H CDR2	50-65	53-55	47-58	56-65	58-77
V _H CDR3	95-102	96-101	93-101	105-117	109-137
V _L CDR1	24-34	26-32	30-36	27-38	25-40
V _L CDR2	50-56	50-52	46-55	56-65	58-77
V _L CDR3	89-97	91-96	89-96	105-117	109-137

¹氨基酸残基编号参照上述Kabat *et al.*中的命名方法

²氨基酸残基编号参照上述Chothia *et al.*中的命名方法

³氨基酸残基编号参照上述MacCallum *et al.*中的命名方法

⁴氨基酸残基编号参照上述Lefranc *et al.*中的命名方法

⁵氨基酸残基编号参照上述Honegger and Plückthun中的命名方法

术语“嵌合抗体”是指重链和/或轻链的一部分与来自特定种属或属于特定抗体种类或亚类的抗体中的相应序列一致或具有同源性，而这个（些）链的剩余部分与来自另一种属或属于其它抗体种类或亚类的抗体中的相应序列一致或具有同源性的抗体，以及此类抗体的片段，只要其具有本申请中的生物学活性(见 U.S. Patent No. 4,816,567; and Morrison *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855 (1984))。

“Fv”是包含完整抗原识别及结合位点的最小抗体片段。该片段是由一个重链可变区和一个轻链可变区紧密非共价连接形成的二聚体。通过这两个域的折叠衍生出6个高变环（轻链和重链中各3个环），所述高变环为抗体提供了用于结合抗原的氨基酸残基，并且赋予抗体与抗原结合的特异性。然而，即使单个可变区（或Fv片段的一半，其仅包含对抗原具有特异性的3个CDRs）也具有识别和结合抗原的能力，尽管其亲和力低于完整的结合位点。

“单链Fv”，也可简写成“sFv”或“scFv”，是包含被连接成单一多肽链的V_H和V_L抗体域的抗体片段。在一些实施例中，scFv多肽进一步包括V_H和V_L域之间的连接多肽，该连接多肽使得scFv形成抗原结合的理想结构。关于scFv的概述，见Pluckthun in *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994)。

术语“双链抗体（diabodies）”是指，在V_H和V_L之间采用短接头（例如5~10个残基）构建scFv片段（见上段内容）制备而成的一种小抗体片段，这样就使得可变区在链间而不是链内进行配对，产生一个双价片段，即具有两个抗原结合位点的片段。多特异性的双链抗体是两个“交叉”scFv片段的异二聚体，其中两个抗体的V_H和V_L域位于不同的多肽链上。在EP 404,097; WO 93/11161; Hollinger et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90:6444-6448 (1993)中全面描述了双链抗体。

非人源（如啮齿类）抗体的“人源化”形式是嵌合抗体，其包括最少的来自非人源抗体的序列。大多数情况下，人源化抗体是人源免疫球蛋白（受体抗体），其中受体抗体的高变区（HVR）残基被来自非人源种属例如小鼠、大鼠、兔或非人类灵长类动物的且具有理想的抗体特异性，亲和力和性能的高变区残基所取代（供体抗体）。在某些情况下，人源免疫球蛋白框架区（FR）中的残基被相应的非人源残基所取代。另外，人源化抗体可以包括在受体抗体或供体抗体中均不存在的残基。这些修饰能够进一步改善抗体的性能。通常，人源化抗体会包含基本上至少一个，通常两个可变区，其中所有或基本上所有的高变环均与非人免疫球蛋白的高变环相对应，以及所有或基本上所有的框架区均是人免疫球蛋白序列。人源抗体任选地还包括免疫球蛋白恒定区（Fc）的至少一部分，通常是人免疫球蛋白的恒定区。具体细节可以参考Jones et al., *Nature* 321:522-525 (1986); Riechmann et al., *Nature* 332:323-329 (1988); 和 Presta, *Curr. Opin. Struct. Biol.* 2:593-596 (1992)。

本申请所鉴定的多肽和抗体序列的“氨基酸序列同源性百分比(%)”或“同源性”被定义为：在认为保守性取代属于序列同源性的一部分的情况下进行序列对比，候选序列与待比较多肽序列中相同氨基酸残基所占的百分比。可以通过本领域技术范围内的多种比对方式来确定氨基酸序列同源性百分比，例如，使用如BLAST、BLAST-2、ALIGN、Megalign (DNASTAR)、或MUSCLE软件等可公开获得的计算机软件。本领域技术人员可以确定用于测量比对的合适的参数，包括在所比较序列的全长上实现最大化比对所需的任何算法。然而，为了本申请的目的，氨基酸序列同源性百分比数值是使用序列比对电脑程序MUSCLE (Edgar, R.C., *Nucleic Acids Research* 32(5):1792-1797, 2004; Edgar, R.C., *BMC Bioinformatics* 5(1):113, 2004)生成的。

术语“Fc (fragment crystallizable)”或“Fc区”，是指包含完整抗体恒定区的多肽，不包含CH₁结构域，在某些情况下包含部分铰链，无论是单体形式还是多聚体形式。天然Fc的原始免疫球蛋白来源优选地为人类来源，并且可以是任何免疫球蛋白，例如，IgG1、IgG2、IgG3或IgG4。天然Fc由单体多肽组成，单体多肽可以通过共价(即二硫键)和非共价缔合连接成二聚体或多聚体形式。免疫球蛋白的Fc区一般包含重链恒定区的CH₂结构域和CH₃结构域，且任选包含CH₄结构域。

在一些实施例中，Fc二聚体中的两个Fc单体中的每一个包含促进两个单体异源二聚体化的氨基酸取代。在一些实施例中，Fc单体的异源二聚体化可以通过在两个Fc单体中引入不同但相容的取代诸如“knob-into-hole”残基对来促进。“knob-into-hole”技术也公开于美国专利公布第8,216,805号中。在一些实施例中，一个Fc单体包含knob突变T366W，并且另一个Fc单体包含hole突变T366S、L358A和Y407V。在一些实施例中，引入形成稳定化的二硫桥的两个Cys残基(S354C在“knob”侧，并且Y349C在“hole”侧)。

术语“Fc受体”或“FcR”用于描述结合抗体Fc区的受体。在一些实施例中，本申请所述的FcR是结合IgG抗体(一种γ受体)的FcR，包括FcγRI、FcγRII和FcγRIII亚类的受体，包括这些受体的等位基因变体和可变剪接形式。FcγRII受体包括FcγRIIA(激活受体)和FcγRIIB(抑制受体)，它们具有相似的氨基酸序列，主要在胞质结构域有所不同。激活受体FcγRIIA的胞质结构域中含有免疫受体酪氨酸活化基序(ITAM)。抑制受体FcγRIIB的胞质结构域中含有免疫受体酪氨酸抑制基序(ITIM)(见M. in Daëron, *Annu. Rev. Immunol.* 15:203-234 (1997))。所述术语还包括同种异型，例如FcγRIIIA同种异型: FcγRIIIA-Phe158、FcγRIIIA-Val158、FcγRIIA-R131和/或FcγRIIA-H131。在Ravetch and Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-92 (1991)和Capel *et al.*, *Immunomethods* 4:25-34 (1994); and de Haas *et al.*, *J. Lab. Clin. Med.* 126:330-41 (1995)中对FcRs进行了描述。本申请中术语FcR涵盖其他类型的FcRs，包括将来鉴定的FcRs。术语FcR同时还包括新生儿受体FcRn，其负责向新生儿转移母体IgGs(Guyer *et al.*, *J. Immunol.* 117:587 (1976) and Kim *et al.*, *J. Immunol.* 24:249 (1994))。

术语“FcRn”指新生儿Fc受体(FcRn)。FcRn与主要组织相容性复合体(MHC)在结构上相似，由α链非共价结合到β2微球蛋白上组成。新生儿Fc受体FcRn的多种功能在Ghetie and Ward (2000) *Annu. Rev. Immunol.* 18, 739-766.中进行了描述。FcRn在免疫球蛋白IgGs从母体向新生儿的被动转运和调控血清IgG水平中起到重要作用。FcRn作为一种救助受体，可以在细胞内和细胞间以完整的形式结合和运输胞吞化的IgG，并使它们免于经受默认的降解途径。

人IgG重链恒定区的“CH₁结构域”通常从118位氨基酸延伸到215位氨基酸(EU编号系统)。

“铰链区”通常被定义为从人IgG1的216位Glu延伸到230位Pro(Burton, *Molec. Immunol.* 22:161-206 (1985))。通过将形成重链间二硫键的第一个和最后一个半胱氨酸残基置于与IgG1相同位置后，可以使得其他IgG亚型的铰链区与IgG1序列比对。

人 IgG Fc 区的“C_H2 结构域”通常从 231 位氨基酸延伸到 340 位氨基酸。C_H2 结构域的独特之处在于，它不会与另一个区域紧密配对。而是在完整的天然 IgG 分子的两个 C_H2 结构域之间插入了两条 N 端连接的支链糖链。据推测，糖类可能作为域与域间配对的替代，有助于保持 C_H2 结构域稳定。Burton, *Molec Immunol.* 22:161-206 (1985)。

“C_H3”结构域包括在 Fc 区内从 C 末端残基延伸到 C_H2 结构域（从 341 位氨基酸到抗体序列的 C 末端，通常为 IgG 的第 446 或 447 位氨基酸残基）。

“功能性 Fc 片段”具有天然 Fc 区序列所具有的“效应功能”。示例性的“效应功能”包括 C1q 结合；补体依赖的细胞毒作用（CDC）；Fc 受体结合；抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用（ADCC）；吞噬作用；细胞表面受体的下调（如 B 细胞受体；BCR）等。这类效应功能通常需要 Fc 区与结合结构域（如抗体可变区）结合，并且可以使用本领域公知的多种实验方法进行评估。

具有“改变的”FcR 结合亲和力或 ADCC 活性的 IgG Fc 变体的抗体，与亲本多肽或包含天然 Fc 序列的多肽相比，其 FcR 结合活性和/或 ADCC 活性增强或减弱。表现出与 FcR “结合增强”的 Fc 变体与亲本多肽或包含天然 IgG Fc 序列的多肽相比，其与至少一种 FcR 具有更高的结合亲和力（例如更低的表现 K_d 或 IC₅₀ 值）。在一些实施例中，与亲本多肽相比，结合能力增强 3 倍，例如 5、10、25、50、60、100、150、200，甚至高达 500 倍或结合力提高 25% 到 1000%。表现出与 FcR “结合降低”的 Fc 变体，与亲本多肽相比，其与至少一种 FcR 具有更低的亲和力（例如更高的表现 K_d 或 IC₅₀ 值）。与亲本多肽相比，其结合能力下降 40% 或更多。

“抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用”或“ADCC”是一种细胞毒性形式，指分泌型的 Ig 与存在于某些细胞毒性细胞（例如自然杀伤细胞（NK）、中性粒细胞和巨噬细胞）上的 Fc 受体（FcRs）结合，使这些细胞毒性效应细胞能够特异性结合携带抗原的靶细胞，随后使用细胞毒素杀死靶细胞。抗体“武装”细胞毒性细胞并且是这种杀伤所必需的。介导 ADCC 的主要细胞类型中，NK 细胞只表达 FcγRIII，而单核细胞表达 FcγRI、FcγRII 和 FcγRIII。在 Ravetch and Kinet, *Annu. Rev. Immunol* 9:457-92 (1991) 第 464 页的 Table 3 中总结了在造血细胞上 FcR 的表达。评估目标分子的 ADCC 活性，可以进行体外 ADCC 实验，在美国专利 No. 5,500,362 或 5,821,337 中进行了描述。适用于此类实验的效应细胞包括外周血单个核细胞（PBMC）和自然杀伤细胞（NK）。可选地，或者此外，目标分子的 ADCC 活性也可以在体内进行评估，例如在如 Clynes *et al. PNAS (USA)* 95:652-656 (1998) 中所公开的动物模型中进行了描述。

包含 Fc 变体的多肽与包含野生型 IgG Fc 多肽或亲本多肽相比，在人体效应细胞存在下表现出“增强的 ADCC 活性”或能够更有效的介导 ADCC 效应，所述包含 Fc 变体的多肽在实验时与包含野生型 IgG Fc 多肽（或亲本多肽）数量上基本相同时，无论在体外或体内均能更有效的介导 ADCC。通常采用本领域已知的任何体外 ADCC 实验方法来鉴定此类变体，例如用于鉴定 ADCC 活性的实验或方法，例如在动物模型中等。在一些实施例中，此类变体与野生型 Fc（或亲代多肽）相比，介导 ADCC 的效率提高 5 到 100 倍，例如 25 到 50 倍。

“补体依赖的细胞毒作用”或“CDC”是指在补体存在的情况下裂解靶细胞。经典的补体途径的激活是由补体系统第一组分（C1q）与结合同源抗原的抗体（具有适宜结构的亚类）相结合而启动的。为了评估补体激活，可以进行 CDC 实验，如 Gazzano-Santoro *et al.*, *J. Immunol. Methods* 202:163 (1996)中所描述的。在美国专利 No.6,194,551B1 和 WO99 / 51642 中描述了具有改变的 Fc 区氨基酸序列并增加或降低的 C1q 结合能力的多肽变体。这些专利出版物的内容通过引用明确地并入本申请中。另见 Idusogie *et al. J. Immunol.* 164: 4178-4184 (2000)。

除非另有说明，一种“编码氨基酸序列的核苷酸序列”包括相互之间互为简并形式且编码相同氨基酸序列的所有核苷酸序列。编码蛋白质或 RNA 的核苷酸序列也可包括内含子，例如编码蛋白质的核苷酸序列在某些形式中包含内含子。

术语“可操作性地连接”是指调控序列与异源核苷酸序列之间的功能性连接，从而使后者表达。例如，当第一个核苷酸序列与第二个核苷酸序列处于功能性关系时，第一个核苷酸序列与第二个核苷酸序列为可操作性地连接。例如，如果启动子影响编码序列的转录或表达，该启动子与编码序列为可操作性地连接。通常，可操作性连接的 DNA 序列是连续的，并且在必要时，可以在同一个阅读框中连接两个蛋白质编码区。

“同源”是指两个多肽之间或两个核酸分子之间的序列相似性或序列同源性。如果两个比较序列的同一位置为相同的碱基或氨基酸单体亚基时，例如两个 DNA 分子的同一位置均为腺嘌呤，则这两个 DNA 分子在该位置是同源的。两个序列间的同源百分比是指两个序列中共有的匹配或同源位置的数量与位置总数之比再乘以 100 所得函数。例如，两个序列中如果 10 个位置中有 6 个位置是相匹配或同源的，则这两个序列的同源性为 60%。举例来说，DNA 序列 ATTGCC 和 TATGGC 具有 50%的同源性。通常来说，在比对两个序列时，以得到最大同源性为目的来进行对比。

本申请所公开的抗体（包括多特异性抗体）或组合物的“有效量”是指足以实现特定目的的量。“有效量”可以凭经验和通过已知的与所述目的相关的方法确定。

术语“治疗有效量”是指本申请所述抗体（包括多特异性抗体）或组合物能够有效治疗个体的疾病或者症状的用量。即足以减轻或改善疾病或其一种或多种症状的严重程度和/或持续时间的量；预防疾病发展，引起病症消退，预防与疾病相关的一种或多种症状的复发、发展、发作或进展，检测疾病，或增强/改善另一疗法（例如预防剂或治疗剂）的预防或治疗效果的量。在一些实施例中，治疗有效量是指能够延长患者生存期的用量。在一些实施例中，治疗有效量是指能够改善患者无进展生存期的用量。

如本申请所用的，“药学上可接受的”或“药理学上相容的”是指无生物学活性或者其它不期望性质的材料，例如该材料能够加入到给予患者的药物组合物中，而不会引起显著的不良生物反应，或者，不与组合物中包含的任何其它组分以有害的方式相互作用。药学上可接受的载体或赋形剂优选满足毒理学或制造检测的所需标准和/或包含在美国食品和药品管理局编制的非活性成分指南中。

本申请中描述的本申请的实施例应理解为包含“由.....组成”和/或“基本上由.....组成”的实施例。

本申请中提及“约”为一个数值或参数，包含（和描述）针对该值或参数本身的变体。例如，涉及“约 X”的描述，包括“X”的描述。

如本申请所用的，提及“不是（not）”一个数值或参数，通常表示并描述“除了（other than）”某一数值或参数之外。例如，该方法不能用于治疗 X 型感染，意味着该方法通常用于治疗除 X 型感染之外的其他类型。

除非上下文另有明确说明，本申请和所述权利要求中所采用的单数形式“一”，“一个”和“该”包括复数对象。

特异性结合 MASP3 的抗体

一方面，本申请提供特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段，其包括，但不限于，人源化抗体，嵌合抗体，小鼠抗体，人抗体，以及本申请所述的包含重链和/或轻链 CDRs 的抗体分子。

一方面，所述抗体或抗原结合片段是与 MASP3 结合的分离的抗体。预期的特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段包括，特异性结合 MASP3 的全长抗体（如全长 IgG1、IgG2 或 IgG4）的全部或片段，特异性结合 MASP3 的单链抗体，多特异性（如双特异性）结合 MASP3 的抗体，特异性结合 MASP3 的免疫偶联物，以及诸如此类。在一些实施例中，特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段是 Fab、Fab'、F(ab')₂、Fab'-SH、单链抗体 (scFv)、Fv 片段、dAb、Fd、纳米抗体

(nanobody) 或双链抗体 (diabody) 或线性抗体。在一些实施例中，特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段是指抗体或抗原结合片段与 MASP3 结合的亲和力至少是与非靶标结合亲和力的 10 倍以上（包括例如 10、10²、10³、10⁴、10⁵、10⁶、或 10⁷ 倍）。在一些实施例中，非靶标是指不是 MASP3 的抗原。

结合亲和力可通过本领域已知的方法来测定，如 ELISA，荧光激活细胞分选（FACS）分析或放射免疫沉淀分析（RIA）。K_d 值可以通过本领域已知的方法来测定，如表面等离子共振（SPR）技术或生物层干涉（BLI）技术。

尽管本申请广泛地讨论了包含人序列的特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段（例如，包含人 CDR 序列的人重链和轻链可变区），但同时也考虑了非人抗体。在一些实施例中，非人抗体包括本申请所述的特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段的人 CDR 序列和非人框架区序列，在一些实施例中，非人框架区序列包括任何的用于使用如本申请所述的一种或多种人 CDR 序列产生重链和/或轻链可变区的序列，包括例如哺乳动物，例如小鼠、大鼠、兔子、猪、牛（例如，牛、公牛、水牛）、鹿、绵羊、山羊、鸡、猫、狗、雪貂、灵长类（例如，猿猴，猕猴）等。在一些实施例中，非人特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段包括将一种或多种本申请所述的人 CDR 序列移植到非人框架区中（例如，鼠或鸡的框架区序列）所产生的特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段。

在一些实施例中，本申请所述特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段与人 MASP3 中的表位结合。在一些实施例中，所述特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段与人 MASP3 是完全特异性的，并且没有种属交叉反应或不与其它类型的非 MASP3 发生交叉反应。在一些实施例中，所述特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段与除人之外其它物种的 MASP3 抗原发生交叉反应。

在一些实施例中，所述特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段包含：重链可变区（V_H），所述 V_H 包含：重链互补决定区（HC-CDR）1，其包含 GKWIE（SEQ ID NO: 1）；HC-CDR2，其包含 EILPGSGSTDYNERFKD（SEQ ID NO: 2）；和 HC-CDR3，其包含 SEDL（SEQ ID NO: 3）；以及轻链可变区（V_L），所述 V_L 包含：轻链互补决定区（LC-CDR）1，其包含 KSSQX₁LX₂NSX₃TRKX₄YLA（SEQ ID NO: 9），其中 X₁ 为 N 或 S，X₂ 为 F 或 L，X₃ 为 R 或 V，X₄ 为 N 或 T；LC-CDR2，其包含 WASTRES（SEQ ID NO: 6）；和 LC-CDR3，其包含 KQSYX₁X₂X₃T（SEQ ID NO: 10），其中 X₁ 为 I 或 T，X₂ 为 L 或 P，X₃ 为 F 或 P。

在一些实施例中，所述特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段包含：V_H，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含 SEQ ID NO: 1 所示的氨基酸序列；HC-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 2 所示的氨基酸序列；和 HC-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 3 所示的氨基酸序列；以及 V_L，所述 V_L 包含：LC-CDR1，其包含 SEQ ID NOs: 4-5 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体包含至多约 3 个氨基酸的取代；LC-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 6 所示的氨基酸序列；和 LC-CDR3，其包含 SEQ ID NOs: 7-8 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体包含至多约 3 个氨基酸的取代。

在一些实施例中，所述特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段包含：V_H，所述 V_H 包含如 SEQ ID NOs: 11-15 中任一氨基酸序列所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3，以及 V_L，所述 V_L 包含如 SEQ ID NOs: 16-22 中任一氨基酸序列所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3。

在一些实施例中，所述特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段包含：(i) V_H，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 11 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3；以及 V_L，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 16 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3；或(ii) V_H，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 11 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3；以及 V_L，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 19 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3。

在一些实施例中，所述特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段包含：(i) V_H，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 1，HC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 2，和 HC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 3，或者所述 V_H 的变体，其 HC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代；以及 V_L，所述 V_L 包含：LC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 4，LC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 6，和 LC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 7，或者所述 V_L 的变体，其 LC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代；或(ii) V_H，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 1，HC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 2，和 HC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 3，或者所述 V_H 的变体，其 HC-CDRs 中包含至多约 5 个氨

基酸的取代；以及 V_L，所述 V_L 包含：LC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 5，LC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 6，和 LC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 8，或者所述 V_L 的变体，其 LC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代。

在一些实施例中，所述特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段包含：V_H，其包含 SEQ ID NOs: 11-15 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NOs: 11-15 中任一所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性；以及 V_L，其包含 SEQ ID NOs: 16-22 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NOs: 16-22 中任一所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性。

在一些实施例中，所述特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段包含：(i) V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 11 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 11 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98% 或 99%）序列同源性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 16 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 16 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98% 或 99%）序列同源性；(ii) V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 12 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 12 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98% 或 99%）序列同源性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 17 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 17 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98% 或 99%）序列同源性；(iii) V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 12 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 12 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98% 或 99%）序列同源性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 18 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 18 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98% 或 99%）序列同源性；(iv) V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 13 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 13 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98% 或 99%）序列同源性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 17 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 17 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98% 或 99%）序列同源性；(v) V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 13 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 13 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98% 或 99%）序列同源性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 18 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 18 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98% 或 99%）序列同源性；(vi) V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 14 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 14 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98% 或 99%）序列同源性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 17 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 17 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98% 或 99%）序列同源性；(vii) V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 14 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 14 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98% 或 99%）序

[illegible]

NO: 14 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 14 具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同源性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 21 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 21 具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同源性; 或(xvii)V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 14 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 14 具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同源性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 22 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 22 具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同源性。

在一些实施例中, 上述氨基酸取代限于本申请表 10 中所示的“示例性取代”。在一些实施例中, 氨基酸取代限于本申请表 10 中所示的“优选取代”。

在一些实施例中, 本申请提供能够与上述任一种特异性结合 MASP3 的抗体竞争性地结合 MASP3 的抗体。在一些实施例中, 本申请提供与上述任一种特异性结合 MASP3 的抗体竞争性地结合相同表位的抗体。

在一些实施例中, 可以利用竞争实验来鉴定与本申请所述的特异性结合 MASP3 的抗体竞争性地结合 MASP3 的单克隆抗体。竞争实验可以通过识别相同的或空间上重叠的表位或者通过一个抗体竞争性地抑制另一抗体与抗原结合来确定两个抗体是否结合相同的表位。在某些实施例中, 这种竞争性抗体与本申请所述的抗体结合相同的表位。一些示例性的竞争实验包括, 但不限于如 Harlow and Lane (1988) *Antibodies: A Laboratory Manual* ch.14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y.)中所提到的常规实验。用于解析抗体结合的表位的详细示例性方法如 Morris (1996) "Epitope Mapping Protocols," in *Methods in Molecular Biology* vol. 66 (Humana Press, Totowa, N.J.)中所述。在一些实施例中, 如果每种抗体阻断另一种抗体结合的 50%或更多, 则称其结合相同的表位。在一些实施例中, 与本申请所述的特异性结合 MASP3 的抗体竞争的抗体是嵌合抗体、人源化抗体或全人抗体。

示例性特异性结合 MASP3 的抗体序列如表 2、表 3 所示, 其中根据 Kabat 定义方式进行 CDR 编号。本领域技术人员将认识到有多种已知算法来预测 CDR 的位置以及界定抗体轻、重链可变区。包含如本申请所述抗体的 CDRs、包含如本申请所述抗体的 CDRs、V_H 和/或 V_L 序列, 但基于预测算法而非下表中所示例的抗体也在本申请的范围。

特异性结合 MASP3 的全长抗体

在一些实施例中, 所述特异性结合 MASP3 的抗体是全长的抗体。在一些实施例中, 所述特异性结合 MASP3 的全长抗体是 IgA、IgD、IgE、IgG 或 IgM。在一些实施例中, 所述特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段包含抗体重链恒定区和抗体轻链恒定区。在一些实施例中, 所述特异性结合 MASP3 的全长抗体包含 IgG 恒定区域, 例如 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4 或其变体的恒定区域。在一些实施例中, 所述特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段包含 IgG1 型重链恒定区。

在一些实施例中，所述特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段包含 IgG2 型重链恒定区。在一些实施例中，所述特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段包含 IgG3 型重链恒定区。在一些实施例中，所述特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段包含 IgG4 型重链恒定区。在一些实施例中，所述 IgG 指的是人 IgG。在一些实施例中，所述重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成。在一些实施例中，所述重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成。在一些实施例中，所述特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段包含 κ 轻链恒定区。在一些实施例中，所述轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，所述特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段包含 λ 轻链恒定区。在一些实施例中，所述轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中，所述特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段包含抗体重链可变区和抗体轻链可变区。在一些实施例中，所述特异性结合 MASP3 的全长抗体包含已经改变的或以其他方式改变的 Fc 序列，使得其具有增强的抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用（ADCC）和补体依赖的细胞毒作用（CDC）的效应功能。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 恒定区的特异性结合 MASP3 的全长抗体，其中所述特异性结合 MASP3 的抗体包含：a) 重链可变区，所述重链可变区包含：HC-CDR1，其包含 SEQ ID NO: 1 所示的氨基酸序列；HC-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 2 所示的氨基酸序列；和 HC-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 3 所示的氨基酸序列；以及 b) 轻链可变区，所述轻链可变区包含：LC-CDR1，其包含 SEQ ID NOs: 4-5 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体包含至多约 3 个（例如 1、2 或 3 个）氨基酸的取代；LC-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 6 所示的氨基酸序列；和 LC-CDR3，其包含 SEQ ID NOs: 7-8 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体包含至多约 3 个（例如 1、2 或 3 个）氨基酸的取代。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中，所述 IgG2 是人 IgG2。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中，所述 IgG3 是人 IgG3。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，重链恒定区

包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的特异性结合 MASP3 的全长抗体，其中所述特异性结合 MASP3 的抗体包含：a)重链可变区，所述重链可变区包含：HC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 1，HC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 2，和 HC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 3；以及 b)轻链可变区，所述轻链可变区包含：LC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 4，LC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 6，和 LC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 7。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的特异性结合 MASP3 的全长抗体，其中所述特异性结合 MASP3 的抗体包含：a)重链可变区，所述重链可变区包含：HC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 1，HC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 2，和 HC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 3；以及 b)轻链可变区，所述轻链可变区包含：LC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 5，LC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 6，和 LC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 8。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 恒定区的特异性结合 MASP3 的全长抗体，其中所述特异性结合 MASP3 的抗体包含：重链可变区（V_H），所述 V_H 包含 SEQ ID NOs: 11-15 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NOs: 11-15 中任一所示的氨基酸序列具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同源性；以及轻链可变区（V_L）所述 V_L 包含 SEQ ID NOs: 16-22 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NOs: 16-22 中任一所示的氨基酸序列具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同源性。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中，所述 IgG2 是人 IgG2。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中，所述 IgG3 是人 IgG3。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的特异性结合 MASP3 的全长抗体，其中所述特异性结合 MASP3 的抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 11 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 11 具有至少约 80%序列同源性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 16 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 16 具有至少约 80%序列同源性。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实

施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的特异性结合 MASP3 的全长抗体，其中所述特异性结合 MASP3 的抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 12 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 12 具有至少约 80% 序列同源性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 17 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 17 具有至少约 80% 序列同源性。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的特异性结合 MASP3 的全长抗体，其中所述特异性结合 MASP3 的抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 12 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 12 具有至少约 80% 序列同源性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 18 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 18 具有至少约 80% 序列同源性。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的特异性结合 MASP3 的全长抗体，其中所述特异性结合 MASP3 的抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 13 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 13 具有至少约 80% 序列同源性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 17 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 17 具有至少约 80% 序列同源性。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的特异性结合 MASP3 的全长抗体，其中所述特异性结合 MASP3 的抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 13 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 13 具有至少约 80% 序列同源性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 18 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 18 具有至少约 80% 序列同源性。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的特异性结合 MASP3 的全长抗体，其中所述特异性结合 MASP3 的抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 14 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 14 具有至少约 80% 序列同源性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 17 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 17 具有至少约 80% 序列同源性。在一些实

施例中, 所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中, 所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。

在一些实施例中, 提供一种包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的特异性结合 MASP3 的全长抗体, 其中所述特异性结合 MASP3 的抗体包含: V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 14 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 14 具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 18 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 18 具有至少约 80% 序列同源性。在一些实施例中, 所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中, 所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。

在一些实施例中, 提供一种包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的特异性结合 MASP3 的全长抗体, 其中所述特异性结合 MASP3 的抗体包含: V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 11 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 11 具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 19 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 19 具有至少约 80% 序列同源性。在一些实施例中, 所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施

例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的特异性结合 MASP3 的全长抗体，其中所述特异性结合 MASP3 的抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 13 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 13 具有至少约 80% 序列同源性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 20 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 20 具有至少约 80% 序列同源性。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的特异性结合 MASP3 的全长抗体，其中所述特异性结合 MASP3 的抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 15 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 15 具有至少约 80% 序列同源性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 20 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 20 具有至少约 80% 序列同源性。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实

施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的特异性结合 MASP3 的全长抗体，其中所述特异性结合 MASP3 的抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 14 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 14 具有至少约 80% 序列同源性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 20 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 20 具有至少约 80% 序列同源性。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的特异性结合 MASP3 的全长抗体，其中所述特异性结合 MASP3 的抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 12 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 12 具有至少约 80% 序列同源性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 21 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 21 具有至少约 80% 序列同源性。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的特异性结合 MASP3 的全长抗体，其中所述特异性结合 MASP3 的抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 12 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 12 具有至少约 80% 序列同源性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 22 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 22 具有至少约 80% 序列同源性。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的特异性结合 MASP3 的全长抗体，其中所述特异性结合 MASP3 的抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 13 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 13 具有至少约 80% 序列同源性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 21 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 21 具有至少约 80% 序列同源性。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的特异性结合 MASP3 的全长抗体，其中所述特异性结合 MASP3 的抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 13 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 13 具有至少约 80% 序列同源性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 22 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 22 具有至少约 80% 序列同源性。在一些实

施例中, 所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中, 所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。

在一些实施例中, 提供一种包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的特异性结合 MASP3 的全长抗体, 其中所述特异性结合 MASP3 的抗体包含: V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 14 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 14 具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 21 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 21 具有至少约 80% 序列同源性。在一些实施例中, 所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中, 所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。

在一些实施例中, 提供一种包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的特异性结合 MASP3 的全长抗体, 其中所述特异性结合 MASP3 的抗体包含: V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 14 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 14 具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 22 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 22 具有至少约 80% 序列同源性。在一些实施例中, 所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施

例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。

特异性结合 MASP2 的抗体

在一些实施例中，所述特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段包括，但不限于，人源化抗体，嵌合抗体，小鼠抗体，人抗体，以及本申请所述的包含重链和/或轻链 CDRs 的抗体分子。一方面，所述抗体或抗原结合片段是与 MASP2 结合的分离的抗体。预期的特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段包括，特异性结合 MASP2 的全长抗体（如全长 IgG1、IgG2 或 IgG4）的全部或片段，特异性结合 MASP2 的单链抗体，多特异性（如双特异性）结合 MASP2 的抗体，特异性结合 MASP2 的免疫偶联物，以及诸如此类。在一些实施例中，特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段是 Fab、Fab'、F(ab')₂、Fab'-SH、单链抗体 (scFv)、Fv 片段、dAb、Fd、纳米抗体 (nanobody)、双链抗体 (diabody) 或线性抗体。在一些实施例中，特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段是指抗体或抗原结合片段与 MASP2 结合的亲和力至少是与非靶标结合亲和力的 10 倍以上（包括例如 10、10²、10³、10⁴、10⁵、10⁶、或 10⁷ 倍）。在一些实施例中，非靶标是指不是 MASP2 的抗原。

结合亲和力可通过本领域已知的方法来测定，如 ELISA，荧光激活细胞分选 (FACS) 分析或放射免疫沉淀分析 (RIA)。K_d 值可以通过本领域已知的方法来测定，如表面等离子共振 (SPR) 技术或生物层干涉 (BLI) 技术。

尽管本申请广泛地讨论了包含人序列的特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段（例如，包含人 CDR 序列的人重链和轻链可变区），但同时也考虑了非人抗体。在一些实施例中，非人抗体包括本申请所述的特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段的人 CDR 序列和非人框架区序列，在一些实施例中，非人框架区序列包括任何的用于使用如本申请所述的一种或多种人 CDR 序列产生重链和/或轻链可变区的序列，包括例如哺乳动物，例如小鼠、大鼠、兔子、猪、牛（例如，牛、公牛、水牛）、鹿、绵羊、山羊、鸡、猫、狗、雪貂、灵长类（例如，狨猴，猕猴）等。在一些实施例中，非人特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段包括将一种或多种本申请所述的人 CDR 序列移植到非人框架区中（例如，鼠或鸡的框架区序列）所产生的特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段。

在一些实施例中，本申请所述特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段与人 MASP2 中的表位结合。在一些实施例中，所述特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段与人 MASP2 是完全特

异性的，并且没有种属交叉反应或不与其它类型的非 MASP2 发生交叉反应。在一些实施例中，所述特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段与除人之外其它物种的 MASP2 抗原发生交叉反应。

在一些实施例中，所述特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段包含抗体重链恒定区和抗体轻链恒定区。在一些实施例中，所述特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段包含 IgG1 型重链恒定区。在一些实施例中，所述特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段包含 IgG2 型重链恒定区。在一些实施例中，所述特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段包含 IgG3 型重链恒定区。在一些实施例中，所述特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段包含 IgG4 型重链恒定区。在一些实施例中，所述 IgG 指的是人 IgG。在一些实施例中，所述重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 43 组成。在一些实施例中，所述重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 组成。在一些实施例中，所述特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段包含 κ 轻链恒定区。在一些实施例中，所述轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 45 组成。在一些实施例中，所述特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段包含 λ 轻链恒定区。在一些实施例中，所述轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 组成。在一些实施例中，所述特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段包含抗体重链可变区和抗体轻链可变区。在一些实施例中，所述特异性结合 MASP2 的全长抗体包含已经改变的或以其他方式改变的 Fc 序列，使得其具有增强的抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用（ADCC）和补体依赖的细胞毒作用（CDC）的效应功能。

特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体

一方面，本申请提供了一种多特异性抗体，其包含特异性结合 MASP3 的第一抗原结合域，和特异性结合 MASP2 的第二抗原结合域。在一些实施例中，所述多特异性抗体能够结合 MASP3 或 MASP2。在另一些优选实施例中，所述多特异性抗体既能结合 MASP3，也能结合 MASP2。在另一些更优选实施例中，所述多特异性抗体能够同时结合 MASP3 和 MASP2。

在一些实施例中，特异性结合 MASP3 的第一抗原结合域包含：(a) V_H ，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含 GKWIE（SEQ ID NO: 1）；HC-CDR2，其包含 EILPGSGSTDYNERFKD（SEQ ID NO: 2）；和 HC-CDR3，其包含 SEDL（SEQ ID NO: 3）；或(b) V_H ，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含 GKWIE（SEQ ID NO: 1）；HC-CDR2，其包含 EILPGSGSTDYNERFKD（SEQ ID NO: 2）；和 HC-CDR3，其包含 SEDL（SEQ ID NO: 3）；以及 V_L ，所述 V_L 包含：LC-CDR1，其包含 KSSQX₁LX₂NSX₃TRKX₄YLA（SEQ ID NO: 9），其中 X₁ 为 N 或 S，X₂ 为 F 或 L，X₃ 为 R 或 V，X₄ 为 N 或 T；LC-CDR2，其包含 WASTRES（SEQ ID NO: 6）；和 LC-CDR3，其包含 KQSYX₁X₂X₃T（SEQ ID NO: 10），其中 X₁ 为 I 或 T，X₂ 为 L 或 P，X₃ 为 F 或 P。

在一些实施例中，特异性结合 MASP2 的第二抗原结合域包含：(a) V_H ，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含 SDYAWN（SEQ ID NO: 23）；HC-CDR2，其包含 YISYSGRTSYNPSLKS（SEQ ID NO: 24）；和 HC-CDR3，其包含 HYGDY（SEQ ID NO: 25）；或(b) V_H ，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含 SDYAWN（SEQ ID NO: 23）；HC-CDR2，其包含 YISYSGRTSYNPSLKS（SEQ

ID NO: 24)；和 HC-CDR3，其包含 HYGDY (SEQ ID NO: 25)；以及 V_L，所述 V_L 包含：LC-CDR1，其包含 KASQNVGTNVA (SEQ ID NO: 26)；LC-CDR2，其包含 SASYRYS (SEQ ID NO: 27)；和 LC-CDR3，其包含 HQYX₁X₂NPLT (SEQ ID NO: 33)，其中 X₁ 为 N、Q 或 S，X₂ 为 A、E 或 S。

在一些实施例中，特异性结合 MASP3 的第一抗原结合域包含：V_H，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含 SEQ ID NO: 1 所示的氨基酸序列；HC-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 2 所示的氨基酸序列；和 HC-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 3 所示的氨基酸序列；以及 V_L，所述 V_L 包含：LC-CDR1，其包含 SEQ ID NOs: 4-5 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体包含至多约 3 个（例如 1、2 或 3 个）氨基酸的取代；LC-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 6 所示的氨基酸序列；和 LC-CDR3，其包含 SEQ ID NOs: 7-8 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体包含至多约 3 个（例如 1、2 或 3 个）氨基酸的取代。

在一些实施例中，特异性结合 MASP2 的第二抗原结合域包含：V_H，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含 SEQ ID NO: 23 所示的氨基酸序列；HC-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 24 所示的氨基酸序列；和 HC-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 25 所示的氨基酸序列；以及 V_L，所述 V_L 包含：LC-CDR1，其包含 SEQ ID NOs: 26 所示的氨基酸序列；LC-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 27 所示的氨基酸序列；和 LC-CDR3，其包含 SEQ ID NOs: 28-32 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体包含至多约 3 个（例如 1、2 或 3 个）氨基酸的取代。

在一些实施例中，特异性结合 MASP3 的第一抗原结合域包含：V_H，所述 V_H 包含如 SEQ ID NOs: 11-15 中任一氨基酸序列所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3，以及 V_L，所述 V_L 包含如 SEQ ID NOs: 16-22 中任一氨基酸序列所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3。

在一些实施例中，特异性结合 MASP2 的第二抗原结合域包含：V_H，所述 V_H 包含如 SEQ ID NOs: 34 中氨基酸序列所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3，以及 V_L，所述 V_L 包含如 SEQ ID NOs: 36-41 中任一氨基酸序列所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3。

在一些实施例中，特异性结合 MASP3 的第一抗原结合域包含：(a) V_H，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 11 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3；以及 V_L，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 16 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3；或(b) V_H，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 11 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3；以及 V_L，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 19 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3。

在一些实施例中，特异性结合 MASP2 的第二抗原结合域包含：(a) V_H，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 34 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3；以及 V_L，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 36 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3；(b) V_H，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 34 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3；以及 V_L，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 37 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3；(c) V_H，其包含

如氨基酸序列 SEQ ID NO: 34 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3；以及 V_L，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 38 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3；(d) V_H，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 34 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3；以及 V_L，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 39 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3；(e) V_H，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 34 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3；以及 V_L，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 40 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3；或(f) V_H，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 34 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3；以及 V_L，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 41 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3。

在一些实施例中，特异性结合 MASP3 的第一抗原结合域包含：V_H，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 1，HC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 2，和 HC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 3；以及 V_L，所述 V_L 包含：LC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 4，LC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 6，和 LC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 7。在一些实施例中，特异性结合 MASP3 的第一抗原结合域包含：V_H，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 1，HC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 2，和 HC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 3；以及 V_L，所述 V_L 包含：LC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 5，LC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 6，和 LC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 8。

在一些实施例中，特异性结合 MASP2 的第二抗原结合域包含：V_H，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23，HC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 24，和 HC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 25；以及 V_L，所述 V_L 包含：LC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26，LC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 27，和 LC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 28。在一些实施例中，特异性结合 MASP2 的第二抗原结合域包含：V_H，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23，HC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 24，和 HC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 25；以及 V_L，所述 V_L 包含：LC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26，LC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 27，和 LC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 29。在一些实施例中，特异性结合 MASP2 的第二抗原结合域包含：V_H，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23，HC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 24，和 HC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 25；以及 V_L，所述 V_L 包含：LC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26，LC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 27，和 LC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 30。在一些实施例中，特异性结合 MASP2 的第二抗原结合域包含：V_H，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23，HC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 24，和 HC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 25；以及 V_L，所述 V_L 包含：LC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26，LC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 27，和 LC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 30。

NO: 27, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 31。在一些实施例中, 特异性结合 MASP2 的第二抗原结合域包含: V_H , 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 24, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 25; 以及 V_L , 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 27, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 32。

在一些实施例中, 特异性结合 MASP3 的第一抗原结合域包含: V_H , 所述 V_H 包含 SEQ ID NOs: 11-15 中任一所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NOs: 11-15 中任一所示的氨基酸序列具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同源性; 以及 V_L , 所述 V_L 包含 SEQ ID NOs: 16-22 中任一所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NOs: 16-22 中任一所示的氨基酸序列具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同源性。在一些实施例中, 所述特异性结合 MASP3 的第一抗原结合域包含: V_H , 所述 V_H 包含 SEQ ID NOs: 11-15 中任一所示的氨基酸序列; 以及 V_L , 所述 V_L 包含 SEQ ID NOs: 16-22 中任一所示的氨基酸序列。

在一些实施例中, 特异性结合 MASP3 的第一抗原结合域包含: (a) V_H , 其包含 SEQ ID NO: 13 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 13 所示的氨基酸序列具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同源性; 以及 V_L , 其包含 SEQ ID NO: 17 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 17 所示的氨基酸序列具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同源性; (b) V_H , 其包含 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同源性; 以及 V_L , 其包含 SEQ ID NO: 17 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 17 所示的氨基酸序列具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同源性; (c) V_H , 其包含 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同源性; 以及 V_L , 其包含 SEQ ID NO: 20 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 20 所示的氨基酸序列具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同源性; (d) V_H , 其包含 SEQ ID NO: 12 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 12 所示的氨基酸序列具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同源性; 以及 V_L , 其包含 SEQ ID NO: 21 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 21 所示的氨基酸序列具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同源性; (e) V_H , 其包含 SEQ ID NO: 13 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 13 所示的氨基酸序列具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同源性; 以及 V_L , 其包含 SEQ ID NO: 21 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 21 所示的氨基酸序列具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、

95%、96%、97%、98%或99%)序列同源性;或(f) V_H,其包含 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同源性;以及 V_L,其包含 SEQ ID NO: 22 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 22 所示的氨基酸序列具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同源性。

在一些实施例中,特异性结合 MASP2 的第二抗原结合域包含: V_H,所述 V_H包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同源性;以及 V_L,所述 V_L包含 SEQ ID NOs: 36-41 中任一所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NOs: 36-41 中任一所示的氨基酸序列具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同源性。在一些实施例中,所述特异性结合 MASP2 的第二抗原结合域包含: V_H,所述 V_H包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列;以及 V_L,所述 V_L包含 SEQ ID NOs: 36-41 中任一所示的氨基酸序列。

在一些实施例中,特异性结合 MASP2 的第二抗原结合域包含: (a) V_H,其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同源性;以及 V_L,其包含 SEQ ID NO: 36 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 36 所示的氨基酸序列具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同源性; (b) V_H,其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同源性;以及 V_L,其包含 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同源性; (c) V_H,其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同源性;以及 V_L,其包含 SEQ ID NO: 38 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 38 所示的氨基酸序列具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同源性; (d) V_H,其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同源性;以及 V_L,其包含 SEQ ID NO: 39 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 39 所示的氨基酸序列具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同源性; (e) V_H,其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同源性;以及 V_L,其包含 SEQ ID NO: 40 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 40 所示的氨基酸序列具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、

95%、96%、97%、98%或99%)序列同源性;或(f) V_H,其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同源性;以及 V_L,其包含 SEQ ID NO: 41 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 41 所示的氨基酸序列具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同源性。

在一些实施例中,本申请提供了一种多特异性抗体,其包括特异性结合 MASP3 的第一抗原结合域,和特异性结合 MASP2 的第二抗原结合域,其中第一抗原结合域包含: V_H,所述 V_H包含: HC-CDR1,其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 1, HC-CDR2,其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 2,和 HC-CDR3,其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 3;以及 V_L,所述 V_L包含: LC-CDR1,其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 5, LC-CDR2,其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 6,和 LC-CDR3,其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 8;以及其中所述第二抗原结合域,包含: V_H,所述 V_H包含: HC-CDR1,其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23, HC-CDR2,其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 24,和 HC-CDR3,其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 25;以及 V_L,所述 V_L包含: LC-CDR1,其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26, LC-CDR2,其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 27,和 LC-CDR3,其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 29。

在一些实施例中,本申请提供了一种多特异性抗体,其包括特异性结合 MASP3 的第一抗原结合域,和特异性结合 MASP2 的第二抗原结合域,所述第一抗原结合域包含: V_H,其包含 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性;以及 V_L,其包含 SEQ ID NO: 20 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 20 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性;以及其中所述第二抗原结合域包含: V_H,其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性;以及 V_L,其包含 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性。

在一些实施例中,本申请提供了一种多特异性抗体,其包括特异性结合 MASP3 的第一抗原结合域,和特异性结合 MASP2 的第二抗原结合域,所述第一抗原结合域包含: V_H,其包含 SEQ ID NO: 12 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 12 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性;以及 V_L,其包含 SEQ ID NO: 21 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 21 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性;以及其中所述第二抗原结合域包含: V_H,其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性;以及 V_L,其包含 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性。

在一些实施例中,本申请提供了一种多特异性抗体,其包括特异性结合 MASP3 的第一抗原结合域,和特异性结合 MASP2 的第二抗原结合域,所述第一抗原结合域包含: V_H,其包含 SEQ ID NO: 13 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 13 所示的氨基酸序列具有至少约

80%序列同源性；以及 V_L，其包含 SEQ ID NO: 21 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 21 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性；以及其中所述第二抗原结合域包含：V_H，其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性；以及 V_L，其包含 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性。

在一些实施例中，本申请提供了一种多特异性抗体，其包括特异性结合 MASP3 的第一抗原结合域，和特异性结合 MASP2 的第二抗原结合域，所述第一抗原结合域包含：V_H，其包含 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性；以及 V_L，其包含 SEQ ID NO: 22 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 22 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性；以及其中所述第二抗原结合域包含：V_H，其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性；以及 V_L，其包含 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性。

DVD-Ig 结构的多特异性抗体

在一些实施例中，根据本申请所述的任一多特异性抗体（例如，双特异性抗体），其具有双重可变区免疫球蛋白分子（DVD-Ig）结构，该结构是在正常 IgG 抗体的 V_L 和 V_H 的 N 末端分别连接另外一个抗体的 V_L 和 V_H 结构域，通过两个抗体的 V_H 与 V_L 相互作用形成抗原结合域，能够同时与相对应的抗原结合，来实现双特异性。在一些实施例中，所述 DVD-IgG 结构为同源二聚体结构，由两个相同的单体组成，每个单体包括两个抗原结合域，其中一个抗原结合域为 Fv，另一个抗原结合域为 Fab，上述两个区域通过连接肽（L）串联连接。在一些实施例中，所述 DVD-Ig 结构还进一步包括 Fc。示例性的 DVD-Ig 结构示在图 2A 中。

在本申请的一个实施例中，其中一个抗原结合域特异性地与 MASP2 结合，以及另一个抗原结合域特异性地与 MASP3 结合。在一些实施例中，所述多特异性抗体可以同时结合 MASP3 和 MASP2。

在一些实施例中，所述多特异性抗体由两个相同的单体组成，每个单体包括两条多肽链，分别为重链和轻链，共四条多肽链。其中，重链从 N 端到 C 端包含 V_{H1}-L-V_{H2}-C_{H1}，轻链从 N 端到 C 端包含 V_{L1}-L-V_{L2}-C_L。在一些实施例中，其中所述重链进一步包含 Fc，该 Fc 包含 C_{H2} 和 C_{H3} 结构域。在另一些实施例中，所述重链从 N 端到 C 端包含 V_{H1}-L-V_{H2}-C_{H1}-C_{H2}-C_{H3}，轻链从 N 端到 C 端包含 V_{L1}-L-V_{L2}-C_L。其中 V_{H1} 和 V_{L1} 分别是特异性结合一个抗原的重链可变区和轻链可变区；V_{H2} 和 V_{L2} 分别是特异性结合另一个抗原的重链可变区和轻链可变区；L 是连接肽；C_{H1} 是重链恒定区 C_{H1} 结构域；C_L 是轻链恒定区。其中，V_{H1} 和 V_{L1} 组成多特异性抗体的一个抗原结合域（Fv）；V_{H2}-C_{H1} 和 V_{L2}-C_L 组成多特异性抗体的另一个抗原结合域（Fab）。

在一些实施例中，所述 V_{H1} 和 V_{L1} 分别是特异性结合 MASP2 的重链可变区和轻链可变区， V_{H1} 和 V_{L1} 组成特异性结合 MASP2 的抗原结合域（Fv）； V_{H2} 和 V_{L2} 分别是特异性结合 MASP3 的重链可变区和轻链可变区， V_{H2} - C_{H1} 和 V_{L2} - C_L 组成特异性结合 MASP3 的抗原结合域（Fab）。在一些实施例中，所述 V_{H1} 和 V_{L1} 分别是特异性结合 MASP3 的重链可变区和轻链可变区， V_{H1} 和 V_{L1} 组成特异性结合 MASP3 的抗原结合域（Fv）； V_{H2} 和 V_{L2} 分别是特异性结合 MASP2 的重链可变区和轻链可变区， V_{H2} - C_{H1} 和 V_{L2} - C_L 组成特异性结合 MASP2 的抗原结合域（Fab）。

连接肽（或接头）序列可以是单个氨基酸或多肽序列。在一些实施例中，所述连接肽（或接头）包含或由甘氨酸-丝氨酸接头组成。如本申请所述，术语“甘氨酸-丝氨酸接头”指由甘氨酸和丝氨酸残基组成的肽。示例性的甘氨酸-丝氨酸接头包括通式为 $(Gly_4Ser)_n$ 的氨基酸序列，即 $(G_4S)_n$ ，其中 n 是正整数（例如，1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10）。一个优选的甘氨酸-丝氨酸接头为 $(Gly_4Ser)_2$ ，即 GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 63)。一个优选的甘氨酸-丝氨酸接头为 $(Gly_4Ser)_4$ ，即 GGGGSGGGGS GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 64)。一个优选的甘氨酸-丝氨酸接头为 $(Gly_4Ser)_3$ ，即 GGGGSGGGGS GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 65)。在其它方面，两个或两个以上的甘氨酸-丝氨酸接头串联在一个连接肽中。在某些方面，所述连接肽包括铰链区的至少一部分（例如，来源于 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 分子）和一系列的甘氨酸-丝氨酸残基（例如，甘氨酸-丝氨酸接头，例如 $(Gly_4Ser)_n$ ）。在一些实施例中，所述连接肽为包含氨基酸序列 ASTKGP (SEQ ID NO: 66) 或氨基酸序列 TVAAP (SEQ ID NO: 67)。

Bs4Ab 结构的多特异性抗体

在一些实施例中，根据本申请所述的多特异性抗体（例如，双特异性抗体），其具有 Bs4Ab 结构，该结构包含两个相同的单体，每个单体均包括两个抗原结合域，其中一个抗原结合域为 Fab，另一个抗原结合域为 scFv。在一些实施例中，其中所述多特异性抗体进一步包含 Fc，该 Fc 包含 CH2 和 CH3 结构域。所述 scFv 通过第一连接肽（L1）与 Fab 连接，并通过第二连接肽（L2）与 Fc 连接。示例性的 Bs4Ab 结构示在图 2B 中。

在本申请的一些实施例中，其中一个抗原结合域（Fab 或 scFv）特异性地与 MASP2 结合，以及另一个抗原结合域（scFv 或 Fab）特异性地与 MASP3 结合。在一些实施例中，所述多特异性抗体可以同时结合 MASP3 和 MASP2 抗原。

在一些实施例中，所述的多特异性抗体由两个相同的单体组成，每个单体包含两条多肽链，分别为重链和轻链，共四条多肽链。在一些实施例中，多特异性抗体的重链从 N 端到 C 端包含： V_{H1} - C_{H1} -L1- V_{H2} -L3- V_{L2} 结构。在另一些实施例中，多特异性抗体的重链从 N 端到 C 端包含： V_{H1} - C_{H1} -L1- V_{L2} -L3- V_{H2} 结构。在一些实施例中，所述重链还包括 Fc，该 Fc 包含 CH2 和 CH3 结构域。在一些实施例中，多特异性抗体的重链从 N 端到 C 端包含： V_{H1} - C_{H1} -L1- V_{H2} -L3- V_{L2} -L2- C_{H2} - C_{H3} 结构。在另一些实施例中，多特异性抗体的重链从 N 端到 C 端包含： V_{H1} - C_{H1} -L1- V_{L2} -L3- V_{H2} -L2- C_{H2} - C_{H3} 结构。在一些实施例中，多特异性抗体的轻链从 N 端到 C 端包含： V_{L1} - C_L 结构。

其中，V_{H1}和V_{L1}分别是特异性结合其中一个抗原的重链可变区和轻链可变区，V_{H2}和V_{L2}分别是特异性结合另一个抗原的重链可变区和轻链可变区，C_{H1}是重链恒定区C_{H1}结构域，C_L是轻链恒定区，L1、L2和L3是连接肽。V_{H1}-C_{H1}和V_{L1}-C_L组成多特异性抗体的其中一个抗原结合域（Fab），V_{H2}-L3-V_{L2}或V_{L2}-L3-V_{H2}组成多特异性抗体的另一个抗原结合域（scFv）。

在一些实施例中，V_{H1}和V_{L1}分别是特异性结合MASP2的重链可变区和轻链可变区，V_{H1}-C_{H1}和V_{L1}-C_L组成特异性结合MASP2的抗原结合域（Fab）；V_{H2}和V_{L2}分别是特异性结合MASP3的重链可变区和轻链可变区，V_{H2}-L3-V_{L2}或V_{L2}-L3-V_{H2}组成特异性结合MASP3的抗原结合域（scFv）。在另一些实施例中，V_{H1}和V_{L1}分别是特异性结合MASP3的重链可变区和轻链可变区，V_{H1}-C_{H1}和V_{L1}-C_L组成特异性结合MASP3的抗原结合域（Fab）；V_{H2}和V_{L2}分别是特异性结合MASP2的重链可变区和轻链可变区，V_{H2}-L3-V_{L2}或V_{L2}-L3-V_{H2}组成特异性结合MASP2的抗原结合域（scFv）。在一些实施例中，所述多特异性抗体包括C_{H1}，其包含氨基酸序列SEQ ID NOs: 49或50中所示的氨基酸序列。在一些实施例中，所述多特异性抗体包括C_{H2}-C_{H3}，其包含氨基酸序列SEQ ID NOs: 47或48中所示的氨基酸序列。在一些实施例中，所述多特异性抗体包括C_{H2}-C_{H3}，其包含相对于氨基酸序列SEQ ID NOs: 47或48中所示的氨基酸序列的22、24、26位上的一个或多个取代。在一些实施例中，所述多特异性抗体包括C_{H2}-C_{H3}，其包含相对于氨基酸序列SEQ ID NOs: 47或48中所示的氨基酸序列的M22Y、S24T、T26E中的一个或多个取代。在一些实施例中，所述多特异性抗体包括C_{H2}-C_{H3}，其包含相对于氨基酸序列SEQ ID NOs: 47或48中所示的氨基酸序列的198、204位上的一个或多个取代。在一些实施例中，所述多特异性抗体包括C_{H2}-C_{H3}，其包含相对于氨基酸序列SEQ ID NOs: 47或48中所示的氨基酸序列的M198L、N204S中的一个或多个取代。在一些实施例中，所述多特异性抗体包括C_{H2}-C_{H3}，其包含相对于氨基酸序列SEQ ID NOs: 47中所示的氨基酸序列的4、5位上的一个或多个取代。在一些实施例中，所述多特异性抗体包括C_{H2}-C_{H3}，其包含相对于氨基酸序列SEQ ID NOs: 47中所示的氨基酸序列的L4A、L5A中的一个或多个取代。

在一些实施例中，特异性结合MASP3或MASP2的抗原结合域scFv包括基因工程半胱氨酸突变，通过在V_H和V_L界面引入两个半胱氨酸突变，获得了二硫键稳定型的多特异性抗体。

连接肽（或接头）可用于将多特异性抗体的重链的结构域和/或结构区连接成一个连续的分子。所述多特异性抗体可能包括额外的接头，例如连接scFv的可变重链和轻链的柔性接头。在一些实施例中，所述多特异性抗体可能包括额外的接头，例如连接scFv的可变重链和轻链的柔性接头以及用于将其他结合单元与多特异性抗体的核心结构连接的其他接头。

连接肽（或接头）的一个典型的、非限制性的例子是包含至少4个残基的多肽链。这类接头的部位可能是柔性的、亲水的，并且它们自己很少或不会形成二级结构（接头部位或柔性接头部位）。在分子组装完成后，至少4个氨基酸的接头可以用于连接彼此靠近的结构域和/或区。也可以使用较长的接头。在一些实施例中，接头可以是1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、100、125、150、175或200个残基。

当使用多个接头连接分子的各个部分时，接头可以是相同的或不同的（例如，相同或不同的长度和/或氨基酸序列）。

在某些方面，所述连接肽包含或由甘氨酸-丝氨酸接头组成。如本申请所述，术语“甘氨酸-丝氨酸接头”指由甘氨酸和丝氨酸残基组成的肽。示例性的甘氨酸-丝氨酸接头包括通式为 $(\text{Gly}_4\text{Ser})_n$ 的氨基酸序列，其中 n 是正整数（例如，1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10）。一个优选的甘氨酸-丝氨酸接头为 $(\text{Gly}_4\text{Ser})_2$ ，即 GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 63)。一个优选的甘氨酸-丝氨酸接头为 $(\text{Gly}_4\text{Ser})_4$ ，即 GGGGSGGGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 64)。一个优选的甘氨酸-丝氨酸接头为 $(\text{Gly}_4\text{Ser})_3$ ，即 GGGGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 65)。在其它方面，两个或两个以上的甘氨酸-丝氨酸接头串联在一个连接肽中。在某些方面，所述连接肽包括铰链区的至少一部分（例如，来源于 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 分子）和一系列的甘氨酸-丝氨酸残基（例如，甘氨酸-丝氨酸接头，例如 $(\text{G}_4\text{S})_n$ ）。

在一些实施例中，L1 和/或 L2 包括铰链部分和接头部分，例如包括甘氨酸-丝氨酸接头的接头部分。在其它方面，L1 和/或 L2 仅包括铰链部分或仅包括接头部分，例如甘氨酸-丝氨酸接头。在某些方面，L1 和 L2 包括甘氨酸-丝氨酸接头。在某些方面，L1 和 L2 的甘氨酸-丝氨酸接头部分的长度相同，而在其它方面，L1 和 L2 的甘氨酸-丝氨酸接头部分的长度不同。当多特异性抗体包含 scFv 时，scFv 的重链和轻链可以通过柔性接头连接。在一些实施例中，这种柔性接头通常不包括铰链部分，而是一种甘氨酸-丝氨酸接头或其它柔性接头。可以选择和优化相互连接 scFv 结构域的柔性接头的长度和氨基酸序列。

在一些实施例中，连接肽（例如 L1 和/或 L2）包含甘氨酸-丝氨酸或全部为甘氨酸的接头以及铰链区域的一部分或经修饰的一部分。在某些方面，多特异性抗体中连接其中一个抗原结合域（如 Fab 或 scFv）和另一个抗原结合域（如 scFv 或 Fab）的连接肽（L1）包含氨基酸序列 EPKSDKTGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 68) 或 EPKSCGKTGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 69) 或 EPKSCGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 70)。在某些方面，多特异性抗体中连接抗原结合域 scFv 与 Fc 的连接肽（L2）包含氨基酸序列 GGGGSGGGGSEPKSDKTHTCPPCP (SEQ ID NO: 71) 或 GGGGSGGGGSCPPCP (SEQ ID NO: 72) 或 GGGGSGGGGSDKTHTCPPCP (SEQ ID NO: 73)。

在一些实施例中，所述多特异性抗体除了将一个抗原结合域与另一个抗原结合域连接的连接肽或将其中一个抗原结合域与 Fc 连接的连接肽（例如 L1 和 L2），多特异性抗体都可以选择性地包含额外的连接肽。这些额外的连接肽的长度和序列是独立选择的。例如，多特异性抗体还可以包括一个柔性连接肽（L3），其连接抗原结合域 scFv 中的可变重链和轻链 (V_{HscFv} 和 V_{LscFv})。这种柔性的连接肽可以包括甘氨酸-丝氨酸接头。通常，这种接头不包括铰链部分。在某些实施例中，连接 scFv 的可变重链和轻链的柔性连接肽（L3）包含氨基酸序列 GGGGSGGGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 64)。

Hetero H, CrossMab 结构的多特异性抗体

在一些实施例中，根据本申请所述的任一多特异性抗体（例如，双特异性抗体），其具有 Hetero H, CrossMab 结构，其是由异源二聚体构成的二价多特异性抗体，包含两个抗原结合域 Fab。在另一些实施例中，其中所述多特异性抗体进一步包含两个 Fc，其包含 C_{H2} 和 C_{H3} 结构域。在一些实施例中，其中一个 Fc 中的 C_{H3} 结构域中氨基酸残基被替换为较大侧链体积的氨基酸残基，形成“knob”，和另一个 Fc 中的 C_{H3} 结构域中氨基酸残基被替换为较小侧链体积的氨基酸残基，形成“hole”，能够促进异源二聚体的相互结合。其中在 Fab 中，轻链恒定区（C_L）和重链恒定区 C_{H1} 结构域（C_{H1}）的位置可相互替换；或重链可变区（V_H）和轻链可变区（V_L）的位置可相互替换；或轻链恒定区（C_L）和重链恒定区 C_{H1} 结构域（C_{H1}）以及重链可变区（V_H）和轻链可变区（V_L）同时相互替换。示例性的 Hetero H, CrossMab 结构示在图 2C 中。

在一些实施例中，所述 Fc 来源于野生型人 IgG1 Fc。在另一些实施例中，所述 Fc 的 C_{H2} 结构域包含，但不限于如下氨基酸置换：L234A, L235A，其中所述编号依照如 Kabat 的 EU 索引。在另一些实施例中，所述 Fc 的 C_{H3} 结构域包含，但不限于如下氨基酸置换：S354C, T366W, Y349C, T366S, L368A, 和 Y407V，其中所述编号依照如 Kabat 的 EU 索引。

在本申请的另一些实施例中，所述其中一个抗原结合域特异性地与 MASP3 结合，以及另一个抗原结合域特异性地与 MASP2 结合。在一些实施例中，所述多特异性抗体可以同时结合 MASP3 和 MASP2。

在一些实施例中，本申请所述的多特异性抗体，其具有 Hetero H, CrossMab 结构，该结构为异源二聚体，由两个不同的单体组成，每个单体包含两条多肽链。其中第一单体包含特异性结合其中一个抗原的抗体的第一重链和第一轻链，以及第二单体包含特异性结合另一个抗原的抗体的第二重链和第二轻链。在一些实施例中，所述多特异性抗体的第一重链从 N 端到 C 端包括：V_{H1}-C_{H1} 结构；第一轻链从 N 端到 C 端包括 V_{L1}-C_L 结构。在一些实施例中，第一重链还包含 Fc，该 Fc 包含 C_{H2} 和 C_{H3} 结构域。在一些实施例中，所述多特异性抗体的第一重链从 N 端到 C 端包括：V_{H1}-C_{H1}-C_{H2}-C_{H3} 结构；第一轻链从 N 端到 C 端包括 V_{L1}-C_L 结构。V_{H1} 和 V_{L1} 分别是特异性结合其中一个抗原的重链可变区和轻链可变区，C_{H1} 是重链恒定区 C_{H1} 结构域，C_L 是轻链恒定区。其中 V_{H1}-C_{H1} 和 V_{L1}-C_L 组成结合其中一个抗原的抗原结合域（Fab）。在一些实施例中，所述多特异性抗体的第二重链从 N 端到 C 端包括：V_{H2}-C_L 结构；第二轻链从 N 端到 C 端包括：V_{L2}-C_{H1} 结构。在一些实施例中，第二重链进一步包含 Fc，该 Fc 包含 C_{H2} 和 C_{H3} 结构域。在一些实施例中，所述多特异性抗体的第二重链从 N 端到 C 端包括：V_{H2}-C_L-C_{H2}-C_{H3} 结构；第一轻链从 N 端到 C 端包括 V_{L2}-C_{H1} 结构。V_{H2} 和 V_{L2} 分别是特异性结合另一个抗原的重链可变区和轻链可变区，C_{H1} 是重链恒定区 C_{H1} 结构域，C_L 是轻链恒定区。其中 V_{H2}-C_L 和 V_{L2}-C_{H1} 组成结合另一个抗原的抗原结合域（Fab）。在一些实施例中，所述多特异性抗体第一单体或第二单体中 C_L 和 C_{H1} 的位置相互替换。在一些实施例中，V_{H1} 和 V_{L1} 的位置可相互替换。在另一些实施例中，V_{H2} 和 V_{L2} 的位置可相互替换。在一些实施例中，所述 C_{H2} 结构域包含，但不限于如下氨基酸置换：L234A, L235A，其中所

述编号依照如 Kabat 的 EU 索引。在一些实施例中，第一重链的 C_H3 结构域中氨基酸残基被替换为较大侧链体积的氨基酸残基形成“knob”，和第二重链的 C_H3 结构域中氨基酸残基被替换为较小侧链体积的氨基酸残基形成“hole”。在另一些实施例中，第二重链的 C_H3 结构域中氨基酸残基被替换为较大侧链体积的氨基酸残基形成“knob”，和第一重链的 C_H3 结构域中氨基酸残基被替换为较小侧链体积的氨基酸残基形成“hole”。在一些实施例中，所述 C_H3 结构域包含，但不限于如下氨基酸置换：S354C，T366W，Y349C，T366S，L368A 和 Y407V，其中所述编号依照如 Kabat 的 EU 索引。

在一些实施例中，V_H1 和 V_L1 分别是特异性结合 MASP2 的重链可变区和轻链可变区，V_H2 和 V_L2 分别是特异性结合 MASP3 的重链可变区和轻链可变区，V_H1-C_H1 和 V_L1-C_L 组成特异性结合 MASP2 的抗原结合域（Fab），V_H2-C_L 和 V_L2-C_H1 组成特异性结合 MASP3 的抗原结合域（Fab）。在另一些实施例中，V_H1 和 V_L1 分别是特异性结合 MASP3 的重链可变区和轻链可变区，V_H2 和 V_L2 分别是特异性结合 MASP2 的重链可变区和轻链可变区，V_H1-C_H1 和 V_L1-C_L 组成特异性结合 MASP3 的抗原结合域（Fab），V_H2-C_L 和 V_L2-C_H1 组成特异性结合 MASP2 的抗原结合域（Fab）。

在一些实施例中，根据本申请所述的多特异性抗体，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO：51 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO：51 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性。

在一些实施例中，根据本申请所述的多特异性抗体，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO：52 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO：52 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性。

在一些实施例中，根据本申请所述的多特异性抗体，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO：53 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO：53 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性。

在一些实施例中，根据本申请所述的多特异性抗体，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO：54 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO：54 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性。

在一些实施例中，根据本申请所述的多特异性抗体，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO：51 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO：51 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性。

在一些实施例中，根据本申请所述的多特异性抗体，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO：52 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO：52 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性。

在一些实施例中，根据本申请所述的多特异性抗体，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO：56 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO：56 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性。

在一些实施例中，根据本申请所述的多特异性抗体，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 55 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 55 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性。

在一些实施例中，根据本申请所述的多特异性抗体，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性。

在一些实施例中，根据本申请所述的多特异性抗体，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 56 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 56 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性。

在一些实施例中，根据本申请所述的多特异性抗体，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 51 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 51 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性。

在一些实施例中，根据本申请所述的多特异性抗体，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 57 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 57 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性。

在一些实施例中，根据本申请所述的多特异性抗体，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性。

在一些实施例中，根据本申请所述的多特异性抗体，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 58 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 58 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性。

在一些实施例中，根据本申请所述的多特异性抗体，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 51 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 51 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性。

在一些实施例中，根据本申请所述的多特异性抗体，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 53 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 53 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性。

在一些实施例中，根据本申请所述的多特异性抗体，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性；和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 54 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 54 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性；和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 51 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 51 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性；和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 53 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID

NO: 53 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性。

在一些实施例中，根据本申请所述的多特异性抗体，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性；和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 56 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 56 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性；和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 51 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 51 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性；和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 55 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 55 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性。

在一些实施例中，根据本申请所述的多特异性抗体，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性；和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 56 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 56 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性；和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 51 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 51 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性；和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 57 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 57 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性。

在一些实施例中，根据本申请所述的多特异性抗体，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性；和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 58 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 58 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性；和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 51 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 51 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性；和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 53 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 53 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性。

在一些实施例中，根据本申请所述的多特异性抗体，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性；和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 54 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 54 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性；和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 59 或其变体，所述变体与氨基酸

序列 SEQ ID NO: 59 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性；和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 60 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 60 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性。

在一些实施例中，根据本申请所述的多特异性抗体，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性；和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 56 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 56 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性；和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 59 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 59 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性；和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 61 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 61 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性。

在一些实施例中，根据本申请所述的多特异性抗体，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性；和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 56 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 56 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性；和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 59 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 59 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性；和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 62 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 62 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性。

在一些实施例中，根据本申请所述的多特异性抗体，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性；和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 58 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 58 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性；和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 59 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 59 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性；和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 60 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 60 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性。

IgG-(scFv)₂ 结构的多特异性抗体

在一些实施例中，本申请所述的多特异性抗体，其具有 IgG-(scFv)₂ 结构，该结构由两个相同的单体组成，每个单体均包含两个抗原结合域，其中一个抗原结合域为 Fab，另一个抗原结合域为 scFv。在一些实施例中，其中所述多特异性抗体进一步包含 Fc，该 Fc 包含 C_H2 和 C_H3 结构域。所述 scFv 通过连接肽(L)连接至 Fc 的羧基末端。示例性的 IgG-(scFv)₂ 结构示在图 2D 中。

在本申请的一些实施例中，其中一个抗原结合域 (Fab 或 scFv) 特异性地与 MASP2 结合，以及另一个抗原结合域 (scFv 或 Fab) 特异性地与 MASP3 结合。在一些实施例中，所述多特异性抗体可以同时结合 MASP3 和 MASP2。

在一些实施例中，本申请披露的多特异性抗体包括两个相同的单体，每个单体包含一条重链和一条轻链。在一些实施例中，多特异性抗体的重链从 N 端到 C 端包含：V_H1-C_H1 结构。在一些实施例中，所述多特异性抗体的轻链从 N 端到 C 端包含：V_L1-C_L。在一些实施例中，所述重链还包括 Fc，该 Fc 包含 C_H2 和 C_H3 结构域。在一些实施例中，多特异性抗体的重链从 N 端到 C 端包含：V_H1-C_H1-C_H2-C_H3-L-V_H2-L3-V_L2 结构。在另一些实施例中，多特异性抗体的重链从 N 端到 C 端包含：V_H1-C_H1-C_H2-C_H3-L-V_L2-L3-V_H2 结构。在一些实施例中，多特异性抗体的轻链从 N 端到 C 端包含：V_L1-C_L 结构。其中，V_H1 和 V_L1 分别是特异性结合其中一个抗原的重链可变区和轻链可变区，V_H2 和 V_L2 分别是特异性结合另一个抗原的重链可变区和轻链可变区，C_H1 是重链恒定区 C_H1 结构域，C_L 是轻链恒定区，L 和 L3 是连接肽。V_H1-C_H1 和 V_L1-C_L 组成多特异性抗体的其中一个抗原结合域 (Fab)，V_H2-L3-V_L2 或 V_L2-L3-V_H2 组成多特异性抗体的另一个抗原结合域 (scFv)。

在一些实施例中，V_H1 和 V_L1 分别是特异性结合 MASP2 的重链可变区和轻链可变区，V_H1-C_H1 和 V_L1-C_L 组成特异性结合 MASP2 的抗原结合域 (Fab)；V_H2 和 V_L2 分别是特异性结合 MASP3 的重链可变区和轻链可变区，V_H2-L3-V_L2 或 V_L2-L3-V_H2 组成特异性结合 MASP3 的抗原结合域 (scFv)。在另一些实施例中，V_H1 和 V_L1 分别是特异性结合 MASP3 的重链可变区和轻链可变区，V_H1-C_H1 和 V_L1-C_L 组成特异性结合 MASP3 的抗原结合域 (Fab)；V_H2 和 V_L2 分别是特异性结合 MASP2 的重链可变区和轻链可变区，V_H2-L3-V_L2 或 V_L2-L3-V_H2 组成特异性结合 MASP2 的抗原结合域 (scFv)。在一些实施例中，所述多特异性抗体包括 C_H1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 49 或 50 中所示的氨基酸序列。在一些实施例中，所述多特异性抗体包括 C_H2-C_H3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 47 或 48 中所示的氨基酸序列。

连接肽 (或接头) 可用于将多特异性抗体的重链的结构域和/或结构区连接成一个连续的分子。所述多特异性抗体可能包括额外的接头，例如连接 scFv 的可变重链和轻链的柔性接头。在一些实施例中，所述多特异性抗体可能包括额外的接头，例如连接 scFv 的可变重链和轻链的柔性接头以及用于将其他结合单元与多特异性抗体的核心结构连接的其他接头。

连接肽 (或接头) 的一个典型的、非限制性的例子是包含至少 4 个残基的多肽链。这类接头的部位可能是柔性的、亲水的，并且它们自己很少或不会形成二级结构 (接头部位或柔性接头部

位)。在分子组装完成后,至少4个氨基酸的接头可以用于连接彼此靠近的结构域和/或区。也可以使用较长的接头。在一些实施例中,接头可以是1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、100、125、150、175或200个残基。当使用多个接头连接分子的各个部分时,接头可以是相同的或不同的(例如,相同或不同的长度和/或氨基酸序列)。

在某些方面,所述连接肽包含或由甘氨酸-丝氨酸接头组成。如本申请所述,术语“甘氨酸-丝氨酸接头”指由甘氨酸和丝氨酸残基组成的肽。示例性的甘氨酸-丝氨酸接头包括通式为 $(\text{Gly}_4\text{Ser})_n$ 的氨基酸序列,其中 n 是正整数(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9或10)。一个优选的甘氨酸-丝氨酸接头为 $(\text{Gly}_4\text{Ser})_2$,即GGGGSGGGGS(SEQ ID NO: 63)。一个优选的甘氨酸-丝氨酸接头为 $(\text{Gly}_4\text{Ser})_4$,即GGGGSGGGSGGGSGGGGS(SEQ ID NO: 64)。一个优选的甘氨酸-丝氨酸接头为 $(\text{Gly}_4\text{Ser})_3$,即GGGGSGGGSGGGGS(SEQ ID NO: 65)。在其它方面,两个或两个以上的甘氨酸-丝氨酸接头串联在一个连接肽中。在某些方面,所述连接肽包括铰链区的至少一部分(例如,来源于IgG1、IgG2、IgG3或IgG4分子)和一系列的甘氨酸-丝氨酸残基(例如,甘氨酸-丝氨酸接头,例如 $(\text{G}_4\text{S})_n$)。

在一些实施例中,连接肽包含甘氨酸-丝氨酸或全部为甘氨酸的接头以及铰链区域的一部分或经修饰的一部分。在一些实施例中,多特异性抗体中连接抗原结合域与Fc区羧基末端 CH_3 的连接肽(例如L)包含氨基酸序列GGGGSGGGGTGGGS(SEQ ID NO: 75)。

在一些实施例中,所述多特异性抗体除了将抗原结合域与Fc连接的连接肽(例如L),多特异性抗体都可以选择性地包含额外的连接肽。这些额外的连接肽的长度和序列是独立选择的。例如,多特异性抗体还可以包括一个柔性连接肽(L3),其连接scFv的可变重链和轻链(V_{HSCFV} 和 V_{LSCFV})。这种柔性的连接肽可以包括甘氨酸-丝氨酸接头。通常,这种接头不包括铰链部分。在一些实施例中,连接scFv的可变重链和轻链的柔性连接肽(L3)包含序列GGGGSGGGSGGGSGGGGS(SEQ ID NO: 64)。

scFv-Fab IgG 结构的多特异性抗体

在一些实施例中,本申请所述的任一多特异性抗体(例如,双特异性抗体)具有scFv-Fab IgG结构,其为异二聚体形式。所述异二聚体抗体包含第一单体和第二单体,所述第一单体包含能够结合其中一个抗原的抗原结合域(Fab),所述第二单体包含能够结合另一个抗原的抗原结合域(scFv)。在一些实施例中,所述多特异性抗体进一步包含两个Fc,其包含 CH_2 和 CH_3 结构域,两个Fc中进一步包含氨基酸替换,能够促进异源二聚体的相互结合。示例性scFv-Fab IgG结构示在图2E中。

在一些实施例中,所述其中一个抗原结合域(Fab或scFv)特异性地与MASP3结合,以及另一个抗原结合域(scFv或Fab)特异性地与MASP2结合。在一些实施例中,所述多特异性抗体可以同时结合MASP3和MASP2。

在一些实施例中，本申请所述的任一多特异性抗体具有 scFv-Fab IgG 结构，其为异二聚体形式。所述异二聚体抗体包含第一单体和第二单体，所述第一单体包含两条多肽链：第一重链和轻链，其中第一重链从 N 端到 C 端包含：V_{H1}-C_{H1} 结构。轻链包含 V_{L1}-C_L 结构。在一些实施例中，所述第一重链进一步包含 Fc，该 Fc 包含 C_{H2} 和 C_{H3} 结构域。在一些实施例中，第一重链从 N 端到 C 端包含：V_{H1}-C_{H1}-C_{H2}-C_{H3} 结构，轻链包含 V_{L1}-C_L 结构。V_{H1} 和 V_{L1} 分别是特异性结合其中一个抗原的重链可变区和轻链可变区，C_{H1} 是重链恒定区 C_{H1} 结构域，C_L 是轻链恒定区。V_{H1}-C_{H1} 和 V_{L1}-C_L 组成其中一个抗原结合域（Fab）。所述第二单体包含一条多肽链：第二重链。第二重链从 N 端到 C 端包含 V_{H2}-L3-V_{L2} 结构或 V_{L2}-L3-V_{H2} 结构。在一些实施例中，所述第二重链进一步包含 Fc，该 Fc 包含 C_{H2} 和 C_{H3} 结构域。在一些实施例中，第二重链从 N 端到 C 端包含：V_{H2}-L3-V_{L2}-C_{H2}-C_{H3} 结构或 V_{L2}-L3-V_{H2}-C_{H2}-C_{H3} 结构。V_{H2} 和 V_{L2} 分别是特异性结合另一个抗原的重链可变区和轻链可变区，L3 是连接肽。V_{H2}-L3-V_{L2} 或 V_{L2}-L3-V_{H2} 组成另一个抗原结合域（scFv）。

在一些实施例中，V_{H1} 和 V_{L1} 分别是特异性结合 MASP2 的重链可变区和轻链可变区，V_{H1}-C_{H1} 和 V_{L1}-C_L 组成特异性结合 MASP2 的抗原结合域（Fab）。V_{H2} 和 V_{L2} 分别是特异性结合 MASP3 的重链可变区和轻链可变区，V_{H2}-L3-V_{L2} 或 V_{L2}-L3-V_{H2} 组成特异性结合 MASP3 的抗原结合域（scFv）。在一些实施例中，V_{H1} 和 V_{L1} 分别是特异性结合 MASP3 的重链可变区和轻链可变区，V_{H1}-C_{H1} 和 V_{L1}-C_L 组成特异性结合 MASP3 的抗原结合域（Fab）。V_{H2} 和 V_{L2} 分别是特异性结合 MASP2 的重链可变区和轻链可变区，V_{H2}-L3-V_{L2} 或 V_{L2}-L3-V_{H2} 组成特异性结合 MASP2 的抗原结合域（scFv）。

在一些实施例中，所述 Fc 来源于人野生型 IgG1。在另一个实施例中，一个单体中的 Fc 相对于人野生型 IgG1 包含，但不限于如下氨基酸置换 E357Q、和 S364K；另一个单体中的 Fc 相对于人野生型 IgG1 包含，但不限于如下氨基酸置换 Q295E、L368D、K370S、N384D、Q418E 和 N421D，其中所述编号依照如 Kabat 的 EU 索引。在一些实施例中，示例性连接 scFv 中 V_{H1} 与 V_{L1} 的连接肽（例如 L3）包含序列 GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS (SEQ ID NO: 74)。

Hetero H, CrossMab 2+1 结构的多特异性抗体

在一些实施例中，根据本申请所述的任一多特异性抗体（例如，双特异性抗体），其具有 Hetero H, CrossMab 2+1 结构，其是由异源二聚体构成的三价多特异性抗体，包含三个抗原结合域 Fab，其中第一和第二抗原结合域特异性地与其中一个抗原结合，以及第三个抗原结合域特异性地与另外一个抗原结合。在另一些实施例中，其中所述多特异性抗体进一步包含两个 Fc，其包含 C_{H2} 和 C_{H3} 结构域。在一些实施例中，其中一个 Fc 中的 C_{H3} 结构域中氨基酸残基被替换为较大侧链体积的氨基酸残基，形成“knob”，和另一个 Fc 中的 C_{H3} 结构域中氨基酸残基被替换为较小侧链体积的氨基酸残基，形成“hole”，能够促进异源二聚体的相互结合。其中在第三个抗原结合域 Fab 中，轻链恒定区（C_L）和重链恒定区 C_{H1} 结构域（C_{H1}）的位置可相互替换；或重链可变区（V_H）和轻链可变区（V_L）的位置可相互替换；或轻链恒定区（C_L）和重链恒定区 C_{H1} 结构域

(C_H1) 以及重链可变区 (V_H) 和轻链可变区 (V_L) 同时相互替换。示例性的 Hetero H, CrossMab2+1 结构示在图 2F 中。示例性的在非交换 Fab 区域带有相反电荷氨基酸突变的 Hetero H, CrossMab2+1 结构示在图 2G 中

在一些实施例中, 所述 Fc 来源于野生型人 IgG1 Fc。在另一些实施例中, 所述 Fc 的 C_H3 结构域包含, 但不限于如下氨基酸置换: S354C, T366W, Y349C, T366S, L368A, 和 Y407V, 其中所述编号依照如 Kabat 的 EU 索引。

在本申请的另一一些实施例中, 所述其中两个抗原结合域特异性地与 MASP3 结合, 以及其中一个抗原结合域特异性地与 MASP2 结合。在些实施例中, 所述其中两个抗原结合域特异性地与 MASP2 结合, 以及其中一个抗原结合域特异性地与 MASP3 结合。在一些实施例中, 所述多特异性抗体可以同时结合 MASP3 和 MASP2。

在一些实施例中, 本申请所述的多特异性抗体, 其具有 Hetero H, CrossMab 2+1 结构, 该结构为异源二聚体, 由两个不同的单体组成, 第一单体包含两条多肽链, 第二单体包含三条多肽链。其中第一单体包含特异性结合其中一个抗原的抗体的第一重链和第一轻链, 以及第二单体包含特异性结合两个抗原的抗体的第二重链, 第二轻链和第三轻链。在一些实施例中, 所述多特异性抗体的第一重链从 N 端到 C 端包括: V_H1-C_H1 结构; 第一轻链从 N 端到 C 端包括 V_L1-C_L 结构。在一些实施例中, 第一重链还包含 Fc, 该 Fc 包含 C_H2 和 C_H3 结构域。在一些实施例中, 所述多特异性抗体的第一重链从 N 端到 C 端包括: V_H1-C_H1-C_H2-C_H3 结构; 第一轻链从 N 端到 C 端包括 V_L1-C_L 结构。V_H1 和 V_L1 分别是特异性结合其中一个抗原的重链可变区和轻链可变区, C_H1 是重链恒定区 C_H1 结构域, C_L 是轻链恒定区。其中 V_H1-C_H1 和 V_L1-C_L 组成结合其中一个抗原的抗原结合域

(Fab)。在一些实施例中, 所述多特异性抗体的第二重链从 N 端到 C 端包括: V_H1-C_H1-V_H2-C_L 结构; 第二轻链从 N 端到 C 端包括 V_L1-C_L 结构; 第三轻链从 N 端到 C 端包括: V_L2-C_H1 结构。在一些实施例中, 第二重链进一步包含 Fc, 该 Fc 包含 C_H2 和 C_H3 结构域。在一些实施例中, 所述多特异性抗体的第二重链从 N 端到 C 端包括: V_H1-C_H1-V_H2-C_L-C_H2-C_H3 结构; 第二轻链从 N 端到 C 端包括 V_L1-C_L 结构; 第三轻链从 N 端到 C 端包括 V_L2-C_H1 结构。V_H1 和 V_L1 分别是特异性结合一个抗原的重链可变区和轻链可变区, V_H2 和 V_L2 分别是特异性结合另一个抗原的重链可变区和轻链可变区, C_H1 是重链恒定区 C_H1 结构域, C_L 是轻链恒定区。其中 V_H1-C_H1 和 V_L1-C_L 组成结合其中一个抗原的抗原结合域 (Fab), V_H2-C_L 和 V_L2-C_H1 组成结合另一个抗原的抗原结合域 (Fab)。

在一些实施例中, 所述多特异性抗体第一单体或第二单体中 C_L 和 C_H1 的位置相互替换。在一些实施例中, V_H1 和 V_L1 的位置可相互替换。在另一些实施例中, V_H2 和 V_L2 的位置可相互替换。在一些实施例中, 第一重链的 C_H3 结构域中氨基酸残基被替换为较大侧链体积的氨基酸残基形成

“knob”, 和第二重链的 C_H3 结构域中氨基酸残基被替换为较小侧链体积的氨基酸残基形成

“hole”。在另一些实施例中, 第二重链的 C_H3 结构域中氨基酸残基被替换为较大侧链体积的氨基酸残基形成 “knob”, 和第一重链的 C_H3 结构域中氨基酸残基被替换为较小侧链体积的氨基酸残基形成 “hole”。在一些实施例中, 所述 C_H3 结构域包含, 但不限于如下氨基酸置换: S354C,

T366W, Y349C, T366S, L368A 和 Y407V, 其中所述编号依照如 Kabat 的 EU 索引。在一些实施例中, 第一重链的 C_{H1} 结构域中氨基酸残基被替换为带有负电荷的氨基酸残基, 和第一轻链 C_L 结构域中氨基酸残基被替换为带有正电荷的氨基酸残基; 以及第二重链的 C_{H1} 结构域中氨基酸残基被替换为带有负电荷的氨基酸残基, 和第二轻链 C_L 结构域中氨基酸残基被替换为带有正电荷的氨基酸残基。在另一些实施例中, 第一重链的 C_{H1} 结构域中氨基酸残基被替换为带有正电荷的氨基酸残基, 和第一轻链 C_L 结构域中氨基酸残基被替换为带有负电荷的氨基酸残基; 以及第二重链的 C_{H1} 结构域中氨基酸残基被替换为带有正电荷的氨基酸残基, 和第二轻链 C_L 结构域中氨基酸残基被替换为带有负电荷的氨基酸残基。在一些实施例中, 所述 C_{H1} 结构域包含, 但不限于如下氨基酸置换: K148E, K214E, 其中所述编号依照如 Kabat 的 EU 索引; 所述 C_L 结构域包含, 但不限于如下氨基酸置换: E128R, Q129K, 其中所述编号依照如 Kabat。

在一些实施例中, V_{H1} 和 V_{L1} 分别是特异性结合 MASP3 的重链可变区和轻链可变区, V_{H2} 和 V_{L2} 分别是特异性结合 MASP2 的重链可变区和轻链可变区, V_{H1}-C_{H1} 和 V_{L1}-C_L 组成特异性结合 MASP3 的抗原结合域 (Fab), V_{H2}-C_L 和 V_{L2}-C_{H1} 组成特异性结合 MASP2 的抗原结合域 (Fab)。在另一个实施例中, V_{H1} 和 V_{L1} 分别是特异性结合 MASP2 的重链可变区和轻链可变区, V_{H2} 和 V_{L2} 分别是特异性结合 MASP3 的重链可变区和轻链可变区, V_{H1}-C_{H1} 和 V_{L1}-C_L 组成特异性结合 MASP2 的抗原结合域 (Fab), V_{H2}-C_L 和 V_{L2}-C_{H1} 组成特异性结合 MASP3 的抗原结合域 (Fab)。

示例性抗体序列如表 2-表 9 所示, 其中 CDR 编号依据 Kabat 中的 EU 索引。本领域技术人员将认识到有多种已知算法来预测 CDR 的位置以及界定抗体轻、重链可变区。包含如本申请所述特异性结合 MASP3 的抗体, 特异性结合 MASP2 的抗体, 和多特异性抗体的 CDRs、V_H 和/或 V_L 序列, 但基于预测算法而非下表中所示例的抗体也在本申请的范围。

表 2: 示例性特异性结合 MASP3 的抗体 CDR 序列

抗体名称	HC-CDR1	HC-CDR2	HC-CDR3
M3-K1	GKWIE (SEQ ID NO: 1)	EILPGSGSTDYNERFKD (SEQ ID NO: 2)	SEDL (SEQ ID NO: 3)
M3-K1-1	GKWIE (SEQ ID NO: 1)	EILPGSGSTDYNERFKD (SEQ ID NO: 2)	SEDL (SEQ ID NO: 3)
M3-K1-2	GKWIE (SEQ ID NO: 1)	EILPGSGSTDYNERFKD (SEQ ID NO: 2)	SEDL (SEQ ID NO: 3)
M3-K1-3	GKWIE (SEQ ID NO: 1)	EILPGSGSTDYNERFKD (SEQ ID NO: 2)	SEDL (SEQ ID NO: 3)
M3-K1-4	GKWIE (SEQ ID NO: 1)	EILPGSGSTDYNERFKD (SEQ ID NO: 2)	SEDL (SEQ ID NO: 3)
M3-K1-5	GKWIE (SEQ ID NO: 1)	EILPGSGSTDYNERFKD (SEQ ID NO: 2)	SEDL (SEQ ID NO: 3)

M3-K1-6	GKWIE (SEQ ID NO: 1)	EILPGSGSTDYNERFKD (SEQ ID NO: 2)	SEDL (SEQ ID NO: 3)
M3-K2	GKWIE (SEQ ID NO: 1)	EILPGSGSTDYNERFKD (SEQ ID NO: 2)	SEDL (SEQ ID NO: 3)
M3-K2-2	GKWIE (SEQ ID NO: 1)	EILPGSGSTDYNERFKD (SEQ ID NO: 2)	SEDL (SEQ ID NO: 3)
M3-K2-3	GKWIE (SEQ ID NO: 1)	EILPGSGSTDYNERFKD (SEQ ID NO: 2)	SEDL (SEQ ID NO: 3)
M3-K2-5	GKWIE (SEQ ID NO: 1)	EILPGSGSTDYNERFKD (SEQ ID NO: 2)	SEDL (SEQ ID NO: 3)
M3-K2-6	GKWIE (SEQ ID NO: 1)	EILPGSGSTDYNERFKD (SEQ ID NO: 2)	SEDL (SEQ ID NO: 3)
M3-K2-7	GKWIE (SEQ ID NO: 1)	EILPGSGSTDYNERFKD (SEQ ID NO: 2)	SEDL (SEQ ID NO: 3)
M3-K2-8	GKWIE (SEQ ID NO: 1)	EILPGSGSTDYNERFKD (SEQ ID NO: 2)	SEDL (SEQ ID NO: 3)
M3-K2-9	GKWIE (SEQ ID NO: 1)	EILPGSGSTDYNERFKD (SEQ ID NO: 2)	SEDL (SEQ ID NO: 3)
M3-K2-10	GKWIE (SEQ ID NO: 1)	EILPGSGSTDYNERFKD (SEQ ID NO: 2)	SEDL (SEQ ID NO: 3)
M3-K2-11	GKWIE (SEQ ID NO: 1)	EILPGSGSTDYNERFKD (SEQ ID NO: 2)	SEDL (SEQ ID NO: 3)
通式 1	GKWIE (SEQ ID NO: 1)	EILPGSGSTDYNERFKD (SEQ ID NO: 2)	SEDL (SEQ ID NO: 3)
抗体名称	LC-CDR1	LC-CDR2	LC-CDR3
M3-K1	KSSQSLLNSVTRKTYLA (SEQ ID NO: 4)	WASTRES (SEQ ID NO: 6)	KQSYTLPT (SEQ ID NO: 7)
M3-K1-1	KSSQSLLNSVTRKTYLA (SEQ ID NO: 4)	WASTRES (SEQ ID NO: 6)	KQSYTLPT (SEQ ID NO: 7)
M3-K1-2	KSSQSLLNSVTRKTYLA (SEQ ID NO: 4)	WASTRES (SEQ ID NO: 6)	KQSYTLPT (SEQ ID NO: 7)
M3-K1-3	KSSQSLLNSVTRKTYLA (SEQ ID NO: 4)	WASTRES (SEQ ID NO: 6)	KQSYTLPT (SEQ ID NO: 7)
M3-K1-4	KSSQSLLNSVTRKTYLA (SEQ ID NO: 4)	WASTRES (SEQ ID NO: 6)	KQSYTLPT (SEQ ID NO: 7)
M3-K1-5	KSSQSLLNSVTRKTYLA	WASTRES	KQSYTLPT

	(SEQ ID NO: 4)	(SEQ ID NO: 6)	(SEQ ID NO: 7)
M3-K1-6	KSSQSLLNSVTRKTYLA (SEQ ID NO: 4)	WASTRES (SEQ ID NO: 6)	KQSYTLPT (SEQ ID NO: 7)
M3-K2	KSSQNLFNSRTRKNYLA (SEQ ID NO: 5)	WASTRES (SEQ ID NO: 6)	KQSYIPFT (SEQ ID NO: 8)
M3-K2-2	KSSQNLFNSRTRKNYLA (SEQ ID NO: 5)	WASTRES (SEQ ID NO: 6)	KQSYIPFT (SEQ ID NO: 8)
M3-K2-3	KSSQNLFNSRTRKNYLA (SEQ ID NO: 5)	WASTRES (SEQ ID NO: 6)	KQSYIPFT (SEQ ID NO: 8)
M3-K2-5	KSSQNLFNSRTRKNYLA (SEQ ID NO: 5)	WASTRES (SEQ ID NO: 6)	KQSYIPFT (SEQ ID NO: 8)
M3-K2-6	KSSQNLFNSRTRKNYLA (SEQ ID NO: 5)	WASTRES (SEQ ID NO: 6)	KQSYIPFT (SEQ ID NO: 8)
M3-K2-7	KSSQNLFNSRTRKNYLA (SEQ ID NO: 5)	WASTRES (SEQ ID NO: 6)	KQSYIPFT (SEQ ID NO: 8)
M3-K2-8	KSSQNLFNSRTRKNYLA (SEQ ID NO: 5)	WASTRES (SEQ ID NO: 6)	KQSYIPFT (SEQ ID NO: 8)
M3-K2-9	KSSQNLFNSRTRKNYLA (SEQ ID NO: 5)	WASTRES (SEQ ID NO: 6)	KQSYIPFT (SEQ ID NO: 8)
M3-K2-10	KSSQNLFNSRTRKNYLA (SEQ ID NO: 5)	WASTRES (SEQ ID NO: 6)	KQSYIPFT (SEQ ID NO: 8)
M3-K2-11	KSSQNLFNSRTRKNYLA (SEQ ID NO: 5)	WASTRES (SEQ ID NO: 6)	KQSYIPFT (SEQ ID NO: 8)
通式 1	KSSQX ₁ LX ₂ NSX ₃ TRKX ₄ YLA (SEQ ID NO: 9) 其中, X ₁ 选自 N 或 S, X ₂ 选自 F 或 L, X ₃ 选自 R 或 V, X ₄ 选 自 N 或 T	WASTRES (SEQ ID NO: 6)	KQSYX ₁ X ₂ X ₃ T (SEQ ID NO: 10) 其中, X ₁ 选自 I 或 T, X ₂ 选自 L 或 P, X ₃ 选自 F 或 P

表 3: 示例性特异性结合 MASP3 的抗体 V_H/V_L 序列

序列 编号	简介	序列
11	M3-K1 V _H M3-K2 V _H	EVQLQQSGAELVKPGASVKISCKASGYTFTGKWIEWVKQRPGHGLE WIGEILPGSGSTDYNERFKDKATFTADTSSNTAYMQLTSLTPDDSAT YYCVRSEDLWGSGTTTLTVSS
12	M3-K1-1 V _H	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTGKWIEWVRQAPGQGL

	M3-K1-2 V _H M3-K2-6 V _H M3-K2-7 V _H	EWIGEILPGSGSTDYNERFKDRATFTADTSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCVRSEDLWGQGLTVTVSS
13	M3-K1-3 V _H M3-K1-4 V _H M3-K2-2 V _H M3-K2-8 V _H M3-K2-9 V _H	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGKWIEWVRQAPGQGL EWMGEILPGSGSTDYNERFKDRATFTADTSTSTAYMELSSLRSEDTA VYYCVRSEDLWGQGLTVTVSS
14	M3-K1-5 V _H M3-K1-6 V _H M3-K2-5 V _H M3-K2-10 V _H M3-K2-11 V _H	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGKWIEWVRQAPGQGL EWMGEILPGSGSTDYNERFKDRVTFTADTSTSTVYMELSSLRSEDTA VYYCVRSEDLWGQGLTVTVSS
15	M3-K2-3 V _H	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGKWIEWVRQAPGQGL EWIGEILPGSGSTDYNERFKDRATFTADTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCVRSEDLWGQGLTVTVSS
16	M3-K1 V _L	DVVMQTPTPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLNSVTRKTYLAWYQQKP GQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISVQAEDLAIYYC KQSYTLPTFGGGGTKLEIK
17	M3-K1-1 V _L M3-K1-3 V _L M3-K1-5 V _L	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLNSVTRKTYLAWYQQKPG QPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCK QSYTLPTFGGGGTKVEIK
18	M3-K1-2 V _L M3-K1-4 V _L M3-K1-6 V _L	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLNSVTRKTYLAWYQQKPG QSPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCK QSYTLPTFGGGGTKVEIK
19	M3-K2 V _L	DIVLTQSPSSLAVSAGEKVTMTCKSSQNLFNSRTRKKNYLAWFQQKPG QSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISVQAEDLAVYYCK QSYIPFTFGGGGTKLEIK
20	M3-K2-2 V _L M3-K2-3 V _L M3-K2-5 V _L	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCCKSSQNLFNSRTRKKNYLAWFQQKPG QSPRLLIYWASTRESGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCKQ SYIPFTFGGGGTKVEIK
21	M3-K2-6 V _L M3-K2-8 V _L M3-K2-10 V _L	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQNLFNSRTRKKNYLAWFQQKPG QSPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCK QSYIPFTFGGGGTKVEIK
22	M3-K2-7 V _L M3-K2-9 V _L M3-K2-11 V _L	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQNLFNSRTRKKNYLAWFQQKPG QSPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCK QSYIPFTFGGGGTKVEIK

表 4：示例性特异性结合 MASP2 的抗体 CDR 序列

抗体名称	HC-CDR1	HC-CDR2	HC-CDR3
humM2mc51-1	SDYAWN (SEQ ID NO: 23)	YISYSGRTSYNPSLKS (SEQ ID NO: 24)	HYGDY (SEQ ID NO: 25)
humM2mc51-1-S93A	SDYAWN (SEQ ID NO: 23)	YISYSGRTSYNPSLKS (SEQ ID NO: 24)	HYGDY (SEQ ID NO: 25)
humM2mc51-1-S93E	SDYAWN (SEQ ID NO: 23)	YISYSGRTSYNPSLKS (SEQ ID NO: 24)	HYGDY (SEQ ID NO: 25)
humM2mc51-1-N92Q	SDYAWN (SEQ ID NO: 23)	YISYSGRTSYNPSLKS (SEQ ID NO: 24)	HYGDY (SEQ ID NO: 25)
humM2mc51-1-N92S	SDYAWN (SEQ ID NO: 23)	YISYSGRTSYNPSLKS (SEQ ID NO: 24)	HYGDY (SEQ ID NO: 25)
humM2mc51-1-ES93DA	SDYAWN (SEQ ID NO: 23)	YISYSGRTSYNPSLKS (SEQ ID NO: 24)	HYGDY (SEQ ID NO: 25)
M2mc51	SDYAWN (SEQ ID NO: 23)	YISYSGRTSYNPSLKS (SEQ ID NO: 24)	HYGDY (SEQ ID NO: 25)
通式 1	SDYAWN (SEQ ID NO: 23)	YISYSGRTSYNPSLKS (SEQ ID NO: 24)	HYGDY (SEQ ID NO: 25)
抗体名称	LC-CDR1	LC-CDR2	LC-CDR3
humM2mc51-1	KASQNVGTNVA (SEQ ID NO: 26)	SASYRYS (SEQ ID NO: 27)	HQYNSNPLT (SEQ ID NO: 28)
humM2mc51-1-S93A	KASQNVGTNVA (SEQ ID NO: 26)	SASYRYS (SEQ ID NO: 27)	HQYNANPLT (SEQ ID NO: 29)
humM2mc51-1-S93E	KASQNVGTNVA (SEQ ID NO: 26)	SASYRYS (SEQ ID NO: 27)	HQYNENPLT (SEQ ID NO: 30)
humM2mc51-1-N92Q	KASQNVGTNVA (SEQ ID NO: 26)	SASYRYS (SEQ ID NO: 27)	HQYQSNPLT (SEQ ID NO: 31)
humM2mc51-1-N92S	KASQNVGTNVA (SEQ ID NO: 26)	SASYRYS (SEQ ID NO: 27)	HQYSSNPLT (SEQ ID NO: 32)
humM2mc51-1-ES93DA	KASQNVGTNVA (SEQ ID NO: 26)	SASYRYS (SEQ ID NO: 27)	HQYNANPLT (SEQ ID NO: 29)
M2mc51	KASQNVGTNVA (SEQ ID NO: 26)	SASYRYS (SEQ ID NO: 27)	HQYNSNPLT (SEQ ID NO: 28)
通式 1	KASQNVGTNVA (SEQ ID NO: 26)	SASYRYS (SEQ ID NO: 27)	HQYX ₁ X ₂ NPLT (SEQ ID NO: 33)

			其中, X ₁ 选自 N、Q 或 S, X ₂ 选自 A、E 或 S
--	--	--	--

表 5: 示例性特异性结合 MASP2 的抗体 V_H/V_L 序列

序列 编号	简介	序列
34	humM2mc51-1 V _H humM2mc51-1-S93A V _H humM2mc51-1-S93E V _H humM2mc51-1-N92Q V _H humM2mc51-1-N92S V _H humM2mc51-1-ES93DA V _H	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYSITSDYAWNWI RQPPGKKLEWMGYISYSGRTSYNPSLKSRLTISRDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCSRHYGDYWGQGTLTVSS
35	M2mc51 V _H	EVKLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVTGYISITSDYAWNWI RQFPGNKLEWMGYISYSGRTSYNPSLKSRLTISRDTSKNQFSL QLNSVTTEDTATYYCSRHYGDYWGQGTLTVSS
36	humM2mc51-1 V _L	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCASQNVGTNVAWYQQK PGQSPRALIYSASYRYSIGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSE DFAVYFCHQYNSNPLTFGGGTKVEIK
37	humM2mc51-1-S93A V _L	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCASQNVGTNVAWYQQK PGQSPRALIYSASYRYSIGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSE DFAVYFCHQYNANPLTFGGGTKVEIK
38	humM2mc51-1-S93E V _L	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCASQNVGTNVAWYQQK PGQSPRALIYSASYRYSIGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSE DFAVYFCHQYNENPLTFGGGTKVEIK
39	humM2mc51-1-N92Q V _L	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCASQNVGTNVAWYQQK PGQSPRALIYSASYRYSIGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSE DFAVYFCHQYQSNPLTFGGGTKVEIK
40	humM2mc51-1-N92S V _L	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCASQNVGTNVAWYQQK PGQSPRALIYSASYRYSIGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSE DFAVYFCHQYSSNPLTFGGGTKVEIK
41	humM2mc51-1-ES93DA V _L	DIVMTQSPATLSVSPGERATLSCASQNVGTNVAWYQQK PGQSPRALIYSASYRYSIGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSE DFAVYFCHQYNANPLTFGGGTKVEIK
42	M2mc51 V _L	DILMTQTPKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVGTNVAWYQQ KPGQSPKALIYSASYRYSIGIPARFSGSGSGTEFTLTISNVQ

		SEDLAEYFCHQYNSNPLTFGAGTKLELK
--	--	------------------------------

表 6：示例性抗体恒定区序列

序 列 编 号	简介	序列
43	IgG1 恒 定 区	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
44	IgG4 恒 定 区	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESK YGPPCPSPCAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNGKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
45	kappa	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
46	lambda	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVK AGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSRRSYSCQVTHEGSTVEKTV APTECS
47	示 例 性 IgG1 C _{H2} - C _{H3}	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
48	示 例 性 IgG4 C _{H2} - C _{H3}	APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL PSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
49	示 例 性 IgG1 C _{H1}	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV

50	示 例 性 IgG4 C _{H1}	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKRV
----	-------------------------------	--

表 7: Hetero H, CrossMab 结构特异性结合 MASP3 和 MASP2 的示例性多特异性抗体的部分重链和轻链序列

序列 编号	简介	序列
51	humM2mc51-1- S93A V _H -C _L	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYSITSDYAWNWIWIRQPPGKKLE WMGYISYSGRTSYNPSLKSRLTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CSRHYGDYWGQGLTVTVSSASVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPRKAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLS KADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
52	humM2mc51-1- S93A V _L -C _{H1}	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCASQNVGTNVAWYQQKPGQSPRA LIYSASYRYSIGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYFCHQYNANP LTFGGGTKEIKSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYF EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
53	M3-K2-5 V _H -C _{H1}	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGKWIEWVRQAPGQGL EWMGEILPGSGSTDYNERFKDRVTFTADTSTSTVYMELSSLRSEDTA VYYCVRSDELWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV
54	M3-K2-5 V _L -C _L	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCASSQNLFNSRTRKKNYLAWFQQKPG QSPRLLIYWASTRESGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCKQ SYIPFTFGGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PRKAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADY EEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
51	humM2mc51-1- S93A V _H -C _L	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYSITSDYAWNWIWIRQPPGKKLE WMGYISYSGRTSYNPSLKSRLTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CSRHYGDYWGQGLTVTVSSASVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPRKAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLS KADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
52	humM2mc51-1- S93A V _L -C _{H1}	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCASQNVGTNVAWYQQKPGQSPRA LIYSASYRYSIGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYFCHQYNANP LTFGGGTKEIKSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYF EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

55	M3-K2-6 V _H -C _{H1}	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGKWIEWVRQAPGQGL EWIGEILPGSGSTDYNERFKDRATFTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAV YYCVRSEDLWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV
56	M3-K2-6 V _L -C _L	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQNLFNSRTRKKNYLAWFQQKPG QSPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCK QSYIPFTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLN YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
51	humM2mc51-1- S93A V _H -C _L	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGYSITSDYAWNWRQPPGKKLE WMGYISYSGRTSYNPSLKSRTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CSRHYGDYWGQGTLLTVSSASVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
52	humM2mc51-1- S93A V _L -C _{H1}	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCASQNVGTNVAWYQQKPGQSPRA LIYSASYRYSIGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYFCHQYNANP LTFGGGKTKVEIKSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
57	M3-K2-8 V _H -C _{H1}	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGKWIEWVRQAPGQGL EWMGEILPGSGSTDYNERFKDRATFTADTSTSTAYMELSSLRSEDTA VYYCVRSEDLWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV
56	M3-K2-8 V _L -C _L	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQNLFNSRTRKKNYLAWFQQKPG QSPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCK QSYIPFTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLN YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
51	humM2mc51-1- S93A V _H -C _L	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGYSITSDYAWNWRQPPGKKLE WMGYISYSGRTSYNPSLKSRTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CSRHYGDYWGQGTLLTVSSASVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
52	humM2mc51-1- S93A V _L -C _{H1}	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCASQNVGTNVAWYQQKPGQSPRA LIYSASYRYSIGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYFCHQYNANP LTFGGGKTKVEIKSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF

		EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
53	M3-K2-11 V _H -C _H 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGKWIEWVRQAPGQGL EWMGEILPGSGSTDYNERFKDRVTFTADTSTSTVYMELSSLRSEDTA VYYCVRSEDLWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV
58	M3-K2-11 V _L -C _L	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQNLFNSRTRKNYLAWFQQKPG QSPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCK QSYIPFTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

表 8: Hetero H, CrossMab 结构特异性结合 MASP3 和 MASP2 的示例性多特异性抗体的重链和轻链全长序列

序列 编号	简介	序列
59	humM2mc5 1-1-S93A V _H -C _L -IgG1 Fc	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGYSITSDYAWNWRQPPGKKLEWMG YISYSGRTSYNPSLKSRTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCSRHYGD YWGQGLVTVSSASVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSS RDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
52	humM2mc5 1-1-S93A V _L -C _H 1	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCASQNVGTNVAWYQQKPGQSPRALIYSA SYRYSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYFCHQYNANPLTFGGGTK VEIKSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKSC
60	M3-K2-5 V _H -IgG1 C _H	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGKWIEWVRQAPGQGLEWM GEILPGSGSTDYNERFKDRVTFTADTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCVRSE DLWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV

		LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
54	M3-K2-5 V _L -C _L	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCKSSQNLFNSRTRKNYLAWFQQKPGQSPRLLIYWASTRESGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCKQSYIPFTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
59	humM2mc5 1-1-S93A V _H -C _L -IgG1 Fc	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGYSITSDYAWNWRQPPGKKLEWMGYISYSGRTSYNPSLKSRTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCSRHYGDYWGQGTLLTVSSASVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
52	humM2mc5 1-1-S93A V _L -C _H 1	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASQNVGTNVAWYQQKPGQSPRALIYASASYRYSIGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYFCHQYNANPLTFGGGGTKVEIKSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
61	M3-K2-6 V _H -IgG1 C _H	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGKWIEWVRQAPGQGLEWIGEILPGSGSTDYNERFKDRATFTADTSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCVRSLEDLWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
56	M3-K2-6 V _L -C _L	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQNLFNSRTRKNYLAWFQQKPGQSPKLIIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYIPFTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
59	humM2mc5 1-1-S93A	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGYSITSDYAWNWRQPPGKKLEWMGYISYSGRTSYNPSLKSRTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCSRHYGD

	V _H -C _L -IgG1 Fc	YWGQGTLVTVSSASVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC DKHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSS RDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
52	humM2mc5 1-1-S93A V _L -C _H 1	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCASQNVGTNVAWYQQKPGQSPRALIYSA SYRYSGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYFCHQYNANPLTFGGGTK VEIKSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKSC
62	M3-K2-8 V _H -IgG1 C _H	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGKWIEWVRQAPGQGLEWM GEILPGSGSTDYNERFKDRATFTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCVRSE DLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDEL TKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
56	M3-K2-8 V _L -C _L	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQNLFNSRTRKNYLAWFQQKPGQSPKL LIYWASTRESGVDPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYIPFTFG GGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
59	humM2mc5 1-1-S93A V _H -C _L -IgG1 Fc	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYSITSDYAWNWRQPPGKKLEWMG YISYSGRTSYNPSLKSRTISRDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCSRHYGD YWGQGTLVTVSSASVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC DKHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSS RDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
52	humM2mc5 1-1-S93A V _L -C _H 1	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCASQNVGTNVAWYQQKPGQSPRALIYSA SYRYSGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYFCHQYNANPLTFGGGTK VEIKSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL

		TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKSC
60	M3-K2-11 V _H -IgG1 C _H	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGKWIEWVRQAPGGLEWM GEILPGSGSTDYNERFKDRVTFTADTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCVRSE DLWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDEL TNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
58	M3-K2-11 V _L -C _L	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQNLFNSRTRKNYLAWFQQKPGQSPK LLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYIPFTFG GGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC

表 9：示例性连接肽（或接头）序列

序列编号	序列
63	GGGGSGGGGS
64	GGGGSGGGSGGGSGGGGS
65	GGGGSGGGSGGGGS
66	ASTKGP
67	TVAAP
68	EPKSDKTGGGGSGGGGS
69	EPKSCGKTGGGGSGGGGS
70	EPKSCGGGGSGGGGS
71	GGGGSGGGGSEPKSDKTHTCPPCP
72	GGGGSGGGGSCPPCP
73	GGGGSGGGGSDKTHTCPPCP
74	GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS
75	GGGGSGGGGTGGGGGS
76	GGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP

特异性结合 MASP3 和 MASP2 的抗体的组合

在一方面，本申请提供了一种药物组合物，包括：(i) 特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段和 (ii) 特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段。

在一些实施例中，提供了一种药物组合物，包括：(i) 特异性结合 **MASP3** 的抗体或抗原结合片段和 (ii) 特异性结合 **MASP2** 的抗体或抗原结合片段，其中：特异性结合 **MASP3** 的抗体或抗原结合片段包含：(a) V_H ，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含 GKWIE (SEQ ID NO: 1)；HC-CDR2，其包含 EILPGSGSTDYNERFKD (SEQ ID NO: 2)；和 HC-CDR3，其包含 SEDL (SEQ ID NO: 3)；(b) V_H ，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含 GKWIE (SEQ ID NO: 1)；HC-CDR2，其包含 EILPGSGSTDYNERFKD (SEQ ID NO: 2)；和 HC-CDR3，其包含 SEDL (SEQ ID NO: 3)；以及 V_L ，所述 V_L 包含：LC-CDR1，其包含 KSSQX₁LX₂NSX₃TRKX₄YLA (SEQ ID NO: 9)，其中 X₁ 为 N 或 S，X₂ 为 F 或 L，X₃ 为 R 或 V，X₄ 为 N 或 T；LC-CDR2，其包含 WASTRES (SEQ ID NO: 6)；和 LC-CDR3，其包含 KQSYX₁X₂X₃T (SEQ ID NO: 10)，其中 X₁ 为 I 或 T，X₂ 为 L 或 P，X₃ 为 F 或 P；或(c) V_H ，所述 V_H 包含 SEQ ID NOs: 11-15 中任一氨基酸序列所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3，以及 V_L ，所述 V_L 包含如 SEQ ID NOs: 16-22 中任一氨基酸序列所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3。在一些实施例中，所述特异性结合 **MASP2** 的抗体或抗原结合片段包含：(a) V_H ，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含 SDYAWN (SEQ ID NO: 23)；HC-CDR2，其包含 YISYSGRTSYNPSLKS (SEQ ID NO: 24)；和 HC-CDR3，其包含 HYGDY (SEQ ID NO: 25)；(b) V_H ，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含 SDYAWN (SEQ ID NO: 23)；HC-CDR2，其包含 YISYSGRTSYNPSLKS (SEQ ID NO: 24)；和 HC-CDR3，其包含 HYGDY (SEQ ID NO: 25)；以及 V_L ，所述 V_L 包含：LC-CDR1，其包含 KASQNVGTNVA (SEQ ID NO: 26)；LC-CDR2，其包含 SASYRYS (SEQ ID NO: 27)；和 LC-CDR3，其包含 HQYX₁X₂NPLT (SEQ ID NO: 33)，其中 X₁ 为 N、Q 或 S，X₂ 为 A、E 或 S；或(c) V_H ，所述 V_H 包含如 SEQ ID NOs: 34 中氨基酸序列所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3，以及 V_L ，所述 V_L 包含如 SEQ ID NOs: 36-41 中任一氨基酸序列所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3。

在一些实施例中，提供了一种药物组合物，包括：(i) 特异性结合 **MASP3** 的抗体或抗原结合片段和 (ii) 特异性结合 **MASP2** 的抗体或抗原结合片段，其中：特异性结合 **MASP2** 的抗体或抗原结合片段包含：(a) V_H ，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含 SDYAWN (SEQ ID NO: 23)；HC-CDR2，其包含 YISYSGRTSYNPSLKS (SEQ ID NO: 24)；和 HC-CDR3，其包含 HYGDY (SEQ ID NO: 25)；(b) V_H ，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含 SDYAWN (SEQ ID NO: 23)；HC-CDR2，其包含 YISYSGRTSYNPSLKS (SEQ ID NO: 24)；和 HC-CDR3，其包含 HYGDY (SEQ ID NO: 25)；以及 V_L ，所述 V_L 包含：LC-CDR1，其包含 KASQNVGTNVA (SEQ ID NO: 26)；LC-CDR2，其包含 SASYRYS (SEQ ID NO: 27)；和 LC-CDR3，其包含 HQYX₁X₂NPLT (SEQ ID NO: 33)，其中 X₁ 为 N、Q 或 S，X₂ 为 A、E 或 S；或(c) V_H ，所述 V_H 包含如 SEQ ID NOs: 34 中氨基酸序列所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3，以及 V_L ，所述 V_L 包含如 SEQ ID NOs: 36-41 中任一氨基酸序列所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3。

在一些实施例中，所述药物组合物中特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段包含：(i)V_H，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 11 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3；以及 V_L，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 16 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3；或 (ii)V_H，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 11 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3；以及 V_L，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 19 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3。

在一些实施例中，所述药物组合物中特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段包含：(i)V_H，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 34 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3；以及 V_L，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 36 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3；(ii)V_H，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 34 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3；以及 V_L，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 37 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3；(iii)V_H，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 34 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3；以及 V_L，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 38 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3；(iv)V_H，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 34 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3；以及 V_L，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 39 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3；(v)V_H，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 34 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3；以及 V_L，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 40 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3；或(vi)V_H，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 34 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3；以及 V_L，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 41 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3。

在一些实施例中，所述药物组合物中特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段包含：V_H，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含 SEQ ID NO: 1 所示的氨基酸序列；HC-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 2 所示的氨基酸序列；和 HC-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 3 所示的氨基酸序列；以及 V_L，所述 V_L 包含：LC-CDR1，其包含 SEQ ID NOs: 4-5 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体包含至多约 3 个氨基酸的取代；LC-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 6 所示的氨基酸序列；和 LC-CDR3，其包含 SEQ ID NOs: 7-8 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体包含至多约 3 个氨基酸的取代。

在一些实施例中，所述药物组合物中特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段包含：V_H，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含 SEQ ID NO: 23 所示的氨基酸序列；HC-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 24 所示的氨基酸序列；和 HC-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 25 所示的氨基酸序列；以及 V_L，所述 V_L 包含：LC-CDR1，其包含 SEQ ID NOs: 26 所示的氨基酸序列；LC-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 27 所示的氨基酸序列；和 LC-CDR3，其包含 SEQ ID NOs: 28-32 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体包含至多约 3 个氨基酸的取代。

在一些实施例中，所述药物组合物中特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段包含：(i)V_H，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 1，HC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ

ID NO: 2, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 3; 以及 V_L , 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 4, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 6, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 7; 或(ii) V_H , 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 2, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 3; 以及 V_L , 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 5, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 6, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 8。

在一些实施例中, 所述药物组合物中特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段包含: (i) V_H , 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 24, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 25; 以及 V_L , 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 27, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 28; (ii) V_H , 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 24, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 25; 以及 V_L , 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 27, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 29; (iii) V_H , 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 24, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 25; 以及 V_L , 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 27, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 30; (iv) V_H , 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 24, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 25; 以及 V_L , 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 27, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 31; 或(v) V_H , 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 24, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 25; 以及 V_L , 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 27, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 32。

在一些实施例中, 所述药物组合物中特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段包含: V_H , 其包含 SEQ ID NOs: 11-15 中任一所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NOs: 11-15 中任一所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L , 其包含 SEQ ID NOs: 16-22 中任一所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NOs: 16-22 中任一所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性。

在一些实施例中, 所述药物组合物中特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段包含: V_H , 其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L , 其包含 SEQ ID NOs: 36-41 中任一所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NOs: 36-41 中任一所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性。

在一些实施例中，所述药物组合物中特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段包含：(i)V_H，其包含 SEQ ID NO: 13 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 13 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性；以及 V_L，其包含 SEQ ID NO: 17 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 17 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性；(ii)V_H，其包含 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性；以及 V_L，其包含 SEQ ID NO: 17 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 17 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性；(iii)V_H，其包含 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性；以及 V_L，其包含 SEQ ID NO: 20 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 20 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性；(iv)V_H，其包含 SEQ ID NO: 12 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 12 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性；以及 V_L，其包含 SEQ ID NO: 21 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 21 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性；(v)V_H，其包含 SEQ ID NO: 13 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 13 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性；以及 V_L，其包含 SEQ ID NO: 21 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 21 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性；或 (vi)V_H，其包含 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性；以及 V_L，其包含 SEQ ID NO: 22 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 22 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性。

在一些实施例中，所述药物组合物中特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段包含：(i)V_H，其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性；以及 V_L，其包含 SEQ ID NO: 36 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 36 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性；(ii)V_H，其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性；以及 V_L，其包含 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性；(iii)V_H，其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性；以及 V_L，其包含 SEQ ID NO: 38 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 38 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性；(iv)V_H，其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性；以及 V_L，其包含 SEQ ID NO: 39 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 39 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性；(v)V_H，其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性；以及 V_L，其包含 SEQ ID NO: 40 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 40 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性；或 (vi)V_H，其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性；

基酸序列具有至少约 80%序列同源性；以及 V_L，其包含 SEQ ID NO: 41 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 41 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性。

在一些实施例中，提供了一种药物组合物，其包括：特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段和特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段，其中特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段包含：V_H，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 1，HC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 2，和 HC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 3；以及 V_L，所述 V_L 包含：LC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 5，LC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 6，和 LC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 8；以及其中特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段包含：V_H，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23，HC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 24，和 HC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 25；以及 V_L，所述 V_L 包含：LC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26，LC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 27，和 LC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 29。

在一些实施例中，提供了一种药物组合物，其包括：特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段和特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段，其中特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 14 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 14 具有至少约 80%序列同源性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 20 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 20 具有至少约 80%序列同源性；以及其中特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 34 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 34 具有至少约 80%序列同源性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 37 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 37 具有至少约 80%序列同源性。

在一些实施例中，提供了一种药物组合物，其包括：特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段和特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段，其中特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 12 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 12 具有至少约 80%序列同源性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 21 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 21 具有至少约 80%序列同源性；以及其中特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 34 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 34 具有至少约 80%序列同源性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 37 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 37 具有至少约 80%序列同源性。

在一些实施例中，提供了一种药物组合物，其包括：特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段和特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段，其中特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 13 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 13 具有至少约 80%序列同源性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 21 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 21 具有至少约 80%序列同源性；以及其中特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 34 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID

NO: 34 具有至少约 80% 序列同源性；以及 V_L ，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 37 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 37 具有至少约 80% 序列同源性。

在一些实施例中，提供了一种药物组合物，其包括：特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段和特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段，其中特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段包含： V_H ，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 14 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 14 具有至少约 80% 序列同源性；以及 V_L ，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 22 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 22 具有至少约 80% 序列同源性；以及其中特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段包含： V_H ，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 34 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 34 具有至少约 80% 序列同源性；以及 V_L ，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 37 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 37 具有至少约 80% 序列同源性。

在一些实施例中，根据本申请所述的药物组合物，其中特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段和特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段的摩尔比约为 20:1、10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1、2:1、1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10 或 1:20。在一些实施例中，所述特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段和特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段的摩尔比约为 5:1、4:1、3:1、2:1、1:1、1:2、1:3、1:4 或 1:5。在一些实施例中，所述特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段和特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段的摩尔比约为 2:1 或 1:1。

结合亲和力

结合亲和力可以采用 K_d 、 K_{off} 、 K_{on} 或 K_a 来表示。如本申请所用，术语“ K_{off} ”是指抗原结合域从抗原结合域/抗原复合物中解离的速率常数，通过动力学选择装置测定。术语“ K_{on} ”是指抗体与抗原结合形成抗原结合域/抗原复合物的结合速率常数。本申请所用的解离常数“ K_d ”是指特定抗体抗原相互作用时的解离常数，是指在抗体分子溶液中，抗原占据所有抗体结合域的一半并且达到平衡时所需的抗原浓度，等于 K_{off}/K_{on} 。 K_d 的测定假设所有的结合分子均在溶液中。抗原结合域与细胞壁连接的情况，例如在酵母表达系统中，相应的解离速率常数采用 EC_{50} 来表示，其是 K_d 的一个良好的近似值。亲和结合常数 K_a 是解离常数 K_d 的倒数。

平衡解离常数（ K_d ）可以作为抗原结合域部分与抗原亲和力的指标。例如，可以通过 Scatchard 方法使用标记有各种标记物的抗体，和 Biacore 仪器（由 Amersham Biosciences 制造）进行简单分析，根据用户手册或附带试剂盒，通过表面等离子体共振来分析生物分子间的相互作用。使用这些方法得到的 K_d 值，用单位 M 来表示。与靶标特异性结合的抗体可能具有，例如 $\leq 10^{-7}$ M、 $\leq 10^{-8}$ M、 $\leq 10^{-9}$ M、 $\leq 10^{-10}$ M、 $\leq 10^{-11}$ M、 $\leq 10^{-12}$ M 或 $\leq 10^{-13}$ M 的 K_d 值。

抗体的结合特异性可以通过本领域已知的方法进行实验测定。这些方法包括，但不限于 Western blots、ELISA-、RIA-、ECL-、IRMA-、EIA-、BIAcore 测试和肽扫描等。

在一些实施例中，所述特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段特异性结合 MASP3 靶标，其 Kd 值为 10^{-7} M 至 10^{-13} M（例如 10^{-7} M 至 10^{-13} M、 10^{-8} M 至 10^{-13} M、 10^{-9} M 至 10^{-13} M 或 10^{-10} M 至 10^{-12} M）。因此，在一些实施例中，特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段与 MASP3 之间结合的 Kd 值为 10^{-7} M 至 10^{-13} M、 1×10^{-7} M 至 5×10^{-13} M、 10^{-7} M 至 10^{-12} M、 10^{-7} M 至 10^{-11} M、 10^{-7} M 至 10^{-10} M、 10^{-7} M 至 10^{-9} M、 10^{-8} M 至 10^{-13} M、 1×10^{-8} M 至 5×10^{-13} M、 10^{-8} M 至 10^{-12} M、 10^{-8} M 至 10^{-11} M、 10^{-8} M 至 10^{-10} M、 10^{-8} M 至 10^{-9} M、 5×10^{-9} M 至 1×10^{-13} M、 5×10^{-9} M 至 1×10^{-12} M、 5×10^{-9} M 至 1×10^{-11} M、 5×10^{-9} M 至 1×10^{-10} M、 10^{-9} M 至 10^{-13} M、 10^{-9} M 至 10^{-12} M、 10^{-9} M 至 10^{-11} M、 10^{-9} M 至 10^{-10} M、 5×10^{-10} M 至 1×10^{-13} M、 5×10^{-10} M 至 1×10^{-12} M、 5×10^{-10} M 至 1×10^{-11} M、 10^{-10} M 至 10^{-13} M、 1×10^{-10} M 至 5×10^{-13} M、 1×10^{-10} M 至 1×10^{-12} M、 1×10^{-10} M 至 5×10^{-12} M、 1×10^{-10} M 至 1×10^{-11} M、 10^{-11} M 至 10^{-13} M、 1×10^{-11} M 至 5×10^{-13} M、 10^{-11} M 至 10^{-12} M、 10^{-12} M 至 10^{-13} M。在一些实施例中，特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段与 MASP3 之间结合的 Kd 值为 10^{-7} M 至 10^{-13} M。

在一些实施例中，特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段与非靶标之间结合的 Kd 值高于特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段与靶标的 Kd 值，并且本申请中引用的一些实施例中，特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段与靶标（例如，MASP3）的结合亲和力高于特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段与非靶标的结合亲和力。一些实施例中，非靶标是指非 MASP3。在一些实施例中，特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段与非 MASP3 靶标结合的 Kd 值是特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段与靶标 MASP3 之间结合的 Kd 的至少 10 倍，例如 10-100 倍、100-1000 倍、 10^3 - 10^4 倍、 10^4 - 10^5 倍、 10^5 - 10^6 倍、 10^6 - 10^7 倍、 10^7 - 10^8 倍、 10^8 - 10^9 倍、 10^9 - 10^{10} 倍、 10^{10} - 10^{11} 倍、 10^{11} - 10^{12} 倍。

在一些实施例中，所述特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段特异性结合 MASP2 靶标，其 Kd 值为 10^{-7} M 至 10^{-13} M（例如 10^{-7} M 至 10^{-13} M、 10^{-8} M 至 10^{-13} M、 10^{-9} M 至 10^{-13} M 或 10^{-10} M 至 10^{-12} M）。因此，在一些实施例中，特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段与 MASP2 之间结合的 Kd 值为 10^{-7} M 至 10^{-13} M、 1×10^{-7} M 至 5×10^{-13} M、 10^{-7} M 至 10^{-12} M、 10^{-7} M 至 10^{-11} M、 10^{-7} M 至 10^{-10} M、 10^{-7} M 至 10^{-9} M、 10^{-8} M 至 10^{-13} M、 1×10^{-8} M 至 5×10^{-13} M、 10^{-8} M 至 10^{-12} M、 10^{-8} M 至 10^{-11} M、 10^{-8} M 至 10^{-10} M、 10^{-8} M 至 10^{-9} M、 5×10^{-9} M 至 1×10^{-13} M、 5×10^{-9} M 至 1×10^{-12} M、 5×10^{-9} M 至 1×10^{-11} M、 5×10^{-9} M 至 1×10^{-10} M、 10^{-9} M 至 10^{-13} M、 10^{-9} M 至 10^{-12} M、 10^{-9} M 至 10^{-11} M、 10^{-9} M 至 10^{-10} M、 5×10^{-10} M 至 1×10^{-13} M、 5×10^{-10} M 至 1×10^{-12} M、 5×10^{-10} M 至 1×10^{-11} M、 10^{-10} M 至 10^{-13} M、 1×10^{-10} M 至 5×10^{-13} M、 1×10^{-10} M 至 1×10^{-12} M、 1×10^{-10} M 至 5×10^{-12} M、 1×10^{-10} M 至 1×10^{-11} M、 10^{-11} M 至 10^{-13} M、 1×10^{-11} M 至 5×10^{-13} M、 10^{-11} M 至 10^{-12} M、 10^{-12} M 至 10^{-13} M。在一些实施例中，特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段与 MASP2 之间结合的 Kd 值为 10^{-7} M 至 10^{-13} M。

在一些实施例中，特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段与非靶标之间结合的 Kd 值高于特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段与靶标的 Kd 值，并且本申请中引用的一些实施例中，

特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段与靶标（例如，MASP2）的结合亲和力高于特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段与非靶标的结合亲和力。一些实施例中，非靶标是指非 MASP2。在一些实施例中，特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段与非 MASP2 靶标结合的 K_d 值是特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段与靶标 MASP2 之间结合的 K_d 的至少 10 倍，例如 10-100 倍、100-1000 倍、 10^3 - 10^4 倍、 10^4 - 10^5 倍、 10^5 - 10^6 倍、 10^6 - 10^7 倍、 10^7 - 10^8 倍、 10^8 - 10^9 倍、 10^9 - 10^{10} 倍、 10^{10} - 10^{11} 倍、 10^{11} - 10^{12} 倍。

在一些实施例中，本申请中任一所述的多特异性抗体包含特异性结合 MASP3 的第一抗原结合域，和特异性结合 MASP2 的第二抗原结合域。其中第一抗原结合域特异性结合 MASP3 抗原靶标，其 K_d 值为 10^{-7} M 至 10^{-13} M（例如 10^{-7} M 至 10^{-13} M、 10^{-8} M 至 10^{-13} M、 10^{-9} M 至 10^{-13} M 或 10^{-10} M 至 10^{-12} M）。因此，在一些实施例中，第一抗原结合域与 MASP3 之间结合的 K_d 值为 10^{-7} M 至 10^{-13} M、 1×10^{-7} M 至 5×10^{-13} M、 10^{-7} M 至 10^{-12} M、 10^{-7} M 至 10^{-11} M、 10^{-7} M 至 10^{-10} M、 10^{-7} M 至 10^{-9} M、 10^{-8} M 至 10^{-13} M、 1×10^{-8} M 至 5×10^{-13} M、 10^{-8} M 至 10^{-12} M、 10^{-8} M 至 10^{-11} M、 10^{-8} M 至 10^{-10} M、 10^{-8} M 至 10^{-9} M、 5×10^{-9} M 至 1×10^{-13} M、 5×10^{-9} M 至 1×10^{-12} M、 5×10^{-9} M 至 1×10^{-11} M、 5×10^{-9} M 至 1×10^{-10} M、 10^{-9} M 至 10^{-13} M、 10^{-9} M 至 10^{-12} M、 10^{-9} M 至 10^{-11} M、 10^{-9} M 至 10^{-10} M、 5×10^{-10} M 至 1×10^{-13} M、 5×10^{-10} M 至 1×10^{-12} M、 5×10^{-10} M 至 1×10^{-11} M、 10^{-10} M 至 10^{-13} M、 1×10^{-10} M 至 5×10^{-13} M、 1×10^{-10} M 至 1×10^{-12} M、 1×10^{-10} M 至 5×10^{-12} M、 1×10^{-10} M 至 1×10^{-11} M、 10^{-11} M 至 10^{-13} M、 1×10^{-11} M 至 5×10^{-13} M、 10^{-11} M 至 10^{-12} M、 10^{-12} M 至 10^{-13} M。在一些实施例中，第一抗原结合域与 MASP3 之间结合的 K_d 值为 10^{-7} M 至 10^{-13} M。其中第二抗原结合域特异性结合 MASP2 抗原靶标，其 K_d 值为 10^{-7} M 至 10^{-13} M（例如 10^{-7} M 至 10^{-13} M、 10^{-8} M 至 10^{-13} M、 10^{-9} M 至 10^{-13} M 或 10^{-10} M 至 10^{-12} M）。因此，在一些实施例中，第二抗原结合域与 MASP2 之间结合的 K_d 值为 10^{-7} M 至 10^{-13} M、 1×10^{-7} M 至 5×10^{-13} M、 10^{-7} M 至 10^{-12} M、 10^{-7} M 至 10^{-11} M、 10^{-7} M 至 10^{-10} M、 10^{-7} M 至 10^{-9} M、 10^{-8} M 至 10^{-13} M、 1×10^{-8} M 至 5×10^{-13} M、 10^{-8} M 至 10^{-12} M、 10^{-8} M 至 10^{-11} M、 10^{-8} M 至 10^{-10} M、 10^{-8} M 至 10^{-9} M、 5×10^{-9} M 至 1×10^{-13} M、 5×10^{-9} M 至 1×10^{-12} M、 5×10^{-9} M 至 1×10^{-11} M、 5×10^{-9} M 至 1×10^{-10} M、 10^{-9} M 至 10^{-13} M、 10^{-9} M 至 10^{-12} M、 10^{-9} M 至 10^{-11} M、 10^{-9} M 至 10^{-10} M、 5×10^{-10} M 至 1×10^{-13} M、 5×10^{-10} M 至 1×10^{-12} M、 5×10^{-10} M 至 1×10^{-11} M、 10^{-10} M 至 10^{-13} M、 1×10^{-10} M 至 5×10^{-13} M、 1×10^{-10} M 至 1×10^{-12} M、 1×10^{-10} M 至 5×10^{-12} M、 1×10^{-10} M 至 1×10^{-11} M、 10^{-11} M 至 10^{-13} M、 1×10^{-11} M 至 5×10^{-13} M、 10^{-11} M 至 10^{-12} M、 10^{-12} M 至 10^{-13} M。在一些实施例中，第二抗原结合域与 MASP2 之间结合的 K_d 值为 10^{-7} M 至 10^{-13} M。

在一些实施例中，本申请中任一所述的多特异性抗体包含特异性结合 MASP3 的第一抗原结合域，和特异性结合 MASP2 的第二抗原结合域。其中第一抗原结合域与非靶标之间结合的 K_d 值高于第一抗原结合域与靶标的 K_d 值，并且本申请中引用的一些实施例中，第一抗原结合域与靶标（例如，MASP3）的结合亲和力高于第一抗原结合域与非靶标的结合亲和力。一些实施例中，非靶标是指非 MASP3 抗原。在一些实施例中第一抗原结合域与非 MASP3 靶标结合的 K_d 值是第一

抗原结合域与 MASP3 抗原之间结合的 K_d 的至少 10 倍，例如 10^{-10^2} 倍、 10^{-10^3} 倍、 10^{-10^4} 倍、 10^{-10^5} 倍、 10^{-10^6} 倍、 10^{-10^7} 倍、 10^{-10^8} 倍、 10^{-10^9} 倍、 $10^{-10^{10}}$ 倍、 $10^{-10^{11}}$ 倍、 $10^{-10^{12}}$ 倍。其中第二抗原结合域与非靶标之间结合的 K_d 值高于第二抗原结合域与靶标的 K_d 值，并且本申请中引用的一些实施例中，第二抗原结合域与靶标（例如，MASP2）的结合亲和力高于第二抗原结合域与非靶标的结合亲和力。一些实施例中，非靶标是指非 MASP2 抗原。在一些实施例中第二抗原结合域与非 MASP2 抗原靶标结合的 K_d 值是第二抗原结合域与靶标 MASP2 之间结合的 K_d 的至少 10 倍，例如 10^{-10^2} 倍、 10^{-10^3} 倍、 10^{-10^4} 倍、 10^{-10^5} 倍、 10^{-10^6} 倍、 10^{-10^7} 倍、 10^{-10^8} 倍、 10^{-10^9} 倍、 $10^{-10^{10}}$ 倍、 $10^{-10^{11}}$ 倍、 $10^{-10^{12}}$ 倍。

核酸和载体

编码特异性结合 MASP3 抗原的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段以及多特异性抗体的核酸分子也被考虑在内。

在一些实施例中，本申请提供一种（或一组）编码特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段的核酸，或编码特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段的核酸，或编码特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体的核酸，包括本申请所述的任一种特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段，或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体。在一些实施例中，本申请所述的抗体或抗原结合片段或多特异性抗体的核酸（或一组核酸）还可以包括编码多肽标签的核酸序列（例如蛋白纯化标签，His-标签、HA 标签）。

同时本申请还提供了包含特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段，特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段，或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体；或包含编码所述抗体或抗原结合片段的核酸分子；或包含携带所述核酸分子的载体的分离的宿主细胞。本申请还包括这些核酸序列的变体。例如，变体包括至少在中等严格杂交条件下与编码本申请的抗体或抗原结合片段或多特异性抗体的核酸序列杂交的核苷酸序列。

本申请还包括这些核酸序列的变体。例如，变体包括至少在中等严格杂交条件下与编码本申请的抗体或抗原结合片段或多特异性抗体的核酸序列杂交的核苷酸序列。

本申请同时还提供可将本申请中核酸序列插入到其中的载体。

简言之，将编码抗体、抗原结合片段或多特异性抗体的天然或合成的核酸插入到合适的表达载体中，使得核酸可操作性的连接到 5' 和 3' 端调控元件，例如包括启动子（例如淋巴细胞特异性启动子）和 3' 非翻译区（UTR），可表达抗体或抗原结合片段或多特异性抗体。所述载体可适用于在真核宿主细胞中复制和整合。典型的克隆与表达载体包含调控目标核酸序列的表达的转录和翻译终止子、起始序列和启动子。

本申请所述的核酸也可以通过使用标准的基因递送方案，用于核酸免疫和基因治疗。核酸递送方法是本领域已知的。例如参见 U.S.Pat.Nos.5,399,346、5,580,859、5,589,466，通过引用其全部内容并入本申请。在一些实施例中，本申请还提供基因治疗载体。

可以将核酸克隆到许多类型的载体中。例如，可以将核酸克隆到载体中，所述载体包括，但不限于，质粒、噬菌粒、噬菌体衍生物、动物病毒和柯斯质粒。特别感兴趣的载体包括表达载体、复制载体、探针生成载体和测序载体。

此外，表达载体可以以病毒载体的形式提供给细胞。病毒载体技术是本领域熟知的，并且描述于例如 Green and Sambrook (2013, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, New York)，以及其它病毒学或分子生物学手册中。可用作载体的病毒包括，但不限于，逆转录病毒、腺病毒、腺相关病毒、疱疹病毒和慢病毒。通常，合适的载体包括一个在至少一种生物体中起作用的复制起点、启动子序列、方便的限制性内切酶位点以及一个或多个选择标记物（参见例如，WO 01/96584; WO 01/29058; 和 U.S. Pat. No. 6,326,193）。

已经开发了许多基于病毒的系统，用于将基因转移到哺乳动物细胞中。例如，逆转录病毒为基因递送系统提供了便利的平台。可以应用本领域已知的技术，将选择的基因插入载体中并包装在逆转录病毒颗粒中。然后分离重组病毒，在体内或体外递送至受试者的细胞中。许多逆转录病毒系统在本领域中是已知的。在一些实施例中，使用腺病毒载体。许多腺病毒载体在本领域中是已知的。在一些实施例中，使用慢病毒载体。衍生自逆转录病毒的载体，例如慢病毒，是实现长期基因转移的合适工具，因为它们使得转基因长期稳定的整合以及在子代细胞中繁殖。慢病毒载体相对于衍生自肿瘤的逆转录病毒例如小鼠白血病病毒具有额外的优势，因为它们可以转导非分裂细胞，例如肝细胞。同时，其还具有低免疫原性的额外优势。

其它的启动子元件，例如，增强子，调控转录起始频率。通常它们位于起始位点上游 30-110bp 处，虽然最近发现很多启动子也包含起始位点下游的功能元件。启动子元件之间的间隔通常是灵活的，所以当元件彼此之间位置互换或移动时仍保持启动子的功能。在胸苷激酶(tk)启动子中，启动子元件之间的间隔增加到 50bp，活性才会开始下降。

合适启动子的一个示例是即时早期巨细胞病毒（CMV）启动子序列。该启动子序列是一个很强的组成型启动子序列，可以驱动任何与其可操作性连接的多核苷酸序列高水平表达。合适启动子的另一个示例是延伸因子 1 α （EF-1 α ）启动子。然而，也可以使用其它组成型启动子，包括但不限于，猿猴病毒 40（SV40）早期启动子、小鼠乳腺肿瘤病毒（MMTV）、人免疫缺陷病毒长末端重复序列（HIV-LTR）启动子、MoMuLV 启动子、禽类白血病病毒启动子、Epstein-Barr 病毒即刻早期启动子、劳斯氏肉瘤病毒启动子以及人类基因启动子，例如包括但不限于，肌动蛋白启动子、肌球蛋白启动子、血红蛋白启动子和肌酸激酶启动子。此外，不应将本申请局限在仅使用组成型启动子。诱导型启动子也是本申请考虑的部分。诱导型启动子的使用提供了一种分子开关，当需要这种表达时，能启动其与之可操作性连接的多核苷酸序列表达，当不需要时，则关闭表达。诱导型启动子，包含但不局限于，金属硫蛋白启动子、糖皮质激素启动子、孕酮启动子和四环素启动子。

在一些实施例中，所述抗体或抗原结合片段或多特异性抗体的表达是可诱导的。在一些实施例中，编码所述抗体或抗原结合片段或多特异性抗体的核酸序列可操作的连接到诱导型启动子上，包括本申请所述的任一诱导型启动子。

诱导型启动子

诱导型启动子的使用提供了一种分子开关，当需要表达时，可启动与之可操作性连接的多核苷酸序列表达，而在不需要表达时，则关闭表达。真核细胞中适用的示例性诱导型启动子，包括但不限于，激素调节元件（例如，参见 Mader, S. and White, J. H. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:5603-5607）、合成配体调节元件（参见 Spencer, D. M. et al (1993) *Science* 262: 1019-1024）以及电离辐射调控元件（参见 Manome, Y. et al. (1993) *Biochemistry* 32: 10607-10613; Datta, R. et al. (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89: 1014- 10153）。其它适用于体内或体外哺乳动物系统的示例性诱导型启动子参见 Gingrich et al. (1998) *Annual Rev. Neurosci* 21:377-405。在一些实施例中，用于表达抗体或抗原结合片段或多特异性抗体的诱导型启动子系统为 Tet 系统。在一些实施例中，表达抗体或抗原结合片段或多特异性抗体的诱导型启动子系统为大肠杆菌 lac 抑制系统。

本申请所采用的一个示例性诱导型启动子系统为 Tet 系统。该系统是基于 Gossen 等（1993）描述的 Tet 系统。在一个示例性实施例中，目标多核苷酸由包含一个或多个 Tet 操纵子（TetO）位点的启动子控制。在非激活状态，Tet 阻遏物（TetR）与 TetO 位点结合并抑制启动子的转录。在激活状态，例如，在存在诱导剂如四环素(Tc)、无水四环素、多西环素（Dox）或其活性类似物的情况下，诱导剂会使 TetR 从 TetO 上释放，从而导致转录发生。多西环素是四环素抗生素家族中的一员，其化学名为 1-二甲氨基-2,4a,5,7-五羟基-11-甲基-4,6-二氧基-1,4a,11,11a,12,12a-六氢四烯-3-甲酰胺。

在一个实施例中，TetR 经密码子优化适用于在哺乳动物细胞中表达，例如小鼠或人类细胞。由于遗传密码的简并性，大多数氨基酸由不止一个密码子编码，从而使得给定核酸的序列具有大量的变体，而其编码的氨基酸序列没有任何改变。然而，许多生物体在密码子使用方面存在差异，也称为“密码子偏好”（即，给定氨基酸使用特定密码子的偏好）。密码子偏好通常与特定密码子的优势 tRNA 种类的存在有关，反过来又提高了 mRNA 翻译的效率。因此可以通过密码子优化来定制源自特定物种的编码序列（例如，原核生物），以提高其在不同物种（例如，真核生物）中的表达。

Tet 系统的其它具体变体，包括以下的“Tet-Off”和“Tet-On”系统。在 Tet-off 系统中，转录在 Tc 或 Dox 存在下是失活的。在该系统中，由 TetR 与单纯疱疹病毒 VP16 强转录激活结构域融合组成的四环素调控的转录激活蛋白（tTA），在四环素反应启动子元件（TRE）转录控制下调控靶核酸的表达。TRE 元件由 TetO 序列串联与启动子（通常是来源于人巨细胞病毒即刻早期启动子的最小启动子序列）融合组成。在不存在 Tc 或 Dox 的情况下，tTA 结合 TRE 并激活靶基因的转录。在存在 Tc 或 Dox 的情况下，tTA 不能结合 TRE，靶基因不能表达。

相反，在 Tet-On 系统中，转录在 Tc 或 Dox 存在下是激活的。Tet-On 系统是基于反向四环素调控的转录激活因子 rtTA。与 tTA 一样，rtTA 是由 TetR 阻遏物与 VP16 反式激活域组成的融合蛋白。然而，TetR 的 DNA 结合区中 4 个氨基酸的变化改变了 rtTA 的结合特性，使其在存在 Dox 的情况下只能识别靶转基因 TRE 上的 tetO 序列。所以在 Tet-On 系统中，只有在存在 Dox 的情况下，rtTA 才能激活 TRE 调控的靶基因的转录。

另一种诱导型启动子系统是大肠杆菌的 lac 阻遏物系统(参见 Brown et al., Cell 49:603-612 (1987))。Lac 阻遏物系统通过调控与包含 lac 操纵子(lacO)的启动子可操作性连接的目标多核苷酸的转录发挥功能。Lac 阻遏物 (lacR) 与 LacO 结合，进而阻止目标多核苷酸的转录。通过合适的诱导剂来诱导目标多核苷酸的表达，例如，异丙基- β -D 硫代半乳糖吡喃苷 (IPTG)。

为了评估多肽或其部分的表达，待导入细胞的表达载体还可包含选择标记基因或报告基因或二者都有，以便于从病毒载体转染或感染的细胞群体中识别和选择表达细胞。在其他方面，选择标记可以携带在单独的 DNA 片段上并在共转染实验中使用。选择标记基因或报告基因都可侧接于合适的调控序列，使其在宿主细胞中能够表达。有用的选择标记包括，例如，抗生素耐药基因，如 neo 以及类似基因。

报告基因可用于鉴定潜在的转染细胞和评价调控序列的功能。通常，报告基因是不存在于受体生物体或组织中或不由受体生物体或组织表达的基因，其编码一种多肽，其表达表现为一些易于检测的特性，例如酶活性。当 DNA 导入受体细胞后，在合适的时间检测报告基因的表达。合适的报告基因可包括编码荧光素酶、 β -半乳糖苷酶、氯霉素乙酰转移酶、分泌碱性磷酸酶或绿色荧光蛋白的基因 (e.g., Ui-Tel et al., 2000 FEBS Letters 479: 79-82)。合适的表达系统是公知的，可以通过已知的技术制备或通过商业途径获得。通常，把具有能够显示报告基因最高表达水平的最小 5'侧翼区的构建体认定为启动子。此类启动子区可以与报告基因连接，并用于评估某些物质在调节启动子驱动的转录中能力。

在一些实施例中，提供编码本申请所述的任一种抗体或抗原结合片段或多特异性抗体的核酸。在一些实施例中，所述核酸包括编码抗体或抗原结合片段或多特异性抗体重链和轻链的一个或多个核酸序列。在一些实施例中，所述一个或多个核酸序列中的每一个包含在单独的载体中。在一些实施例中，至少有一些核酸序列包含在同一载体中。在一些实施例中，所有核酸序列包含在同一载体中。载体可以选自，例如，哺乳动物表达载体和病毒载体（如源自逆转录病毒、腺病毒、腺相关病毒、疱疹病毒和慢病毒的载体）。

将基因导入细胞并表达的方法在本领域是已知的。在涉及表达载体的上下文中，通过本领域的任何方法载体可以很容易地导入宿主细胞中，如哺乳动物细胞、细菌、酵母或昆虫细胞。例如表达载体可以通过物理、化学或生物方法导入宿主细胞。

将多核苷酸导入宿主细胞的物理方法包括磷酸钙沉淀、脂质体转染、基因枪法、显微注射、电穿孔法以及诸如此类。制备包含载体和/或外源核酸的细胞的方法在本领域是熟知的。参见例如

Green and Sambrook (2013, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, New York)。在一些实施例中，通过磷酸钙转染法将多核苷酸导入宿主细胞。

将目标多核苷酸导入宿主细胞的生物学方法包括使用 DNA 和 RNA 载体。病毒载体，特别是逆转录病毒载体，已成为将基因插入哺乳动物细胞，例如人类细胞中的最广泛使用的方法。其它病毒载体可以源自慢病毒、痘病毒、单纯疱疹病毒 1 型、腺病毒和腺相关病毒等。参见如 U.S. Pat. Nos. 5,350,674 和 5,585,362。

将多核苷酸导入宿主细胞的化学方法包括胶体分散系统，例如高分子复合物、纳米胶囊、微球、磁珠和以脂质为基础的系统，其包括水包油乳剂、胶团、混合胶团和脂质体。一种在体内和体外被用作递送载体的示例性胶体系统是脂质体（例如，人工膜囊）。

在使用非病毒递送系统的情况下，示例性的递送载体是脂质体。考虑使用脂质制剂将核酸导入宿主细胞（体外、离体或体内）。在另一方面，所述核酸可以与脂质结合。与脂质结合的核酸可被包裹进脂质体的水性内部，散布在脂质体的脂质双层内，通过与脂质体和寡核苷酸结合的连接分子连接在脂质体，包埋在脂质体中，与脂质体形成复合物，分散在含有脂质的溶液中，与脂质混合，与脂质结合，悬浮在脂质中，包含在胶束中或与胶束混合，或以其它方式与脂质结合。脂质、脂质/DNA 或脂质/表达载体相关的组合物在溶液中不限于任何特定结构。例如，它们可能以双分子层结构、以胶束或以“塌陷”结构存在。它们也可以简单的分散在溶液中，可能形成大小或形状不均匀的聚集体。脂质是脂肪物质，可以是天然存在的或是合成的脂质。例如，脂质包括天然存在于细胞质中的脂肪滴，以及含有长链脂肪烃及其衍生物的一类化合物，例如脂肪酸、醇、胺、氨基醇和醛。

无论采用何种方法将外源核酸导入宿主细胞中或以其他方式将细胞暴露于本申请的抑制剂中，为了确认重组 DNA 序列存在于宿主细胞中，可以进行多种实验。这类实验包括例如本领域技术人员熟知的“分子生物学”实验。例如 Southern 和 Northern blotting，RT-PCR 和 PCR；“生物化学”实验，例如检测某一特定多肽是否存在或不存在，例如通过免疫学方法（ELISAs 和 Western blots）或者通过本申请所述的实验来进行鉴定均落入本申请范围内。

抗体或抗原结合片段和多特异性抗体的制备

在一些实施例中，所述抗体或抗原结合片段（例如，特异性结合 MASP3 或 MASP2 的抗体或抗原结合片段）是单克隆抗体。在一些实施例中，所述抗体、抗原结合片段或多特异性抗体源于单克隆抗体。在一些实施例中，所述抗体或抗原结合片段或多特异性抗体包括来自单克隆抗体的 V_H 和 V_L，或者其变体。在一些实施例中，所述，所述抗体或抗原结合片段或多特异性抗体进一步包括来自单克隆抗体的 C_H1 和 C_L 区域，或者其变体。单克隆抗体可以应用例如本领域已知的方法制备，包括杂交瘤细胞法、酵母展示、噬菌体展示方法或应用重组 DNA 法。此外，示例性的酵母展示和噬菌体展示法在本申请及以下的实施例中进行了描述。多特异性抗体可以应用例如本领域已知的方法制备，包括化学偶联、杂交瘤法和基因工程法等。

在杂交瘤细胞法中，通常用免疫剂免疫仓鼠、小鼠或其他适合的宿主动物，以引发产生或能够产生与免疫剂特异性结合的抗体的淋巴细胞。或者，可以在体外免疫淋巴细胞。免疫剂可包括目标蛋白的多肽或融合蛋白。通常，如果需要人源细胞，采用外周血淋巴细胞（PBLs），而如果需要非人哺乳动物来源细胞，则会使用脾细胞或淋巴结细胞。使用适当的融合剂将淋巴细胞与永生细胞系进行融合，例如聚乙二醇，以形成杂交瘤细胞。永生细胞系通常是转化的哺乳动物细胞，尤其是啮齿类、牛科和人源的骨髓瘤细胞。通常使用大鼠或小鼠骨髓瘤细胞系。杂交瘤细胞可以在合适的培养基中进行培养，所述培养基优选含有一种或多种抑制未融合永生细胞生长或存活物质。例如，如果亲本细胞缺乏次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶（HGPRT 或 HPRT），则杂交瘤细胞培养基通常包括次黄嘌呤、氨蝶呤和胸苷（HAT 培养基），该培养基能阻止 HGPRT 缺陷细胞生长。

在一些实施例中，永生化细胞系有效融合，通过所选择的抗体生产细胞保证抗体高水平稳定表达，并且对某些培养基敏感，例如 HAT 培养基。在一些实施例中，永生细胞系是小鼠骨髓瘤细胞系，可以从例如，加利福尼亚圣地亚哥的索尔克细胞保藏中心和弗吉尼亚马纳萨斯的美国典型培养物保藏中心获得。同时还描述了人骨髓瘤和鼠-人杂交骨髓瘤细胞系用于制备人源单克隆抗体。

然后可以测定培养杂交瘤细胞的培养基中是否存在针对多肽的单克隆抗体。由杂交瘤细胞产生的单克隆抗体的结合特异性可以通过免疫沉淀法或体外结合实验确定，如放射性免疫测定法（RIA）或酶联免疫吸附法（ELISA）。此类技术或分析方法在本领域是已知的。单克隆抗体的结合亲和力可以通过例如 Munson and Pollard, *Anal. Biochem.*, 107:220（1980）中所述的斯卡查德（Scatchard）分析确定。

在鉴定出所需的杂交瘤细胞后，可以通过有限稀释法对目标克隆进行亚克隆，并通过标准方法进行培养。基于此目的适合的培养基包括，例如改良 Eagle 培养基（DMEM）和 RPMI-1640 培养基。或者，杂交瘤细胞可以在哺乳动物体内以腹水形式生长。

亚克隆分泌的单克隆抗体可以通过常规免疫球蛋白纯化方法从培养基或腹水中分离或纯化，例如蛋白 A-琼脂糖凝胶、羟基磷灰石色谱层析、凝胶电泳、透析或亲和层析。

在一些实施例中，根据本申请所述的任一抗体或抗原结合片段或多特异性抗体，所述抗体或抗原结合片段或多特异性抗体包含选自抗体文库（例如展示 scFv 或 Fab 片段的噬菌体文库）的克隆的序列。所述克隆可以通过筛选具有所需活性的抗体片段组合文库的方法进行鉴定。例如，本领域已知多种方法用于产生噬菌体展示文库以及筛选这些文库来获得所需结合特性的抗体。这些方法在例如 Hoogenboom *et al.*, *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien *et al.*, ed., Human Press, Totowa, N.J., 2001)中进行了综述，并且在例如 McCafferty *et al.*, *Nature* 348:552-554; Clackson *et al.*, *Nature* 352: 624-628 (1991); Marks *et al.*, *J. Mol. Biol.* 222: 581-597 (1992); Marks and Bradbury, *Methods in Molecular Biology* 248:161-175 (Lo, ed., Human Press, Totowa, N.J., 2003); Sidhu *et al.*, *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310 (2004); Lee *et al.*, *J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093 (2004); Fellouse, *Proc. Natl.*

Acad. Sci. USA 101(34): 12467-12472 (2004); and Lee *et al.*, *J. Immunol. Methods* 284(1-2): 119-132(2004)中进行了进一步描述。

在某些噬菌体展示方法中，通过聚合酶链式反应（PCR）分别克隆 V_H 和 V_L 基因的所有组成成分，并在噬菌体文库中随机重组，然后筛选能够结合抗原的噬菌体，如 Winter *et al.*, *Ann. Rev. Immunol.*, 12: 433-455 (1994)中所述。噬菌体通常以 scFv 片段或以 Fab 片段形式展示抗体片段。免疫来源的文库噬菌体提供针对免疫原的高亲和力抗体而不需要构建杂交瘤细胞。或者，可以克隆天然库（例如来自人），来提供针对多种非自身抗原和自身抗原的单一抗体来源，而不需任何免疫，如 Griffiths *et al.*, *EMBO J.*, 12: 725-734 (1993)中所述。最后，天然文库也可以通过克隆来自干细胞的非重排 V-gene 片段，并使用包含随机序列的 PCR 引物编码 CDR3 高变区并且在体外完成重排的方法进行制备，如 Hoogenboom and Winter, *J. Mol. Biol.*, 227: 381-388 (1992)中所述。描述人抗体噬菌体文库的专利出版物包括，例如 U.S. Pat. No. 5,750,373、和 US Patent Publication Nos. 2005/0079574、2005/0119455、2005/0266000、2007/0117126、2007/0160598、2007/0237764、2007/0292936 和 2009/0002360。

通过噬菌体展示筛选文库中能够特异性结合靶标（例如，MASP3 或 MASP2）的抗原结合部分的方法来制备所述的抗体或抗原结合片段或多特异性抗体。该文库可以是人 scFv 噬菌体展示文库，具有至少 1×10^9 （例如至少 1×10^9 、 2.5×10^9 、 5×10^9 、 7.5×10^9 、 1×10^{10} 、 2.5×10^{10} 、 5×10^{10} 、 7.5×10^{10} 或 1×10^{11} ）种多样性的独特的人抗体片段。在一些实施例中，所述文库是人天然文库，通过从健康受试者的 PMBCs 和脾脏中提取的 DNA 构建，包含所有人重链和轻链亚家族。在一些实施例中，所述文库是人天然文库，通过从各种疾病患者体内分离的 PMBCs 中提取的 DNA 构建，例如自身免疫病的患者、癌症患者和感染性疾病的患者。在一些实施例中，所述文库是半合成的人文库，其中重链 CDR3 完全是随机的，所有氨基酸（除了半胱氨酸）以相同的概率存在于任何给定的位置。（参见，例如，Hoet, R.M. *et al.*, *Nat. Biotechnol.* 23(3):344-348, 2005）。在一些实施例中，半合成的人文库的重链 CDR3 长度在 5 到 24 个（例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23 或 24 个）氨基酸之间。在一些实施例中，所述文库是全合成的噬菌体展示文库。在一些实施例中，所述文库是非人噬菌体展示文库。

对靶标抗原（例如，MASP3 或 MASP2）具有高亲和力的噬菌体克隆可以通过噬菌体与靶标抗原的迭代结合进行筛选，所述靶标抗原与固相支持物结合（例如用于溶液淘选的珠子或用于细胞淘选的哺乳动物细胞），接下来去除未结合的噬菌体，并洗脱特异性结合噬菌体。随后，洗脱结合的噬菌体克隆并用于感染合适的宿主细胞，例如 *E. coli* XL1-Blue，进行表达和纯化。可以通过多轮淘选（例如，2、3、4、5、6 或更多轮），例如溶液淘选、细胞淘选或两者结合以富集特异性结合靶标抗原的噬菌体克隆。富集的噬菌体克隆与靶标抗原的特异性结合可以通过本领域已知的任何方法进行检测，包括例如 ELISA 和 FACS。

单克隆抗体也可以通过重组 DNA 方法进行制备，例如 U.S. Patent No. 4, 816,567 中所述。编码本申请中所述单克隆抗体的 DNA 可以通过常规方法（例如通过能特异性结合编码鼠源抗体轻链

和重链基因的寡聚核苷酸探针) 轻易的分离和测序。如上所述的杂交瘤细胞或本申请的抗原特异性噬菌体克隆可以作为这种 DNA 的来源。分离后, 可将 DNA 置于表达载体中, 然后该载体转染入宿主细胞, 例如猿猴 COS 细胞、中华仓鼠卵巢巢癌 (CHO) 细胞或不产生免疫球蛋白的骨髓瘤细胞中, 获得在重组宿主细胞中合成的单克隆抗体。所述 DNA 也可以被修饰, 例如用人类重链和轻链恒定结构和/或框架区域的编码序列代替同源的非人类序列 (美国专利号 4,816,567; Morrison et al., 同上), 或者将非免疫球蛋白多肽的全部或部分编码序列共价连接到免疫球蛋白编码序列上。这种非免疫球蛋白多肽可以取代本申请中抗体的恒定区, 或可以取代本申请中抗体可变区中的一个抗原结合位点, 形成嵌合的二价抗体。在一些实施例中, 针对不同表位或抗原的额外的可变区可以被包括进来以产生嵌合的多特异性抗体。

所述抗体可以是单价抗体。制备单价抗体的方法是本领域已知的。例如, 一种涉及免疫球蛋白轻链和修饰重链的重组表达方法。通常在 Fc 区的任意位置截短重链, 以阻止重链相互交联。或者, 相关的半胱氨酸残基被其它氨基酸残基取代或被缺失以防止交联。

体外方法也适用于制备单价抗体。消化抗体产生抗体片段, 特别是 Fab 片段, 可以使用任何本领域已知的方法完成。

化学偶联法化学偶联是最早应用于制备多特异性抗体的技术。1985 年, Brennan 首次利用两个单克隆抗体 G1 片段的化学结合来制备多特异性抗体 (Brennan M, et al. Preparation of bispecific antibodies by chemical recombination of monoclonal immunoglobulin G1 fragments [J]. Science, 1985, 229(4708):81-83)。化学偶联法主要有两种方式, 一是将两种单抗抗体或其衍生物直接偶联形成多特异性抗体, 二是先通过各种理化方式先将两种单抗解离成游离的轻链和重链, 再将这些轻链和重链重新组合。化学偶联法的优点是快速, 操作简便, 回收率高, 但也容易破坏抗体的抗原结合域, 影响抗体活性, 且容易形成多聚体。

利用杂交瘤细胞系来制备多特异性抗体, 是指通过细胞融合技术, 将两种不同的杂交瘤细胞系进行融合, 再对可产生具有特定治疗性抗体的细胞进行鉴定和分离 (Kohler, G, et al. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity [J]. J Immunol., 2005, 174(5):2453-2455)。因为两种杂交瘤细胞可以产生两种不同的轻-重链, 而这些轻-重链可以随机组合, 故用此方法制备的多特异性抗体具有较大的随机性, 制备效率低。

基因工程技术目前也被用于制备多种多特异性抗体 (Roland E K. Antibody-cytokine fusion proteins [J]. Arch Biochem Biophys., 2012, 526(2):194-205)。利用基因工程来编辑重组抗体, 可以通过多种方式限制两对轻-重链结合的选择性来解决随机组合的问题。KiH (Knob into hole) 和 CrossMab 是目前被应用于改善轻-重链配对问题的两种常用技术。KiH 技术即在 C_H3 结构域引入不对称的突变结构 (“knob” 突变指在 C_H3 结构域中, 用一个大的氨基酸残基替换一个较小的残基, 而 “hole” 突变指使用小的氨基酸残基来替换较大的残基)。经过改造的多特异性抗体的 Fc 区由于空间位阻的影响更倾向于发生异二聚化而不是同二聚化 (Ridgway J B, et al. “Knobs-into-holes” engineering of antibody C_H3 domains for heavy chain heterodimerization [J]. Protein Eng. 1996,

9(7):617-621)。而在糖基化的 C_H3 结构域中引入一个 Y349C 突变，可以使糖基化重链间形成二硫键，增强 KiH 的稳定性（Kuglstatter A, et al. Structural differences between glycosylated, disulfide-linked heterodimeric knob-into-hole Fc fragment and its homodimeric knob-knob and hole-hole side products [J]. Protein Eng Des Sel., 2017, 30(9):649-656）。

除了空间位阻效应外，氨基酸残基的电荷效应也被用于提高多特异性抗体两条重链之间的异源二聚化。通过结构模拟和分子设计改造，使一个链中产生“正电”，配对链中产生“负电”，通过同种电荷相斥、异种电荷相吸的模式促进重链异二聚体形成。两条链中分别突变包括 K409D 和 D399K，K409D/K392D 和 D399K/E356K，或者 E356K/E357K/D399K 和 K370E/K409D/K439E 等模式，均可在一定程度上提高异二聚体形成（IGAWA T, et al. Methods for producing polypeptides by regulating polypeptide; association: US, 20100015133A1 [P]. 2006）。将 KiH 空间位阻效应和电荷效应相结合，也是提高异源二聚的策略之一。

CrossMab 技术是 Roche 公司基于 KiH 技术基础上开发的一种新的抗体配对技术，通过将多特异性抗体中一条 Fab 的轻链与重链进行结构域交换，而另一条不交换。交换后的轻链中会含有一部分同源重链的片段，使其不能与未经交换的重链配对，从而确保了轻链与重链之间的正确组合（Schaefer W, et al. Immunoglobulin domain crossover as a generic approach for the production of bispecific IgG antibodies [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108 (27):11187-11192），该结构包括“CrossMab Fab”，“CrossMab V_H-V_L”或“CrossMab C_H1-C_L”等形式。

具有所需结合特异性（抗体-抗原结合位点）的抗体可变区可以与免疫球蛋白恒定区融合。优选与免疫球蛋白重链恒定区进行融合，其包括至少部分铰链，C_H2 和 C_H3 结构域。在一些实施例中，包含轻链结合必要位点的重链恒定区 C_H1 结构域至少出现在一种融合体中。编码免疫球蛋白重链融合体的 DNA，如果需要，还可以包括编码免疫球蛋白轻链的 DNA，被插入进独立的表达载体中，并共转染至合适的宿主生物中。在一些实施例中，针对不同抗原表位或不同抗原的抗体可变区可与免疫球蛋白恒定区序列融合以产生嵌合的多特异性抗体。

全人和人源化抗体

所述抗体或抗原结合片段或多特异性抗体可以是人源化抗体或全人抗体。非人（如小鼠）抗体部分的人源化形式是嵌合的免疫球蛋白、免疫球蛋白链或其片段（例如 Fv、Fab、Fab'、F(ab')₂、scFv 或抗体的其他抗原结合子序列），其通常包括最少的源于非人免疫球蛋白的序列。人源化抗体包括人免疫球蛋白、免疫球蛋白链或其片段（受体抗体），其中受体 CDR 的残基被具有所需特异性、亲和力和性能的非人源（供体抗体）CDR 残基取代，例如小鼠、大鼠或兔子的 CDR。在一些实施例中，人免疫球蛋白 Fv 框架区残基被相应的非人源残基取代。人源化抗体还可以包含既不属于受体抗体也不在引入的 CDR 或框架区序列中的氨基酸残基。通常，人源化抗体包含至少一个，通常两个可变区，其中全部或基本上全部 CDR 区对应于非人免疫球蛋白的 CDR 区，全部或基本上全部框架区是人免疫球蛋白共有序列。

通常，人源化抗体含有一个或多个从非人源引入的氨基酸残基。那些非人源氨基酸残基通常被称为“移入”残基，通常来自“移入”可变区。根据一些实施例，人源化基本上可以按照 Winter 和其同事的如下方法进行（Jones *et al.*, *Nature*, 321: 522-525 (1986); Riechmann *et al.*, *Nature*, 332: 323-327 (1988); Verhoeven *et al.*, *Science*, 239: 1534-1536 (1988)），通过用啮齿动物 CDRs 或 CDR 序列取代人源抗体的相应序列。因此，这种“人源化”抗体部分 (U.S. Patent No. 4,816,567)，其基本上少于完整的人源抗体，其可变区已被来自非人源的相应序列所取代。在实际中，人源化抗体部分是典型的人源抗体部分，其中一些 CDR 残基和可能的一些框架区残基被来自啮齿类抗体中类似位点的残基所取代。

产生人抗体部分是人源化的一种替代方式。例如，目前可以制备在免疫后能够产生完整的全人抗体文库而不产生内源性免疫球蛋白的转基因动物（例如，小鼠）。例如，已有报道，嵌合和种系突变小鼠中抗体重链连接区（JH）基因的纯合子缺失，完全抑制了内源性抗体的产生。将人种系免疫球蛋白基因阵列转移到这种种系突变小鼠体内，可在抗原刺激下产生全人抗体，参见，例如 Jakobovits *et al.*, *PNAS USA*, 90:2551 (1993); Jakobovits *et al.*, *Nature*, 362:255-258 (1993); Bruggemann *et al.*, *Year in Immunol.*, 7:33 (1993); U.S. Patent Nos. 5,545,806, 5,569,825, 5,591,669; 5,545,807; 和 WO 97/17852。或者，可以通过将人类免疫球蛋白基因座引入转基因动物中（例如内源性免疫球蛋白基因已经被部分或全部沉默的小鼠）来制备全人抗体。抗原刺激后，可以发现全人抗体的产生在各个方面都与其在人类中的产生非常相似，包括基因重排、组装和抗体文库。这种方法在例如 U.S. Patent Nos. 5,545,807; 5,545,806; 5,569,825; 5,625,126; 5,633,425; and 5,661,016, and Marks *et al.*, *Bio/Technology*, 10: 779-783 (1992); Lonberg *et al.*, *Nature*, 368: 856-859 (1994); Morrison, *Nature*, 368: 812-813 (1994); Fishwild *et al.*, *Nature Biotechnology*, 14: 845-851 (1996); Neuberger, *Nature Biotechnology*, 14: 826 (1996); Lonberg and Huszar, *Intern. Rev. Immunol.*, 13: 65-93 (1995) 中进行了描述。

人抗体或人抗体部分也可以通过体外活化 B 细胞（见 U.S. Patents 5,567,610 和 5,229,275）或通过使用本领域已知的各种技术来产生，包括噬菌体展示文库。Hoogenboom and Winter, *J. Mol. Biol.*, 227:381 (1991); Marks *et al.*, *J. Mol. Biol.*, 222:581 (1991). Cole *et al.* 和 Boerner *et al.* 等人的技术也可以用于制备全人单克隆抗体。见 Cole *et al.*, *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, p. 77 (1985) and Boerner *et al.*, *J. Immunol.*, 147(1): 86-95 (1991)。

抗体或抗原结合片段的变体

在一些实施例中，本申请提供的抗体或抗原结合片段（例如，特异性结合 MASP3 或 MASP2 的抗体，或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体）的变体的氨基酸序列也在考虑中。例如，可能需要改善抗体或抗原结合片段的结合亲和力和/或其它生物学活性。抗原结合实体变体的氨基酸序列可以通过在编码抗原结合实体的核苷酸序列中引入适当的修饰或通过肽合成来制备。此类修饰包括例如，抗原结合实体氨基酸序列中残基的缺失和/或插入和/或取代。可以通过氨基酸残基缺失、插入和取代的任一组合来完成最终的构建，使其具有所需的特征。例如，抗原结合性。

在一些实施例中，提供具有一个或多个氨基酸取代的抗体或抗原结合片段的变体。取代突变的目标位点包括高变区（HVRs）和框架区（FRs）。可以在目标抗体中引入氨基酸取代，筛选所需活性的产物，例如，改善的生物活性或抗体亲和力。在一些实施例中，本申请所述的氨基酸取代仅限于本申请表 10 中的“示例性取代”。在一些实施例中，所述氨基酸取代仅限于本申请表 10 中的“优选取代”。

保守取代如下表 10 所示。

表 10：保守取代

原始残基	示例性取代	优选取代
Ala (A)	Val; Leu; Ile	Val
Arg (R)	Lys; Gln; Asn	Lys
Asn (N)	Gln; His; Asp, Lys; Arg	Gln
Asp (D)	Glu; Asn	Glu
Cys (C)	Ser; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn; Glu	Asn
Glu (E)	Asp; Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; Norleucine	Leu
Leu (L)	Norleucine; Ile; Val; Met; Ala; Phe	Ile
Lys (K)	Arg; Gln; Asn	Arg
Met (M)	Leu; Phe; Ile	Leu
Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Val; Ser	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; Norleucine	Leu

根据侧链性质将氨基酸分为不同类别：

- a. 疏水氨基酸：去甲亮氨酸 Norleucine、蛋氨酸 Met、丙氨酸 Ala、缬氨酸 Val、亮氨酸 Leu、异亮氨酸 Ile;
- b. 中性亲水性氨基酸：半胱氨酸 Cys、丝氨酸 Ser、苏氨酸 Thr、天冬酰胺 Asn、谷氨酰胺 Gln;
- c. 酸性氨基酸：天冬氨酸 Asp、谷氨酸 Glu;
- d. 碱性氨基酸：组氨酸 His、赖氨酸 Lys、精氨酸 Arg;

e. 影响链方向的氨基酸：甘氨酸 Gly、脯氨酸 Pro；

f. 芳香族氨基酸：色氨酸 Trp、酪氨酸 Tyr、苯丙氨酸 Phe。

非保守氨基酸的取代包含将以上一种类别取代为另一种类别。

一种示例性的取代变体是亲和力成熟的抗体，可采用例如以噬菌体展示为基础的亲和力成熟技术而方便地产生。简言之，将一个或多个 CDR 残基进行突变，变体抗体部分展示在噬菌体上，并筛选具有特定生物活性（例如，基于 RBC 细胞裂解抑制实验或结合亲和力）的变体。可以在 HVRs 区进行改变（例如，取代）来获得改善的基于 RBC 裂解抑制实验或抗体亲和力。可以在 HVR 的“热点区”产生改变，即在体细胞成熟过程中发生高频突变的密码子编码的残基（参见，例如 Chowdhury, *Methods Mol. Biol.* 207:179-196 (2008)），和/或在特异的决定性残基（SDRs），检测所得变体 V_H 和 V_L 的结合亲和力。从二级文库中构建和重新选择亲和力成熟的方法已经在一些文献中进行描述，例如，Hoogenboom et al. in *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, (2001))。

在一些亲和力成熟的实施例，通过多种方法中的任一种（例如易错 PCR，链改组或寡核苷酸定向突变），将多样性引入选择的用于亲和力成熟的可变基因中。然后创建二级文库。对该文库进行筛选，鉴定出具有所需亲和力的抗体变体。另一种引入多样性的方法包括 HVR 介导的方式，其中几个 HVR 残基（例如，一次 4-6 个残基）被随机化。涉及抗原结合的 HVR 残基被特异性地识别，例如，采用丙氨酸扫描诱变或建模。通常 CDR-H3 和 CDR-L3 区域尤其是重点靶标。

在一些实施例中，取代、插入或缺失可能发生在在一个或多个 HVRs 内，只要这种改变基本上不降低抗体结合抗原的能力。例如，可以在 HVRs 中产生基本上不降低结合亲和力的保守性改变（例如，本申请中提供的保守性取代）。这些改变可能发生在 HVR“热点区”或 SDRs 区域之外。在一些实施例中上文提供的变体 V_H 和 V_L 序列，每一个 HVR 或者是未发生改变，或者包含不超过 1 个、2 个或 3 个氨基酸取代。

一种通过突变的方法，用于鉴定出抗体中能够结合靶标的氨基酸或区域的方法称为“丙氨酸扫描突变”，如 Cunningham and Wells (1989) *Science*, 244:1081-1085 中所述。在该方法中，一个或一组目标残基（例如，带电残基如精氨酸、天冬氨酸、组氨酸、赖氨酸和谷氨酸）被中性或带负电荷氨基酸（例如，丙氨酸或谷氨酸）取代，以此来确定抗体与抗原相互作用是否受到影响。可以在氨基酸的位置进一步引入取代，来证明该位置对初始取代具有功能敏感性。或者/另外，通过抗原-抗体复合物的晶体结构来鉴定抗体和抗原之间的接触位点。这些接触位点残基和邻近残基可作为取代候选物而被靶向或消除。筛选变体，确定它们是否具有所需要的性质。

氨基酸序列的插入，包括在氨基端和/或羧基末端的融合，长度范围从 1 个残基到包含 100 个或更多个残基的多肽，还包括在序列内插入 1 个或多个氨基酸残基。末端插入的例子包括 N 末端具有甲硫氨酰残基的抗原结合部分。抗原结合部分的其它插入变体，包括在抗原结合部分 N-末端或 C-末端融合一个酶（例如，ADEPT）或增加抗原结合部分血清半衰期的多肽。

Fc 变体

在一些实施例中，将一个或多个氨基酸修饰引入本申请所述的抗体或抗原结合片段（例如，特异性结合 MASP3 的全长抗体、特异性结合 MASP2 的全长抗体、特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体，或包含所述抗体或抗原结合片段或多特异性抗体的融合蛋白）的 Fc 区，从而产生 Fc 变体。在一些实施例中，Fc 变体具有增强的 ADCC 效能，通常与结合 Fc 的受体（FcRs）有关。在一些实施例中，Fc 变体具有降低的 ADCC 效能。有很多关于 Fc 序列的改变或突变影响其效能的例子，例如，WO 00/42072 和 Shields et al. *J Biol. Chem.* 9(2): 6591-6604 (2001) 描述了与 FcRs 的结合增强或减弱的抗体变体。这些出版物的内容通过引用并入本申请。

抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用（ADCC）是治疗性抗体针对肿瘤细胞的作用机制。ADCC 是细胞介导的免疫防御，当靶细胞膜表面的抗原被特异性抗原结合部分（例如，特异性结合 MASP3 的抗体、特异性结合 MASP2 的抗体或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体）结合，免疫系统的效应细胞主动裂解靶细胞（例如，感染的细胞）。通常 ADCC 效应涉及由抗体激活的 NK 细胞。NK 细胞表达 Fc 受体 CD16。该受体识别并结合与靶细胞表面相结合的抗体分子的 Fc 部分。NK 细胞表面最常见的 Fc 受体为 CD16 或 FcγRIII。Fc 受体与抗体 Fc 区的结合导致 NK 细胞的活化，细胞裂解颗粒的释放，及随后靶细胞的凋亡。

在一些实施例中，本申请还提供特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体变体（例如特异性结合 MASP3 的全长抗体、特异性结合 MASP2 的全长抗体或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体的变体），其包含具有一种或多种效应功能的 Fc 区，这使得它成为一个理想的申请候选抗体，在特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体的体内半衰期是重要的，但某些效应功能（如 CDC 和 ADCC）是不必要或有害的。通过进行体外和/或体内的细胞毒性试验，来确认 CDC 和/或 ADCC 活性的降低/消除。例如，可以进行 Fc 受体（FcR）结合实验来确认抗体缺乏 FcγR 结合（因此可能缺乏 ADCC 活性），但是保留 FcRn 结合能力。介导 ADCC 的主要细胞中，NK 细胞仅表达 FcγRIII，而单核细胞表达 FcγRI、FcγRII 和 FcγRIII。Ravetch and Kinet *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-492 (1991) 第 464 页的表 3 中总结了 FcR 在造血细胞上的表达。在体外评估目标分子的 ADCC 活性的非限制性实例在 U.S. Pat. No. 5,500,362 中进行了描述（参见例如 Hellstrom, I. et al. *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 83:7059-7063 (1986)) and Hellstrom, I et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 82:1499-1502 (1985); U.S. Pat. No. 5,821,337 (see Bruggemann, M. et al., *J. Exp. Med.* 166:1351-1361 (1987))。或者，可以采用非放射性检测方法（参见，例如 ACTITM 流式细胞术非放射性细胞毒性检测（CellTechnology, Inc. Mountain View, Calif.）和 CYTOTOX 96TM 非放射性细胞毒性检测（Promega, Madison, Wis.））。此类检测实验采用的效应细胞包括外周血单核细胞（PBMC）和自然杀伤细胞（NK）。或者，另外地，目标分子的 ADCC 活性在体内进行检测，例如，在动物模型中，如 Clynes et al. *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 95:652-656 (1998) 中所述。同时还可以进行 C1q 结合

试验来确认抗体不能与 C1q 结合，从而缺乏 CDC 活性。参见，例如 WO2006/029879 和 WO 2005/100402 中 C1q 和 C3c 结合 ELISA。为了评估补体激活情况，可进行 CDC 检测（参见，例如 Gazzano-Santoro et al., J. Immunol. Methods 202:163 (1996); Cragg, M. S. et al., Blood 101:1045-1052 (2003); 和 Cragg, M. S. and M. J. Glennie, Blood 103:2738-2743 (2004))。使用本领域已知的方法来测定 FcRn 结合和体内清除/半衰期（参见，例如，Petkova, S. B. et al., Int'l. Immunol. 18(12):1759-1769 (2006))。

具有降低的效应功能的抗体，包括在 Fc 区残基 238、265、269、270、297、327 和 329 位进行一个或多个残基的取代(U.S. Pat. No. 6,737,056)。这些 Fc 变体包括在 265、269、270、297 和 327 位进行两个或多个残基的取代的 Fc 变体，包括被称为“DANA”的 Fc 变体，其在 265 和 297 位残基取代为丙氨酸(U.S. Pat. No. 7,332,581)。

这类与 FcRs 结合能力提高或降低的抗体变体已有描述(参见例如 U.S. Pat. No. 6,737,056; WO 2004/056312, 和 Shields et al., J. Biol. Chem. 9(2): 6591-6604 (2001))。

在一些实施例中，Fc 区的改变导致调理作用的变化（即增强或减弱），参见 Moore et al., *MAbs*. 2(2): 181-189 (2010)中所述。

在一些实施例中，提供一种特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体（例如特异性结合 MASP3 的全长抗体、特异性结合 MASP2 的全长抗体或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体）变体，其包含具有一个或多个氨基酸取代的 Fc 变体，能够延长半衰期和/或增强与 Fc 受体 (FcRn) 的结合。具有延长半衰期和改善 FcRn 结合的抗体在 US2005/0014934A1(Hinton 等)中有所描述。这些抗体 Fc 区包含一个或多个氨基酸取代，增强了 Fc 区与 FcRn 的结合。这些 Fc 变体在 Fc 区包含 238、256、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、424 或 434 位的残基中的一个或多个取代，例如 Fc 区 434 位残基的取代（U.S. Pat. No. 7,371,826）。

同时参见 Duncan & Winter, *Nature* 322:738-40 (1988); U.S. Pat. No. 5,648,260; U.S. Pat. No. 5,624,821 和 WO 94/29351 中提供其它 Fc 变体的例子。

同时考虑了包括本申请所述的任一种 Fc 变体或其组合的特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体（例如特异性结合 MASP3 的全长抗体、特异性结合 MASP2 的全长抗体或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体）。

糖基化变体

在一些实施例中，对本申请所提供的特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体（例如特异性结合 MASP3 的全长抗体、特异性结合 MASP2 的全长抗体或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体）进行改变，以增加或降低特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合

MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体糖基化的程度。通过改变特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体或其多肽部分的氨基酸序列以此来增加或去除一个或多个糖基化位点，可以方便地实现添加或删除特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体上的糖基化位点。

其中特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体包含 Fc 区，可以改变与其连接的糖。由哺乳动物细胞产生的天然抗体通常包含分支的双触角寡糖，该寡糖通常通过 N-连接与 Fc 区 C_H2 结构域 Asn297 连接，参见例如 Wright et al., TIBTECH 15:26-32 (1997)。所述寡糖可包含多种糖类，例如甘露糖、N-乙酰氨基葡萄糖苷(GlcNAc)、半乳糖和唾液酸，以及与双触角寡糖结构“茎”部的 GlcNAc 相连接的海藻糖。在一些实施例中，可对本申请的特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体进行寡糖修饰，从而产生具有某些改进特性的特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体变体。

与 Fc 区的 C_H2 结构域连接的 N-聚糖是异质的。CHO 细胞中产生的抗体或 Fc 融合蛋白通过岩藻糖基转移酶活性被岩藻糖基化，参见 Shoji-Hosaka et al., J. Biochem. 2006, 140:777- 83。通常，可以在人血清中检测出一小部分天然存在的非岩藻糖基化 IgGs。Fc 区的 N-糖基化对于其与 FcγR 结合很重要；而非岩藻糖基化的 N-聚糖增强了 Fc 与 FcγRIIIa 的结合能力。与 FcγRIIIa 结合能力增强使得 ADCC 效应增强，这在需要细胞毒性的某些抗体治疗应用中是有利的。

在一些实施例中，当不需要 Fc 介导的细胞毒作用时，增强的效应功能可能是有害的。在一些实施例中，Fc 片段或 C_H2 结构域是非糖基化的。在一些实施例中，通过对 C_H2 结构域中的 N-糖基化位点进行突变以阻止其糖基化。

在一些实施例中，提供特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体（例如特异性结合 MASP3 的全长抗体、特异性结合 MASP2 的全长抗体或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体）变体，其包含 Fc 区，其中连接于 Fc 区的糖类结构具有减少的岩藻糖或缺乏岩藻糖，这可能会增强 ADCC 功能。具体地，本申请提供特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体变体，其相对于野生型 CHO 细胞产生的相同的特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体具有减少的岩藻糖。也就是说，它们的特征在于，与天然 CHO 细胞（例如，产生天然糖基化形式的 CHO 细胞，含有天然 FUT8 基因的 CHO 细胞）产生的抗体相比，具有更少量的岩藻糖。在一些实施例中，所述特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合

MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体的 N-连接聚糖具有少于 50%、40%、30%、20%、10%或 5%的岩藻糖。例如，该变特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体的岩藻糖含量可能是 1%-80%、1%-65%、5%-65%或 20%-40%。在一些实施例中，所述特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体的 N-连接聚糖不包含岩藻糖，即，其中特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体完全不含岩藻糖，或没有岩藻糖或是去岩藻糖基化。岩藻糖的含量是通过计算连接到 Asn297 上的糖链内岩藻糖平均含量相对于通过 MALDI-TOF 质谱测量的所有连接在 Asn297 上的糖结构（如复合、杂交或甘露糖结构）的总量来确定的，如 WO 2008/077546 所述。Asn297 是指位于 Fc 区 297 位的天冬酰胺残基（EU Fc 区残基编号体系）。然而，由于抗体的微小序列变化，Asn297 也可位于 297 位的上游或下游 ± 3 个氨基酸，即在 294 和 300 位之间。这些岩藻糖基化变体可能具有增强的 ADCC 功能。参见例如 US Patent Publication Nos. US 2003/0157108 (Presta, L.), US 2004/0093621 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd)。与“去岩藻糖基化”或“岩藻糖缺乏”的抗体变体相关的出版物的实例，包括 US 2003/0157108; WO 2000/61739; WO 2001/29246; US 2003/0115614; US 2002/0164328; US 2004/0093621; US 2004/0132140; US 2004/0110704; US 2004/0110282; US 2004/0109865; WO 2003/085119; WO 2003/084570; WO 2005/035586; WO 2005/035778; WO2005/053742; WO2002/031140; Okazaki et al. J. Mol. Biol. 336:1239-1249 (2004); Yamane-Ohnuki et al. Biotech. Bioeng. 87: 614 (2004)。能够产生去岩藻糖基化抗体的细胞系包括缺乏蛋白岩藻糖基化功能的 Lec13 CHO 细胞（Ripka et al. Arch. Biochem. Biophys. 249:533-545 (1986); US Pat Appl No US 2003/0157108 A1, Presta, L; 和 WO 2004/056312 A1, Adams et al., 尤其是实施例 11），和基因敲除细胞系，例如 α -1,6-岩藻糖基转移酶基因，FUT8 基因敲除的 CHO 细胞(参见 Yamane-Ohnuki et al. Biotech. Bioeng. 87: 614 (2004); Kanda, Y. et al., Biotechnol. Bioeng., 94(4):680-688 (2006); 和 WO2003/085107)。

特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体（例如特异性结合 MASP3 的全长抗体、特异性结合 MASP2 的全长抗体或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体）变体进一步提供二等分寡糖，例如，其中连接于特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体 Fc 区的双触角寡糖被 GlcNAc 等分。这种特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体（例如特异性结合 MASP3 的全长抗体、特异性结合 MASP2 的全长抗体或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体）变体可能具有减少的岩藻糖基化和/或增强的 ADCC 功能。这类抗体变体的实例在 WO 2003/011878 (Jean-Mairet et al.); U.S. Pat. No. 6,602,684 (Umana et al.); US 2005/0123546 (Umana et al.), 和 Ferrara et al.,

Biotechnology and Bioengineering, 93(5): 851-861 (2006)中有所描述。还提供特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体（例如特异性结合 MASP3 的全长抗体、特异性结合 MASP2 的全长抗体或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体）变体，其在与 Fc 区连接的寡糖中具有至少一个半乳糖残基。这类特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体变体可能具有增强的 CDC 功能。这类变体在例如 WO 1997/30087 (Patel et al.); WO 1998/58964 (Raju, S.); 和 WO 1999/22764 (Raju, S.)中有所描述。

在一些实施例中，所述特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体（例如特异性结合 MASP3 的全长抗体、特异性结合 MASP2 的全长抗体或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体）变体包含能与 Fc γ RIII 相结合的 Fc 区。在一些实施例中，包含 Fc 区的所述特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体（例如特异性结合 MASP3 的全长抗体、特异性结合 MASP2 的全长抗体或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体）变体在人效应细胞（例如 T 细胞）存在下具有 ADCC 活性，或者与具有人野生型 IgG1 Fc 区的其他相同特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体（例如特异性结合 MASP3 的全长抗体、特异性结合 MASP2 的全长抗体或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体）相比，在人效应细胞存在下，具有增强的 ADCC 活性。

半胱氨酸工程变体

在一些实施例中，需要制备半胱氨酸工程化的特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体（例如特异性结合 MASP3 的全长抗体、特异性结合 MASP2 的全长抗体或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体），在该抗体中一个或多个氨基酸残基被半胱氨酸残基取代。在一些实施例中，取代残基出现在特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体的可及位点。通过用半胱氨酸取代那些残基，具有活性的巯基基团位于特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体的可及位点，可以用于将该特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体与其它部分偶联，例如药物部分或接头-药物部分，来制备如本申请中进一步描述的特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体免疫偶联物。半胱氨酸工程化的特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体（例如，特异性结合 MASP3 的全长抗

体、特异性结合 MASP2 的全长抗体或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体）可以按照例如 U.S. Pat. No. 7,521,541 所述进行制备。

衍生物

在一些实施例中，本申请所提供的特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体（例如特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体）可进一步修饰以包含本领域已知并且容易获得的其它非蛋白部分。适用于衍生化特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体的部分包括但不限于，水溶性聚合物。水溶性聚合物的非限制性实例包括但不限于，聚乙二醇(PEG)、乙二醇/丙二醇共聚物、羧甲基纤维素、右旋糖酐、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚-1,3-二氧戊烷、聚-1,3,6-三氧杂环己烷、乙烯/马来酸酐共聚物、聚氨基酸(均聚物或无规共聚物)、右旋糖酐或聚(n-乙基吡咯烷酮)聚乙二醇、丙二醇均聚物、环氧丙烷/环氧乙烷共聚物、聚氧乙基化多元醇(例如甘油)、聚乙烯醇及其混合物。聚乙二醇丙醛由于其在水中的稳定性，在制造中具有优势。聚合物可以具有任意分子量，可以是支链或非支链的。连接在特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体上的聚合物数量可以变化，并且如果连接多于一个多聚物，它们可以是相同的或不同的分子。通常，用于衍生化的聚合物的数量和/或类型可基于以下考虑因素来确定，包括但不限于，需要改进特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体的特性或功能，特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体衍生物是否用于特定条件下的治疗等。

药物组合物

本申请提供了如前所述的包括：(i) 特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段和 (ii) 特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段的药物组合物。此外，本申请还提供包含任一种特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体（例如特异性结合 MASP3 的全长抗体、特异性结合 MASP2 的全长抗体或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体）、编码抗体或抗原结合片段的核酸、包含编码抗体或抗原结合片段的核酸的载体或者包含本申请所述的核酸或载体的宿主细胞的组合物（例如药物组合物，在这里也称为制剂）。在一些实施例中，提供一种药物组合物，包含本申请所述的任一种特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体和药学上可接受的载体。

可通过混合具有所需纯度的特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体与任选的药学上可接受的载体、赋形剂或稳定剂（Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)）获得合适的特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体制剂，制备成冻干制剂或液体制剂形式。可接受的载体、赋形剂或稳定剂在所用剂量和浓度下对接受者无毒，包括缓冲剂如：磷酸盐、柠檬酸和其它有机酸；抗氧化剂，包括抗坏血酸和蛋氨酸；防腐剂（例如十八烷基二甲基苄基氯化铵；六

甲基氯化铵；苯扎氯铵；苄索氯铵；苯酚；丁醇或苄醇；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；邻苯二酚；间苯二酚；环己醇；3-戊醇和间甲酚）；低分子量（少于10个残基）多肽；蛋白质，例如血清白蛋白、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，例如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸；单糖、二糖和其它碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合剂如EDTA；糖类，如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨糖醇；成盐反离子如钠；金属复合物（如锌-蛋白复合物）；和/或非离子表面活性剂如TWEENTM，PLURONICSM或聚乙二醇（PEG）；示例性制剂如WO98/56418中所述，并通过引用明确并入本申请。适合皮下给药的冻干制剂在WO97/04801中有所描述。这类冻干制剂可通过合适的稀释剂重构成高蛋白浓度的制剂，并且重构的制剂可以通过皮下给药的方式给予本申请中待治疗个体。阳离子脂质体或脂质体可以用于将本申请中的特异性结合MASP3的抗体或抗原结合片段、特异性结合MASP2的抗体或抗原结合片段、或特异性结合MASP3和MASP2的多特异性抗体递送至细胞。

本申请所述的制剂除包含特异性结合MASP3的抗体或抗原结合片段、特异性结合MASP2的抗体或抗原结合片段、或特异性结合MASP3和MASP2的多特异性抗体（例如特异性结合MASP3的全长抗体、特异性结合MASP2的全长抗体或特异性结合MASP3和MASP2的多特异性抗体）之外，还可以包含一种或多种治疗特定病症所必要的其它活性物质，优选具有活性互补且彼此无不良反应的物质。例如，除了特异性结合MASP3的抗体或抗原结合片段、特异性结合MASP2的抗体或抗原结合片段、或特异性结合MASP3和MASP2的多特异性抗体之外，可能需要进一步包含其它具有治疗活性的物质，例如，抗生素类药物。这些分子以对预期目的有效的量组合存在。其它活性物质的有效量取决于制剂中的特异性结合MASP3的抗体或抗原结合片段、特异性结合MASP2的抗体或抗原结合片段、或特异性结合MASP3和MASP2的多特异性抗体的含量，疾病或病症或治疗方式等，以及如上所述的其它因素。这些药物通常以与本申请描述的相同剂量和给药途径使用，或者以目前应用剂量的1%至99%使用。

所述特异性结合MASP3的抗体或抗原结合片段、特异性结合MASP2的抗体或抗原结合片段、或特异性结合MASP3和MASP2的多特异性抗体（例如，特异性结合MASP3的全长抗体、特异性结合MASP2的全长抗体或特异性结合MASP3和MASP2的多特异性抗体）也可以包埋在例如通过凝聚技术和界面聚合制备的微胶囊中，例如分别在胶体药物递送系统（例如，脂质体、白蛋白微球、微乳液、纳米颗粒和纳米胶囊）中或粗乳液中的羟甲基纤维素或明胶-微胶囊和聚（甲基丙烯酸甲酯）微胶囊。可以制备缓释制剂。

可以制备特异性结合MASP3的抗体或抗原结合片段、特异性结合MASP2的抗体或抗原结合片段、或特异性结合MASP3和MASP2的多特异性抗体（例如，特异性结合MASP3的全长抗体、特异性结合MASP2的全长抗体或特异性结合MASP3和MASP2的多特异性抗体）的缓释制剂。缓释制剂的适合的实例包括含有抗体（或其片段）的固体疏水聚合物半透性基质，这些基质是成型制品的形式，例如，薄膜或微胶囊。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))、聚乳酸(U.S. Pat. No. 3,773,919), L-谷氨酸和 L-谷氨酸乙酯共聚物, 不可降解的乙烯-醋酸乙烯酯, 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组成的可注射微球) 以及聚-D(-)-3-羟基丁酸。虽然诸如乙烯-醋酸乙烯酯和乳酸-乙醇酸之类的聚合物可以使分子的释放超过 100 天, 某些水凝胶可以在更短的时间内释放蛋白质。当包封的抗体在体内长时间停留时, 它们会因暴露于 37 °C 的潮湿环境中发生变性或聚集, 可能导致生物活性的丧失或免疫原性的改变。可以根据相应的机制, 设计合理的策略来稳定特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体。例如, 如果发现聚集机制是通过硫代二硫化物交换形成分子间 S-S 键, 则可以通过修饰巯基残基、在酸性溶液中冻干、控制含水量、使用适当的添加剂、以及开发特定的聚合物基质组合物来实现稳定化。

在一些实施例中, 所述特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体 (例如特异性结合 MASP3 的全长抗体、特异性结合 MASP2 的全长抗体或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体) 配制在含有柠檬酸盐、氯化钠、乙酸盐、琥珀酸盐、甘氨酸、聚山梨酯 80 (吐温 80) 或上述任何组合的缓冲液中。在一些实施例中, 特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体配制在 pH 值介于 4-9 之间的缓冲液中。

用于体内给药的制剂必须是无菌的。这可以通过例如应用无菌过滤膜过滤而容易地实现。

预防或治疗疾病的方法

在一些实施例中, 提供了一种预防或治疗所需个体疾病或病症的方法, 所述方法包括向个体施用有效量的包含本申请所述的任一特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段或包含其的组合物, 和/或本申请所述的任一特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体或包含其的组合物, 和/或本申请所述的特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段和特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段或包含其的组合物。

在一些实施例中, 本申请还提供了所述的任一特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段或包含其的组合物, 和/或所述的任一特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体或包含其的组合物, 和/或所述的特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段和特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段或包含其的组合物在制备用于预防或治疗个体所需疾病或病症的药物中的用途。

在一些实施例中, 所述疾病或病症与补体失调有关, 所述疾病或病症包括自身免疫性疾病、移植相关疾病、炎性疾病、血液病、凝血性疾病、血管发生依赖性疾病和/或病毒感染性疾病。在一些实施例中, 所述的疾病或病症选自例如, 缺血再灌注损伤, 动脉粥样硬化, 肾小球系膜增生性肾小球肾炎, 膜性肾小球肾炎, 膜增生性肾小球肾炎, 急性感染后肾小球肾炎, 冷球蛋白血症性肾小球肾炎, 狼疮肾炎, 系统性红斑狼疮(SLE), 亨诺赫-舍恩莱因紫癜肾炎, IgA 肾病, 缺血性

休克, 溶血性贫血, 自身免疫性血栓形成性血小板减少性紫癜 (TTP), 溶血性尿毒综合征 (HUS), 非典型溶血性尿毒综合征(aHUS), 阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH), 移植继发性 TMA, Upshaw-Schulman 综合征, 关节炎, 创伤性脑损伤, 吸入性肺炎, 视神经脊髓炎, 多发性硬化症, 肌萎缩性侧索硬化症(ALS), 慢性阻塞性肺病(COPD), C3 肾小球病, 移植排斥反应, 移植物抗宿主病 (GVHD), 脓毒症, 系统性炎症反应综合征(SIRS), 急性呼吸窘迫综合征(ARDS), ANCA 血管炎, 抗磷脂综合征, 重症肌无力, 德戈斯病(Degos 病), 弥散性血管内凝血 (DIC), 血管发生依赖性癌症, 年龄相关性黄斑变性, 视网膜病, 增生性糖尿病、视网膜病继发性玻璃体出血, 新生血管性青光眼, 角膜新生血管, 早产儿视网膜病变以及冠状病毒感染引起的呼吸窘迫综合征或肺炎。

在一些实施例中, 所述方法或用途中特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段包含: 重链可变区 (V_H), 所述 V_H 包含: 重链互补决定区 (HC-CDR) 1, 其包含 GKWIE (SEQ ID NO: 1); HC-CDR2, 其包含 EILPGSGSTDYNERFKD (SEQ ID NO: 2); 和 HC-CDR3, 其包含 SEDL (SEQ ID NO: 3); 以及轻链可变区 (V_L), 所述 V_L 包含: 轻链互补决定区 (LC-CDR) 1, 其包含 KSSQX₁LX₂NSX₃TRKX₄YLA (SEQ ID NO: 9), 其中 X₁ 为 N 或 S, X₂ 为 F 或 L, X₃ 为 R 或 V, X₄ 为 N 或 T; LC-CDR2, 其包含 WASTRES (SEQ ID NO: 6); 和 LC-CDR3, 其包含 KQSYX₁X₂X₃T (SEQ ID NO: 10), 其中 X₁ 为 I 或 T, X₂ 为 L 或 P, X₃ 为 F 或 P。

在一些实施例中, 所述方法或用途中特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段包含: V_H , 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含 SEQ ID NO: 1 所示的氨基酸序列; HC-CDR2, 其包含 SEQ ID NO: 2 所示的氨基酸序列; 和 HC-CDR3, 其包含 SEQ ID NO: 3 所示的氨基酸序列; 以及 V_L , 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含 SEQ ID NOs: 4-5 中任一所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体包含至多约 3 个氨基酸的取代; LC-CDR2, 其包含 SEQ ID NO: 6 所示的氨基酸序列; 和 LC-CDR3, 其包含 SEQ ID NOs: 7-8 中任一所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体包含至多约 3 个氨基酸的取代。

在一些实施例中, 所述方法或用途中特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段包含: V_H , 所述 V_H 包含如 SEQ ID NOs: 11-15 中任一氨基酸序列所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3, 以及 V_L , 所述 V_L 包含如 SEQ ID NOs: 16-22 中任一氨基酸序列所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3。

在一些实施例中, 所述方法或用途中特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段包含: (i) V_H , 其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 11 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3; 以及 V_L , 其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 16 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3; 或(ii) V_H , 其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 11 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3; 以及 V_L , 其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 19 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3。

在一些实施例中, 所述方法或用途中特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段包含: (i) V_H , 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 2, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 3, 或者所述 V_H 的变体, 其 HC-CDRs 中

包含至多约 5 个氨基酸的取代；以及 V_L，所述 V_L 包含：LC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 4，LC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 6，和 LC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 7，或者所述 V_L 的变体，其 LC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代；或(ii)V_H，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 1，HC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 2，和 HC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 3，或者所述 V_H 的变体，其 HC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代；以及 V_L，所述 V_L 包含：LC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 5，LC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 6，和 LC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 8，或者所述 V_L 的变体，其 LC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代。

在一些实施例中，所述方法或用途中特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段包含：V_H，其包含 SEQ ID NOs: 11-15 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NOs: 11-15 中任一所示的氨基酸序列具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同源性；以及 V_L，其包含 SEQ ID NOs: 16-22 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NOs: 16-22 中任一所示的氨基酸序列具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同源性。

在一些实施例中，所述方法或用途中特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段包含：(i)V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 11 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 11 具有至少约 80%序列同源性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 16 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 16 具有至少约 80%序列同源性；(ii)V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 12 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 12 具有至少约 80%序列同源性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 17 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 17 具有至少约 80%序列同源性；(iii)V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 12 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 12 具有至少约 80%序列同源性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 18 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 18 具有至少约 80%序列同源性；(iv)V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 13 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 13 具有至少约 80%序列同源性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 17 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 17 具有至少约 80%序列同源性；(v)V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 13 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 13 具有至少约 80%序列同源性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 18 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 18 具有至少约 80%序列同源性；(vi)V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 14 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 14 具有至少约 80%序列同源性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 17 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 17 具有至少约 80%序列同源性；(vii)V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 14 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 14 具有至少约 80%序列同源性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 18 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 18 具有至少约 80%序列同源性；(viii)V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 11 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 11 具有至少约 80%序列同源性；以及

V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 19 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 19 具有至少约 80% 序列同源性; (ix)V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 13 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 13 具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 20 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 20 具有至少约 80% 序列同源性; (x)V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 15 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 15 具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 20 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 20 具有至少约 80% 序列同源性; (xi)V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 14 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 14 具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 20 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 20 具有至少约 80% 序列同源性; (xii)V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 12 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 12 具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 21 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 21 具有至少约 80% 序列同源性; (xiii)V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 12 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 12 具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 22 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 22 具有至少约 80% 序列同源性; (xiv)V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 13 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 13 具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 21 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 21 具有至少约 80% 序列同源性; (xv)V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 13 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 13 具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 22 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 22 具有至少约 80% 序列同源性; (xvi)V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 14 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 14 具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 21 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 21 具有至少约 80% 序列同源性; (xvii)V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 14 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 14 具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 22 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 22 具有至少约 80% 序列同源性。

在一些实施例中, 提供了一种预防或治疗所需个体疾病或病症的方法, 所述方法包括向个体施用有效量的特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体 (例如, 双特异性抗体), 或包含所述多特异性抗体的组合物, 其中所述多特异性抗体包含特异性结合 MASP3 的第一抗原结合域和特异性结合 MASP2 的第二抗原结合域。

在一些实施例中, 提供了特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体, 或包含所述多特异性抗体的组合物在制备用于预防或治疗所需个体疾病或病症的药物中的用途, 其中所述多特异性抗体包含特异性结合 MASP3 的第一抗原结合域和特异性结合 MASP2 的第二抗原结合域。

在一些实施例中, 所述方法或用途中多特异性抗体包含特异性结合 MASP3 的第一抗原结合域和特异性结合 MASP2 的第二抗原结合域, 其中第一抗原结合域包含: (a)V_H, 所述 V_H 包含: HC-

CDR1, 其包含 GKWIE (SEQ ID NO: 1); HC-CDR2, 其包含 EILPGSGSTDYNERFKD (SEQ ID NO: 2); 和 HC-CDR3, 其包含 SEDL (SEQ ID NO: 3); 或(b)V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含 GKWIE (SEQ ID NO: 1); HC-CDR2, 其包含 EILPGSGSTDYNERFKD (SEQ ID NO: 2); 和 HC-CDR3, 其包含 SEDL (SEQ ID NO: 3); 以及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含 KSSQX₁LX₂NSX₃TRKX₄YLA (SEQ ID NO: 9), 其中 X₁ 为 N 或 S, X₂ 为 F 或 L, X₃ 为 R 或 V, X₄ 为 N 或 T; LC-CDR2, 其包含 WASTRES (SEQ ID NO: 6); 和 LC-CDR3, 其包含 KQSYX₁X₂X₃T (SEQ ID NO: 10), 其中 X₁ 为 I 或 T, X₂ 为 L 或 P, X₃ 为 F 或 P。在一些实施例中, 所述第二抗原结合域包含: (a)V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含 SDYAWN (SEQ ID NO: 23); HC-CDR2, 其包含 YISYSGRTSYNPSLKS (SEQ ID NO: 24); 和 HC-CDR3, 其包含 HYGDY (SEQ ID NO: 25); 或(b)V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含 SDYAWN (SEQ ID NO: 23); HC-CDR2, 其包含 YISYSGRTSYNPSLKS (SEQ ID NO: 24); 和 HC-CDR3, 其包含 HYGDY (SEQ ID NO: 25); 以及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含 KASQNVGTNVA (SEQ ID NO: 26); LC-CDR2, 其包含 SASYRYS (SEQ ID NO: 27); 和 LC-CDR3, 其包含 HQYX₁X₂NPLT (SEQ ID NO: 33), 其中 X₁ 为 N、Q 或 S, X₂ 为 A、E 或 S。

在一些实施例中, 所述方法或用途中多特异性抗体包含特异性结合 MASP3 的第一抗原结合域和特异性结合 MASP2 的第二抗原结合域, 其中第二抗原结合域包含: (a)V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含 SDYAWN (SEQ ID NO: 23); HC-CDR2, 其包含 YISYSGRTSYNPSLKS (SEQ ID NO: 24); 和 HC-CDR3, 其包含 HYGDY (SEQ ID NO: 25); 或(b)V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含 SDYAWN (SEQ ID NO: 23); HC-CDR2, 其包含 YISYSGRTSYNPSLKS (SEQ ID NO: 24); 和 HC-CDR3, 其包含 HYGDY (SEQ ID NO: 25); 以及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含 KASQNVGTNVA (SEQ ID NO: 26); LC-CDR2, 其包含 SASYRYS (SEQ ID NO: 27); 和 LC-CDR3, 其包含 HQYX₁X₂NPLT (SEQ ID NO: 33), 其中 X₁ 为 N、Q 或 S, X₂ 为 A、E 或 S。

在一些实施例中, 所述方法或用途中特异性结合 MASP3 的第一抗原结合域包含: V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含 SEQ ID NO: 1 所示的氨基酸序列; HC-CDR2, 其包含 SEQ ID NO: 2 所示的氨基酸序列; 和 HC-CDR3, 其包含 SEQ ID NO: 3 所示的氨基酸序列; 以及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含 SEQ ID NOs: 4-5 中任一所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体包含至多约 3 个氨基酸的取代; LC-CDR2, 其包含 SEQ ID NO: 6 所示的氨基酸序列; 和 LC-CDR3, 其包含 SEQ ID NOs: 7-8 中任一所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体包含至多约 3 个氨基酸的取代。

在一些实施例中, 所述方法或用途中特异性结合 MASP3 的第一抗原结合域包含: (i)V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 2, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 3; 以及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 4, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 6, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 7; 或(ii)V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO:

1, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 2, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 3; 以及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 5, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 6, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 8。

在一些实施例中, 所述方法或用途中特异性结合 MASP2 的第二抗原结合域包含: V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含 SEQ ID NO: 23 所示的氨基酸序列; HC-CDR2, 其包含 SEQ ID NO: 24 所示的氨基酸序列; 和 HC-CDR3, 其包含 SEQ ID NO: 25 所示的氨基酸序列; 以及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含 SEQ ID NOs: 26 所示的氨基酸序列; LC-CDR2, 其包含 SEQ ID NO: 27 所示的氨基酸序列; 和 LC-CDR3, 其包含 SEQ ID NOs: 28-32 中任一所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体包含至多约 3 个氨基酸的取代。

在一些实施例中, 所述方法或用途中特异性结合 MASP2 的第二抗原结合域包含: (i)V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 24, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 25; 以及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 27, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 28; (ii)V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 24, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 25; 以及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 27, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 29; (iii)V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 24, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 25; 以及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 27, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 30; (iv)V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 24, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 25; 以及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 27, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 31; 或(v)V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 24, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 25; 以及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 27, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 32。

在一些实施例中, 所述方法或用途中特异性结合 MASP3 的第一抗原结合域包含: V_H, 其包含 SEQ ID NOs: 11-15 中任一所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NOs: 11-15 中任一所示的氨基酸序列具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同源性; 以及 V_L, 其包含 SEQ ID NOs: 16-22 中任一所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NOs: 16-22 中任一所示的氨基酸序列具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同源性。

在一些实施例中,所述方法或用途中特异性结合 MASP3 的第一抗原结合域包含: (i)V_H, 其包含 SEQ ID NO: 13 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 13 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性;以及 V_L, 其包含 SEQ ID NO: 17 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 17 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性; (ii)V_H, 其包含 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性;以及 V_L, 其包含 SEQ ID NO: 17 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 17 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性; (iii)V_H, 其包含 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性;以及 V_L, 其包含 SEQ ID NO: 20 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 20 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性; (iv)V_H, 其包含 SEQ ID NO: 12 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 12 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性;以及 V_L, 其包含 SEQ ID NO: 21 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 21 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性; (v)V_H, 其包含 SEQ ID NO: 13 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 13 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性;以及 V_L, 其包含 SEQ ID NO: 21 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 21 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性;或 (vi)V_H, 其包含 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性;以及 V_L, 其包含 SEQ ID NO: 22 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 22 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性。

在一些实施例中,所述方法或用途中特异性结合 MASP2 的第二抗原结合域包含: V_H, 其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同源性;以及 V_L, 其包含 SEQ ID NOs: 36-41 中任一所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NOs: 36-41 中任一所示的氨基酸序列具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同源性。

在一些实施例中,所述方法或用途中特异性结合 MASP2 的第二抗原结合域包含: (i)V_H, 其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性;以及 V_L, 其包含 SEQ ID NO: 36 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 36 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性; (ii)V_H, 其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性;以及 V_L, 其包含 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性; (iii)V_H, 其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性;以及 V_L, 其包含 SEQ ID NO: 38 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 38 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性; (iv)V_H, 其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体,所述变

体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性；以及 V_L，其包含 SEQ ID NO: 39 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 39 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性；(v)V_H，其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性；以及 V_L，其包含 SEQ ID NO: 40 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 40 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性；或 (vi)V_H，其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性；以及 V_L，其包含 SEQ ID NO: 41 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 41 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性。

在一些实施例中，所述方法或用途中多特异性抗体包含特异性结合 MASP3 的第一抗原结合域和特异性结合 MASP2 的第二抗原结合域，其中第一抗原结合域包含：V_H，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 1，HC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 2，和 HC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 3；以及 V_L，所述 V_L 包含：LC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 5，LC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 6，和 LC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 8；以及其中所述第二抗原结合域，包含：V_H，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23，HC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 24，和 HC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 25；以及 V_L，所述 V_L 包含：LC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26，LC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 27，和 LC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 29。

在一些实施例中，所述方法或用途中多特异性抗体包含特异性结合 MASP3 的第一抗原结合域和特异性结合 MASP2 的第二抗原结合域，其中第一抗原结合域包含：V_H，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 11 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3；以及 V_L，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 19 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3；以及其中所述第二抗原结合域包含：V_H，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 34 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3；以及 V_L，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 37 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3。

在一些实施例中，所述方法或用途中多特异性抗体包含特异性结合 MASP3 的第一抗原结合域和特异性结合 MASP2 的第二抗原结合域，其中第一抗原结合域包含：V_H，其包含 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性；以及 V_L，其包含 SEQ ID NO: 20 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 20 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性；以及其中所述第二抗原结合域包含：V_H，其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性；以及 V_L，其包含 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性。

在一些实施例中，所述方法或用途中多特异性抗体包含特异性结合 MASP3 的第一抗原结合域和特异性结合 MASP2 的第二抗原结合域，其中第一抗原结合域包含：V_H，其包含 SEQ ID NO: 12 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 12 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性；以及 V_L，其包含 SEQ ID NO: 21 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 21 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性；以及其中所述第二抗原结合域包含：V_H，其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性；以及 V_L，其包含 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性。

在一些实施例中，所述方法或用途中多特异性抗体包含特异性结合 MASP3 的第一抗原结合域和特异性结合 MASP2 的第二抗原结合域，其中第一抗原结合域包含：V_H，其包含 SEQ ID NO: 13 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 13 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性；以及 V_L，其包含 SEQ ID NO: 21 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 21 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性；以及其中所述第二抗原结合域包含：V_H，其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性；以及 V_L，其包含 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性。

在一些实施例中，所述方法或用途中多特异性抗体包含特异性结合 MASP3 的第一抗原结合域和特异性结合 MASP2 的第二抗原结合域，其中第一抗原结合域包含：V_H，其包含 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性；以及 V_L，其包含 SEQ ID NO: 22 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 22 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性；以及其中所述第二抗原结合域包含：V_H，其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性；以及 V_L，其包含 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性。

在一些实施例中，提供了一种预防和/或治疗所需个体疾病或病症的方法，所述方法包括向个体施用有效量的本申请所述的包含特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体，或者包含所述多特异性抗体的组合物，该方法比施用等价剂量的特异性结合 MASP3 的抗体或等价剂量的特异性结合 MASP2 的抗体更有效。在一些实施例中，所述方法包括施用有效量的本申请所述的特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体抑制 MASP2 诱导的细胞凋亡活性提高至约 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、2 倍、5 倍、10 倍、20 倍、50 倍或 100 倍以上，与施用等价剂量的特异性结合 MASP3 的抗体或等价剂量的特异性结合 MASP2 的抗体相比。在一些实施例中，所述方法包括施用有效量的本申请所述的特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体抑制 MASP3 诱导的细胞凋亡活性提高至约 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、2 倍、5 倍、10 倍、20 倍、50 倍或 100 倍以上，与施用等价剂量的特异性结合

MASP3 的抗体或等价剂量的特异性结合 MASP2 的抗体相比。在一些实施例中, 所述方法包括施用有效量的本申请所述的特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体抑制 MASP2 和 MASP3 诱导的细胞凋亡活性提高至约 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、2 倍、5 倍、10 倍、20 倍、50 倍或 100 倍以上, 与施用等价剂量的特异性结合 MASP3 的抗体或等价剂量的特异性结合 MASP2 的抗体相比。

在一些实施例中, 提供了一种预防或治疗所需个体疾病或病症的方法, 所述方法包括向个体施用有效量的药物组合物, 其包括: (i) 特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段和 (ii) 特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段。

在一些实施例中, 提供了包含(i) 特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段和(ii)特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段的组合物在制备用于预防或治疗所需个体疾病或病症的药物中的用途。

在一些实施例中, 提供了一种预防或治疗所需个体疾病或病症的方法, 所述方法包括向个体施用: (i) 特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段和 (ii) 特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段。

在一些实施例中, 提供了 (i) 特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段和(ii)特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段在制备预防或治疗所需个体疾病或病症的药物中的用途。

在一些实施例中, 特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段与特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段同时施用。在一些实施例中, 特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段与特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段顺序施用。

在一些实施例中, 上述方法或用途中特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段包含: (a) V_H , 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含 GKWIE (SEQ ID NO: 1); HC-CDR2, 其包含 EILPGSGSTDYNERFKD (SEQ ID NO: 2); 和 HC-CDR3, 其包含 SEDL (SEQ ID NO: 3); (b) V_H , 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含 GKWIE (SEQ ID NO: 1); HC-CDR2, 其包含 EILPGSGSTDYNERFKD (SEQ ID NO: 2); 和 HC-CDR3, 其包含 SEDL (SEQ ID NO: 3); 以及 V_L , 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含 KSSQX₁LX₂NSX₃TRKX₄YLA (SEQ ID NO: 9), 其中 X₁ 为 N 或 S, X₂ 为 F 或 L, X₃ 为 R 或 V, X₄ 为 N 或 T; LC-CDR2, 其包含 WASTRES (SEQ ID NO: 6); 和 LC-CDR3, 其包含 KQSYX₁X₂X₃T (SEQ ID NO: 10), 其中 X₁ 为 I 或 T, X₂ 为 L 或 P, X₃ 为 F 或 P; 或(c) V_H , 所述 V_H 包含 SEQ ID NOs: 11-15 中任一氨基酸序列所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3, 以及 V_L , 所述 V_L 包含如 SEQ ID NOs: 16-22 中任一氨基酸序列所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3。

在一些实施例中, 上述方法或用途中特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段包含: (a) V_H , 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含 SDYAWN (SEQ ID NO: 23); HC-CDR2, 其包含 YISYSGRTSYNPSLKS (SEQ ID NO: 24); 和 HC-CDR3, 其包含 HYGDY (SEQ ID NO: 25); (b) V_H , 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含 SDYAWN (SEQ ID NO: 23); HC-CDR2, 其包含

YISYSGRTSYNPSLKS (SEQ ID NO: 24) ; 和 HC-CDR3, 其包含 HYGDY (SEQ ID NO: 25) ; 以及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含 KASQNVGTNVA (SEQ ID NO: 26) ; LC-CDR2, 其包含 SASYRYS (SEQ ID NO: 27) ; 和 LC-CDR3, 其包含 HQYX₁X₂NPLT (SEQ ID NO: 33) , 其中 X₁ 为 N、Q 或 S, X₂ 为 A、E 或 S; 或(c)V_H, 所述 V_H 包含如 SEQ ID NOs: 34 中氨基酸序列所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3, 以及 V_L, 所述 V_L 包含如 SEQ ID NOs: 36-41 中任一氨基酸序列所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3。

在一些实施例中, 上述方法或用途中特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段包含: (i)V_H, 其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 11 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3; 以及 V_L, 其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 16 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3; 或 (ii)V_H, 其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 11 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3; 以及 V_L, 其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 19 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3。

在一些实施例中, 上述方法或用途中特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段包含: (i)V_H, 其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 34 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3; 以及 V_L, 其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 36 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3; (ii)V_H, 其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 34 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3; 以及 V_L, 其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 37 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3; (iii)V_H, 其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 34 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3; 以及 V_L, 其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 38 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3; (iv)V_H, 其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 34 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3; 以及 V_L, 其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 39 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3; (v)V_H, 其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 34 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3; 以及 V_L, 其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 40 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3; 或(vi)V_H, 其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 34 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3; 以及 V_L, 其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 41 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3。

在一些实施例中, 上述方法或用途中特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段包含: V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含 SEQ ID NO: 1 所示的氨基酸序列; HC-CDR2, 其包含 SEQ ID NO: 2 所示的氨基酸序列; 和 HC-CDR3, 其包含 SEQ ID NO: 3 所示的氨基酸序列; 以及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含 SEQ ID NOs: 4-5 中任一所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体包含至多约 3 个氨基酸的取代; LC-CDR2, 其包含 SEQ ID NO: 6 所示的氨基酸序列; 和 LC-CDR3, 其包含 SEQ ID NOs: 7-8 中任一所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体包含至多约 3 个氨基酸的取代。

在一些实施例中, 上述方法或用途中特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段包含: (i)V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ

ID NO: 2, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 3; 以及 V_L , 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 4, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 6, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 7; 或(ii) V_H , 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 2, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 3; 以及 V_L , 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 5, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 6, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 8。

在一些实施例中, 上述方法或用途中特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段包含: V_H , 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含 SEQ ID NO: 23 所示的氨基酸序列; HC-CDR2, 其包含 SEQ ID NO: 24 所示的氨基酸序列; 和 HC-CDR3, 其包含 SEQ ID NO: 25 所示的氨基酸序列; 以及 V_L , 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含 SEQ ID NOs: 26 所示的氨基酸序列; LC-CDR2, 其包含 SEQ ID NO: 27 所示的氨基酸序列; 和 LC-CDR3, 其包含 SEQ ID NOs: 28-32 中任一所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体包含至多约 3 个氨基酸的取代。

在一些实施例中, 上述方法或用途中特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段包含: (i) V_H , 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 24, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 25; 以及 V_L , 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 27, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 28; (ii) V_H , 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 24, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 25; 以及 V_L , 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 27, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 29; (iii) V_H , 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 24, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 25; 以及 V_L , 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 27, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 30; (iv) V_H , 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 24, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 25; 以及 V_L , 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 27, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 31; 或(v) V_H , 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 24, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 25; 以及 V_L , 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 27, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 32。

在一些实施例中, 上述方法或用途中特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段包含: V_H , 其包含 SEQ ID NOs: 11-15 中任一所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NOs: 11-15 中任一所示的氨基酸序列具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或

99%) 序列同源性；以及 V_L，其包含 SEQ ID NOs: 16-22 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NOs: 16-22 中任一所示的氨基酸序列具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同源性。

在一些实施例中，上述方法或用途中特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段包含：(i)V_H，其包含 SEQ ID NO: 13 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 13 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性；以及 V_L，其包含 SEQ ID NO: 17 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 17 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性；(ii)V_H，其包含 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性；以及 V_L，其包含 SEQ ID NO: 17 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 17 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性；(iii)V_H，其包含 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性；以及 V_L，其包含 SEQ ID NO: 20 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 20 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性；(iv)V_H，其包含 SEQ ID NO: 12 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 12 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性；以及 V_L，其包含 SEQ ID NO: 21 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 21 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性；(v)V_H，其包含 SEQ ID NO: 13 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 13 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性；以及 V_L，其包含 SEQ ID NO: 21 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 21 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性；或 (vi)V_H，其包含 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性；以及 V_L，其包含 SEQ ID NO: 22 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 22 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性。

在一些实施例中，上述方法或用途中特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段包含：V_H，其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同源性；以及 V_L，其包含 SEQ ID NOs: 36-41 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NOs: 36-41 中任一所示的氨基酸序列具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同源性。

在一些实施例中，上述方法或用途中特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段包含：(i)V_H，其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性；以及 V_L，其包含 SEQ ID NO: 36 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 36 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性；(ii)V_H，其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性；以及 V_L，其包含 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列具有至少约 80%序列同源性；(iii)V_H，其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序

列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L , 其包含 SEQ ID NO: 38 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 38 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; (iv) V_H , 其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L , 其包含 SEQ ID NO: 39 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 39 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; (v) V_H , 其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L , 其包含 SEQ ID NO: 40 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 40 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 或 (vi) V_H , 其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L , 其包含 SEQ ID NO: 41 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 41 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性。

在一些实施例中, 上述方法或用途中特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段包含: V_H , 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 2, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 3; 以及 V_L , 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 5, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 6, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 8; 以及其中特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段包含: V_H , 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 24, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 25; 以及 V_L , 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 27, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 29。

在一些实施例中, 上述方法或用途中特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段包含: V_H , 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 14 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 14 具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L , 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 20 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 20 具有至少约 80% 序列同源性; 以及其中特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段包含: V_H , 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 34 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 34 具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L , 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 37 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 37 具有至少约 80% 序列同源性。

在一些实施例中, 上述方法或用途中特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段包含: V_H , 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 12 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 12 具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L , 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 21 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 21 具有至少约 80% 序列同源性; 以及其中特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段包含: V_H , 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 34 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 34 具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L , 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 37 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 37 具有至少约 80% 序列同源性。

在一些实施例中，上述方法或用途中特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 13 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 13 具有至少约 80% 序列同源性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 21 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 21 具有至少约 80% 序列同源性；以及其中特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 34 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 34 具有至少约 80% 序列同源性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 37 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 37 具有至少约 80% 序列同源性。

在一些实施例中，上述方法或用途中特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 14 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 14 具有至少约 80% 序列同源性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 22 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 22 具有至少约 80% 序列同源性；以及其中特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 34 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 34 具有至少约 80% 序列同源性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 37 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 37 具有至少约 80% 序列同源性。

在一些实施例中，所述方法包括施用药物组合物，所述组合物包括：本申请所述的特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段和本申请所述的特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段，其中特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段和特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段的摩尔比约为 20:1、10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1、2:1、1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10 或 1:20。在一些实施例中，所述特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段和特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段的摩尔比约为 5:1、4:1、3:1、2:1、1:1、1:2、1:3、1:4 或 1:5。在一些实施例中，所述特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段和特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段的摩尔比约为 2:1 或 1:1。

在一些实施例中，所述方法包括施用(i) 本申请所述的特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段和 (ii) 本申请所述的特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段，其中特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段和特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段的摩尔比约为 20:1、10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1、2:1、1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10 或 1:20。在一些实施例中，所述特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段和特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段的摩尔比约为 5:1、4:1、3:1、2:1、1:1、1:2、1:3、1:4 或 1:5。在一些实施例中，所述特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段和特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段的摩尔比约为 2:1 或 1:1。

在一些实施例中，提供了预防或治疗所需个体疾病或病症的方法，所述方法包括向个体施用有效量的包含本申请所述的特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段和本申请所述的特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段的组合物，该方法比施用等价剂量的特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段或等价剂量的特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段更有效。在一些实施例中，

所述方法包括施用有效量的包含本申请所述的特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段和本申请所述的特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段的组合物，该方法与施用等价剂量的特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段或等价量的特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段相比，抑制 MASP3 诱导的细胞凋亡活性提高至约 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、2 倍、5 倍、10 倍、20 倍、50 倍或 100 倍以上。在一些实施例中，所述方法包括施用有效量的包含本申请所述的特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段和本申请所述的特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段的组合物，该方法与施用等价剂量的特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段，或等价量的特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段相比，抑制 MASP2 诱导的细胞凋亡活性提高至约 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、2 倍、5 倍、10 倍、20 倍、50 倍或 100 倍以上。在一些实施例中，所述方法包括施用有效量的包含本申请所述的特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段和本申请所述的特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段的组合物，该方法与施用等价剂量的特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段或等价量的特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段相比，抑制 MASP3 和 MASP2 诱导的细胞凋亡活性提高至约 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、2 倍、5 倍、10 倍、20 倍、50 倍或 100 倍以上。

在一些实施例中，提供了预防或治疗所需个体疾病或病症的方法，所述方法包括向个体施用有效量的(i) 本申请所述的特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段和 (ii) 本申请所述的特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段，该方法比施用等价剂量的特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段或等价剂量的特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段更有效。在一些实施例中，所述方法包括施用有效量的(i) 本申请所述的特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段和 (ii) 本申请所述的特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段，该方法与施用等价剂量的特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段或等价量的特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段相比，抑制 MASP3 诱导的细胞凋亡活性提高至约 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、2 倍、5 倍、10 倍、20 倍、50 倍或 100 倍以上。在一些实施例中，所述方法包括施用有效量的(i) 本申请所述的特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段和 (ii) 本申请所述的特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段，该方法与施用等价剂量的特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段，或等价量的特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段相比，抑制 MASP2 诱导的细胞凋亡活性提高至约 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、2 倍、5 倍、10 倍、20 倍、50 倍或 100 倍以上。在一些实施例中，所述方法包括施用有效量的(i) 本申请所述的特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段和 (ii) 本申请所述的特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段，该方法与施用等价剂量的特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段或等价量的特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段相比，抑制 MASP3 和 MASP2 诱导的细胞凋亡活性提高至约 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、2 倍、5 倍、10 倍、20 倍、50 倍或 100 倍以上。

制品及试剂盒

在本申请的一些实施例中，提供一种制品，所述制品包含一种物质，所述物质能够用于预防或治疗所需个体疾病或病症，或者用于递送抗体或抗原结合片段（特异性结合 MASP3 的抗体或特异性结合 MASP2 的抗体）或多特异性抗体（例如特异性结合 MASP3 和 MASP2 的双特异性抗体），或者包含特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段和特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段的药物组合物到被表达 MASP3 或 MASP2 的病原菌附着的细胞中。所述制品可以包括一种容器以及在容器上或随该容器附带的标签或包装说明书。合适的容器包括，例如瓶子、小瓶、注射器等。容器可以由多种材料制成，例如玻璃或塑料。通常，该容器内装有能够有效治疗本申请所述疾病或病症的组合物，并且具有一个无菌端口（例如该容器可以是一个静脉输液袋或是一个具有皮下注射针头可刺穿盖子的小瓶）。组合物中的至少一种活性物质即为本申请所述的抗体或抗原结合片段或多特异性抗体。标签或包装说明书标示了该组合物可以用于治疗的特定病症。标签或包装说明书进一步包含给患者施用多特异性抗体或药物组合物的说明书。包括本申请所述的包含联合治疗的制品和试剂盒均在考虑范围之内。

包装说明书是指通常包含在治疗产品的商业包装内的说明书，其包含关于与这些治疗产品使用有关的适应症、用法、剂量、施用、禁忌症和/或警告信息。在一些实施例中，包装说明书标明该组合物可用于治疗所需个体疾病或病症。

此外，所述制品还可以包括第二容器，其包含药学上可接受的缓冲液，例如抑菌性注射用水（BWFI）、磷酸盐缓冲液、格林氏溶液或葡萄糖溶液。还可以包括从商业和用户角度而言所需的材料，包括其他缓冲液、稀释液、过滤器、针头和注射器。

同时还提供可用于各种目的的试剂盒，例如用于预防或治疗所需个体疾病或病症，或者用于递送特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体（例如特异性结合 MASP3 的全长抗体、特异性结合 MASP2 的全长抗体或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的双特异性抗体）到表达 MASP3 或 MASP2 的细胞中，任选与制品组合。本申请的试剂盒包括一个或多个容器，其包含特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的组合物（或单剂量形式和/或制品），并且在一些实施例中，进一步包含另一种药剂（例如本申请所述的药剂）和/或与本申请所述任一方法相一致的使用说明书。该试剂盒可进一步包括选择适合治疗个体的描述。本申请中试剂盒中所附带的使用说明书通常是标签或包装说明书上的书面说明（例如包含在试剂盒内的纸页），机器可读的说明（例如，磁性或光学储存光盘上的说明）也是可以接受的。

例如，在一些实施例中，试剂盒包含特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体（例如特异性结合 MASP3 的全长抗体、特异性结合 MASP2 的全长抗体或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的双特异性抗体）的组合物。在一些实施例中，试剂盒包括：a) 包含本申请所述的任一种特异性结合

MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体的组合物，和 b) 至少一种有效量的其它药剂，其能够增强特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体的效果（如治疗效果、检测效果）。在一些实施例中，试剂盒包括：a) 包含本申请所述的任一种特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体的组合物，和 b) 向个体施用特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体组合物用于治疗所需个体疾病或病症的使用说明书。在一些实施例中，试剂盒包括：a) 包含本申请所述的任一种特异性结合 MASP3 抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体的组合物，和 b) 至少一种有效量的其它药剂，其能够增强特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体的效果（如治疗效果、检测效果）和 c) 向个体施用特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体组合物和其它物质用于治疗所需个体疾病或病症的使用说明书。所述特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体和其他物质可以存在于独立的容器或同一个容器中。例如，该试剂盒可以包括一种特定组合物或两种或更多种组合物，其中一种组合物包括特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体，另一种组合物包括另一种药剂。

在一些实施例中，试剂盒包含一种（或一组）编码特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体（例如特异性结合 MASP3 的全长抗体、特异性结合 MASP2 的全长抗体或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的双特异性抗体）的核酸。在一些实施例中，试剂盒包含：a) 一种（或一组）编码特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体的核酸，和 b) 一种表达核酸（或一组核酸）的宿主细胞。在一些实施例中，试剂盒包含：a) 一种（或一组）编码特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体的核酸，和 b) 使用说明书，适用于：i) 在宿主细胞中表达特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体，ii) 制备包含特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体的组合物，和 iii) 向个体施用包含特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体的组合物来预防或治疗所需个体疾病或病症。在一些实施例中，

试剂盒包括：a) 一种（或一组）编码特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体的核酸，b) 一种表达核酸（或一组核酸）的宿主细胞，和 c) 使用说明书，适用于：i) 在宿主细胞中表达特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体，ii) 制备包含特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体的组合，和 iii) 向个体施用包含特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体的组合来预防或治疗所需个体疾病或病症。

本申请所述的试剂盒以合适的形式进行包装。合适的包装包括，但不限于，小瓶、瓶子、广口瓶、软包装（例如密封的聚酯薄膜或塑料袋）等。试剂盒可以任选地提供其它的组分，例如缓冲液和说明信息。本申请因此还提供制品，其包括小瓶（例如密封的小瓶）、瓶子、广口瓶、软包装等等。

关于包含特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体组合物的使用说明书，通常包括一些信息，诸如，剂量，给药周期和给药途径。容器可以是单位剂量的，大包装的（如，多剂量包装）或亚单位剂量的。例如，提供一种包含足够剂量的如本申请所述的特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体（例如特异性结合 MASP3 的全长抗体、特异性结合 MASP2 的全长抗体或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的双特异性抗体）的试剂盒以对个体进行长期有效的治疗，例如一周、8 天、9 天、10 天、11 天、12 天、13 天、2 周、3 周、4 周、6 周，8 周，3 个月、4 个月、5 个月、7 个月、8 个月、9 个月或更长时间。试剂盒还可包含多单位剂量的特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段、特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段、或特异性结合 MASP3 和 MASP2 的多特异性抗体、药物组合物和使用说明书，并且以足够在药房中储存和使用的量进行包装，例如，医院药房和复合药房。

本领域的技术人员将认识到在本申请的范围和宗旨内可能的若干实施例。现在将通过参考以下非限制性实施例来更详细地描述本申请。以下实施例进一步阐明本申请，但不应解释为以任何方式进行限制其范围。

具体实施方式

在下述公开的实施例中，适用如下缩写：MASP2（Mannan-Binding Lectin Associated Serine Protease-2，甘露聚糖结合凝集素相关丝氨酸蛋白酶 2）；MASP3（Mannan-Binding Lectin Associated Serine Protease-3，甘露聚糖结合凝集素相关丝氨酸蛋白酶 3）；MBL（Mannan-Binding Lectin，甘露聚糖结合凝集素）。

实施例 1：制备重组蛋白

1.1 制备重组全长 MASP3 蛋白及衍生多肽

通过亚克隆将编码人 MASP3 (GenBank ID 号: 5648)、猴 MASP3 (GenBank ID 号: 708206) 或小鼠 MASP3 (GenBank ID 号: 17174) 的 cDNA 构建到真核表达载体中。通过亚克隆分别将编码人 MASP3 的 CCP2-SP 结构域或 SP 结构域的 cDNA 构建到真核表达载体中。在上述蛋白的 cDNA 末端添加 His 标签和/或 Avi 标签和/或其它的本领域技术人员常用标签, 构建编码人、猴或小鼠 MASP3 蛋白及其衍生多肽的质粒。将上述质粒分别转染 293F 细胞进行表达以产生全长 MASP3 融合蛋白及 MASP3 衍生多肽, 例如人 MASP3-His、人 MASP3-Avi-His、猴 MASP3-His、小鼠 MASP3-His、人 MASP3 CCP2-SP-His、人 MASP3 SP-His, 其中, “His” 代表 His 标签, “Avi” 代表亲和素标签。

根据镍柱 (Ni) 的操作说明, 纯化获得具有 His 标签的重组蛋白。此外按照生物素化连接酶 B0101A (GeneCopoeia) 操作说明书, 成功制备了生物素化标记的人 MASP3-Avi-His 重组蛋白, 被命名为人 MASP3-Bavib。

1.2 制备重组人前 D 因子 (Factor D)

通过亚克隆将编码人前 D 因子 (GenBank ID 号: 1675) 的 cDNA 构建到原核表达载体中。在上述蛋白的 cDNA 末端添加 His 标签/或其它的本领域技术人员常用标签, 构建编码人前 D 因子的标签质粒。将上述标签质粒转化大肠杆菌进行表达以产生前 D 因子(pFD)的融合蛋白, 例如 pFD-His, 其中, “His” 代表 His 标签。根据制造商的操作说明, 采用镍柱 (Ni) 纯化获得具有 His 标签的重组蛋白。

实施例 2：筛选抗 MASP3 单链抗体 (scFv)

2.1 构建 scFv 抗体噬菌体展示文库：

使用人 MASP3 CCP2-SP-His 或人 MASP3 SP-His 作为抗原, 与等份 (v/v) 佐剂一起免疫 6-8 周龄 MASP1/3 基因敲除小鼠 (购于南模生物, NM-KO-200353)。取免疫后的小鼠血清, ELISA 检测免疫后小鼠血清中抗原特异性 IgG 滴度。几轮免疫后, 使用小鼠脾脏建立噬菌体展示库。简言之, 取免疫后的小鼠脾脏, 提取 RNA, 经逆转录获得 cDNA, 采用 V_H 和 V_K 特异性引物扩增 V_H 和 V_K 片段, 经过胶回收纯化后, 连接 V_H 和 V_K, 构建 scFv, 并将其克隆到噬菌体展示质粒 pDAN3X 中, 随后, 将该质粒电转至大肠杆菌 TG1 中, 利用噬菌体感染大肠杆菌 TG1 获得 scFv 抗体噬菌体展示文库。

2.2 筛选抗 MASP3 单链抗体 (scFv) :

在多层淘选中, 使用两种筛选策略从噬菌体展示文库中分离结合人 MASP3 的噬菌体。

固相筛选：将实施例 1 制备的人 MASP3-His 或 MASP3 SP-His 抗原包被于酶标板中，向其中加入已构建的噬菌体展示文库，投入量为 4×10^{11} pfu/孔，37℃ 中孵育 2 小时，利用抗 M13 抗体（Sino Biological, 11973-MM05T-H）筛选出与抗原结合的阳性噬菌体，并利用碱性洗脱液将阳性噬菌体洗脱。经过多轮筛选富集与抗原结合的阳性噬菌体。通过进一步的 ELISA 检测，对单个阳性克隆进行分析，从而获得一系列阳性 scFv 抗体。

液相筛选：将实施例 1 制备的人 MASP3-Bavih 抗原（10μg）与已构建的噬菌体展示文库（ 2×10^{12} pfu）混合，37℃ 孵育 1 小时。将上述孵育后的混合物加入已封闭的链霉亲和素包被的磁珠，筛选出与抗原结合的阳性噬菌体，并利用碱性洗脱液将阳性噬菌体洗脱，经过多轮筛选富集与抗原结合的阳性噬菌体。通过进一步的 ELISA 检测，对单个阳性克隆进行分析，从而获得一系列阳性 scFv 抗体。

实施例 3：制备和表征全长的抗 MASP3 嵌合抗体

3.1 制备抗 MASP3 全长的嵌合抗体

将多轮筛选后富集的阳性 scFv 测序，从噬菌体展示载体 pDAN3X 中扩增 V_L 和 V_H ，分别构建入真核表达载体 pTTa1-L（包含κ恒定区）和 pTTa1-H4（包含 IgG4 重链恒定区）中。将表达轻链的质粒和表达重链的质粒共转染 293F 细胞，37℃、8% CO₂、120rpm 培养 5 天，用 Protein A 亲和层析柱纯化培养液。简言之，首先采用 6 倍柱体积 50mM PBS 缓冲液（包含 0.15M NaCl, pH7.2）以 150cm/h 的流速平衡蛋白 A 柱。培养液上清（调节 pH 至 7.2）以 150cm/h 流速流穿柱子。进一步平衡该柱后，采用 50mM 柠檬酸钠缓冲液（pH3.5）洗脱，收集洗脱液，调节 pH 值至中性。利用脱盐柱将 IgG 溶液置换于 PBS 缓冲液中，超滤浓缩后测定 IgG 浓度。

3.2 抗 MASP3 嵌合抗体与 MASP3 抗原的亲合力

将筛选出的抗 MASP3 抗体与人、猴、小鼠 MASP3 进行结合试验，该试验用于鉴定抗 MASP3 抗体与人、猴及小鼠抗原的结合活性。简言之，将人 MASP3-His、猴 MASP3-His 或小鼠 MASP3-His 抗原分别包被 96 孔板，0.1μg/孔，4℃ 过夜。用 5% 牛奶 37℃ 封闭 1 小时，PBST 溶液洗涤 6 次。首先将每个样品稀释至 10 μg/ml，随后以 1: 8 的比例进行梯度稀释。将梯度稀释后的样品分别加入 96 孔板中，每孔 100μl，37℃ 孵育 1 小时。随后用 PBST 溶液洗涤 6 次。向各孔中加入 100μl 山羊抗人 IgG- HRP（1:10000 稀释，Sigma, A8667），37℃ 孵育 1 小时。用 PBST 溶液洗涤 6 次。每孔加入 100μl TMB，37℃ 孵育 10-20 分钟，用 2M H₂SO₄ 终止反应。测定 OD450，并通过 PRISM 生成结合曲线，计算 EC₅₀ 值，并以此分析抗 MASP3 抗体与人、猴或小鼠抗原的亲合力。

结果如表 11 所示，抗 MASP3 抗体 M3-K1 和 M3-K2 均能与人、猴或小鼠 MASP3 结合，且其结合活性明显优于对照抗体 OMS906。

表 11：抗 MASP3 抗体与 MASP3 抗原的交叉结合能力

抗体名称	EC ₅₀ (nM)
------	-----------------------

	人	猴	小鼠
M3-K1	0.08	0.79	0.23
M3-K2	0.04	0.24	0.08
OMS906	0.98	2.97	5.33

3.3 抗 MASP3 嵌合抗体抑制 MASP3 酶活活性的检测:

MASP3 为丝氨酸蛋白酶，有水解特定氨基酸的能力，其在含有 Ca^{2+} 的条件下，能够切割荧光三肽底物 Boc-Val-Pro-Arg-AMC 的酰胺键，使其水解释放出 AMC（7-氨基-4-甲基香豆素，一种高荧光基团）。在激发光 380nm /发射光 460nm 条件下，检测不同时长时的荧光值，并以此反应抗 MASP3 抗体抑制 MASP3 酶活的能力。

用反应缓冲液（含 25mM Tris-base，10mM CaCl_2 ，和 0.15M NaCl）将抗 MASP3 抗体稀释至 2000 $\mu\text{g/ml}$ ，随后以 1:5 的比例进行梯度稀释备用。在室温条件下，将不同浓度的抗 MASP3 抗体与人 MASP3-His（终浓度为 0.25 μM ）孵育 15min。向上述体系中加入终浓度为 0.1mM 的荧光三肽底物 Boc-Val-Pro-Arg-AMC（R&D system，ES011），混匀后置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 的酶标仪内，每 5min 检测激发光 380nm /发射光 460nm 条件下的荧光强度（RFU），共检测 60min。通过 PRISM 生成抑制曲线，计算 IC_{50} 值。

结果如表 12 所示，抗 MASP3 抗体 M3-K1 和 M3-K2 能够抑制 MASP3 的酶活活性，且其抑制活性明显优于对照抗体 OMS906。

表 12：抗 MASP3 嵌合抗体抑制 MASP3 酶活活性

抗体名称	IC_{50} (nM)
M3-K1	33.98
M3-K2	38.61
OMS906	199.75

3.4 抗 MASP3 嵌合抗体抑制补体替代途径活性的检测:

在补体替代途径中，MASP3 的丝氨酸蛋白酶活性可以将血液中补体前 D 因子（pFD）活化为有活性的补体 D 因子（FD），FD 进一步将补体 B 因子（FB）切割为 Bb，Bb 与 C3 水解后形成的 C3b 形成替代途径 C3 转化酶（C3bBb），C3 转化酶是补体系统中重要的中枢调控分子之一，其将补体分子 C3 切割形成两个具有强促炎性的分子：过敏毒素 C3a 及调理性分子 C3b，C3b 进一步与替代途径 C3 转化酶（C3bBb）结合形成 C5 转化酶（C3bBb3b），C5 转化酶是补体系统中另一重要的中枢调控分子，其水解酶活性将 C5 切割，形成过敏毒素 C5a 及 C5b，最终 C5b 与 C6-9 形成补体的生物学效应分子——攻膜复合物 MAC（C5b-9）。

不经致敏的兔或豚鼠红细胞可激活人血清中的补体替代途径，补体被激活后产生一系列蛋白级联反应，最终导致兔细胞溶解。加入抗 MASP3 抗体后可以抑制替代途径介导的溶血反应，采用酶标仪检测 415nm 处的吸光值（OD415），并以此计算抗 MASP3 抗体抑制溶血的活性。此外，在反应系统中加入乙二醇双氨基四乙酸（EGTA），其可以和血浆中的 Ca^{2+} 螯合，但与 Mg^{2+} 结合能力很弱，因此加入 EGTA 可封闭经典途径，以排除经典通路的影响。

首先用 HBSS- Mg^{2+} -EGTA 缓冲液（含 5mM $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 和 10mM EGTA）将抗 MASP3 抗体稀释至 900 $\mu\text{g/ml}$ ，随后将抗体以 1:8 的比例进行梯度稀释。在室温条件下，将不同浓度的抗 MASP3 抗体与 D 因子耗竭的人血浆孵育 15min，加入实施例 1 中制备的前 D 因子（终浓度为 2.5 $\mu\text{g/ml}$ ）。利用 HBSS 缓冲液（含有 0.1%明胶）将新鲜兔红细胞或豚鼠红细胞洗涤 3 次，并用 HBSS- Mg^{2+} -EGTA 缓冲液稀释洗涤后的红细胞。将稀释好的红细胞加入至上述体系中。37℃孵育 45min，再次混匀后继续孵育 20min。孵育完成后向每个反应孔中加入 80 μl 预冷的终止缓冲液（含 10 mM EDTA，1×HBSS 缓冲液，pH 为 7.4），4℃、1200g、离心 5min。取 100 μl 上清至 96 孔板中，测定 OD415。通过 PRISM 生成抑制曲线，计算 IC_{50} 值。

结果如表 13 所示，抗 MASP3 抗体 M3-K1 和 M3-K2 能够抑制补体替代途径激活介导的溶血反应，且其抑制活性明显优于对照抗体 OMS906。

表 13：抗 MASP3 嵌合抗体抑制溶血活性

抗体名称	抑制溶血 IC_{50} (nM)
M3-K1	2.05
M3-K2	1.31
OMS906	13.02

实施例 4：抗 MASP3 抗体的人源化

以获得的 小鼠抗体 M3-K1 或 M3-K2 的 轻链及重链可变区 CDR 典型结构 为基础，将 轻链及重链可变区序列与抗体种系数据库中的序列进行比较，获得 同源性高的人种系模板。将 小鼠抗体的 CDR 区 移植到 选定的人种系模板 上以产生人源化的 可变区，再与相应的人 IgG 恒定区（优选为 IgG4 重链和 κ 轻链）重组。以 小鼠抗体的 三维结构 为基础，对 包埋残基、与 CDR 区有直接相互作用的残基以及对 V_L 和 V_H 的构象有重要影响的残基进行回补突变，设计不同的轻链、重链，并进行组合从而 获得一系列的人源化分子。

实施例 5：人源化抗体的表征

采用实施例 3 中相应的实验方案，检测 M3-K1 或 M3-K2 人源化抗体的生物学活性（如抑制补体替代途径介导的溶血实验、抑制 MASP3 酶活性实验）及其与 MASP3 抗原的结合能力测定。

5.1 抗 MASP3 人源化抗体抑制 MASP3 酶活活性的检测

采用实施例 3.3 中所述的实验方法，选取 M3-K1 或 M3-K2 人源化后的部分抗体（重构成人 IgG4 形式）作为示例，检测其在荧光三肽切割实验中的抑制活性。

结果如表 14 所示，示例性的人源化抗体 M3-K1-1~M3-K1-6 均能够抑制 MASP3 的酶活活性，且其抑制活性与 M3-K1 相当；示例性的人源化抗体 M3-K2-6~ M3-K2-11 也均能够抑制 MASP3 的酶活活性，且其抑制酶活的活性与 M3-K2 相当。

表 14：抗 MASP3 人源化抗体抑制 MASP3 酶活活性

抗体名称	IC ₅₀ (nM)	抗体名称	IC ₅₀ (nM)
M3-K1	32.07	M3-K2	21.35
M3-K1-1	31.49	M3-K2-6	29.52
M3-K1-2	31.24	M3-K2-7	25.24
M3-K1-3	24.17	M3-K2-8	21.93
M3-K1-4	29.93	M3-K2-9	33.73
M3-K1-5	27.88	M3-K2-10	36.97
M3-K1-6	28.2	M3-K2-11	26.42

5.2 抗 MASP3 人源化抗体抑制补体替代途径活性的检测

采用实施例 3.4 中所述的实验方法，选取 M3-K1 或 M3-K2 人源后化的部分抗体（重构成人 IgG4 形式）作为示例，检测其在补体替代途径介导的溶血实验中的抑制活性。

结果如图 1A-1C 所示，示例性的人源化抗体 M3-K1-1~ M3-K1-6、M3-K2-2、M3-K2-3、M3-K2-5、M3-K2-6~ M3-K2-11 均能够抑制补体替代途径介导的溶血活性，且其活性与人源化改造前的亲本抗体分子的活性基本相当，例如，M3-K2-2、M3-K2-3、M3-K2-5 抑制活性的 IC₅₀ (nM) 约为 1.2-1.5nM，与 M3-K2 相当。

5.3 抗 MASP3 人源化抗体亲和力检测

选取人源化后的部分抗体作为示例，进行亲和力的检测。采用 Biacore 8K（GE）表征抗 MASP3 人源化抗体与人 MASP3、猴 MASP3 和小鼠 MASP3 的结合亲和力。将抗 MASP3 抗体固定于传感器芯片 CM5 上，检测不同浓度的人 MASP3-His、猴 MASP3-His 或小鼠 MASP3-His 抗原与抗 MASP3 抗体的亲和力，用 SPR 技术测量抗体的结合速率和解离速率，并确定结合亲和力。

结果如表 15 所示，示例性的人源化抗体 M3-K2-6、M3-K2-8、M3-K2-11 均能够与人、猴和小鼠 MASP3 结合，且其结合亲和力的数量级达到 10⁻⁹M~10⁻¹⁰M。

表 15：抗 MASP3 人源化抗体的亲和力

抗原	抗体名称	K_{on} (1/Ms)	K_{off} (1/s)	KD (M)
人 MASP3	M3-K2-6	1.726E+5	2.499E-4	1.448E-9
	M3-K2-8	1.819E+5	1.892E-4	1.040E-9
	M3-K2-11	1.630E+5	2.178E-4	1.336E-9
猴 MASP3	M3-K2-6	1.652E+5	1.465E-4	8.867E-10
	M3-K2-8	1.779E+5	1.369E-4	7.696E-10
	M3-K2-11	1.673E+5	1.438E-4	8.599E-10
小鼠 MASP3	M3-K2-6	1.679E+5	1.488E-4	8.866E-10
	M3-K2-8	1.778E+5	1.369E-4	7.698E-10
	M3-K2-11	1.684E+5	1.448E-4	8.599E-10

实施例 6：MASP2 抗原的制备及抗 MASP2 抗体的筛选

6.1 制备重组无自切割活性的全长人 MASP2 蛋白及人 MASP2 衍生多肽

为获得高产并稳定的 MASP2 抗原，首先通过亚克隆将编码人 MASP2 蛋白的 cDNA（由上海捷瑞生物工程有限公司合成）构建到表达载体中。通过 PCR 定点突变的方法将蛋白酶结构域（SP）中的 444 位精氨酸残基替换为谷氨酰胺残基，以构建无自切割活性的全长 MASP2 突变体，将该突变体称为 MASP2（R444Q）。在此突变体的基础上再亚克隆出人 MASP2 的 CCP1-CCP2-SP 结构域的 cDNA，以产生人 MASP2 的 CCP1-CCP2-SP（R444Q）衍生多肽。在编码人 MASP2（R444Q）蛋白及人 MASP2 的 CCP1-CCP2-SP（R444Q）衍生多肽的 cDNA 的 C 端添加 His 标签/或其它的本领域技术人员常用标签，构建编码人 MASP2（R444Q）及人 MASP2 的 CCP1-CCP2-SP（R444Q）衍生多肽的标签质粒。将上述标签质粒细胞进行表达，并根据 His 标签说明书进行纯化，以获得相应的融合蛋白。另外，采用相同的方法，也分别获得猴或小鼠 MASP2 融合蛋白及衍生多肽。

6.2 抗 MASP2 抗体的获得：

通过对构建的 scFv 噬菌体库进行筛选并对抗体分子进行活性鉴定，获得抗人 MASP2 嵌合抗体 M2mc51，随后对该抗体分子进行人源化后，获得一系列的人源化抗体分子，最终经过适当设计的生物化学和生物学实验的组合（如 ELISA 结合实验、补体分子沉积实验），筛选出抗 MASP2 抗体 humM2mc51-1。基于该抗体，对其 V_L CDR3 中的一些潜在的脱酰胺化位点进行了改造，以提高抗体的稳定性，从而获得一系列的突变后的抗体。上述抗 MASP2 抗体的序列详见表 4 及表 5。

6.3 突变后的抗 MASP2 抗体的亲和力测定

将突变后的抗 MASP2 抗体（重构成人 IgG4 形式）与 MASP2 进行结合试验。简言之，将人 MASP2（R444Q）-His 抗原溶解于 PBS 溶液中，按照 0.1 μ g/孔包被 96 孔板，4 $^{\circ}$ C 过夜。用 5%牛奶 37 $^{\circ}$ C 封闭 1 小时，再用 TBST 溶液洗涤 6 次。首先将每个抗体样品稀释至 2 μ g/ml，随后以 1: 8 比例进行梯度稀释。将梯度稀释后的样品分别加入 96 孔板中，每孔 100 μ l，37 $^{\circ}$ C 孵育 1 小时。随后

用 TBST 溶液洗涤 6 次。向各孔中加入 100μl 二抗（山羊抗人 IgG- HRP（1:10000）），37℃ 孵育 1 小时。用 TBST 溶液洗涤 6 次。每孔加入 100μl TMB，37℃ 孵育 10-20 分钟，用 2M H2SO4 终止反应。利用酶标仪读取 450nm 处的吸光值。通过 PRISM 生成结合曲线，计算 EC₅₀ 值，并以此分析突变后的抗 MASP2 抗体与抗原的亲合力。

结果如表 16 所示，与亲本抗体 humM2mc51-1 相比，突变后的抗 MASP2 抗体 humM2mc51-1-S93A、humM2mc51-1-S93E、humM2mc51-1-N92Q、humM2mc51-1-N92S、humM2mc51-1-ES93DA 与 MASP2 的结合活性无显著改变，仍具有很高的结合活性。

表 16 抗 MASP2 抗体与人 MASP2 的结合能力

抗体名称	EC ₅₀ 值(nM)
humM2mc51-1	0.086
humM2mc51-1-N92Q	0.072
humM2mc51-1-N92S	0.079
humM2mc51-1-S93E	0.085
humM2mc51-1-S93A	0.089
humM2mc51-1-ES93DA	0.082

6.4 突变后的抗 MASP2 抗体抑制补体凝集素途径的活性

甘露聚糖是已知的凝集素途径激活剂，能够与 MBL 结合，进而激活补体的凝集素途径。补体凝集素途径激活后，MASP2 的蛋白水解酶活性将其底物补体分子 C4 切割成 C4a 和 C4b，C2 切割成 C2a 和 C2b，其中 C4b 与 C2a 进一步形成 C3 转化酶（C4b2a）。C3 转化酶是补体系统中重要的中枢调控分子之一，其将补体分子 C3 切割成两个强促炎性的分子：过敏毒素 C3a 及调理性分子 C3b，C3b 进一步与 C4b2a 结合形成 C5 转化酶（C4b2a3b）。C5 转化酶是补体系统中另一重要的中枢调控分子，其水解酶活性将 C5 裂解为过敏毒素 C5a 和 C5b，最终 C5b 与 C6-9 形成攻膜复合物 MAC（C5b-9）。C3b、C4b 及 MAC（C5b-9）均包含高度反应性的硫酯基团，硫酯基团可与通过酯键或酰胺键固定在塑料孔底部的大分子上的羟基或氨基形成共价键，使 C3b、C4b 及 MAC（C5b-9）能够沉积于塑料酶标板底部，故可利用 ELISA 方法检测上述分子的沉积情况。

基于以上原理，采用 ELISA 检测 C4b 的沉积水平，以反映抗 MASP2 抗体抑制 MASP2 切割其直接底物 C4 的活性。首先利用碱性包被缓冲液（15mM Na₂CO₃，35mM NaHCO₃，pH 9.8）将甘露聚糖（Sigma，M7504）稀释至 100μg/ml，每孔包被 100μl，4℃ 过夜。次日，使用 PBST 缓冲液洗涤 3 次。每孔加入 100μl 封闭液（1%人血清白蛋白 HSA），37℃ 孵育 1 小时。使用 PBST 缓冲液洗涤 3 次。用 Ca²⁺、Mg²⁺缓冲液（10mM Tris-HCl（pH 7.4），150mM NaCl，0.5mM MgCl₂，2mM CaCl₂，0.1%明胶，0.05% Tween-20，pH 7.4）将正常人血浆稀释至 2%。用 Ca²⁺、Mg²⁺缓冲液将起始浓度为 66.67μg/ml 的抗 MASP2 抗体（重构成人 IgG4 形式）以 1：10 的比例稀释。将稀释后的血浆和梯度稀释的抗 MASP2 抗体等体积混合（使反应体系中人血浆的终浓度为 1%，抗

MASP2 抗体的最大终浓度为 33.335 μ g/ml)，37 $^{\circ}$ C 孵育 2 小时。PBST 缓冲液洗涤反应孔以终止反应。向上述样品孔中加入鸡抗人 C4b 抗体（Abcam，ab48582）作为捕捉抗体，羊抗鸡抗体（Southern Biotech，6100-05）作为检测抗体，检测人血浆中 C4b 沉积。利用酶标仪读取 450nm 处的吸光值，并通过 Graphpad Prism 生成结合曲线，计算 IC₅₀ 值。

结果如表 17 所示，突变后的抗 MASP2 抗体 humM2mc51-1-S93A、humM2mc51-1-S93E、humM2mc51-1-N92Q、humM2mc51-1-N92S、humM2mc51-1-ES93DA 能够有效地抑制凝集素途径，且其抑制活性与亲本抗体 humM2mc51-1 相比无显著改变。

表 17 抗 MASP2 抗体抑制补体 C4b 沉积活性

抗体名称	IC ₅₀ (nM)
humM2mc51-1	0.055
humM2mc51-1-N92Q	0.11
humM2mc51-1-N92S	0.09
humM2mc51-1-S93E	0.05
humM2mc51-1-S93A	0.037
humM2mc51-1-ES93DA	0.045

此外，通过毛细管等电聚焦方法和分子排阻层析方法评估突变后的抗 MASP2 抗体加压后电荷异质性和聚集体的变化情况，结果表明示例性的抗 MASP2 抗体 humM2mc51-1-S93A、humM2mc51-1-N92Q、humM2mc51-1-ES93DA 的聚集体含量均明显下降；且加压后电荷异质性也得到一定程度的改善（结果未展示）。

实施例 7：特异性结合 MASP2 和 MASP3 的双特异性抗体的制备

下述序列设计中：V_H 和 V_L 分别代表抗体的重链可变区和轻链可变区；C_H 代表抗体重链恒定区，包括 C_{H1}、C_{H2} 和 C_{H3} 结构域；scFv 是由抗体的 V_H 和 V_L 通过连接肽（Linker）连接而成的抗体；IgG1Fc 代表 IgG1 亚类抗体的 Fc 区域，其包含 C_{H2} 和 C_{H3} 结构域；IgG4Fc 代表 IgG4 亚类抗体的 Fc 区域，其包含 C_{H2} 和 C_{H3} 结构域；C_L 代表轻链恒定区。

7.1 Hetero H, CrossMab 结构双特异性抗体的构建：

Hetero H, CrossMab 结构双特异性抗体，即在 Fc 区设计了杵臼结构 (knobs-in-holes, KIH)，同时引入形成稳定化二硫桥的两个 Cys 残基突变(S354C 在“knob”侧，并且 Y349C 在“hole”侧)。通过 KIH 方法，即将一个抗体 C_{H3} 区 366 位苏氨酸（T）替换为色氨酸（W）形成“杵” (knobs) 结构，并将配对的另一个抗体 C_{H3} 区 366 位苏氨酸（T）替换为丝氨酸（S），368 位亮氨酸（L）替换为丙氨酸（A），407 位酪氨酸（Y）替换为缬氨酸（V）形成“臼” (holes) 结构，依靠突变后空间位阻效应的下降以及铰链区形成的共价二硫键，促进异源重链二聚化，其中所述编号依照如 Kabat 的 EU 索引；同时应用 CrossMab 技术，来确保抗体轻、重链间的正确配对。

CrossMab 技术是基于双特异性 IgG 抗体的一个 Fab 臂内抗体域的交流，可以是完整的 Fab 域的交流(CrossMab Fab)，或者是 Fab 中仅可变区的交流（CrossMab V_H-V_L）或仅恒定区的交流（CrossMab C_{H1}-C_L）。关于 Hetero H, CrossMab 结构的双特异性抗体在文献 Klein C, et al. The use of CrossMab technology for the generation of bi- and multispecific antibodies. MAbs. 2016 Aug-Sep;8(6):1010-20 中也有记载。此外，还可在 Fc 结构中引入 LALA 突变以进一步提高其稳定性。本申请以 CrossMab C_{H1}-C_L 结构进行具体说明，该结构示意图如图 2C 所示。表 18 为实施例中所使用的示例性的 Hetero H, CrossMab 结构的双特异性抗体的组成设计，表 8 中示出了其重链和轻链的具体氨基酸 序列。 委托 金斯瑞生物科技 有限公司分别 合成 双 特异性 抗体 轻 链（L 链）以及重链（H 链）编码 基因，并对 编码 基因 进行 优化，以适于在 293F 细胞中 表达 。

7.2 双特异性抗体的表达纯化:

通过限制性内切酶进行酶切后，将编码双特异性抗体的轻、重链基因分别亚克隆到 pTTα1 载体中。提取表达抗体轻、重链的重组质粒，共转染 293F 细胞。37℃，5% CO₂，120 rpm 培养 7 天，用 protein A 亲和层析柱纯化培养液。简言之，首先采用 6 倍柱体积的 50 mM PBS 缓冲液（包含 0.15 M NaCl，pH7.2）平衡蛋白 A 柱，流速为 150 cm/h。将培养液上清的 pH 调整至 7.2，以 150 cm/h 流速上样。上样结束后，再次平衡该柱，最后采用 50mM 柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液（pH3.5）洗脱，收集洗脱液。采用 30 kDa 超滤管浓缩洗脱液，并将 IgG 蛋白置换于 PBS 溶液中。应用去内毒素试剂盒（SA031K，常州天地人和生物科技有限公司）去除内毒素后，分别测量 IgG 蛋白的浓度和内毒素的含量。

表18： Hetero H, CrossMab结构特异性结合MASP3和MASP2的双特异性抗体重链和轻链的组成设计

双抗形式	抗体名称	重链	轻链
Hetero H, CrossMab	humM2mc51-1-S93A+M3-K2-5-CrossMab-IgG1	humM2mc51-1-S93A V _H -C _L -IgG1 Fc-hole	humM2mc51-1-S93A V _L -C _{H1}
		M3-K2-5 V _H -IgG1 C _H -knob	M3-K2-5 V _L -C _L
	humM2mc51-1-S93A+M3-K2-6-CrossMab-IgG1	humM2mc51-1-S93A V _H -C _L -IgG1 Fc-hole	humM2mc51-1-S93A V _L -C _{H1}
		M3-K2-6 V _H -IgG1 C _H -knob	M3-K2-6 V _L -C _L
	humM2mc51-1-S93A+M3-K2-8-CrossMab-IgG1	humM2mc51-1-S93A V _H -C _L -IgG1 Fc-hole	humM2mc51-1-S93A V _L -C _{H1}
		M3-K2-8 V _H -IgG1 C _H -knob	M3-K2-8 V _L -C _L
	humM2mc51-1-S93A+M3-K2-11-CrossMab-IgG1	humM2mc51-1-S93A V _H -C _L -IgG1 Fc-hole	humM2mc51-1-S93A V _L -C _{H1}
		M3-K2-11 V _H -IgG1 C _H -knob	M3-K2-11 V _L -C _L

实施例 8：特异性结合 MASP2 和 MASP3 的双特异性抗体的活性表征

8.1 双特异性抗体与 MASP2 或 MASP3 抗原的亲合力：

采用 Biacore 8K（GE）表征双特异性抗体与人、猴、小鼠 MASP2 和 MASP3 的亲合力。其中双特异性抗体以 humM2mc51-1-S93A+M3-K2-6-CrossMab-IgG1、humM2mc51-1-S93A+M3-K2-8-CrossMab-IgG1 和 humM2mc51-1-S93A+M3-K2-11-CrossMab-IgG1 为例。本实施例中用到的抗原：人 MASP2 CCP1-CCP2-SP(R444Q)-His、猴 MASP2 CCP1-CCP2-SP(R443Q)-His、小鼠 MASP2 CCP1-CCP2-SP(R443Q)-His 由实施例 6.1 所述方法获得，人 MASP3-His、猴 MASP3-His、小鼠 MASP3-His 均由实施例 1.1 中所述的方法制备获取

将双特异性抗体固定于 CM5 传感器芯片上，检测不同浓度下的抗体与人、猴、小鼠 MASP2 和 MASP3 的亲合力，用 SPR 技术测量抗体的结合速率和解离速率，并确定结合亲和力。

结果如表 19 所示，示例性抗体 humM2mc51-1-S93A+M3-K2-6-CrossMab-IgG1、humM2mc51-1-S93A+M3-K2-8-CrossMab-IgG1、humM2mc51-1-S93A+M3-K2-11-CrossMab-IgG1 与人、猴 MASP2 及人、小鼠、猴 MASP3 抗原均能良好的结合，且其亲和力常数的数量级达到 $10^{-9}\text{M}\sim 10^{-11}\text{M}$ 。

表 19：双特异性抗体的 Kon、Koff 以及 Kd 值

抗原	抗体名称	Kon (1/Ms)	Koff (1/s)	KD (M)
人 MASP2	humM2mc51-1-S93A+M3-K2-6-CrossMab-IgG1	1.477E+6	3.022E-4	2.046E-10
	humM2mc51-1-S93A+M3-K2-8-CrossMab-IgG1	1.321E+6	3.738E-4	2.830E-10
	humM2mc51-1-S93A+M3-K2-11-CrossMab-IgG1	1.344E+6	3.274E-4	2.437E-10
人 MASP3	humM2mc51-1-S93A+M3-K2-6-CrossMab-IgG1	1.853E+5	1.136E-4	6.132E-10
	humM2mc51-1-S93A+M3-K2-8-CrossMab-IgG1	1.583E+5	1.670E-4	1.055E-9
	humM2mc51-1-S93A+M3-K2-11-CrossMab-IgG1	1.659E+5	2.985E-4	1.799E-9
猴 MASP2	humM2mc51-1-S93A+M3-K2-6-CrossMab-IgG1	1.303E+5	8.828E-5	6.777E-10
	humM2mc51-1-S93A+M3-K2-8-CrossMab-IgG1	1.162E+5	1.360E-4	1.171E-9
	humM2mc51-1-S93A+M3-K2-11-CrossMab-IgG1	1.079E+5	1.275E-4	1.182E-9

猴 MASP3	humM2mc51-1-S93A+M3-K2-6-CrossMab-IgG1	3.317E+6	3.436E-4	1.036E-10
	humM2mc51-1-S93A+M3-K2-8-CrossMab-IgG1	3.352E+6	3.502E-4	1.045E-10
	humM2mc51-1-S93A+M3-K2-11-CrossMab-IgG1	3.266E+6	3.090E-4	9.463E-11
小鼠 MASP2	humM2mc51-1-S93A+M3-K2-6-CrossMab-IgG1	/	/	2.573E-7
	humM2mc51-1-S93A+M3-K2-8-CrossMab-IgG1	/	/	5.336E-7
	humM2mc51-1-S93A+M3-K2-11-CrossMab-IgG1	/	/	2.418E-7
小鼠 MASP3	humM2mc51-1-S93A+M3-K2-6-CrossMab-IgG1	1.953E+5	4.659E-5	2.385E-10
	humM2mc51-1-S93A+M3-K2-8-CrossMab-IgG1	1.662E+5	1.234E-4	7.425E-10
	humM2mc51-1-S93A+M3-K2-11-CrossMab-IgG1	1.518E+5	1.363E-4	8.983E-10

8.2 双特异性抗体在凝集素途径中的抑制活性:

与实施例 6.4 中的实验原理相同, 采用 ELISA 方法检测人血浆中补体分子 C4b 的沉积情况, 以反映双特异性抗体在凝集素途径中的生物学活性。

利用碱性包被缓冲液 (15mM Na₂CO₃, 35mM NaHCO₃, pH 9.8) 将甘露聚糖 (Sigma, M7504) 稀释至 100μg/ml, 每孔包被 100μl, 4℃过夜。次日, 使用 PBST 缓冲液洗涤 3 次。每孔加入 100μl 封闭液 (1%人血清白蛋白 HSA), 37℃孵育 1 小时。使用 PBST 缓冲液洗涤 3 次。用 Ca²⁺、Mg²⁺缓冲液 (10mM Tris-HCl, 150mM NaCl, 0.5mM MgCl₂, 2mM CaCl₂, 0.1%明胶, 0.05% Tween-20, pH 7.4) 将正常人血浆稀释至 2%。用 Ca²⁺、Mg²⁺缓冲液将起始浓度为 100μg/ml 的双特异性抗体以 1: 6 的比例梯度稀释。将稀释后的血浆和梯度稀释的双特异性抗体等体积混合 (使反应体系中人血浆的终浓度为 1%, 双特异性抗体的最大终浓度为 50μg/ml), 37℃孵育 2 小时。PBST 缓冲液洗涤反应孔以终止反应。加入鸡抗人 C4b 抗体 (Abcam, ab48582) 作为捕捉抗体, 羊抗鸡抗体 (Southern Biotech, 6100-05) 作为检测抗体, 检测人血浆中 C4b 沉积。利用酶标仪读取 450nm 处的吸光值, 并通过 Graphpad Prism 生成结合曲线, 计算 IC₅₀ 值。

结果如表 20 所示, 示例性的双特异性抗体 humM2mc51-1-S93A+M3-K2-5-CrossMab-IgG1、humM2mc51-1-S93A+M3-K2-6-CrossMab-IgG1、humM2mc51-1-S93A+M3-K2-8-CrossMab-IgG1 和

humM2mc51-1-S93A+M3-K2-11-CrossMab-IgG1 均能够抑制凝集素途径中的 C4b 沉积，且其抑制活性明显优于抗 MASP2 单抗 OMS721。

表 20：双特异性抗体抑制补体 C4b 沉积活性

抗体名称	IC ₅₀ (nM)
humM2mc51-1-S93A	0.05
humM2mc51-1-S93A+M3-K2-5-CrossMab-IgG1	0.16
humM2mc51-1-S93A+M3-K2-6-CrossMab-IgG1	0.10
humM2mc51-1-S93A+M3-K2-8-CrossMab-IgG1	0.19
humM2mc51-1-S93A+M3-K2-11-CrossMab-IgG1	0.12
OMS721	1.82

8.3 双特异性抗体在替代途径中的抑制活性：

与实施例 3.4 中的实验原理相同，采用溶血实验检测双特异性抗体在替代途径中的生物学活性。首先用 HBSS-Mg²⁺-EGTA 缓冲液（含 5mM MgCl₂·6H₂O 和 10mM EGTA）将双特异性抗体抗体稀释至 300μg/ml，随后将抗体以 1:8 的比例进行梯度稀释。在室温条件下，将不同浓度的双特异性抗体与 D 因子耗竭的人血浆孵育 15min，加入实施例 1 中制备的前 D 因子（终浓度为 2.5μg/ml）。利用 HBSS 缓冲液（含有 0.1%明胶）将新鲜兔红细胞或豚鼠红细胞洗涤 3 次，并用 HBSS-Mg²⁺-EGTA 缓冲液稀释洗涤后的红细胞。将稀释好的红细胞加入至上述体系中。37℃孵育 45min，再次混匀后继续孵育 20min。孵育完成后向每个反应孔中加入 80μl 预冷的终止缓冲液（含 10 mM EDTA，1×HBSS 缓冲液，pH 为 7.4），4℃、1200g、离心 5min。取 100μl 上清至 96 孔平板中，测定 OD415。通过 PRISM 生成抑制曲线，计算 IC₅₀ 值。

结果如表 21 所示，示例性的双特异性抗体 humM2mc51-1-S93A+M3-K2-5-CrossMab-IgG1、humM2mc51-1-S93A+M3-K2-6-CrossMab-IgG1、humM2mc51-1-S93A+M3-K2-8-CrossMab-IgG1 和 humM2mc51-1-S93A+M3-K2-11-CrossMab-IgG1 均能够抑制替代途径介导的溶血反应，且其抑制活性也优于抗 MASP3 单抗 OMS906。

表 21：双特异性抗体抑制溶血活性

抗体名称	抑制溶血 IC ₅₀ (nM)
M3-K2-5	3.41
M3-K2-6	3.18
M3-K2-8	2.11
M3-K2-11	2.20
humM2mc51-1-S93A+M3-K2-5-CrossMab-IgG1	6.21

humM2mc51-1-S93A+M3-K2-6-CrossMab-IgG1	6.65
humM2mc51-1-S93A+M3-K2-8-CrossMab-IgG1	4.72
humM2mc51-1-S93A+M3-K2-11-CrossMab-IgG1	4.51
OMS906	17.14

以上结果表明，示例性的双特异性抗体 humM2mc51-1-S93A+M3-K2-5-CrossMab-IgG1、humM2mc51-1-S93A+M3-K2-8-CrossMab-IgG1、humM2mc51-1-S93A+M3-K2-8-CrossMab-IgG1 和 humM2mc51-1-S93A+M3-K2-11-CrossMab-IgG1 可同时抑制 MASP2 和 MASP3 的生物学活性，即具备同时抑制凝集素途径和替代途径的能力。

实施例 9：特异性结合 MASP2 和 MASP3 的双特异性抗体在动物体内的活性

将雌性食蟹猴随机分成 4 组，分别为空白对照组（生理盐水（normal saline，NS））、抗 MASP2 单抗组、抗 MASP3 单抗组，和抗 MASP2-MASP3 双抗组，其中单抗组给药剂量为 5 mg/kg，抗 MASP2-MASP3 双抗组给药剂量为 10mg/kg。各组动物均单次静脉注射给药，给药容量为 2ml/kg，注射速度约为 3~4 ml/min。分别于给药前（D0）、给药第 1 天（D1），第 4 天（D4），第 7 天（D7）采集血浆进行检测。

9.1 双特异性抗体在凝集素途径中的抑制活性：

与实施例 6.4 中的实验原理相同，采用 ELISA 方法检测食蟹猴血浆中 MAC 的沉积情况，以反映双特异性抗体在凝集素途径中的生物学活性。首先，利用碱性包被缓冲液（15mM Na₂CO₃，35mM NaHCO₃，pH 9.8）将甘露聚糖（Sigma，M7504）稀释至 100μg/ml，每孔包被 100μl，4℃过夜。次日，使用 PBST 缓冲液洗涤 3 次。每孔加入 100μl 封闭液（1%人血清白蛋白 HSA），37℃孵育 1 小时。使用 PBST 缓冲液洗涤 3 次。将不同时间点采集的猴血浆用 Ca²⁺、Mg²⁺缓冲液（10mM Tris-HCl，150mM NaCl，0.5mM MgCl₂，2mM CaCl₂，0.1%明胶，0.05% Tween-20，pH 7.4）稀释至 20%，37℃孵育 2 小时。用 PBST 缓冲液洗涤反应孔以终止反应。向上述样品孔中加入兔抗人 MAC 抗体（Merck，204903）作为捕捉抗体，羊抗兔抗体（Life，656120）作为检测抗体，检测猴血浆中 MAC 沉积。利用酶标仪读取 450nm 处的吸光值。抑制率=（给药后不同时间点样品的 OD450nm- D0 样品的 OD450nm）/ D0 样品的 OD450nm。

9.2 双特异性抗体在替代途径中的抑制活性：

与实施例 3.4 中的实验原理相同，采用溶血实验检测双特异性抗体在替代途径中的生物学活性。首先用 HBSS-Mg²⁺-EGTA 缓冲液（含 5mM MgCl₂ · 6H₂O 和 10mM EGTA）将不同时间点采集的猴血浆稀释至 40%。利用 HBSS 缓冲液（含有 0.1%明胶）将新鲜兔红细胞或豚鼠红细胞洗涤 3 次，并用 HBSS-Mg²⁺-EGTA 缓冲液稀释洗涤后的红细胞。向反应孔中加入 75μl 稀释后的红细胞和 75μl 稀释后的猴血浆，混匀后 37℃孵育 1 小时。孵育完成后，向每个反应孔中加入 80μl 预冷的终止缓冲液（含 10 mM EDTA，1×HBSS 缓冲液，pH 为 7.4），4℃、1200g、离心 5min。取

100 μ l 上清加入 96 孔板中，测定 OD₄₁₅。抑制率=（给药后不同时间点样品的 OD_{415nm}- D0 样品的 OD_{415nm}）/ D0 样品的 OD_{415nm}。

结果表明，在食蟹猴体内，特异性结合 MASP2 和 MASP3 的双特异性抗体既可以抑制凝集素途径又可以抑制替代途径，起到同时阻断补体途径中凝集素途径及替代途径的作用。

权 利 要 求 书

1. 一种分离的特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段, 包含重链可变区 (V_H), 所述 V_H 包含:

重链互补决定区 (HC-CDR) 1, 其包含 GKWIE (SEQ ID NO: 1); HC-CDR2, 其包含 EILPGSGSTDYNERFKD (SEQ ID NO: 2); 和 HC-CDR3, 其包含 SEDL (SEQ ID NO: 3); 以及轻链可变区 (V_L), 所述 V_L 包含: 轻链互补决定区 (LC-CDR) 1, 其包含 KSSQX₁LX₂NSX₃TRKX₄YLA (SEQ ID NO: 9), 其中 X₁ 为 N 或 S, X₂ 为 F 或 L, X₃ 为 R 或 V, X₄ 为 N 或 T; LC-CDR2, 其包含 WASTRES (SEQ ID NO: 6); 和 LC-CDR3, 其包含 KQSYX₁X₂X₃T (SEQ ID NO: 10), 其中 X₁ 为 I 或 T, X₂ 为 L 或 P, X₃ 为 F 或 P。

2. 根据权利要求 1 中所述的分离的特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段, 其包含:

(i)V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 2, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 3; 以及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 4, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 6, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 7; 或
(ii)V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 2, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 3; 以及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 5, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 6, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 8。

3. 根据权利要求 1-2 中任一所述的分离的特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段包含:

(i)V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 11 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 11 具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 16 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 16 具有至少约 80% 序列同源性;

(ii)V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 12 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 12 具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 17 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 17 具有至少约 80% 序列同源性;

(iii)V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 12 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 12 具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 18 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 18 具有至少约 80% 序列同源性;

(iv)V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 13 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 13 具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 17 或其变体,

所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 17 具有至少约 80%序列同源性;

(v)V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 13 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 13 具有至少约 80%序列同源性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 18 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 18 具有至少约 80%序列同源性;

(vi)V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 14 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 14 具有至少约 80%序列同源性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 17 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 17 具有至少约 80%序列同源性;

(vii)V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 14 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 14 具有至少约 80%序列同源性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 18 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 18 具有至少约 80%序列同源性;

(viii)V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 11 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 11 具有至少约 80%序列同源性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 19 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 19 具有至少约 80%序列同源性;

(ix)V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 13 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 13 具有至少约 80%序列同源性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 20 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 20 具有至少约 80%序列同源性;

(x)V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 15 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 15 具有至少约 80%序列同源性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 20 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 20 具有至少约 80%序列同源性;

(xi)V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 14 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 14 具有至少约 80%序列同源性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 20 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 20 具有至少约 80%序列同源性;

(xii)V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 12 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 12 具有至少约 80%序列同源性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 21 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 21 具有至少约 80%序列同源性;

(xiii)V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 12 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 12 具有至少约 80%序列同源性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 22 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 22 具有至少约 80%序列同源性;

(xiv)V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 13 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID

NO: 13 具有至少约 80%序列同源性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 21 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 21 具有至少约 80%序列同源性;

(xv) V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 13 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 13 具有至少约 80%序列同源性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 22 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 22 具有至少约 80%序列同源性;

(xvi) V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 14 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 14 具有至少约 80%序列同源性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 21 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 21 具有至少约 80%序列同源性; 或

(xvii) V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 14 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 14 具有至少约 80%序列同源性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 22 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 22 具有至少约 80%序列同源性。

4. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的分离的特异性识别 MASP3 的抗体或抗原结合片段, 其中所述抗体或抗原结合片段包含 Fc 片段。
5. 根据权利要求 4 中所述的分离的特异性识别 MASP3 的抗体或抗原结合片段, 其中所述抗体或抗原结合片段是全长的 IgG 抗体。
6. 根据权利要求 5 中所述的分离的特异性识别 MASP3 的抗体或抗原结合片段, 其中所述抗体或抗原结合片段是全长的 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 抗体。
7. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的分离的特异性识别 MASP3 的抗体或抗原结合片段, 其中所述抗体或抗原结合片段是嵌合的、人源化的或全人的抗体。
8. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的分离的特异性识别 MASP3 的抗体或抗原结合片段, 其中所述抗原结合片段选自 Fab、Fab'、F(ab')₂、Fab'-SH、单链抗体 (scFv)、Fv 片段、dAb、Fd、纳米抗体 (nanobody)、双链抗体 (diabody) 和线性抗体。
9. 一种多特异性抗体, 其包含特异性结合 MASP3 的第一抗原结合域, 和特异性结合 MASP2 的第二抗原结合域, 其中第一抗原结合域包含:

V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含 GKWIE (SEQ ID NO: 1); HC-CDR2, 其包含 EILPGSGSTDYNERFKD (SEQ ID NO: 2); 和 HC-CDR3, 其包含 SEDL (SEQ ID NO: 3); 以及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含 KSSQX₁LX₂NSX₃TRKX₄YLA (SEQ ID NO: 9), 其中 X₁ 为 N 或 S, X₂ 为 F 或 L, X₃ 为 R 或 V, X₄ 为 N 或 T; LC-CDR2, 其包含 WASTRES (SEQ ID NO: 6); 和 LC-CDR3, 其包含 KQSYX₁X₂X₃T (SEQ ID NO: 10),

其中 X₁ 为 I 或 T, X₂ 为 L 或 P, X₃ 为 F 或 P。

10. 根据权利要求 9 中所述的多特异性抗体, 其中第一抗原结合域包含:

(i) V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 2, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 3; 以及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 4, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 6, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 7; 或

(ii) V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 2, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 3; 以及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 5, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 6, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 8。

11. 根据权利要求 9-10 中任一项所述的多特异性抗体, 其中第二抗原结合域包含:

V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含 SDYAWN (SEQ ID NO: 23); HC-CDR2, 其包含 YISYSGRTSYNPSLKS (SEQ ID NO: 24); 和 HC-CDR3, 其包含 HYGDY (SEQ ID NO: 25); 以及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含 KASQNVGTNVA (SEQ ID NO: 26); LC-CDR2, 其包含 SASYRYS (SEQ ID NO: 27); 和 LC-CDR3, 其包含 HQYX₁X₂NPLT (SEQ ID NO: 33), 其中 X₁ 为 N、Q 或 S, X₂ 为 A、E 或 S。

12. 根据权利要求 9-11 中任一项所述的多特异性抗体, 其中第二抗原结合域包含:

(i) V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 24, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 25; 以及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 27, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 28;

(ii) V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 24, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 25; 以及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 27, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 29;

(iii) V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 24, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 25; 以及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 27, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 30;

- (iv) V_H , 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 24, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 25; 以及 V_L , 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 27, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 31; 或
- (v) V_H , 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 24, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 25; 以及 V_L , 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 27, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 32。

13. 根据权利要求 9-12 中任一项所述的多特异性抗体, 其中:

所述第一抗原结合域包含: V_H , 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 2, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 3; 以及 V_L , 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 5, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 6, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 8; 以及其中所述第二抗原结合域, 包含: V_H , 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 24, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 25; 以及 V_L , 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 27, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 29。

14. 根据权利要求 9-13 中任一项所述的多特异性抗体, 其中第一抗原结合域包含:

- (i) V_H , 其包含 SEQ ID NO: 13 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 13 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L , 其包含 SEQ ID NO: 17 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 17 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性;
- (ii) V_H , 其包含 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L , 其包含 SEQ ID NO: 17 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 17 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性;
- (iii) V_H , 其包含 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L , 其包含 SEQ ID NO: 20 所示

的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 20 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性;

(iv) V_H , 其包含 SEQ ID NO: 12 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 12 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L , 其包含 SEQ ID NO: 21 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 21 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性;

(v) V_H , 其包含 SEQ ID NO: 13 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 13 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L , 其包含 SEQ ID NO: 21 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 21 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 或

(vi) V_H , 其包含 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L , 其包含 SEQ ID NO: 22 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 22 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性。

15. 根据权利要求 9-14 中任一项所述的多特异性抗体, 其中第二抗原结合域包含:

(i) V_H , 其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L , 其包含 SEQ ID NO: 36 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 36 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性;

(ii) V_H , 其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L , 其包含 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性;

(iii) V_H , 其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L , 其包含 SEQ ID NO: 38 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 38 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性;

(iv) V_H , 其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L , 其包含 SEQ ID NO: 39 所示

的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 39 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性;

(v) V_H, 其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含 SEQ ID NO: 40 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 40 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 或

(vi) V_H, 其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含 SEQ ID NO: 41 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 41 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性。

16. 根据权利要求 9-15 中任一项所述的多特异性抗体, 其中:

a) 所述第一抗原结合域包含: V_H, 其包含 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含 SEQ ID NO: 20 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 20 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及其中所述第二抗原结合域包含: V_H, 其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性;

b) 所述第一抗原结合域包含: V_H, 其包含 SEQ ID NO: 12 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 12 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含 SEQ ID NO: 21 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 21 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及其中所述第二抗原结合域包含: V_H, 其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性;

c) 所述第一抗原结合域包含: V_H, 其包含 SEQ ID NO: 13 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 13 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及

V_L, 其包含 SEQ ID NO: 21 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 21 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及其中所述第二抗原结合域包含: V_H, 其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 或

d) 所述第一抗原结合域包含: V_H, 其包含 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含 SEQ ID NO: 22 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 22 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及其中所述第二抗原结合域包含: V_H, 其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性。

17. 一种多特异性抗体, 其包含特异性结合 MASP3 的第一抗原结合域, 和特异性结合 MASP2 的第二抗原结合域, 其中第二抗原结合域包含:

V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含 SDYAWN (SEQ ID NO: 23); HC-CDR2, 其包含 YISYSGRTSYNPSLKS (SEQ ID NO: 24); 和 HC-CDR3, 其包含 HYGDY (SEQ ID NO: 25); 以及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含 KASQNVGTNVA (SEQ ID NO: 26); LC-CDR2, 其包含 SASYRYS (SEQ ID NO: 27); 和 LC-CDR3, 其包含 HQYX₁X₂NPLT (SEQ ID NO: 33), 其中 X₁ 为 N、Q 或 S, X₂ 为 A、E 或 S。

18. 根据权利要求 17 中所述的多特异性抗体, 其中第二抗原结合域包含:

(i) V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 24, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 25; 以及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 27, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 28;

(ii) V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 24, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 25; 以及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26, LC-CDR2, 其包

含氨基酸序列 SEQ ID NO: 27, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 29;

(iii) V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 24, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 25; 以及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 27, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 30;

(iv) V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 24, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 25; 以及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 27, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 31; 或

(v) V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 24, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 25; 以及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 27, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 32。

19. 根据权利要求 17-18 中任一项所述的多特异性抗体, 其中第二抗原结合域包含:

(i) V_H, 其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含 SEQ ID NO: 36 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 36 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性;

(ii) V_H, 其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性;

(iii) V_H, 其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含 SEQ ID NO: 38 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 38 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性;

(iv) V_H, 其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含 SEQ ID NO: 39 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 39 所示的氨基酸序列具有至少约 80%

序列同源性；

(v) V_H ，其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性；以及 V_L ，其包含 SEQ ID NO: 40 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 40 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性；或

(vi) V_H ，其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性；以及 V_L ，其包含 SEQ ID NO: 41 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 41 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性。

20. 根据权利要求 9-19 中任一项所述的多特异性抗体，其结构选自 DVD-Ig、Bs4Ab、Hetero H, CrossMab、CrossMab2+1、IgG-(scFv)₂ 或 scFv-Fab IgG。

21. 根据权利要求 9-20 中任一项所述的多特异性抗体，其包含四条多肽链：

其中一条多肽链从 N 端到 C 端包含 V_{H1} - C_{H1} 结构，其中 V_{H1} 是特异性结合 MASP3 的重链可变区， C_{H1} 是重链恒定区 C_{H1} 结构域，其中所述多肽链进一步包含 Fc，该 Fc 包含 C_{H2} 和 C_{H3} 结构域；和

一条多肽链从 N 端到 C 端包含 V_{L1} - C_L ，其中 V_{L1} 是特异性结合 MASP3 的轻链可变区， C_L 是轻链恒定区；和

一条多肽链从 N 端到 C 端包含 V_{H2} - C_L ，其中 V_{H2} 是特异性结合 MASP2 的重链可变区， C_L 是轻链恒定区，其中所述多肽链进一步包含 Fc，该 Fc 包含 C_{H2} 和 C_{H3} 结构域；和

一条多肽链从 N 端到 C 端包含 V_{L2} - C_{H1} ，其中 V_{L2} 是特异性结合 MASP2 的轻链可变区， C_{H1} 是重链恒定区 C_{H1} 结构域。

22. 根据权利要求 9-21 中任一项所述的多特异性抗体，其包含四条多肽链：

一条多肽链从 N 端到 C 端包含 V_{H1} - C_{H1} 结构，其中 V_{H1} 是特异性结合 MASP2 的重链可变区； C_{H1} 是重链恒定区 C_{H1} 结构域；其中所述多肽链进一步包含 Fc，该 Fc 包含 C_{H2} 和 C_{H3} 结构域；和

一条多肽链从 N 端到 C 端包含 V_{L1} - C_L ，其中 V_{L1} 是特异性结合 MASP2 的轻链可变区， C_L 是轻链恒定区；和

一条多肽链从 N 端到 C 端包含 V_{H2} - C_L ，其中 V_{H2} 是特异性结合 MASP3 的重链可变区； C_L 是轻链恒定区；其中所述多肽链进一步包含 Fc，该 Fc 包含 C_{H2} 和 C_{H3} 结构域；和

一条多肽链从 N 端到 C 端包含 V_L2-C_H1，其中 V_L2 是特异性结合 MASP3 的轻链可变区，C_H1 是重链恒定区 C_H1 结构域。

23. 根据权利要求 9-22 中任一项所述的多特异性抗体，其包含：

- a) 氨基酸序列 SEQ ID NO: 53 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 53 具有至少约 80% 序列同一性；和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 54 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 54 具有至少约 80% 序列同一性；和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 51 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 51 具有至少约 80% 序列同一性；和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 具有至少约 80% 序列同一性；
- b) 氨基酸序列 SEQ ID NO: 55 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 55 具有至少约 80% 序列同一性；和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 56 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 56 具有至少约 80% 序列同一性；和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 51 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 51 具有至少约 80% 序列同一性；和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 具有至少约 80% 序列同一性；
- c) 氨基酸序列 SEQ ID NO: 57 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 57 具有至少约 80% 序列同一性；和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 56 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 56 具有至少约 80% 序列同一性；和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 51 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 51 具有至少约 80% 序列同一性；和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 具有至少约 80% 序列同一性；或
- d) 氨基酸序列 SEQ ID NO: 53 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 53 具有至少约 80% 序列同一性；和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 58 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 58 具有至少约 80% 序列同一性；和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 51 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 51 具有至少约 80% 序列同一性；和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 具有至少约 80% 序列同一性。

24. 根据权利要求 9-23 中任一项所述的多特异性抗体，其包含：

- a) 氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 具有至少约 80% 序列同一性; 和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 59 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 59 具有至少约 80% 序列同一性; 和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 54 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 54 具有至少约 80% 序列同一性; 和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 60 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 60 具有至少约 80% 序列同一性;
- b) 氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 具有至少约 80% 序列同一性; 和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 59 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 59 具有至少约 80% 序列同一性; 和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 56 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 56 具有至少约 80% 序列同一性; 和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 61 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 61 具有至少约 80% 序列同一性;
- c) 氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 具有至少约 80% 序列同一性; 和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 59 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 59 具有至少约 80% 序列同一性; 和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 56 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 56 具有至少约 80% 序列同一性; 和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 62 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 62 具有至少约 80% 序列同一性; 或
- d) 氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 具有至少约 80% 序列同一性; 和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 59 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 59 具有至少约 80% 序列同一性; 和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 58 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 58 具有至少约 80% 序列同一性; 和/或氨基酸序列 SEQ ID NO: 60 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 60 具有至少约 80% 序列同一性。
25. 一种核酸分子, 其编码权利要求 1-8 中任一项所述的分离的特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段, 或权利要求 9-24 中任一项所述的多特异性抗体。
26. 一种包含权利要求 25 中所述的核酸分子的载体。
27. 一种分离的宿主细胞, 其包含权利要求 1-8 中任一项所述的分离的特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段, 或权利要求 9-24 中任一项所述的多特异性抗体、权利要求 25 中所

述的核酸分子或权利要求 26 中所述的载体。

28. 一种制备权利要求 1-8 中任一项所述的分离的特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段，或权利要求 9-24 中任一项所述的多特异性抗体的方法，其包含：

- a) 在能有效表达抗体的条件下培养权利要求 27 中所述的宿主细胞；和
- b) 从宿主细胞中获得所表达的抗体。

29. 一种药物组合物，其包含权利要求 1-8 中任一项所述的分离的特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段，权利要求 9-24 中任一项所述的多特异性抗体、权利要求 25 中所述的核酸分子、权利要求 26 中所述的载体、权利要求 27 中所述的分离的宿主细胞、或由权利要求 28 中所述的方法制备得到的抗体，以及药学上可接受的载体或辅料。

30. 一种预防和/或治疗所需个体疾病或病症的方法，所述方法包括向个体施用有效量的如权利要求 1-8 中任一项所述的分离的特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段，权利要求 9-24 中任一项所述的多特异性抗体、权利要求 25 中所述的核酸分子、权利要求 26 中所述的载体、权利要求 27 中所述的分离的宿主细胞、由权利要求 28 中所述的方法制备得到的抗体、或权利要求 29 中所述的药物组合物。

31. 一种药物组合物，其包含：特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段和特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段，其中特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段包含：

V_H，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含 GKWIE (SEQ ID NO: 1)；HC-CDR2，其包含 EILPGSGSTDYNERFKD (SEQ ID NO: 2)；和 HC-CDR3，其包含 SEDL (SEQ ID NO: 3)；以及 V_L，所述 V_L 包含：LC-CDR1，其包含 KSSQX₁LX₂NSX₃TRKX₄YLA (SEQ ID NO: 9)，其中 X₁ 为 N 或 S，X₂ 为 F 或 L，X₃ 为 R 或 V，X₄ 为 N 或 T；LC-CDR2，其包含 WASTRES (SEQ ID NO: 6)；和 LC-CDR3，其包含 KQSYX₁X₂X₃T (SEQ ID NO: 10)，其中 X₁ 为 I 或 T，X₂ 为 L 或 P，X₃ 为 F 或 P。

32. 一种在有需要的个体中预防和/或治疗疾病或病症的方法，包括向个体施用有效量的特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段和特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段，或包含所述特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段和特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段的药物组合物，其中特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段包含：

V_H，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含 GKWIE (SEQ ID NO: 1)；HC-CDR2，其包含 EILPGSGSTDYNERFKD (SEQ ID NO: 2)；和 HC-CDR3，其包含 SEDL (SEQ ID NO: 3)；以及 V_L，所述 V_L 包含：LC-CDR1，其包含 KSSQX₁LX₂NSX₃TRKX₄YLA (SEQ ID

NO: 9), 其中 X_1 为 N 或 S, X_2 为 F 或 L, X_3 为 R 或 V, X_4 为 N 或 T; LC-CDR2, 其包含 WASTRES (SEQ ID NO: 6); 和 LC-CDR3, 其包含 KQSYX₁X₂X₃T (SEQ ID NO: 10), 其中 X_1 为 I 或 T, X_2 为 L 或 P, X_3 为 F 或 P。

33. 根据权利要求 31 中所述的药物组合物或权利要求 32 中所述的方法, 其中特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段包含:

- (i) V_H , 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 2, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 3; 以及 V_L , 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 4, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 6, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 7; 或
- (ii) V_H , 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 2, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 3; 以及 V_L , 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 5, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 6, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 8。

34. 根据权利要求 33 中所述的药物组合物或方法, 其中特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段包含:

- (i) V_H , 其包含 SEQ ID NO: 13 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 13 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L , 其包含 SEQ ID NO: 17 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 17 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性;
- (ii) V_H , 其包含 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L , 其包含 SEQ ID NO: 17 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 17 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性;
- (iii) V_H , 其包含 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L , 其包含 SEQ ID NO: 20 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 20 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性;
- (iv) V_H , 其包含 SEQ ID NO: 12 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 12 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L , 其包含 SEQ ID NO: 21 所示

的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 21 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性;

(v) V_H , 其包含 SEQ ID NO: 13 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 13 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L , 其包含 SEQ ID NO: 21 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 21 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 或

(vi) V_H , 其包含 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L , 其包含 SEQ ID NO: 22 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体与 SEQ ID NO: 22 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性。

35. 根据权利要求 31、33-34 中任一项所述的药物组合物,或权利要求 32-34 中任一项所述的方法,其中特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段包含:

V_H , 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含 SDYAWN (SEQ ID NO: 23); HC-CDR2, 其包含 YISYSGRTSYNPSLKS (SEQ ID NO: 24); 和 HC-CDR3, 其包含 HYGDY (SEQ ID NO: 25); 以及 V_L , 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含 KASQNVGTNVA (SEQ ID NO: 26); LC-CDR2, 其包含 SASYRYS (SEQ ID NO: 27); 和 LC-CDR3, 其包含 HQYX₁X₂NPLT (SEQ ID NO: 33), 其中 X₁ 为 N、Q 或 S, X₂ 为 A、E 或 S。

36. 根据权利要求 35 中所述的药物组合物或方法,其中特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段包含:

(i) V_H , 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 24, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 25; 以及 V_L , 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 27, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 28;

(ii) V_H , 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 24, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 25; 以及 V_L , 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 27, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 29;

(iii) V_H , 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 24, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 25; 以

及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 27, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 30;

(iv) V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 24, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 25; 以及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 27, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 31; 或

(v) V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 24, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 25; 以及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 27, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 32。

37. 根据权利要求 36 中所述的药物组合物或方法, 其中特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段包含:

(i) V_H, 其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含 SEQ ID NO: 36 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 36 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性;

(ii) V_H, 其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性;

(iii) V_H, 其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含 SEQ ID NO: 38 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 38 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性;

(iv) V_H, 其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含 SEQ ID NO: 39 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 39 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性;

(v) V_H, 其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 34

所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性；以及 V_L，其包含 SEQ ID NO: 40 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 40 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性；或

(vi) V_H，其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性；以及 V_L，其包含 SEQ ID NO: 41 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 41 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性。

38. 一种药物组合物，其包含：特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段和特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段，其中特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段包含：

V_H，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含 SDYAWN (SEQ ID NO: 23)；HC-CDR2，其包含 YISYSGRTSYNPSLKS (SEQ ID NO: 24)；和 HC-CDR3，其包含 HYGDY (SEQ ID NO: 25)；以及 V_L，所述 V_L 包含：LC-CDR1，其包含 KASQNVGTNVA (SEQ ID NO: 26)；LC-CDR2，其包含 SASYRYS (SEQ ID NO: 27)；和 LC-CDR3，其包含 HQYX₁X₂NPLT (SEQ ID NO: 33)，其中 X₁ 为 N、Q 或 S，X₂ 为 A、E 或 S。

39. 一种在有需要的个体中预防和/或治疗疾病或病症的方法，包括向个体施用有效量的特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段和特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段，或包含所述特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段和特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段的药物组合物，其中特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段包含：

V_H，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含 SDYAWN (SEQ ID NO: 23)；HC-CDR2，其包含 YISYSGRTSYNPSLKS (SEQ ID NO: 24)；和 HC-CDR3，其包含 HYGDY (SEQ ID NO: 25)；以及 V_L，所述 V_L 包含：LC-CDR1，其包含 KASQNVGTNVA (SEQ ID NO: 26)；LC-CDR2，其包含 SASYRYS (SEQ ID NO: 27)；和 LC-CDR3，其包含 HQYX₁X₂NPLT (SEQ ID NO: 33)，其中 X₁ 为 N、Q 或 S，X₂ 为 A、E 或 S。

40. 根据权利要求 38 中所述的药物组合物或权利要求 39 中所述的方法，其中特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段包含：

(i) V_H，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23，HC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 24，和 HC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 25；以及 V_L，所述 V_L 包含：LC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26，LC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 27，和 LC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 28；

- (ii) V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 24, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 25; 以及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 27, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 29;
- (iii) V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 24, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 25; 以及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 27, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 30;
- (iv) V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 24, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 25; 以及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 27, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 31; 或
- (v) V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 24, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 25; 以及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 27, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 32。

41. 根据权利要求 40 所述的药物组合物或方法, 其中特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段包含:

- (i) V_H, 其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含 SEQ ID NO: 36 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 36 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性;
- (ii) V_H, 其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性;
- (iii) V_H, 其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L, 其包含 SEQ ID NO: 38 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 38 所示的氨基酸序列具有至少约 80%

序列同源性；

(iv) V_H , 其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L , 其包含 SEQ ID NO: 39 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 39 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性;

(v) V_H , 其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L , 其包含 SEQ ID NO: 40 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 40 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 或

(vi) V_H , 其包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性; 以及 V_L , 其包含 SEQ ID NO: 41 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 41 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同源性。

42. 根据权利要求 32-37、39-41 中任一项所述的方法, 其中特异性结合 MASP3 的抗体或抗原结合片段和特异性结合 MASP2 的抗体或抗原结合片段向个体同时施用或向个体顺序施用。

43. 根据权利要求 30、32-37、39-41 中任一项所述的方法, 其中所述疾病或病症为与补体失调相关的自身免疫性疾病、移植相关疾病、炎性疾病、血液病、凝血性疾病、血管发生依赖性疾病和/或病毒感染性疾病。

44. 根据权利要求 43 中所述的方法, 其中所述疾病或病症选自缺血再灌注损伤, 动脉粥样硬化, 肾小球系膜增生性肾小球肾炎, 膜性肾小球肾炎, 膜增生性肾小球肾炎, 急性感染后肾小球肾炎, 冷球蛋白血症性肾小球肾炎, 狼疮肾炎, 系统性红斑狼疮(SLE), 亨诺赫-舍恩莱因紫癜肾炎, IgA 肾病, 缺血性休克, 溶血性贫血, 自身免疫性血栓形成性血小板减少性紫癜 (TTP), 溶血性尿毒综合征 (HUS), 非典型溶血性尿毒综合征(aHUS), 阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH), 移植继发性 TMA, Upshaw-Schulman 综合征, 关节炎, 创伤性脑损伤, 吸入性肺炎, 视神经脊髓炎, 多发性硬化症, 肌萎缩性侧索硬化症(ALS), 慢性阻塞性肺病(COPD), C3 肾小球病, 移植排斥反应, 移植物抗宿主病(GVHD), 脓毒症, 系统性炎症反应综合征(SIRS), 急性呼吸窘迫综合征(ARDS), ANCA 血管炎, 抗磷脂综合征, 重症肌无力, 德戈斯病(Degos 病), 弥散性血管内凝血 (DIC), 血管发生依赖性癌症, 年龄相关性黄斑变性, 视网膜病, 增生性糖尿病、视网膜病继发性玻璃体出血, 新生血管性青光眼, 角膜

新生血管，早产儿视网膜病变以及冠状病毒感染引起的呼吸窘迫综合征或肺炎。

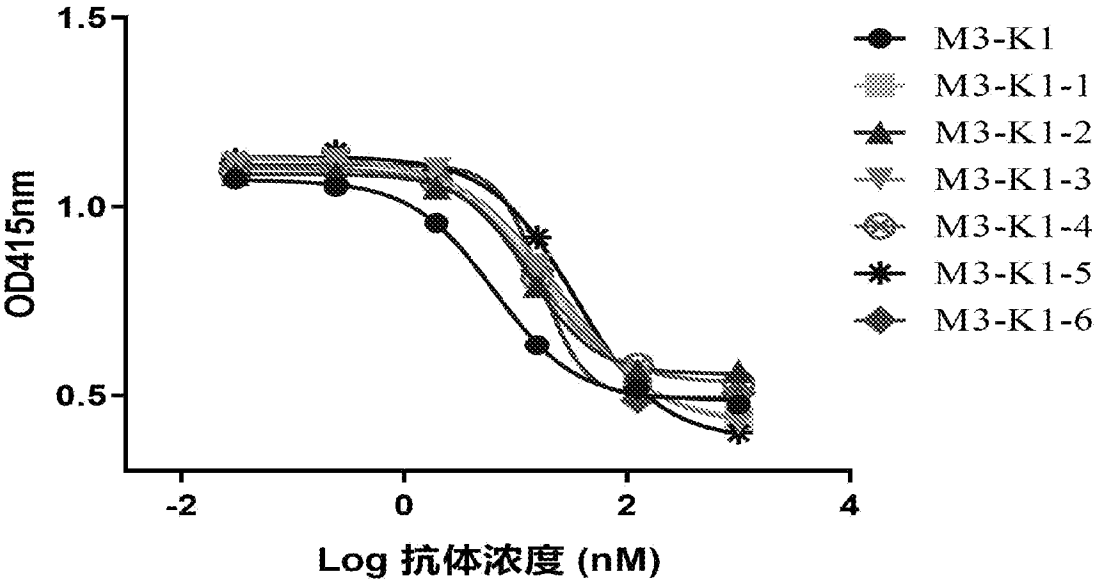


图 1A

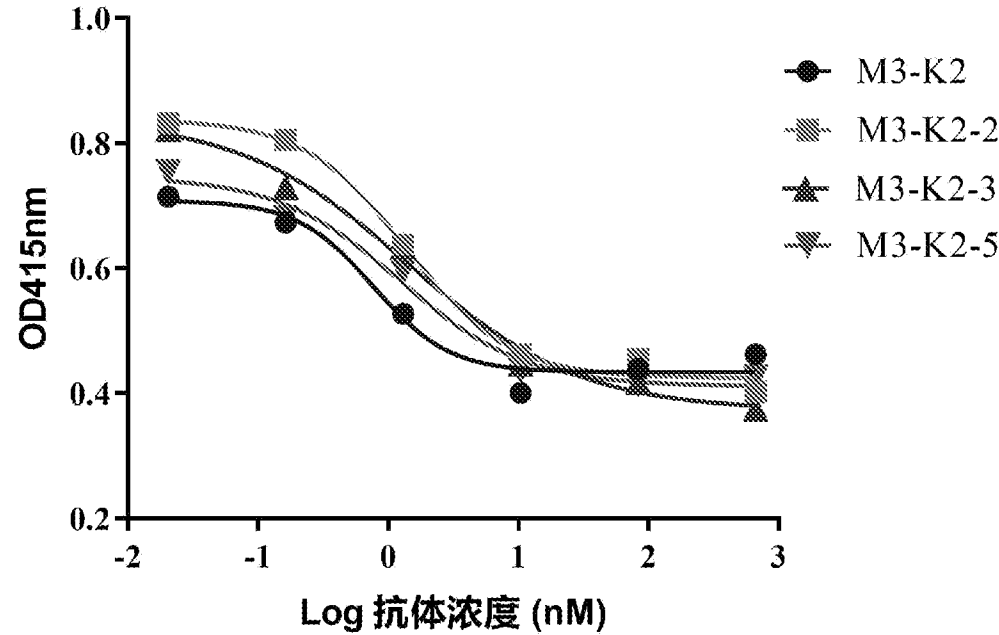


图 1B

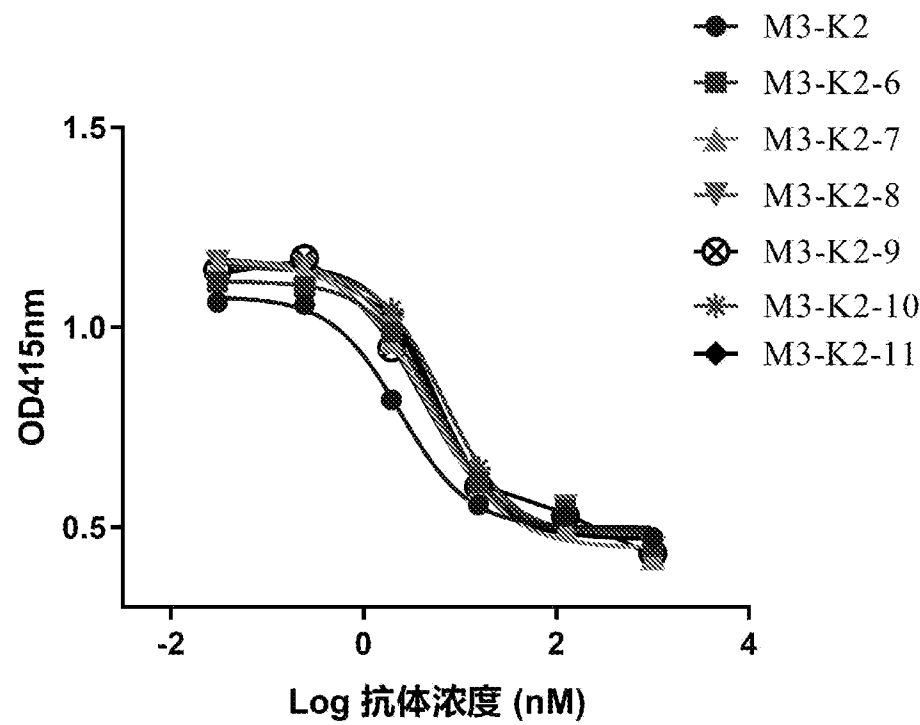


图 1C

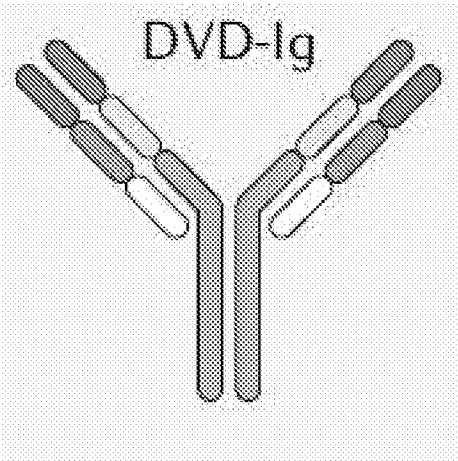


图 2A

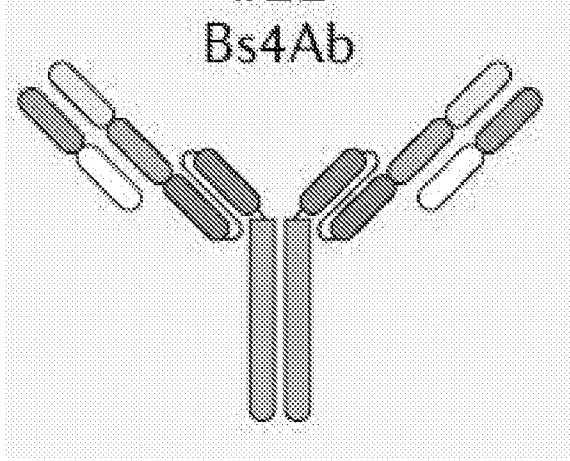


图 2B

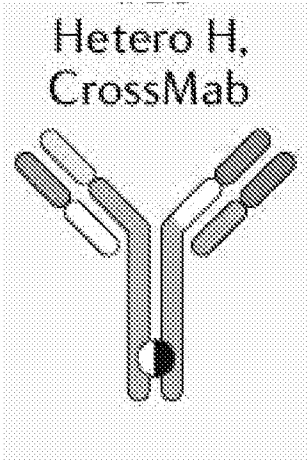


图 2C

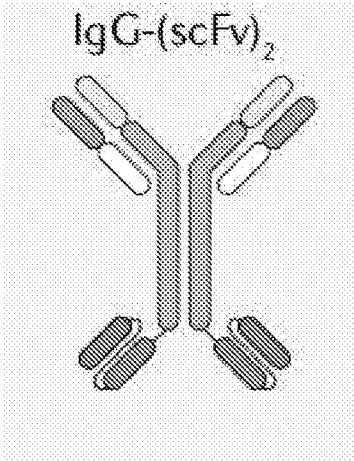


图 2D

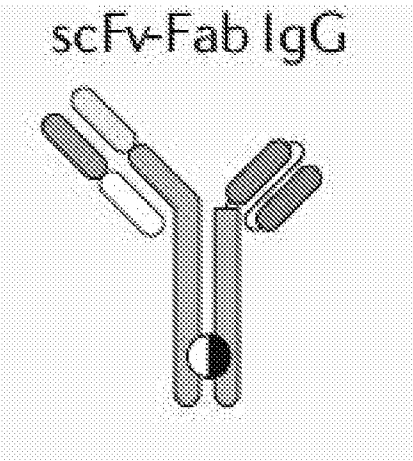


图 2E

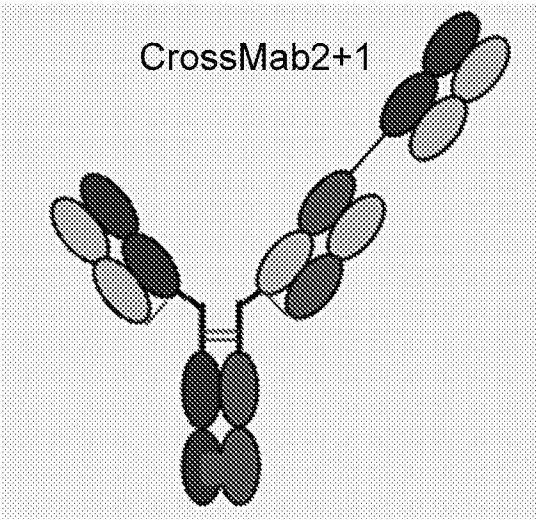


图 2F

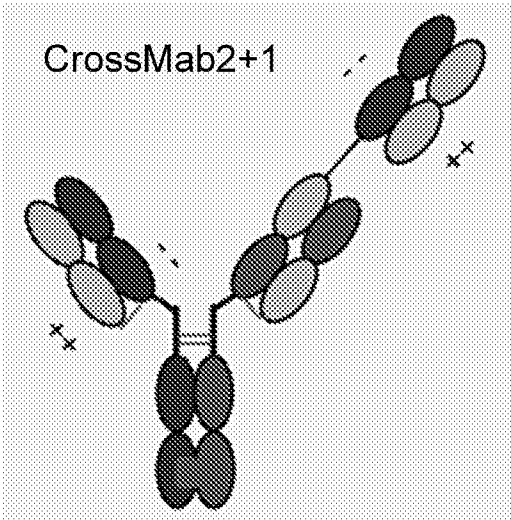


图 2G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/097754

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K39/395(2006.01)i; A61P7/06(2006.01)i; C07K16/40(2006.01)i; A61K45/06(2006.01)i; C12N15/13(2006.01)i; C07K16/24(2006.01)i; C07K16/28(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC:A61K A61P C07K C12N Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNTXT; WPABS; ENTXT; USTXT; JPTXT; KRTXT; DWPI; VEN; CJFD; ISI web of Science; PUBMED; 百度学术, Baidu Scholar; 百度, Baidu; 读秀, DUXIU; 万方, WANFANG; CNKI; Genbank; EBI; ENA; 中国专利生物序列检索, China Patent Biological Sequence Search; STN: 抗体, 抗原结合蛋白, 多特异性抗体, 双特异性抗体, MBL相关丝氨酸蛋白酶, 胶原凝集素相关丝氨酸蛋白酶, MASP2, MASP3, MASP, MBL, CDRs, 重链, 轻链, antibody, bispecific antibody, BsAB, MBL-associated serine proteases, 序列1-60, sequences 1-60		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2023103789 A1 (STAIDSON (BEIJING) BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD.) 15 June 2023 (2023-06-15) claims 1-30, and description, page 20, paragraph 2 to page 24, paragraph 2 from the bottom, and pages 32 and 35-38, and sequence listing	17-22, 25-30, 38-44
A	CN 104661676 A (OMEROS CORP. et al.) 27 May 2015 (2015-05-27) description, paragraphs 0372-0395 and 0448-0486, and sequence listing	1-44
A	CN 109715209 A (OMEROS CORP. et al.) 03 May 2019 (2019-05-03) description, paragraphs 0700-0726, and sequence listing	1-44
A	WO 2023274340 A1 (SUZHOU TRANSCENTA THERAPEUTICS CO., LTD.) 05 January 2023 (2023-01-05) description, paragraphs 260-308, claims 1-38, and sequence listing	1-44
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: “A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance “D” document cited by the applicant in the international application “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed “T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention “X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone “Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art “&” document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 06 September 2024		Date of mailing of the international search report 20 September 2024
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088		Authorized officer Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2022228364 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. et al.) 03 November 2022 (2022-11-03) description, page 21, line 24 to page 30, line 7, and sequence listing	1-44
A	US 2015166676 A1 (OMEROS CORPORATION et al.) 18 June 2015 (2015-06-18) description, paragraphs 0254-0302 and 0569-0667, and sequence listing	1-44
A	BELCHER, J.D. et al. "MASP-2 and MASP-3 Inhibitors Block Complement Activation, Inflammation, and Microvascular Stasis in a Murine Model of Vaso-occlusion in Sickle Cell Disease" <i>Translational Research</i> , Vol. vol. 249, 30 November 2022 (2022-11-30), pp. 1-12	1-44

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/097754

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
 - a. ☒ forming part of the international application as filed.
 - b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)),
☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/097754

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **30, 32-37, 39-44**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 30, 32-37 and 39-44 relate to a method for treating a disease, which falls within methods for treatment of diseases as defined in PCT Rule 39.1(iv). However, a search is still performed on the basis of the pharmaceutical use thereof.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2024/097754

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)
WO	2023103789	A1	15 June 2023	None		
CN	104661676	A	27 May 2015	ES	2894944 T3	16 February 2022
				JP	2018162307 A	18 October 2018
				JP	6815355 B2	20 January 2021
				NZ	727063 A	29 October 2021
				IL	234991 A0	31 December 2014
				IL	234991 B	30 June 2020
				NZ	629675 A	24 February 2017
				US	2022242972 A1	04 August 2022
				IN	~~804~~ 2014A	01 May 2015
				PT	2833907 T	29 May 2018
				PL	3366307 T3	07 March 2022
				WO	2013180834 A2	05 December 2013
				WO	2013180834 A3	03 April 2014
				DK	3366307 T3	01 November 2021
				RS	57266 B1	31 August 2018
				RU	2014144621 A	27 May 2016
				RU	2655299 C2	24 May 2018
				AU	2018200721 A1	22 February 2018
				AU	2018200721 B2	26 March 2020
				AU	2013267909 A1	27 November 2014
				AU	2013267909 B2	01 March 2018
				CA	3087933 A1	05 December 2013
				US	2019382505 A1	19 December 2019
				KR	20200097808 A	19 August 2020
				KR	102318623 B1	02 November 2021
				KR	20150003785 A	09 January 2015
				KR	102142508 B1	10 August 2020
				MX	2018008658 A	19 October 2021
				RU	2018114903 A	04 March 2019
				RU	2018114903 A3	12 August 2021
				JP	2021001199 A	07 January 2021
				ZA	201408100 B	25 May 2022
				SI	2833907 T1	31 July 2018
				MX	2014012045 A	15 May 2015
				MX	357540 B	13 July 2018
				CL	2014002694 A1	28 August 2015
				PL	2833907 T3	31 August 2018
				HRP	20180671 T1	13 July 2018
				DK	2833907 T3	28 May 2018
				TR	201806939 T4	21 June 2018
				EP	2833907 A2	11 February 2015
				EP	2833907 A4	16 March 2016
				EP	2833907 B1	28 February 2018
				ES	2670668 T3	31 May 2018
				HK	1206996 A1	22 January 2016
				US	2013273053 A1	17 October 2013
				CY	1120736 T1	11 December 2019
				JP	2015514117 A	18 May 2015
				JP	6366571 B2	01 August 2018

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2024/097754

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)	
				BR	112014024793	A2	27 August 2019
				AU	2020204163	A1	09 July 2020
				HUE	036930	T2	28 August 2018
				NO	2881536	T3	30 June 2018
				IL	274721	A	30 July 2020
				IL	274721	B	01 April 2022
				NZ	781091	A	29 April 2022
				LT	2833907	T	11 June 2018
				EP	3366307	A1	29 August 2018
				EP	3366307	B1	28 July 2021
				CA	2869326	A1	05 December 2013
				CA	2869326	C	21 September 2021
CN	109715209	A	03 May 2019	SG	10202010279	YA	27 November 2020
				JP	2022033732	A	02 March 2022
				JP	7350821	B2	26 September 2023
				TW	201805304	A	16 February 2018
				TWI	756248	B	01 March 2022
				MX	2023000482	A	13 February 2023
				IL	298690	A	01 January 2023
				IL	298690	B1	01 June 2023
				IL	298690	B2	01 October 2023
				US	2018140697	A1	24 May 2018
				US	10639369	B2	05 May 2020
				SA	519400950	B1	16 March 2022
				CA	3173979	A1	08 February 2018
				JOP	20220242	A1	30 January 2023
				CU	20190006	A7	04 September 2019
				CU	24568	B1	13 January 2022
				CR	20190105	A	14 May 2019
				US	2021275667	A1	09 September 2021
				US	11883493	B2	30 January 2024
				JOP	20220244	A1	30 January 2023
				TW	202334243	A	01 September 2023
				CA	3122348	A1	08 February 2018
				WO	2018026722	A1	08 February 2018
				WO	2018026722	A8	27 December 2018
				GEP	20247593	B	12 February 2024
				AU	2020250188	A1	05 November 2020
				AU	2020250188	B2	09 March 2023
				SG	10202010277	SA	27 November 2020
				IL	298689	A	01 January 2023
				IL	298689	B1	01 June 2023
				IL	298689	B2	01 October 2023
				NZ	751019	A	29 October 2021
				EP	3490603	A1	05 June 2019
				EP	3490603	A4	04 November 2020
				AU	2020204551	A1	30 July 2020
				AU	2020204551	B2	15 September 2022
				CL	2019000230	A1	12 July 2019
				JP	2022033733	A	02 March 2022

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2024/097754

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)	
				JP	7350822	B2	26 September 2023
				UY	37349	A	28 February 2018
				MX	2023000525	A	06 March 2023
				PE	20190389	A1	13 March 2019
				MA	45798	A	05 June 2019
				CO	2019001212	A2	19 February 2019
				JOP	20220241	A1	30 January 2023
				PH	12019500204	A1	20 January 2020
				BR	112019001247	A2	25 June 2019
				CA	3031980	A1	08 February 2018
				CA	3031980	C	06 December 2022
				KR	20220046002	A	13 April 2022
				KR	102553777	B1	11 July 2023
				MX	2019000965	A	29 August 2019
				JOP	20220243	A1	30 January 2023
				ECSP	19015192	A	29 March 2019
				AU	2022256090	A1	24 November 2022
				AU	2022256090	B2	01 August 2024
				JOP	20170154	A1	30 January 2019
				JOP	20170154	B1	28 March 2023
				JOP	20220245	A1	30 January 2023
				US	10745274	B1	18 August 2020
				US	2020270125	A1	27 August 2020
				JP	2019533982	A	28 November 2019
				JP	6971306	B2	24 November 2021
				KR	20190035796	A	03 April 2019
				KR	102382804	B1	11 April 2022
				KR	20220045078	A	12 April 2022
				KR	102624948	B1	17 January 2024
				SG	11201900606	VA	27 February 2019
				TW	202214690	A	16 April 2022
				TWI	820555	B	01 November 2023
				IL	264592	A	28 February 2019
				IL	264592	B1	01 June 2023
				IL	264592	B2	01 October 2023
				TW	202214689	A	16 April 2022
				AU	2017306069	A1	03 January 2019
				AU	2017306069	B2	03 September 2020
				US	2020317510	A1	08 October 2020
				US	11027015	B2	08 June 2021
WO	2023274340	A1	05 January 2023	TW	202317642	A	01 May 2023
				KR	20240038716	A	25 March 2024
				JP	2024524440	A	05 July 2024
				AU	2022303977	A1	15 February 2024
				EP	4363445	A1	08 May 2024
				CA	3225629	A1	05 January 2023
WO	2022228364	A1	03 November 2022	EP	4331603	A1	06 March 2024
				BR	112023020622	A2	05 December 2023
				TW	202305010	A	01 February 2023
				JP	2024518724	A	02 May 2024

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2024/097754

Patent document cited in search report				Publication date (day/month/year)		Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)		
						US	2024209114	A1	27 June 2024		
						CA	3216034	A1	03 November 2022		
						KR	20240000543	A	02 January 2024		
						AU	2022263683	A1	23 November 2023		

US	2015166676	A1	18 June 2015	US	2024076409	A1	07 March 2024				
				US	2017166659	A1	15 June 2017				
				US	2021054098	A1	25 February 2021				
				US	2020048366	A1	13 February 2020				

A. 主题的分类

A61K39/395(2006.01)i; A61P7/06(2006.01)i; C07K16/40(2006.01)i; A61K45/06(2006.01)i; C12N15/13(2006.01)i; C07K16/24(2006.01)i; C07K16/28(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC:A61K A61P C07K C12N

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNTEXT;WPABS;ENTEXT;USTEXT;JPTXT;KRTEXT;DWPI;VEN;CJFD;ISI web of Science;PUBMED;百度学术;百度;读秀;万方;CNKI;Genbank;EBI;ENA;中国专利生物序列检索;STN;抗体, 抗原结合蛋白, 多特异性抗体, 双特异性抗体, MBL相关丝氨酸蛋白酶, 胶原凝集素相关丝氨酸蛋白酶, MASP2, MASP, MBL, CDRs,重链, 轻链, antibody, bispecific antibody, BsAB, MBL-associated serine proteases,序列1-60

C. 相关文件

类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
PX	WO 2023103789 A1 (舒泰神(北京)生物制药股份有限公司) 2023年6月15日 (2023 - 06 - 15) 权利要求1-30, 说明书第20页第2段-第24页倒数第2段、第32、35-38页, 序列表	17-22、25-30、38-44
A	CN 104661676 A (奥默罗斯公司等) 2015年5月27日 (2015 - 05 - 27) 说明书第0372-0395、0448-0486段, 序列表	1-44
A	CN 109715209 A (奥默罗斯公司等) 2019年5月3日 (2019 - 05 - 03) 说明书第0700-0726段, 序列表	1-44
A	WO 2023274340 A1 (SUZHOU TRANSCENTA THERAPEUTICS CO.,LTD.) 2023年1月5日 (2023 - 01 - 05) 说明书第260-308段, 权利要求1-38, 序列表	1-44
A	WO 202228364 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2022年11月3日 (2022 - 11 - 03) 说明书第21页第24行-第30页第7行, 序列表	1-44

☒ 其余文件在C栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:
“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件
“D” 申请人在国际申请中引证的文件
“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利
“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)
“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件
“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件
“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性
“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性
“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2024年9月6日

国际检索报告邮寄日期

2024年9月20日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

授权官员

朱晓乐

电话号码 (+86) 010-53962114

PCT/ISA/210 表(第2页) (2022年7月)

C. 相关文件		
类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	US 2015166676 A1 (OMEROS CORPORATION等) 2015年6月18日 (2015 - 06 - 18) 说明书第0254-0302、0569-0667段，序列表	1-44
A	BELCHER,J.D.等. "MASP-2 and MASP-3 inhibitors block complement activation, inflammation, and microvascular stasis in a murine model of vaso-occlusion in sickle cell disease" Translational Research, 第249卷, 2022年11月30日 (2022 - 11 - 30), 第1-12页	1-44

第I栏 核苷酸和/或氨基酸序列(续第1页第1.c项)

1. 关于国际申请中所公开的任何核苷酸和/或氨基酸序列,国际检索是基于下列序列表进行的:
- a. ☒ 作为国际申请的一部分提交的:
 - b. ☐ 为国际检索的目的在国际申请日之后提交 (细则13之三.1(a)) ,
☐ 附有说明序列表不超出所提交国际申请公开范围的声明。
2. ☐ 本报告是在没有收到符合WIPO ST.26标准的序列表的情况下,考虑了国际申请中披露的任何核苷酸和/或氨基酸序列,在可进行有意义检索的范围内做出的。
3. 补充意见:

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1.

☒

权利要求： 30、32-37、39-44

因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

权利要求30、32-37、39-44涉及治疗疾病的方法，属于PCT细则39.1（iv）规定的疾病的治疗方法，但仍然基于其制药用途进行了检索。
2.

☐

权利要求：

因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：
3.

☐

权利要求：

因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2024/097754

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2023103789	A1	2023年6月15日	无			
CN	104661676	A	2015年5月27日	ES	2894944	T3	2022年2月16日
				JP	2018162307	A	2018年10月18日
				JP	6815355	B2	2021年1月20日
				NZ	727063	A	2021年10月29日
				IL	234991	A0	2014年12月31日
				IL	234991	B	2020年6月30日
				NZ	629675	A	2017年2月24日
				US	2022242972	A1	2022年8月4日
				IN	2324 KON 201 4A		2015年5月1日
				PT	2833907	T	2018年5月29日
				PL	3366307	T3	2022年3月7日
				WO	2013180834	A2	2013年12月5日
				WO	2013180834	A3	2014年4月3日
				DK	3366307	T3	2021年11月1日
				RS	57266	B1	2018年8月31日
				RU	2014144621	A	2016年5月27日
				RU	2655299	C2	2018年5月24日
				AU	2018200721	A1	2018年2月22日
				AU	2018200721	B2	2020年3月26日
				AU	2013267909	A1	2014年11月27日
				AU	2013267909	B2	2018年3月1日
				CA	3087933	A1	2013年12月5日
				US	2019382505	A1	2019年12月19日
				KR	20200097808	A	2020年8月19日
				KR	102318623	B1	2021年11月2日
				KR	20150003785	A	2015年1月9日
				KR	102142508	B1	2020年8月10日
				MX	2018008658	A	2021年10月19日
				RU	2018114903	A	2019年3月4日
				RU	2018114903	A3	2021年8月12日
				JP	2021001199	A	2021年1月7日
				ZA	201408100	B	2022年5月25日
				SI	2833907	T1	2018年7月31日
				MX	2014012045	A	2015年5月15日
				MX	357540	B	2018年7月13日
				CL	2014002694	A1	2015年8月28日
				PL	2833907	T3	2018年8月31日
				HRP	20180671	T1	2018年7月13日
				DK	2833907	T3	2018年5月28日
				TR	201806939	T4	2018年6月21日
				EP	2833907	A2	2015年2月11日
				EP	2833907	A4	2016年3月16日
				EP	2833907	B1	2018年2月28日
				ES	2670668	T3	2018年5月31日
				HK	1206996	A1	2016年1月22日
				US	2013273053	A1	2013年10月17日
				CY	1120736	T1	2019年12月11日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2024/097754

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
				JP	2015514117	A	2015年5月18日
				JP	6366571	B2	2018年8月1日
				BR	112014024793	A2	2019年8月27日
				AU	2020204163	A1	2020年7月9日
				HUE	036930	T2	2018年8月28日
				NO	2881536	T3	2018年6月30日
				IL	274721	A	2020年7月30日
				IL	274721	B	2022年4月1日
				NZ	781091	A	2022年4月29日
				LT	2833907	T	2018年6月11日
				EP	3366307	A1	2018年8月29日
				EP	3366307	B1	2021年7月28日
				CA	2869326	A1	2013年12月5日
				CA	2869326	C	2021年9月21日
CN	109715209	A	2019年5月3日	SG	10202010279	YA	2020年11月27日
				JP	2022033732	A	2022年3月2日
				JP	7350821	B2	2023年9月26日
				TW	201805304	A	2018年2月16日
				TWI	756248	B	2022年3月1日
				MX	2023000482	A	2023年2月13日
				IL	298690	A	2023年1月1日
				IL	298690	B1	2023年6月1日
				IL	298690	B2	2023年10月1日
				US	2018140697	A1	2018年5月24日
				US	10639369	B2	2020年5月5日
				SA	519400950	B1	2022年3月16日
				CA	3173979	A1	2018年2月8日
				JOP	20220242	A1	2023年1月30日
				CU	20190006	A7	2019年9月4日
				CU	24568	B1	2022年1月13日
				CR	20190105	A	2019年5月14日
				US	2021275667	A1	2021年9月9日
				US	11883493	B2	2024年1月30日
				JOP	20220244	A1	2023年1月30日
				TW	202334243	A	2023年9月1日
				CA	3122348	A1	2018年2月8日
				WO	2018026722	A1	2018年2月8日
				WO	2018026722	A8	2018年12月27日
				GEP	20247593	B	2024年2月12日
				AU	2020250188	A1	2020年11月5日
				AU	2020250188	B2	2023年3月9日
				SG	10202010277	SA	2020年11月27日
				IL	298689	A	2023年1月1日
				IL	298689	B1	2023年6月1日
				IL	298689	B2	2023年10月1日
				NZ	751019	A	2021年10月29日
				EP	3490603	A1	2019年6月5日
				EP	3490603	A4	2020年11月4日
				AU	2020204551	A1	2020年7月30日
				AU	2020204551	B2	2022年9月15日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2024/097754

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		CL 2019000230 A1	2019年7月12日
		JP 2022033733 A	2022年3月2日
		JP 7350822 B2	2023年9月26日
		UY 37349 A	2018年2月28日
		MX 2023000525 A	2023年3月6日
		PE 20190389 A1	2019年3月13日
		MA 45798 A	2019年6月5日
		CO 2019001212 A2	2019年2月19日
		JOP 20220241 A1	2023年1月30日
		PH 12019500204 A1	2020年1月20日
		BR 112019001247 A2	2019年6月25日
		CA 3031980 A1	2018年2月8日
		CA 3031980 C	2022年12月6日
		KR 20220046002 A	2022年4月13日
		KR 102553777 B1	2023年7月11日
		MX 2019000965 A	2019年8月29日
		JOP 20220243 A1	2023年1月30日
		ECSP 19015192 A	2019年3月29日
		AU 2022256090 A1	2022年11月24日
		AU 2022256090 B2	2024年8月1日
		JOP 20170154 A1	2019年1月30日
		JOP 20170154 B1	2023年3月28日
		JOP 20220245 A1	2023年1月30日
		US 10745274 B1	2020年8月18日
		US 2020270125 A1	2020年8月27日
		JP 2019533982 A	2019年11月28日
		JP 6971306 B2	2021年11月24日
		KR 20190035796 A	2019年4月3日
		KR 102382804 B1	2022年4月11日
		KR 20220045078 A	2022年4月12日
		KR 102624948 B1	2024年1月17日
		SG 11201900606 VA	2019年2月27日
		TW 202214690 A	2022年4月16日
		TWI 820555 B	2023年11月1日
		IL 264592 A	2019年2月28日
		IL 264592 B1	2023年6月1日
		IL 264592 B2	2023年10月1日
		TW 202214689 A	2022年4月16日
		AU 2017306069 A1	2019年1月3日
		AU 2017306069 B2	2020年9月3日
		US 2020317510 A1	2020年10月8日
		US 11027015 B2	2021年6月8日
WO 2023274340 A1	2023年1月5日	TW 202317642 A	2023年5月1日
		KR 20240038716 A	2024年3月25日
		JP 2024524440 A	2024年7月5日
		AU 2022303977 A1	2024年2月15日
		EP 4363445 A1	2024年5月8日
		CA 3225629 A1	2023年1月5日
WO 202228364 A1	2022年11月3日	EP 4331603 A1	2024年3月6日
		BR 112023020622 A2	2023年12月5日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2024/097754

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
				TW	202305010	A	2023年2月1日
				JP	2024518724	A	2024年5月2日
				US	2024209114	A1	2024年6月27日
				CA	3216034	A1	2022年11月3日
				KR	20240000543	A	2024年1月2日
				AU	2022263683	A1	2023年11月23日
US	2015166676	A1	2015年6月18日	US	2024076409	A1	2024年3月7日
				US	2017166659	A1	2017年6月15日
				US	2021054098	A1	2021年2月25日
				US	2020048366	A1	2020年2月13日