

抗 MASP-2 抗体及其用途

技术领域

本申请涉及生物医药领域，具体的涉及一种抗 MASP-2 抗体及其用途。

背景技术

免疫球蛋白 A 肾病 (IgAN) (也称为 Berger 病) 是一种系膜增生性肾小球肾炎 (GN)，其特征是 IgA 在肾系膜内弥漫性沉积。目前对 IgA 肾病的治疗，KIDGO 指南推荐使用 ACEi/ARB 降低尿蛋白，改善肾脏功能，同时，免疫荧光研究显示肾小球局部补体 C3 活化与预后不良有关，这暗示 IgA 肾病和补体系统活化有关，补体系统包含三条通路：1) 经典途径 (CP classical pathway)；2) 旁路途径 (AP alternative pathway)；3) 凝集素途径 (LP lectin pathway)。以前医学界普遍认为这个疾病预后好，不会对健康造成损害，但随着时间推移，对 IgA 肾病的深入了解，医生们发现，并不是所有 IgA 肾病患者预后都那么好，有相当一部分 IgA 肾病患者在发病后 10-20 年发展成尿毒症。如果不控制好进展速度快的 IgA 肾病，会给家庭和社会带来巨大的负担。但目前治疗 IgA 肾病的“武器”比较少，RAS 阻断剂 (沙坦和普利类)、激素虽然能控制 IgA 肾病患者的病情，但有相当一部分患者对这些药物的应答不佳。补体异常活化导致肾脏损伤是目前基础研究很重要的方向，而部分 IgA 肾病加重就是由于补体异常活化所致。

MASP-2 是补体系统 (complement system) 中凝集素信号通路的效应酶 (effector enzyme)，是阻止补体异常活化的理想靶点之一。

因此，亟需开发对 MASP-2 亲和力高、特异性强的新型抗 MASP-2 抗体。

发明内容

本申请提供了一种分离的抗原结合蛋白，其具有下述性质中的一种或多种：1) 在 Octet 检测中，以约 2E-09M 或以下的 KD 值与人 MASP-2 蛋白特异性结合；2) 在 Octet 检测中，以约 2E-09M 或以下的 KD 值与猴 MASP-2 蛋白特异性结合；以及 3) 能够特异性阻断人补体系统凝集素通路而不影响补体经典路径和旁路途径。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白包含 HCDR3，所述 HCDR3 包含 SEQ ID NO: 19 所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白包含 HCDR2，所述 HCDR2 包含 SEQ ID NO: 17 所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白包含 HCDR1，所述 HCDR1 包含 SEQ ID NO: 15 所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白包含 SEQ ID NO: 67 所示的重链可变区 VH 的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白包含 SEQ ID NO: 13 和 SEQ ID NO: 26 所示的重链可变区 VH 的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白包括重链可变区 VH，所述 VH 包含所述 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，所述 HCDR3 包含 SEQ ID NO: 19 所示的氨基酸序列；所述 HCDR2 包含 SEQ ID NO: 17 所示的氨基酸序列；以及所述 HCDR1 包含 SEQ ID NO: 15 所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白包含 H-FR1，所述 H-FR1 的 C 末端与所述 HCDR1 的 N 末端直接或间接地相连，且所述 H-FR1 包含 SEQ ID NO: 62 所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述 H-FR1 包含 SEQ ID NO: 14 和 SEQ ID NO: 27 中任一项所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白包含 H-FR2，所述 H-FR2 位于所述 HCDR1 与所述 HCDR2 之间，且所述 H-FR2 包含 SEQ ID NO: 63 所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述 H-FR2 包含 SEQ ID NO: 16 和 SEQ ID NO: 28 中任一项所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白包含 H-FR3，所述 H-FR3 位于所述 HCDR2 与所述 HCDR3 之间，且所述 H-FR3 包含 SEQ ID NO: 64 所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述 H-FR3 包含 SEQ ID NO: 18 和 SEQ ID NO: 29 中任一项所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白包含 H-FR4，所述 H-FR4 的 N 末端与所述 HCDR3 的 C 末端直接或间接地相连，且所述 H-FR4 包含 SEQ ID NO: 65 所示的氨基酸序

列。

在某些实施方式中，所述 H-FR4 包含 SEQ ID NO: 20 和 SEQ ID NO: 30 中任一项所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白包含 H-FR1，H-FR2，H-FR3 和 H-FR4，所述 H-FR1 包含 SEQ ID NO: 62 所示的氨基酸序列；所述 H-FR2 包含 SEQ ID NO: 63 所示的氨基酸序列；所述 H-FR3 包含 SEQ ID NO: 64 所示的氨基酸序列；以及所述 H-FR4 包含 SEQ ID NO: 65 所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述 H-FR1 包含 SEQ ID NO: 14 和 SEQ ID NO: 27 中任一项所示的氨基酸序列；所述 H-FR2 包含 SEQ ID NO: 16 和 SEQ ID NO: 28 中任一项所示的氨基酸序列；所述 H-FR3 包含 SEQ ID NO: 18 和 SEQ ID NO: 29 中任一项所示的氨基酸序列；以及所述 H-FR4 包含 SEQ ID NO: 20 和 SEQ ID NO: 30 中任一项所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白中所述 H-FR1、H-FR2、H-FR3 和 H-FR4 包含选自下述任意一组的氨基酸序列：

a) H-FR1: SEQ ID NO: 14, H-FR2: SEQ ID NO: 16, H-FR3: SEQ ID NO: 18 和 H-FR4: SEQ ID NO: 20;

b) H-FR1: SEQ ID NO: 27, H-FR2: SEQ ID NO: 28, H-FR3: SEQ ID NO: 29 和 H-FR4: SEQ ID NO: 30。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白包含重链可变区 VH，所述 VH 包含 SEQ ID NO: 67 所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白包含重链可变区 VH，所述 VH 包含 SEQ ID NO: 13 和 SEQ ID NO: 26 中任一项所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白包含 LCDR3，所述 LCDR3 包含 SEQ ID NO: 11 所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白包含 LCDR2，所述 LCDR2 包含 SEQ ID NO: 9 所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白包含 LCDR1，所述 LCDR1 包含 SEQ ID NO: 7 所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白包含 SEQ ID NO: 66 所示的轻链可变区 VL 的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白包含 SEQ ID NO: 5 和 21 中任一项所示的轻链可变区 VL 的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白包含轻链可变区 VL，所述 VL 包含所述 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3，所述 LCDR3 包含 SEQ ID NO: 11 所示的氨基酸序列；所述 LCDR2 包含 SEQ ID NO: 9 所示的氨基酸序列；以及所述 LCDR1 包含 SEQ ID NO: 7 所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白包含 L-FR1，所述 L-FR1 的 C 末端与所述 LCDR1 的 N 末端直接或间接地相连，且所述 L-FR1 包含 SEQ ID NO: 58 所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述 L-FR1 包含 SEQ ID NO: 6 和 SEQ ID NO: 22 中任一项所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白包含 L-FR2，所述 L-FR2 位于所述 LCDR1 与所述 LCDR2 之间，且所述 L-FR2 包含 SEQ ID NO: 59 所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述 L-FR2 包含 SEQ ID NO: 8 和 SEQ ID NO: 23 中任一项所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白包含 L-FR3，所述 L-FR3 位于所述 LCDR2 与所述 LCDR3 之间，且所述 L-FR3 包含 SEQ ID NO: 60 所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述 L-FR3 包含 SEQ ID NO: 10 和 SEQ ID NO: 24 中任一项所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白包含 L-FR4，所述 L-FR4 的 N 末端与所述 LCDR3 的 C 末端直接或间接地相连，且所述 L-FR4 包含 SEQ ID NO: 61 所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白中所述 L-FR4 包含 SEQ ID NO: 12 和 SEQ ID NO: 25 中任一项所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白包含 L-FR1，L-FR2，L-FR3 和 L-FR4，所述 L-FR1 包含 SEQ ID NO: 58 所示的氨基酸序列；所述 L-FR2 包含 SEQ ID NO: 59 所示的氨基酸序列；所述 L-FR3 包含 SEQ ID NO: 60 所示的氨基酸序列；以及所述 L-FR4 包含 SEQ ID NO: 61 所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述 L-FR1 包含 SEQ ID NO: 6 和 SEQ ID NO: 22 中任一项所示的氨基酸序列；所述 L-FR2 包含 SEQ ID NO: 8 和 SEQ ID NO: 23 中任一项所示的氨基酸序列；所述 L-FR3 包含 SEQ ID NO: 10 和 SEQ ID NO: 24 中任一项所示的氨基酸序列；以及所述 L-

FR4 包含 SEQ ID NO: 12 和 SEQ ID NO: 25 中任一项所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白中所述 L-FR1、L-FR2、L-FR3 和 L-FR4 包含选自下述任意一组的氨基酸序列：

a) L-FR1: SEQ ID NO: 6, L-FR2: SEQ ID NO: 8, L-FR3: SEQ ID NO: 10 和 L-FR4: SEQ ID NO: 12;

b) L-FR1: SEQ ID NO: 22, L-FR2: SEQ ID NO: 23, L-FR3: SEQ ID NO: 24 和 L-FR4: SEQ ID NO: 25。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白中所述 VL 包含 SEQ ID NO: 66 所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述 VL 包含 SEQ ID NO: 5 和 SEQ ID NO: 21 中任一项所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白中所述 VH 和 VL 包含选自下述任意一组的氨基酸序列：

a) VH: SEQ ID NO: 13 和 VL: SEQ ID NO: 5;

b) VH: SEQ ID NO: 26 和 VL: SEQ ID NO: 21。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白包含 HCDR3，所述 HCDR3 包含 SEQ ID NO: 45 所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白包含 HCDR2，所述 HCDR2 包含 SEQ ID NO: 43 所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白包含 HCDR1，所述 HCDR1 包含 SEQ ID NO: 41 所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白包含 SEQ ID NO: 77 所示的重链可变区 VH 的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白包含 SEQ ID NO: 39 和 SEQ ID NO: 52 中任一项所示的重链可变区 VH 的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白包括重链可变区 VH，所述 VH 包含所述 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，所述 HCDR3 包含 SEQ ID NO: 45 所示的氨基酸序列；所述 HCDR2 包含 SEQ ID NO: 43 所示的氨基酸序列；以及所述 HCDR1 包含 SEQ ID NO: 41 所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白包含 H-FR1，所述 H-FR1 的 C 末端与所述 HCDR1 的 N 末端直接或间接地相连，且所述 H-FR1 包含 SEQ ID NO: 72 所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白中所述 H-FR1 包含 SEQ ID NO: 40 和 SEQ ID NO: 53 中任一项所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白包含 H-FR2，所述 H-FR2 位于所述 HCDR1 与所述 HCDR2 之间，且所述 H-FR2 包含 SEQ ID NO: 73 所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白中所述 H-FR2 包含 SEQ ID NO: 42 和 SEQ ID NO: 54 中任一项所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白包含 H-FR3，所述 H-FR3 位于所述 HCDR2 与所述 HCDR3 之间，且所述 H-FR3 包含 SEQ ID NO: 74 所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白中所述 H-FR3 包含 SEQ ID NO: 44 和 SEQ ID NO: 55 中任一项所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白包含 H-FR4，所述 H-FR4 的 N 末端与所述 HCDR3 的 C 末端直接或间接地相连，且所述 H-FR4 包含 SEQ ID NO: 75 所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白包含 H-FR4，所述 H-FR4 的 N 末端与所述 HCDR3 的 C 末端直接或间接地相连，且所述 H-FR4 包含 SEQ ID NO: 46 和 SEQ ID NO: 30 中任一项所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白包含 H-FR1，H-FR2，H-FR3 和 H-FR4，所述 H-FR1 包含 SEQ ID NO: 72 所示的氨基酸序列；所述 H-FR2 包含 SEQ ID NO: 73 所示的氨基酸序列；所述 H-FR3 包含 SEQ ID NO: 74 所示的氨基酸序列；以及所述 H-FR4 包含 SEQ ID NO: 75 所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白中所述 H-FR1 包含 SEQ ID NO: 40 和 SEQ ID NO: 53 中任一项所示的氨基酸序列；所述 H-FR2 包含 SEQ ID NO: 42 和 SEQ ID NO: 54 中任一项所示的氨基酸序列；所述 H-FR3 包含 SEQ ID NO: 44 和 SEQ ID NO: 55 中任一项所示的氨基酸序列；以及所述 H-FR4 包含 SEQ ID NO: 46 和 SEQ ID NO: 30 中任一项所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白中所述 H-FR1、H-FR2、H-FR3 和 H-FR4

包含选自下述任意一组的氨基酸序列：

a) H-FR1: SEQ ID NO: 40, H-FR2: SEQ ID NO: 42, H-FR3: SEQ ID NO: 44 和 H-FR4: SEQ ID NO: 46;

b) H-FR1: SEQ ID NO: 53, H-FR2: SEQ ID NO: 54, H-FR3: SEQ ID NO: 55 和 H-FR4: SEQ ID NO: 30。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白包含重链可变区 VH，所述 VH 包含 SEQ ID NO: 77 所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白中所述 VH 包含 SEQ ID NO: 39 和 SEQ ID NO: 52 中任一项所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白包含 LCDR3，所述 LCDR3 包含 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白包含 LCDR2，所述 LCDR2 包含 SEQ ID NO: 35 所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白包含 LCDR1，所述 LCDR1 包含 SEQ ID NO: 33 所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白包含 SEQ ID NO: 76 所示的轻链可变区 VL 的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白包含 SEQ ID NO: 31 和 SEQ ID NO: 47 中任一项所示的轻链可变区 VL 的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白包含轻链可变区 VL，所述 VL 包含所述 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3，所述 LCDR3 包含 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列；所述 LCDR2 包含 SEQ ID NO: 35 所示的氨基酸序列；以及所述 LCDR1 包含 SEQ ID NO: 33 所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白包含 L-FR1，所述 L-FR1 的 C 末端与所述 LCDR1 的 N 末端直接或间接地相连，且所述 L-FR1 包含 SEQ ID NO: 68 所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白中所述 L-FR1 包含 SEQ ID NO: 32 和 SEQ ID NO: 48 中任一项所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白包含 L-FR2，所述 L-FR2 位于所述 LCDR1 与所述 LCDR2 之间，且所述 L-FR2 包含 SEQ ID NO: 69 所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白中所述 L-FR2 包含 SEQ ID NO: 34 和 SEQ ID NO: 49 中任一项所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白包含 L-FR3，所述 L-FR3 位于所述 LCDR2 与所述 LCDR3 之间，且所述 L-FR3 包含 SEQ ID NO: 70 所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白中所述 L-FR3 包含 SEQ ID NO: 36 和 SEQ ID NO: 50 中任一项所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白包含 L-FR4，所述 L-FR4 的 N 末端与所述 LCDR3 的 C 末端直接或间接地相连，且所述 L-FR4 包含 SEQ ID NO: 71 所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白中所述 L-FR4 包含 SEQ ID NO: 38 和 SEQ ID NO: 51 中任一项所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白包含 L-FR1，L-FR2，L-FR3 和 L-FR4，所述 L-FR1 包含 SEQ ID NO: 68 所示的氨基酸序列；所述 L-FR2 包含 SEQ ID NO: 69 所示的氨基酸序列；所述 L-FR3 包含 SEQ ID NO: 70 所示的氨基酸序列；以及所述 L-FR4 包含 SEQ ID NO: 71 所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白中所述 L-FR1 包含 SEQ ID NO: 32 和 SEQ ID NO: 48 中任一项所示的氨基酸序列；所述 L-FR2 包含 SEQ ID NO: 34 和 SEQ ID NO: 49 中任一项所示的氨基酸序列；所述 L-FR3 包含 SEQ ID NO: 36 和 SEQ ID NO: 50 中任一项所示的氨基酸序列；以及所述 L-FR4 包含 SEQ ID NO: 38 和 SEQ ID NO: 51 中任一项所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白中所述 L-FR1、L-FR2、L-FR3 和 L-FR4 包含选自下述任意一组的氨基酸序列：

a) L-FR1: SEQ ID NO: 32, L-FR2: SEQ ID NO: 34, L-FR3: SEQ ID NO: 36 和 L-FR4: SEQ ID NO: 38;

b) L-FR1: SEQ ID NO: 48, L-FR2: SEQ ID NO: 49, L-FR3: SEQ ID NO: 50 和 L-FR4: SEQ ID NO: 51。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白包括 VL，所述 VL 包含 SEQ ID NO: 76 所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白中所述 VL 包含 SEQ ID NO: 31 和 47 中任一项所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白包括 VH 和 VL，所述 VH 和 VL 包含选自下述任意一组的氨基酸序列：

- a) VH: SEQ ID NO: 39 和 VL: SEQ ID NO: 31;
- b) VH: SEQ ID NO: 52 和 VL: SEQ ID NO: 47。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白包含重链恒定区，且所述重链恒定区包括源自 IgG 的恒定区或源自 IgY 的恒定区。

在某些实施方式中，所述分离的抗体结合蛋白中所述重链恒定区包括源自 IgG 的恒定区。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白中所述重链恒定区包括源自 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 的恒定区。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白中所述重链恒定区包含 SEQ ID NO: 56 所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白包含轻链恒定区，且所述轻链恒定区包括源自 Igκ 的恒定区或源自 Igλ 的恒定区。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白中所述轻链恒定区包括源自人 Igκ 的恒定区。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白中所述轻链恒定区包含 SEQ ID NO: 57 所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白包括抗体或其抗原结合片段。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白中所述抗原结合片段选自下组：Fab，Fab'，F(ab)2，Fv 片段，F(ab')2，scFv，di-scFv，VHH 和/或 dAb。

在某些实施方式中，所述分离的抗原结合蛋白中所述抗体选自下组：单克隆抗体、单链抗体、嵌合抗体、人源化抗体和全人源抗体。

另一方面，本申请提供了一种或多种多肽，其包含所述分离的抗原结合蛋白。

另一方面，本申请提供了一种或多种免疫缀合物，其包含所述分离的抗原结合蛋白或所述的多肽。

另一方面，本申请提供了一种或多种分离的核酸分子，其编码所述分离的抗原结合蛋白，或者所述的多肽。

另一方面，本申请提供了一种或多种载体，其包含所述分离的核酸分子。

另一方面，本申请提供了一种或多种细胞，其包含所述分离的抗原结合蛋白，所述的多

肽，所述的免疫缀合物，所述分离的核酸分子和/或所述的载体。

另一方面，本申请提供了一种制备所述分离的抗原结合蛋白或所述的多肽的方法，所述方法包括再使得所述分离的抗原结合蛋白或所述的多肽表达的条件下，培养所述的细胞。

另一方面，本申请提供了一种或多种药物组合物，其包含所述分离的抗原结合蛋白，所述的多肽，所述的免疫缀合物，所述分离的核酸分子，所述的载体，所述的细胞，和/或药理学上可接受的佐剂和/或赋形剂。

另一方面，本申请提供了一种用于检测或测定 **MASP-2** 的方法，所述方法包括使用所述分离的抗原结合蛋白或所述的多肽。

另一方面，本申请提供了一种 **MASP-2** 的检测试剂盒，其包含所述分离的抗原结合蛋白或所述的多肽。

另一方面，本申请提供了一种分离的抗原结合蛋白或所述的多肽在制备试剂盒中的用途，所述试剂盒用于检测 **MASP-2** 的存在和/或含量。

另一方面，本申请提供了一种所述分离的抗原结合蛋白，所述的多肽，所述的免疫缀合物，所述分离的核酸分子，所述的载体，所述的细胞和/或所述药物组合物在制备预防和/或治疗疾病或病症的药物中的用途。

另一方面，本申请提供了所述分离的抗原结合蛋白，所述的多肽，所述的免疫缀合物，所述分离的核酸分子，所述的载体，所述的细胞和/或所述药物组合物，其用于预防、缓解和/或治疗疾病或病症。

另一方面，本申请提供了一种预防和/或治疗疾病或病症的方法，其包括向有需要的受试者施用有效量的所述分离的抗原结合蛋白，所述的多肽，所述的免疫缀合物，所述分离的核酸分子，所述的载体，和/或所述的细胞。

本领域技术人员能够从下文的详细描述中容易地洞察到本申请的其它方面和优势。下文的详细描述中仅显示和描述了本申请的示例性实施方式。如本领域技术人员将认识到的，本申请的内容使得本领域技术人员能够对所公开的具体实施方式进行修改而不脱离本申请所涉及发明的精神和范围。相应地，本申请的附图和说明书中的描述仅仅是示例性的，而非为限制性的。

附图说明

本申请所涉及的发明的具体特征如所附权利要求书所显示。通过参考下文中详细描述

示例性实施方式和附图能够更好地理解本申请所涉及发明的特点和优势。对附图简要说明如下：

图 1 显示的是本申请所述示例性的抗 MASP-2 抗体 50A6 与人 MASP-2 的结合。

图 2 显示的是本申请所述示例性的抗 MASP-2 抗体 47A1 与人 MASP-2 的结合。

图 3A 显示的是本申请所述示例性的抗 MASP-2 抗体 50A6 与食蟹猴 MASP-2 的结合。

图 3B 显示的是本申请所述示例性的抗 MASP-2 抗体 50A6 与鼠 MASP-2 的结合。

图 4A 显示的是本申请所述示例性的抗 MASP-2 抗体 47A1 与食蟹猴 MASP-2 的结合。

图 4B 显示的是本申请所述示例性的抗 MASP-2 抗体 47A1 与鼠 MASP-2 的结合。

图 5 显示的是本申请所述示例性的抗 MASP-2 抗体阻断补体系统凝集素通路的结果。

图 6 显示的是本申请所述示例性的人源化抗 MASP-2 抗体阻断补体系统凝集素通路的结果。

图 7 显示的是本申请所述示例性的抗 MASP-2 抗体在人源化 FcRn 小鼠模型中药代动力学 (PK) 的结果。

具体实施方式

以下由特定的具体实施例说明本申请发明的实施方式，熟悉此技术的人士可由本说明书所公开的内容容易地了解本申请发明的其他优点及效果。

术语定义

在本申请中，术语“分离的”通常指从天然状态下经人工手段获得的。如果自然界中出现某一种“分离”的物质或成分，那么可能是其所处的天然环境发生了改变，或从天然环境下分离出该物质，或二者情况均有发生。例如，某一活体动物体内天然存在某种未被分离的多聚核苷酸或多肽，而从这种天然状态下分离出来的高纯度的相同的多聚核苷酸或多肽即称之为分离的。术语“分离的”不排除混有人工或合成的物质，也不排除存在不影响物质活性的其它不纯物质。

在本申请中，术语“抗原结合蛋白”通常是指一种能够特异性识别和/或中和特定抗原的多肽分子。例如，在本申请中，术语“抗原结合蛋白”可包括“抗体”或“抗原结合片段”。例如，所述抗体可包含通过二硫键相互连接的至少两条重 (H) 链和两条轻 (L) 链组成的免疫球蛋白，并且可包括任何包含其抗原结合部分的分子。术语“抗体”可包括单克隆抗体、抗体片段或抗

体衍生物,包括但不限于鼠源抗体、人抗体(全人源抗体)、人源化抗体、嵌合抗体、单链抗体(例如, scFv),以及与抗原结合的抗体片段(例如, Fab、Fab', VHH 和 (Fab)₂ 片段)。术语“抗体”还可包括抗体的所有重组体形式,例如在原核细胞中表达的抗体、未糖基化的抗体以及本文所述的任何与抗原结合的抗体片段及其衍生物。每条重链可由重链可变区(VH)和重链恒定区构成。每条轻链可由轻链可变区(VL)和轻链恒定区构成。VH 和 VL 区可进一步被区分为称为互补决定区(CDR)的高变区,它们散布在称为构架区(FR)的更保守的区域中。每个 VH 和 VL 可由三个 CDR 和四个 FR 区构成,它们从氨基端至羧基端可按以下顺序排列: FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3 和 FR4。重链和轻链的可变区含有与抗原(例如,人 MASP-2)相互作用的结合结构域。抗体的恒定区可介导该免疫球蛋白与宿主组织或因子的结合,所述宿主组织或因子包括免疫系统的多种细胞(例如,效应细胞)和经典补体系统的第一成分(C1q)。所述 CDRs 的确切边界已根据不同系统不同地限定。由 Kabat(Kabat 等人, Sequences of Proteins of Immunological Interest(National Institutes of Health, Bethesda, Md.(1987)和(1991))描述的系统,不仅提供了可应用于抗原结合片段的任何可变区的明确残基编号系统,还提供了限定 CDRs 的精确残基边界。这些 CDRs 可以被称为 Kabat CDRs。Chothia 和同事(Chothia 和 Lesk, J.Mol.Biol.196: 901-917(1987)以及 Chothia 等人, Nature 342: 877-883(1989))发现尽管在氨基酸序列水平上具有大的多样性,但是 Kabat CDRs 内的某些亚部分采取几乎相同的肽主链构象。这些亚部分命名为 L1、L2 和 L3 或 H1、H2 和 H3,其中“L”和“H”分别指轻链和重链区域。这些区域可以被称为 Chothia CDRs,所述 Chothia CDRs 具有与 Kabat CDRs 重叠的边界。与 Kabat CDRs 重叠的限定 CDRs 的其他边界已由 Padlan(FASEB J.9: 133-139(1995))和 MacCallum(J Mol Biol 262(5): 732-45(1996))描述。另外,其他的 CDR 边界定义可能不严格地遵循上述系统之一,但仍将与 Kabat CDRs 重叠,尽管按照特定残基或残基组或甚至整个 CDRs 并不显著影响抗原结合的预测或实验发现,它们可以缩短或加长。在本申请中,所述 CDR 可通过使用的是 Chothia 编号系统定义。

在本申请中,术语“抗原结合片段”通常是指抗体中发挥特异性结合抗原功能的一个或多个片段。抗体的抗原结合功能可通过抗体的全长片段来实现。抗体的抗原结合功能也可通过以下来实现:包括 Fv、ScFv、dsFv、Fab、Fab'或 F(ab')₂ 的片段的重链,或者,包括 Fv、scFv、dsFv、Fab、Fab'或 F(ab')₂ 的片段的轻链。(1) Fab 片段,通常为由 VL、VH、CL 和 CH 结构域组成的一价片段;(2) F(ab')₂ 片段,包含通过铰链区处的二硫键连接的两个 Fab 片段的二价片段;(3)由 VH 和 CH 结构域组成的 Fd 片段;(4)由抗体单臂的 VL 和 VH

结构域组成的 Fv 片段；(5) 由 VH 结构域组成的 dAb 片段 (Ward 等, (1989) *Nature* 341: 544-546)；(6) 分离的互补决定区 (CDR) 和 (7) 可任选地通过接头连接的两个或以上分离的 CDR 的组合。例如, 还可包括由 VL 和 VH 配对形成的一价单链分子 Fv (scFv) (参见 Bird 等 (1988) *Science* 242: 423-426; 以及 Huston 等 (1988) *Proc.Natl.Acad.Sci.* 85: 5879-5883)。例如, 还可包括缺失抗体轻链而只有重链可变区的一类抗体 VHH (例如, 可参见康晓圳等, *生物工程学报*, 2018, 34(12): 1974-1984)。所述“抗原结合部分”还可包括免疫球蛋白融合蛋白, 所述融合蛋白包含选自以下的结合结构域: (1) 与免疫球蛋白铰链区多肽融合的结合结构域多肽; (2) 与铰链区融合的免疫球蛋白重链 CH2 恒定区; 和 (3) 与 CH2 恒定区融合的免疫球蛋白重链 CH3 恒定区。

在本申请中, 术语“单克隆抗体”通常是指一群基本同源的抗体, 即包含该群的所有抗体除了可能的以微量存在的天然发生的突变之外是相同的。单克隆抗体是高度特异性的, 直接针对单个抗原性位点。例如, 所述单克隆抗体可以通过杂交瘤技术制备或者通过使用重组 DNA 方法在细菌、真核动物或植物细胞中产生。单克隆抗体也可以得自噬菌体抗体文库, 使用例如 Clackson et al., *Nature*, 352:624-628 (1991) 和 Marks et al., *Mol.Biol.*, 222:581-597 (1991) 所述的技术进行。

在本申请中, 术语“嵌合抗体”通常是指这样的抗体, 其中每个重链或轻链氨基酸序列的一部分与来自特定物种的抗体中相应氨基酸序列同源, 或者属于特定的类别, 而该链的其余区段则与另一物种中的相应序列同源。例如, 轻链和重链的可变区均来自一个动物物种 (如小鼠、大鼠等) 的抗体的可变区, 而恒定部分则与来自另一物种 (如人) 的抗体序列同源。例如, 为获得嵌合抗体, 可利用非人源的 B 细胞或杂交瘤细胞产生可变区, 而与其组合的恒定区则来自人。所述可变区具有易于制备的优点, 并且其特异性不受与其组合的恒定区的来源的影响。同时, 由于嵌合抗体的恒定区可来源于人类, 因此嵌合在注射时抗体引发免疫应答的可能性会低于使用恒定区为非人来源的抗体。

在本申请中, 术语“人源化抗体”通常是指一种嵌合抗体, 其含有较少的来自非人免疫球蛋白的序列, 从而降低异种抗体引入到人类中时的免疫原性, 同时保持抗体的完全抗原结合亲和力和特异性。例如, 可以使用 CDR 移植 (Jones et al., *Nature* 321:522 (1986)) 及其变体; 包括“重塑” (reshaping), (Verhoeven, et al., 1988 *Science* 239:1534-1536; Riechmann, et al., 1988 *Nature* 332:323-337; Tempest, et al., *Bio/Technol* 1991 9:266-271), “高度加成” (hyperchimerization), (Queen, et al., 1989 *Proc Natl Acad Sci USA* 86:10029-10033; Co, et al.,

1991 Proc Natl Acad Sci USA 88:2869-2873; Co, et al., 1992 J Immunol 148:1149-1154) 和“贴面”(veneering), (Mark, et al., "Derivation of therapeutically active humanized and veneered anti-CD18 antibodies." In: Metcalf B W, Dalton B J, eds. Cellular adhesion: molecular definition to therapeutic potential. New York: Plenum Press, 1994: 291-312)、表面重建(美国专利 US5639641)等技术手段, 对非人源的结合域进行人源化。如果其他区域, 例如铰链区和恒定区结构域也源自非人来源, 则这些区域也可以被人源化。

在本申请中, 术语“鼠源抗体”通常是指可变区框架和 CDR 区得自小鼠种系免疫球蛋白序列的抗体。此外, 如果抗体包含恒定区, 其也得自小鼠种系免疫球蛋白序列。本申请的鼠源抗体可以包含不由小鼠种系免疫球蛋白序列编码的氨基酸残基, 例如可以包括通过体外随机突变或点突变或通过体内体细胞突变而导入的突变。

在本申请中, 术语“种系(Germline)序列”通常是指未重排的免疫球蛋白 DNA 序列的序列。

在本申请中, 术语“在.....之间”通常是指某种氨基酸片段的 C 端与第一氨基酸片段的 N 端直接或间接连接, 并且其 N 端与第二氨基酸片段的 C 端直接或间接连接。在轻链中, 例如, 所述 L-FR2 的 N 末端与所述 LCDR1 的 C 末端直接或间接相连, 且所述 L-FR2 的 C 末端与所述 LCDR2 的 N 末端直接或间接相连。又例如, 所述 L-FR3 的 N 末端与所述 LCDR2 的 C 末端直接或间接相连, 且所述 L-FR3 的 C 末端与所述 LCDR3 的 N 末端直接或间接相连。在重链中, 例如, 所述 H-FR2 的 N 末端与所述 HCDR1 的 C 末端直接或间接相连, 且所述 H-FR2 的 C 末端与所述 HCDR2 的 N 末端直接或间接相连。又例如, 所述 H-FR3 的 N 末端与所述 HCDR2 的 C 末端直接或间接相连, 且所述 H-FR3 的 C 末端与所述 HCDR3 的 N 末端直接或间接相连。

在本申请中, 术语“MASP-2 蛋白”, “MASP-2”或“MASP-2 抗原”可以互换使用, 并且包括 MASP-2 的任何功能活性片段、变体和同源物, 其由细胞天然表达或在用 MASP-2 基因转染的细胞上表达。在本申请中, MASP-2 可以为人类 MASP-2, 其在 UniProt/Swiss-Prot 中的登录号为 O00187。例如, MASP-2 可以为人类 MASP-2 的功能活性片段。在本申请中, MASP-2 可以为猴 MASP-2 或其功能活性片段。例如, 所述“功能活性片段”可以包括保留至少一种天然存在的蛋白质的内源功能(例如, 与本申请所述的抗原结合蛋白结合)的片段。例如, 所述“功能活性片段”可以包括与本申请的抗原结合蛋白结合的结构域。在本申请中, MASP-2 是补体系统凝聚素通路中一个关键调节因子。血浆中甘露聚糖结合凝集素(mannan-binding lectin,

MBL)或纤维胶凝蛋白(ficolin, FCN)直接识别多种病原微生物表面的甘露糖、N-乙酰甘露糖、N-乙酰葡萄糖氨、岩藻糖等为末端糖基的糖结构。MBL-MASP 复合物与病原体表面糖结构结合,使 MASP-1、MASP-2 被独立地激活。活化的 MASP-2 发挥其 SP 活性,裂解 C4,所产生的 C4b 片段共价结合于病原体表面,通过与 C2 相互作用,使后者也被 MASP-2 裂解,形成 C3 转化酶 C4b2a,继之活化补体经典途径;活化的 MASP1 能直接裂解 C3 产生 C3b,在蛋白因子 D 和蛋白因子 P 的作用下,形成 C3 转化酶 C3bBb 或 C3bBbP,并产生 C5 转化酶 C3bBb3b,激活补体旁路途径。

在本申请中,术语“IgA 肾病”通常是指肾小球系膜区的原发性肾小球病。例如,所述“IgA 肾病”可以包括以 IgA 或 IgA 沉积为主,伴或不伴有其他免疫球蛋白在肾小球系膜区沉积的原发性肾小球病。例如,所述“IgA 肾病”的病变类型可包括局灶节段性病变、毛细血管内增生性病变、系膜增生性病变、新月体病变及硬化性病变等。其临床表现为反复发作性肉眼血尿或镜下血尿,可伴有不同程度蛋白尿,部分患者可以出现严重高血压或者肾功能不全。

除了本文提到的特定蛋白质和核苷酸之外,本申请还可包括其功能活性片段、衍生物、类似物、同源物及其片段。

术语“功能活性片段”指与天然存在序列具有基本上同一的氨基酸序列或由基本上同一的核苷酸序列编码并能够具有天然存在序列的一种或多种活性的多肽。在本申请的上下文中,任何给定序列的功能活性片段是指其中残基的特定序列(无论是氨基酸或核苷酸残基)已经经过修饰而使得所述多肽或多核苷酸基本上保留至少一种内源功能的序列。可以通过天然存在的蛋白质和/或多核苷酸中存在的至少一个氨基酸残基和/或核苷酸残基的添加、缺失、取代、修饰、替换和/或变异来获得编码功能活性片段的序列,只要保持原来的功能活性即可。

在本申请中,术语“衍生物”通常是指本申请的多肽或多核苷酸而言包括自/对序列的一个(或多个)氨基酸残基的任何取代、变异、修饰、替换、缺失和/或添加,只要所得的多肽或多核苷酸基本上保留其至少一种内源功能。

在本申请中,术语“类似物”通常对多肽或多核苷酸而言,包括多肽或多核苷酸的任何模拟物,即拥有该模拟物模拟的多肽或多核苷酸的至少一种内源功能的化学化合物。

通常,可以进行氨基酸取代,例如至少 1 个(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 或 20 个以上)氨基酸取代,只要经修饰的序列基本上保持需要的活性或能力。氨基酸取代可包括使用非天然存在的类似物。

在本申请中,术语“同源物”通常是指与天然存在序列具有一定同源性的氨基酸序列或核

苷酸序列。术语“同源性”可以等同于序列“同一性”。同源序列可以包括可以与主题序列是至少 80%、85%、90%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%或 99.9% 相同的氨基酸序列。通常，同源物将包含与主题氨基酸序列相同的活性位点等。同源性可以根据相似性（即具有相似化学性质/功能的氨基酸残基）来考虑，也可以在序列同一性方面表达同源性。在本申请中，提及的氨基酸序列或核苷酸序列的 SEQ ID NO 中的任一项具有百分比同一性的序列是指在所提及的 SEQ ID NO 的整个长度上具有所述百分比同一性的序列。为了确定序列同一性，可进行序列比对，其可通过本领域技术人员了解的各种方式进行，例如，使用 BLAST、BLAST-2、ALIGN、NEEDLE 或 Megalign (DNASTAR) 软件等。本领域技术人员能够确定用于比对的适当参数，包括在所比较的全长序列中实现最优比对所需要的任何算法。

用于本申请的蛋白质或多肽也可以具有氨基酸残基的缺失、插入或取代，所述氨基酸残基产生沉默的变化并导致功能上等同的蛋白质。可以根据残基的极性、电荷、溶解性、疏水性、亲水性和/或两性性质的相似性进行有意的氨基酸取代，只要保留内源性功能即可。例如，带负电荷的氨基酸包括天冬氨酸和谷氨酸；带正电荷的氨基酸包括赖氨酸和精氨酸；并且具有相似亲水性值的不带电极性头基的氨基酸包括天冬酰胺、谷氨酰胺、丝氨酸、苏氨酸和酪氨酸。

在本申请中，术语“免疫缀合物”通常是指所述其他治疗剂与所述分离的抗原结合蛋白缀合（例如，通过连接分子共价相连）而形成的缀合物，该缀合物可以通过所述分离的抗原结合蛋白与靶细胞上的抗原的特异性结合，将所述其他治疗剂递送至靶细胞。此外，所述抗原也可以由所述靶细胞分泌，并位于所述靶细胞外的间隙。

在本申请中，术语“受试者”通常指人类或非人类动物，包括但不限于猫、狗、马、猪、奶牛、羊、兔、小鼠、大鼠或猴。

在本申请中，术语“核酸分子”通常是指从其天然环境中分离的或人工合成的任何长度的分离形式的核苷酸、脱氧核糖核苷酸或核糖核苷酸或其类似物。

在本申请中，术语“载体”通常是指一种核酸分子，该种核酸分子能够转运与其连接的另一核酸。所述载体可将插入的核酸分子转移到细胞中和/或细胞之间。所述载体可包括主要用于将 DNA 或 RNA 插入细胞中的载体、主要用于复制 DNA 或 RNA 的载体，以及主要用于 DNA 或 RNA 的转录和/或翻译的表达的载体。所述载体可以是当引入合适的细胞时能够转录并翻译成多肽的多核苷酸。通常，通过培养包含所述载体的合适的细胞，所述载体可以产生

期望的表达产物。在本申请中，所述载体可包含慢病毒载体。

在本申请中，术语“细胞”通常是指可以或已经含有包括本申请所述的核酸分子的质粒或载体，或者能够表达本申请所述的多肽或本申请所述的抗原结合蛋白的个体细胞，细胞系或细胞培养物。所述细胞可以包括单个细胞的子代。由于天然的，意外的或故意的突变，子代细胞与原始亲本细胞在形态上或在基因组上可能不一定完全相同，但能够表达本申请所述的多肽或抗原结合蛋白即可。所述细胞可以通过使用本申请所述的载体体外转染细胞而得到。所述细胞可以是原核细胞（例如大肠杆菌），也可以是真核细胞（例如酵母细胞，例如 COS 细胞，中国仓鼠卵巢（CHO）细胞，HeLa 细胞，HEK293 细胞，COS-1 细胞，NS0 细胞或骨髓瘤细胞）。在一些实施方式中，所述细胞可以是免疫细胞。例如，所述免疫细胞可以选自下组：T 细胞、B 细胞、天然杀伤细胞（NK 细胞）、巨噬细胞、NKT 细胞、单核细胞、树突状细胞、粒细胞、淋巴细胞、白细胞和/或外周血单个核细胞。

在本申请中，术语“治疗”通常是指：(i) 预防可能易患疾病、病症和/或病状、但尚未诊断出患病的患者出现该疾病、病症或病状；(ii) 抑制该疾病、病症或病状，亦即遏制其发展；以及 (iii) 缓解该疾病、病症或病状，亦即使得该疾病、病症和/或病状和/或与该疾病、病症和/或病状相关联的症状消退。

在本申请中，术语“多肽”、“肽”、“蛋白”和“蛋白质”可互换地使用，通常是指具有任何长度的氨基酸的聚合物。该聚合物可以是直链或支链的，它可以包含修饰的氨基酸，并且可以被非氨基酸中断。这些术语还涵盖已经被修饰的氨基酸聚合物。这些修饰可以包含：二硫键形成、糖基化、脂化（lipidation）、乙酰化、磷酸化、或任何其他操纵（如与标记组分结合）。术语“氨基酸”包括天然的和/或非天然的或者合成的氨基酸，包括甘氨酸以及 D 和 L 旋光异构体、以及氨基酸类似物和肽模拟物。

在本申请中，术语“多核苷酸”、“核苷酸”、“核苷酸序列”、“核酸”和“寡核苷酸”可互换地使用，通常是指具有任何长度的核苷酸的聚合形式，如脱氧核糖核苷酸或核糖核苷酸、或其类似物。多核苷酸可具有任何三维结构，并且可以执行已知或未知的任何功能。以下是多核苷酸的非限制性实例：基因或基因片段的编码区或非编码区、根据连接分析定义的多个座位（一个座位）、外显子、内含子、信使 RNA（mRNA）、转运 RNA、核糖体 RNA、短干扰 RNA（siRNA）、短发夹 RNA（shRNA）、micro-RNA（miRNA）、核酶、cDNA、重组多核苷酸、分支多核苷酸、质粒、载体、任何序列的分离的 DNA、任何序列的分离的 RNA、核酸探针、和引物。多核苷酸可以包含一个或多个经修饰的核苷酸，如甲基化的核苷酸和核苷酸类似物。

如果存在，可以在聚合物组装之前或之后进行核苷酸结构的修饰。核苷酸的序列可以被非核苷酸组分中断。多核苷酸可以在聚合后，如通过与标记的组分缀合来进一步修饰。

在本申请中，术语“ K_D ”（同样地，“ K_D ”或“ K_D ”）通常指“亲和常数”或“平衡解离常数”，并指在滴定测量中在平衡时、或者通过将解离速率常数（ k_d ）除以结合速率常数（ k_a ）所获得的值。使用结合速率常数（ k_a ）、解离速率常数（ k_d ）和平衡解离常数（ K_D ）表示结合蛋白（例如本申请所述的分离的抗原结合蛋白）对抗原（例如，MASP-2 蛋白）的结合亲和力。确定结合和解离速率常数的方法为本领域熟知。使用基于荧光的技术提供了高灵敏度以及在生理缓冲液中在平衡时检查样品的能力。例如，可以通过 Biacore（生物分子相互作用分析）测定（例如，可以从 BIAcore International AB，aGE Healthcare company，Uppsala，瑞典获得的仪器）所述 K_D 值，也可以使用其他实验途径和仪器例如 Octet 检测。另外，也可以使用可以从 Sapidyne Instruments（Boise, Idaho）获得的 KinExA（动态排阻测定（Kinetic Exclusion Assay））测定所述 K_D 值，或者使用表面等离子共振仪（SPR）测定所述 K_D 值。例如，也可以通过胺偶联试剂盒测定所述 K_D 值。

在本申请中，术语“和/或”应理解为意指可选项中的任一项或可选项的两项。

在本申请中，术语“包含”通常是指包括明确指定的特征，但不排除其他要素。在某些情形中，“包含”也涵盖仅包括指定的组分的情况。例如，包含也表示为也表示“由……组成”的含义。

在本申请中，术语“约”通常是指在指定数值以上或以下 0.5%-10% 的范围内变动，例如在指定数值以上或以下 0.5%、1%、1.5%、2%、2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%、5%、5.5%、6%、6.5%、7%、7.5%、8%、8.5%、9%、9.5%、或 10% 的范围内变动。

在本申请中，术语“包括”通常是指包含、总括、含有或包涵的含义。在某些情况下，也表示“为”、“由……组成”的含义。

发明详述

本申请所述分离的抗原结合蛋白

一方面，本申请提供一种分离的抗原结合蛋白，其在 Octet 检测中，可以以约 2E-09M 或以下的 K_D 值（例如，所述 K_D 不高于约 2E-09M、不高于约 1.5E-09M、不高于约 1E-09M、不高于约 9E-10M、不高于约 8E-10M、不高于约 7E-10M、不高于约 6E-10M、不高于约 5E-10M、不高于约 2E-10M、不高于约 1E-10M、不高于约 5E-11M、不高于约 1E-11M 或不高于 5E-12M

或以下)与人 MASP-2 蛋白特异性结合。

一方面,本申请提供一种分离的抗原结合蛋白,其在 Octet 检测中,可以以约 2E-09M 或以下的 K_D 值(例如,所述 K_D 不高于约 2E-09M、不高于约 1.5E-09M、不高于约 1E-09M、不高于约 9E-10M、不高于约 8E-10M、不高于约 7E-10M、不高于约 6E-10M、不高于约 5E-10M、不高于约 2E-10M、不高于约 1E-10M、不高于约 5E-11M、不高于约 1E-11M 或不高于 5E-12M 或以下)与猴 MASP-2 蛋白特异性结合。

一方面,本申请提供一种分离的抗原结合蛋白,其可以包含抗体重链可变区 VH 中的至少一个 CDR,所述 VH 可以包含 SEQ ID NO: 67 或 SEQ ID NO: 77 所示的氨基酸序列。

例如,所述 VH 可以包含 SEQ ID NO: 13、26、39 和 52 中任一项所示的氨基酸序列。在本申请中,所述分离的抗原结合蛋白的 HCDR 可以通过任何形式划分,只要 VH 与 SEQ ID NO: 13、26、39 和 52 中任一项所示的氨基酸序列相同,以任何形式划分得到的 HCDR 都可落入本申请的保护范围内。

抗体的 CDR 又称互补决定区,是可变区的一部分。该区域的氨基酸残基可以与抗原或抗原表位接触。抗体 CDR 可以通过多种编码系统来确定,如 CCG、Kabat、Chothia、IMGT、AbM、综合考虑 Kabat/Chothia 等。这些编码系统为本领域内已知,具体可参见,例如,<http://www.bioinf.org.uk/abs/index.html#kabatnum>。本领域技术人员可以根据抗体的序列和结构,用不同的编码系统确定出 CDR 区。使用不同的编码系统,CDR 区可能存在差别。在本申请中,所述 CDR 涵盖根据任何 CDR 划分方式划分得到的 CDR 序列;也涵盖其变体,所述变体包括所述 CDR 的氨基酸序列经过取代、缺失和/或添加一个或多个氨基酸。例如 1-30 个、1-20 个或 1-10 个,又例如 1 个、2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个、8 个或 9 个氨基酸取代、缺失和/或插入;也涵盖其同源物,所述同源物可以为与所述 CDR 的氨基酸序列具有至少约 85% (例如,具有至少约 85%、约 90%、约 91%、约 92%、约 93%、约 94%、约 95%、约 96%、约 97%、约 98%、约 99% 或更高的) 序列同源性的氨基酸序列。在某些实施方式中,本申请所述分离的抗原结合蛋白通过 Chothia 编码系统定义。

在本申请中,所述抗原结合蛋白可包含重链可变区 VH,所述 VH 可包含 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 中的至少一个、两个或三个。

在本申请中,所述抗原结合蛋白的 HCDR3 可包含 SEQ ID NO: 19 所示的氨基酸序列。例如,所述抗原结合蛋白的 HCDR3 序列可根据 Chothia 编码系统定义。

在本申请中,所述抗原结合蛋白的 HCDR2 可包含 SEQ ID NO: 17 所示的氨基酸序列。

例如，所述抗原结合蛋白的 HCDR2 序列可根据 Chothia 编码系统定义。

在本申请中，所述抗原结合蛋白的 HCDR1 可包含 SEQ ID NO: 15 所示的氨基酸序列。

例如，所述抗原结合蛋白的 HCDR1 序列可根据 Chothia 编码系统定义。

例如，所述抗原结合蛋白的 HCDR1 可包含 SEQ ID NO: 15 所示的氨基酸序列；所述 HCDR2 可包含 SEQ ID NO: 17 所示的氨基酸序列；且所述 HCDR3 可包含 SEQ ID NO: 19 所示的氨基酸序列。例如，所述抗原结合蛋白可包括抗体 50A6、JYB1931A63 或与其具有相同 HCDR3（例如，与其具有相同的 HCDR1-3）的抗原结合片段。

例如，所述抗原结合蛋白的 VH 可包含框架区 H-FR1，H-FR2，H-FR3 和 H-FR4。

在本申请中，所述抗原结合蛋白的 H-FR1 可包含 SEQ ID NO: 62 所示的氨基酸序列。例如，所述抗原结合蛋白的 H-FR1 与 SEQ ID NO: 62 所示的序列相比，在选自下组的一个或多个氨基酸处存在氨基酸取代（例如，保守氨基酸取代等）：X₁₆ 和 X₁₉。

EVQLVESGGGLVQPG X₁₆SL X₁₉LSCAAS（SEQ ID NO: 62），其中，X₁₆ 可以是 G 或 R，X₁₉ 可以是 R 或 S。

在本申请中，所述抗原结合蛋白的 H-FR1 可包含 SEQ ID NO: 14 和 SEQ ID NO: 27 中任一项所示的氨基酸序列。

在本申请中，所述抗原结合蛋白的 H-FR2 可包含 SEQ ID NO: 63 所示的氨基酸序列。例如，所述抗原结合蛋白的 H-FR2 与 SEQ ID NO: 63 所示的序列相比，在选自下组的一个或多个氨基酸处存在氨基酸取代（例如，保守氨基酸取代等）：X₈ 和 X₁₀。

NMAWVRQ X₈P X₁₀KGLEWVATI（SEQ ID NO: 63），其中，X₈ 可以是 A 或 T，X₁₀ 可以是 G 或 K。

在本申请中，所述抗原结合蛋白的 H-FR2 可包含 SEQ ID NO: 16 和 SEQ ID NO: 28 中任一项所示的氨基酸序列。

在本申请中，所述抗原结合蛋白的 H-FR3 可包含 SEQ ID NO: 64 所示的氨基酸序列。例如，所述抗原结合蛋白的 H-FR3 与 SEQ ID NO: 64 所示的序列相比，在选自下组的一个或多个氨基酸处存在氨基酸取代（例如，保守氨基酸取代等）：X₁₆，X₂₀，X₂₁，X₂₇，X₃₁ 和 X₃₆。

TYYRDSVKGRFTISR X₁₆NAK X₂₀ X₂₁LYLQM X₂₇SLR X₃₁EDTA X₃₆YYCST（SEQ ID NO: 64），其中，X₁₆ 可以是 D 或 E，X₂₀ 可以是 N 或 S，X₂₁ 可以是 S 或 T，X₂₇ 可以是 D 或 N，X₃₁ 可以是 A 或 S，X₃₆ 可以是 T 或 V。

在本申请中，所述抗原结合蛋白的 H-FR3 可包含 SEQ ID NO: 18 和 SEQ ID NO: 29 中任

一项所示的氨基酸序列。

在本申请中，所述抗原结合蛋白的 H-FR4 可包含 SEQ ID NO: 65 所示的氨基酸序列。例如，所述抗原结合蛋白的 H-FR4 与 SEQ ID NO: 65 所示的序列相比，在选自下组的一个或多个氨基酸处存在氨基酸取代（例如，保守氨基酸取代等）：X₅ 和 X₆。

WGQG X₅ X₆VTVSS（SEQ ID NO: 65），其中，X₅ 可以是 T 或 V，X₆ 可以是 L 或 M。

在本申请中，所述抗原结合蛋白的 H-FR4 可包含 SEQ ID NO: 20 和 SEQ ID NO: 30 中任一项所示的氨基酸序列。

在本申请中，所述抗原结合蛋白的 H-FR1 可包含 SEQ ID NO: 62 所示的氨基酸序列；所述 H-FR2 可包含 SEQ ID NO: 63 所示的氨基酸序列；所述 H-FR3 可包含 SEQ ID NO: 64 所示的氨基酸序列；且所述 H-FR4 可包含 SEQ ID NO: 65 所示的氨基酸序列。

在本申请中，所述抗原结合蛋白的 H-FR1 可包含 SEQ ID NO: 14 和 SEQ ID NO: 27 中任一项所示的氨基酸序列；所述 H-FR2 可包含 SEQ ID NO: 16 和 SEQ ID NO: 28 中任一项所示的氨基酸序列；所述 H-FR3 可包含 SEQ ID NO: 18 和 SEQ ID NO: 29 中任一项所示的氨基酸序列；且所述 H-FR4 可包含 SEQ ID NO: 20 和 SEQ ID NO: 30 中任一项所示的氨基酸序列。

在本申请中，所述抗原结合蛋白的 H-FR1 可包含 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列；所述 H-FR2 可包含 SEQ ID NO: 16 所示的氨基酸序列；所述 H-FR3 可包含 SEQ ID NO: 18 所示的氨基酸序列；且所述 H-FR4 可包含 SEQ ID NO: 20 所示的氨基酸序列。例如，所述抗原结合蛋白可包括抗体 50A6 或与其具有相同 H-FR1-4 的抗原结合片段。

在本申请中，所述抗原结合蛋白的 H-FR1 可包含 SEQ ID NO: 27 所示的氨基酸序列；所述 H-FR2 可包含 SEQ ID NO: 28 所示的氨基酸序列；所述 H-FR3 可包含 SEQ ID NO: 29 所示的氨基酸序列；且所述 H-FR4 可包含 SEQ ID NO: 30 所示的氨基酸序列。例如，所述抗原结合蛋白可包括抗体 JYB1931A63 或与其具有相同 H-FR1-4 的抗原结合片段。

在本申请中，所述抗原结合蛋白可包含重链可变区，所述重链可变区可包含 SEQ ID NO: 67 所示的氨基酸序列。例如，所述抗原结合蛋白包含 VH，所述 VH 与 SEQ ID NO: 67 所示的序列相比，在选自下组的一个或多个氨基酸处存在氨基酸取代（例如，保守氨基酸取代等）：X₁₆，X₁₉，X₄₀，X₄₂，X₇₃，X₇₇，X₇₈，X₈₄，X₈₈，X₉₃，X₁₁₉，X₁₂₀。

EVQLVESGGGLVQPGX₁₆SLX₁₉LSCAASGFTFNDYNMAWVRQX₄₀PX₄₂KGLEWVATILFDGSRITYRDSVKGRFTISRXX₇₃NAKXX₇₇X₇₈LYLQMX₈₄SLRX₈₈EDTAX₉₃YYCSTESPIYYSEGY YQGYFDYWGQG X₁₁₉ X₁₂₀VTVSS（SEQ ID NO: 67），其中，X₁₆ 可以是 G 或 R，X₁₉ 可以是

R 或 S, X₄₀ 可以是 A 或 T, X₄₂ 可以是 G 或 K, X₇₃ 可以是 D 或 E, X₇₇ 可以是 N 或 S, X₇₈ 可以是 S 或 T, X₈₄ 可以是 D 或 N, X₈₈ 可以是 A 或 S, X₉₃ 可以是 T 或 V, X₁₁₉ 可以是 T 或 V, X₁₂₀ 可以是 L 或 M。

在本申请中,所述抗原结合蛋白的重链可变区可包含 SEQ ID NO: 13 和 SEQ ID NO: 26 中任一项所示的氨基酸序列。

在本申请中,所述抗原结合蛋白可包含重链恒定区,所述重链恒定区可包括源自 IgG 的恒定区或源自 IgY 的恒定区。

例如,所述抗原结合蛋白的重链恒定区可包含 SEQ ID NO: 56 所示的氨基酸序列。

在本申请中,所述抗原结合蛋白可以包含抗体轻链可变区 VL 中的至少一个 CDR,所述 VL 可以包含 SEQ ID NO: 66 或 SEQ ID NO: 76 所示的氨基酸序列。

例如,所述 VL 可以包含 SEQ ID NO: 66 或 SEQ ID NO: 76 中任一项所示的氨基酸序列。在本申请中,所述分离的抗原结合蛋白的 LCDR 可以通过任何形式划分,只要 VL 与 SEQ ID NO: 66 或 SEQ ID NO: 76 中任一项所示的氨基酸序列相同,以任何形式划分得到的 LCDR 都可落入本申请的保护范围内。

在本申请中,所述抗原结合蛋白可包括轻链可变区 VL,所述 VL 可包含 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 中的至少一个,至少两个或至少三个。

在本申请中,所述抗原结合蛋白的 LCDR3 可包含 SEQ ID NO: 11 所示的氨基酸序列。

例如,所述抗原结合蛋白的 LCDR3 可根据 Chothia 编号系统定义。

在本申请中,所述抗原结合蛋白的 LCDR2 可包含 SEQ ID NO: 9 所示的氨基酸序列。例

如,所述抗原结合蛋白的 LCDR2 可根据 Chothia 编号系统定义。

在本申请中,所述抗原结合蛋白的 LCDR1 可包含 SEQ ID NO: 7 所示的氨基酸序列。例

如,所述抗原结合蛋白的 LCDR1 可根据 Chothia 编号系统定义。

例如,本申请所述抗原结合蛋白的 LCDR1 可包含 SEQ ID NO: 7 所示的氨基酸序列;所述 LCDR2 可包含 SEQ ID NO: 9 所示的氨基酸序列;且所述 LCDR3 可包含 SEQ ID NO: 11 所示的氨基酸序列。例如,所述抗原结合蛋白可包括抗体 50A6、JYB1931A63 或与其具有相同 LCDR3 (例如,与其具有相同 LCDR1-3) 的抗原结合片段。

例如,所述抗原结合蛋白的 VL 可包含框架区 L-FR1, L-FR2, L-FR3 和 L-FR4。

在本申请中,所述抗原结合蛋白的 L-FR1 可包含 SEQ ID NO: 58 所示的氨基酸序列。例如,所述抗原结合蛋白的 L-FR1 与 SEQ ID NO: 58 所示的序列相比,在选自下组的一个或多

个氨基酸处存在氨基酸取代（例如，保守氨基酸取代等）：X₁，X₁₃，X₁₄，X₁₈，X₁₉和X₂₀。

X₁IVLTQSPATLS X₁₃ X₁₄PGE X₁₈ X₁₉ X₂₀LSC（SEQ ID NO：58），其中，X₁可以是E或N，X₁₃可以是L或V，X₁₄可以是S或T，X₁₈可以是R或S，X₁₉可以是A或V，X₂₀可以是S或T。

在本申请中，所述抗原结合蛋白的L-FR1可包含SEQ ID NO：6和SEQ ID NO：22中任一项所示的氨基酸序列。

在本申请中，所述抗原结合蛋白的L-FR2可包含SEQ ID NO：59所示的氨基酸序列。例如，所述抗原结合蛋白的L-FR2与SEQ ID NO：59所示的序列相比，在选自下组的一个或多个氨基酸处存在氨基酸取代（例如，保守氨基酸取代等）：X₅，X₆，X₇，X₈和X₉。

WYQQ X₅X₆X₇X₈X₉PRLLIK（SEQ ID NO：59），其中，X₅可以是K或R，X₆可以是P或S，X₇可以是G或N，X₈可以是E或Q，X₉可以是A或S。

在本申请中，所述抗原结合蛋白的L-FR2可包含SEQ ID NO：8和SEQ ID NO：23中任一项所示的氨基酸序列。

在本申请中，所述抗原结合蛋白的L-FR3可包含SEQ ID NO：60所示的氨基酸序列。例如，所述抗原结合蛋白的L-FR3与SEQ ID NO：60所示的序列相比，在选自下组的一个或多个氨基酸处存在氨基酸取代（例如，保守氨基酸取代等）：X₄，X₁₈，X₂₀，X₂₁，X₂₂，X₂₄，X₂₈和X₂₉。

GIPX₄RFSGSGSGTDFTLX₁₈I X₂₀X₂₁X₂₂EX₂₄EDFX₂₈X₂₉YYC（SEQ ID NO：60），其中，X₄可以是A或S，X₁₈可以是S或T，X₂₀可以是N或S，X₂₁可以是R或S，X₂₂可以是L或V，X₂₄可以是P或S，X₂₈可以是A或S，X₂₉可以是I或V。

在本申请中，所述抗原结合蛋白的L-FR3可包含SEQ ID NO：10和SEQ ID NO：24中任一项所示的氨基酸序列。

在本申请中，所述抗原结合蛋白的L-FR4可包含SEQ ID NO：61所示的氨基酸序列。例如，所述抗原结合蛋白的L-FR4与SEQ ID NO：61所示的序列相比，在选自下组的一个或多个氨基酸处存在氨基酸取代（例如，保守氨基酸取代等）：X₃，X₉和X₁₀。

FG X₃GTKLE X₉ X₁₀（SEQ ID NO：61），其中，X₃可以是A或Q，X₉可以是I或L，X₁₀可以是K或R。

在本申请中，所述抗原结合蛋白的L-FR4可包含SEQ ID NO：12和SEQ ID NO：25中任一项所示的氨基酸序列。

在本申请中，所述抗原结合蛋白的 L-FR1 可包含 SEQ ID NO: 58 所示的氨基酸序列；所述 L-FR2 可包含 SEQ ID NO: 59 所示的氨基酸序列；所述 L-FR3 可包含 SEQ ID NO: 60 所示的氨基酸序列；且所述 L-FR4 可包含 SEQ ID NO: 61 所示的氨基酸序列。

在本申请中，所述抗原结合蛋白的 L-FR1 可包含 SEQ ID NO: 6 和 SEQ ID NO: 22 中任一项所示的氨基酸序列；所述 L-FR2 可包含 SEQ ID NO: 8 和 SEQ ID NO: 23 中任一项所示的氨基酸序列；所述 L-FR3 可包含 SEQ ID NO: 10 和 SEQ ID NO: 24 中任一项所示的氨基酸序列；且所述 L-FR4 可包含 SEQ ID NO: 12 和 SEQ ID NO: 25 中任一项所示的氨基酸序列。

在本申请中，所述抗原结合蛋白的 L-FR1 可包含 SEQ ID NO: 6 所示的氨基酸序列；所述 L-FR2 可包含 SEQ ID NO: 8 所示的氨基酸序列；所述 L-FR3 可包含 SEQ ID NO: 10 所示的氨基酸序列；且所述 L-FR4 可包含 SEQ ID NO: 12 所示的氨基酸序列。例如，所述抗原结合蛋白可包括抗体 50A6 或与其具有相同 L-FR1-4 的抗体。

在本申请中，所述抗原结合蛋白的 L-FR1 可包含 SEQ ID NO: 22 所示的氨基酸序列；所述 L-FR2 可包含 SEQ ID NO: 23 所示的氨基酸序列；所述 L-FR3 可包含 SEQ ID NO: 24 所示的氨基酸序列；且所述 L-FR4 可包含 SEQ ID NO: 25 所示的氨基酸序列。例如，所述抗原结合蛋白可包括抗体 JYB1931A63 或与其具有相同 H-FR1-4 的抗体。

在本申请中，所述抗原结合蛋白可包含轻链可变区 VL，所述 VL 可包含 SEQ ID NO: 66 所示的氨基酸序列。例如，所述抗原结合蛋白的 VL 与 SEQ ID NO: 66 所示的序列相比，在选自下组的一个或多个氨基酸处存在氨基酸取代（例如，保守氨基酸取代等）：X₁, X₁₃, X₁₄, X₁₈, X₁₉, X₂₀, X₃₉, X₄₀, X₄₁, X₄₂, X₄₃, X₆₀, X₇₄, X₇₆, X₇₇, X₇₈, X₈₀, X₈₄, X₈₅, X₁₀₀, X₁₀₆, X₁₀₇。

X₁IVLTQSPATLSX₁₃X₁₄PGEX₁₈X₁₉X₂₀LSCRASQSVSTSIHWYQQX₃₉X₄₀X₄₁X₄₂X₄₃PRLLIKYASRSISGIPX₆₀RFSGSGSGTDFTLX₇₄IX₇₆X₇₇X₇₈EX₈₀EDFX₈₄X₈₅YYCQQSYSSLYTFGX₁₀₀G TKLE X₁₀₆ X₁₀₇ (SEQ ID NO: 66)，其中，X₁ 可以是 E 或 N，X₁₃ 可以是 L 或 V，X₁₄ 可以是 S 或 T，X₁₈ 可以是 R 或 S，X₁₉ 可以是 A 或 V，X₂₀ 可以是 S 或 T，X₃₉ 可以是 K 或 R，X₄₀ 可以是 P 或 S，X₄₁ 可以是 G 或 N，X₄₂ 可以是 E 或 Q，X₄₃ 可以是 A 或 S，X₆₀ 可以是 A 或 S，X₇₄ 可以是 S 或 T，X₇₆ 可以是 N 或 S，X₇₇ 可以是 R 或 S，X₇₈ 可以是 L 或 V，X₈₀ 可以是 P 或 S，X₈₄ 可以是 A 或 S，X₈₅ 可以是 I 或 V，X₁₀₀ 可以是 A 或 Q，X₁₀₆ 可以是 I 或 L，X₁₀₇ 可以是 K 或 R。

在本申请中，所述抗原结合蛋白的轻链可变区可包含 SEQ ID NO: 5 和 SEQ ID NO: 21 中

任一项所示的氨基酸序列。

在本申请中，所述抗原结合蛋白可包含轻链恒定区，所述轻链恒定区可包括源自 Igκ 的恒定区或源自 Igλ 的恒定区。

例如，所述轻链恒定区可包括源自 Igκ 的恒定区。

例如，所述抗原结合蛋白的轻链恒定区包含 SEQ ID NO: 57 所示的氨基酸序列。

在本申请中，所述抗原结合蛋白可包含 HCDR1-3 和 LCDR1-3。例如，所述抗原结合蛋白的 HCDR1 可包含 SEQ ID NO: 15 所示的氨基酸序列；所述抗原结合蛋白的 HCDR2 可包含 SEQ ID NO: 17 所示的氨基酸序列；所述抗原结合蛋白的 HCDR3 可包含 SEQ ID NO: 19 所示的氨基酸序列；所述抗原结合蛋白的 LCDR1 可包含 SEQ ID NO: 7 所示的氨基酸序列；所述抗原结合蛋白的 LCDR2 可包含 SEQ ID NO: 9 所示的氨基酸序列；所述抗原结合蛋白的 LCDR3 可包含 SEQ ID NO: 11 所示的氨基酸序列。例如，所述抗原结合蛋白可包括抗体 50A6、JYB1931A63 或与其具有相同 HCDR3（例如，与其具有相同 HCDR1-3）和 LCDR3（例如，与其具有相同 LCDR1-3）的抗原结合片段。

在本申请中，所述抗原结合蛋白可包含重链可变区和轻链可变区。所述抗原结合蛋白的重链可变区可包含 HCDR1-3 以及 H-FR1-4。所述抗原结合蛋白的轻链可变区可包含 LCDR1-3 以及 L-FR1-4。例如，所述 HCDR1 可包含 SEQ ID NO: 15 所示的氨基酸序列；所述 HCDR2 可包含 SEQ ID NO: 17 所示的氨基酸序列；所述 HCDR3 可包含 SEQ ID NO: 19 所示的氨基酸序列；所述 LCDR1 可包含 SEQ ID NO: 7 所示的氨基酸序列；所述 LCDR2 可包含 SEQ ID NO: 9 所示的氨基酸序列；所述 LCDR3 可包含 SEQ ID NO: 11 所示的氨基酸序列。例如，所述 H-FR1 可包含 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列；所述 H-FR2 可包含 SEQ ID NO: 16 所示的氨基酸序列；所述 H-FR3 可包含 SEQ ID NO: 18 所示的氨基酸序列；所述 H-FR4 可包含 SEQ ID NO: 20 所示的氨基酸序列；所述 L-FR1 可包含 SEQ ID NO: 6 的氨基酸序列；所述 L-FR2 可包含 SEQ ID NO: 8 所示的氨基酸序列；所述 L-FR3 可包含 SEQ ID NO: 10 所示的氨基酸序列；所述 L-FR4 可包含 SEQ ID NO: 12 所示的氨基酸序列。例如，所述抗原结合蛋白的重链可变区可包含 SEQ ID NO: 13 所示的氨基酸序列。例如，所述抗原结合蛋白可包括抗体 50A6 或与其具有相同重链可变区的抗原结合蛋白。例如，所述抗原结合蛋白的轻链可变区可包含 SEQ ID NO: 5 所示的氨基酸序列。例如，所述抗原结合蛋白可包括抗体 50A6 或与其具有相同轻链可变区的抗原结合蛋白。

在本申请中，所述抗原结合蛋白可包含重链可变区和轻链可变区，所述重链可变区可包

含 HCDR1-3 以及 H-FR1-4。所述轻链可变区可包含 LCDR1-3 以及 L-FR1-4。例如, 所述 HCDR1 可包含 SEQ ID NO: 15 所示的氨基酸序列; 所述 HCDR2 可包含 SEQ ID NO: 17 所示的氨基酸序列; 所述 HCDR3 可包含 SEQ ID NO: 19 所示的氨基酸序列; 所述 LCDR1 可包含 SEQ ID NO: 7 所示的氨基酸序列; 所述 LCDR2 可包含 SEQ ID NO: 9 所示的氨基酸序列; 所述 LCDR3 可包含 SEQ ID NO: 11 所示的氨基酸序列。例如, 所述 H-FR1 可包含 SEQ ID NO: 27 所示的氨基酸序列; 所述 H-FR2 可包含 SEQ ID NO: 28 所示的氨基酸序列; 所述 H-FR3 可包含 SEQ ID NO: 29 所示的氨基酸序列; 所述 H-FR4 可包含 SEQ ID NO: 30 所示的氨基酸序列; 所述 L-FR1 可包含 SEQ ID NO: 22 所示的氨基酸序列; 所述 L-FR2 可包含 SEQ ID NO: 23 所示的氨基酸序列; 所述 L-FR3 可包含 SEQ ID NO: 24 所示的氨基酸序列; 所述 L-FR4 可包含 SEQ ID NO: 25 所示的氨基酸序列。例如, 所述抗原结合蛋白的重链可变区可包含 SEQ ID NO: 26 所示的氨基酸序列。例如, 所述抗原结合蛋白可包括抗体 JYB1931A63 或与其具有相同重链可变区的抗原结合蛋白。例如, 所述抗原结合蛋白的轻链可变区可包含 SEQ ID NO: 21 所示的氨基酸序列。例如, 所述抗原结合蛋白可包括抗体 JYB1931A63 或与其具有相同轻链可变区的抗原结合蛋白。

在本申请中, 所述抗原结合蛋白可包含重链可变区 VH, 所述 VH 可包含 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 中的至少一个、两个或三个。

在本申请中, 所述抗原结合蛋白的 HCDR3 可包含 SEQ ID NO: 45 所示的氨基酸序列。例如, 所述抗原结合蛋白的 HCDR3 序列可根据 Chothia 编码系统定义。

在本申请中, 所述抗原结合蛋白的 HCDR2 可包含 SEQ ID NO: 43 所示的氨基酸序列。例如, 所述抗原结合蛋白的 HCDR2 序列可根据 Chothia 编码系统定义。

在本申请中, 所述抗原结合蛋白的 HCDR1 可包含 SEQ ID NO: 41 所示的氨基酸序列。例如, 所述抗原结合蛋白的 HCDR1 序列可根据 Chothia 编码系统定义。

例如, 所述抗原结合蛋白的 HCDR1 可包含 SEQ ID NO: 41 所示的氨基酸序列; 所述 HCDR2 可包含 SEQ ID NO: 43 所示的氨基酸序列; 且所述 HCDR3 可包含 SEQ ID NO: 45 所示的氨基酸序列。例如, 所述抗原结合蛋白可包括抗体 47A1、JYB1931A13 或与其具有相同 HCDR3 (例如, 与其具有相同的 HCDR1-3) 的抗原结合片段。

例如, 所述抗原结合蛋白的 VH 可包含框架区 H-FR1, H-FR2, H-FR3 和 H-FR4。

在本申请中, 所述抗原结合蛋白的 H-FR1 可包含 SEQ ID NO: 72 所示的氨基酸序列。例如, 所述抗原结合蛋白的 H-FR1 与 SEQ ID NO: 72 所示的序列相比, 在选自下组的一个或多

个氨基酸处存在氨基酸取代（例如，保守氨基酸取代等）：X₁，X₁₇和X₂₅。

X₁VQLQESGPGLVKPSQ X₁₇LSLTCTV X₂₅（SEQ ID NO: 72），其中，X₁可以是D或Q，X₁₇可以是S或T，X₂₅可以是S或T。

在本申请中，所述抗原结合蛋白的H-FR1可包含SEQ ID NO: 40和SEQ ID NO: 53中任一项所示的氨基酸序列。

在本申请中，所述抗原结合蛋白的H-FR2可包含SEQ ID NO: 73所示的氨基酸序列。例如，所述抗原结合蛋白的H-FR2与SEQ ID NO: 73所示的序列相比，在选自下组的一个或多个氨基酸处存在氨基酸取代（例如，保守氨基酸取代等）：X₈，X₁₁，X₁₂和X₁₆。

AWNWIRQ X₈PG X₁₁X₁₂LEW X₁₆GYI（SEQ ID NO: 73），其中，X₈可以是F或P，X₁₁可以是K或N，X₁₂可以是G或K，X₁₆可以是I或M。

在本申请中，所述抗原结合蛋白的H-FR2可包含SEQ ID NO: 42和SEQ ID NO: 54中任一项所示的氨基酸序列。

在本申请中，所述抗原结合蛋白的H-FR3可包含SEQ ID NO: 74所示的氨基酸序列。例如，所述抗原结合蛋白的H-FR3与SEQ ID NO: 74所示的序列相比，在选自下组的一个或多个氨基酸处存在氨基酸取代（例如，保守氨基酸取代等）：X₁₁，X₁₂，X₁₄，X₁₆，X₁₉，X₂₃，X₂₅，X₂₇，X₃₁，X₃₂，X₃₆和X₃₈。

TSYNPSLKSR X₁₁ X₁₂I X₁₄R X₁₆TS X₁₉NQF X₂₃L X₂₅L X₂₇SVT X₃₁ X₃₂DTA X₃₆Y X₃₈CAR（SEQ ID NO: 74），其中，X₁₁可以是I或V，X₁₂可以是S或T，X₁₄可以是S或T，X₁₆可以是D或N，X₁₉可以是K或T，X₂₃可以是F或S，X₂₅可以是K或Q，X₂₇可以是N或S，X₃₁可以是A或T，X₃₂可以是A或E，X₃₆可以是T或V，X₃₈可以是F或Y。

在本申请中，所述抗原结合蛋白的H-FR3可包含SEQ ID NO: 44和SEQ ID NO: 55中任一项所示的氨基酸序列。

在本申请中，所述抗原结合蛋白的H-FR4可包含SEQ ID NO: 75所示的氨基酸序列。例如，所述抗原结合蛋白的H-FR4与SEQ ID NO: 75所示的序列相比，在选自下组的一个或多个氨基酸处存在氨基酸取代（例如，保守氨基酸取代等）：X₆和X₇。

WGQGT X₆ X₇TVSS（SEQ ID NO: 75），其中，X₆可以是L或T，X₇可以是L或V。

在本申请中，所述抗原结合蛋白的H-FR4可包含SEQ ID NO: 46和SEQ ID NO: 30中任一项所示的氨基酸序列。

在本申请中，所述抗原结合蛋白的H-FR1可包含SEQ ID NO: 72所示的氨基酸序列；所

述 H-FR2 可包含 SEQ ID NO: 73 所示的氨基酸序列；所述 H-FR3 可包含 SEQ ID NO: 74 所示的氨基酸序列；且所述 H-FR4 可包含 SEQ ID NO: 75 所示的氨基酸序列。

在本申请中，所述抗原结合蛋白的 H-FR1 可包含 SEQ ID NO: 40 和 SEQ ID NO: 53 中任一项所示的氨基酸序列；所述 H-FR2 可包含 SEQ ID NO: 42 和 SEQ ID NO: 54 中任一项所示的氨基酸序列；所述 H-FR3 可包含 SEQ ID NO: 44 和 SEQ ID NO: 55 中任一项所示的氨基酸序列；且所述 H-FR4 可包含 SEQ ID NO: 46 和 SEQ ID NO: 30 中任一项所示的氨基酸序列。

在本申请中，所述抗原结合蛋白的 H-FR1 可包含 SEQ ID NO: 40 所示的氨基酸序列；所述 H-FR2 可包含 SEQ ID NO: 42 所示的氨基酸序列；所述 H-FR3 可包含 SEQ ID NO: 44 所示的氨基酸序列；且所述 H-FR4 可包含 SEQ ID NO: 46 所示的氨基酸序列。例如，所述抗原结合蛋白可包括抗体 47A1 或与其具有相同 H-FR1-4 的抗原结合片段。

在本申请中，所述抗原结合蛋白的 H-FR1 可包含 SEQ ID NO: 53 所示的氨基酸序列；所述 H-FR2 可包含 SEQ ID NO: 54 所示的氨基酸序列；所述 H-FR3 可包含 SEQ ID NO: 55 所示的氨基酸序列；且所述 H-FR4 可包含 SEQ ID NO: 30 所示的氨基酸序列。例如，所述抗原结合蛋白可包括抗体 JYB1931A13 或与其具有相同 H-FR1-4 的抗原结合片段。

在本申请中，所述抗原结合蛋白可包含重链可变区，所述重链可变区可包含 SEQ ID NO: 77 所示的氨基酸序列。例如，所述抗原结合蛋白包含 VH，所述 VH 与 SEQ ID NO: 77 所示的序列相比，在选自下组的一个或多个氨基酸处存在氨基酸取代(例如，保守氨基酸取代等)：

X₁, X₁₇, X₂₅, X₄₁, X₄₄, X₄₅, X₄₉, X₆₈, X₆₉, X₇₁, X₇₃, X₇₆, X₈₀, X₈₂, X₈₄, X₈₈, X₈₉, X₉₃, X₉₅, X₁₀₉ 和 X₁₁₀。

X₁VQLQESGPGGLVKPSQ X₁₇LSLTCTV X₂₅GYSITSDYAWNWIWIRQ X₄₁PG X₄₄ X₄₅LEW X₄₉GYISYSGRTSYNPSLKSR X₆₈ X₆₉I X₇₁R X₇₃TS X₇₆NQF X₈₀L X₈₂L X₈₄SVT X₈₈ X₈₉DTA X₉₃Y X₉₅CARYWGDYWGQGT X₁₀₉ X₁₁₀TVSS (SEQ ID NO: 77)，其中，X₁ 可以是 D 或 Q，X₁₇ 可以是 S 或 T，X₂₅ 可以是 S 或 T，X₄₁ 可以是 F 或 P，X₄₄ 可以是 K 或 N，X₄₅ 可以是 G 或 K，X₄₉ 可以是 I 或 M，X₆₈ 可以是 I 或 V，X₆₉ 可以是 S 或 T，X₇₁ 可以是 S 或 T，X₇₃ 可以是 D 或 N，X₇₆ 可以是 K 或 T，X₈₀ 可以是 F 或 S，X₈₂ 可以是 K 或 Q，X₈₄ 可以是 N 或 S，X₈₈ 可以是 A 或 T，X₈₉ 可以是 A 或 E，X₉₃ 可以是 T 或 V，X₉₅ 可以是 F 或 Y，X₁₀₉ 可以是 L 或 T，X₁₁₀ 可以是 L 或 V。

在本申请中，所述抗原结合蛋白的重链可变区可包含 SEQ ID NO: 39 和 SEQ ID NO: 52 中任一项所示的氨基酸序列。

在本申请中，所述抗原结合蛋白可包含重链恒定区，所述重链恒定区可包括源自 IgG 的恒定区或源自 IgY 的恒定区。

例如，所述抗原结合蛋白的重链恒定区可包含 SEQ ID NO: 56 所示的氨基酸序列。

在本申请中，所述抗原结合蛋白可包括轻链可变区 VL，所述 VL 可包含 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 中的至少一个，至少两个或至少三个。

在本申请中，所述抗原结合蛋白的 LCDR3 可包含 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列。

例如，所述抗原结合蛋白的 LCDR3 可根据 Chothia 编号系统定义。

在本申请中，所述抗原结合蛋白的 LCDR2 可包含 SEQ ID NO: 35 所示的氨基酸序列。

例如，所述抗原结合蛋白的 LCDR2 可根据 Chothia 编号系统定义。

在本申请中，所述抗原结合蛋白的 LCDR1 可包含 SEQ ID NO: 33 所示的氨基酸序列。

例如，所述抗原结合蛋白的 LCDR1 可根据 Chothia 编号系统定义。

例如，本申请所述抗原结合蛋白的 LCDR1 可包含 SEQ ID NO: 33 所示的氨基酸序列；所述 LCDR2 可包含 SEQ ID NO: 35 所示的氨基酸序列；且所述 LCDR3 可包含 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列。例如，所述抗原结合蛋白可包括抗体 47A1、JYB1931A13 或与其具有相同 LCDR3（例如，与其具有相同 LCDR1-3）的抗原结合片段。

例如，所述抗原结合蛋白的 VL 可包含框架区 L-FR1，L-FR2，L-FR3 和 L-FR4。

在本申请中，所述抗原结合蛋白的 L-FR1 可包含 SEQ ID NO: 68 所示的氨基酸序列。例如，所述抗原结合蛋白的 L-FR1 与 SEQ ID NO: 68 所示的序列相比，在选自下组的一个或多个氨基酸处存在氨基酸取代（例如，保守氨基酸取代等）：X₃，X₈，X₉，X₁₀，X₁₁，X₁₃，X₂₀ 和 X₂₁。

DI X₃MTQS X₈ X₉ X₁₀ X₁₁S X₁₃SVGDRV X₂₀ X₂₁TC（SEQ ID NO: 68），其中，X₃可以是 Q 或 V，X₈可以是 P 或 Q，X₉可以是 K 或 S，X₁₀可以是 F 或 S，X₁₁可以是 L 或 M，X₁₃可以是 A 或 T，X₂₀可以是 S 或 T，X₂₁可以是 I 或 V。

在本申请中，所述抗原结合蛋白的 L-FR1 可包含 SEQ ID NO: 32 和 SEQ ID NO: 48 中任一项所示的氨基酸序列。

在本申请中，所述抗原结合蛋白的 L-FR2 可包含 SEQ ID NO: 69 所示的氨基酸序列。例如，所述抗原结合蛋白的 L-FR2 与 SEQ ID NO: 69 所示的序列相比，在选自下组的一个或多个氨基酸处存在氨基酸取代（例如，保守氨基酸取代等）：X₈ 和 X₉。

WFQQKPG X₈ X₉PKPLIY（SEQ ID NO: 69），其中，X₈可以是 K 或 Q，X₉可以是 A 或

S。

在本申请中，所述抗原结合蛋白的 L-FR2 可包含 SEQ ID NO: 34 和 SEQ ID NO: 49 中任一项所示的氨基酸序列。

在本申请中，所述抗原结合蛋白的 L-FR3 可包含 SEQ ID NO: 70 所示的氨基酸序列。例如，所述抗原结合蛋白的 L-FR3 与 SEQ ID NO: 70 所示的序列相比，在选自下组的一个或多个氨基酸处存在氨基酸取代（例如，保守氨基酸取代等）：X₄，X₇，X₂₁，X₂₂，X₂₄，X₂₇ 和 X₂₉。

GVP X₄RF X₇GSGSGTDFTLTIS X₂₁ X₂₂Q X₂₄ED X₂₇A X₂₉YFC（SEQ ID NO: 70），其中，X₄可以是 D 或 S，X₇可以是 S 或 T，X₂₁可以是 N 或 S，X₂₂可以是 L 或 V，X₂₄可以是 P 或 S，X₂₇可以是 F 或 L，X₂₉可以是 E 或 T。

在本申请中，所述抗原结合蛋白的 L-FR3 可包含 SEQ ID NO: 36 和 SEQ ID NO: 50 中任一项所示的氨基酸序列。

在本申请中，所述抗原结合蛋白的 L-FR4 可包含 SEQ ID NO: 71 所示的氨基酸序列。例如，所述抗原结合蛋白的 L-FR4 与 SEQ ID NO: 71 所示的序列相比，在选自下组的一个或多个氨基酸处存在氨基酸取代（例如，保守氨基酸取代等）：X₃，X₇，X₉，X₁₀。

FG X₃GTK X₇E X₉ X₁₀（SEQ ID NO: 71），其中，X₃可以是 A 或 G，X₇可以是 L 或 V，X₉可以是 I 或 L，X₁₀可以是 K 或 N。

在本申请中，所述抗原结合蛋白的 L-FR4 可包含 SEQ ID NO: 38 和 SEQ ID NO: 51 中任一项所示的氨基酸序列。

在本申请中，所述抗原结合蛋白的 L-FR1 可包含 SEQ ID NO: 68 所示的氨基酸序列；所述 L-FR2 可包含 SEQ ID NO: 69 所示的氨基酸序列；所述 L-FR3 可包含 SEQ ID NO: 70 所示的氨基酸序列；且所述 L-FR4 可包含 SEQ ID NO: 71 所示的氨基酸序列。

在本申请中，所述抗原结合蛋白的 L-FR1 可包含 SEQ ID NO: 32 和 SEQ ID NO: 48 中任一项所示的氨基酸序列；所述 L-FR2 可包含 SEQ ID NO: 34 和 SEQ ID NO: 49 中任一项所示的氨基酸序列；所述 L-FR3 可包含 SEQ ID NO: 36 和 SEQ ID NO: 50 中任一项所示的氨基酸序列；且所述 L-FR4 可包含 SEQ ID NO: 38 和 SEQ ID NO: 51 中任一项所示的氨基酸序列。

在本申请中，所述抗原结合蛋白的 L-FR1 可包含 SEQ ID NO: 32 所示的氨基酸序列；所述 L-FR2 可包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列；所述 L-FR3 可包含 SEQ ID NO: 36 所示的氨基酸序列；且所述 L-FR4 可包含 SEQ ID NO: 38 所示的氨基酸序列。例如，所述抗原结合蛋白可包括抗体 47A1 或与其具有相同 L-FR1-4 的抗体。

在本申请中，所述抗原结合蛋白的 L-FR1 可包含 SEQ ID NO: 48 所示的氨基酸序列；所述 L-FR2 可包含 SEQ ID NO: 49 所示的氨基酸序列；所述 L-FR3 可包含 SEQ ID NO: 50 所示的氨基酸序列；且所述 L-FR4 可包含 SEQ ID NO: 51 所示的氨基酸序列。例如，所述抗原结合蛋白可包括抗体 JYB1931A13 或与其具有相同 H-FR1-4 的抗体。

在本申请中，所述抗原结合蛋白可包含轻链可变区 VL，所述 VL 可包含 SEQ ID NO: 76 所示的氨基酸序列。例如，所述抗原结合蛋白的 VL 与 SEQ ID NO: 76 所示的序列相比，在选自下组的一个或多个氨基酸处存在氨基酸取代（例如，保守氨基酸取代等）：X₃，X₈，X₉，X₁₀，X₁₁，X₁₃，X₂₀，X₂₁，X₄₂，X₄₃，X₆₀，X₆₃，X₇₇，X₇₈，X₈₀，X₈₃，X₈₅，X₁₀₀，X₁₀₄，X₁₀₆，X₁₀₇。

DIX₃MTQ SX₈X₉X₁₀X₁₁SX₁₃SVGDRVX₂₀X₂₁TCKASQNVGSNVAWFQ QKPGX₄₂X₄₃PKPLI
YSASYRYS GVPX₆₀RFX₆₃GSGSGTDFLTISX₇₇X₇₈QX₈₀EDX₈₃AX₈₅YFCHQYNTYPLTFGX₁₀₀
GTK X₁₀₄EX₁₀₆X₁₀₇（SEQ ID NO: 76），其中，X₃可以是 Q 或 V，X₈可以是 P 或 Q，X₉可以是 K 或 S，X₁₀可以是 F 或 S，X₁₁可以是 L 或 M，X₁₃可以是 A 或 T，X₂₀可以是 S 或 T，X₂₁可以是 I 或 V，X₄₂可以是 K 或 Q，X₄₃可以是 A 或 S，X₆₀可以是 D 或 S，X₆₃可以是 S 或 T，X₇₇可以是 N 或 S，X₇₈可以是 L 或 V，X₈₀可以是 P 或 S，X₈₃可以是 F 或 L，X₈₅可以是 E 或 T，X₁₀₀可以是 A 或 G，X₁₀₄可以是 L 或 V，X₁₀₆可以是 I 或 L，X₁₀₇可以是 K 或 N。

在本申请中，所述抗原结合蛋白的轻链可变区可包含 SEQ ID NO: 31 和 47 中任一项所示的氨基酸序列。

在本申请中，所述抗原结合蛋白可包含轻链恒定区，所述轻链恒定区可包括源自 Igκ 的恒定区或源自 Igλ 的恒定区。

例如，所述轻链恒定区可包括源自 Igκ 的恒定区。

例如，所述抗原结合蛋白的轻链恒定区包含 SEQ ID NO: 57 所示的氨基酸序列。

在本申请中，所述抗原结合蛋白可包含 HCDR1-3 和 LCDR1-3。例如，所述抗原结合蛋白的 HCDR1 可包含 SEQ ID NO: 41 所示的氨基酸序列；所述抗原结合蛋白的 HCDR2 可包含 SEQ ID NO: 43 所示的氨基酸序列；所述抗原结合蛋白的 HCDR3 可包含 SEQ ID NO: 45 所示的氨基酸序列；所述抗原结合蛋白的 LCDR1 可包括 SEQ ID NO: 33 所示的氨基酸序列；所述抗原结合蛋白的 LCDR2 可包含 SEQ ID NO: 35 所示的氨基酸序列；所述抗原结合蛋白的 LCDR3 可包含 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列。例如，所述抗原结合蛋白可包括抗体 47A1、JYB1931A13 或与其具有相同 HCDR3（例如，与其具有相同 HCDR1-3）和 LCDR3（例如，

与其具有相同 LCDR1-3) 的抗原结合片段。

在本申请中, 所述抗原结合蛋白可包含重链可变区和轻链可变区。所述抗原结合蛋白的重链可变区可包含 HCDR1-3 以及 H-FR1-4。所述抗原结合蛋白的轻链可变区可包含 LCDR1-3 以及 L-FR1-4。例如, 所述 HCDR1 可包含 SEQ ID NO: 41 所示的氨基酸序列; 所述 HCDR2 可包含 SEQ ID NO: 43 所示的氨基酸序列; 所述 HCDR3 可包含 SEQ ID NO: 45 所示的氨基酸序列; 所述 LCDR1 可包含 SEQ ID NO: 33 所示的氨基酸序列; 所述 LCDR2 可包含 SEQ ID NO: 35 所示的氨基酸序列; 所述 LCDR3 可包含 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列。例如, 所述 H-FR1 可包含 SEQ ID NO: 40 所示的氨基酸序列; 所述 H-FR2 可包含 SEQ ID NO: 42 所示的氨基酸序列; 所述 H-FR3 可包含 SEQ ID NO: 44 所示的氨基酸序列; 所述 H-FR4 可包含 SEQ ID NO: 46 所示的氨基酸序列; 所述 L-FR1 可包含 SEQ ID NO: 32 的氨基酸序列; 所述 L-FR2 可包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列; 所述 L-FR3 可包含 SEQ ID NO: 36 所示的氨基酸序列; 所述 L-FR4 可包含 SEQ ID NO: 38 所示的氨基酸序列。例如, 所述抗原结合蛋白的重链可变区可包含 SEQ ID NO: 39 所示的氨基酸序列。例如, 所述抗原结合蛋白可包括抗体 47A1 或与其具有相同重链可变区的抗原结合蛋白。例如, 所述抗原结合蛋白的轻链可变区可包含 SEQ ID NO: 31 所示的氨基酸序列。例如, 所述抗原结合蛋白可包括抗体 47A1 或与其具有相同轻链可变区的抗原结合蛋白。

在本申请中, 所述抗原结合蛋白可包含重链可变区和轻链可变区, 所述重链可变区可包含 HCDR1-3 以及 H-FR1-4。所述轻链可变区可包含 LCDR1-3 以及 L-FR1-4。例如, 所述 HCDR1 可包含 SEQ ID NO: 41 所示的氨基酸序列; 所述 HCDR2 可包含 SEQ ID NO: 43 所示的氨基酸序列; 所述 HCDR3 可包含 SEQ ID NO: 45 所示的氨基酸序列; 所述 LCDR1 可包含 SEQ ID NO: 33 所示的氨基酸序列; 所述 LCDR2 可包含 SEQ ID NO: 35 所示的氨基酸序列; 所述 LCDR3 可包含 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列。例如, 所述 H-FR1 可包含 SEQ ID NO: 53 所示的氨基酸序列; 所述 H-FR2 可包含 SEQ ID NO: 54 所示的氨基酸序列; 所述 H-FR3 可包含 SEQ ID NO: 55 所示的氨基酸序列; 所述 H-FR4 可包含 SEQ ID NO: 30 所示的氨基酸序列; 所述 L-FR1 可包含 SEQ ID NO: 48 的氨基酸序列; 所述 L-FR2 可包含 SEQ ID NO: 49 所示的氨基酸序列; 所述 L-FR3 可包含 SEQ ID NO: 50 所示的氨基酸序列; 所述 L-FR4 可包含 SEQ ID NO: 51 所示的氨基酸序列。例如, 所述抗原结合蛋白的重链可变区可包含 SEQ ID NO: 52 所示的氨基酸序列。例如, 所述抗原结合蛋白可包括抗体 JYB1931A13 或与其具有相同重链可变区的抗原结合蛋白。例如, 所述抗原结合蛋白的轻链可变区可包含 SEQ ID NO:

47 所示的氨基酸序列。例如，所述抗原结合蛋白可包括抗体 JYB1931A13 或与其具有相同轻链可变区的抗原结合蛋白。

在本申请中，所述分离的抗原结合蛋白还可与参比抗体竞争结合所述人 MASP-2 蛋白，所述参比抗体可包含重链可变区 VH，所述 VH 可包含 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 中的至少一个、两个或三个。

在本申请中，所述参比抗体的 HCDR3 可包含 SEQ ID NO: 19 所示的氨基酸序列。例如，所述参比抗体的 HCDR3 的序列可根据 Chothia 编码系统定义。

在本申请中，所述参比抗体的 HCDR2 可包含 SEQ ID NO: 17 所示的氨基酸序列。例如，所述参比抗体的 HCDR2 的序列可根据 Chothia 编码系统定义。

在本申请中，所述参比抗体的 HCDR1 可包含 SEQ ID NO: 15 所示的氨基酸序列。例如，所述参比抗体的 HCDR1 的序列可根据 Chothia 编码系统定义。

例如，所述参比抗体的 HCDR1 可包含 SEQ ID NO: 15 所示的氨基酸序列；所述 HCDR2 可包含 SEQ ID NO: 17 所示的氨基酸序列；且所述 HCDR3 可包含 SEQ ID NO: 19 所示的氨基酸序列。例如，所述参比抗体可包括抗体 50A6、JYB1931A63 或与其具有相同 HCDR3（例如，与其具有相同 HCDR1-3）的抗原结合蛋白。

在本申请中，所述参比抗体可包含重链可变区，所述重链可变区可包含 SEQ ID NO: 67 所示的氨基酸序列。

EVQLVESGGGLVQPGX₁₆SLX₁₉LSCAASGFTFNDYNMAWVRQX₄₀PX₄₂KGLEWVATILFDGSRTYYRDSVKGRFTISR₇₃NAKX₇₇X₇₈LYLQMX₈₄SLRX₈₈EDTAX₉₃YYCSTESPY₉₉SEGY₁₀₀YQGYFDYWGGQGX₁₁₉X₁₂₀VTVSS（SEQ ID NO: 67），其中，X₁₆可以是 G 或 R，X₁₉可以是 R 或 S，X₄₀可以是 A 或 T，X₄₂可以是 G 或 K，X₇₃可以是 D 或 E，X₇₇可以是 N 或 S，X₇₈可以是 S 或 T，X₈₄可以是 D 或 N，X₈₈可以是 A 或 S，X₉₃可以是 T 或 V，X₁₁₉可以是 T 或 V，X₁₂₀可以是 L 或 M。

在本申请中，所述参比抗体的重链可变区可包含 SEQ ID NO: 13 和 SEQ ID NO: 26 中任一项所示的氨基酸序列。

在本申请中，所述参比抗体可包含重链恒定区，所述重链恒定区可包括源自 IgG 的恒定区或源自 IgY 的恒定区。

例如，所述参比抗体的重链恒定区可包含 SEQ ID NO: 56 所示的氨基酸序列。

在本申请中，所述参比抗体可包括轻链可变区 VL，所述 VL 可包含 LCDR1、LCDR2 和

LCDR3。

在本申请中，所述参比抗体的 LCDR3 可包含 SEQ ID NO: 11 所示的氨基酸序列。例如，所述参比抗体的 LCDR3 的序列可根据 Chothia 编码系统定义。

在本申请中，所述参比抗体的 LCDR2 可包含 SEQ ID NO: 9 所示的氨基酸序列。例如，所述参比抗体的 LCDR2 的序列可根据 Chothia 编码系统定义。

在本申请中，所述参比抗体的 LCDR1 可包含 SEQ ID NO: 7 所示的氨基酸序列。例如，所述参比抗体的 LCDR1 的序列可根据 Chothia 编码系统定义。

例如，本申请所述参比抗体的 LCDR1 可包含 SEQ ID NO: 7 所示的氨基酸序列；所述 LCDR2 可包含 SEQ ID NO: 9 所示的氨基酸序列；且所述 LCDR3 可包含 SEQ ID NO: 11 所示的氨基酸序列。例如，所述参比抗体可包括抗体 50A6、JYB1931A63 或与其具有相同 LCDR3（例如，与其具有相同 LCDR1-3）的抗原结合蛋白。

在本申请中，所述参比抗体可包含轻链可变区，所述轻链可变区可包含 SEQ ID NO: 66 所示的氨基酸序列。

X₁IVLTQSPATLSX₁₃X₁₄PGEX₁₈X₁₉X₂₀LSCRASQSVSTSIHWYQQX₃₉X₄₀X₄₁X₄₂X₄₃PRLLI KYASRSISGIPX₆₀RFSGSGSGTDFTLX₇₄IX₇₆X₇₇X₇₈EX₈₀EDFX₈₄X₈₅YYCQQSYSSLYTFGX₁₀₀G TKLE X₁₀₆ X₁₀₇（SEQ ID NO: 66），其中，X₁可以是 E 或 N，X₁₃可以是 L 或 V，X₁₄可以是 S 或 T，X₁₈可以是 R 或 S，X₁₉可以是 A 或 V，X₂₀可以是 S 或 T，X₃₉可以是 K 或 R，X₄₀可以是 P 或 S，X₄₁可以是 G 或 N，X₄₂可以是 E 或 Q，X₄₃可以是 A 或 S，X₆₀可以是 A 或 S，X₇₄可以是 S 或 T，X₇₆可以是 N 或 S，X₇₇可以是 R 或 S，X₇₈可以是 L 或 V，X₈₀可以是 P 或 S，X₈₄可以是 A 或 S，X₈₅可以是 I 或 V，X₁₀₀可以是 A 或 Q，X₁₀₆可以是 I 或 L，X₁₀₇可以是 K 或 R。

在本申请中，所述参比抗体的轻链可变区可包含 SEQ ID NO: 5 和 SEQ ID NO: 21 中任一项所示的氨基酸序列。

在本申请中，所述参比抗体可包含 HCDR1-3 和 LCDR1-3。例如，所述 HCDR1 可包含 SEQ ID NO: 15 所示的氨基酸序列；所述 HCDR2 可包含 SEQ ID NO: 17 所示的氨基酸序列；所述 HCDR3 可包含 SEQ ID NO: 19 所示的氨基酸序列；所述 LCDR1 可包括 SEQ ID NO: 7 所示的氨基酸序列；所述 LCDR2 可包含 SEQ ID NO: 9 所示的氨基酸序列；所述 LCDR3 可包含 SEQ ID NO: 11 所示的氨基酸序列。例如，所述参比抗体可包括抗体 50A6、JYB1931A63 或与其具有相同 HCDR3（例如，与其具有相同 HCDR1-3）和 LCDR3（例如，与其具有相同

LCDR1-3) 的抗原结合蛋白。

在本申请中, 所述分离的抗原结合蛋白还可与参比抗体竞争结合所述人 MASP-2 蛋白, 所述参比抗体可包含重链可变区 VH, 所述 VH 可包含 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 中的至少一个、两个或三个。

在本申请中, 所述参比抗体的 HCDR3 可包含 SEQ ID NO: 45 所示的氨基酸序列。例如, 所述参比抗体的 HCDR3 的序列可根据 Chothia 编码系统定义。

在本申请中, 所述参比抗体的 HCDR2 可包含 SEQ ID NO: 43 所示的氨基酸序列。例如, 所述参比抗体的 HCDR2 的序列可根据 Chothia 编码系统定义。

在本申请中, 所述参比抗体的 HCDR1 可包含 SEQ ID NO: 41 所示的氨基酸序列。例如, 所述参比抗体的 HCDR1 的序列可根据 Chothia 编码系统定义。

例如, 所述参比抗体的 HCDR1 可包含 SEQ ID NO: 41 所示的氨基酸序列; 所述 HCDR2 可包含 SEQ ID NO: 43 所示的氨基酸序列; 且所述 HCDR3 可包含 SEQ ID NO: 45 所示的氨基酸序列。例如, 所述参比抗体可包括抗体 47A1、JYB1931A13 或与其具有相同 HCDR3 (例如, 与其具有相同 HCDR1-3) 的抗原结合蛋白。

在本申请中, 所述参比抗体可包含重链可变区, 所述重链可变区可包含 SEQ ID NO: 77 所示的氨基酸序列。

X₁VQLQESGPGGLVKPSQ X₁₇LSLTCTV X₂₅GYSITSDYAWNWIWIRQ X₄₁PG X₄₄ X₄₅LEW X₄₉GYISYSGRTSYNPSLKSR X₆₈ X₆₉I X₇₁R X₇₃TS X₇₆NQF X₈₀L X₈₂L X₈₄SVT X₈₈ X₈₉DTA X₉₃Y X₉₅CARYWGDYWGQGT X₁₀₉ X₁₁₀TVSS (SEQ ID NO: 77), 其中, X₁ 可以是 D 或 Q, X₁₇ 可以是 S 或 T, X₂₅ 可以是 S 或 T, X₄₁ 可以是 F 或 P, X₄₄ 可以是 K 或 N, X₄₅ 可以是 G 或 K, X₄₉ 可以是 I 或 M, X₆₈ 可以是 I 或 V, X₆₉ 可以是 S 或 T, X₇₁ 可以是 S 或 T, X₇₃ 可以是 D 或 N, X₇₆ 可以是 K 或 T, X₈₀ 可以是 F 或 S, X₈₂ 可以是 K 或 Q, X₈₄ 可以是 N 或 S, X₈₈ 可以是 A 或 T, X₈₉ 可以是 A 或 E, X₉₃ 可以是 T 或 V, X₉₅ 可以是 F 或 Y, X₁₀₉ 可以是 L 或 T, X₁₁₀ 可以是 L 或 V。

在本申请中, 所述参比抗体的重链可变区可包含 SEQ ID NO: 39 和 SEQ ID NO: 52 中任一项所示的氨基酸序列。

在本申请中, 所述参比抗体可包含重链恒定区, 所述重链恒定区可包括源自 IgG 的恒定区或源自 IgY 的恒定区。

例如, 所述参比抗体的重链恒定区可包含 SEQ ID NO: 56 所示的氨基酸序列。

在本申请中，所述参比抗体可包括轻链可变区 VL，所述 VL 可包含 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3。

在本申请中，所述参比抗体的 LCDR3 可包含 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列。例如，所述参比抗体的 LCDR3 的序列可根据 Chothia 编码系统定义。

在本申请中，所述参比抗体的 LCDR2 可包含 SEQ ID NO: 35 所示的氨基酸序列。例如，所述参比抗体的 LCDR2 的序列可根据 Chothia 编码系统定义。

在本申请中，所述参比抗体的 LCDR1 可包含 SEQ ID NO: 33 所示的氨基酸序列。例如，所述参比抗体的 LCDR1 的序列可根据 Chothia 编码系统定义。

例如，本申请所述参比抗体的 LCDR1 可包含 SEQ ID NO: 33 所示的氨基酸序列；所述 LCDR2 可包含 SEQ ID NO: 35 所示的氨基酸序列；且所述 LCDR3 可包含 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列。例如，所述参比抗体可包括抗体 47A1、JYB1931A13 或与其具有相同 LCDR3（例如，与其具有相同 LCDR1-3）的抗原结合蛋白。

在本申请中，所述参比抗体可包含轻链可变区，所述轻链可变区可包含 SEQ ID NO: 76 所示的氨基酸序列。

DIX₃MTQ₈SX₉X₁₀X₁₁SX₁₃SVGDRVX₂₀X₂₁TCKASQNVGSNVAWFQQKPGX₄₂X₄₃PKPLI
YSASYRYS₆₀GV₆₃PF₆₃SGSGTDFTLTISX₇₇X₇₈QX₈₀EDX₈₃AX₈₅YFCHQYNTYPLTFGX₁₀₀
GTKX₁₀₄EX₁₀₆X₁₀₇（SEQ ID NO: 76），其中，X₃可以是 Q 或 V，X₈可以是 P 或 Q，X₉可以是 K 或 S，X₁₀可以是 F 或 S，X₁₁可以是 L 或 M，X₁₃可以是 A 或 T，X₂₀可以是 S 或 T，X₂₁可以是 I 或 V，X₄₂可以是 K 或 Q，X₄₃可以是 A 或 S，X₆₀可以是 D 或 S，X₆₃可以是 S 或 T，X₇₇可以是 N 或 S，X₇₈可以是 L 或 V，X₈₀可以是 P 或 S，X₈₃可以是 F 或 L，X₈₅可以是 E 或 T，X₁₀₀可以是 A 或 G，X₁₀₄可以是 L 或 V，X₁₀₆可以是 I 或 L，X₁₀₇可以是 K 或 N。

在本申请中，所述参比抗体的轻链可变区可包含 SEQ ID NO: 31 和 47 中任一项所示的氨基酸序列。

在本申请中，所述参比抗体可包含 HCDR1-3 和 LCDR1-3。例如，所述 HCDR1 可包含 SEQ ID NO: 41 所示的氨基酸序列；所述 HCDR2 可包含 SEQ ID NO: 43 所示的氨基酸序列；所述 HCDR3 可包含 SEQ ID NO: 45 所示的氨基酸序列；所述 LCDR1 可包含 SEQ ID NO: 33 所示的氨基酸序列；所述 LCDR2 可包含 SEQ ID NO: 35 所示的氨基酸序列；所述 LCDR3 可包含 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列。例如，所述参比抗体可包括抗体 47A1、JYB1931A13 或与其具有相同 HCDR3（例如，与其具有相同 HCDR1-3）和 LCDR3（例如，与其具有相同

LCDR1-3) 的抗原结合蛋白。

在本申请中, 所述参比抗体可包含重链可变区和轻链可变区。例如, 所述参比抗体的重链可变区可包含 SEQ ID NO: 13 所示的氨基酸序列。例如, 所述参比抗体可包括抗体 50A6 或与其具有相同重链可变区的抗原结合蛋白。例如, 所述参比抗体的轻链可变区可包含 SEQ ID NO: 5 所示的氨基酸序列。例如, 所述参比抗体可包括抗体 50A6 或与其具有相同轻链可变区的抗原结合蛋白。例如, 所述参比抗体可包括抗体 50A6 或与其具有相同重链可变区及轻链可变区的抗原结合蛋白。

在本申请中, 所述参比抗体可包含重链可变区和轻链可变区。例如, 所述参比抗体的重链可变区可包含 SEQ ID NO: 26 所示的氨基酸序列。例如, 所述参比抗体可包括抗体 JYB1931A63 或与其具有相同重链可变区的抗原结合蛋白。例如, 所述参比抗体的轻链可变区可包含 SEQ ID NO: 21 所示的氨基酸序列。例如, 所述参比抗体可包括抗体 JYB1931A63 或与其具有相同轻链可变区的抗原结合蛋白。例如, 所述参比抗体可包括抗体 JYB1931A63 或与其具有相同重链可变区及轻链可变区的抗原结合蛋白。

在本申请中, 所述参比抗体可包含重链可变区和轻链可变区。例如, 所述参比抗体的重链可变区可包含 SEQ ID NO: 39 所示的氨基酸序列。例如, 所述参比抗体可包括抗体 47A1 或与其具有相同重链可变区的抗原结合蛋白。例如, 所述参比抗体的轻链可变区可包含 SEQ ID NO: 31 所示的氨基酸序列。例如, 所述参比抗体可包括抗体 47A1 或与其具有相同轻链可变区的抗原结合蛋白。例如, 所述参比抗体可包括抗体 47A1 或与其具有相同重链可变区及轻链可变区的抗原结合蛋白。

在本申请中, 所述参比抗体可包含重链可变区和轻链可变区。例如, 所述参比抗体的重链可变区可包含 SEQ ID NO: 52 所示的氨基酸序列。例如, 所述参比抗体可包括抗体 JYB1931A13 或与其具有相同重链可变区的抗原结合蛋白。例如, 所述参比抗体的轻链可变区可包含 SEQ ID NO: 47 所示的氨基酸序列。例如, 所述参比抗体可包括抗体 JYB1931A13 或与其具有相同轻链可变区的抗原结合蛋白。例如, 所述参比抗体可包括抗体 JYB1931A13 或与其具有相同重链可变区及轻链可变区的抗原结合蛋白。

多肽和免疫缀合物

另一方面, 本申请提供了一种或多种多肽, 其可包含本申请的分离的抗原结合蛋白。例如, 所述多肽可包括融合蛋白。例如, 所述多肽可包括多特异性抗体(例如, 双特异性抗体)。

另一方面, 本申请提供了一种或多种免疫缀合物, 所述免疫缀合物可包含本申请的分离

的抗原结合蛋白。在某些实施方式中，所述免疫缀合物还可包含药学上可接受的治疗剂、标记物和/或检测剂。

核酸、载体和细胞

另一方面，本申请还提供了分离的一种或多种核酸分子，所述一种或多种核酸分子可编码本申请所述分离的抗原结合蛋白。例如，所述一种或多种核酸分子中的每一个核酸分子可以编码完整的所述抗原结合蛋白，也可以编码其中的一部分（例如，HCDR1-3、重链可变区中的一种或多种）。

例如，当核酸分子分别编码所述抗原结合蛋白的一部分时，核酸分子编码的产物合在一起可以形成有功能的（例如，可结合 MASP-2）的本申请的分离的抗原结合蛋白。

本申请所述的核酸分子可以为分离的。例如，其可以是通过以下方法产生或合成的：(i) 在体外扩增的，例如通过聚合酶链式反应（PCR）扩增产生的，(ii) 通过克隆重组产生的，(iii) 纯化的，例如通过酶切和凝胶电泳分级分离，或者 (iv) 合成的，例如通过化学合成。例如，所述分离的核酸可以是通过重组 DNA 技术制备的核酸分子。

在本申请中，可以通过本领域已知的多种方法来制备编码所述分离的抗原结合蛋白的核酸，这些方法包括但不限于，采用逆转录 PCR 和 PCR 获得本申请所述分离的抗原结合蛋白的核酸分子。

另一方面，本申请提供了一种或多种载体，其包含本申请所述的一种或多种核酸分子。每种载体中可包含一种或多种所述核酸分子。此外，所述载体中还可包含其他基因，例如允许在适当的宿主细胞中和在适当的条件下选择该载体的标记基因。此外，所述载体还可包含允许编码区在适当宿主中正确表达的表达控制元件。这样的控制元件为本领域技术人员所熟知的，例如，可包括启动子、核糖体结合位点、增强子和调节基因转录或 mRNA 翻译的其他控制元件等。在某些实施方式中，所述表达控制序列为可调的元件。所述表达控制序列的具体结构可根据物种或细胞类型的功能而变化，但通常包含分别参与转录和翻译起始的 5' 非翻译序列和 5' 及 3' 非翻译序列，例如 TATA 盒、加帽序列、CAAT 序列等。例如，5' 非翻译表达控制序列可包含启动子区，启动子区可包含用于转录控制功能性连接核酸的启动子序列。所述表达控制序列还可包括增强子序列或上游活化子序列。在本申请中，适当的启动子可包括，例如用于 SP6、T3 和 T7 聚合酶的启动子、人 U6RNA 启动子、CMV 启动子及其人工杂合启动子（如 CMV），其中启动子的某部分可与其他细胞蛋白（如人 GAPDH，甘油醛-3-磷酸脱氢酶）基因启动子的某部分融合，其可包含或不包含另外的内含子。本申请所述的一种或多

种核酸分子可以与所述表达控制元件可操作地连接。

所述载体可以包括，例如质粒、粘粒、病毒、噬菌体或者在例如遗传工程中通常使用的其他载体。例如，所述载体可为表达载体。例如，所述载体可为病毒载体。可以将病毒载体直接给予至患者（体内）或可以通过间接的形式，例如，在体外使用病毒处理细胞，然后将处理过的细胞给予至患者（离体）。病毒载体技术在本领域中是公知的，并在例如 Sambrook 等（2001, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, New York）和其他病毒学和分子生物学手册中进行了描述。常规的基于病毒的系统可以包括用于基因转移的逆转录病毒载体、慢病毒载体、腺病毒载体、腺相关病毒载体以及单纯疱疹病毒载体。在某些情形中，可以用逆转录病毒、慢病毒和腺相关病毒的方法将基因转移整合进宿主基因组中，使插入的基因长期表达。慢病毒载体是能够转导或感染非分裂细胞并典型地产生较高病毒效价的逆转录病毒载体。慢病毒载体可包含长末端重复序列 5'LTR 和截短的 3'LTR、RRE、rev 应答元件（cPPT）、中央终止序列（CTS）和/或翻译后调控元件（WPRE）。本申请所述的载体可以被引入细胞。

另一方面，本申请提供了一种细胞。所述细胞可包含本申请所述的分离的抗原结合蛋白、所述的多肽、所述的免疫缀合物、一种或多种核酸分子和/或本申请所述的一种或多种载体。例如，每种或每个细胞可包含一个或一种本申请所述的核酸分子或载体。例如，每种或每个细胞可包含多个（例如，2 个或以上）或多种（例如，2 种或以上）本申请所述的核酸分子或载体。例如，可将本申请所述的载体引入所述宿主细胞中，例如原核细胞（例如，细菌细胞）、CHO 细胞、NS/O 细胞、HEK293T 细胞、293F 细胞或 HEK293A 细胞，或者其他真核细胞，如来自植物的细胞、真菌或酵母细胞等。可通过本领域已知的方法将本申请所述的载体引入所述宿主细胞中，例如电穿孔、lipofectine 转染、lipofectamin 转染等。例如，所述细胞可以包括酵母细胞。例如，所述细胞可以包括大肠杆菌细胞。例如，所述细胞可以包括哺乳动物细胞。例如，所述细胞可以包括免疫细胞。

所述细胞可以包括免疫细胞。在某些情形中，所述细胞可以包括免疫细胞。例如，所述细胞可包括 T 细胞、B 细胞、天然杀伤（NK）细胞、巨噬细胞、NKT 细胞、单核细胞、树突状细胞、粒细胞、淋巴细胞、白细胞和/或外周血单个核细胞。

药物组合物

另一方面，本申请提供了一种药物组合物。所述药物组合物可包含本申请所述的分离的抗原结合蛋白、所述的多肽、所述的免疫缀合物、所述分离的核酸分子、所述的载体、所述

的细胞,和/或药学上可接受的佐剂和/或赋形剂。在本申请中,所述药学上可接受的佐剂可以包括缓冲剂、抗氧化剂、防腐剂、低分子量多肽、蛋白质、亲水聚合物、氨基酸、糖、螯合剂、反离子、金属复合物和/或非离子表面活性剂。除非与本申请所述的细胞不相容,否则任何常规介质或试剂均可以考虑用于本申请的药物组合物中。在本申请中,所述药学上可接受的赋形剂可以包括在药物制剂中除主药以外的附加物,也可称为辅料。例如,所述赋形剂可以包括片剂中的粘合剂、填充剂、崩解剂、润滑剂。例如,所述赋形剂可以包括中药丸剂中的酒、醋、药汁等。例如,所述赋形剂可以包括半固体制剂软膏剂、霜剂中的基质部分。例如,所述赋形剂可以包括液体制剂中的防腐剂、抗氧剂、矫味剂、芳香剂、助溶剂、乳化剂、增溶剂、渗透压调节剂、着色剂。

试剂盒、用途和方法

另一方面,本申请提供了一种用于检测或测定 MASP-2 的方法,所述方法可包括使用所述分离的抗原结合蛋白或所述的多肽。

在本申请中,所述方法可包括体外方法,离体方法,非诊断或非治疗目的的方法。

例如,所述方法可包括用于非诊断目的的检测 MASP-2 的存在和/或含量的方法,其可包括下述步骤:

1) 使样品与本申请的抗原结合蛋白接触;以及

2) 检测样品结合的所述抗原结合蛋白的存在和/或含量来确定获自受试者的样品中 MASP-2 的存在和/或表达水平。

另一方面,本申请提供了一种 MASP-2 的试剂盒,其可包括使用所述分离的抗原结合蛋白或所述的多肽。

在本申请中,所述试剂盒还可包含使用说明,所述使用说明记载用于检测 MASP-2 的存在和/或含量的方法。例如,所述方法可包括体外方法,离体方法,非诊断或非治疗目的的方法。

另一方面,本申请提供了一种所述的分离的抗原结合蛋白或所述的多肽在制备试剂盒中的用途,所述试剂盒可用于检测 MASP-2 的存在和/或含量的方法。例如,所述方法可包括体外方法,离体方法,非诊断或非治疗目的的方法。

另一方面,本申请提供了分离的抗原结合蛋白、所述的多肽、所述的免疫缀合物、所述分离的核酸分子、所述的载体、所述的药物组合物用于预防、缓解和/或治疗疾病或病症。

另一方面,本申请提供了一种所述的分离的抗原结合蛋白、所述的多肽、所述的免疫缀

合物、所述的分离的核酸分子、所述的载体，所述的细胞和/或所述的药物组合物在制备药物中的用途，所述药物用于预防、缓解和/或治疗疾病或病症。

另一方面，本申请提供了一种预防和/或治疗疾病或病症的方法，其包括向有需要的受试者施用所述的分离的抗原结合蛋白、所述的分离的核酸分子、所述的载体，所述的细胞、所述的药物组合物。

本申请所述药物组合物、药物组合及方法可与其他类型的癌症疗法结合使用，诸如化学疗法、手术、放射、基因疗法等。本申请中所描述的药物组合物及方法可用于其他依赖于免疫反应的疾病病状，诸如炎症、免疫疾病及感染性疾病。

在本申请中，所述受试者可以包括人或非人动物。例如，所述非人动物可以选自下组：猴、鸡、鹅、猫、狗、小鼠和大鼠。此外，非人动物也可以包括任何除人以外的动物物种，例如家畜动物，或啮齿类动物，或灵长类动物，或家养动物，或家禽动物。所述人可以是高加索人、非洲人、亚洲人、闪族人，或其他种族，或各种种族的杂合体。又例如，所述人可以是老年、成年、青少年、儿童或者婴儿。

可以根据在实验动物中的有效量推测在人类中的有效量。例如，Freireich 等人描述了动物和人的剂量的相互关系(基于每平方米身体表面的毫克数)(Freireich et al., *Cancer Chemother. Rep.* 50, 219 (1966))。身体表面积可以从患者的身高和体重近似确定。参见例如 *Scientific Tables*, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N.Y., 537 (1970)。

不欲被任何理论所限，下文中的实施例仅仅是为了阐释本申请的融合蛋白、制备方法和用途等，而不用来限制本申请发明的范围。

实施例

实施例 1 抗原制备

人 MASP-2 蛋白质 (O00187) 包括六个功能区 (domain)，本实施案例中选取功能区 4 (CPP1)，功能区 5 (CPP2) 和功能区 6 (SP) 在大肠杆菌进行重组表达。所表达的蛋白质以包涵体形式存在，为了得到有活性的蛋白质，包涵体被复性，然后通过蛋白质片段 C 末端 His 进行纯化。获得的重组人 MASP-2 蛋白分别为 hMASP2-D456 (其氨基酸序列如 SEQ ID NO: 1 所示)，hMASP2A-D456 (其氨基酸序列如 SEQ ID NO: 2 所示)。

相同的制备方法用于制备食蟹猴 (A0A2K5UJY0)，cMASP2-D456，其氨基酸序列如 SEQ ID NO:4 所示) 和小鼠 (Q91WP0，mMASP2-D456，其氨基酸序列如 SEQ ID NO:3 所示)。

MASP-2。

实施例 2 鼠抗人 MASP-2 单克隆抗体的制备

2.1 动物免疫

初次免疫时，使用完全弗氏佐剂依照 1:1 的比例将上述 hMASP2A-D456 以及 PADRE 进行乳化，然后通过腹腔注射至 6~8 周龄雌性 SD 大鼠，通过腹腔及皮下多位点注射至 6~8 周龄雌性 Balb/c 小鼠，50 μ g hMASP2A-D456 /只；之后间隔两周到三周进行加强免疫，每只大鼠腹腔注射 50 μ g 抗原加弗氏不完全佐剂，小鼠采用腹腔及皮下多位点注射，每只小鼠腹腔注射 50 μ g 抗原加弗氏不完全佐剂。共计免疫 3 次，最后一次免疫两周后取动物尾血，测定血清抗人 MASP-2 抗体滴度。待融合的动物经腹腔注射不加弗氏佐剂的 50 μ g 蛋白冲击免疫后，第三天取脾脏细胞。

2.2 脾细胞融合

大/小鼠安乐死后，解剖、取脾、研磨并收集细胞，1500rpm，5 min 离心，收集细胞，用 5~10 毫升红细胞裂解液悬浮细胞，4 $^{\circ}$ C 放置 10 分钟，用 DMEM+10%FBS 终止反应，计数。离心后用 40ml DMEM 悬浮细胞，静置 2~3min 后转移上清到另外一个 50 毫升离心管中。收集 SP2/0 细胞，按 SP2/0:脾细胞=1:2 的比例混合，离心，充分吸取上清后，拍松，混合细胞沉淀，用 DMEM 洗涤混合细胞两次，依照常规方法进行 PEG 融合。融合后，用 DMEM 培养基洗涤细胞并将其重悬于 DMEM+10%FBS+1 $\times$ HAT 的筛选培养基中。将融合后的细胞加入 96 孔细胞培养板内，置 37 $^{\circ}$ C、湿度 75%、5%CO₂ 培养箱内培养 9~10 天。

2.3 鼠单克隆抗体的筛选

(1) ELISA 鉴定杂交瘤单克隆培养上清结合 hMASP2-D456 功能

用碳酸盐缓冲液稀释 hMASP2-D456 至 1.0 μ g/mL，加至高结合透明聚苯乙烯 96 孔板(Nunc)内，100 μ L/孔，置 4 $^{\circ}$ C 包被过夜。第二天将 ELISA 板在自动洗板机上用洗涤缓冲液(PBS+0.05%吐温 20(sigma))洗涤二次。每孔加入 300 μ L 封闭缓冲液(PBS+0.05%吐温 20(sigma))+1%BSA)，置室温封闭 1 小时。然后在自动洗板机上用洗涤缓冲液洗涤二次，将 1000 μ L 杂交瘤上清转移至 ELISA 板各孔内，置室温孵育 1 小时，然后依照上述方法洗板 3 次。每孔加入 100 μ L 用封闭缓冲液中 1:5000 稀释的山羊抗小鼠 HRP(Sigma，货号：M4280)；兔抗大鼠 Fc-HRP(Sigma，货号：A5795)。置室温孵育 1 小时，然后依照上述方法洗板 3 次。加入 TMB 底物液，100 μ L/孔，然后每孔加入 50 μ L 1.0M 盐酸终止液终止反应，在 Thermo Multiscan FC 上在 450nm 处读板。通过结合实验，筛选到杂交瘤克隆大鼠：50A6；小鼠 47A1；采用无血清培养及常规抗

体纯化的方法制备杂交瘤单克隆抗体进行抗体功能确认。

实施例 3 鼠抗人 MASP-2 单克隆抗体的鉴定

3.1 ELISA 鉴定鼠抗人 MASP-2 单克隆抗体结合人 MASP-2 功能

用碳酸盐缓冲液 (CBS) 稀释 hMASP2-D456 至 1.0 μ g/mL 及 0.5 μ g/mL, 加至高结合透明聚苯乙烯 96 孔板 (Nunc) 内, 100 μ L/孔, 置 4 $^{\circ}$ C 包被过夜。第二天将 ELISA 板在自动洗板机上用洗涤缓冲液 (PBS+0.05%吐温 20 (sigma)) 洗涤二次。每孔加入 300 μ L 封闭缓冲液 (PBS+0.05%吐温 20 (sigma) +1%BSA), 置室温封闭 1 小时。然后在自动洗板机上用洗涤缓冲液洗涤二次, 用封闭缓冲液将单克隆抗体稀释至, 8 个梯度。依次加至 ELISA 板各孔内, 置室温孵育 1 小时, 然后依照上述方法洗板 3 次。每孔加入 100 μ L 用封闭缓冲液 1:5000 稀释的山羊抗小鼠 HRP(Sigma, 货号: M4280); 兔抗大鼠 Fc-HRP (Sigma, 货号: A5795)。置室温孵育 1 小时, 然后依照上述方法洗板 3 次。加入 TMB 底物液, 100 μ L/孔, 然后每孔加入 50 μ L 1.0M 盐酸终止液终止反应。在 Thermo Multiscan FC 上在 450nm 处读板。利用 Graphpad 作图并计算 EC50。结果如图 1 所示, 50A6 抗体可以结合人 MASP-2; 如图 2 所示, 47A1 抗体可以结合人 MASP-2, 本申请鼠抗人 MASP-2 单克隆抗体均能结合人 MASP-2。

3.2 ELISA 鉴定鼠抗人 MASP-2 单克隆抗体交叉结合鼠 mMASP2-D456, 猴 cMASP2-D456 功能

用碳酸盐缓冲液稀释鼠 mMASP2-D456, 食蟹猴 cMASP2-D456 至 1.0 μ g/mL 及 0.5 μ g/mL, 加至高结合透明聚苯乙烯 96 孔板 (Nunc) 内, 100 μ L/孔, 置 4 $^{\circ}$ C 包被过夜。第二天将 ELISA 板在自动洗板机上用洗涤缓冲液 (PBS+0.05%吐温 20 (sigma)) 洗涤二次。每孔加入 300 μ L 封闭缓冲液 (PBS+0.05%吐温 20 (sigma) +1%BSA), 置室温封闭 1 小时。然后在自动洗板机上用洗涤缓冲液洗涤二次, 用封闭缓冲液将单克隆抗体 50A6 稀释至 15.0 μ g/mL, 11 个梯度。依次加至 ELISA 板各孔内, 置室温孵育 1 小时, 然后依照上述方法洗板 3 次。每孔加入 100 μ L 用封闭缓冲液中 1:5000 稀释的山羊抗小鼠 HRP(Sigma, 货号: M4280); 兔抗大鼠 Fc-HRP (Sigma, 货号: A5795)。置室温孵育 1 小时, 然后依照上述方法洗板 3 次。加入 TMB 底物液, 100 μ L/孔, 然后每孔加入 50 μ L 1.0M 盐酸终止液终止反应。在 Thermo Multiscan FC 上在 450nm 处读板。利用 Graphpad 作图并计算 EC50。50A6 结合猴 cMASP2-D456 的结果如图 3A 所示, 50A6 结合鼠 mMASP2-D456 的结果如图 3B 所示。47A1 结合猴 cMASP2-D456 的结果如图 4A 所示, 47A1 结合鼠 mMASP2-D456 的结果如图 4B 所示。

通过结合、阻断等功能鉴定, 选择 50A6 作为大鼠源候选抗体并进行人源化, 选择 47A1

作为小鼠源候选抗体并进行人源化。

实施例 4 杂交瘤单克隆抗体的人源化

4.1 通过序列比对鼠源抗体 50A6 挑选最同源的人种系 (Germline) 序列 (数据来源: IMGT) 作为人源化设计框架 (轻链以 GK V6-21*02, IGK J2*01 为框架; 重链以 IGH V3-7*01, IGH J4*01 为框架); 鼠源抗体 47A1 分别以 IGK V1-16*01, IGK J4*01 和 IGH V4-30-4*01, IGH J4*01 为轻重链框架。抗体轻重链可变区进行 Chothia 编号 (参见 Chothia & Lesk, 1987) 定义抗体 CDR 区: CDRL1 (L24-L34, 即表示 VL 的第 24-34 位氨基酸), CDRL2 (L50-L56), CDRL3 (L89-L97), CDRH1 (H26-H32, 即表示 VH 的第 26-32 位氨基酸), CDRH2 (H52-H56), CDRH3 (H95-H97), 根据序列比对和可变区结构信息对抗体轻重链可变区氨基酸进行人源化突变。

4.2 设计表达载体, 基因合成, 哺乳细胞表达纯化重组抗体, 比较人源化改造后抗体活性, 理化性质的差异, 进行 1-2 轮人源化优化。

4.3 以上述种系 (Germline) 抗体为框架进行 CDR 移植, 先获得以下的嵌合抗体的可变区氨基酸序列: 50A6 的轻链可变区序列 (其氨基酸序列如 SEQ ID NO: 5 所示); 50A6 的重链可变区序列 (其氨基酸序列如 SEQ ID NO: 13 所示)。

47A1 的轻链可变区序列 (其氨基酸序列如 SEQ ID NO: 31 所示); 47A1 的重链可变区序列 (其氨基酸序列如 SEQ ID NO: 39 所示)。

再在上述嵌合抗体的可变区氨基酸序列的基础上进行氨基酸突变, 获得以下的人源化优化氨基酸序列: JYB1931A63 的轻链可变区序列 (其氨基酸序列如 SEQ ID NO: 21 所示), JYB1931A63 的重链可变区序列 (其氨基酸序列如 SEQ ID NO: 26 所示)。JYB1931A13 的轻链可变区序列 (其氨基酸序列如 SEQ ID NO: 47 所示); JYB1931A13 的重链可变区序列 (其氨基酸序列如 SEQ ID NO: 52 所示)。

4.4 抗体表达和纯化

设计上述人源化优化氨基酸序列后, 将其分别进行密码子优化, 并合成对应的 DNA 基因片段 (Genscript), 扩增合成的所述基因片段到表达载体 pcDNA3.4 (Life Technologies)。表达质粒扩增和质粒抽提后双质粒共转 ExpiCHO 细胞 (ThermoFisher Scientific, A29133), 根据供应商 ExpiCHO 表达系统方法进行抗体瞬转表达, 过程如下: 在培养总体积 25mL 培养基中, 36.5°C, 8%二氧化碳浓度下培养 ExpiCHO 细胞至密度为 $6 \times 10^6/\text{mL}$, 使用 ExpiFectamine 转染试剂化转各 10 μg 抗体轻重链表达质粒到细胞; 转染一天后, 各取 150 μL 和 4mL ExpiCHO 增

强剂和 ExpiCHO 辅料添加到培养细胞中，继续培养至 9 天，4°C，3500 转离心取上清。混合 AmMag™ Protein A 磁珠（Genscript, L00695）和抗体表达上清，室温孵育 2 小时，PBS 洗涤两次弃上清，加入适量洗脱缓冲液 蛋白 G 或 A Sefinose™ Elution 缓冲液（Sangon, C600481），充分混匀后置于试管架上静止孵育 5 分钟，孵育期间重悬磁珠 2~3 次，重复洗脱 2 次，洗脱后，立即加入适量中和液 1M Tris-HCl, pH7.5（Sangon, B548124）中和备用。

实施例 5 抗 MASP-2 鼠源抗体阻断人补体系统凝集素通路

5.1 采用 WIESLAB® 补体系统凝集素通路（Svar Life Science AB, 货号：AS 1327）试剂盒检测抗体对人血清补体信号通路阻断。用三种稀释液稀释人血清和抗体 50A6 和 47A1：其中人血清稀释方案为 CP:80ul/4ml、MP:80ul/4ml 和 AP:444.7/4ml，抗体以 500nM 起，10 倍稀释。

5.2 实验步骤

首先将稀释后的样品和血清加入板中，各 50μL，37°C 孵育 1h；2）用洗涤缓冲液洗板三次；3）每孔加入 100 μL 偶联物室温放置 30 min；4）洗板：用洗涤缓冲液洗板三次；5）每孔加入 100 μL 底物溶液室温放置 30 min；6）每孔加入 100 μL 5 mM EDTA 终止显色；7）终止显色后多谱酶联阅读仪（酶标仪）读取 450nm 的吸光值。

5.3 数据处理：数据用 GraphPad Prism 软件进行处理。如图 5 所示，本申请的抗体可以阻断人补体系统凝集素通路。

实施例 6 抗 MASP-2 抗体的亲和力测定

6.1 样品稀释

采用 Octet RED96e（Fortebio）测定候选抗体 JYB1931A63 和 JYB1931A13 与人 hMASP2-D456（KACTUS, 批号：080203）、猴 cMASP2-D456（KACTUS, 批号：030301）和鼠 mMASP2-D456（KACTUS, 批号：030401）的亲和力，抗原及抗体均用 1xPBST（1xPBS: 生工, B548117-0500; 0.02%吐温 20: sigma-aldrich, P1379）稀释，抗原使用浓度为 30 nM，抗体使用浓度为 5μg/mL。

6.2 样品上机检测（Octet Data Acquisition 11.1.0.11）

首先，将样品加入 96 孔板（Greiner bio-one, 655209），体系为 200 μL/孔。然后设置软件参数，板温设定为 30°C，收集标准动力学信号的频率为 5.0 HZ。接着，用 1xPBST 预湿 AHC 传感器（Fortebio, 货号：18-0015）10 分钟，然后上机检测。每个循环包含以下步骤：1）浸

入缓冲液 60 s；2) 检测抗原是否与传感器有非特异性结合；3) 10 mM pH 1.7 的甘氨酸溶液再生；4) 浸入缓冲液 60 s；5) 抗体固化在传感器上，时间为 60 s；6) 传感器浸入缓冲液 180 s；7) 抗原与抗体结合，时间 180 s；8) 抗原抗体的解离，时间 5 分钟；9) 传感器再生。

6.3 数据分析

采用 Fortebio 的 Data Analysis 12.0 软件，对抗原-抗体以 1:1 的结合方式，测定结合速率 (K_a) 和解离速率 (K_d)，以此计算抗体的平衡解离常数 (K_D)。结果如表 1 所示。

表 1 抗体与人 hMASP2-D456、猴 cMASP2-D456 和鼠 mMASP2-D456 的亲合力

样品	hMASP2-D456 K_D (M)	cMASP2-D456 K_D (M)	mMASP2-D456 K_D (M)
JYB1931A63	3.35E-10	1.31E-09	不结合
JYB1931A13	1.17E-9	3.05E-10	不结合

实施例 7 抗 MASP-2 人源化抗体阻断补体系统凝集素通路

采用 WIESLAB®补体系统凝集素通路 (Svar Life Science AB, 货号: AS 1327) 试剂盒检测抗体对人血清和猴血清的补体信号通路阻断。用三种稀释液稀释人血清和猴血清：其中人血清稀释方案为 CP:80ul/4ml、MP:80ul/4ml 和 AP:444.7/4ml；猴血清稀释方案为 CP:2/100、MP:2/100 和 AP:11.1/100。样品分别用三种稀释液稀释：500nM 起，10 倍稀释。实验步骤和数据处理同实施例 5。如图 6 所示，本申请的人源化抗体可以阻断补体系统凝集素通路。

实施例 8 抗体物理化学性质检测

8.1 SEC-HPLC 纯度分析

(1) 将样品稀释至 1mg/mL，混匀，12000rpm 离心 5min，取上清转至样品瓶，放入 HPLC 样品盘。设置色谱条件如表 2 所示。

表 2 色谱条件

色谱条件	参数
色谱柱	TSK G3000SWxl
检测波长	280nm
柱温	25°C
样品室温度	5°C
流速	0.5ml/min

(2) 色谱柱采用流动相(200mM 磷酸盐缓冲液, pH6.8)平衡后, 进样分析, 用色谱软件进行数据分析, 峰面积归一化法计算各个峰的峰面积百分比。

8.2 HIC-HPLC 分析

(1) 将样品稀释至 1mg/ml, 离心取上清待测。设置色谱条件如下(表 3):

表 3 色谱条件

色谱条件	参数
色谱柱	MABPac™HIC-10
检测波长	214nm
柱温	30°C
样品室温度	5 °C
流速	0.8ml/min

(2) 用流动相 A (50mM 磷酸盐缓冲液/1M 硫酸铵, pH 7.0) 和流动相 B(50mM 磷酸盐缓冲液, pH 7.0)进行梯度洗脱, 记录主峰保留时间。

8.3 熔解温度 (Tm) 值分析

将供试品用样品缓冲液稀释至 1mg/mL, 然后按照 Protein Thermal Shift™ Starter Kit 说明书, 取供试品溶液 13μL 加入至 PCR 管内, 加入 5μL Protein Thermal shift™ Buffer, 加入 2μL10×染色液, 使反应体积为 20μL, 混匀后, 12000rpm 离心 5min 以去除气泡。将检测样品置于 PCR 仪内, 进行样品分析, 记录样品的 Tm 值。

8.4 iCIEF 分析

取样品溶液加入到已经充分混匀的以下体系中: 1%的甲基纤维素 (MC) 70μl, 尿素 5M 80μl, 两性电解质 Pharmalyte pH 3-10 8μl, pI marker 5.5 和 9.5 各 1μl。补加适当体积超纯水至 200μl, 混匀。离心取上清进样分析。分析结束后, 将结果文件导入 ChromPerfect 软件进行图谱积分处理并计算各峰的等电点以及各峰百分比, 如表 4 所示。

表 4 理化分析结果

蛋白名称	理化性质						
	SEC%	Tm°C	HIC(min)	实测 pI	酸 峰 (Acid Peaks) (%)	主 峰 (Main Peak) (%)	基 本 峰 (Basic Peaks) (%)
JYB1931A63	99.0	/	16.0	6.9	13.5	65.1	21.4

JYB1931A13	99.5	82.7	15.8	9.0	24.3	58.0	17.6
------------	------	------	------	-----	------	------	------

实施例 9 抗体分子在人源化 FcRn 小鼠模型中药代动力学（PK）研究

以人源化 FcRn 小鼠为受试动物，分别研究两个待试药物阳性对照（Narsoplimab），JYB1931A63 单次腹腔给药后的药代动力学指标。所有动物实验方案获得了 IACUC 审阅和批准。hFcRn 小鼠采购自北京百奥赛图，雄性，6~8 周龄，体重 23~26g，饲养于 SPF 级动物房，标准颗粒饲料喂养，自由进食及饮水，室温 18~24℃，相对湿度 40%~50%，每日 12h 昼夜交替。实验动物共 16 只，随机分为四组，每组四只动物，腹腔单次给药，给药剂量为 10mg/kg，给药体积为 10 mL/kg。采血时间点为给药前，给药后 2h，6h，24h（第 1 天），第 2 天，第 3 天，第 4 天，第 7 天，第 10 天，第 14 天，第 21 天，第 28 天，第 35 天和第 42 天。通过眼眶采集全血 60μL/只至 EP 管中，室温静置 30min，然后离心（2000g，4℃，5 min）分离血清，每个样品分装为 2 份（检测管和备份管），10μL/管，置于-80℃保存。

利用 Elisa 间接法检测，分析四种药下不同时间点药代动力学。包被抗原为重组人 MASP-2 蛋白，1μg/mL，100μL/孔，4℃，过夜。洗板后用 200μL/孔封闭液 4℃过夜。血清样本加样，50μL/孔，37℃，1h。检测抗体为小鼠单克隆抗体[H2]抗人 IgG F(ab)'2 (HRP) (abcam, ab87422, GR3246767-11) +Streptavidin-peroxidase (Sigma, lot:SLCB5784)，100μl/孔，37℃，0.5h。TMB 显色液(KPL, 货号: 52-00-03)显色，酶标仪(Molecular Devices, SpectraMax M3)读值 OD450。根据标准曲线获得药物浓度，PK Solver 非房室进行数据处理获得 PK 参数。血药浓度曲线如图 7 所示。

给药阳性对照后，半衰期($t_{1/2}$)=4.93 天，峰值时间点(Tmax)为 0.45 天最高浓度(Cmax)为 9393ng/ml；给药 JYB1931A63 后半衰期($t_{1/2}$)=18.6 天，峰值时间点(Tmax)为 4.53 天，最高浓度(Cmax)为 86934ng/ml。

前述详细说明是以解释和举例的方式提供的，并非要限制所附权利要求的范围。目前本申请所列举的实施方式的多种变化对本领域普通技术人员来说是显而易见的，且保留在所附的权利要求和其等同方案的范围内。

权 利 要 求 书

1. 分离的抗原结合蛋白，其具有下述性质中的一种或多种：
 - a) 在 Octet 检测中，以约 2E-09M 或以下的 K_D 值与人 MASP-2 蛋白特异性结合；
 - b) 在 Octet 检测中，以约 2E-09M 或以下的 K_D 值与猴 MASP-2 蛋白特异性结合；
 - c) 能够特异性阻断人补体系统凝集素通路而不影响补体经典路径和旁途径。
2. 根据权利要求 1 所述的分离的抗原结合蛋白，其包含 HCDR3，所述 HCDR3 包含 SEQ ID NO: 19 所示的氨基酸序列。
3. 根据权利要求 1-2 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白，其包含 HCDR2，所述 HCDR2 包含 SEQ ID NO: 17 所示的氨基酸序列。
4. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白，其包含 HCDR1，所述 HCDR1 包含 SEQ ID NO: 15 所示的氨基酸序列。
5. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白，其包含 SEQ ID NO: 67 所示的重链可变区 VH 的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3。
6. 根据权利要求 1-5 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白，其包含 SEQ ID NO: 13 和 SEQ ID NO: 26 中任一项所示的重链可变区 VH 的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3。
7. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白，其包括重链可变区 VH，所述 VH 包含所述 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，所述 HCDR3 包含 SEQ ID NO: 19 所示的氨基酸序列；所述 HCDR2 包含 SEQ ID NO: 17 所示的氨基酸序列；以及所述 HCDR1 包含 SEQ ID NO: 15 所示的氨基酸序列。
8. 根据权利要求 1-7 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白，其包含 H-FR1，所述 H-FR1 的 C 末端与所述 HCDR1 的 N 末端直接或间接地相连，且所述 H-FR1 包含 SEQ ID NO: 62 所示的氨基酸序列。
9. 根据权利要求 8 所述的分离的抗原结合蛋白，其中所述 H-FR1 包含 SEQ ID NO: 14 和 SEQ ID NO: 27 中任一项所示的氨基酸序列。
10. 根据权利要求 1-9 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白，其包含 H-FR2，所述 H-FR2 位于所述 HCDR1 与所述 HCDR2 之间，且所述 H-FR2 包含 SEQ ID NO: 63 所示的氨基酸序列。
11. 根据权利要求 10 所述的分离的抗原结合蛋白，其中所述 H-FR2 包含 SEQ ID NO: 16 和 SEQ ID NO: 28 中任一项所示的氨基酸序列。
12. 根据权利要求 1-11 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白，其包含 H-FR3，所述 H-FR3 位于所述 HCDR2 与所述 HCDR3 之间，且所述 H-FR3 包含 SEQ ID NO: 64 所示的氨基酸

序列。

13. 根据权利要求 12 所述的分离的抗原结合蛋白，其中所述 H-FR3 包含 SEQ ID NO: 18 和 SEQ ID NO: 29 中任一项所示的氨基酸序列。
14. 根据权利要求 1-13 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白，其包含 H-FR4，所述 H-FR4 的 N 末端与所述 HCDR3 的 C 末端直接或间接地相连，且所述 H-FR4 包含 SEQ ID NO: 65 所示的氨基酸序列。
15. 根据权利要求 14 所述的分离的抗原结合蛋白，其中所述 H-FR4 包含 SEQ ID NO: 20 和 SEQ ID NO: 30 中任一项所示的氨基酸序列。
16. 根据权利要求 1-15 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白，其包含 H-FR1，H-FR2，H-FR3 和 H-FR4，所述 H-FR1 包含 SEQ ID NO: 62 所示的氨基酸序列；所述 H-FR2 包含 SEQ ID NO: 63 所示的氨基酸序列；所述 H-FR3 包含 SEQ ID NO: 64 所示的氨基酸序列；以及所述 H-FR4 包含 SEQ ID NO: 65 所示的氨基酸序列。
17. 根据权利要求 16 所述的分离的抗原结合蛋白，其中所述 H-FR1 包含 SEQ ID NO: 14 和 SEQ ID NO: 27 中任一项所示的氨基酸序列；所述 H-FR2 包含 SEQ ID NO: 16 和 SEQ ID NO: 28 中任一项所示的氨基酸序列；所述 H-FR3 包含 SEQ ID NO: 18 和 SEQ ID NO: 29 中任一项所示的氨基酸序列；以及所述 H-FR4 包含 SEQ ID NO: 20 和 SEQ ID NO: 30 中任一项所示的氨基酸序列。
18. 根据权利要求 16-17 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白，其中所述 H-FR1、H-FR2、H-FR3 和 H-FR4 包含选自下述任意一组的氨基酸序列：
 - a) H-FR1: SEQ ID NO: 14, H-FR2: SEQ ID NO: 16, H-FR3: SEQ ID NO: 18 和 H-FR4: SEQ ID NO: 20;
 - b) H-FR1: SEQ ID NO: 27, H-FR2: SEQ ID NO: 28, H-FR3: SEQ ID NO: 29 和 H-FR4: SEQ ID NO: 30。
19. 根据权利要求 1-18 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白，其包含重链可变区 VH，所述 VH 包含 SEQ ID NO: 67 所示的氨基酸序列。
20. 根据权利要求 19 所述的分离的抗原结合蛋白，其中所述 VH 包含 SEQ ID NO: 13 和 SEQ ID NO: 26 中任一项所示的氨基酸序列。
21. 根据权利要求 1-20 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白，其包含 LCDR3，所述 LCDR3 包含 SEQ ID NO: 11 所示的氨基酸序列。
22. 根据权利要求 1-21 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白，其包含 LCDR2，所述 LCDR2

包含 SEQ ID NO: 9 所示的氨基酸序列。

23. 根据权利要求 1-22 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白，其包含 LCDR1，所述 LCDR1 包含 SEQ ID NO: 7 所示的氨基酸序列。
24. 根据权利要求 1-23 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白，其包含 SEQ ID NO: 66 所示的轻链可变区 VL 的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3。
25. 根据权利要求 1-24 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白，其包含 SEQ ID NO: 5 和 21 中任一项所示的轻链可变区 VL 的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3。
26. 根据权利要求 1-25 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白，其包含轻链可变区 VL，所述 VL 包含所述 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3，所述 LCDR3 包含 SEQ ID NO: 11 所示的氨基酸序列；所述 LCDR2 包含 SEQ ID NO: 9 所示的氨基酸序列；以及所述 LCDR1 包含 SEQ ID NO: 7 所示的氨基酸序列。
27. 根据权利要求 1-26 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白，其包含 L-FR1，所述 L-FR1 的 C 末端与所述 LCDR1 的 N 末端直接或间接地相连，且所述 L-FR1 包含 SEQ ID NO: 58 所示的氨基酸序列。
28. 根据权利要求 27 所述的分离的抗原结合蛋白，其中所述 L-FR1 包含 SEQ ID NO: 6 和 SEQ ID NO: 22 中任一项所示的氨基酸序列。
29. 根据权利要求 1-28 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白，其包含 L-FR2，所述 L-FR2 位于所述 LCDR1 与所述 LCDR2 之间，且所述 L-FR2 包含 SEQ ID NO: 59 所示的氨基酸序列。
30. 根据权利要求 29 所述的分离的抗原结合蛋白，其中所述 L-FR2 包含 SEQ ID NO: 8 和 SEQ ID NO: 23 中任一项所示的氨基酸序列。
31. 根据权利要求 1-30 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白，其包含 L-FR3，所述 L-FR3 位于所述 LCDR2 与所述 LCDR3 之间，且所述 L-FR3 包含 SEQ ID NO: 60 所示的氨基酸序列。
32. 根据权利要求 31 所述的分离的抗原结合蛋白，其中所述 L-FR3 包含 SEQ ID NO: 10 和 SEQ ID NO: 24 中任一项所示的氨基酸序列。
33. 根据权利要求 1-32 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白，其包含 L-FR4，所述 L-FR4 的 N 末端与所述 LCDR3 的 C 末端直接或间接地相连，且所述 L-FR4 包含 SEQ ID NO: 61 所示的氨基酸序列。
34. 根据权利要求 33 所述的分离的抗原结合蛋白，其中所述 L-FR4 包含 SEQ ID NO: 12 和 SEQ ID NO: 25 中任一项所示的氨基酸序列。

35. 根据权利要求 1-34 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白，其包含 L-FR1，L-FR2，L-FR3 和 L-FR4，所述 L-FR1 包含 SEQ ID NO: 58 所示的氨基酸序列；所述 L-FR2 包含 SEQ ID NO: 59 所示的氨基酸序列；所述 L-FR3 包含 SEQ ID NO: 60 所示的氨基酸序列；以及所述 L-FR4 包含 SEQ ID NO: 61 所示的氨基酸序列。
36. 根据权利要求 35 所述的分离的抗原结合蛋白，其中所述 L-FR1 包含 SEQ ID NO: 6 和 SEQ ID NO: 22 中任一项所示的氨基酸序列；所述 L-FR2 包含 SEQ ID NO: 8 和 SEQ ID NO: 23 中任一项所示的氨基酸序列；所述 L-FR3 包含 SEQ ID NO: 10 和 SEQ ID NO: 24 中任一项所示的氨基酸序列；以及所述 L-FR4 包含 SEQ ID NO: 12 和 SEQ ID NO: 25 中任一项所示的氨基酸序列。
37. 根据权利要求 35-36 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白，其中所述 L-FR1、L-FR2、L-FR3 和 L-FR4 包含选自下述任意一组的氨基酸序列：
- a) L-FR1: SEQ ID NO: 6, L-FR2: SEQ ID NO: 8, L-FR3: SEQ ID NO: 10 和 L-FR4: SEQ ID NO: 12;
- b) L-FR1: SEQ ID NO: 22, L-FR2: SEQ ID NO: 23, L-FR3: SEQ ID NO: 24 和 L-FR4: SEQ ID NO: 25。
38. 根据权利要求 1-37 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白，其中所述 VL 包含 SEQ ID NO: 66 所示的氨基酸序列。
39. 根据权利要求 38 所述的分离的抗原结合蛋白，其中所述 VL 包含 SEQ ID NO: 5 和 SEQ ID NO: 21 中任一项所示的氨基酸序列。
40. 根据权利要求 1-39 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白，其包括 VH 和 VL，其中所述 VH 和 VL 包含选自下述任意一组的氨基酸序列：
- a) VH: SEQ ID NO: 13 和 VL: SEQ ID NO: 5;
- b) VH: SEQ ID NO: 26 和 VL: SEQ ID NO: 21。
41. 根据权利要求 1 所述的分离的抗原结合蛋白，其包含 HCDR3，所述 HCDR3 包含 SEQ ID NO: 45 所示的氨基酸序列。
42. 根据权利要求 1 和 41 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白，其包含 HCDR2，所述 HCDR2 包含 SEQ ID NO: 43 所示的氨基酸序列。
43. 根据权利要求 1 和 41-42 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白，其包含 HCDR1，所述 HCDR1 包含 SEQ ID NO: 41 所示的氨基酸序列。
44. 根据权利要求 1 和 41-43 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白，其包含 SEQ ID NO: 77

所示的重链可变区 VH 的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3。

45. 根据权利要求 1 和 41-44 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白，其包含 SEQ ID NO: 39 和 SEQ ID NO: 52 所示的重链可变区 VH 的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3。
46. 根据权利要求 1 和 41-45 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白，其包括重链可变区 VH，所述 VH 包含所述 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，所述 HCDR3 包含 SEQ ID NO: 45 所示的氨基酸序列；所述 HCDR2 包含 SEQ ID NO: 43 所示的氨基酸序列；以及所述 HCDR1 包含 SEQ ID NO: 41 所示的氨基酸序列。
47. 根据权利要求 1 和 41-46 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白，其包含 H-FR1，所述 H-FR1 的 C 末端与所述 HCDR1 的 N 末端直接或间接地相连，且所述 H-FR1 包含 SEQ ID NO: 72 所示的氨基酸序列。
48. 根据权利要求 47 所述的分离的抗原结合蛋白，其中所述 H-FR1 包含 SEQ ID NO: 40 和 SEQ ID NO: 53 中任一项所示的氨基酸序列。
49. 根据权利要求 1 和 41-48 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白，其包含 H-FR2，所述 H-FR2 位于所述 HCDR1 与所述 HCDR2 之间，且所述 H-FR2 包含 SEQ ID NO: 73 所示的氨基酸序列。
50. 根据权利要求 49 所述的分离的抗原结合蛋白，其中所述 H-FR2 包含 SEQ ID NO: 42 和 SEQ ID NO: 54 中任一项所示的氨基酸序列。
51. 根据权利要求 1 和 41-50 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白，其包含 H-FR3，所述 H-FR3 位于所述 HCDR2 与所述 HCDR3 之间，且所述 H-FR3 包含 SEQ ID NO: 74 所示的氨基酸序列。
52. 根据权利要求 51 所述的分离的抗原结合蛋白，其中所述 H-FR3 包含 SEQ ID NO: 44 和 SEQ ID NO: 55 中任一项所示的氨基酸序列。
53. 根据权利要求 1 和 41-52 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白，其包含 H-FR4，所述 H-FR4 的 N 末端与所述 HCDR3 的 C 末端直接或间接地相连，且所述 H-FR4 包含 SEQ ID NO: 75 所示的氨基酸序列。
54. 根据权利要求 53 所述的分离的抗原结合蛋白，其中所述 H-FR4 包含 SEQ ID NO: 46 和 SEQ ID NO: 30 中任一项所示的氨基酸序列。
55. 根据权利要求 1 和 41-54 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白，其包含 H-FR1，H-FR2，H-FR3 和 H-FR4，所述 H-FR1 包含 SEQ ID NO: 72 所示的氨基酸序列；所述 H-FR2 包含 SEQ ID NO: 73 所示的氨基酸序列；所述 H-FR3 包含 SEQ ID NO: 74 所示的氨基酸

序列；以及所述 H-FR4 包含 SEQ ID NO: 75 所示的氨基酸序列。

56. 根据权利要求 55 所述的分离的抗原结合蛋白，其中所述 H-FR1 包含 SEQ ID NO: 40 和 SEQ ID NO: 53 中任一项所示的氨基酸序列；所述 H-FR2 包含 SEQ ID NO: 42 和 SEQ ID NO: 54 中任一项所示的氨基酸序列；所述 H-FR3 包含 SEQ ID NO: 44 和 SEQ ID NO: 55 中任一项所示的氨基酸序列；以及所述 H-FR4 包含 SEQ ID NO: 46 和 SEQ ID NO: 30 中任一项所示的氨基酸序列。
57. 根据权利要求 55-56 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白，其中所述 H-FR1、H-FR2、H-FR3 和 H-FR4 包含选自下述任意一组的氨基酸序列：
- a) H-FR1: SEQ ID NO: 40, H-FR2: SEQ ID NO: 42, H-FR3: SEQ ID NO: 44 和 H-FR4: SEQ ID NO: 46;
- b) H-FR1: SEQ ID NO: 53, H-FR2: SEQ ID NO: 54, H-FR3: SEQ ID NO: 55 和 H-FR4: SEQ ID NO: 30。
58. 根据权利要求 1 和 41-57 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白，其包含重链可变区 VH，所述 VH 包含 SEQ ID NO: 77 所示的氨基酸序列。
59. 根据权利要求 58 所述的分离的抗原结合蛋白，其中所述 VH 包含 SEQ ID NO: 39 和 SEQ ID NO: 52 中任一项所示的氨基酸序列。
60. 根据权利要求 1 和 41-59 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白，其包含 LCDR3，所述 LCDR3 包含 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列。
61. 根据权利要求 1 和 41-60 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白，其包含 LCDR2，所述 LCDR2 包含 SEQ ID NO: 35 所示的氨基酸序列。
62. 根据权利要求 1 和 41-61 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白，其包含 LCDR1，所述 LCDR1 包含 SEQ ID NO: 33 所示的氨基酸序列。
63. 根据权利要求 1 和 41-62 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白，其包含 SEQ ID NO: 76 所示的轻链可变区 VL 的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3。
64. 根据权利要求 1 和 41-63 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白，其包含 SEQ ID NO: 31 和 SEQ ID NO: 47 所示的轻链可变区 VL 的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3。
65. 根据权利要求 1 和 41-64 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白，其包含轻链可变区 VL，所述 VL 包含所述 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3，所述 LCDR3 包含 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列；所述 LCDR2 包含 SEQ ID NO: 35 所示的氨基酸序列；以及所述 LCDR1 包含 SEQ ID NO: 33 所示的氨基酸序列。
66. 根据权利要求 1 和 41-65 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白，其包含 L-FR1，所述 L-

FR1 的 C 末端与所述 LCDR1 的 N 末端直接或间接地相连, 且所述 L-FR1 包含 SEQ ID NO: 68 所示的氨基酸序列。

67. 根据权利要求 66 所述的分离的抗原结合蛋白, 其中所述 L-FR1 包含 SEQ ID NO: 32 和 SEQ ID NO: 48 中任一项所示的氨基酸序列。
68. 根据权利要求 1 和 41-67 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白, 其包含 L-FR2, 所述 L-FR2 位于所述 LCDR1 与所述 LCDR2 之间, 且所述 L-FR2 包含 SEQ ID NO: 69 所示的氨基酸序列。
69. 根据权利要求 68 所述的分离的抗原结合蛋白, 其中所述 L-FR2 包含 SEQ ID NO: 34 和 SEQ ID NO: 49 中任一项所示的氨基酸序列。
70. 根据权利要求 1 和 41-69 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白, 其包含 L-FR3, 所述 L-FR3 位于所述 LCDR2 与所述 LCDR3 之间, 且所述 L-FR3 包含 SEQ ID NO: 70 所示的氨基酸序列。
71. 根据权利要求 70 所述的分离的抗原结合蛋白, 其中所述 L-FR3 包含 SEQ ID NO: 36 和 SEQ ID NO: 50 中任一项所示的氨基酸序列。
72. 根据权利要求 1 和 41-71 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白, 其包含 L-FR4, 所述 L-FR4 的 N 末端与所述 LCDR3 的 C 末端直接或间接地相连, 且所述 L-FR4 包含 SEQ ID NO: 71 所示的氨基酸序列。
73. 根据权利要求 72 所述的分离的抗原结合蛋白, 其中所述 L-FR4 包含 SEQ ID NO: 38 和 SEQ ID NO: 51 中任一项所示的氨基酸序列。
74. 根据权利要求 1 和 41-73 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白, 其包含 L-FR1, L-FR2, L-FR3 和 L-FR4, 所述 L-FR1 包含 SEQ ID NO: 68 所示的氨基酸序列; 所述 L-FR2 包含 SEQ ID NO: 69 所示的氨基酸序列; 所述 L-FR3 包含 SEQ ID NO: 70 所示的氨基酸序列; 以及所述 L-FR4 包含 SEQ ID NO: 71 所示的氨基酸序列。
75. 根据权利要求 74 所述的分离的抗原结合蛋白, 其中所述 L-FR1 包含 SEQ ID NO: 32 和 SEQ ID NO: 48 中任一项所示的氨基酸序列; 所述 L-FR2 包含 SEQ ID NO: 34 和 SEQ ID NO: 49 中任一项所示的氨基酸序列; 所述 L-FR3 包含 SEQ ID NO: 36 和 SEQ ID NO: 50 中任一项所示的氨基酸序列; 以及所述 L-FR4 包含 SEQ ID NO: 38 和 SEQ ID NO: 51 中任一项所示的氨基酸序列。
76. 根据权利要求 74-75 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白, 其中所述 L-FR1、L-FR2、L-FR3 和 L-FR4 包含选自下述任意一组的氨基酸序列:

- a) L-FR1: SEQ ID NO: 32, L-FR2: SEQ ID NO: 34, L-FR3: SEQ ID NO: 36 和 L-FR4: SEQ ID NO: 38;
- b) L-FR1: SEQ ID NO: 48, L-FR2: SEQ ID NO: 49, L-FR3: SEQ ID NO: 50 和 L-FR4: SEQ ID NO: 51。
77. 根据权利要求 1 和 41-76 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白, 其包括 VL, 所述 VL 包含 SEQ ID NO: 76 所示的氨基酸序列。
78. 根据权利要求 77 所述的分离的抗原结合蛋白, 其中所述 VL 包含 SEQ ID NO: 31 和 47 中任一项所示的氨基酸序列。
79. 根据权利要求 1 和 41-78 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白, 其包括 VH 和 VL, 所述 VH 和 VL 包含选自下述任意一组的氨基酸序列:
- a) VH: SEQ ID NO: 39 和 VL: SEQ ID NO: 31;
- b) VH: SEQ ID NO: 52 和 VL: SEQ ID NO: 47。
80. 根据权利要求 1-79 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白, 其包含重链恒定区, 且所述重链恒定区包括源自 IgG 的恒定区或源自 IgY 的恒定区。
81. 根据权利要求 80 所述的分离的抗体结合蛋白, 其中所述重链恒定区包括源自 IgG 的恒定区。
82. 根据权利要求 80-81 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白, 其中所述重链恒定区包括源自 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 的恒定区。
83. 根据权利要求 80-82 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白, 其中所述重链恒定区包含 SEQ ID NO: 56 所示的氨基酸序列。
84. 根据权利要求 1-83 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白, 其包含轻链恒定区, 且所述轻链恒定区包括源自 Igκ 的恒定区或源自 Igλ 的恒定区。
85. 根据权利要求 84 所述的分离的抗原结合蛋白, 其中所述轻链恒定区包括源自人 Igκ 的恒定区。
86. 根据权利要求 84-85 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白, 其中所述轻链恒定区包含 SEQ ID NO: 57 所示的氨基酸序列。
87. 根据权利要求 1-86 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白, 其包括抗体或其抗原结合片段。
88. 根据权利要求 87 所述的分离的抗原结合蛋白, 其中所述抗原结合片段选自下组: Fab, Fab', F(ab)2, Fv 片段, F(ab')2, scFv, di-scFv, VHH 和/或 dAb。
89. 根据权利要求 87-88 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白, 其中所述抗体选自下组: 单

克隆抗体、单链抗体、嵌合抗体、人源化抗体和全人源抗体。

90. 多肽，其包含权利要求 1-89 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白。
91. 免疫缀合物，其包含权利要求 1-89 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白或权利要求 90 所述的多肽。
92. 分离的核酸分子，其编码权利要求 1-89 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白，或者权利要求 90 所述的多肽。
93. 载体，其包含权利要求 92 所述的分离的核酸分子。
94. 细胞，其包含权利要求 1-89 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白，权利要求 90 所述的多肽，权利要求 91 所述的免疫缀合物，权利要求 92 所述的分离的核酸分子和/或权利要求 93 所述的载体。
95. 制备权利要求 1-89 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白或权利要求 90 所述的多肽的方法，所述方法包括再使得权利要求 1-89 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白或权利要求 90 所述的多肽表达的条件下，培养权利要求 94 所述的细胞。
96. 药物组合物，其包含权利要求 1-89 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白，权利要求 90 所述的多肽，权利要求 91 所述的免疫缀合物，权利要求 92 所述的分离的核酸分子，权利要求 93 所述的载体，权利要求 94 所述的细胞，和/或药学上可接受的佐剂和/或赋形剂。
97. 一种用于检测或测定 MASP-2 的方法，所述方法包括使用权利要求 1-89 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白或权利要求 90 所述的多肽。
98. 一种 MASP-2 的检测试剂盒，其包含权利要求 1-89 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白或权利要求 90 所述的多肽。
99. 权利要求 1-89 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白或权利要求 90 所述的多肽在制备试剂盒中的用途，所述试剂盒用于检测 MASP-2 的存在和/或含量。
100. 权利要求 1-89 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白，权利要求 90 所述的多肽，权利要求 91 所述的免疫缀合物，权利要求 92 所述的分离的核酸分子，权利要求 93 所述的载体，权利要求 94 所述的细胞和/或权利要求 96 所述的药物组合物在制备预防和/或治疗疾病或病症的药物中的用途。
101. 权利要求 1-89 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白，权利要求 90 所述的多肽，权利要求 91 所述的免疫缀合物，权利要求 92 所述的分离的核酸分子，权利要求 93 所述的载体，权利要求 94 所述的细胞和/或权利要求 96 所述的药物组合物，其用于预防、缓解和/或治疗疾病或病症。

102. 一种预防和/或治疗疾病或病症的方法，其包括向有需要的受试者施用有效量的权利要求 1-89 中任一项所述的分离的抗原结合蛋白，权利要求 90 所述的多肽，权利要求 91 所述的免疫缀合物，权利要求 92 所述的分离的核酸分子，权利要求 93 所述的载体，权利要求 94 所述的细胞和/或权利要求 96 所述的药物组合物。