



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107849124 B

(45) 授权公告日 2021.09.24

(21) 申请号 201680033214.6	专利权人 AC免疫有限公司
(22) 申请日 2016.06.02	(72) 发明人 O·阿道夫松 G·阿亚隆 D·M·迪卡拉 I·霍策尔
(65) 同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 107849124 A	(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494 代理人 封新琴
(43) 申请公布日 2018.03.27	(51) Int.Cl. G07K 16/18 (2006.01) G01N 33/68 (2006.01)
(30) 优先权数据 62/171,693 2015.06.05 US	(56) 对比文件 WO 2013007839 A1, 2013.01.17 WO 2014200921 A1, 2014.12.18 WO 2014059442 A2, 2014.04.17 WO 2014150877 A2, 2014.09.25
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 2017.12.01	审查员 李翠莹
(86) PCT国际申请的申请数据 PCT/US2016/035409 2016.06.02	权利要求书4页 说明书107页 序列表182页 附图41页
(87) PCT国际申请的公布数据 W02016/196726 EN 2016.12.08	
(73) 专利权人 基因泰克公司 地址 美国加利福尼亚州	

(54) 发明名称

抗TAU抗体及使用方法

(57) 摘要

本发明提供抗Tau抗体及其使用方法。

1. 一种结合于人Tau的经分离的抗体,其中所述抗体结合于单体Tau、寡聚Tau、非磷酸化Tau和磷酸化Tau,其中所述抗体包含:

a) 如SEQ ID NO:342的氨基酸序列所示的HVR-H1;如SEQ ID NO:343的氨基酸序列所示的HVR-H2;如SEQ ID NO:344的氨基酸序列所示的HVR-H3;如选自SEQ ID NO:345、15、468至478、495至517、522至534、536至539和543至556的氨基酸序列所示的HVR-L1;如SEQ ID NO:346的氨基酸序列所示的HVR-L2;和如SEQ ID NO:347的氨基酸序列所示的HVR-L3;

b) 如SEQ ID NO:42的氨基酸序列所示的HVR-H1;如SEQ ID NO:43的氨基酸序列所示的HVR-H2;如SEQ ID NO:44的氨基酸序列所示的HVR-H3;如SEQ ID NO:45的氨基酸序列所示的HVR-L1;如SEQ ID NO:46的氨基酸序列所示的HVR-L2;和如SEQ ID NO:47的氨基酸序列所示的HVR-L3;

c) 如SEQ ID NO:62的氨基酸序列所示的HVR-H1;如SEQ ID NO:63的氨基酸序列所示的HVR-H2;如SEQ ID NO:64的氨基酸序列所示的HVR-H3;如SEQ ID NO:65的氨基酸序列所示的HVR-L1;如SEQ ID NO:66的氨基酸序列所示的HVR-L2;和如SEQ ID NO:67的氨基酸序列所示的HVR-L3;

d) 如SEQ ID NO:32的氨基酸序列所示的HVR-H1;如SEQ ID NO:33的氨基酸序列所示的HVR-H2;如SEQ ID NO:34的氨基酸序列所示的HVR-H3;如SEQ ID NO:35的氨基酸序列所示的HVR-L1;如SEQ ID NO:36的氨基酸序列所示的HVR-L2;和如SEQ ID NO:37的氨基酸序列所示的HVR-L3;或

e) 如SEQ ID NO:52的氨基酸序列所示的HVR-H1;如SEQ ID NO:53的氨基酸序列所示的HVR-H2;如SEQ ID NO:54的氨基酸序列所示的HVR-H3;如SEQ ID NO:55的氨基酸序列所示的HVR-L1;如SEQ ID NO:56的氨基酸序列所示的HVR-L2;和如SEQ ID NO:57的氨基酸序列所示的HVR-L3。

2. 如权利要求1所述的经分离的抗体,其中所述抗体包含:

a) 包含与选自SEQ ID NO:340、10和20的序列具有至少95%同一性的序列的重链可变区(VH);

b) 包含与选自SEQ ID NO:341、11、21、281、291、561、571和581的序列具有至少95%同一性的序列的轻链可变区(VL);

c) 如(a)中的VH和如(b)中的VL;

d) 包含与SEQ ID NO:40具有至少95%同一性的序列的重链可变区(VH);

e) 包含与SEQ ID NO:41具有至少95%同一性的序列的轻链可变区(VL);

f) 如(d)中的VH和如(e)中的VL;

g) 包含与SEQ ID NO:60具有至少95%同一性的序列的重链可变区(VH);

h) 包含与SEQ ID NO:61具有至少95%同一性的序列的轻链可变区(VL);

i) 如(g)中的VH和如(h)中的VL;

j) 包含与SEQ ID NO:30具有至少95%同一性的序列的重链可变区(VH);

k) 包含与SEQ ID NO:31具有至少95%同一性的序列的轻链可变区(VL);

l) 如(j)中的VH和如(k)中的VL;

m) 包含与SEQ ID NO:50具有至少95%同一性的序列的重链可变区(VH);

n) 包含与SEQ ID NO:51具有至少95%同一性的序列的轻链可变区(VL);或

o) 如 (m) 中的VH和如 (n) 中的VL。

3. 如权利要求1所述的经分离的抗体,其中所述抗体包含:

a) 包含选自SEQ ID NO:340、10、20、280、290、560、570和580的序列的重链可变区 (VH) ;

b) 包含选自SEQ ID NO:341、11、21、281、291、561、571和581的序列的轻链可变区 (VL) ;

c) 如 (a) 中的VH和如 (b) 中的VL;

d) 包含SEQ ID NO:40的序列的重链可变区 (VH) ;

e) 包含SEQ ID NO:41的序列的轻链可变区 (VL) ;

f) 如 (d) 中的VH和如 (e) 中的VL;

g) 包含SEQ ID NO:60的序列的重链可变区 (VH) ;

h) 包含SEQ ID NO:61的序列的轻链可变区 (VL) ;

i) 如 (g) 中的VH和如 (h) 中的VL;

j) 包含SEQ ID NO:30的序列的重链可变区 (VH) ;

k) 包含SEQ ID NO:31的序列的轻链可变区 (VL) ;

l) 如 (j) 中的VH和如 (k) 中的VL;

m) 包含SEQ ID NO:50的序列的重链可变区 (VH) ;

n) 包含SEQ ID NO:51的序列的轻链可变区 (VL) ;或

o) 如 (m) 中的VH和如 (n) 中的VL。

4. 如权利要求1所述的经分离的抗体,其中所述抗体包含有如SEQ ID NO:342的氨基酸序列所示的HVR-H1;如SEQ ID NO:343的氨基酸序列所示的HVR-H2;如SEQ ID NO:344的氨基酸序列所示的HVR-H3;如SEQ ID NO:345的氨基酸序列所示的HVR-L1;如SEQ ID NO:346的氨基酸序列所示的HVR-L2;和如SEQ ID NO:347所示的氨基酸序列的HVR-L3。

5. 如权利要求1所述的经分离的抗体,其中所述抗体包含有包含SEQ ID NO:340的氨基酸序列的重链可变区和包含SEQ ID NO:341的氨基酸序列的轻链可变区。

6. 如权利要求1所述的经分离的抗体,其中所述抗体包含:

a) 包含与SEQ ID NO:348或SEQ ID NO:602的序列具有至少95%、至少97%或至少99%同一性的氨基酸序列的重链和包含与SEQ ID NO:349的序列具有至少95%、至少97%或至少99%同一性的氨基酸序列的轻链;或

b) 包含SEQ ID NO:348或SEQ ID NO:602的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:349的氨基酸序列的轻链。

7. 一种结合于人Tau的经分离的抗体,其中所述抗体包含有包含SEQ ID NO:348或SEQ ID NO:602的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:349的氨基酸序列的轻链。

8. 一种结合于人Tau的经分离的抗体,其中所述抗体包含由SEQ ID NO:348或SEQ ID NO:602的氨基酸序列组成的重链和由SEQ ID NO:349的氨基酸序列组成的轻链。

9. 如权利要求1至5中任一项所述的经分离的抗体,其中所述抗体为IgG1或IgG4抗体。

10. 如权利要求9所述的经分离的抗体,其中所述抗体为IgG4抗体。

11. 如权利要求10所述的经分离的抗体,其中所述抗体包含M252Y、S254T和T256E突变。

12. 如权利要求11所述的经分离的抗体,其中所述抗体包含S228P突变。

13. 如权利要求1至5中任一项所述的经分离的抗体,其为抗体片段。

14. 如权利要求1至8中任一项所述的经分离的抗体,其中所述抗体以小于100nM、小于

75nM或小于50nM的 K_D 结合单体Tau、磷酸化Tau、非磷酸化Tau和寡聚Tau中的每一者。

15. 如权利要求1至8中任一项所述的经分离的抗体,其在SEQ ID NO:4处结合食蟹猴Tau。

16. 一种经分离的核酸,其编码如权利要求1至15中任一项所述的抗体。

17. 一种宿主细胞,其包含如权利要求16所述的核酸。

18. 一种产生抗体的方法,其包括在适合于产生所述抗体的条件下培养如权利要求17所述的宿主细胞。

19. 一种免疫缀合物,其包含如权利要求1至15中任一项所述的经分离的抗体和第二治疗剂。

20. 一种经标记的抗体,其包含如权利要求1至15中任一项所述的抗体和可检测的标记。

21. 一种药物组合物,其包含如权利要求1至15中任一项所述的经分离的抗体和药学上可接受的载体。

22. 如权利要求1至15中任一项所述的抗体或如权利要求21所述的药物组合物制造用于在个体中治疗Tau蛋白相关疾病的药剂的用途。

23. 如权利要求22所述的用途,其中所述Tau蛋白相关疾病为tau蛋白病。

24. 如权利要求23所述的用途,其中所述tau蛋白病为神经退化性tau蛋白病。

25. 如权利要求23所述的用途,其中所述tau蛋白病选自阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化、帕金森病、克雅二氏病、拳击员痴呆、唐氏综合征、格施谢三氏症、包涵体肌炎、朊病毒蛋白大脑淀粉样血管病、创伤性脑损伤、肌萎缩性侧索硬化/关岛帕金森综合征-痴呆复征、伴有神经原纤维缠结的非关岛型运动神经元病、嗜银颗粒性痴呆、皮质基底核退化症、伴有钙化的弥漫性神经原纤维缠结、额颞叶痴呆、连锁于17号染色体的伴帕金森综合征的额颞叶痴呆、哈勒沃登-施帕茨病、多发性系统萎缩症、C型尼曼-皮克病、苍白球-脑桥-黑质退化症、皮克病、进行性皮质下胶质细胞增生症、进行性核上麻痹、亚急性硬化性全脑炎、仅缠结型痴呆、脑炎后帕金森综合征和肌强直性营养不良。

26. 如权利要求23所述的用途,其中所述tau蛋白病为阿尔茨海默病或进行性核上麻痹。

27. 如权利要求1至15中任一项所述的抗体或如权利要求21所述的药物组合物制造用于在具有Tau蛋白相关疾病的个体中保持或提高认知记忆能力或减缓记忆丧失的药剂的用途。

28. 如权利要求1至15中任一项所述的抗体或如权利要求21所述的药物组合物制造用于降低个体中Tau蛋白、非磷酸化Tau蛋白、磷酸化Tau蛋白或过磷酸化Tau蛋白的水平药剂的用途。

29. 如权利要求22至28中任一项所述的用途,其中所述药剂用于与至少一种额外疗法一起施用。

30. 如权利要求29所述的用途,其中所述额外疗法选自神经药物、皮质类固醇、抗生素、抗病毒剂、抗Tau抗体、Tau抑制剂、抗淀粉样蛋白 β 抗体、 β -淀粉样蛋白聚集抑制剂、抗BACE1抗体和BACE1抑制剂。

31. 如权利要求1至15中任一项所述的抗体或如权利要求20所述的经标记的抗体制造

用于检测来自个体的样品中神经原纤维缠结、神经纤维网线或营养不良性神经炎的试剂的用途。

32. 如权利要求31所述的用途,其中所述样品为脑样品、脑脊髓液样品或血液样品。

抗TAU抗体及使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2015年6月5日提交的美国临时申请第62/171,693号的优先权,该临时申请出于任何目的以全文引用的方式并入本文中。

发明领域

[0003] 本发明涉及抗Tau抗体及其使用方法。

[0004] 发明背景

[0005] 神经原纤维缠结和神经纤维网线(NT)为阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease; AD)的主要神经病理学标志。NT由已进行翻译后修饰(包括磷酸化)的微管相关Tau蛋白构成,且通过过磷酸化的Tau构象异构体的聚集而发展。AD与许多神经退化性tau蛋白病,尤其与某些类型的额颞叶痴呆(FTD)共同具有此病理学。Tau蛋白似乎为AD和相关神经退化性tau蛋白病中认知丧失的主要参与者。

[0006] 靶向Tau蛋白的治疗方法极少,且主要包括被认为使Tau磷酸化提高至病理性程度的激酶的抑制剂和阻断过磷酸化Tau蛋白的细胞质聚集的化合物。这些方法受到各种特异性和功效缺点影响。需要靶向已知或推测造成神经退化性病征的病理性蛋白质构象异构体的额外治疗剂。

发明概要

[0007] 本发明提供抗Tau抗体及其使用方法。

[0008] 在一些实施方案中,提供结合于人Tau的经分离的抗体,其中所述抗体结合于单体Tau、寡聚Tau、非磷酸化Tau和磷酸化Tau。在一些实施方案中,抗体结合成熟人Tau的氨基酸2至24内的表位。在一些实施方案中,抗体为单克隆抗体。在一些实施方案中,抗体为人抗体、人源化抗体或嵌合抗体。在一些实施方案中,抗体为结合人Tau的抗体片段。在一些实施方案中,所述人Tau包含SEQ ID NO:2的序列。

[0009] 在一些实施方案中,抗体包含:

[0010] a) 包含选自SEQ ID NO:12、22、282、292和342的氨基酸序列的HVR-H1;包含选自SEQ ID NO:13、23、283、293和343的氨基酸序列的HVR-H2;和包含选自SEQ ID NO:14、24、284、294和344的氨基酸序列的HVR-H3;或

[0011] b) 包含选自SEQ ID NO:72和302的氨基酸序列的HVR-H1;包含选自SEQ ID NO:73和303的氨基酸序列的HVR-H2;和包含选自SEQ ID NO:74和304的氨基酸序列的HVR-H3;

[0012] c) 包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列的HVR-H1;包含SEQ ID NO:43的氨基酸序列的HVR-H2;和包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列的HVR-H3;

[0013] d) 包含SEQ ID NO:62的氨基酸序列的HVR-H1;包含SEQ ID NO:63的氨基酸序列的HVR-H2;和包含SEQ ID NO:64的氨基酸序列的HVR-H3;

[0014] e) 包含SEQ ID NO:212的氨基酸序列的HVR-H1;包含SEQ ID NO:213的氨基酸序列的HVR-H2;和包含SEQ ID NO:214的氨基酸序列的HVR-H3;

[0015] f) 包含SEQ ID NO:32的氨基酸序列的HVR-H1; 包含SEQ ID NO:33的氨基酸序列的HVR-H2; 和包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列的HVR-H3; 或

[0016] g) 包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列的HVR-H1; 包含SEQ ID NO:53的氨基酸序列的HVR-H2; 和包含SEQ ID NO:54的氨基酸序列的HVR-H3。

[0017] 在一些实施方案中, 抗体包含:

[0018] a) 包含选自SEQ ID NO:15、25、285、295、345和468至556的氨基酸序列的HVR-L1; 包含选自SEQ ID NO:16、26、286、296和346的氨基酸序列的HVR-L2; 和包含选自SEQ ID NO:17、27、287、297和347的氨基酸序列的HVR-L3;

[0019] b) 包含选自SEQ ID NO:75和305的氨基酸序列的HVR-L1; 包含选自SEQ ID NO:76和306的氨基酸序列的HVR-L2; 和包含选自SEQ ID NO:77和307的氨基酸序列的HVR-L3;

[0020] c) 包含SEQ ID NO:45的氨基酸序列的HVR-L1; 包含SEQ ID NO:46的氨基酸序列的HVR-L2; 和包含SEQ ID NO:47的氨基酸序列的HVR-L3;

[0021] d) 包含SEQ ID NO:65的氨基酸序列的HVR-L1; 包含SEQ ID NO:66的氨基酸序列的HVR-L2; 和包含SEQ ID NO:67的氨基酸序列的HVR-L3;

[0022] e) 包含SEQ ID NO:215的氨基酸序列的HVR-L1; 包含SEQ ID NO:216的氨基酸序列的HVR-L2; 和包含SEQ ID NO:217的氨基酸序列的HVR-L3;

[0023] f) 包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列的HVR-L1; 包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列的HVR-L2; 和包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列的HVR-L3; 或

[0024] g) 包含SEQ ID NO:55的氨基酸序列的HVR-L1; 包含SEQ ID NO:56的氨基酸序列的HVR-L2; 和包含SEQ ID NO:57的氨基酸序列的HVR-L3。

[0025] 在一些实施方案中, 抗体包含:

[0026] a) 包含选自SEQ ID NO:12、22、282、292和342的氨基酸序列的HVR-H1; 包含选自SEQ ID NO:13、23、283、293和343的氨基酸序列的HVR-H2; 包含选自SEQ ID NO:14、24、284、294和344的氨基酸序列的HVR-H3; 包含选自SEQ ID NO:15、25、285、295、345和468至556的氨基酸序列的HVR-L1; 包含选自SEQ ID NO:16、26、286、296和346的氨基酸序列的HVR-L2; 和包含选自SEQ ID NO:17、27、287、297和347的氨基酸序列的HVR-L3;

[0027] b) 包含选自SEQ ID NO:72和302的氨基酸序列的HVR-H1; 包含选自SEQ ID NO:73和303的氨基酸序列的HVR-H2; 包含选自SEQ ID NO:74和304的氨基酸序列的HVR-H3; 包含选自SEQ ID NO:75和305的氨基酸序列的HVR-L1; 包含选自SEQ ID NO:76和306的氨基酸序列的HVR-L2; 和包含选自SEQ ID NO:77和307的氨基酸序列的HVR-L3;

[0028] c) 包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列的HVR-H1; 包含SEQ ID NO:43的氨基酸序列的HVR-H2; 包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列的HVR-H3; 包含SEQ ID NO:45的氨基酸序列的HVR-L1; 包含SEQ ID NO:46的氨基酸序列的HVR-L2; 和包含SEQ ID NO:47的氨基酸序列的HVR-L3;

[0029] d) 包含SEQ ID NO:62的氨基酸序列的HVR-H1; 包含SEQ ID NO:63的氨基酸序列的HVR-H2; 包含SEQ ID NO:64的氨基酸序列的HVR-H3; 包含SEQ ID NO:65的氨基酸序列的HVR-L1; 包含SEQ ID NO:66的氨基酸序列的HVR-L2; 和包含SEQ ID NO:67的氨基酸序列的HVR-L3;

[0030] e) 包含SEQ ID NO:212的氨基酸序列的HVR-H1; 包含SEQ ID NO:213的氨基酸序列

的HVR-H2;包含SEQ ID NO:214的氨基酸序列的HVR-H3;包含SEQ ID NO:215的氨基酸序列的HVR-L1;包含SEQ ID NO:216的氨基酸序列的HVR-L2;和包含SEQ ID NO:217的氨基酸序列的HVR-L3;

[0031] f) 包含SEQ ID NO:32的氨基酸序列的HVR-H1;包含SEQ ID NO:33的氨基酸序列的HVR-H2;包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列的HVR-H3;包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列的HVR-L1;包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列的HVR-L2;和包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列的HVR-L3;或

[0032] g) 包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列的HVR-H1;包含SEQ ID NO:53的氨基酸序列的HVR-H2;包含SEQ ID NO:54的氨基酸序列的HVR-H3;包含SEQ ID NO:55的氨基酸序列的HVR-L1;包含SEQ ID NO:56的氨基酸序列的HVR-L2;和包含SEQ ID NO:57的氨基酸序列的HVR-L3。

[0033] 在一些实施方案中,抗体包含:

[0034] a) 包含与选自SEQ ID NO:10、20、280、290和340的序列具有至少95%同一性的序列的重链可变区(VH);

[0035] b) 包含与选自SEQ ID NO:11、21、281、291和341的序列具有至少95%同一性的序列的轻链可变区(VL);

[0036] c) 如(a)中的VH和如(b)中的VL;

[0037] d) 包含与选自SEQ ID NO:70、300和452至459的序列具有至少95%同一性的序列的重链可变区(VH);

[0038] e) 包含与选自SEQ ID NO:71、301和460至467的序列具有至少95%同一性的序列的轻链可变区(VL);

[0039] f) 如(d)中的VH和如(e)中的VL;

[0040] g) 包含与SEQ ID NO:40具有至少95%同一性的序列的重链可变区(VH);

[0041] h) 包含与SEQ ID NO:41具有至少95%同一性的序列的轻链可变区(VL);

[0042] i) 如(g)中的VH和如(h)中的VL;

[0043] j) 包含与SEQ ID NO:60具有至少95%同一性的序列的重链可变区(VH);

[0044] k) 包含与SEQ ID NO:61具有至少95%同一性的序列的轻链可变区(VL);

[0045] l) 如(j)中的VH和如(k)中的VL;

[0046] m) 包含与SEQ ID NO:210具有至少95%同一性的序列的重链可变区(VH);

[0047] n) 包含与SEQ ID NO:211具有至少95%同一性的序列的轻链可变区(VL);

[0048] o) 如(m)中的VH和如(n)中的VL;

[0049] p) 包含与SEQ ID NO:30具有至少95%同一性的序列的重链可变区(VH);

[0050] q) 包含与SEQ ID NO:31具有至少95%同一性的序列的轻链可变区(VL);

[0051] r) 如(p)中的VH和如(q)中的VL;

[0052] s) 包含与SEQ ID NO:50具有至少95%同一性的序列的重链可变区(VH);

[0053] t) 包含与SEQ ID NO:51具有至少95%同一性的序列的轻链可变区(VL);或

[0054] u) 如(s)中的VH和如(t)中的VL。

[0055] 在一些实施方案中,抗体包含:

[0056] a) 包含选自SEQ ID NO:10、20、280、290和340的序列的重链可变区(VH);

- [0057] b) 包含选自SEQ ID NO:11、21、281、291和341的序列的轻链可变区 (VL) ;
- [0058] c) 如(a)中的VH和如(b)中的VL;
- [0059] d) 包含选自SEQ ID NO:70、300和452至459的序列的重链可变区 (VH) ;
- [0060] e) 包含选自SEQ ID NO:71、301和460至467的序列的轻链可变区 (VL) ;
- [0061] f) 如(d)中的VH和如(e)中的VL;
- [0062] g) 包含SEQ ID NO:40的序列的重链可变区 (VH) ;
- [0063] h) 包含SEQ ID NO:41的序列的轻链可变区 (VL) ;
- [0064] i) 如(g)中的VH和如(h)中的VL;
- [0065] j) 包含SEQ ID NO:60的序列的重链可变区 (VH) ;
- [0066] k) 包含SEQ ID NO:61的序列的轻链可变区 (VL) ;
- [0067] l) 如(j)中的VH和如(k)中的VL;
- [0068] m) 包含SEQ ID NO:210的序列的重链可变区 (VH) ;
- [0069] n) 包含SEQ ID NO:211的序列的轻链可变区 (VL) ;
- [0070] o) 如(m)中的VH和如(n)中的VL;
- [0071] p) 包含SEQ ID NO:30的序列的重链可变区 (VH) ;
- [0072] q) 包含SEQ ID NO:31的序列的轻链可变区 (VL) ;
- [0073] r) 如(p)中的VH和如(q)中的VL;
- [0074] s) 包含SEQ ID NO:50的序列的重链可变区 (VH) ;
- [0075] t) 包含SEQ ID NO:51的序列的轻链可变区 (VL) ;或
- [0076] u) 如(s)中的VH和如(t)中的VL。

[0077] 在一些实施方案中,抗体包含有包含SEQ ID NO:342的氨基酸序列的HVR-H1;包含SEQ ID NO:343的氨基酸序列的HVR-H2;包含SEQ ID NO:344的氨基酸序列的HVR-H3;包含SEQ ID NO:345的氨基酸序列的HVR-L1;包含SEQ ID NO:346的氨基酸序列的HVR-L2;和包含SEQ ID NO:347的氨基酸序列的HVR-L3。

[0078] 在一些实施方案中,抗体包含有包含SEQ ID NO:340的氨基酸序列的重链可变区和包含SEQ ID NO:341的氨基酸序列的轻链可变区。

[0079] 在一些实施方案中,抗体包含有包含SEQ ID NO:348或SEQ ID NO:602的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:349的氨基酸序列的轻链。

[0080] 在一些实施方案中,提供结合于人Tau的经分离的抗体,其中所述抗体包含有包含SEQ ID NO:348或SEQ ID NO:602的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:349的氨基酸序列的轻链。在一些实施方案中,提供结合于人Tau的经分离的抗体,其中所述抗体包含有包含SEQ ID NO:348的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:349的氨基酸序列的轻链。在一些实施方案中,提供结合于人Tau的经分离的抗体,其中所述抗体包含有包含SEQ ID NO:602的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:349的氨基酸序列的轻链。在一些实施方案中,提供结合于人Tau的经分离的抗体,其中所述抗体包含有由SEQ ID NO:348或SEQ ID NO:602的氨基酸序列组成的重链和由SEQ ID NO:349的氨基酸序列组成的轻链。在一些实施方案中,提供结合于人Tau的经分离的抗体,其中所述抗体包含有由SEQ ID NO:348的氨基酸序列组成的重链和由SEQ ID NO:349的氨基酸序列组成的轻链。在一些实施方案中,提供结合于人Tau的经分离的抗体,其中所述抗体包含有由SEQ ID NO:602的氨基酸序列组成的重链和由

SEQ ID NO:349的氨基酸序列组成的轻链。

[0081] 在一些实施方案中,提供结合于人Tau的经分离的抗体,其中所述抗体结合成熟人Tau的氨基酸19至33、19至42、28至44、37至51、100至114、109至123、118至132、154至168、172至177、217至231或397至411内的表位。

[0082] 在一些实施方案中,抗体包含:

[0083] a) 包含SEQ ID NO:112的氨基酸序列的HVR-H1;包含SEQ ID NO:113的氨基酸序列的HVR-H2;和包含SEQ ID NO:114的氨基酸序列的HVR-H3;

[0084] b) 包含SEQ ID NO:132的氨基酸序列的HVR-H1;包含SEQ ID NO:133的氨基酸序列的HVR-H2;和包含SEQ ID NO:134的氨基酸序列的HVR-H3;

[0085] c) 包含SEQ ID NO:142的氨基酸序列的HVR-H1;包含SEQ ID NO:143的氨基酸序列的HVR-H2;和包含SEQ ID NO:144的氨基酸序列的HVR-H3;

[0086] d) 包含SEQ ID NO:152的氨基酸序列的HVR-H1;包含SEQ ID NO:153的氨基酸序列的HVR-H2;和包含SEQ ID NO:154的氨基酸序列的HVR-H3;

[0087] e) 包含SEQ ID NO:162的氨基酸序列的HVR-H1;包含SEQ ID NO:163的氨基酸序列的HVR-H2;和包含SEQ ID NO:164的氨基酸序列的HVR-H3;

[0088] f) 包含SEQ ID NO:252的氨基酸序列的HVR-H1;包含SEQ ID NO:253的氨基酸序列的HVR-H2;和包含SEQ ID NO:254的氨基酸序列的HVR-H3;

[0089] g) 包含SEQ ID NO:272的氨基酸序列的HVR-H1;包含SEQ ID NO:273的氨基酸序列的HVR-H2;和包含SEQ ID NO:274的氨基酸序列的HVR-H3;

[0090] h) 包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列的HVR-H1;包含SEQ ID NO:103的氨基酸序列的HVR-H2;和包含SEQ ID NO:104的氨基酸序列的HVR-H3;

[0091] i) 包含SEQ ID NO:172的氨基酸序列的HVR-H1;包含SEQ ID NO:173的氨基酸序列的HVR-H2;和包含SEQ ID NO:174的氨基酸序列的HVR-H3;

[0092] j) 包含SEQ ID NO:192的氨基酸序列的HVR-H1;包含SEQ ID NO:193的氨基酸序列的HVR-H2;和包含SEQ ID NO:194的氨基酸序列的HVR-H3;

[0093] k) 包含SEQ ID NO:242的氨基酸序列的HVR-H1;包含SEQ ID NO:243的氨基酸序列的HVR-H2;和包含SEQ ID NO:244的氨基酸序列的HVR-H3;

[0094] l) 包含选自SEQ ID NO:82、312、322和332的氨基酸序列的HVR-H1;包含选自SEQ ID NO:83、313、323和333的氨基酸序列的HVR-H2;和包含选自SEQ ID NO:84、314、324和334的氨基酸序列的HVR-H3;

[0095] m) 包含SEQ ID NO:92的氨基酸序列的HVR-H1;包含SEQ ID NO:93的氨基酸序列的HVR-H2;和包含SEQ ID NO:94的氨基酸序列的HVR-H3;

[0096] n) 包含SEQ ID NO:122的氨基酸序列的HVR-H1;包含SEQ ID NO:123的氨基酸序列的HVR-H2;和包含SEQ ID NO:124的氨基酸序列的HVR-H3;

[0097] o) 包含SEQ ID NO:182的氨基酸序列的HVR-H1;包含SEQ ID NO:183的氨基酸序列的HVR-H2;和包含SEQ ID NO:184的氨基酸序列的HVR-H3;

[0098] p) 包含SEQ ID NO:202的氨基酸序列的HVR-H1;包含SEQ ID NO:203的氨基酸序列的HVR-H2;和包含SEQ ID NO:204的氨基酸序列的HVR-H3;

[0099] q) 包含SEQ ID NO:222的氨基酸序列的HVR-H1;包含SEQ ID NO:223的氨基酸序列

的HVR-H2;和包含SEQ ID NO:224的氨基酸序列的HVR-H3;

[0100] r) 包含SEQ ID NO:232的氨基酸序列的HVR-H1;包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列的HVR-H2;和包含SEQ ID NO:234的氨基酸序列的HVR-H3;或

[0101] s) 包含SEQ ID NO:262的氨基酸序列的HVR-H1;包含SEQ ID NO:263的氨基酸序列的HVR-H2;和包含SEQ ID NO:264的氨基酸序列的HVR-H3。

[0102] 在一些实施方案中,抗体包含:

[0103] a) 包含SEQ ID NO:115的氨基酸序列的HVR-L1;包含SEQ ID NO:116的氨基酸序列的HVR-L2;和包含SEQ ID NO:117的氨基酸序列的HVR-L3;

[0104] b) 包含SEQ ID NO:135的氨基酸序列的HVR-L1;包含SEQ ID NO:136的氨基酸序列的HVR-L2;和包含SEQ ID NO:137的氨基酸序列的HVR-L3;

[0105] c) 包含SEQ ID NO:145的氨基酸序列的HVR-L1;包含SEQ ID NO:146的氨基酸序列的HVR-L2;和包含SEQ ID NO:147的氨基酸序列的HVR-L3;

[0106] d) 包含SEQ ID NO:155的氨基酸序列的HVR-L1;包含SEQ ID NO:156的氨基酸序列的HVR-L2;和包含SEQ ID NO:157的氨基酸序列的HVR-L3;

[0107] e) 包含SEQ ID NO:165的氨基酸序列的HVR-L1;包含SEQ ID NO:166的氨基酸序列的HVR-L2;和包含SEQ ID NO:167的氨基酸序列的HVR-L3;

[0108] f) 包含SEQ ID NO:255的氨基酸序列的HVR-L1;包含SEQ ID NO:256的氨基酸序列的HVR-L2;和包含SEQ ID NO:257的氨基酸序列的HVR-L3;

[0109] g) 包含SEQ ID NO:275的氨基酸序列的HVR-L1;包含SEQ ID NO:276的氨基酸序列的HVR-L2;和包含SEQ ID NO:277的氨基酸序列的HVR-L3;

[0110] h) 包含SEQ ID NO:105的氨基酸序列的HVR-L1;包含SEQ ID NO:106的氨基酸序列的HVR-L2;和包含SEQ ID NO:107的氨基酸序列的HVR-L3;

[0111] i) 包含SEQ ID NO:175的氨基酸序列的HVR-L1;包含SEQ ID NO:176的氨基酸序列的HVR-L2;和包含SEQ ID NO:177的氨基酸序列的HVR-L3;

[0112] j) 包含SEQ ID NO:195的氨基酸序列的HVR-L1;包含SEQ ID NO:196的氨基酸序列的HVR-L2;和包含SEQ ID NO:197的氨基酸序列的HVR-L3;

[0113] k) 包含SEQ ID NO:245的氨基酸序列的HVR-L1;包含SEQ ID NO:246的氨基酸序列的HVR-L2;和包含SEQ ID NO:247的氨基酸序列的HVR-L3;

[0114] l) 包含选自SEQ ID NO:85、315、325和335的氨基酸序列的HVR-L1;包含选自SEQ ID NO:86、316、326和336的氨基酸序列的HVR-L2;和包含选自SEQ ID NO:87、317、327和337的氨基酸序列的HVR-L3;

[0115] m) 包含SEQ ID NO:95的氨基酸序列的HVR-L1;包含SEQ ID NO:96的氨基酸序列的HVR-L2;和包含SEQ ID NO:97的氨基酸序列的HVR-L3;

[0116] n) 包含SEQ ID NO:125的氨基酸序列的HVR-L1;包含SEQ ID NO:126的氨基酸序列的HVR-L2;和包含SEQ ID NO:127的氨基酸序列的HVR-L3;

[0117] o) 包含SEQ ID NO:185的氨基酸序列的HVR-L1;包含SEQ ID NO:186的氨基酸序列的HVR-L2;和包含SEQ ID NO:187的氨基酸序列的HVR-L3;

[0118] p) 包含SEQ ID NO:205的氨基酸序列的HVR-L1;包含SEQ ID NO:206的氨基酸序列的HVR-L2;和包含SEQ ID NO:207的氨基酸序列的HVR-L3;

[0119] q) 包含SEQ ID NO:225的氨基酸序列的HVR-L1;包含SEQ ID NO:226的氨基酸序列的HVR-L2;和包含SEQ ID NO:227的氨基酸序列的HVR-L3;

[0120] r) 包含SEQ ID NO:235的氨基酸序列的HVR-L1;包含SEQ ID NO:236的氨基酸序列的HVR-L2;和包含SEQ ID NO:237的氨基酸序列的HVR-L3;或

[0121] s) 包含SEQ ID NO:265的氨基酸序列的HVR-L1;包含SEQ ID NO:266的氨基酸序列的HVR-L2;和包含SEQ ID NO:267的氨基酸序列的HVR-L3。

[0122] 在一些实施方案中,抗体包含:

[0123] a) 包含SEQ ID NO:112的氨基酸序列的HVR-H1;包含SEQ ID NO:113的氨基酸序列的HVR-H2;包含SEQ ID NO:114的氨基酸序列的HVR-H3;包含SEQ ID NO:115的氨基酸序列的HVR-L1;包含SEQ ID NO:116的氨基酸序列的HVR-L2;和包含SEQ ID NO:117的氨基酸序列的HVR-L3;

[0124] b) 包含SEQ ID NO:132的氨基酸序列的HVR-H1;包含SEQ ID NO:133的氨基酸序列的HVR-H2;包含SEQ ID NO:134的氨基酸序列的HVR-H3;包含SEQ ID NO:135的氨基酸序列的HVR-L1;包含SEQ ID NO:136的氨基酸序列的HVR-L2;和包含SEQ ID NO:137的氨基酸序列的HVR-L3;

[0125] c) 包含SEQ ID NO:142的氨基酸序列的HVR-H1;包含SEQ ID NO:143的氨基酸序列的HVR-H2;包含SEQ ID NO:144的氨基酸序列的HVR-H3;包含SEQ ID NO:145的氨基酸序列的HVR-L1;包含SEQ ID NO:146的氨基酸序列的HVR-L2;和包含SEQ ID NO:147的氨基酸序列的HVR-L3;

[0126] d) 包含SEQ ID NO:152的氨基酸序列的HVR-H1;包含SEQ ID NO:153的氨基酸序列的HVR-H2;包含SEQ ID NO:154的氨基酸序列的HVR-H3;包含SEQ ID NO:155的氨基酸序列的HVR-L1;包含SEQ ID NO:156的氨基酸序列的HVR-L2;和包含SEQ ID NO:157的氨基酸序列的HVR-L3;

[0127] e) 包含SEQ ID NO:162的氨基酸序列的HVR-H1;包含SEQ ID NO:163的氨基酸序列的HVR-H2;包含SEQ ID NO:164的氨基酸序列的HVR-H3;包含SEQ ID NO:165的氨基酸序列的HVR-L1;包含SEQ ID NO:166的氨基酸序列的HVR-L2;和包含SEQ ID NO:167的氨基酸序列的HVR-L3;

[0128] f) 包含SEQ ID NO:252的氨基酸序列的HVR-H1;包含SEQ ID NO:253的氨基酸序列的HVR-H2;包含SEQ ID NO:254的氨基酸序列的HVR-H3;包含SEQ ID NO:255的氨基酸序列的HVR-L1;包含SEQ ID NO:256的氨基酸序列的HVR-L2;和包含SEQ ID NO:257的氨基酸序列的HVR-L3;或

[0129] g) 包含SEQ ID NO:272的氨基酸序列的HVR-H1;包含SEQ ID NO:273的氨基酸序列的HVR-H2;包含SEQ ID NO:274的氨基酸序列的HVR-H3;包含SEQ ID NO:275的氨基酸序列的HVR-L1;包含SEQ ID NO:276的氨基酸序列的HVR-L2;和包含SEQ ID NO:277的氨基酸序列的HVR-L3;

[0130] h) 包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列的HVR-H1;包含SEQ ID NO:103的氨基酸序列的HVR-H2;包含SEQ ID NO:104的氨基酸序列的HVR-H3;包含SEQ ID NO:105的氨基酸序列的HVR-L1;包含SEQ ID NO:106的氨基酸序列的HVR-L2;和包含SEQ ID NO:107的氨基酸序列的HVR-L3;

[0131] i) 包含SEQ ID NO:172的氨基酸序列的HVR-H1;包含SEQ ID NO:173的氨基酸序列的HVR-H2;包含SEQ ID NO:174的氨基酸序列的HVR-H3;包含SEQ ID NO:175的氨基酸序列的HVR-L1;包含SEQ ID NO:176的氨基酸序列的HVR-L2;和包含SEQ ID NO:177的氨基酸序列的HVR-L3;

[0132] j) 包含SEQ ID NO:192的氨基酸序列的HVR-H1;包含SEQ ID NO:193的氨基酸序列的HVR-H2;包含SEQ ID NO:194的氨基酸序列的HVR-H3;包含SEQ ID NO:195的氨基酸序列的HVR-L1;包含SEQ ID NO:196的氨基酸序列的HVR-L2;和包含SEQ ID NO:197的氨基酸序列的HVR-L3;或

[0133] k) 包含SEQ ID NO:242的氨基酸序列的HVR-H1;包含SEQ ID NO:243的氨基酸序列的HVR-H2;包含SEQ ID NO:244的氨基酸序列的HVR-H3;包含SEQ ID NO:245的氨基酸序列的HVR-L1;包含SEQ ID NO:246的氨基酸序列的HVR-L2;和包含SEQ ID NO:247的氨基酸序列的HVR-L3;

[0134] l) 包含选自SEQ ID NO:82、312、322和332的氨基酸序列的HVR-H1;包含选自SEQ ID NO:83、313、323和333的氨基酸序列的HVR-H2;包含选自SEQ ID NO:84、314、324和334的氨基酸序列的HVR-H3;包含选自SEQ ID NO:85、315、325和335的氨基酸序列的HVR-L1;包含选自SEQ ID NO:86、316、326和336的氨基酸序列的HVR-L2;和包含选自SEQ ID NO:87、317、327和337的氨基酸序列的HVR-L3;

[0135] m) 包含SEQ ID NO:92的氨基酸序列的HVR-H1;包含SEQ ID NO:93的氨基酸序列的HVR-H2;包含SEQ ID NO:94的氨基酸序列的HVR-H3;包含SEQ ID NO:95的氨基酸序列的HVR-L1;包含SEQ ID NO:96的氨基酸序列的HVR-L2;和包含SEQ ID NO:97的氨基酸序列的HVR-L3;

[0136] n) 包含SEQ ID NO:122的氨基酸序列的HVR-H1;包含SEQ ID NO:123的氨基酸序列的HVR-H2;包含SEQ ID NO:124的氨基酸序列的HVR-H3;包含SEQ ID NO:125的氨基酸序列的HVR-L1;包含SEQ ID NO:126的氨基酸序列的HVR-L2;和包含SEQ ID NO:127的氨基酸序列的HVR-L3;

[0137] o) 包含SEQ ID NO:182的氨基酸序列的HVR-H1;包含SEQ ID NO:183的氨基酸序列的HVR-H2;包含SEQ ID NO:184的氨基酸序列的HVR-H3;包含SEQ ID NO:185的氨基酸序列的HVR-L1;包含SEQ ID NO:186的氨基酸序列的HVR-L2;和包含SEQ ID NO:187的氨基酸序列的HVR-L3;

[0138] p) 包含SEQ ID NO:202的氨基酸序列的HVR-H1;包含SEQ ID NO:203的氨基酸序列的HVR-H2;包含SEQ ID NO:204的氨基酸序列的HVR-H3;包含SEQ ID NO:205的氨基酸序列的HVR-L1;包含SEQ ID NO:206的氨基酸序列的HVR-L2;和包含SEQ ID NO:207的氨基酸序列的HVR-L3;

[0139] q) 包含SEQ ID NO:222的氨基酸序列的HVR-H1;包含SEQ ID NO:223的氨基酸序列的HVR-H2;包含SEQ ID NO:224的氨基酸序列的HVR-H3;包含SEQ ID NO:225的氨基酸序列的HVR-L1;包含SEQ ID NO:226的氨基酸序列的HVR-L2;和包含SEQ ID NO:227的氨基酸序列的HVR-L3;

[0140] r) 包含SEQ ID NO:232的氨基酸序列的HVR-H1;包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列的HVR-H2;包含SEQ ID NO:234的氨基酸序列的HVR-H3;包含SEQ ID NO:235的氨基酸序列

的HVR-L1;包含SEQ ID NO:236的氨基酸序列的HVR-L2;和包含SEQ ID NO:237的氨基酸序列的HVR-L3;或

[0141] s) 包含SEQ ID NO:262的氨基酸序列的HVR-H1;包含SEQ ID NO:263的氨基酸序列的HVR-H2;包含SEQ ID NO:264的氨基酸序列的HVR-H3;包含SEQ ID NO:265的氨基酸序列的HVR-L1;包含SEQ ID NO:266的氨基酸序列的HVR-L2;和包含SEQ ID NO:267的氨基酸序列的HVR-L3。

[0142] 在一些实施方案中,抗体包含:

[0143] a) 包含与SEQ ID NO:110具有至少95%同一性的序列的重链可变区 (VH);

[0144] b) 包含与SEQ ID NO:111具有至少95%同一性的序列的轻链可变区 (VL);

[0145] c) 如(a)中的VH和如(b)中的VL;

[0146] d) 包含与SEQ ID NO:130具有至少95%同一性的序列的重链可变区 (VH);

[0147] e) 包含与SEQ ID NO:131具有至少95%同一性的序列的轻链可变区 (VL);

[0148] f) 如(d)中的VH和如(e)中的VL;

[0149] g) 包含与SEQ ID NO:140具有至少95%同一性的序列的重链可变区 (VH);

[0150] h) 包含与SEQ ID NO:141具有至少95%同一性的序列的轻链可变区 (VL);

[0151] i) 如(g)中的VH和如(h)中的VL;

[0152] j) 包含与SEQ ID NO:150具有至少95%同一性的序列的重链可变区 (VH);

[0153] k) 包含与SEQ ID NO:151具有至少95%同一性的序列的轻链可变区 (VL);

[0154] l) 如(j)中的VH和如(k)中的VL;

[0155] m) 包含与SEQ ID NO:160具有至少95%同一性的序列的重链可变区 (VH);

[0156] n) 包含与SEQ ID NO:161具有至少95%同一性的序列的轻链可变区 (VL);或

[0157] o) 如(m)中的VH和如(n)中的VL;

[0158] p) 包含与SEQ ID NO:250具有至少95%同一性的序列的重链可变区 (VH);

[0159] q) 包含与SEQ ID NO:251具有至少95%同一性的序列的轻链可变区 (VL);

[0160] r) 如(p)中的VH和如(q)中的VL;

[0161] s) 包含与SEQ ID NO:270具有至少95%同一性的序列的重链可变区 (VH);

[0162] t) 包含与SEQ ID NO:271具有至少95%同一性的序列的轻链可变区 (VL);

[0163] u) 如(s)中的VH和如(t)中的VL;

[0164] v) 包含与SEQ ID NO:100具有至少95%同一性的序列的重链可变区 (VH);

[0165] w) 包含与SEQ ID NO:101具有至少95%同一性的序列的轻链可变区 (VL);或

[0166] x) 如(v)中的VH和如(w)中的VL;

[0167] y) 包含与SEQ ID NO:170具有至少95%同一性的序列的重链可变区 (VH);

[0168] z) 包含与SEQ ID NO:171具有至少95%同一性的序列的轻链可变区 (VL);

[0169] aa) 如(y)中的VH和如(z)中的VL;

[0170] bb) 包含与SEQ ID NO:190具有至少95%同一性的序列的重链可变区 (VH);

[0171] cc) 包含与SEQ ID NO:191具有至少95%同一性的序列的轻链可变区 (VL);

[0172] dd) 如(bb)中的VH和如(cc)中的VL;

[0173] ee) 包含与SEQ ID NO:240具有至少95%同一性的序列的重链可变区 (VH);

[0174] ff) 包含与SEQ ID NO:241具有至少95%同一性的序列的轻链可变区 (VL);或

- [0175] gg) 如 (ee) 中的VH和如 (ff) 中的VL;
- [0176] hh) 包含与选自SEQ ID NO:80、310、320、330和446至451的序列具有至少95%同一性的序列的重链可变区 (VH) ;
- [0177] ii) 包含与选自SEQ ID NO:81、311、321、331和442至445的序列具有至少95%同一性的序列的轻链可变区 (VL) ;
- [0178] jj) 如 (hh) 中的VH和如 (ii) 中的VL;
- [0179] kk) 包含与SEQ ID NO:90具有至少95%同一性的序列的重链可变区 (VH) ;
- [0180] ll) 包含与SEQ ID NO:91具有至少95%同一性的序列的轻链可变区 (VL) ;
- [0181] mm) 如 (kk) 中的VH和如 (ll) 中的VL;
- [0182] nn) 包含与SEQ ID NO:120具有至少95%同一性的序列的重链可变区 (VH) ;
- [0183] oo) 包含与SEQ ID NO:121具有至少95%同一性的序列的轻链可变区 (VL) ;
- [0184] pp) 如 (nn) 中的VH和如 (oo) 中的VL;
- [0185] qq) 包含与SEQ ID NO:180具有至少95%同一性的序列的重链可变区 (VH) ;
- [0186] rr) 包含与SEQ ID NO:181具有至少95%同一性的序列的轻链可变区 (VL) ;
- [0187] ss) 如 (qq) 中的VH和如 (rr) 中的VL;
- [0188] tt) 包含与SEQ ID NO:200具有至少95%同一性的序列的重链可变区 (VH) ;
- [0189] uu) 包含与SEQ ID NO:201具有至少95%同一性的序列的轻链可变区 (VL) ;
- [0190] vv) 如 (tt) 中的VH和如 (uu) 中的VL;
- [0191] ww) 包含与SEQ ID NO:220具有至少95%同一性的序列的重链可变区 (VH) ;
- [0192] xx) 包含与SEQ ID NO:221具有至少95%同一性的序列的轻链可变区 (VL) ;
- [0193] yy) 如 (ww) 中的VH和如 (xx) 中的VL;
- [0194] zz) 包含与SEQ ID NO:230具有至少95%同一性的序列的重链可变区 (VH) ;
- [0195] aaa) 包含与SEQ ID NO:231具有至少95%同一性的序列的轻链可变区 (VL) ;
- [0196] bbb) 如 (zz) 中的VH和如 (aaa) 中的VL;
- [0197] ccc) 包含与SEQ ID NO:260具有至少95%同一性的序列的重链可变区 (VH) ;
- [0198] ddd) 包含与SEQ ID NO:261具有至少95%同一性的序列的轻链可变区 (VL) ;或
- [0199] eee) 如 (ccc) 中的VH和如 (ddd) 中的VL。
- [0200] 在一些实施方案中, 抗体包含:
- [0201] a) 包含SEQ ID NO:110的序列的重链可变区 (VH) ;
- [0202] b) 包含SEQ ID NO:111的序列的轻链可变区 (VL) ;
- [0203] c) 如 (a) 中的VH和如 (b) 中的VL;
- [0204] d) 包含SEQ ID NO:130的序列的重链可变区 (VH) ;
- [0205] e) 包含SEQ ID NO:131的序列的轻链可变区 (VL) ;
- [0206] f) 如 (d) 中的VH和如 (e) 中的VL;
- [0207] g) 包含SEQ ID NO:140的序列的重链可变区 (VH) ;
- [0208] h) 包含SEQ ID NO:141的序列的轻链可变区 (VL) ;
- [0209] i) 如 (g) 中的VH和如 (h) 中的VL;
- [0210] j) 包含SEQ ID NO:150的序列的重链可变区 (VH) ;
- [0211] k) 包含SEQ ID NO:151的序列的轻链可变区 (VL) ;

- [0212] l) 如(j)中的VH和如(k)中的VL;
- [0213] m) 包含SEQ ID NO:160的序列的重链可变区(VH);
- [0214] n) 包含SEQ ID NO:161的序列的轻链可变区(VL);或
- [0215] o) 如(m)中的VH和如(n)中的VL;
- [0216] p) 包含SEQ ID NO:250的序列的重链可变区(VH);
- [0217] q) 包含SEQ ID NO:251的序列的轻链可变区(VL);
- [0218] r) 如(p)中的VH和如(q)中的VL;
- [0219] s) 包含SEQ ID NO:270的序列的重链可变区(VH);
- [0220] t) 包含SEQ ID NO:271的序列的轻链可变区(VL);或
- [0221] u) 如(s)中的VH和如(t)中的VL
- [0222] v) 包含SEQ ID NO:100的序列的重链可变区(VH);
- [0223] w) 包含SEQ ID NO:101的序列的轻链可变区(VL);或
- [0224] x) 如(v)中的VH和如(w)中的VL;
- [0225] y) 包含SEQ ID NO:170的序列的重链可变区(VH);
- [0226] z) 包含SEQ ID NO:171的序列的轻链可变区(VL);
- [0227] aa) 如(y)中的VH和如(z)中的VL;
- [0228] bb) 包含SEQ ID NO:190的序列的重链可变区(VH);
- [0229] cc) 包含SEQ ID NO:191的序列的轻链可变区(VL);
- [0230] dd) 如(bb)中的VH和如(cc)中的VL;
- [0231] ee) 包含SEQ ID NO:240的序列的重链可变区(VH);
- [0232] ff) 包含SEQ ID NO:241的序列的轻链可变区(VL);
- [0233] gg) 如(ee)中的VH和如(ff)中的VL;
- [0234] hh) 包含选自SEQ ID NO:80、310、320、330和446至451的序列的重链可变区(VH);
- [0235] ii) 包含选自SEQ ID NO:81、311、321、331和442至445的序列的轻链可变区(VL);
- [0236] jj) 如(hh)中的VH和如(ii)中的VL;
- [0237] kk) 包含SEQ ID NO:90的序列的重链可变区(VH);
- [0238] ll) 包含SEQ ID NO:91的序列的轻链可变区(VL);
- [0239] mm) 如(kk)中的VH和如(ll)中的VL;
- [0240] nn) 包含SEQ ID NO:120的序列的重链可变区(VH);
- [0241] oo) 包含SEQ ID NO:121的序列的轻链可变区(VL);
- [0242] pp) 如(nn)中的VH和如(oo)中的VL;
- [0243] qq) 包含SEQ ID NO:180的序列的重链可变区(VH);
- [0244] rr) 包含SEQ ID NO:181的序列的轻链可变区(VL);
- [0245] ss) 如(qq)中的VH和如(rr)中的VL;
- [0246] tt) 包含SEQ ID NO:200的序列的重链可变区(VH);
- [0247] uu) 包含SEQ ID NO:201的序列的轻链可变区(VL);
- [0248] vv) 如(tt)中的VH和如(uu)中的VL;
- [0249] ww) 包含SEQ ID NO:220的序列的重链可变区(VH);
- [0250] xx) 包含SEQ ID NO:221的序列的轻链可变区(VL);

- [0251] yy) 如 (ww) 中的VH和如 (xx) 中的VL;
- [0252] zz) 包含SEQ ID NO:230的序列的重链可变区 (VH);
- [0253] aaa) 包含SEQ ID NO:231的序列的轻链可变区 (VL);
- [0254] bbb) 如 (zz) 中的VH和如 (aaa) 中的VL;
- [0255] ccc) 包含SEQ ID NO:260的序列的重链可变区 (VH);
- [0256] ddd) 包含SEQ ID NO:261的序列的轻链可变区 (VL);或
- [0257] eee) 如 (ccc) 中的VH和如 (ddd) 中的VL。

[0258] 在本文所描述的任一个实施方案中,抗体可为IgG1或IgG4抗体。在本文所描述的任一个实施方案中,抗体可为IgG4抗体。在一些此类实施方案中,抗体包含M252Y、S254T和T256E突变。在本文所描述的任一个实施方案中,抗体可包含S228P突变。在本文所描述的任一个实施方案中,抗体可包含S228P、M252Y、S254T和T256E突变。在本文所描述的任一个实施方案中,抗体可为包含S228P、M252Y、S254T和T256E突变的IgG4抗体。在一些实施方案中,抗体为抗体片段。在本文所描述的任一个实施方案中,抗体可为包含S228P、M252Y、S254T和T256E突变且缺乏重链恒定区的C端赖氨酸 (des-K) 的IgG4抗体。重链恒定区的C端赖氨酸可例如在抗体纯化期间移除,或通过对编码所述抗体的核酸进行重组工程改造以使得不编码C端赖氨酸来移除。

[0259] 在一些实施方案中,提供一种结合人Tau的经分离的抗体,其中所述抗体以小于100nM、小于75nM或小于50nM的 K_D 结合单体Tau、磷酸化Tau、非磷酸化Tau和寡聚Tau中的每一者。在一些实施方案中,抗体结合食蟹猴Tau (SEQ ID NO:4)。

[0260] 在一些实施方案中,提供一种经分离的核酸,其中所述经分离的核酸编码本文所描述的抗体。在一些实施方案中,提供一种宿主细胞,其中所述宿主细胞包含编码本文所描述的抗体的经分离的核酸。在一些实施方案中,提供一种产生抗体的方法,其包括在适合于产生所述抗体的条件下培养宿主细胞。

[0261] 在一些实施方案中,提供一种免疫缀合物,其中所述免疫缀合物包含本文所描述的经分离的抗体和治疗剂。在一些实施方案中,提供一种经标记的抗体,其包含本文所描述的抗体和可检测的标记。

[0262] 在一些实施方案中,提供一种药物组合物,其包含本文所描述的经分离的抗体和药学上可接受的载体。

[0263] 在一些实施方案中,提供一种治疗Tau蛋白相关疾病的方法,其包括向患有Tau蛋白相关疾病的个体施用本文所描述的抗体或包含本文所描述的抗体的药物组合物。在一些实施方案中,Tau蛋白相关疾病为tau蛋白病。在一些实施方案中,tau蛋白病为神经退化性tau蛋白病。在一些实施方案中,tau蛋白病是选自阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化、帕金森病 (Parkinson's disease)、克雅二氏病 (Creutzfeldt-Jacob disease)、拳击员痴呆、唐氏综合征 (Down's Syndrome)、格施谢三氏症 (Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease)、包涵体肌炎、朊病毒蛋白大脑淀粉样血管病、创伤性脑损伤、肌萎缩性侧索硬化/关岛帕金森综合征-痴呆复征 (parkinsonism-dementia complex of Guam)、伴有神经原纤维缠结的非关岛型运动神经元病、嗜银颗粒性痴呆、皮质基底核退化症、伴有钙化的弥漫性神经原纤维缠结、额颞叶痴呆、连锁于17号染色体的伴帕金森综合征的额颞叶痴呆、哈勒沃登-施帕茨病 (Halleworden-Spatz disease)、多发性系统萎缩症、C型尼曼-皮克病

(Niemann-Pick disease type C)、苍白球-脑桥-黑质退化症、皮克病(Pick's disease)、进行性皮质下胶质细胞增生症、进行性核上麻痹、亚急性硬化性全脑炎、仅缠结型痴呆、脑炎后帕金森综合征和肌强直性营养不良。在一些实施方案中,tau蛋白病为阿尔茨海默病或进行性核上麻痹。

[0264] 在一些实施方案中,提供一种在个体中保持或提高认知记忆能力或减缓记忆丧失的方法,其包括施用本文所描述的抗体或包含本文所描述的抗体的药物组合物。

[0265] 在一些实施方案中,提供一种降低个体中Tau蛋白、非磷酸化Tau蛋白、磷酸化Tau蛋白或过磷酸化Tau蛋白的水平的方法,其包括施用本文所描述的抗体或包含本文所描述的抗体的药物组合物。

[0266] 在一些实施方案中,提供本文所描述的经分离的抗体以用作药剂。在一些实施方案中,提供本文所描述的经分离的抗体以用于在个体中治疗tau蛋白病。在一些实施方案中,tau蛋白病为神经退化性tau蛋白病。在一些实施方案中,tau蛋白病选自阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化、帕金森病、克雅二氏病、拳击员痴呆、唐氏综合征、格施谢三氏症、包涵体肌炎、朊病毒蛋白大脑淀粉样血管病、创伤性脑损伤、肌萎缩性侧索硬化/关岛帕金森综合征-痴呆复征、伴有神经原纤维缠结的非关岛型运动神经元病、嗜银颗粒性痴呆、皮质基底核退化症、伴有钙化的弥漫性神经原纤维缠结、额颞叶痴呆、连锁于17号染色体的伴帕金森综合征的额颞叶痴呆、哈勒沃登-施帕茨病、多发性系统萎缩症、C型尼曼-皮克病、苍白球-脑桥-黑质退化症、皮克病、进行性皮质下胶质细胞增生症、进行性核上麻痹、亚急性硬化性全脑炎、仅缠结型痴呆、脑炎后帕金森综合征和肌强直性营养不良。在一些实施方案中,tau蛋白病为阿尔茨海默病或进行性核上麻痹。

[0267] 在一些实施方案中,提供本文所描述的经分离的抗体以用于在个体中保持或提高认知记忆能力或减缓记忆丧失。在一些实施方案中,提供本文所描述的经分离的抗体以用于降低个体中Tau蛋白、磷酸化Tau蛋白、非磷酸化Tau蛋白或过磷酸化Tau蛋白的水平。

[0268] 在一些实施方案中,提供本文所描述的抗体的用途,其用于制造用于在个体中治疗Tau蛋白相关疾病的药剂。在一些实施方案中,Tau蛋白相关疾病为tau蛋白病。在一些实施方案中,tau蛋白病为神经退化性tau蛋白病。在一些实施方案中,tau蛋白病选自阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化、帕金森病、克雅二氏病、拳击员痴呆、唐氏综合征、格施谢三氏症、包涵体肌炎、朊病毒蛋白大脑淀粉样血管病、创伤性脑损伤、肌萎缩性侧索硬化/关岛帕金森综合征-痴呆复征、伴有神经原纤维缠结的非关岛型运动神经元病、嗜银颗粒性痴呆、皮质基底核退化症、伴有钙化的弥漫性神经原纤维缠结、额颞叶痴呆、连锁于17号染色体的伴帕金森综合征的额颞叶痴呆、哈勒沃登-施帕茨病、多发性系统萎缩症、C型尼曼-皮克病、苍白球-脑桥-黑质退化症、皮克病、进行性皮质下胶质细胞增生症、进行性核上麻痹、亚急性硬化性全脑炎、仅缠结型痴呆、脑炎后帕金森综合征和肌强直性营养不良。在一些实施方案中,tau蛋白病为阿尔茨海默病或进行性核上麻痹。

[0269] 在一些实施方案中,提供本文所描述的抗体的用途,其用于制造用于在个体中保持或提高认知记忆能力或减缓记忆丧失的药剂。

[0270] 在一些实施方案中,提供一种检测神经原纤维缠结、神经纤维网线或营养不良性神经炎的方法,其包括使样品与本文所描述的抗体接触。在一些实施方案中,样品为脑样品、脑脊髓液样品或血液样品。

[0271] 在本文所描述的任一个实施方案中,方法或用途可包含与至少一种额外疗法组合施用本文所描述的抗体。额外疗法的非限制性实例包括神经药物、皮质类固醇、抗生素、抗病毒剂和其他治疗剂。此类其他治疗剂包括(但不限于)其他抗Tau抗体、针对淀粉样蛋白- β 的抗体、针对 β -分泌酶1(“BACE1”)的抗体和 β -分泌酶1的抑制剂。

[0272] 附图简述

[0273] 图1A-F.使用ELISA将抗体结合于过磷酸化Tau(pTau)的结合与结合于非磷酸化Tau的结合相比较。结果以光学密度(O.D.)表示。

[0274] 图2A-E.使用寡Tau和单Tau捕捉ELISA评估抗体与寡聚Tau的结合。结果以光学密度(O.D.)表示。

[0275] 图3.使用蛋白质印迹(WB)测定,所测试的三种泛Tau抗体展示其结合于来自阿尔茨海默病(AD)和匹配对照供体的脑溶胞产物中的可溶性Tau。使来自AD和对照脑溶胞产物的蛋白质提取物和六种重组人Tau同种型在SDS-PAGE和用三种泛Tau抗体(37D3-H9、94B2-C1和125B11-H3)进行印迹法的膜上运行。具有AD样品的泳道标记为AD18、AD24和AD27,且具有对照样品的泳道标记为C25和C21。用六种重组人Tau同种型运行的泳道标记为hTau序列梯。

[0276] 图4A-C.使用Tau捕捉ELISA,泛Tau抗体展示其结合于来自AD和匹配对照供体的脑溶胞产物中的可溶性Tau。展示三种泛Tau抗体37D3-H9、94B2-C1和125B11-H3的数据。结果以光学密度(O.D.),平均值 \pm SD,N=2表示。

[0277] 图5.展示37D3-H9以Fab形式(左图)和以IgG形式(右图)结合于与Biacore芯片表面共价偶合的人Tau单体的感测图。已应用1:1结合模型,且展示为重叠。x轴指示时间(单位=秒)。y轴指示共振单位(RU)。

[0278] 图6.展示hu37D3-H9.v5样品t=0(左图)和t=2周(右图)结合于3.1、6.3、12.5、25、25、50和100nM的人Tau单体的重叠感测图。已应用1:1结合模型,且也展示于此图中。x轴指示时间(单位=秒)。y轴指示共振单位(RU)。

[0279] 图7.hu37D3-H9.v5和hu37D3-H9.v5 N28D分别结合于单体Tau(左图展示hu37D3-H9.v5且中间图展示hu37D3-H9.v5 N28D)和以1:1比率混合(右图)的结合。x轴指示时间(单位=秒)。y轴指示共振单位(RU)。

[0280] 图8A-D.针对潜在改进的稳定性筛选90种37D3-H9变体的亲和力、稳定性指数和序列。为了清楚起见,在各实验开始、中间和结束时运行的使用未应激对照抗体(hu37D3-H9.v5 hIgG1)所获得的值展示在表的两个部分中。

[0281] 图9.展示轻链残基28至33(NGNTYF基序)的位置和残基28与33的相对位置的37D3-H9 Fv区的结构模型。应注意,在hu37D3.v28.A4中突变为Leu的残基33不邻近不稳定Asn-28残基。点线展示残基Asn-28与Tyr-32之间的氢键。使用MOE软件包(Chemical Computing Group)产生图。

[0282] 图10展示在单次10mg/kg静脉内或腹膜内注射后,抗Tau抗体37D3-H9在小鼠中的药代动力学。

[0283] 图11展示在以1mg/kg的剂量单次IV快速注射后hu37D3.v28.A4hIgG4-S228P和hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE在食蟹猴中的药代动力学。

[0284] 图12A-C.某些抗Tau抗体与Tau片段的结合。(A)展示某些抗Tau抗体与Tau片段1-

15、10-24、19-33、28-42、37-51和46-60的结合。(B) 抗体37D3-H9 mIgG2a与Tau片段10-44、10-24、2-24、2-34和全长Tau的结合。(C) 抗体hu37D3-H9.v5 hIgG1与Tau片段10-44、10-24、2-24、2-34和全长Tau的结合。

[0285] 图13A-B. 在神经元-小神经胶质细胞共培养物中, 效应功能对Tau毒性的影响。(A) 在与各种抗体和寡聚Tau接触的共培养物中的MAP2片段化百分比。(B) 与各种抗体和寡聚Tau接触的神经元(顶部图) 和神经元-小神经胶质细胞共培养物(底部图) 的图像。

[0286] 图14. 在施用抗tau 37D3-H9 WT IgG2a或抗tau 37D3-H9 DANG IgG2的小鼠的海马中的pTau212/214水平。

[0287] 图15. 人与食蟹猴Tau序列的比较。指示针对抗体37D3-H9的表位。

[0288] 图16展示在单次10mg/kg静脉内或腹膜内注射后, 抗Tau抗体94B2-C1在小鼠中的药代动力学。

[0289] 图17展示在单次10mg/kg静脉内或腹膜内注射后, 抗Tau抗体125B11-H3在小鼠中的药代动力学。

[0290] 图18展示hu37D3-H9.v1、hu37D3-H9.v39、hu37D3-H9.v40和hu37D3-H9.v41的 κ 1轻链可变区的比对。

[0291] 图19A-B展示在以50mg/kg单次IV注射指定抗体后, 食蟹猴中的血浆抗体浓度(A) 和CSF抗体浓度(B)。

[0292] 图20展示在以50mg/kg单次IV注射指定抗体后, 食蟹猴中的血浆总Tau浓度和血浆抗体浓度。

[0293] 图21A-D展示在以50mg/kg单次IV注射hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P (A) 和hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE (B) 后2天和10天时, 食蟹猴脑各个区中的抗体浓度; 脑中的平均抗体浓度(C); 脑: 血浆抗体浓度% (D)。

[0294] 图22A-B展示以对数(A) 和线性(B) 标度绘制的, 在以50mg/kg单次IV注射指定抗体后的各个时间点时食蟹猴脑中的抗体浓度。

[0295] 图23A-E展示在以50mg/kg单次IV注射指定抗体后的各个时间点时, 在食蟹猴的海马(A)、小脑(B)、额皮质(C)、CSF(D) 和血浆(E) 中的抗体浓度。

[0296] 图24A-B展示在以50mg/kg单次IV注射指定抗体后, 在食蟹猴中随时间变化的平均(A) 和个别(B) 血浆总Tau浓度。

具体实施方式

[0297] I. 定义

[0298] 出于本文的目的, “接受体人构架” 为包含来源于如下文所定义的人免疫球蛋白构架或人共有构架的轻链可变域(VL) 构架或重链可变域(VH) 构架的氨基酸序列的构架。“来源于” 人免疫球蛋白构架或人共有构架的接受体人构架可包含人免疫球蛋白构架或人共有构架的相同氨基酸序列, 或其可含有氨基酸序列变化。在一些实施方案中, 氨基酸变化的数目为10个或10个以下、9个或9个以下、8个或8个以下、7个或7个以下、6个或6个以下、5个或5个以下、4个或4个以下、3个或3个以下或2个或2个以下。在一些实施方案中, VL接受体人构架的序列与VL人免疫球蛋白构架序列或人共有构架序列具有同一性。

[0299] “亲和力” 是指分子(例如抗体) 的单一结合位点与其结合搭配物(例如抗原) 之间

的非共价相互作用的总和的强度。除非另外指示,否则如本文所用,“结合亲和力”是指反映结合对(例如抗体与抗原)成员之间的1:1相互作用的固有结合亲和力。分子X对其搭配物Y的亲和力一般可由解离常数(K_D)表示。可通过本领域中已知的常用方法(包括本文所描述的那些方法)来测量亲和力。用于测量结合亲和力的特定说明性和例示性实施方案描述于下文中。

[0300] “亲和力成熟”抗体是指相较于在一个或多个高变区(HVR)中不具有一个或多个改变的亲本抗体,具有此类改变的抗体,这些改变使抗体对抗原的亲和力得到改善。

[0301] 术语“抗Tau抗体”和“结合于Tau的抗体”是指能够以足够亲和力结合Tau的抗体,使得所述抗体适用作靶向Tau的诊断剂和/或治疗剂。在一些实施方案中,抗Tau抗体与无关的非Tau蛋白结合的程度小于所述抗体与Tau的结合的约10%,如通过例如放射免疫测定(RIA)所测量。在某些实施方案中,结合于Tau的抗体的解离常数(K_D) $\leq 1\mu\text{M}$ 、 $\leq 100\text{nM}$ 、 $\leq 10\text{nM}$ 、 $\leq 1\text{nM}$ 、 $\leq 0.1\text{nM}$ 、 $\leq 0.01\text{nM}$ 或 $\leq 0.001\text{nM}$ (例如 10^{-8}M 或 10^{-8}M 以下,例如 10^{-8}M 至 10^{-13}M ,例如 10^{-9}M 至 10^{-13}M)。在某些实施方案中,抗Tau抗体结合于Tau的表位,所述表位在来自不同物种的Tau中具保守性。除非另外特别指示,否则如本文所用,术语“抗Tau抗体”和“结合于Tau的抗体”是指结合单体Tau、寡聚Tau和/或磷酸化Tau的抗体。在一些此类实施方案中,抗Tau抗体以类似的亲和力,诸如以彼此相差不超过50倍的亲和力结合于单体Tau、寡聚Tau、非磷酸化Tau和磷酸化Tau。在一些实施方案中,结合单体Tau、寡聚Tau、非磷酸化Tau和磷酸化Tau的抗体称为“泛Tau抗体”。

[0302] 术语“抗体”在本文中以最广泛意义使用且涵盖各种抗体结构,包括(但不限于)单克隆抗体、多克隆抗体、多特异性抗体(例如双特异性抗体)和抗体片段,只要其展现所需抗原结合活性即可。

[0303] “抗体片段”是指除完整抗体以外的分子,其包含完整抗体中结合所述完整抗体所结合的抗原的部分。抗体片段的实例包括(但不限于)Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂;双链抗体;线抗体;单链抗体分子(例如scFv);和由抗体片段形成的多特异性抗体。

[0304] 与参考抗体“结合于相同表位的抗体”是指在竞争测定中,阻断参考抗体与其抗原的结合达50%或50%以上的抗体,且相反地,在竞争测定中,参考抗体阻断所述抗体与其抗原的结合达50%或50%以上。本文提供一种例示性竞争测定。

[0305] 术语“嵌合”抗体是指重链和/或轻链的一部分来源于特定来源或物种,而所述重链和/或轻链的其余部分来源于不同来源或物种的抗体。

[0306] 抗体的“类别”是指其重链所具有的恒定域或恒定区的类型。存在五种主要类别的抗体:IgA、IgD、IgE、IgG和IgM,且这些类别中的若干者可进一步分成子类(同型),例如IgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄、IgA₁和IgA₂。对应于不同类别的免疫球蛋白的重链恒定域分别称为 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 和 μ 。

[0307] 如本文所用的术语“细胞毒性剂”是指抑制或妨碍细胞功能和/或引起细胞死亡或破坏的物质。细胞毒性剂包括(但不限于)放射性同位素(例如At²¹¹、I¹³¹、I¹²⁵、Y⁹⁰、Re¹⁸⁶、Re¹⁸⁸、Sm¹⁵³、Bi²¹²、P³²、Pb²¹²和Lu的放射性同位素);化学治疗剂或药物(例如氨甲喋呤(methotrexate)、阿霉素(adriamicin)、长春花生物碱(长春新碱(vincristine)、长春碱(vinblastine)、依托泊苷(etoposide)、多柔比星(doxorubicin)、美法仑(melphalan)、丝裂霉素C(mitomycinC)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、道诺霉素(daunorubicin)或其他插入

剂);生长抑制剂;酶及其片段,诸如溶核酶;抗生素;毒素,诸如小分子毒素或细菌、真菌、植物或动物来源的酶活性毒素,包括其片段和/或变体;以及以下所公开的各种抗肿瘤或抗癌剂。

[0308] “效应功能”是指可归因于抗体的Fc区的那些生物活性,其随抗体同型变化。抗体效应功能的实例包括:Clq结合和补体依赖性细胞毒性(CDC);Fc受体结合;抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC);吞噬作用;细胞表面受体(例如B细胞受体)的下调;和B细胞活化。

[0309] 药剂(例如药物制剂)的“有效量”是指以必要剂量和持续必要时间段有效达成所需治疗或预防结果的量。

[0310] 本文的术语“Fc区”用于定义含有恒定区的至少一部分的免疫球蛋白重链C端区。该术语包括原生序列Fc区和变体Fc区。在一些实施方案中,人IgG重链Fc区从Cys226或从Pro230延伸至重链的羧基端。然而,Fc区的C端赖氨酸(Lys447)可存在或可不存在。除非本文另外说明,否则Fc区或恒定区中氨基酸残基的编号是根据EU编号系统,也称为EU索引,如Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版.公共卫生署(Public Health Service),美国国家卫生研究院(National Institutes of Health),Bethesda,MD,1991中所描述。

[0311] “构架”或“FR”是指除高变区(HVR)残基以外的可变域残基。可变域的FR一般由四个FR域组成:FR1、FR2、FR3和FR4。因此,HVR和FR序列一般以以下序列出现在VH(或VL)中:FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4。

[0312] 术语“全长抗体”、“完整抗体”和“全抗体”在本文中可互换使用且是指结构基本上类似于原生抗体结构或具有含有如本文所定义的Fc区的重链的抗体。

[0313] 术语“宿主细胞”、“宿主细胞株”和“宿主细胞培养物”可互换使用且是指已引入外源核酸的细胞,包括此类细胞之后代。宿主细胞包括“转化株”和“转化细胞”,其包括初代转化细胞和由其衍生的后代(不考虑传代次数)。后代的核酸含量与亲本细胞可能不完全相同,但可能含有突变。本文包括具有与针对原始转化细胞所筛选或选择相同的功能或生物活性的突变后代。

[0314] “人抗体”为氨基酸序列对应于由人或人细胞产生或来源于利用人抗体谱系或其他人抗体编码序列的非人来源的抗体的氨基酸序列的抗体。人抗体的此定义特定排除包含非人抗原结合残基的人源化抗体。

[0315] 术语“可变区”或“可变域”是指参与抗体与抗原结合的抗体重链或轻链域。原生抗体的重链和轻链(分别为VH和VL)的可变域一般具有类似的结构,其中各结构域均包含四个保守性构架区(FR)和三个高变区(HVR)。(参见例如Kindt等人,Kuby Immunology,第6版,W.H.Freeman and Co.,第91页(2007)。)单一VH或VL域可足以赋予抗原结合特异性。此外,结合特定抗原的抗体可使用来自结合所述抗原的抗体的VH或VL域分离以分别筛选互补VL或VH域的文库。参见例如Portolano等人,J.Immunol.150:880-887(1993);Clarkson等人,Nature 352:624-628(1991)。

[0316] “人共有构架”为表示所选人免疫球蛋白VL或VH构架序列中最常出现的氨基酸残基的构架。一般来说,人免疫球蛋白VL或VH序列选自可变域序列的子组。一般来说,序列子组为如Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest,第五版,NIH Publication 91-3242,Bethesda MD(1991),第1-3卷中的子组。在一些实施方案中,对于

VL,子组为如Kabat等人,同上中的子组κI。在一些实施方案中,对于VH,子组为如Kabat等人,同上中的子组III。

[0317] “人源化”抗体是指包含来自非人HVR的氨基酸残基和来自人FR的氨基酸残基的嵌合抗体。在某些实施方案中,人源化抗体将包含至少一个且通常两个可变域的基本上全部,其中全部或基本上全部HVR(例如CDR)均对应于非人抗体的HVR,且全部或基本上全部FR均对应于人抗体的FR。人源化抗体任选地可包含来源于人抗体的抗体恒定区的至少一部分。抗体(例如非人抗体)的“人源化形式”是指已经历人源化的抗体。

[0318] 如本文所用的术语“高变区”或“HVR”是指抗体可变域中序列高变(“互补决定区”或“CDR”)和/或形成结构上轮廓分明的环(“高变环”)和/或含有抗原接触性残基(“抗原触点”)的每个区域。一般来说,抗体包含六个HVR:三个在VH(H1、H2、H3)中,且三个在VL(L1、L2、L3)中。本文的例示性HVR包括:

[0319] (a) 出现在氨基酸残基26-32(L1)、50-52(L2)、91-96(L3)、26-32(H1)、53-55(H2)和96-101(H3)处的高变环(Chothia和Lesk,J.Mol.Biol.196:901-917(1987));

[0320] (b) 出现在氨基酸残基24-34(L1)、50-56(L2)、89-97(L3)、31-35b(H1)、50-65(H2)和95-102(H3)处的CDR(Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版.公共卫生署,美国国家卫生研究院,Bethesda,MD(1991));

[0321] (c) 出现在氨基酸残基27c-36(L1)、46-55(L2)、89-96(L3)、30-35b(H1)、47-58(H2)和93-101(H3)处的抗原触点(MacCallum等人J.Mol.Biol.262:732-745(1996));和

[0322] (d) (a)、(b)和/或(c)的组合,包括HVR氨基酸残基46-56(L2)、47-56(L2)、48-56(L2)、49-56(L2)、26-35(H1)、26-35b(H1)、49-65(H2)、93-102(H3)和94-102(H3)。

[0323] 除非另外指示,否则在本文中,根据Kabat等人,同上对可变域中的HVR残基和其他残基(例如FR残基)进行编号。

[0324] “免疫缀合物”为与一个或多个异源分子,包括(但不限于)细胞毒性剂结合的抗体。

[0325] “个体”或“受试者”是哺乳动物。哺乳动物包括(但不限于)家养动物(例如牛、羊、猫、狗和马)、灵长类动物(例如人和非人灵长类动物,诸如猴)、兔和啮齿动物(例如小鼠和大鼠)。在某些实施方案中,个体或受试者为人。

[0326] “经分离的”抗体为已与其天然环境的组分分离的抗体。在一些实施方案中,抗体纯化达到大于95%或99%的纯度,如通过例如电泳(例如SDS-PAGE、等电聚焦(IEF)、毛细电泳法)或色谱法(例如离子交换或逆相HPLC)所测定。用于评估抗体纯度的方法的综述参见例如Flatman等人,J.Chromatogr.B 848:79-87(2007)。

[0327] “经分离的”核酸是指已与其天然环境的组分分离的核酸分子。经分离的核酸包括通常含有核酸分子的细胞中所含有的核酸分子,但所述核酸分子存在于染色体外或在不同于其天然染色体位置的染色体位置处。

[0328] “编码抗Tau抗体的经分离的核酸”是指编码抗体重链和轻链(或其片段)的一种或多种核酸分子,包括单一载体或各别载体中的此类核酸分子和存在于宿主细胞中的一个或多个位置处的此类核酸分子。

[0329] 如本文所用的术语“单克隆抗体”是指从基本上同质的抗体的群体获得的抗体,即,除可能的变异抗体(例如含有天然存在的突变或在产生单克隆抗体制剂期间出现的突

变的抗体,此类变体一般以少量存在)以外,构成所述群体的个别抗体相同和/或结合相同表位。相比于通常包括针对不同决定簇(表位)的不同抗体的多克隆抗体制剂,单克隆抗体制剂的各单克隆抗体是针对抗原上的单一决定簇。因此,修饰语“单克隆”指示抗体的特征为从基本上同质的抗体群体获得,且不应解释为需要通过任何特定方法产生所述抗体。举例来说,根据本发明使用的单克隆抗体可通过多种技术制得,包括(但不限于)杂交瘤方法、重组DNA方法、噬菌体展示方法和利用含有全部或部分人免疫球蛋白基因座的转基因动物的方法、用于制造本文所描述的单克隆抗体的此类方法和其他例示性方法。

[0330] “裸抗体”是指未与异源部分(例如,细胞毒性部分)或放射性标记结合的抗体。裸抗体可以药物制剂形式存在。

[0331] “原生抗体”是指具有不同结构的天然存在的免疫球蛋白分子。举例来说,原生IgG抗体为约150,000道尔顿的杂四聚体糖蛋白,其由二硫键键结的两条相同轻链和两条相同重链构成。从N端至C端,各重链具有可变区(VH),也称为可变重链域或重链可变域,继而为三个恒定域(CH1、CH2和CH3)。类似地,从N端至C端,各轻链具有可变区(VL),也称为可变轻链域或轻链可变域,继而为恒定轻链(CL)域。抗体的轻链可基于其恒定域的氨基酸序列归为两种类型中的一种,称为 κ 和 λ 。

[0332] 术语“药品说明书”用以指通常包括于治疗性产品的商业包装中的说明书,其含有关于与使用此类治疗性产品有关的适应症、用法、剂量、施用、组合疗法、禁忌症和/或警告的信息。

[0333] 相对于参考多肽序列的“氨基酸序列同一性百分比(%)”定义为在比对参考多肽序列与候选序列且必要时引入间隙以达成最大序列同一性百分比之后,且在不将保守性取代视为序列同一性的一部分的情况下,候选序列中与参考多肽序列中的氨基酸残基具有同一性的氨基酸残基的百分比。用于确定氨基酸序列同一性百分比的目的的比对可以本领域的技能范围内的各种方式达成,例如使用公开可获得的计算机软件,诸如BLAST、BLAST-2、ALIGN或Megalign (DNASTAR) 软件。本领域技术人员可确定用于比对序列的适当参数,包括在所比较序列的全长内达成最大比对所需要的任何算法。然而,出于本文的目的,使用序列比较计算机程序ALIGN-2产生氨基酸序列同一性%值。ALIGN-2序列比较计算机程序由Genentech, Inc. 创作,且源代码已随使用者文件一起提交于美国版权局(U.S. Copyright Office), Washington D.C., 20559, 其在美国版权局以美国版权登记号TXU510087登记。ALIGN-2程序可公开获自Genentech, Inc., South San Francisco, California, 或可从源代码编写。ALIGN-2程序经编写可用于UNIX操作系统,包括数字UNIX V4.0D。所有序列比较参数均由ALIGN-2程序设定且不变化。

[0334] 在采用ALIGN-2进行氨基酸序列比较的情形下,给定氨基酸序列A相对于、与或针对给定氨基酸序列B的氨基酸序列同一性%(或者,其可表述为与给定氨基酸序列B具有或包含一定氨基酸序列同一性%的给定氨基酸序列A)如下计算:

[0335] $100 \times \frac{X}{Y}$

[0336] 其中X为在A与B的程序比对中通过序列比对程序ALIGN-2评为一致匹配的氨基酸残基的数目,且其中Y为B中的氨基酸残基的总数目。应了解,在氨基酸序列A的长度与氨基酸序列B的长度不相等的情况下,A相对于B的氨基酸序列同一性%与B相对于A的氨基酸序列同一性%将不相等。除非另外特定陈述,否则本文所用的所有氨基酸序列同一性%值是

如前一段落中刚刚所描述使用ALIGN-2计算机程序获得。

[0337] 术语“药物制剂”是指所呈形式允许其中所含活性成分的生物活性有效发挥,且不含对制剂将施用的受试者具有不可接受毒性的额外组分的制剂。

[0338] “药学上可接受的载体”是指药物制剂中除活性成分以外的对受试者无毒的成分。药学上可接受的载体包括(但不限于)缓冲剂、赋形剂、稳定剂或防腐剂。

[0339] 除非另外指示,否则如本文所用,术语“Tau”是指来自任何脊椎动物来源,包括哺乳动物,诸如灵长类动物(例如人)和啮齿动物(例如小鼠和大鼠)的任何原生Tau蛋白。该术语涵盖“全长”未经处理的Tau以及由在所述细胞中处理产生的任何形式的Tau。该术语还涵盖天然存在的Tau变体,例如剪接变体或等位基因变体。

[0340] 如本文所用,术语“pTau”是指其中丝氨酸、苏氨酸或酪氨酸残基由蛋白激酶通过加成共价键结的磷酸根基团而磷酸化的Tau。在一些实施方案中,pTau在丝氨酸上或在苏氨酸残基上磷酸化。在一些实施方案中,pTau在位置409处的丝氨酸和/或位置404处的丝氨酸上磷酸化。在一些实施方案中,pTau在位置409处的丝氨酸上磷酸化。

[0341] 如本文所用,术语“可溶性Tau”或“可溶性Tau蛋白”是指由以下组成的蛋白质:均完全溶解的Tau蛋白/肽单体或Tau样肽/蛋白质、或经修饰或截短的Tau肽/蛋白质或Tau肽/蛋白质单体的其他衍生物和Tau蛋白寡聚物。“可溶性Tau”特别排除神经原纤维缠结(NFT)。

[0342] 如本文所用,术语“不可溶Tau”是指多个聚集的Tau肽或蛋白质单体、或Tau样肽/蛋白质、或经修饰或截短的Tau肽/蛋白质或Tau肽/蛋白质的其他衍生物,其形成体外在水性介质中和体内在哺乳动物或人体中(更特定来说在脑中)不可溶的寡聚或聚合结构;但尤其是指多个聚集的Tau单体或经修饰或截短的Tau肽/蛋白质或其衍生物,其分别在哺乳动物或人体中(更特定来说在脑中)不可溶。特定来说,“不可溶Tau”包括神经原纤维缠结(NFT)。

[0343] 如本文所用,术语“单体Tau”或“Tau单体”是指在水性介质中完全溶解而无聚集复合物的Tau蛋白。

[0344] 如本文所用,术语“聚集Tau”、“寡聚Tau”和“Tau寡聚物”是指多个聚集的Tau肽或蛋白质单体、或Tau样肽/蛋白质、或经修饰或截短的Tau肽/蛋白质或Tau肽/蛋白质的其他衍生物,其形成体外在水性介质中和体内在哺乳动物或人体中(更特定来说在脑中)不可溶或可溶的寡聚或聚合结构;但尤其是指多个聚集的Tau单体或经修饰或截短的Tau肽/蛋白质或其衍生物,其分别在哺乳动物或人体中(更特定来说在脑中)不可溶或可溶。

[0345] 术语“pTau PHF”、“PHF”和“成对螺旋纤丝”在本文中同义地使用且是指以在电子显微镜检查上可见的160nm周期性缠绕成螺旋的纤丝对。宽度在10与22nm之间变化。PHF为阿尔茨海默病(AD)的神经原纤维缠结和神经纤维网线中的优势结构。PHF还可见于一些但并非所有的与神经炎斑块相关的营养不良神经突。PHF的主要组分为过磷酸化形式的微管相关蛋白质tau。PHF可部分地由二硫键连接的反平行过磷酸化的Tau蛋白构成。PHF Tau可截去其C端20个氨基酸残基。PHF形成的潜在机制不确定,但Tau的过磷酸化可使其与微管分离,从而增加从其中可在神经元内侧形成PHF的可溶性Tau集合。

[0346] 如本文所用,“治疗(treatment)”(及其语法变化形式,诸如“治疗(treat)”或“治疗(treating)”)是指临床介入以试图改变所治疗个体的自然病程,且可为实现预防或在临床病理学病程中进行。所需治疗作用包括(但不限于)预防疾病发生或复发、缓解症状、减轻

疾病的任何直接或间接病理性后果、预防癌转移、降低疾病进程速率、改善或缓和疾病病况和缓解或改善预后。在一些实施方案中,本发明的抗体用于延迟疾病发展或减慢疾病进程。

[0347] 如本文所用的术语“早期阿尔茨海默病”或“早期AD”(例如“诊断为患有早期AD的患者”或“罹患早期AD的患者”包括患有归因于AD的轻度认知障碍(诸如记忆缺损)的患者和具有AD生物标记物的患者,例如淀粉样蛋白阳性患者。

[0348] 如本文所用的术语“轻度阿尔茨海默病”或“轻度AD”(例如“诊断为患有轻度AD的患者”)是指其特征在于MMSE评分为20至26的AD阶段。

[0349] 如本文所用的术语“轻度至中度阿尔茨海默病”或“轻度至中度AD”涵盖轻度和中度AD两者,且其特征在于MMSE评分为18至26。

[0350] 如本文所用的术语“中度阿尔茨海默病”或“中度AD”(例如“诊断为患有中度AD的患者”)是指其特征在于MMSE评分为18至19的AD阶段。

[0351] 术语“MMSE”是指小型精神状态检查(Mini Mental State Examination),其提供介于1与30之间的评分。参见Folstein等人,1975,J.Psychiatr.Res.12:189-98。26和26以下的评分一般视为指示缺损。相对于另一个具有较低评分的个体,MMSE上数值评分越低,所测试的患者的缺损或障碍越大。MMSE评分的增加可指示患者病状的改善,而MMSE评分的减少可指示患者病状的恶化。

[0352] 如本文所用,术语“载体”是指一种核酸分子,其能够传播其所连接的另一种核酸分子。该术语包括呈自我复制核酸结构的载体以及并入已引入其的宿主细胞的基因组中的载体。某些载体能够导引其可操作地连接的核酸的表达。此类载体在本文中称为“表达载体”。

[0353] II.组合物和方法

[0354] 提供结合Tau的抗体。在一些实施方案中,本发明的抗体结合Tau,结合单体Tau、寡聚Tau、非磷酸化Tau和磷酸化Tau。在一些实施方案中,本发明的抗体结合于成熟人Tau的氨基酸2至24内的表位。在一些实施方案中,本发明的抗体结合于Tau氨基酸2至24内的表位,且结合单体Tau、寡聚Tau、非磷酸化Tau和磷酸化Tau。在一些实施方案中,抗体结合具有序列AEPRQEFVMDHAGTYGLGDRK(SEQ ID NO:2)或由其组成的人Tau的表位。在一些实施方案中,抗体结合具有序列AEPRQEFVMDHAGTYGLGDRK(SEQ ID NO:4)或由其组成的食蟹猴Tau的表位。在一些实施方案中,抗体结合具有序列AEPRQEFVMDHAGTYGLGDRK(SEQ ID NO:2)或由其组成的人Tau的表位和具有序列AEPRQEFVMDHAGTYGLGDRK(SEQ ID NO:4)或由其组成的食蟹猴Tau的表位。在一些实施方案中,本发明的抗体结合于成熟人Tau的氨基酸19至33、19至42、37至51、100至114、118至132或172至177内的表位。在一些实施方案中,本发明的抗体结合于成熟人Tau的氨基酸19至33、19至42、37至51、100至114、118至132或172至177内的表位,且结合单体Tau、寡聚Tau、非磷酸化Tau和磷酸化Tau。

[0355] 本发明的抗体适用于例如诊断或治疗神经退化性疾病。

[0356] A.例示性抗Tau抗体

[0357] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含至少一个、二个、三个、四个、五个或六个选自以下的HVR:(a)包含选自SEQ ID NO:12、22、282、292和342的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含选自SEQ ID NO:13、23、283、293和343的氨基酸序列的HVR-H2;(c)包含选自SEQ ID NO:14、24、284、294和344的氨基酸序列的HVR-H3;(d)包含选自SEQ ID NO:15、25、285、295、345和

468至556的氨基酸序列的HVR-L1; (e) 包含选自SEQ ID NO:16、26、286、296和346的氨基酸序列的HVR-L2; 和(f) 包含选自SEQ ID NO:17、27、287、297和347的氨基酸序列的HVR-L3。

[0358] 在一些实施方案中, 抗Tau抗体包含至少一个、二个、三个、四个、五个或六个选自以下的HVR: (a) 包含SEQ ID NO:342的氨基酸序列的HVR-H1; (b) 包含SEQ ID NO:343的氨基酸序列的HVR-H2; (c) 包含SEQ ID NO:344的氨基酸序列的HVR-H3; (d) 包含SEQ ID NO:345的氨基酸序列的HVR-L1; (e) 包含SEQ ID NO:346的氨基酸序列的HVR-L2; 和(f) 包含SEQ ID NO:347的氨基酸序列的HVR-L3。

[0359] 在一些实施方案中, 抗Tau抗体包含至少一个、二个、三个、四个、五个或六个选自以下的HVR: (a) 包含选自SEQ ID NO:72和302的氨基酸序列的HVR-H1; (b) 包含选自SEQ ID NO:73和303的氨基酸序列的HVR-H2; (c) 包含选自SEQ ID NO:74和304的氨基酸序列的HVR-H3; (d) 包含选自SEQ ID NO:75和305的氨基酸序列的HVR-L1; (e) 包含选自SEQ ID NO:76和306的氨基酸序列的HVR-L2; 和(f) 包含选自SEQ ID NO:77和307的氨基酸序列的HVR-L3。

[0360] 在一些实施方案中, 抗Tau抗体包含至少一个、二个、三个、四个、五个或六个选自以下的HVR: (a) 包含选自SEQ ID NO:82、312、322和332的氨基酸序列的HVR-H1; (b) 包含选自SEQ ID NO:83、313、323和333的氨基酸序列的HVR-H2; (c) 包含选自SEQ ID NO:84、314、324和334的氨基酸序列的HVR-H3; (d) 包含选自SEQ ID NO:85、315、325和335的氨基酸序列的HVR-L1; (e) 包含选自SEQ ID NO:86、316、326和336的氨基酸序列的HVR-L2; 和(f) 包含选自SEQ ID NO:87、317、327和337的氨基酸序列的HVR-L3。

[0361] 在一些实施方案中, 抗Tau抗体包含至少一个、二个、三个、四个、五个或六个选自以下的HVR: (a) 包含SEQ ID NO:32的氨基酸序列的HVR-H1; (b) 包含SEQ ID NO:33的氨基酸序列的HVR-H2; (c) 包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列的HVR-H3; (d) 包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列的HVR-L1; (e) 包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列的HVR-L2; 和(f) 包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列的HVR-L3。

[0362] 在一些实施方案中, 抗Tau抗体包含至少一个、二个、三个、四个、五个或六个选自以下的HVR: (a) 包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列的HVR-H1; (b) 包含SEQ ID NO:43的氨基酸序列的HVR-H2; (c) 包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列的HVR-H3; (d) 包含SEQ ID NO:45的氨基酸序列的HVR-L1; (e) 包含SEQ ID NO:46的氨基酸序列的HVR-L2; 和(f) 包含SEQ ID NO:47的氨基酸序列的HVR-L3。

[0363] 在一些实施方案中, 抗Tau抗体包含至少一个、二个、三个、四个、五个或六个选自以下的HVR: (a) 包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列的HVR-H1; (b) 包含SEQ ID NO:53的氨基酸序列的HVR-H2; (c) 包含SEQ ID NO:54的氨基酸序列的HVR-H3; (d) 包含SEQ ID NO:55的氨基酸序列的HVR-L1; (e) 包含SEQ ID NO:56的氨基酸序列的HVR-L2; 和(f) 包含SEQ ID NO:57的氨基酸序列的HVR-L3。

[0364] 在一些实施方案中, 抗Tau抗体包含至少一个、二个、三个、四个、五个或六个选自以下的HVR: (a) 包含SEQ ID NO:62的氨基酸序列的HVR-H1; (b) 包含SEQ ID NO:63的氨基酸序列的HVR-H2; (c) 包含SEQ ID NO:64的氨基酸序列的HVR-H3; (d) 包含SEQ ID NO:65的氨基酸序列的HVR-L1; (e) 包含SEQ ID NO:66的氨基酸序列的HVR-L2; 和(f) 包含SEQ ID NO:67的氨基酸序列的HVR-L3。

[0365] 在一些实施方案中, 抗Tau抗体包含至少一个、二个、三个、四个、五个或六个选自

以下的HVR: (a) 包含SEQ ID NO:72的氨基酸序列的HVR-H1; (b) 包含SEQ ID NO:73的氨基酸序列的HVR-H2; (c) 包含SEQ ID NO:74的氨基酸序列的HVR-H3; (d) 包含SEQ ID NO:75的氨基酸序列的HVR-L1; (e) 包含SEQ ID NO:76的氨基酸序列的HVR-L2; 和 (f) 包含SEQ ID NO:77的氨基酸序列的HVR-L3。

[0366] 在一些实施方案中, 抗Tau抗体包含至少一个、二个、三个、四个、五个或六个选自以下的HVR: (a) 包含SEQ ID NO:82的氨基酸序列的HVR-H1; (b) 包含SEQ ID NO:83的氨基酸序列的HVR-H2; (c) 包含SEQ ID NO:84的氨基酸序列的HVR-H3; (d) 包含SEQ ID NO:85的氨基酸序列的HVR-L1; (e) 包含SEQ ID NO:86的氨基酸序列的HVR-L2; 和 (f) 包含SEQ ID NO:87的氨基酸序列的HVR-L3。

[0367] 在一些实施方案中, 抗Tau抗体包含至少一个、二个、三个、四个、五个或六个选自以下的HVR: (a) 包含SEQ ID NO:92的氨基酸序列的HVR-H1; (b) 包含SEQ ID NO:93的氨基酸序列的HVR-H2; (c) 包含SEQ ID NO:94的氨基酸序列的HVR-H3; (d) 包含SEQ ID NO:95的氨基酸序列的HVR-L1; (e) 包含SEQ ID NO:96的氨基酸序列的HVR-L2; 和 (f) 包含SEQ ID NO:97的氨基酸序列的HVR-L3。

[0368] 在一些实施方案中, 抗Tau抗体包含至少一个、二个、三个、四个、五个或六个选自以下的HVR: (a) 包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列的HVR-H1; (b) 包含SEQ ID NO:103的氨基酸序列的HVR-H2; (c) 包含SEQ ID NO:104的氨基酸序列的HVR-H3; (d) 包含SEQ ID NO:105的氨基酸序列的HVR-L1; (e) 包含SEQ ID NO:106的氨基酸序列的HVR-L2; 和 (f) 包含SEQ ID NO:107的氨基酸序列的HVR-L3。

[0369] 在一些实施方案中, 抗Tau抗体包含至少一个、二个、三个、四个、五个或六个选自以下的HVR: (a) 包含SEQ ID NO:112的氨基酸序列的HVR-H1; (b) 包含SEQ ID NO:113的氨基酸序列的HVR-H2; (c) 包含SEQ ID NO:114的氨基酸序列的HVR-H3; (d) 包含SEQ ID NO:115的氨基酸序列的HVR-L1; (e) 包含SEQ ID NO:116的氨基酸序列的HVR-L2; 和 (f) 包含SEQ ID NO:117的氨基酸序列的HVR-L3。

[0370] 在一些实施方案中, 抗Tau抗体包含至少一个、二个、三个、四个、五个或六个选自以下的HVR: (a) 包含SEQ ID NO:122的氨基酸序列的HVR-H1; (b) 包含SEQ ID NO:123的氨基酸序列的HVR-H2; (c) 包含SEQ ID NO:124的氨基酸序列的HVR-H3; (d) 包含SEQ ID NO:125的氨基酸序列的HVR-L1; (e) 包含SEQ ID NO:126的氨基酸序列的HVR-L2; 和 (f) 包含SEQ ID NO:127的氨基酸序列的HVR-L3。

[0371] 在一些实施方案中, 抗Tau抗体包含至少一个、二个、三个、四个、五个或六个选自以下的HVR: (a) 包含SEQ ID NO:132的氨基酸序列的HVR-H1; (b) 包含SEQ ID NO:133的氨基酸序列的HVR-H2; (c) 包含SEQ ID NO:134的氨基酸序列的HVR-H3; (d) 包含SEQ ID NO:135的氨基酸序列的HVR-L1; (e) 包含SEQ ID NO:136的氨基酸序列的HVR-L2; 和 (f) 包含SEQ ID NO:137的氨基酸序列的HVR-L3。

[0372] 在一些实施方案中, 抗Tau抗体包含至少一个、二个、三个、四个、五个或六个选自以下的HVR: (a) 包含SEQ ID NO:142的氨基酸序列的HVR-H1; (b) 包含SEQ ID NO:143的氨基酸序列的HVR-H2; (c) 包含SEQ ID NO:144的氨基酸序列的HVR-H3; (d) 包含SEQ ID NO:145的氨基酸序列的HVR-L1; (e) 包含SEQ ID NO:146的氨基酸序列的HVR-L2; 和 (f) 包含SEQ ID NO:147的氨基酸序列的HVR-L3。

[0373] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含至少一个、二个、三个、四个、五个或六个选自以下的HVR:(a)包含SEQ ID NO:152的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:153的氨基酸序列的HVR-H2;(c)包含SEQ ID NO:154的氨基酸序列的HVR-H3;(d)包含SEQ ID NO:155的氨基酸序列的HVR-L1;(e)包含SEQ ID NO:156的氨基酸序列的HVR-L2;和(f)包含SEQ ID NO:157的氨基酸序列的HVR-L3。

[0374] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含至少一个、二个、三个、四个、五个或六个选自以下的HVR:(a)包含SEQ ID NO:162的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:163的氨基酸序列的HVR-H2;(c)包含SEQ ID NO:164的氨基酸序列的HVR-H3;(d)包含SEQ ID NO:165的氨基酸序列的HVR-L1;(e)包含SEQ ID NO:166的氨基酸序列的HVR-L2;和(f)包含SEQ ID NO:167的氨基酸序列的HVR-L3。

[0375] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含至少一个、二个、三个、四个、五个或六个选自以下的HVR:(a)包含SEQ ID NO:172的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:173的氨基酸序列的HVR-H2;(c)包含SEQ ID NO:174的氨基酸序列的HVR-H3;(d)包含SEQ ID NO:175的氨基酸序列的HVR-L1;(e)包含SEQ ID NO:176的氨基酸序列的HVR-L2;和(f)包含SEQ ID NO:177的氨基酸序列的HVR-L3。

[0376] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含至少一个、二个、三个、四个、五个或六个选自以下的HVR:(a)包含SEQ ID NO:182的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:183的氨基酸序列的HVR-H2;(c)包含SEQ ID NO:184的氨基酸序列的HVR-H3;(d)包含SEQ ID NO:185的氨基酸序列的HVR-L1;(e)包含SEQ ID NO:186的氨基酸序列的HVR-L2;和(f)包含SEQ ID NO:187的氨基酸序列的HVR-L3。

[0377] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含至少一个、二个、三个、四个、五个或六个选自以下的HVR:(a)包含SEQ ID NO:192的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:193的氨基酸序列的HVR-H2;(c)包含SEQ ID NO:194的氨基酸序列的HVR-H3;(d)包含SEQ ID NO:195的氨基酸序列的HVR-L1;(e)包含SEQ ID NO:196的氨基酸序列的HVR-L2;和(f)包含SEQ ID NO:197的氨基酸序列的HVR-L3。

[0378] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含至少一个、二个、三个、四个、五个或六个选自以下的HVR:(a)包含SEQ ID NO:202的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:203的氨基酸序列的HVR-H2;(c)包含SEQ ID NO:204的氨基酸序列的HVR-H3;(d)包含SEQ ID NO:205的氨基酸序列的HVR-L1;(e)包含SEQ ID NO:206的氨基酸序列的HVR-L2;和(f)包含SEQ ID NO:207的氨基酸序列的HVR-L3。

[0379] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含至少一个、二个、三个、四个、五个或六个选自以下的HVR:(a)包含SEQ ID NO:212的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:213的氨基酸序列的HVR-H2;(c)包含SEQ ID NO:214的氨基酸序列的HVR-H3;(d)包含SEQ ID NO:215的氨基酸序列的HVR-L1;(e)包含SEQ ID NO:216的氨基酸序列的HVR-L2;和(f)包含SEQ ID NO:217的氨基酸序列的HVR-L3。

[0380] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含至少一个、二个、三个、四个、五个或六个选自以下的HVR:(a)包含SEQ ID NO:222的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:223的氨基酸序列的HVR-H2;(c)包含SEQ ID NO:224的氨基酸序列的HVR-H3;(d)包含SEQ ID NO:225的氨基酸序列的HVR-L1;(e)包含SEQ ID NO:226的氨基酸序列的HVR-L2;和(f)包含SEQ ID

NO:227的氨基酸序列的HVR-L3。

[0381] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含至少一个、二个、三个、四个、五个或六个选自以下的HVR:(a)包含SEQ ID NO:232的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列的HVR-H2;(c)包含SEQ ID NO:234的氨基酸序列的HVR-H3;(d)包含SEQ ID NO:235的氨基酸序列的HVR-L1;(e)包含SEQ ID NO:236的氨基酸序列的HVR-L2;和(f)包含SEQ ID NO:237的氨基酸序列的HVR-L3。

[0382] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含至少一个、二个、三个、四个、五个或六个选自以下的HVR:(a)包含SEQ ID NO:242的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:243的氨基酸序列的HVR-H2;(c)包含SEQ ID NO:244的氨基酸序列的HVR-H3;(d)包含SEQ ID NO:245的氨基酸序列的HVR-L1;(e)包含SEQ ID NO:246的氨基酸序列的HVR-L2;和(f)包含SEQ ID NO:247的氨基酸序列的HVR-L3。

[0383] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含至少一个、二个、三个、四个、五个或六个选自以下的HVR:(a)包含SEQ ID NO:252的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:253的氨基酸序列的HVR-H2;(c)包含SEQ ID NO:254的氨基酸序列的HVR-H3;(d)包含SEQ ID NO:255的氨基酸序列的HVR-L1;(e)包含SEQ ID NO:256的氨基酸序列的HVR-L2;和(f)包含SEQ ID NO:257的氨基酸序列的HVR-L3。

[0384] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含至少一个、二个、三个、四个、五个或六个选自以下的HVR:(a)包含SEQ ID NO:262的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:263的氨基酸序列的HVR-H2;(c)包含SEQ ID NO:264的氨基酸序列的HVR-H3;(d)包含SEQ ID NO:265的氨基酸序列的HVR-L1;(e)包含SEQ ID NO:266的氨基酸序列的HVR-L2;和(f)包含SEQ ID NO:267的氨基酸序列的HVR-L3。

[0385] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含至少一个、二个、三个、四个、五个或六个选自以下的HVR:(a)包含SEQ ID NO:272的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:273的氨基酸序列的HVR-H2;(c)包含SEQ ID NO:274的氨基酸序列的HVR-H3;(d)包含SEQ ID NO:275的氨基酸序列的HVR-L1;(e)包含SEQ ID NO:276的氨基酸序列的HVR-L2;和(f)包含SEQ ID NO:277的氨基酸序列的HVR-L3。

[0386] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含至少一个、二个、三个、四个、五个或六个选自以下的HVR:(a)包含SEQ ID NO:282的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:283的氨基酸序列的HVR-H2;(c)包含SEQ ID NO:284的氨基酸序列的HVR-H3;(d)包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的HVR-L1;(e)包含SEQ ID NO:286的氨基酸序列的HVR-L2;和(f)包含SEQ ID NO:287的氨基酸序列的HVR-L3。

[0387] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含至少一个、二个、三个、四个、五个或六个选自以下的HVR:(a)包含SEQ ID NO:292的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:293的氨基酸序列的HVR-H2;(c)包含SEQ ID NO:294的氨基酸序列的HVR-H3;(d)包含SEQ ID NO:295的氨基酸序列的HVR-L1;(e)包含SEQ ID NO:296的氨基酸序列的HVR-L2;和(f)包含SEQ ID NO:297的氨基酸序列的HVR-L3。

[0388] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含至少一个、二个、三个、四个、五个或六个选自以下的HVR:(a)包含SEQ ID NO:302的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:303的氨基酸序列的HVR-H2;(c)包含SEQ ID NO:304的氨基酸序列的HVR-H3;(d)包含SEQ ID NO:305

的氨基酸序列的HVR-L1; (e) 包含SEQ ID NO:306的氨基酸序列的HVR-L2; 和(f) 包含SEQ ID NO:307的氨基酸序列的HVR-L3。

[0389] 在一些实施方案中, 抗Tau抗体包含至少一个、二个、三个、四个、五个或六个选自以下的HVR: (a) 包含SEQ ID NO:312的氨基酸序列的HVR-H1; (b) 包含SEQ ID NO:313的氨基酸序列的HVR-H2; (c) 包含SEQ ID NO:314的氨基酸序列的HVR-H3; (d) 包含SEQ ID NO:315的氨基酸序列的HVR-L1; (e) 包含SEQ ID NO:316的氨基酸序列的HVR-L2; 和(f) 包含SEQ ID NO:317的氨基酸序列的HVR-L3。

[0390] 在一些实施方案中, 抗Tau抗体包含至少一个、二个、三个、四个、五个或六个选自以下的HVR: (a) 包含SEQ ID NO:322的氨基酸序列的HVR-H1; (b) 包含SEQ ID NO:323的氨基酸序列的HVR-H2; (c) 包含SEQ ID NO:324的氨基酸序列的HVR-H3; (d) 包含SEQ ID NO:325的氨基酸序列的HVR-L1; (e) 包含SEQ ID NO:326的氨基酸序列的HVR-L2; 和(f) 包含SEQ ID NO:327的氨基酸序列的HVR-L3。

[0391] 在一些实施方案中, 抗Tau抗体包含至少一个、二个、三个、四个、五个或六个选自以下的HVR: (a) 包含SEQ ID NO:332的氨基酸序列的HVR-H1; (b) 包含SEQ ID NO:333的氨基酸序列的HVR-H2; (c) 包含SEQ ID NO:334的氨基酸序列的HVR-H3; (d) 包含SEQ ID NO:335的氨基酸序列的HVR-L1; (e) 包含SEQ ID NO:336的氨基酸序列的HVR-L2; 和(f) 包含SEQ ID NO:337的氨基酸序列的HVR-L3。

[0392] 在一些实施方案中, 抗Tau抗体包含至少一个、二个或三个选自以下的HVR: (a) 包含选自SEQ ID NO:12、22、282、292和342的氨基酸序列的HVR-H1; (b) 包含选自SEQ ID NO:13、23、283、293和343的氨基酸序列的HVR-H2; 和(c) 包含选自SEQ ID NO:14、24、284、294和344的氨基酸序列的HVR-H3。在一些实施方案中, 抗Tau抗体包含(a) 包含选自SEQ ID NO:12、22、282、292和342的氨基酸序列的HVR-H1; (b) 包含选自SEQ ID NO:13、23、283、293和343的氨基酸序列的HVR-H2; 和(c) 包含选自SEQ ID NO:14、24、284、294和344的氨基酸序列的HVR-H3。

[0393] 在一些实施方案中, 抗Tau抗体包含(a) 包含SEQ ID NO:342的氨基酸序列的HVR-H1; (b) 包含SEQ ID NO:343的氨基酸序列的HVR-H2; 和(c) 包含SEQ ID NO:344的氨基酸序列的HVR-H3。在一些实施方案中, 抗Tau抗体包含至少一个、二个或三个选自以下的HVR: (a) 包含SEQ ID NO:342的氨基酸序列的HVR-H1; (b) 包含SEQ ID NO:343的氨基酸序列的HVR-H2; 和(c) 包含SEQ ID NO:344的氨基酸序列的HVR-H3。

[0394] 在一些实施方案中, 抗Tau抗体包含至少一个、二个或三个选自以下的HVR: (a) 包含选自SEQ ID NO:72和302的氨基酸序列的HVR-H1; (b) 包含选自SEQ ID NO:73和303的氨基酸序列的HVR-H2; 和(c) 包含选自SEQ ID NO:74和304的氨基酸序列的HVR-H3。在一些实施方案中, 抗Tau抗体包含(a) 包含选自SEQ ID NO:72和302的氨基酸序列的HVR-H1; (b) 包含选自SEQ ID NO:73和303的氨基酸序列的HVR-H2; 和(c) 包含选自SEQ ID NO:74和304的氨基酸序列的HVR-H3。

[0395] 在一些实施方案中, 抗Tau抗体包含至少一个、二个或三个选自以下的HVR: (a) 包含选自SEQ ID NO:82、312、322和332的氨基酸序列的HVR-H1; (b) 包含选自SEQ ID NO:83、313、323和333的氨基酸序列的HVR-H2; 和(c) 包含选自SEQ ID NO:84、314、324和334的氨基酸序列的HVR-H3。在一些实施方案中, 抗Tau抗体包含(a) 包含选自SEQ ID NO:82、312、322

和332的氨基酸序列的HVR-H1；(b)包含选自SEQ ID NO:83、313、323和333的氨基酸序列的HVR-H2；和(c)包含选自SEQ ID NO:84、314、324和334的氨基酸序列的HVR-H3。

[0396] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含至少一个、二个或三个选自以下的HVR:(a)包含SEQ ID NO:32的氨基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO:33的氨基酸序列的HVR-H2；和(c)包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列的HVR-H3。在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a)包含SEQ ID NO:32的氨基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO:33的氨基酸序列的HVR-H2；和(c)包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列的HVR-H3。

[0397] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含至少一个、二个或三个选自以下的HVR:(a)包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO:43的氨基酸序列的HVR-H2；和(c)包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列的HVR-H3。在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a)包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO:43的氨基酸序列的HVR-H2；和(c)包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列的HVR-H3。

[0398] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含至少一个、二个或三个选自以下的HVR:(a)包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO:53的氨基酸序列的HVR-H2；和(c)包含SEQ ID NO:54的氨基酸序列的HVR-H3。在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a)包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO:53的氨基酸序列的HVR-H2；和(c)包含SEQ ID NO:54的氨基酸序列的HVR-H3。

[0399] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含至少一个、二个或三个选自以下的HVR:(a)包含SEQ ID NO:62的氨基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO:63的氨基酸序列的HVR-H2；和(c)包含SEQ ID NO:64的氨基酸序列的HVR-H3。在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a)包含SEQ ID NO:62的氨基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO:63的氨基酸序列的HVR-H2；和(c)包含SEQ ID NO:64的氨基酸序列的HVR-H3。

[0400] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含至少一个、二个或三个选自以下的HVR:(a)包含SEQ ID NO:72的氨基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO:73的氨基酸序列的HVR-H2；和(c)包含SEQ ID NO:74的氨基酸序列的HVR-H3。在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a)包含SEQ ID NO:72的氨基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO:73的氨基酸序列的HVR-H2；和(c)包含SEQ ID NO:74的氨基酸序列的HVR-H3。

[0401] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含至少一个、二个或三个选自以下的HVR:(a)包含SEQ ID NO:82的氨基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO:83的氨基酸序列的HVR-H2；和(c)包含SEQ ID NO:84的氨基酸序列的HVR-H3。在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a)包含SEQ ID NO:82的氨基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO:83的氨基酸序列的HVR-H2；和(c)包含SEQ ID NO:84的氨基酸序列的HVR-H3。

[0402] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含至少一个、二个或三个选自以下的HVR:(a)包含SEQ ID NO:92的氨基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO:93的氨基酸序列的HVR-H2；和(c)包含SEQ ID NO:94的氨基酸序列的HVR-H3。在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a)包含SEQ ID NO:92的氨基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO:93的氨基酸序列的HVR-H2；和(c)包含SEQ ID NO:94的氨基酸序列的HVR-H3。

[0403] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含至少一个、二个或三个选自以下的HVR:(a)包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO:103的氨基酸序列的HVR-H2；

和(c)包含SEQ ID NO:104的氨基酸序列的HVR-H3。在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a)包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:103的氨基酸序列的HVR-H2;和(c)包含SEQ ID NO:104的氨基酸序列的HVR-H3。

[0404] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含至少一个、二个或三个选自以下的HVR:(a)包含SEQ ID NO:112的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:113的氨基酸序列的HVR-H2;和(c)包含SEQ ID NO:114的氨基酸序列的HVR-H3。在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a)包含SEQ ID NO:112的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:113的氨基酸序列的HVR-H2;和(c)包含SEQ ID NO:114的氨基酸序列的HVR-H3。

[0405] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含至少一个、二个或三个选自以下的HVR:(a)包含SEQ ID NO:122的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:123的氨基酸序列的HVR-H2;和(c)包含SEQ ID NO:124的氨基酸序列的HVR-H3。在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a)包含SEQ ID NO:122的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:123的氨基酸序列的HVR-H2;和(c)包含SEQ ID NO:124的氨基酸序列的HVR-H3。

[0406] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含至少一个、二个或三个选自以下的HVR:(a)包含SEQ ID NO:132的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:133的氨基酸序列的HVR-H2;和(c)包含SEQ ID NO:134的氨基酸序列的HVR-H3。在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a)包含SEQ ID NO:132的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:133的氨基酸序列的HVR-H2;和(c)包含SEQ ID NO:134的氨基酸序列的HVR-H3。

[0407] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含至少一个、二个或三个选自以下的HVR:(a)包含SEQ ID NO:142的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:143的氨基酸序列的HVR-H2;和(c)包含SEQ ID NO:144的氨基酸序列的HVR-H3。在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a)包含SEQ ID NO:142的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:143的氨基酸序列的HVR-H2;和(c)包含SEQ ID NO:144的氨基酸序列的HVR-H3。

[0408] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含至少一个、二个或三个选自以下的HVR:(a)包含SEQ ID NO:152的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:153的氨基酸序列的HVR-H2;和(c)包含SEQ ID NO:154的氨基酸序列的HVR-H3。在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a)包含SEQ ID NO:152的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:153的氨基酸序列的HVR-H2;和(c)包含SEQ ID NO:154的氨基酸序列的HVR-H3。

[0409] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含至少一个、二个或三个选自以下的HVR:(a)包含SEQ ID NO:162的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:163的氨基酸序列的HVR-H2;和(c)包含SEQ ID NO:164的氨基酸序列的HVR-H3。在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a)包含SEQ ID NO:162的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:163的氨基酸序列的HVR-H2;和(c)包含SEQ ID NO:164的氨基酸序列的HVR-H3。

[0410] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含至少一个、二个或三个选自以下的HVR:(a)包含SEQ ID NO:172的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:173的氨基酸序列的HVR-H2;和(c)包含SEQ ID NO:174的氨基酸序列的HVR-H3。在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a)包含SEQ ID NO:172的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:173的氨基酸序列的HVR-H2;和(c)包含SEQ ID NO:174的氨基酸序列的HVR-H3。

[0411] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含至少一个、二个或三个选自以下的HVR:(a)包

H2;和(c)包含SEQ ID NO:334的氨基酸序列的HVR-H3。

[0427] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含至少一个、二个或三个选自以下的HVR:(a)包含选自SEQ ID NO:15、25、285、295、345和468至556的氨基酸序列的HVR-L1;(b)包含选自SEQ ID NO:16、26、286、296和346的氨基酸序列的HVR-L2;和(c)包含选自SEQ ID NO:17、27、287、297和347的氨基酸序列的HVR-L3。在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a)包含选自SEQ ID NO:15、25、285、295、345和468至556的氨基酸序列的HVR-L1;(b)包含选自SEQ ID NO:16、26、286、296和346的氨基酸序列的HVR-L2;和(c)包含选自SEQ ID NO:17、27、287、297和347的氨基酸序列的HVR-L3。

[0428] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含至少一个、二个或三个选自以下的HVR:(a)包含SEQ ID NO:345的氨基酸序列的HVR-L1;(b)包含SEQ ID NO:346的氨基酸序列的HVR-L2;和(c)包含SEQ ID NO:347的氨基酸序列的HVR-L3。在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a)包含SEQ ID NO:345的氨基酸序列的HVR-L1;(b)包含SEQ ID NO:346的氨基酸序列的HVR-L2;和(c)包含SEQ ID NO:347的氨基酸序列的HVR-L3。

[0429] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含至少一个、二个或三个选自以下的HVR:(a)包含选自SEQ ID NO:75和305的氨基酸序列的HVR-L1;(b)包含选自SEQ ID NO:76和306的氨基酸序列的HVR-L2;和(c)包含选自SEQ ID NO:77和307的氨基酸序列的HVR-L3。在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a)包含选自SEQ ID NO:75和305的氨基酸序列的HVR-L1;(b)包含选自SEQ ID NO:76和306的氨基酸序列的HVR-L2;和(c)包含选自SEQ ID NO:77和307的氨基酸序列的HVR-L3。

[0430] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含至少一个、二个或三个选自以下的HVR:(a)包含选自SEQ ID NO:85、315、325和335的氨基酸序列的HVR-L1;(b)包含选自SEQ ID NO:86、316、326和336的氨基酸序列的HVR-L2;和(c)包含选自SEQ ID NO:87、317、327和337的氨基酸序列的HVR-L3。在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a)包含选自SEQ ID NO:85、315、325和335的氨基酸序列的HVR-L1;(b)包含选自SEQ ID NO:86、316、326和336的氨基酸序列的HVR-L2;和(c)包含选自SEQ ID NO:87、317、327和337的氨基酸序列的HVR-L3。

[0431] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含至少一个、二个或三个选自以下的HVR:(a)包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列的HVR-L1;(b)包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列的HVR-L2;和(c)包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列的HVR-L3。在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a)包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列的HVR-L1;(b)包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列的HVR-L2;和(c)包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列的HVR-L3。

[0432] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含至少一个、二个或三个选自以下的HVR:(a)包含SEQ ID NO:45的氨基酸序列的HVR-L1;(b)包含SEQ ID NO:46的氨基酸序列的HVR-L2;和(c)包含SEQ ID NO:47的氨基酸序列的HVR-L3。在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a)包含SEQ ID NO:45的氨基酸序列的HVR-L1;(b)包含SEQ ID NO:46的氨基酸序列的HVR-L2;和(c)包含SEQ ID NO:47的氨基酸序列的HVR-L3。

[0433] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含至少一个、二个或三个选自以下的HVR:(a)包含SEQ ID NO:55的氨基酸序列的HVR-L1;(b)包含SEQ ID NO:56的氨基酸序列的HVR-L2;和(c)包含SEQ ID NO:57的氨基酸序列的HVR-L3。在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a)包含SEQ ID NO:55的氨基酸序列的HVR-L1;(b)包含SEQ ID NO:56的氨基酸序列的HVR-L2;和

(c) 包含SEQ ID NO:57的氨基酸序列的HVR-L3。

[0434] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含至少一个、二个或三个选自以下的HVR:(a) 包含SEQ ID NO:65的氨基酸序列的HVR-L1;(b) 包含SEQ ID NO:66的氨基酸序列的HVR-L2;和(c) 包含SEQ ID NO:67的氨基酸序列的HVR-L3。在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a) 包含SEQ ID NO:65的氨基酸序列的HVR-L1;(b) 包含SEQ ID NO:66的氨基酸序列的HVR-L2;和(c) 包含SEQ ID NO:67的氨基酸序列的HVR-L3。

[0435] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含至少一个、二个或三个选自以下的HVR:(a) 包含SEQ ID NO:75的氨基酸序列的HVR-L1;(b) 包含SEQ ID NO:76的氨基酸序列的HVR-L2;和(c) 包含SEQ ID NO:77的氨基酸序列的HVR-L3。在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a) 包含SEQ ID NO:75的氨基酸序列的HVR-L1;(b) 包含SEQ ID NO:76的氨基酸序列的HVR-L2;和(c) 包含SEQ ID NO:77的氨基酸序列的HVR-L3。

[0436] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含至少一个、二个或三个选自以下的HVR:(a) 包含SEQ ID NO:85的氨基酸序列的HVR-L1;(b) 包含SEQ ID NO:86的氨基酸序列的HVR-L2;和(c) 包含SEQ ID NO:87的氨基酸序列的HVR-L3。在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a) 包含SEQ ID NO:85的氨基酸序列的HVR-L1;(b) 包含SEQ ID NO:86的氨基酸序列的HVR-L2;和(c) 包含SEQ ID NO:87的氨基酸序列的HVR-L3。

[0437] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含至少一个、二个或三个选自以下的HVR:(a) 包含SEQ ID NO:95的氨基酸序列的HVR-L1;(b) 包含SEQ ID NO:96的氨基酸序列的HVR-L2;和(c) 包含SEQ ID NO:97的氨基酸序列的HVR-L3。在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a) 包含SEQ ID NO:95的氨基酸序列的HVR-L1;(b) 包含SEQ ID NO:96的氨基酸序列的HVR-L2;和(c) 包含SEQ ID NO:97的氨基酸序列的HVR-L3。

[0438] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含至少一个、二个或三个选自以下的HVR:(a) 包含SEQ ID NO:105的氨基酸序列的HVR-L1;(b) 包含SEQ ID NO:106的氨基酸序列的HVR-L2;和(c) 包含SEQ ID NO:107的氨基酸序列的HVR-L3。在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a) 包含SEQ ID NO:105的氨基酸序列的HVR-L1;(b) 包含SEQ ID NO:106的氨基酸序列的HVR-L2;和(c) 包含SEQ ID NO:107的氨基酸序列的HVR-L3。

[0439] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含至少一个、二个或三个选自以下的HVR:(a) 包含SEQ ID NO:115的氨基酸序列的HVR-L1;(b) 包含SEQ ID NO:116的氨基酸序列的HVR-L2;和(c) 包含SEQ ID NO:117的氨基酸序列的HVR-L3。在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a) 包含SEQ ID NO:115的氨基酸序列的HVR-L1;(b) 包含SEQ ID NO:116的氨基酸序列的HVR-L2;和(c) 包含SEQ ID NO:117的氨基酸序列的HVR-L3。

[0440] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含至少一个、二个或三个选自以下的HVR:(a) 包含SEQ ID NO:125的氨基酸序列的HVR-L1;(b) 包含SEQ ID NO:126的氨基酸序列的HVR-L2;和(c) 包含SEQ ID NO:127的氨基酸序列的HVR-L3。在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a) 包含SEQ ID NO:125的氨基酸序列的HVR-L1;(b) 包含SEQ ID NO:126的氨基酸序列的HVR-L2;和(c) 包含SEQ ID NO:127的氨基酸序列的HVR-L3。

[0441] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含至少一个、二个或三个选自以下的HVR:(a) 包含SEQ ID NO:135的氨基酸序列的HVR-L1;(b) 包含SEQ ID NO:136的氨基酸序列的HVR-L2;和(c) 包含SEQ ID NO:137的氨基酸序列的HVR-L3。在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a)

包含SEQ ID NO:135的氨基酸序列的HVR-L1; (b) 包含SEQ ID NO:136的氨基酸序列的HVR-L2; 和(c) 包含SEQ ID NO:137的氨基酸序列的HVR-L3。

[0442] 在一些实施方案中, 抗Tau抗体包含至少一个、二个或三个选自以下的HVR: (a) 包含SEQ ID NO:145的氨基酸序列的HVR-L1; (b) 包含SEQ ID NO:146的氨基酸序列的HVR-L2; 和(c) 包含SEQ ID NO:147的氨基酸序列的HVR-L3。在一些实施方案中, 抗Tau抗体包含(a) 包含SEQ ID NO:145的氨基酸序列的HVR-L1; (b) 包含SEQ ID NO:146的氨基酸序列的HVR-L2; 和(c) 包含SEQ ID NO:147的氨基酸序列的HVR-L3。

[0443] 在一些实施方案中, 抗Tau抗体包含至少一个、二个或三个选自以下的HVR: (a) 包含SEQ ID NO:155的氨基酸序列的HVR-L1; (b) 包含SEQ ID NO:156的氨基酸序列的HVR-L2; 和(c) 包含SEQ ID NO:157的氨基酸序列的HVR-L3。在一些实施方案中, 抗Tau抗体包含(a) 包含SEQ ID NO:155的氨基酸序列的HVR-L1; (b) 包含SEQ ID NO:156的氨基酸序列的HVR-L2; 和(c) 包含SEQ ID NO:157的氨基酸序列的HVR-L3。

[0444] 在一些实施方案中, 抗Tau抗体包含至少一个、二个或三个选自以下的HVR: (a) 包含SEQ ID NO:165的氨基酸序列的HVR-L1; (b) 包含SEQ ID NO:166的氨基酸序列的HVR-L2; 和(c) 包含SEQ ID NO:167的氨基酸序列的HVR-L3。在一些实施方案中, 抗Tau抗体包含(a) 包含SEQ ID NO:165的氨基酸序列的HVR-L1; (b) 包含SEQ ID NO:166的氨基酸序列的HVR-L2; 和(c) 包含SEQ ID NO:167的氨基酸序列的HVR-L3。

[0445] 在一些实施方案中, 抗Tau抗体包含至少一个、二个或三个选自以下的HVR: (a) 包含SEQ ID NO:175的氨基酸序列的HVR-L1; (b) 包含SEQ ID NO:176的氨基酸序列的HVR-L2; 和(c) 包含SEQ ID NO:177的氨基酸序列的HVR-L3。在一些实施方案中, 抗Tau抗体包含(a) 包含SEQ ID NO:175的氨基酸序列的HVR-L1; (b) 包含SEQ ID NO:176的氨基酸序列的HVR-L2; 和(c) 包含SEQ ID NO:177的氨基酸序列的HVR-L3。

[0446] 在一些实施方案中, 抗Tau抗体包含至少一个、二个或三个选自以下的HVR: (a) 包含SEQ ID NO:185的氨基酸序列的HVR-L1; (b) 包含SEQ ID NO:186的氨基酸序列的HVR-L2; 和(c) 包含SEQ ID NO:187的氨基酸序列的HVR-L3。在一些实施方案中, 抗Tau抗体包含(a) 包含SEQ ID NO:185的氨基酸序列的HVR-L1; (b) 包含SEQ ID NO:186的氨基酸序列的HVR-L2; 和(c) 包含SEQ ID NO:187的氨基酸序列的HVR-L3。

[0447] 在一些实施方案中, 抗Tau抗体包含至少一个、二个或三个选自以下的HVR: (a) 包含SEQ ID NO:195的氨基酸序列的HVR-L1; (b) 包含SEQ ID NO:196的氨基酸序列的HVR-L2; 和(c) 包含SEQ ID NO:197的氨基酸序列的HVR-L3。在一些实施方案中, 抗Tau抗体包含(a) 包含SEQ ID NO:195的氨基酸序列的HVR-L1; (b) 包含SEQ ID NO:196的氨基酸序列的HVR-L2; 和(c) 包含SEQ ID NO:197的氨基酸序列的HVR-L3。

[0448] 在一些实施方案中, 抗Tau抗体包含至少一个、二个或三个选自以下的HVR: (a) 包含SEQ ID NO:205的氨基酸序列的HVR-L1; (b) 包含SEQ ID NO:206的氨基酸序列的HVR-L2; 和(c) 包含SEQ ID NO:207的氨基酸序列的HVR-L3。在一些实施方案中, 抗Tau抗体包含(a) 包含SEQ ID NO:205的氨基酸序列的HVR-L1; (b) 包含SEQ ID NO:206的氨基酸序列的HVR-L2; 和(c) 包含SEQ ID NO:207的氨基酸序列的HVR-L3。

[0449] 在一些实施方案中, 抗Tau抗体包含至少一个、二个或三个选自以下的HVR: (a) 包含SEQ ID NO:215的氨基酸序列的HVR-L1; (b) 包含SEQ ID NO:216的氨基酸序列的HVR-L2;

和(c)包含SEQ ID NO:217的氨基酸序列的HVR-L3。在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a)包含SEQ ID NO:215的氨基酸序列的HVR-L1;(b)包含SEQ ID NO:216的氨基酸序列的HVR-L2;和(c)包含SEQ ID NO:217的氨基酸序列的HVR-L3。

[0450] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含至少一个、二个或三个选自以下的HVR:(a)包含SEQ ID NO:225的氨基酸序列的HVR-L1;(b)包含SEQ ID NO:226的氨基酸序列的HVR-L2;和(c)包含SEQ ID NO:227的氨基酸序列的HVR-L3。在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a)包含SEQ ID NO:225的氨基酸序列的HVR-L1;(b)包含SEQ ID NO:226的氨基酸序列的HVR-L2;和(c)包含SEQ ID NO:227的氨基酸序列的HVR-L3。

[0451] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含至少一个、二个或三个选自以下的HVR:(a)包含SEQ ID NO:235的氨基酸序列的HVR-L1;(b)包含SEQ ID NO:236的氨基酸序列的HVR-L2;和(c)包含SEQ ID NO:237的氨基酸序列的HVR-L3。在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a)包含SEQ ID NO:235的氨基酸序列的HVR-L1;(b)包含SEQ ID NO:236的氨基酸序列的HVR-L2;和(c)包含SEQ ID NO:237的氨基酸序列的HVR-L3。

[0452] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含至少一个、二个或三个选自以下的HVR:(a)包含SEQ ID NO:245的氨基酸序列的HVR-L1;(b)包含SEQ ID NO:246的氨基酸序列的HVR-L2;和(c)包含SEQ ID NO:247的氨基酸序列的HVR-L3。在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a)包含SEQ ID NO:245的氨基酸序列的HVR-L1;(b)包含SEQ ID NO:246的氨基酸序列的HVR-L2;和(c)包含SEQ ID NO:247的氨基酸序列的HVR-L3。

[0453] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含至少一个、二个或三个选自以下的HVR:(a)包含SEQ ID NO:255的氨基酸序列的HVR-L1;(b)包含SEQ ID NO:256的氨基酸序列的HVR-L2;和(c)包含SEQ ID NO:257的氨基酸序列的HVR-L3。在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a)包含SEQ ID NO:255的氨基酸序列的HVR-L1;(b)包含SEQ ID NO:256的氨基酸序列的HVR-L2;和(c)包含SEQ ID NO:257的氨基酸序列的HVR-L3。

[0454] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含至少一个、二个或三个选自以下的HVR:(a)包含SEQ ID NO:265的氨基酸序列的HVR-L1;(b)包含SEQ ID NO:266的氨基酸序列的HVR-L2;和(c)包含SEQ ID NO:267的氨基酸序列的HVR-L3。在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a)包含SEQ ID NO:265的氨基酸序列的HVR-L1;(b)包含SEQ ID NO:266的氨基酸序列的HVR-L2;和(c)包含SEQ ID NO:267的氨基酸序列的HVR-L3。

[0455] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含至少一个、二个或三个选自以下的HVR:(a)包含SEQ ID NO:275的氨基酸序列的HVR-L1;(b)包含SEQ ID NO:276的氨基酸序列的HVR-L2;和(c)包含SEQ ID NO:277的氨基酸序列的HVR-L3。在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a)包含SEQ ID NO:275的氨基酸序列的HVR-L1;(b)包含SEQ ID NO:276的氨基酸序列的HVR-L2;和(c)包含SEQ ID NO:277的氨基酸序列的HVR-L3。

[0456] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含至少一个、二个或三个选自以下的HVR:(a)包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的HVR-L1;(b)包含SEQ ID NO:286的氨基酸序列的HVR-L2;和(c)包含SEQ ID NO:287的氨基酸序列的HVR-L3。在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a)包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的HVR-L1;(b)包含SEQ ID NO:286的氨基酸序列的HVR-L2;和(c)包含SEQ ID NO:287的氨基酸序列的HVR-L3。

[0457] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含至少一个、二个或三个选自以下的HVR:(a)包

含SEQ ID NO:295的氨基酸序列的HVR-L1; (b) 包含SEQ ID NO:296的氨基酸序列的HVR-L2; 和(c) 包含SEQ ID NO:297的氨基酸序列的HVR-L3。在一些实施方案中, 抗Tau抗体包含(a) 包含SEQ ID NO:295的氨基酸序列的HVR-L1; (b) 包含SEQ ID NO:296的氨基酸序列的HVR-L2; 和(c) 包含SEQ ID NO:297的氨基酸序列的HVR-L3。

[0458] 在一些实施方案中, 抗Tau抗体包含至少一个、二个或三个选自以下的HVR: (a) 包含SEQ ID NO:305的氨基酸序列的HVR-L1; (b) 包含SEQ ID NO:306的氨基酸序列的HVR-L2; 和(c) 包含SEQ ID NO:307的氨基酸序列的HVR-L3。在一些实施方案中, 抗Tau抗体包含(a) 包含SEQ ID NO:305的氨基酸序列的HVR-L1; (b) 包含SEQ ID NO:306的氨基酸序列的HVR-L2; 和(c) 包含SEQ ID NO:307的氨基酸序列的HVR-L3。

[0459] 在一些实施方案中, 抗Tau抗体包含至少一个、二个或三个选自以下的HVR: (a) 包含SEQ ID NO:315的氨基酸序列的HVR-L1; (b) 包含SEQ ID NO:316的氨基酸序列的HVR-L2; 和(c) 包含SEQ ID NO:317的氨基酸序列的HVR-L3。在一些实施方案中, 抗Tau抗体包含(a) 包含SEQ ID NO:315的氨基酸序列的HVR-L1; (b) 包含SEQ ID NO:316的氨基酸序列的HVR-L2; 和(c) 包含SEQ ID NO:317的氨基酸序列的HVR-L3。

[0460] 在一些实施方案中, 抗Tau抗体包含至少一个、二个或三个选自以下的HVR: (a) 包含SEQ ID NO:325的氨基酸序列的HVR-L1; (b) 包含SEQ ID NO:326的氨基酸序列的HVR-L2; 和(c) 包含SEQ ID NO:327的氨基酸序列的HVR-L3。在一些实施方案中, 抗Tau抗体包含(a) 包含SEQ ID NO:325的氨基酸序列的HVR-L1; (b) 包含SEQ ID NO:326的氨基酸序列的HVR-L2; 和(c) 包含SEQ ID NO:327的氨基酸序列的HVR-L3。

[0461] 在一些实施方案中, 抗Tau抗体包含至少一个、二个或三个选自以下的HVR: (a) 包含SEQ ID NO:335的氨基酸序列的HVR-L1; (b) 包含SEQ ID NO:336的氨基酸序列的HVR-L2; 和(c) 包含SEQ ID NO:337的氨基酸序列的HVR-L3。在一些实施方案中, 抗Tau抗体包含(a) 包含SEQ ID NO:335的氨基酸序列的HVR-L1; (b) 包含SEQ ID NO:336的氨基酸序列的HVR-L2; 和(c) 包含SEQ ID NO:337的氨基酸序列的HVR-L3。

[0462] 在一些实施方案中, 抗Tau抗体包含(a) 包含选自SEQ ID NO:12、22、282、292和342的氨基酸序列的HVR-H1; (b) 包含选自SEQ ID NO:13、23、283、293和343的氨基酸序列的HVR-H2; (c) 包含选自SEQ ID NO:14、24、284、294和344的氨基酸序列的HVR-H3; (d) 包含选自SEQ ID NO:15、25、285、295、345和468至556的氨基酸序列的HVR-L1; (e) 包含选自SEQ ID NO:16、26、286、296和346的氨基酸序列的HVR-L2; 和(f) 包含选自SEQ ID NO:17、27、287、297和347的氨基酸序列的HVR-L3。

[0463] 在一些实施方案中, 抗Tau抗体包含(a) 包含SEQ ID NO:342的氨基酸序列的HVR-H1; (b) 包含SEQ ID NO:343的氨基酸序列的HVR-H2; (c) 包含SEQ ID NO:344的氨基酸序列的HVR-H3; (d) 包含SEQ ID NO:345的氨基酸序列的HVR-L1; (e) 包含SEQ ID NO:346的氨基酸序列的HVR-L2; 和(f) 包含SEQ ID NO:347的氨基酸序列的HVR-L3。

[0464] 在一些实施方案中, 抗Tau抗体包含(a) 包含选自SEQ ID NO:72和302的氨基酸序列的HVR-H1; (b) 包含选自SEQ ID NO:73和303的氨基酸序列的HVR-H2; (c) 包含选自SEQ ID NO:74和304的氨基酸序列的HVR-H3; (d) 包含选自SEQ ID NO:75和305的氨基酸序列的HVR-L1; (e) 包含选自SEQ ID NO:76和306的氨基酸序列的HVR-L2; 和(f) 包含选自SEQ ID NO:77和307的氨基酸序列的HVR-L3。

[0465] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a)包含选自SEQ ID NO:82、312、322和332的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含选自SEQ ID NO:83、313、323和333的氨基酸序列的HVR-H2;(c)包含选自SEQ ID NO:84、314、324和334的氨基酸序列的HVR-H3;(d)包含选自SEQ ID NO:85、315、325和335的氨基酸序列的HVR-L1;(e)包含选自SEQ ID NO:86、316、326和336的氨基酸序列的HVR-L2;和(f)包含选自SEQ ID NO:87、317、327和337的氨基酸序列的HVR-L3。

[0466] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a)包含SEQ ID NO:32的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:33的氨基酸序列的HVR-H2;(c)包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列的HVR-H3;(d)包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列的HVR-L1;(e)包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列的HVR-L2;和(f)包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列的HVR-L3。

[0467] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a)包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:43的氨基酸序列的HVR-H2;(c)包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列的HVR-H3;(d)包含SEQ ID NO:45的氨基酸序列的HVR-L1;(e)包含SEQ ID NO:46的氨基酸序列的HVR-L2;和(f)包含SEQ ID NO:47的氨基酸序列的HVR-L3。

[0468] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a)包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:53的氨基酸序列的HVR-H2;(c)包含SEQ ID NO:54的氨基酸序列的HVR-H3;(d)包含SEQ ID NO:55的氨基酸序列的HVR-L1;(e)包含SEQ ID NO:56的氨基酸序列的HVR-L2;和(f)包含SEQ ID NO:57的氨基酸序列的HVR-L3。

[0469] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a)包含SEQ ID NO:62的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:63的氨基酸序列的HVR-H2;(c)包含SEQ ID NO:64的氨基酸序列的HVR-H3;(d)包含SEQ ID NO:65的氨基酸序列的HVR-L1;(e)包含SEQ ID NO:66的氨基酸序列的HVR-L2;和(f)包含SEQ ID NO:67的氨基酸序列的HVR-L3。

[0470] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a)包含SEQ ID NO:72的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:73的氨基酸序列的HVR-H2;(c)包含SEQ ID NO:74的氨基酸序列的HVR-H3;(d)包含SEQ ID NO:75的氨基酸序列的HVR-L1;(e)包含SEQ ID NO:76的氨基酸序列的HVR-L2;和(f)包含SEQ ID NO:77的氨基酸序列的HVR-L3。

[0471] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a)包含SEQ ID NO:82的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:83的氨基酸序列的HVR-H2;(c)包含SEQ ID NO:84的氨基酸序列的HVR-H3;(d)包含SEQ ID NO:85的氨基酸序列的HVR-L1;(e)包含SEQ ID NO:86的氨基酸序列的HVR-L2;和(f)包含SEQ ID NO:87的氨基酸序列的HVR-L3。

[0472] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a)包含SEQ ID NO:92的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:93的氨基酸序列的HVR-H2;(c)包含SEQ ID NO:94的氨基酸序列的HVR-H3;(d)包含SEQ ID NO:95的氨基酸序列的HVR-L1;(e)包含SEQ ID NO:96的氨基酸序列的HVR-L2;和(f)包含SEQ ID NO:97的氨基酸序列的HVR-L3。

[0473] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a)包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:103的氨基酸序列的HVR-H2;(c)包含SEQ ID NO:104的氨基酸序列的HVR-H3;(d)包含SEQ ID NO:105的氨基酸序列的HVR-L1;(e)包含SEQ ID NO:106的氨基酸序列的HVR-L2;和(f)包含SEQ ID NO:107的氨基酸序列的HVR-L3。

[0474] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a)包含SEQ ID NO:112的氨基酸序列的HVR-

H1; (b) 包含SEQ ID NO:113的氨基酸序列的HVR-H2; (c) 包含SEQ ID NO:114的氨基酸序列的HVR-H3; (d) 包含SEQ ID NO:115的氨基酸序列的HVR-L1; (e) 包含SEQ ID NO:116的氨基酸序列的HVR-L2;和(f) 包含SEQ ID NO:117的氨基酸序列的HVR-L3。

[0475] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a) 包含SEQ ID NO:122的氨基酸序列的HVR-H1; (b) 包含SEQ ID NO:123的氨基酸序列的HVR-H2; (c) 包含SEQ ID NO:124的氨基酸序列的HVR-H3; (d) 包含SEQ ID NO:125的氨基酸序列的HVR-L1; (e) 包含SEQ ID NO:126的氨基酸序列的HVR-L2;和(f) 包含SEQ ID NO:127的氨基酸序列的HVR-L3。

[0476] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a) 包含SEQ ID NO:132的氨基酸序列的HVR-H1; (b) 包含SEQ ID NO:133的氨基酸序列的HVR-H2; (c) 包含SEQ ID NO:134的氨基酸序列的HVR-H3; (d) 包含SEQ ID NO:135的氨基酸序列的HVR-L1; (e) 包含SEQ ID NO:136的氨基酸序列的HVR-L2;和(f) 包含SEQ ID NO:137的氨基酸序列的HVR-L3。

[0477] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a) 包含SEQ ID NO:142的氨基酸序列的HVR-H1; (b) 包含SEQ ID NO:143的氨基酸序列的HVR-H2; (c) 包含SEQ ID NO:144的氨基酸序列的HVR-H3; (d) 包含SEQ ID NO:145的氨基酸序列的HVR-L1; (e) 包含SEQ ID NO:146的氨基酸序列的HVR-L2;和(f) 包含SEQ ID NO:147的氨基酸序列的HVR-L3。

[0478] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a) 包含SEQ ID NO:152的氨基酸序列的HVR-H1; (b) 包含SEQ ID NO:153的氨基酸序列的HVR-H2; (c) 包含SEQ ID NO:154的氨基酸序列的HVR-H3; (d) 包含SEQ ID NO:155的氨基酸序列的HVR-L1; (e) 包含SEQ ID NO:156的氨基酸序列的HVR-L2;和(f) 包含SEQ ID NO:157的氨基酸序列的HVR-L3。

[0479] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a) 包含SEQ ID NO:162的氨基酸序列的HVR-H1; (b) 包含SEQ ID NO:163的氨基酸序列的HVR-H2; (c) 包含SEQ ID NO:164的氨基酸序列的HVR-H3; (d) 包含SEQ ID NO:165的氨基酸序列的HVR-L1; (e) 包含SEQ ID NO:166的氨基酸序列的HVR-L2;和(f) 包含SEQ ID NO:167的氨基酸序列的HVR-L3。

[0480] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a) 包含SEQ ID NO:172的氨基酸序列的HVR-H1; (b) 包含SEQ ID NO:173的氨基酸序列的HVR-H2; (c) 包含SEQ ID NO:174的氨基酸序列的HVR-H3; (d) 包含SEQ ID NO:175的氨基酸序列的HVR-L1; (e) 包含SEQ ID NO:176的氨基酸序列的HVR-L2;和(f) 包含SEQ ID NO:177的氨基酸序列的HVR-L3。

[0481] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a) 包含SEQ ID NO:182的氨基酸序列的HVR-H1; (b) 包含SEQ ID NO:183的氨基酸序列的HVR-H2; (c) 包含SEQ ID NO:184的氨基酸序列的HVR-H3; (d) 包含SEQ ID NO:185的氨基酸序列的HVR-L1; (e) 包含SEQ ID NO:186的氨基酸序列的HVR-L2;和(f) 包含SEQ ID NO:187的氨基酸序列的HVR-L3。

[0482] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a) 包含SEQ ID NO:192的氨基酸序列的HVR-H1; (b) 包含SEQ ID NO:193的氨基酸序列的HVR-H2; (c) 包含SEQ ID NO:194的氨基酸序列的HVR-H3; (d) 包含SEQ ID NO:195的氨基酸序列的HVR-L1; (e) 包含SEQ ID NO:196的氨基酸序列的HVR-L2;和(f) 包含SEQ ID NO:197的氨基酸序列的HVR-L3。

[0483] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a) 包含SEQ ID NO:202的氨基酸序列的HVR-H1; (b) 包含SEQ ID NO:203的氨基酸序列的HVR-H2; (c) 包含SEQ ID NO:204的氨基酸序列的HVR-H3; (d) 包含SEQ ID NO:205的氨基酸序列的HVR-L1; (e) 包含SEQ ID NO:206的氨基酸序列的HVR-L2;和(f) 包含SEQ ID NO:207的氨基酸序列的HVR-L3。

[0484] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a)包含SEQ ID NO:212的氨基酸序列的HVR-H1; (b)包含SEQ ID NO:213的氨基酸序列的HVR-H2; (c)包含SEQ ID NO:214的氨基酸序列的HVR-H3; (d)包含SEQ ID NO:215的氨基酸序列的HVR-L1; (e)包含SEQ ID NO:216的氨基酸序列的HVR-L2;和(f)包含SEQ ID NO:217的氨基酸序列的HVR-L3。

[0485] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a)包含SEQ ID NO:222的氨基酸序列的HVR-H1; (b)包含SEQ ID NO:223的氨基酸序列的HVR-H2; (c)包含SEQ ID NO:224的氨基酸序列的HVR-H3; (d)包含SEQ ID NO:225的氨基酸序列的HVR-L1; (e)包含SEQ ID NO:226的氨基酸序列的HVR-L2;和(f)包含SEQ ID NO:227的氨基酸序列的HVR-L3。

[0486] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a)包含SEQ ID NO:232的氨基酸序列的HVR-H1; (b)包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列的HVR-H2; (c)包含SEQ ID NO:234的氨基酸序列的HVR-H3; (d)包含SEQ ID NO:235的氨基酸序列的HVR-L1; (e)包含SEQ ID NO:236的氨基酸序列的HVR-L2;和(f)包含SEQ ID NO:237的氨基酸序列的HVR-L3。

[0487] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a)包含SEQ ID NO:242的氨基酸序列的HVR-H1; (b)包含SEQ ID NO:243的氨基酸序列的HVR-H2; (c)包含SEQ ID NO:244的氨基酸序列的HVR-H3; (d)包含SEQ ID NO:245的氨基酸序列的HVR-L1; (e)包含SEQ ID NO:246的氨基酸序列的HVR-L2;和(f)包含SEQ ID NO:247的氨基酸序列的HVR-L3。

[0488] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a)包含SEQ ID NO:252的氨基酸序列的HVR-H1; (b)包含SEQ ID NO:253的氨基酸序列的HVR-H2; (c)包含SEQ ID NO:254的氨基酸序列的HVR-H3; (d)包含SEQ ID NO:255的氨基酸序列的HVR-L1; (e)包含SEQ ID NO:256的氨基酸序列的HVR-L2;和(f)包含SEQ ID NO:257的氨基酸序列的HVR-L3。

[0489] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a)包含SEQ ID NO:262的氨基酸序列的HVR-H1; (b)包含SEQ ID NO:263的氨基酸序列的HVR-H2; (c)包含SEQ ID NO:264的氨基酸序列的HVR-H3; (d)包含SEQ ID NO:265的氨基酸序列的HVR-L1; (e)包含SEQ ID NO:266的氨基酸序列的HVR-L2;和(f)包含SEQ ID NO:267的氨基酸序列的HVR-L3。

[0490] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a)包含SEQ ID NO:272的氨基酸序列的HVR-H1; (b)包含SEQ ID NO:273的氨基酸序列的HVR-H2; (c)包含SEQ ID NO:274的氨基酸序列的HVR-H3; (d)包含SEQ ID NO:275的氨基酸序列的HVR-L1; (e)包含SEQ ID NO:276的氨基酸序列的HVR-L2;和(f)包含SEQ ID NO:277的氨基酸序列的HVR-L3。

[0491] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a)包含SEQ ID NO:282的氨基酸序列的HVR-H1; (b)包含SEQ ID NO:283的氨基酸序列的HVR-H2; (c)包含SEQ ID NO:284的氨基酸序列的HVR-H3; (d)包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的HVR-L1; (e)包含SEQ ID NO:286的氨基酸序列的HVR-L2;和(f)包含SEQ ID NO:287的氨基酸序列的HVR-L3。

[0492] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a)包含SEQ ID NO:292的氨基酸序列的HVR-H1; (b)包含SEQ ID NO:293的氨基酸序列的HVR-H2; (c)包含SEQ ID NO:294的氨基酸序列的HVR-H3; (d)包含SEQ ID NO:295的氨基酸序列的HVR-L1; (e)包含SEQ ID NO:296的氨基酸序列的HVR-L2;和(f)包含SEQ ID NO:297的氨基酸序列的HVR-L3。

[0493] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a)包含SEQ ID NO:302的氨基酸序列的HVR-H1; (b)包含SEQ ID NO:303的氨基酸序列的HVR-H2; (c)包含SEQ ID NO:304的氨基酸序列的HVR-H3; (d)包含SEQ ID NO:305的氨基酸序列的HVR-L1; (e)包含SEQ ID NO:306的氨基

酸序列的HVR-L2;和(f)包含SEQ ID NO:307的氨基酸序列的HVR-L3。

[0494] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a)包含SEQ ID NO:312的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:313的氨基酸序列的HVR-H2;(c)包含SEQ ID NO:314的氨基酸序列的HVR-H3;(d)包含SEQ ID NO:315的氨基酸序列的HVR-L1;(e)包含SEQ ID NO:316的氨基酸序列的HVR-L2;和(f)包含SEQ ID NO:317的氨基酸序列的HVR-L3。

[0495] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a)包含SEQ ID NO:322的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:323的氨基酸序列的HVR-H2;(c)包含SEQ ID NO:324的氨基酸序列的HVR-H3;(d)包含SEQ ID NO:325的氨基酸序列的HVR-L1;(e)包含SEQ ID NO:326的氨基酸序列的HVR-L2;和(f)包含SEQ ID NO:327的氨基酸序列的HVR-L3。

[0496] 在一些实施方案中,抗Tau抗体包含(a)包含SEQ ID NO:332的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:333的氨基酸序列的HVR-H2;(c)包含SEQ ID NO:334的氨基酸序列的HVR-H3;(d)包含SEQ ID NO:335的氨基酸序列的HVR-L1;(e)包含SEQ ID NO:336的氨基酸序列的HVR-L2;和(f)包含SEQ ID NO:337的氨基酸序列的HVR-L3。

[0497] 在任一上述实施方案中,抗Tau抗体为人源化抗体。在一些实施方案中,抗Tau抗体包含如任一上述实施方案中的HVR且进一步包含接受体人构架,例如人免疫球蛋白构架或人共有构架。

[0498] 在另一方面,抗Tau抗体包含与SEQ ID NO:10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330或340的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的重链可变域(VH)序列。在某些实施方案中,具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VH序列相对于参考序列含有取代(例如保守性取代)、插入或缺失,但包含所述序列的抗Tau抗体保留与Tau结合的能力。在某些实施方案中,在SEQ ID NO:10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330或340中总计1至10个氨基酸已被取代、插入和/或缺失。在某些实施方案中,取代、插入或缺失发生在HVR外侧的区中(即在FR中)。任选地,抗Tau抗体包含SEQ ID NO:10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330或340中的VH序列,包括所述序列的翻译后修饰。在一个特定实施方案中,VH包含一个、二个或三个选自以下的HVR:(a)包含SEQ ID NO:12、22、32、42、52、62、72、82、92、102、112、122、132、142、152、162、172、182、192、202、212、222、232、242、252、262、272、282、292、302、312、322、332或342的氨基酸序列的HVR-H1,(b)包含SEQ ID NO:13、23、33、43、53、63、73、83、93、100、113、123、133、143、153、163、173、183、193、203、213、223、233、243、253、263、273、283、293、303、313、323、333或343的氨基酸序列的HVR-H2,和(c)包含SEQ ID NO:14、24、34、44、54、64、74、84、94、104、114、124、134、144、154、164、174、184、194、204、214、224、234、244、254、264、274、284、294、304、314、324、334或344的氨基酸序列的HVR-H3。

[0499] 在另一方面,抗Tau抗体包含与SEQ ID NO:11、21、31、41、51、61、71、81、91、101、111、121、131、141、151、161、171、181、191、201、211、221、231、241、251、261、271、281、291、301、311、321、331或341的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、

97%、98%、99%或100%序列同一性的轻链可变域(VL)序列。在某些实施方案中,具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VL序列相对于参考序列含有取代(例如保守性取代)、插入或缺失,但包含所述序列的抗Tau抗体保留与Tau结合的能力。在某些实施方案中,在SEQ ID NO:11、21、31、41、51、61、71、81、91、101、111、121、131、141、151、161、171、181、191、201、211、221、231、241、251、261、271、281、291、301、311、321、331或341中总计1至10个氨基酸已被取代、插入和/或缺失。在某些实施方案中,取代、插入或缺失发生在HVR外侧的区中(即在FR中)。任选地,抗Tau抗体包含SEQ ID NO:11、21、31、41、51、61、71、81、91、101、111、121、131、141、151、161、171、181、191、201、211、221、231、241、251、261、271、281、291、301、311、321、331或341中的VL序列,包括所述序列的翻译后修饰。在一个特定实施方案中,VL包含一个、二个或三个选自以下的HVR:(a)包含SEQ ID NO:15、25、35、45、55、65、75、85、95、105、115、125、135、145、155、165、175、185、195、205、215、225、235、245、255、265、275、285、295、305、315、325、335或345的氨基酸序列的HVR-L1,(b)包含SEQ ID NO:16、26、36、46、56、66、76、86、96、106、116、126、136、146、156、166、176、186、196、206、216、226、236、246、266、266、276、286、296、306、316、326、336或346的氨基酸序列的HVR-L2,和(c)包含SEQ ID NO:17、27、37、47、57、67、77、87、97、107、117、127、137、147、157、167、177、187、197、207、217、227、237、247、267、277、277、287、297、307、317、327、337或347的氨基酸序列的HVR-L3。

[0500] 在另一方面,提供一种抗Tau抗体,其中所述抗体包含如上文所提供的任一个实施方案中的VH和如上文所提供的任一个实施方案中的VL。在一些实施方案中,抗体包含分别在SEQ ID NO:280和SEQ ID NO:281中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一些实施方案中,抗体包含分别在SEQ ID NO:290和SEQ ID NO:291中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一些实施方案中,抗体包含分别在SEQ ID NO:300和SEQ ID NO:301中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一些实施方案中,抗体包含分别在SEQ ID NO:310和SEQ ID NO:311中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一些实施方案中,抗体包含分别在SEQ ID NO:320和SEQ ID NO:321中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一些实施方案中,抗体包含分别在SEQ ID NO:330和SEQ ID NO:331中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一些实施方案中,抗体包含分别在SEQ ID NO:340和SEQ ID NO:341中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。

[0501] 在一些实施方案中,提供一种抗Tau抗体,其中所述抗体包含有包含SEQ ID NO:348或SEQ ID NO:602的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:349的氨基酸序列的轻链。在一些实施方案中,提供一种抗Tau抗体,其中所述抗体包含由SEQ ID NO:348或SEQ ID NO:602的氨基酸序列组成的重链和由SEQ ID NO:349的氨基酸序列组成的轻链。

[0502] 在另一方面,本发明提供一种与本文所提供的抗Tau抗体结合于相同表位的抗体。举例来说,在某些实施方案中,提供与选自94B2-C1、125B11-H3、37D3-H9和hu37D3-H9.v28.A4的抗体结合于相同表位的抗体。在某些实施方案中,提供结合于Tau片段内由SEQ ID NO:2的氨基酸2-24组成的表位的抗体。在某些实施方案中,提供结合于Tau片段内由SEQ ID NO:2的氨基酸7-24组成的表位的抗体。在某些实施方案中,提供结合于Tau片段内由SEQ ID NO:2的氨基酸7-20组成的表位的抗体。在某些实施方案中,提供结合于Tau片段内由SEQ ID NO:2的氨基酸10-24组成的表位的抗体。在某些实施方案中,提供结合于Tau片段内由

SEQ ID NO:2的氨基酸7-21组成的表位的抗体。在某些实施方案中,提供结合于Tau片段内由SEQ ID NO:2的氨基酸8-22组成的表位的抗体。在某些实施方案中,提供结合于Tau片段内由SEQ ID NO:2的氨基酸11-25组成的表位的抗体。在某些实施方案中,提供结合于以下Tau片段中的一者或多者或全部的抗体:2-24、7-24、7-20、10-24、7-21、8-22和11-25。在一些实施方案中,提供结合于具有SEQ ID NO:593的序列的肽但不结合于具有SEQ ID NO:596或SEQ ID NO:597的序列的肽的抗体。

[0503] 在本发明的另一方面,根据任一上述实施方案的抗Tau抗体为单克隆抗体,包括嵌合抗体、人源化抗体或人抗体。在一个实施方案中,抗Tau抗体为抗体片段,例如Fv、Fab、Fab'、scFv、双链抗体或F(ab')₂片段。在另一个实施方案中,抗体为全长抗体,例如完整IgG1或IgG4抗体或如本文所定义的其他抗体类别或同型。

[0504] 在另一方面,根据任一上述实施方案的抗Tau抗体可合并如以下部分1至7中所描述的单一或组合的特征中任一者。

[0505] 1. 抗体亲和力

[0506] 在某些实施方案中,本文所提供的抗体的解离常数(K_D)为≤1μM、≤100nM、≤10nM、≤1nM、≤0.1nM、≤0.01nM或≤0.001nM(例如10⁻⁸M或10⁻⁸M以下,例如10⁻⁸M至10⁻¹³M,例如10⁻⁹M至10⁻¹³M)。

[0507] 在一些实施方案中,通过放射性标记的抗原结合测定(RIA)测量K_D。在一些实施方案中,RIA用Fab型式的目标抗体及其抗原进行。举例来说,Fab对抗原的溶液结合亲和力通过以下来测量:在未标记抗原的滴定系列存在下使Fab与最低浓度的(¹²⁵I)标记抗原平衡,随后用经抗Fab抗体涂覆的培养盘捕捉结合抗原(参见例如,Chen等人,J.Mol.Biol.293:865-881(1999))。为了确立测定条件,将MICROTITER[®]多孔培养盘(Thermo Scientific)用含5μg/ml捕捉抗Fab抗体(Cappel Labs)的50mM碳酸钠(pH 9.6)涂覆过夜,且随后在室温(大约23°C)下用含2%(w/v)牛血清白蛋白的PBS封闭两小时至五小时。在无吸附剂培养盘(Nunc#269620)中,将100pM或26pM [¹²⁵I]抗原与目标Fab(例如符合抗VEGF抗体Fab-12的评估,Presta等人,Cancer Res.57:4593-4599(1997))的连续稀释液混合。随后培育目标Fab过夜;然而,培育可持续较长时间段(例如65小时)以确保达至平衡。此后,在室温下将混合物转移至捕捉培养盘中以用于培育(例如持续一小时)。随后移除溶液,且将培养盘用含0.1%聚山梨醇酯20(TWEEN-20[®])的PBS清洗八次。当培养盘已干燥时,添加150μl/孔的闪烁体(MICROSCINT-20[™];Packard),且在TOPCOUNT[™]γ计数器(Packard)上对培养盘计数10min。选择提供小于或等于20%最大结合的各Fab的浓度用于竞争性结合测定。

[0508] 根据另一个实施方案,使用BIACORE[®]表面等离子共振测定来测量K_D。举例来说,使用BIACORE[®]-2000或BIACORE[®]-3000(BIAcore, Inc., Piscataway, NJ),在25°C下用固定抗原CM5芯片以约10共振单位(RU)进行测定。在一些实施方案中,根据供货商的说明书,用N-乙基-N'-(3-二甲氨基丙基)-碳化二亚胺盐酸盐(EDC)和N-羟基丁二酰亚胺(NHS)来活化羧基甲基化葡聚糖生物传感器芯片(CM5, BIACORE, Inc.)。用10mM乙酸钠(pH 4.8)将抗原稀释至5μg/ml(约0.2μM),随后以5μl/min的流速注射以得到大约10共振单位(RU)的偶合蛋白质。在注射抗原后,注射1M乙醇胺以阻断未反应的基团。对于动力学测量,在25°C下,以大约25μl/min的流速注射Fab于含0.05%聚山梨醇酯20(TWEEN-20[™])界面活性

剂的PBS (PBST) 中的两倍连续稀释液 (0.78nM至500nM)。使用简单的一对一朗格缪尔结合模型 (Langmuir binding model) (BIACORE[®]评估软件3.2版), 通过同时拟合缔合和解离感测图来计算缔合速率 (k_{on}) 和解离速率 (k_{off})。平衡解离常数 (K_D) 以比率 k_{off}/k_{on} 来计算。参见例如, Chen等人, *J. Mol. Biol.* 293:865-881 (1999)。如果通过上述表面等离子共振分析确定的缔合速率超过 $10^6 M^{-1} s^{-1}$, 则缔合速率可通过使用荧光淬灭技术来确定, 该技术在如光谱仪 (诸如具有搅拌式光析槽的止流装备型分光亮度计 (Aviv Instruments) 或8000-系列SLM-AMINCO[™]分光亮度计 (ThermoSpectronic)) 中所测量的浓度增加的抗原存在下, 在25°C下测量含20nM抗抗原抗体 (Fab形式) 的PBS (pH 7.2) 的荧光发射强度 (激发=295nm; 发射=340nm, 16nm带通) 的增加或减少。

[0509] 2. 抗体片段

[0510] 在某些实施方案中, 本文所提供的抗体为抗体片段。抗体片段包括 (但不限于) Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂、Fv和scFv片段, 和下文所描述的其他片段。关于某些抗体片段的综述, 参见Hudson等人, *Nat. Med.* 9:129-134 (2003)。关于scFv片段的综述, 参见例如 Pluckthün, *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, 第113卷, Rosenberg和Moore编, (Springer-Verlag, New York), 第269-315页 (1994); 另参见WO 93/16185; 和美国专利第5,571,894号和5,587,458号。关于包含救助受体结合表位残基和具有延长的体内半衰期的Fab和F(ab')₂片段的论述, 参见美国专利第5,869,046号。

[0511] 双链抗体为具有两个抗原结合位点的抗体片段, 其可为二价或双特异性抗体片段。参见例如EP 404,097; WO 1993/01161; Hudson等人, *Nat. Med.* 9:129-134 (2003); 和 Hollinger等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-6448 (1993)。三链抗体和四链抗体还描述于Hudson等人, *Nat. Med.* 9:129-134 (2003) 中。

[0512] 单域抗体为包含抗体的重链可变域全部或一部分或轻链可变域全部或一部分的抗体片段。在某些实施方案中, 单域抗体为人单域抗体 (Domantis, Inc., Waltham, MA; 参见例如美国专利第6,248,516 B1号)。

[0513] 抗体片段可通过各种技术制得, 包括 (但不限于) 蛋白分解消化完整抗体以及通过重组宿主细胞 (例如大肠杆菌 (*E. coli*) 或噬菌体) 产生, 如本文所描述。

[0514] 3. 嵌合和人源化抗体

[0515] 在某些实施方案中, 本文所提供的抗体为嵌合抗体。某些嵌合抗体描述于例如美国专利第4,816,567号; 和Morrison等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855 (1984) 中。在一个实施例中, 嵌合抗体包含非人可变区 (例如, 来源于小鼠、大鼠、仓鼠、兔或非人灵长类动物 (诸如猴) 的可变区) 和人恒定区。在另一个实施例中, 嵌合抗体为“类别转换”抗体, 其中类别或子类别已从亲本抗体的类别或子类别改变。嵌合抗体包括其抗原结合片段。

[0516] 在某些实施方案中, 嵌合抗体为人源化抗体。通常, 对非人抗体进行人源化以降低对人的免疫原性, 同时保留亲本非人抗体的特异性和亲和力。一般来说, 人源化抗体包含一个或多个可变域, 其中HVR, 例如CDR (或其部分) 来源于非人抗体, 且FR (或其部分) 来源于人抗体序列。人源化抗体任选地还包含人类恒定区的至少一部分。在一些实施方案中, 人源化抗体中的一些FR残基经来自非人抗体 (例如, HVR残基所来源的抗体) 的相应残基取代以例如恢复或提高抗体特异性或亲和力。

[0517] 人源化抗体及其制造方法综述于例如Almagro和Fransson, *Front. Biosci.* 13:

1619-1633 (2008) 中,且进一步描述于例如Riechmann等人,Nature 332:323-329 (1988); Queen等人,Proc.Nat'l Acad.Sci.USA 86:10029-10033 (1989);美国专利第5,821,337号、第7,527,791号、第6,982,321号和第7,087,409号;Kashmiri等人,Methods 36:25-34 (2005) (描述特异性决定区 (SDR) 移植);Padlan,Mol.Immunol.28:489-498 (1991) (描述“表面再塑”);Dall'Acqua等人,Methods 36:43-60 (2005) (描述“FR改组”);和Osborn等人,Methods 36:61-68 (2005) 和Klimka等人,Br.J.Cancer,83:252-260 (2000) (描述FR改组的“导引选择”方法) 中。

[0518] 可用于人源化的人构架区包括(但不限于):使用“最佳拟合(best-fit)”法选择的构架区(参见例如Sims等人,J.Immunol.151:2296 (1993));来源于具有轻链或重链可变区特定子组的人抗体的共同序列的构架区(参见例如Carter等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,89:4285 (1992);和Presta等人,J.Immunol.,151:2623 (1993));人成熟(体细胞突变)构架区或人生殖系构架区(参见例如Almagro和Fransson,Front.Biosci.13:1619-1633 (2008));和来源于筛选FR文库的构架区(参见例如Baca等人,J.Biol.Chem.272:10678-10684 (1997) 和Rosok等人,J.Biol.Chem.271:22611-22618 (1996))。

[0519] 4. 人抗体

[0520] 在某些实施方案中,本文所提供的抗体为人抗体。可使用本领域中已知的各种技术来产生人抗体。人抗体一般描述于van Dijk和van de Winkel,Curr.Opin.Pharmacol.5:368-74 (2001) 和Lonberg,Curr.Opin.Immunol.20:450-459 (2008) 中。

[0521] 人抗体可通过向已经修饰以反应于抗原攻击而产生完整人抗体或具有人可变区的完整抗体的转基因动物施用免疫原来制备。此类动物通常含有人免疫球蛋白基因座的全部或一部分,其置换内源性免疫球蛋白基因座,或存在于染色体外或随机整合至动物染色体中。在此类转基因小鼠中,内源性免疫球蛋白基因座一般已失活。关于从转基因动物获得人抗体的方法的综述,参见Lonberg,Nat.Biotech.23:1117-1125 (2005)。另参见例如描述XENOMOUSE™技术的美国专利第6,075,181号和第6,150,584号;描述HUMAB®技术的美国专利第5,770,429号;描述K-MMOUSE®技术的美国专利第7,041,870号;和描述VELOCIMOUSE®技术的美国专利申请公开案第US2007/0061900号。由此类动物产生的完整抗体的人可变区可进一步加以修饰,例如通过与不同人恒定区组合。

[0522] 人抗体还可通过基于杂交瘤的方法制得。已描述用于产生人单克隆抗体的人骨髓瘤和小鼠-人杂骨髓瘤细胞株。(参见例如Kozbor J.Immunol.,133:3001 (1984);Brodeur等人,Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications,第51-63页 (Marcel Dekker,Inc.,New York,1987);和Boemer等人,J.Immunol.,147:86 (1991)。)经由人B细胞杂交瘤技术产生的人抗体还描述于Li等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,103:3557-3562 (2006) 中。其他方法包括例如美国专利第7,189,826号(描述从杂交瘤细胞株产生单克隆人IgM抗体)和Ni,Xiandai Mianyixue,26(4):265-268 (2006) (描述人-人杂交瘤)中所描述的那些方法。人杂交瘤技术(三源杂交瘤技术(Trioma technology))还描述于Vollmers和Brandlein,Histology and Histopathology,20(3):927-937 (2005) 和Vollmers和Brandlein,Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology,27(3):185-91 (2005) 中。

[0523] 人抗体还可通过分离选自人源噬菌体展示文库的Fv纯系可变域序列产生。此类可

变域序列可随后与所需人恒定域组合。下文描述用于从抗体文库选择人抗体的技术。

[0524] 5. 文库源抗体

[0525] 本发明的抗体可通过针对具有所需一种或多种活性的抗体筛选组合文库来分离。举例来说,本领域中已知多种方法用于产生噬菌体展示文库和针对具有所需结合特征的抗体筛选此类文库。此类方法综述于例如Hoogenboom等人Methods in Molecular Biology 178:1-37 (O'Brien等人编,Human Press,Totowa,NJ,2001)中,且进一步描述于例如McCafferty等人,Nature 348:552-554;Clackson等人,Nature 352:624-628(1991);Marks等人,J.Mol.Biol.222:581-597(1992);Marks和Bradbury,Methods in Molecular Biology 248:161-175 (Lo编,Human Press,Totowa,NJ,2003);Sidhu等人,J.Mol.Biol.338(2):299-310(2004);Lee等人,J.Mol.Biol.340(5):1073-1093(2004);Fellouse,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 101(34):12467-12472(2004);和Lee等人,J.Immunol.Methods 284(1-2):119-132(2004)中。

[0526] 在某些噬菌体展示方法中,VH和VL基因的谱系分别通过聚合酶链反应(PCR)克隆且在噬菌体文库中随机重组,随后可如Winter等人,Ann.Rev.Immunol.12:433-455(1994)中所描述,针对抗原结合噬菌体进行筛选。噬菌体通常以单链Fv(scFv)片段或Fab片段形式呈现抗体片段。来自免疫来源的文库提供抗免疫原的高亲和力抗体而无需构建杂交瘤。或者,可克隆原始谱系(例如来自人)以提供针对各种各样的非自体抗原以及自体抗原的单一抗体来源而无需任何免疫接种,如Griffiths等人,EMBOJ,12:725-734(1993)所描述。最终,原始文库还可以合成方式通过从干细胞克隆未经重排的V基因区段,且使用含有随机序列以编码高度可变CDR3区和实现体外重排的PCR引物来制得,如由Hoogenboom和Winter,J.Mol.Biol.,227:381-388(1992)所描述。描述人抗体噬菌体文库的专利公开案包括例如:美国专利第5,750,373号和美国专利公开案第2005/0079574号、第2005/0119455号、第2005/0266000号、第2007/0117126号、第2007/0160598号、第2007/0237764号、第2007/0292936号和第2009/0002360号。

[0527] 从人抗体文库分离的抗体或抗体片段在本文中视为人抗体或人抗体片段。

[0528] 6. 多特异性抗体

[0529] 在某些实施方案中,本文所提供的抗体为多特异性抗体,例如双特异性抗体。多特异性抗体为对至少两个不同位点具有结合特异性的单克隆抗体。在某些实施方案中,结合特异性中的一者是针对Tau且另一者是针对任何其他抗原。在某些实施方案中,结合特异性中的一者是针对Tau且另一者是针对淀粉样蛋白 β 。在某些实施方案中,双特异性抗体可结合于Tau的两个不同表位。双特异性抗体还可用于使细胞毒性剂定位于表达Tau的细胞上。双特异性抗体可以全长抗体或抗体片段形式制备。

[0530] 用于制造多特异性抗体的技术包括(但不限于)重组共表达具有不同特异性的两个免疫球蛋白重链-轻链对(参见Milstein和Cuellar,Nature 305:537(1983)),W0 93/08829,和Traunecker等人,EMBO J.10:3655(1991)),和“杵-臼(knob-in-hole)”工程改造(参见例如美国专利第5,731,168号)。多特异性抗体还可通过如下制造:用于制备抗体Fc-杂二聚分子的工程化静电导向效应(W0 2009/089004A1);使两种或两种以上抗体或片段交联(参见例如美国专利第4,676,980号和Brennan等人,Science,229:81(1985));使用亮氨酸拉链产生双特异性抗体(参见例如Kostelny等人,J.Immunol.,148(5):1547-1553

(1992))；使用用于制造双特异性抗体片段的“双链抗体”技术(参见例如Hollinger等人，Proc.Natl.Acad.Sci.USA,90:6444-6448(1993))；和使用单链Fv (sFv) 二聚体(参见例如Gruber等人，J.Immunol.,152:5368(1994))；和如例如Tutt等人，J.Immunol.147:60(1991)中所描述制备三特异性抗体。

[0531] 本文中还包括具有三个或三个以上功能性抗原结合位点的经工程改造的抗体，包括“章鱼抗体(Octopus antibodies)”(参见例如US 2006/0025576A1)。

[0532] 本文的抗体或片段还包括“双效Fab”或“DAF”，其包含结合于Tau以及另一个不同抗原的抗原结合位点(参见例如US 2008/0069820)。

[0533] 7. 抗体变体

[0534] 在某些实施方案中，涵盖本文所提供的抗体的氨基酸序列变体。举例来说，可能需要改良抗体的结合亲和力和/或其他生物性质。抗体的氨基酸序列变体可通过将适当修饰引入至编码所述抗体的核苷酸序列中或通过肽合成来制备。此类修饰包括例如在抗体的氨基酸序列内的残基的缺失和/或插入和/或取代。可进行缺失、插入和取代的任何组合以获得最终构建体，其限制条件为最终构建体具有所需特征，例如抗原结合。

[0535] a) 取代、插入和缺失变体

[0536] 在某些实施方案中，提供具有一个或多个氨基酸取代的抗体变体。用于取代型诱变的目标位点包括HVR和FR。保守性取代展示于表1中“优选取代”标题下。更实质性变化提供于表1中标题“例示性取代”下，且如下文参考氨基酸侧链类别进一步描述。可将氨基酸取代引入至目标抗体中，且针对如下所需活性筛选产物：例如保留/改良的抗原结合、降低的免疫原性或改良的ADCC或CDC。

[0537] 表1

原始残基	例示性取代	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

原始残基	例示性取代	优选取代
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; 正亮氨酸	Leu
Leu (L)	正亮氨酸; Ile; Val; Met; Ala; Phe	Ile
[0539] 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; 正亮氨酸	Leu

[0540] 氨基酸可根据共有侧链性质进行分组:

[0541] (1) 疏水性: 正亮氨酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile;

[0542] (2) 中性亲水性: Cys、Ser、Thr、Asn、Gln;

[0543] (3) 酸性: Asp、Glu;

[0544] (4) 碱性: His、Lys、Arg;

[0545] (5) 影响链取向的残基: Gly、Pro;

[0546] (6) 芳族: Trp、Tyr、Phe。

[0547] 非保守性取代将必然伴有将这些类别之一的成员换成另一类别。

[0548] 一种类型的取代型变体涉及取代亲本抗体(例如人源化抗体或人抗体)的一个或多个高变区残基。一般来说,选用于进一步研究的所得变体相对于亲本抗体将在某些生物性质方面具有修饰(例如改良)(例如亲和力提高、免疫原性降低)和/或将基本上保留亲本抗体的某些生物性质。一种例示性取代型变体为亲和力成熟抗体,其可例如使用基于噬菌体展示的亲和力成熟技术(诸如本文所描述的那些技术)便利地产生。简单来说,使一个或多个HVR残基突变,且在噬菌体上呈现变异抗体且针对特定生物活性(例如结合亲和力)进行筛选。

[0549] 改变(例如取代)可在HVR中进行以例如改良抗体亲和力。此类改变可在HVR“热点”(即由在体细胞成熟过程期间经历高频突变密码子所编码的残基(参见例如Chowdhury, Methods Mol. Biol. 207:179-196 (2008)), 和/或接触抗原的残基)中进行,其中测试所得变体VH或VL的结合亲和力。通过构建二级文库和从二级文库再选择来达成亲和力

成熟已描述于Hoogenboom等人Methods in Molecular Biology 178:1-37 (O'Brien等人编, Human Press, Totowa, NJ, (2001))。在亲和力成熟的一些实施方案中,通过多种方法(例如易错PCR、链改组或寡核苷酸引导的诱变)中的任一者将多样性引入至所选用于成熟的可变基因中。随后产生二级文库。随后筛选该文库以鉴别具有所需亲和力的任何抗体变体。另一种引入多样性的方法涉及HVR引导方法,其中将若干HVR残基(例如,一次4-6个残基)随机分组。可特异性地鉴别抗原结合所涉及的HVR残基,例如使用丙氨酸扫描诱变或模型化来鉴别。特定来说,常常靶向CDR-H3和CDR-L3。

[0550] 在某些实施方案中,取代、插入或缺失可发生在一个或多个HVR内,只要此类改变不实质上降低抗体结合抗原的能力即可。举例来说,可在HVR中进行不实质上降低结合亲和力的保守性改变(例如,如本文所提供的保守性取代)。此类改变可例如在HVR中接触抗原的残基的外侧。在上文所提供的变体VH和VL序列的某些实施方案中,各HVR未改变或含有不超过一个、二个或三个氨基酸取代。

[0551] 一种适用于鉴别诱变可靶向的抗体残基或区的方法称为“丙氨酸扫描诱变”,如Cunningham和Wells (1989) Science, 244:1081-1085所描述。在此方法中,鉴别靶残基的残基或群(例如带电残基,诸如arg、asp、his、lys和glu)且经中性或带负电氨基酸(例如丙氨酸或聚丙氨酸)置换以确定抗体与抗原的相互作用是否受影响。可在对初始取代展现功能敏感性的氨基酸位置处引入其他取代。或者或另外,利用抗原-抗体复合物的晶体结构来鉴别抗体与抗原之间的接触点。此类接触残基和邻近残基可作为取代候选物的靶或排除在取代候选物之外。可筛选变体以确定其是否含有所需性质。

[0552] 氨基酸序列插入包括长度介乎一个残基至含有一百个或一百个以上残基的多肽范围内的氨基端和/或羧基端融合体,以及单个或多个氨基酸残基的序列内插入。末端插入的实例包括具有N端甲硫胺酰基残基的抗体。抗体分子的其他插入型变体包括抗体的N端或C端与酶(例如对于ADEPT而言)或延长抗体的血清半衰期的多肽的融合体。

[0553] b) 糖基化变体

[0554] 在某些实施方案中,对本文所提供的抗体进行改变以增加或降低抗体糖基化的程度。向抗体中添加糖基化位点或使抗体缺失糖基化位点可通过改变氨基酸序列以便产生或移除一个或多个糖基化位点来便利地实现。

[0555] 在抗体包含Fc区的情况下,可改变附接于其上的碳水化合物。由哺乳动物细胞产生的原生抗体通常包含分支链双触角寡糖,其一般通过N键附接于Fc区的CH2域的Asn297上。参见例如Wright等人TIBTECH 15:26-32 (1997)。寡糖可包括各种碳水化合物,例如甘露糖、N-乙酰基葡萄糖胺(GlcNAc)、半乳糖和唾液酸,以及附接于双触角寡糖结构的“主干”中的GlcNAc上的海藻糖。在一些实施方案中,可对本发明的抗体中的寡糖进行修饰以便产生具有某些改良的性质的抗体变体。

[0556] 在一些实施方案中,提供具有缺乏附接(直接或间接)于Fc区上的海藻糖的碳水化合物结构的抗体变体。举例来说,此类抗体中的海藻糖的量可为1%至80%、1%至65%、5%至65%或20%至40%。海藻糖的量通过计算糖链内Asn297处的海藻糖相对于如通过MALDI-TOF质谱分析法所测量的附接于Asn 297上的所有糖结构(例如复合、杂交和高甘露糖结构)的总和的平均量来确定,如例如WO 2008/077546中所描述。Asn297是指位于Fc区中约位置297处的天冬酰胺残基(Fc区残基的Eu编号);然而,归因于抗体中微小序列变化,Asn297还

可位于位置297的上游或下游约±3个氨基酸处,即位于位置294与300之间。此类海藻糖基化变体可具有改良的ADCC功能。参见例如美国专利公开案第US 2003/0157108号(Presta, L.);第US 2004/0093621号(Kyowa Hakko Kogyo Co.,Ltd)。关于“脱海藻糖基化”或“缺乏海藻糖”抗体变体的公开案的实例包括: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等人J.Mol.Biol.336:1239-1249(2004);Yamane-Ohnuki等人Biotech.Bioeng.87:614(2004)。能够产生脱海藻糖基化抗体的细胞株的实例包括缺乏蛋白质海藻糖基化的Lec13 CHO细胞(Ripka等人,Arch.Biochem.Biophys.249:533-545(1986);美国专利申请第US 2003/0157108 A1号,Presta,L;和WO 2004/056312 A1,Adams等人,尤其实施例11),和基因剔除细胞株,诸如 α -1,6-海藻糖基转移酶基因(FUT8)基因剔除CHO细胞(参见例如Yamane-Ohnuki等人,Biotech.Bioeng.87:614(2004);Kanda,Y.等人,Biotechnol.Bioeng.,94(4):680-688(2006);和WO2003/085107)。

[0557] 抗体变体进一步具有切成两份寡糖,例如其中附接于抗体的Fc区上的双触角寡糖通过GlcNAc切成两份。此类抗体变体可具有减少的海藻糖基化和/或改良的ADCC功能。此类抗体变体的实例描述于例如WO 2003/011878(Jean-Mairet等人);美国专利第6,602,684号(Umana等人);和US 2005/0123546(Umana等人)。还提供了寡糖中的至少一个半乳糖残基附接于Fc区上的抗体变体。此类抗体变体可具有改良的CDC功能。此类抗体变体描述于例如WO 1997/30087(Patel等人);WO 1998/58964(Raju,S.);和WO 1999/22764(Raju,S.)中。

[0558] c) Fc区变体

[0559] 在某些实施方案中,可将一个或多个氨基酸修饰引入至本文所提供的抗体的Fc区中,从而产生Fc区变体。Fc区变体可包含人Fc区序列(例如人IgG1、IgG2、IgG3或IgG4 Fc区),其在一个或多个氨基酸位置处包含氨基酸修饰(例如取代)。

[0560] 在某些实施方案中,本发明涵盖具有有一些而非所有效应功能的抗体变体,此使得所述抗体成为对于其中体内抗体半衰期至关重要,而某些效应功能(诸如补体和ADCC)为不必要或有害的应用合乎需要的候选物。可进行体外和/或体内细胞毒性测定以确认CDC和/或ADCC活性的降低/消耗。举例来说,可进行Fc受体(FcR)结合测定以确保抗体缺乏Fc γ R结合(因此可能缺乏ADCC活性),但保留FcRn结合能力。用于介导ADCC的初代细胞NK细胞仅表达Fc γ RIII,而单核细胞表达Fc γ RI、Fc γ RII和Fc γ RIII。FcR在造血细胞上的表达概述于Ravetch和Kinet,Annu.Rev.Immunol.9:457-492(1991)的第464页的表3中。用以评估目标分子的ADCC活性的体外测定的非限制性实例描述于美国专利第5,500,362号(参见例如Hellstrom,I.等人Proc.Nat'l Acad.Sci.USA 83:7059-7063(1986))和Hellstrom,I.等人,Proc.Nat'l Acad.Sci.USA 82:1499-1502(1985);第5,821,337号(参见Bruggemann,M.等人,J.Exp.Med.166:1351-1361(1987))中。或者,可采用非放射性测定方法(参见例如流动式细胞测量术的ACTI™非放射性细胞毒性测定(CellTechnology,Inc.Mountain View,CA);和CytoTox 96®非放射性细胞毒性测定(Promega,Madison,WI))。适用于此类测定的效应细胞包括周边血液单核细胞(PBMC)和天然杀伤(NK)细胞。或者或另外,可体内评估目标分子的ADCC活性,例如在动物模型中,诸如Clynes等人Proc.Nat'l Acad.Sci.USA 95:652-656

(1998)中所公开的动物模型。还可进行C1q结合测定以确认抗体不能结合C1q且因此缺乏CDC活性。参见例如WO 2006/029879和WO 2005/100402中的C1q和C3c结合ELISA。为了评估补体活化,可进行CDC测定(参见例如Gazzano-Santoro等人,J.Immunol.Methods 202:163 (1996);Cragg,M.S.等人,Blood 101:1045-1052 (2003);和Cragg,M.S.和M.J.Glennie,Blood 103:2738-2743 (2004))。还可使用本领域中已知的方法(参见例如Petkova,S.B.等人,Int'l.Immunol.18(12):1759-1769 (2006))进行FcRn结合和体内清除率/半衰期测定。

[0561] 效应功能减小的抗体包括具有Fc区残基238、265、269、270、297、327和329中的一者或多者的取代的那些抗体(美国专利第6,737,056号)。此类Fc突变体包括具有氨基酸位置265、269、270、297和327中的两者或两者以上的取代的Fc突变体,包括残基265和297取代为丙氨酸的所谓“DANA”Fc突变体(美国专利第7,332,581号)。

[0562] 描述具有改良或减弱的与FcR的结合的某些抗体变体。(参见例如美国专利第6,737,056号;WO 2004/056312和Shields等人,J.Biol.Chem.9(2):6591-6604 (2001))。

[0563] 在某些实施方案中,抗体变体包含具有一个或多个改良ADCC的氨基酸取代,例如Fc区的位置298、333和/或334处(残基的EU编号)的取代的Fc区。

[0564] 在一些实施方案中,在Fc区中进行改变,引起C1q结合和/或补体依赖性细胞毒性(CDC)改变(即改良或减弱),例如,如美国专利第6,194,551号、WO 99/51642和Idusogie等人J.Immunol.164:4178-4184 (2000)中所描述。

[0565] 半衰期延长且与负责将母体IgG转移至胎儿的新生儿Fc受体(FcRn)(Guyer等人,J.Immunol.117:587 (1976)和Kim等人,J.Immunol.24:249 (1994))的结合改良的抗体描述于US2005/0014934A1(Hinton等人)中。那些抗体包含其中具有一个或多个取代的Fc区,所述取代改良Fc区与FcRn的结合。此类Fc变体包括在以下Fc区残基中的一者或多者处具有取代的那些变体:238、256、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、424或434,例如Fc区残基434的取代(美国专利第7,371,826号)。

[0566] 关于Fc区变体的其他实例,另参见Duncan和Winter,Nature 322:738-40 (1988);美国专利第5,648,260号;美国专利第5,624,821号;和WO 94/29351。

[0567] d) 经半胱氨酸工程改造的抗体变体

[0568] 在某些实施方案中,可能需要产生经半胱氨酸工程改造的抗体,例如“thioMAb”,其中抗体的一个或多个残基经半胱氨酸残基取代。在特定实施方案中,经取代的残基存在于抗体的可达位点处。通过用半胱氨酸取代那些残基,反应性硫醇基从而定位于抗体的可达位点处且可用于使抗体与其他部分(诸如药物部分或接头-药物部分)结合以产生如本文中进一步描述的免疫缀合物。在某些实施方案中,以下残基中的任一者或多者可经半胱氨酸取代:轻链的V205(Kabat编号);重链的A118(EU编号);和重链Fc区的S400(EU编号)。可如例如美国专利第7,521,541号中所描述产生经半胱氨酸工程改造的抗体。

[0569] e) 抗体衍生物

[0570] 在某些实施方案中,可对本文中所提供的抗体进行进一步修饰以含有本领域中已知且可易于获得的额外非蛋白质部分。适合于抗体衍生作用的部分包括(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、葡聚糖、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚-1,3-二氧杂环戊烷、聚-1,3,6-三氧杂环己烷、乙烯/顺丁烯二酸酐共聚物、聚氯基酸(均聚物或无规共聚物)和葡聚糖或

聚(n-乙烯吡咯烷酮)聚乙二醇、聚丙二醇均聚物、聚氧化丙烯/氧化乙烯共聚物、聚氧乙烯多元醇(例如,甘油)、聚乙烯醇及其混合物。聚乙二醇丙醛因其于水中的稳定性而可在制造中具有优势。聚合物可具有任何分子量,且可为分支或未分支的。附接于抗体上的聚合物的数目可变化,且如果附接一个以上聚合物,则其可为相同或不同分子。一般来说,用于衍生作用的聚合物的数目和/或类型可基于包括(但不限于)待改良抗体的特殊性质或功能,抗体衍生物是否将用于指定条件下的疗法等考虑因素来确定。

[0571] 在另一个实施方案中,提供抗体与可通过暴露于辐射中而选择性地加热的非蛋白质部分的缀合物。在一些实施方案中,非蛋白质部分为碳纳米管(Kam等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 102:11600-11605(2005))。辐射可具有任何波长,且包括(但不限于)不损害普通细胞但将非蛋白质部分加热至杀死抗体-非蛋白质部分近侧的细胞的温度的波长。

[0572] B. 重组方法和组合物

[0573] 可使用例如如美国专利第4,816,567号中所描述的重组方法和组合物产生抗体。在一些实施方案中,提供一种编码本文所描述的抗Tau抗体的经分离的核酸。此类核酸可编码包含抗体的VL的氨基酸序列和/或包含抗体的VH的氨基酸序列(例如抗体的轻链和/或重链)。在另一个实施方案中,提供一种或多种包含此类核酸的载体(例如表达载体)。在另一个实施方案中,提供包含此类核酸的宿主细胞。在一个此类实施方案中,宿主细胞包含(例如已经以下转化):(1)包含编码包含抗体VL的氨基酸序列和包含抗体VH的氨基酸序列的核酸的载体;或(2)包含编码包含抗体VL的氨基酸序列的核酸的第一载体和包含编码包含抗体VH的氨基酸序列的核酸的第二载体。在一些实施方案中,宿主细胞为真核细胞,例如中国仓鼠卵巢(CHO)细胞或淋巴细胞(例如Y0、NS0、Sp20细胞)。在一些实施方案中,提供一种制造抗Tau抗体的方法,其中所述方法包括在适合于表达抗体的条件下培养如上文所提供的包含编码所述抗体的核酸的宿主细胞,和任选地自所述宿主细胞(或宿主细胞培养基)回收所述抗体。

[0574] 对于抗Tau抗体的重组产生,分离编码例如如上文所描述的抗体的核酸,且将其插入至一种或多种载体中以用于在宿主细胞中进一步克隆和/或表达。此类核酸可易于使用常规程序(例如,通过使用能够特异性地结合于编码抗体重链和轻链的基因的寡核苷酸探针)分离和测序。

[0575] 适合用于克隆或表达编码抗体的载体的宿主细胞包括本文所描述的原核或真核细胞。举例来说,抗体可于细菌中产生,在不需要糖基化和Fc效应功能时尤其如此。关于抗体片段和多肽在细菌中的表达,参见例如美国专利第5,648,237号、第5,789,199号和第5,840,523号。(另参见Charlton,Methods in Molecular Biology,第248卷(B.K.C.Lo编,Humana Press,Totowa,NJ,2003),第245-254页,其描述抗体片段在大肠杆菌中的表达。)在表达之后,可以可溶性级分从细菌细胞糊状物分离抗体且其可进一步经纯化。

[0576] 除原核生物外,诸如丝状真菌或酵母的真核微生物为适合用于编码抗体的载体的克隆或表达宿主,包括糖基化路径已经“人源化”,从而使得所产生的抗体具有部分或完全人糖基化形态的真菌和酵母菌株。参见Gerngross,Nat.Biotech.22:1409-1414(2004)和Li等人,Nat.Biotech.24:210-215(2006)。

[0577] 适合用于表达糖基化抗体的宿主细胞还来源于多细胞生物体(无脊椎动物和脊椎

动物)。无脊椎动物细胞的实例包括植物和昆虫细胞。已鉴别出众多可与昆虫细胞联合使用,尤其用于转染草地贪夜蛾(*Spodoptera frugiperda*)细胞的杆状病毒株。

[0578] 植物细胞培养物还可用作宿主。参见例如美国专利第5,959,177号、第6,040,498号、第6,420,548号、第7,125,978号和第6,417,429号(描述用于在转基因植物中产生抗体的PLANTIBODIES™技术)。

[0579] 脊椎动物细胞还可用作宿主。举例来说,适于在悬浮液中生长的哺乳动物细胞株可为适用的。适用哺乳动物宿主细胞株的其他实例为经SV40(COS-7)转化的猴肾CV1细胞株;人胚肾细胞株(如例如在Graham等人,J.Gen Virol.36:59(1977)中所描述的293或293细胞);幼仓鼠肾细胞(BHK);小鼠塞尔托利细胞(mouse sertoli cell)(如例如在Mather,Biol.Reprod.23:243-251(1980)中所描述的TM4细胞);猴肾细胞(CV1);非洲绿猴肾细胞(VERO-76);人子宫颈癌细胞(HELA);犬肾细胞(MDCK);布法罗大鼠肝细胞(buffalo rat liver cell)(BRL 3A);人肺细胞(W138);人肝细胞(Hep G2);小鼠乳腺肿瘤(MMT 060562);如例如在Mather等人,Annals N.Y.Acad.Sci.383:44-68(1982)中所描述的TRI细胞;MRC 5细胞;和FS4细胞。其他适用哺乳动物宿主细胞株包括中国仓鼠卵巢(CHO)细胞,包括DHFR-CHO细胞(Urlaub等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 77:4216(1980));和骨髓瘤细胞株,诸如Y0、NS0和Sp2/0。关于适合于产生抗体的某些哺乳动物宿主细胞株的综述,参见例如Yazaki和Wu,Methods in Molecular Biology,第248卷(B.K.C.Lo编,Humana Press,Totowa,NJ),第255-268页(2003)。

[0580] C.测定

[0581] 可通过本领域中已知的各种测定对本文所提供的抗Tau抗体针对其物理/化学性质和/或生物活性进行鉴别、筛选或表征。

[0582] 1.结合测定和其他测定

[0583] 在一个方面,测试本发明的抗体的抗原结合活性,例如通过已知方法,诸如ELISA、蛋白质印迹法等。

[0584] 在另一方面,可使用竞争测定来鉴别与本文所描述的抗体竞争结合于Tau的抗体。在某些实施方案中,此类竞争抗体结合于与94B2-C1、125B11-H3、37D3-H9或hu37D3-H9.v28.A4所结合的表位相同的表位(例如线性或构象表位)。用于对抗体所结合的表位进行定位的详细例示性方法提供于Morris(1996)“Epitope Mapping Protocols”,于Methods in Molecular Biology第66卷(Humana Press,Totowa,NJ)中。

[0585] 在例示性竞争测定中,在包含结合于Tau的第一标记抗体(例如本文所描述的任何抗体,诸如hu37D3-H9.v28.A4)和正测试与前述第一抗体竞争结合于Tau的能力的第二未标记抗体的溶液中培育固定化Tau(诸如单体Tau)。第二抗体可存在于杂交瘤上清液中。作为对照,在包含第一标记抗体但无第二未标记抗体的溶液中培育固定化Tau。在允许第一抗体结合于Tau的条件下培育之后,移除过量未结合抗体,且测量与固定化Tau缔合的标记的量。如果测试样品中与固定化Tau缔合的标记的量相对于对照样品中实质上减少,则其指示第二抗体与第一抗体竞争结合于Tau。参见Harlow和Lane(1988)Antibodies:A Laboratory Manual第14章(Cold Spring Harbor Laboratory,Cold Spring Harbor,NY)。

[0586] 2.活性测定

[0587] 在一个方面,提供用于鉴别具有生物活性的抗Tau(例如泛Tau)抗体的测定。生物

活性可包括例如此类抗体与多种形式的Tau (例如单体Tau、寡聚Tau、非磷酸化Tau和磷酸化Tau)的结合和降低Tau蛋白(例如,脑中,例如脑皮质和/或海马中的总Tau、总可溶性Tau、可溶性非磷酸化Tau、可溶性磷酸化Tau、总不可溶Tau、不可溶非磷酸化Tau、不可溶磷酸化Tau、过磷酸化Tau或含有过磷酸化Tau的成对螺旋纤丝)的水平。还提供了在体内和/或体外具有此类生物活性的抗体。

[0588] 在某些实施方案中,测试本发明的抗体的此类生物活性。举例来说,tau蛋白病的动物模型,诸如Tau转基因小鼠(例如P301L)可用于检测抗Tau抗体与脑切片的结合,和例如与转基因小鼠脑中神经原纤维缠结的结合。此外,tau蛋白病的动物模型,诸如Tau转基因小鼠(例如P301L)可用抗Tau抗体进行处理,且本领域中已知实验技术可用于评估此类治疗是否降低小鼠脑中(例如脑皮质和/或海马中)Tau蛋白(例如总Tau、总可溶性Tau、可溶性磷酸化Tau、可溶性非磷酸化Tau、总不可溶Tau、不可溶磷酸化Tau、不可溶非磷酸化Tau、过磷酸化Tau或含有过磷酸化Tau的成对螺旋纤丝)的水平。

[0589] D. 免疫缀合物

[0590] 本发明还提供了包含本文的抗Tau抗体与一种或多种其他治疗剂或放射性同位素结合的免疫缀合物。

[0591] 在另一个实施方案中,免疫缀合物包含与放射性原子结合以形成放射性缀合物的如本文所描述的抗体。多种放射性同位素可供用于产生放射性缀合物。实例包括At²¹¹、I¹³¹、I¹²⁵、Y⁹⁰、Re¹⁸⁶、Re¹⁸⁸、Sm¹⁵³、Bi²¹²、P³²、Pb²¹²和Lu的放射性同位素。当放射性缀合物用于检测时,其可包含用于闪烁摄影研究的放射性原子,例如tc99m或1123;或用于核磁共振(NMR)成像(也称磁共振成像,mri)的自旋标记,又诸如碘-123、碘-131、镧-111、氟-19、碳-13、氮-15、氧-17、钆、锰或铁。

[0592] 可使用多种双官能蛋白质偶合剂制得抗体的缀合物,所述双官能蛋白质偶合剂为诸如N-丁二酰亚胺基-3-(2-吡啶基二硫基)丙酸酯(SPDP)、丁二酰亚胺基-4-(N-顺丁烯二酰亚胺基甲基)环己烷-1-甲酸酯(SMCC)、亚氨基硫杂环戊烷(IT)、酰亚胺酯的双官能衍生物(诸如二亚胺代己二酸二甲酯盐酸盐)、活性酯(诸如辛二酸二丁二酰亚胺基酯)、醛(诸如戊二醛)、双叠氮基化合物(诸如双(对叠氮基苯甲酰基)己二胺)、双重氮鎓衍生物(诸如双(对重氮鎓苯甲酰基)-乙二胺)、二异氰酸酯(诸如甲苯2,6-二异氰酸酯)和双活性氟化合物(诸如1,5-二氟-2,4-二硝基苯)。举例来说,蓖麻毒素免疫毒素可如Vitetta等人,Science 238:1098 (1987)中所描述来制备。碳14标记的1-异硫氰酸根合苯甲基-3-甲基二亚乙基三胺五乙酸(MX-DTPA)为用于使放射性核苷酸与抗体结合的例示性螯合剂。参见W094/11026。接头可为促进细胞毒性药物在细胞中释放的“可裂解接头”。举例来说,可使用酸不稳定接头、肽酶敏感性接头、光不稳定接头、二甲基接头或含有二硫键的接头(Chari等人,Cancer Res. 52:127-131 (1992);美国专利第5,208,020号)。

[0593] 本文的免疫缀合物或ADC明确涵盖(但不限于)用交联试剂制备的此类缀合物,所述交联试剂包括(但不限于)BMPS、EMCS、GMBS、HBVS、LC-SMCC、MBS、MPBH、SBAP、SIA、SIAB、SMCC、SMPB、SMPH、磺基-EMCS、磺基-GMBS、磺基-KMUS、磺基-MBS、磺基-SIAB、磺基-SMCC和磺基-SMPB,和SVSB(丁二酰亚胺基-(4-乙烯基砜)苯甲酸酯),所述交联试剂可商购获得(例如购自Pierce Biotechnology, Inc., Rockford, IL., U.S.A.)。

[0594] E. 用于诊断和检测的方法和组合物

[0595] 在某些实施方案中,本文所提供的抗Tau抗体中的任一者适用于检测Tau在生物样品中的存在。如本文所用的术语“检测”涵盖定量或定性检测。在某些实施方案中,生物样品包含细胞或组织,诸如脑脊髓液、脑细胞或组织(例如脑皮质或海马)或血液。在一些实施方案中,生物样品为脑脊髓液。

[0596] 在一些实施方案中,提供一种用于诊断或检测方法中的抗Tau抗体。在另一方面,提供一种检测Tau在生物样品中的存在的方法。在某些实施方案中,所述方法包括使生物样品与如本文所描述的抗Tau抗体在允许抗Tau抗体结合于Tau的条件下接触,和检测在抗Tau抗体与Tau之间是否形成复合物。此类方法可为体外或体内方法。此外,可将形成于抗Tau抗体与测试生物样品中的Tau之间的复合物与形成于对照生物样品(例如来自一个或多个健康受试者的生物样品)中的复合物进行比较。还可对形成于抗Tau抗体与测试生物样品中的Tau之间的复合物的量进行量化,且将其与形成于对照生物样品(例如来自一个或多个健康受试者的生物样品)中的复合物的量或与已知形成于健康受试者中的复合物的平均量进行比较。

[0597] 在一些实施方案中,使用抗Tau抗体来选择适于用抗Tau抗体治疗的受试者,例如其中Tau为用于患者选择的生物标记物。举例来说,在一些实施方案中,抗Tau(例如泛Tau)抗体用于检测受试者是否具有Tau蛋白疾病或病症,或受试者是否具有患Tau蛋白疾病或病症的高风险(或倾向)。

[0598] 可使用本发明的抗体诊断的例示性疾病或病症包括Tau蛋白相关疾病或病症,和由神经原纤维缠结或神经纤维网线的形成造成或与其相关的疾病或病症。在一些实施方案中,可使用本发明的抗体诊断的疾病或病症包括在认知功能的障碍或丧失中显现出的Tau蛋白相关疾病或病症,所述认知功能包括推断、形势判断、记忆能力、学习和/或特殊导航。具体来说,可使用本发明的抗体诊断的疾病或病症包括tau蛋白病,诸如神经退化性tau蛋白病。可使用本发明的抗体诊断的例示性疾病或病症包括(但不限于)阿尔茨海默病、克雅二氏病、拳击员痴呆、唐氏综合征、格施谢三氏症、包涵体肌炎、朊病毒蛋白脑淀粉样血管病、创伤性脑损伤、肌萎缩性侧索硬化/关岛帕金森综合征-痴呆复征、伴有神经原纤维缠结的非关岛型运动神经元病、嗜银颗粒性痴呆、皮质基底核退化症、伴有钙化的弥漫性神经原纤维缠结、额颞叶痴呆、连锁于17号染色体的伴帕金森综合征的额颞叶痴呆、哈勒沃登-施帕茨病、多发性系统萎缩症、C型尼曼-皮克病、苍白球-脑桥-黑质退化症、皮克病、进行性皮质下胶质细胞增生症、进行性核上麻痹、亚急性硬化性全脑炎、仅缠结型痴呆、脑炎后帕金森综合征和肌强直性营养不良。在一些实施方案中,可使用本发明的抗体诊断的病症为阿尔茨海默病(AD)。

[0599] 在某些实施方案中,提供标记的抗Tau抗体。标记包括(但不限于)直接检测的标记或部分(诸如荧光标记、发色团标记、电子致密标记、化学发光标记和放射性标记),以及例如经由酶反应或分子相互作用间接检测的部分(诸如酶或配体)。例示性标记包括(但不限于)放射性同位素³²P、¹⁴C、¹²⁵I、³H和¹³¹I;荧光团,诸如稀土螯合物或荧光素及其衍生物;罗丹明及其衍生物;丹酰;伞形酮;荧光素酶(luciferase),例如萤火虫荧光素酶和细菌荧光素酶(美国专利第4,737,456号);荧光素;2,3-二氢酞嗪二酮;辣根过氧化酶(HRP);碱性磷酸酶; β -半乳糖苷酶;葡糖淀粉酶;溶菌酶;糖氧化酶,例如葡萄糖氧化酶、半乳糖氧化酶和葡萄糖-6-磷酸脱氢酶;杂环氧化酶,诸如尿酸酶和黄嘌呤氧化酶,其与采用过氧化氢使染

料前体氧化的酶(诸如HRP、乳过氧化酶或微过氧化酶)偶合;生物素/抗生物素蛋白;自旋标记;噬菌体标记;稳定自由基及其类似标记。

[0600] F. 药物制剂

[0601] 如本文所描述的抗Tau抗体的药物制剂通过将具有所需纯度的此类抗体与一种或多种任选地选用的药学上可接受的载体、稀释剂和/或赋形剂以冻干制剂或水溶液的形式混合来制备(Remington's Pharmaceutical Sciences第16版, Osol, A. 编(1980))。药学上可接受的载体、稀释剂和赋形剂在所采用的剂量和浓度下一般对接受者无毒,且包括(但不限于):无菌水;缓冲剂,诸如磷酸盐、柠檬酸盐和其他有机酸;抗氧化剂,包括抗坏血酸和蛋氨酸;防腐剂(诸如氯化十八烷基二甲基苯甲基铵;氯化六羟季铵;苯扎氯铵;苄索氯铵;苯酚、丁醇或苯甲醇;对羟基苯甲酸烷基酯,诸如对羟基苯甲酸甲酯或丙酯;儿茶酚;间苯二酚;环己醇;3-戊醇;和间甲酚);低分子量(小于约10个残基)多肽;蛋白质,诸如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白;亲水性聚合物,诸如聚乙烯吡咯烷酮;氨基酸,诸如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸;单糖、双糖和其他碳水化合物,包括葡萄糖、甘露糖或糊精;螯合剂,诸如EDTA;糖,诸如蔗糖、甘露糖醇、海藻糖或山梨糖醇;成盐相对离子,诸如钠;金属复合物(例如Zn-蛋白质复合物);和/或非离子型表面活性剂,诸如聚乙二醇(PEG)。本文的例示性药学上可接受的载体进一步包括间质(interstitial)药物分散剂,诸如可溶性中性活性玻尿酸酶糖蛋白(sHASEGP),例如人可溶性PH-20玻尿酸酶糖蛋白,诸如rHuPH20(HYLENEX[®], Baxter International, Inc.)。某些例示性sHASEGP(包括rHuPH20)和使用方法描述于美国专利公开案第2005/0260186号和第2006/0104968号中。在一个方面,sHASEGP与一种或多种额外葡萄糖胺聚糖酶(诸如软骨素酶)组合。

[0602] 例示性冻干抗体制剂描述于美国专利第6,267,958号中。水性抗体制剂包括美国专利第6,171,586号和W02006/044908中所描述的那些水性抗体制剂,W02006/044908中所描述的制剂包括组氨酸-乙酸盐缓冲液。

[0603] 本文的制剂还可含有一种以上为所治疗的特定适应症所必需的活性成分,优选为具有不会对彼此产生不利影响的互补活性的那些活性成分。此类活性成分适合地以对预期目的有效的量组合存在。

[0604] 活性成分可被包裹于微胶囊中,例如通过凝聚技术或通过界面聚合法所制备的微胶囊,例如分别为羟甲基纤维素或明胶微胶囊和聚(甲基丙烯酸甲酯)微胶囊;被包裹于胶态药物递送系统(例如脂质体、白蛋白微球体、微乳液、纳米粒子和纳米胶囊)中或粗乳液中。此类技术公开于Remington's Pharmaceutical Sciences第16版, Osol, A. 编(1980)中。

[0605] 可制备持续释放制剂。持续释放制剂的适合实例包括含有抗体的固体疏水性聚合物的半渗透基质,所述基质呈成形物品形式,例如膜或微胶囊。

[0606] 用于体内施用的制剂一般为无菌的。无菌性可容易地通过例如经由无菌过滤膜过滤来实现。

[0607] G. 治疗方法和组合物

[0608] 本文所提供的抗Tau抗体中的任一者可用于治疗方法中。

[0609] 在一个方面,提供一种抗Tau抗体,其用作药剂。在其他方面,提供一种抗Tau抗体,其用于治疗Tau蛋白相关疾病或病症。在一些实施方案中,提供一种抗Tau抗体,其用于治疗由神经原纤维缠结或神经纤维网线的形成造成或与其相关的疾病或病症。在特定实施方案

中,提供一种抗Tau抗体,其用于治疗tau蛋白病,诸如神经退化性tau蛋白病。可用抗tau抗体治疗的例示性Tau蛋白相关疾病或病症包括(但不限于)阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化、帕金森病、克雅二氏病、拳击员痴呆、唐氏综合征、格施谢三氏症、包涵体肌炎、朊病毒蛋白大脑淀粉样血管病、创伤性脑损伤、肌萎缩性侧索硬化/关岛帕金森综合征-痴呆复征、伴有神经原纤维缠结的非关岛型运动神经元病、嗜银颗粒性痴呆、皮质基底核退化症、伴有钙化的弥漫性神经原纤维缠结、额颞叶痴呆、连锁于17号染色体的伴帕金森综合征的额颞叶痴呆、哈勒沃登-施帕茨病、多发性系统萎缩症、C型尼曼-皮克病、苍白球-脑桥-黑质退化症、皮克病、进行性皮质下胶质细胞增生症、进行性核上麻痹、亚急性硬化性全脑炎、仅缠结型痴呆、脑炎后帕金森综合征和肌强直性营养不良。在一些实施方案中,本文提供用于治疗阿尔茨海默病(AD)的抗Tau抗体。在一些实施方案中,本文提供用于治疗中度AD、轻度至中度AD、轻度AD、早期AD或前驱性AD的抗Tau抗体。此外,可用抗Tau抗体治疗的Tau蛋白相关疾病或病症包括在认知功能的障碍或丧失中显现出的疾病或病症,所述认知功能诸如推断、形势判断、记忆能力、学习和/或特殊导航。在某些实施方案中,提供一种用于治疗方法中的抗Tau抗体。在某些实施方案中,本发明提供一种抗Tau抗体,其用于治疗患有上文所描述的Tau相关疾病或病症中的任一种的个体的方法中,所述方法包括向所述个体施用有效量的所述抗Tau抗体。在一个此类实施方案中,所述方法进一步包括向所述个体施用有效量的至少一种例如如下文所描述的额外治疗剂。

[0610] 在一些实施方案中,本发明的抗体用于治疗MMSE评分介于20与30之间、介于20与26之间、介于24与30之间、介于21与26之间、介于22与26之间、介于22与28之间、介于23与26之间、介于24与26之间或介于25与26之间的个体。在一些实施方案中,患者的MMSE评分介于22与26之间。如本文所用,介于两个数值之间的MMSE评分包括范围各端点处的数值。举例来说,介于22与26之间的MMSE评分包括22和26的MMSE评分。

[0611] 在一些实施方案中,本发明的抗体用于治疗'tau阳性'个体,例如具有Tau蛋白相关病症中典型的脑tau沉积物的患者,例如具有阳性Tau PET扫描的患者。

[0612] 在其他实施方案中,本发明提供一种抗Tau抗体,其用于降低个体中Tau蛋白(总Tau、总可溶性Tau、可溶性磷酸化Tau、总不可溶Tau、不可溶磷酸化Tau、过磷酸化Tau或含有过磷酸化Tau的成对螺旋纤丝)的水平。举例来说,此种降低可发生在脑中(例如在脑皮质和/或海马中)。在一些实施方案中,本发明提供一种抗Tau抗体,其用于降低磷酸化Tau的水平。在一些实施方案中,本发明提供一种抗Tau抗体,其用于降低不可溶Tau(例如不可溶磷酸化Tau)的水平。在一些实施方案中,本发明提供一种抗Tau抗体,其用于降低过磷酸化Tau的水平。在一些实施方案中,本发明提供一种抗Tau抗体,其用于降低脑组织中(例如脑皮质和/或海马中)成对螺旋纤丝(例如含有过磷酸化Tau的成对螺旋纤丝)的水平。在某些实施方案中,本发明提供一种抗Tau抗体,其用于降低个体脑中(例如脑皮质和/或海马中)Tau蛋白(例如总Tau、总可溶性Tau、可溶性磷酸化Tau、总不可溶Tau、不可溶磷酸化Tau、过磷酸化Tau或含有过磷酸化Tau的成对螺旋纤丝)的水平的方法中,所述方法包括向所述个体施用有效量的所述抗Tau抗体以降低Tau蛋白的水平。根据任一上述实施方案的“个体”是哺乳动物,优选是人。

[0613] 在一些实施方案中,本发明提供一种抗Tau抗体,其用于调节个体脑中(例如脑皮质和/或海马中)Tau蛋白(例如总Tau、总可溶性Tau、可溶性磷酸化Tau、总不可溶Tau、不可

溶磷酸化Tau、过磷酸化Tau或含有过磷酸化Tau的成对螺旋纤丝)的水平。

[0614] 在另一方面,本发明提供抗Tau抗体的用途,其用于制造或制备药剂。在一些实施方案中,药剂用于治疗Tau蛋白相关疾病或病症。Tau蛋白相关疾病或病症可为由神经原纤维缠结或神经纤维网线的形成造成或与其相关的疾病或病症。在特定实施方案中,药剂用于治疗tau蛋白病,诸如神经退化性tau蛋白病。在具体实施方案中,药剂用于治疗选自以下组成的群的疾病或病症:阿尔茨海默病(AD)、克雅二氏病、拳击员痴呆、唐氏综合征、格施谢三氏症、包涵体肌炎、朊病毒蛋白大脑淀粉样血管病、创伤性脑损伤、肌萎缩性侧索硬化/关岛帕金森综合征-痴呆复征、伴有神经原纤维缠结的非关岛型运动神经元病、嗜银颗粒性痴呆、皮质基底核退化症、伴有钙化的弥漫性神经原纤维缠结、额颞叶痴呆、连锁于17号染色体的伴帕金森综合征的额颞叶痴呆、哈勒沃登-施帕茨病、多发性系统萎缩症、C型尼曼-皮克病、苍白球-脑桥-黑质退化症、皮克病、进行性皮质下胶质细胞增生症、进行性核上麻痹、亚急性硬化性全脑炎、仅缠结型痴呆、脑炎后帕金森综合征和肌强直性营养不良。在一些实施方案中,药剂用于治疗AD。在特定实施方案中,药剂用于治疗在认知功能的障碍或丧失中显现出的Tau相关疾病或病症,所述认知功能诸如推断、形势判断、记忆能力、学习或特殊导航。在另一个实施方案中,药剂用于治疗上文所列疾病中的一者(例如tau蛋白病,诸如AD)的方法中,所述方法包括向患有此类疾病的个体施用有效量的所述药剂。在一个此类实施方案中,所述方法进一步包括向个体施用有效量的至少一种例如如下文所描述的额外治疗剂。

[0615] 在另一个实施方案中,药剂用于降低Tau蛋白(例如总Tau、总可溶性Tau、可溶性非磷酸化Tau、可溶性磷酸化Tau、总不可溶Tau、不可溶磷酸化Tau、不可溶非磷酸化Tau、过磷酸化Tau或含有过磷酸化Tau的成对螺旋纤丝)的水平。举例来说,Tau蛋白的此种降低可在个体的脑中(例如脑皮质和/或海马中)或脑脊髓液中观测到。在一些实施方案中,药剂用于降低成对螺旋纤丝的水平。在另一个实施方案中,药剂用于降低个体中Tau蛋白(例如总Tau、总可溶性Tau、可溶性磷酸化Tau、总不可溶Tau、不可溶磷酸化Tau、过磷酸化Tau或含有过磷酸化Tau的成对螺旋纤丝)的水平的方法中,所述方法包括向所述个体施用有效量的所述药剂以降低Tau蛋白的水平。根据任一上述实施方案的“个体”是哺乳动物,优选是人。

[0616] 在另一方面,本发明提供一种用于治疗Tau蛋白相关疾病或病症的方法。可根据本文所提供的方法治疗的Tau蛋白相关疾病或病症包括由神经原纤维缠结或神经纤维网线的形成造成或与其相关的疾病或病症。在特定实施方案中,本发明提供一种用于治疗tau蛋白病,诸如神经退化性tau蛋白病的方法。在具体实施方案中,本发明提供一种用于治疗选自以下组成的群的疾病或病症的方法:阿尔茨海默病、克雅二氏病、拳击员痴呆、唐氏综合征、格施谢三氏症、包涵体肌炎、朊病毒蛋白大脑淀粉样血管病、创伤性脑损伤、肌萎缩性侧索硬化/关岛帕金森综合征-痴呆复征、伴有神经原纤维缠结的非关岛型运动神经元病、嗜银颗粒性痴呆、皮质基底核退化症、伴有钙化的弥漫性神经原纤维缠结、额颞叶痴呆、连锁于17号染色体的伴帕金森综合征的额颞叶痴呆、哈勒沃登-施帕茨病、多发性系统萎缩症、C型尼曼-皮克病、苍白球-脑桥-黑质退化症、皮克病、进行性皮质下胶质细胞增生症、进行性核上麻痹、亚急性硬化性全脑炎、仅缠结型痴呆、脑炎后帕金森综合征和肌强直性营养不良。在一些实施方案中,本发明提供一种用于治疗阿尔茨海默病(AD)的方法。在特定实施方案中,本发明提供一种用于治疗在认知功能的障碍或丧失中显现出的Tau相关疾病或病症

的方法,所述认知功能诸如推断、形势判断、记忆能力、学习或特殊导航。在一些实施方案中,所述方法包括向患有上文所描述的疾病或病症中的任一种的个体施用有效量的抗Tau抗体。在一个此类实施方案中,所述方法进一步包括向个体施用有效量的至少一种例如如下文所描述的额外治疗剂。在一些实施方案中,所述方法包括向患有本文所描述的疾病中的一者的个体施用有效量的抗Tau抗体。在一个此类实施方案中,所述方法进一步包括向个体施用有效量的至少一种如下文所描述的额外治疗剂。根据任一上述实施方案的“个体”可为人。

[0617] 在另一方面,本发明提供一种用于降低个体中Tau蛋白(例如总Tau、总可溶性Tau、可溶性磷酸化Tau、总不可溶Tau、不可溶磷酸化Tau、过磷酸化Tau或含有过磷酸化Tau的成对螺旋纤丝)的水平的方法中。举例来说,Tau蛋白水平的此种降低可在个体的脑(例如脑皮质和/或海马)或脑脊髓液中观测到。在一些实施方案中,本发明提供一种用于降低成对螺旋纤丝的水平的方法中。在一些实施方案中,所述方法包括向所述个体施用有效量的抗Tau抗体以降低Tau蛋白的水平。在一些实施方案中,“个体”为人。

[0618] 在一些方面,本发明提供一种用于减轻Tau蛋白相关疾病或病症的一种或多种症状的方法;或用于减轻Tau蛋白相关疾病或病症(诸如本文所描述的疾病或病症中的任一种,例如AD)的一种或多种症状的抗Tau抗体或包含抗Tau抗体的药剂。在一些方面,本发明提供一种用于减少Tau蛋白相关疾病或病症的症状数目或降低其一种或多种症状的严重性的方法;或用于减少Tau蛋白相关疾病或病症(诸如本文所描述的疾病或病症中的任一种,例如AD)的症状数目或降低其一种或多种症状的严重性的抗Tau抗体或包含抗Tau抗体的药剂。在一个特定实施方案中,Tau蛋白相关疾病或病症的症状为认知障碍。在一个具体实施方案中,Tau蛋白相关疾病或病症的症状为学习和/或记忆障碍。在一个具体实施方案中,Tau蛋白相关疾病或病症的症状为长期记忆丧失。在一个具体实施方案中,Tau蛋白相关疾病或病症的症状为痴呆。在一些实施方案中,Tau蛋白相关疾病或病症的症状为混乱、烦躁、攻击性、情绪波动或语言障碍。在一些实施方案中,Tau蛋白相关疾病或病症的症状为一种或多种认知功能的障碍或丧失,所述认知功能诸如推断、形势判断记忆能力和/或学习。本文所提供的方法包括向个体(例如,其显示Tau蛋白相关疾病或病症的一种或多种症状)施用一定量(例如治疗有效量)的抗Tau抗体。

[0619] 在具体方面,本发明提供一种用于保持或增加认知记忆能力或用于减缓与Tau蛋白相关疾病或病症相关的记忆丧失的方法;或用于保持或增加认知记忆能力或用于减缓与Tau蛋白相关疾病或病症(诸如本文所描述的疾病或病症中的任一种,例如AD)相关的记忆丧失的抗Tau抗体或包含抗Tau抗体的药剂。本文所提供的方法包括向个体(例如,其显示记忆丧失的一种或多种症状或记忆能力降低)施用一定量(例如治疗有效量)的抗Tau抗体。

[0620] 在一些方面,本发明提供一种用于降低Tau蛋白相关疾病或病症的进程速率的方法;或用于降低Tau蛋白相关疾病或病症(诸如本文所描述的疾病或病症中的任一种,例如AD)的进程速率的抗Tau抗体或包含抗Tau抗体的药剂。本文所提供的方法包括向个体(例如,其显示Tau蛋白相关疾病或病症的一种或多种症状)施用一定量(例如治疗有效量)的抗Tau抗体。

[0621] 在一些方面,本发明提供一种用于预防Tau蛋白相关疾病或病症发展的方法;或用于预防Tau蛋白相关疾病或病症(诸如本文所描述的疾病或病症中的任一种,例如AD)发展

的抗Tau抗体或包含抗Tau抗体的药剂。本文所提供的方法包括向个体(例如,其具有患Tau蛋白相关疾病或病症的风险)施用一定量(例如治疗有效量)的抗Tau抗体。

[0622] 在一些方面,本发明提供一种用于延迟Tau蛋白相关疾病或病症发展的方法;或用于延迟Tau蛋白相关疾病或病症(诸如本文所描述的疾病或病症中的任一种,例如AD)发展的抗Tau抗体或包含抗Tau抗体的药剂。本文所提供的方法包括向个体(例如,其显示Tau蛋白相关疾病或病症的一种或多种症状)施用一定量(例如治疗有效量)的抗Tau抗体。

[0623] 在另一方面,本发明提供包含本文所提供的抗Tau抗体中的任一者的药物制剂,其例如用于任一上述治疗方法中。在一些实施方案中,药物制剂包含本文所提供的抗Tau抗体中的任一者和药学上可接受的载体。在另一个实施方案中,药物制剂包含本文所提供的抗Tau抗体中的任一者和至少一种例如如下文所描述的额外治疗剂。

[0624] 本发明的抗体可单独与其他药剂组合用于疗法中。举例来说,本发明的抗体可与至少一种额外治疗剂共施用。

[0625] 举例来说,根据本发明的组合物可与包含额外治疗剂的其他组合物组合施用,所述额外治疗剂诸如生物学上活性物质或化合物,诸如在tau蛋白病和/或淀粉样变性(与阿尔茨海默病中所涉及的淀粉样蛋白或淀粉样蛋白样蛋白质(诸如淀粉样蛋白 β 蛋白质)相关的一组疾病和病症)的药物中所用的已知化合物。

[0626] 一般来说,其他生物学上活性化合物可包括神经元传输增强剂;精神治疗药物;乙酰胆碱酯酶抑制剂;钙通道阻断剂;生物胺;苯二氮镇静剂;乙酰胆碱合成、储存或释放增强剂;乙酰胆碱突触后受体激动剂;单胺氧化酶-A或-B抑制剂;N-甲基-D-天冬氨酸酯谷氨酸酯受体拮抗剂;非类固醇消炎药物;抗氧化剂;血清素激导性受体拮抗剂或其他治疗剂。特定来说,生物学上活性剂或化合物可包含至少一种选自以下的化合物:针对氧化应激的化合物、抗凋亡化合物、金属螯合剂、DNA修复抑制剂(诸如哌仑西平(pirenzepine)和代谢物)、3-氨基-1-丙磺酸(3APS)、1,3-丙烷二磺酸酯(1,3PDS)、分泌酵素活化剂、 β -和 γ -分泌酵素抑制剂、tau蛋白、抗Tau抗体(包括(但不限于)W02012049570、W02014028777、W02014165271、W02014100600、W02015200806、US8980270和US8980271中所公开的抗体)、神经递质、 β -片层阻断剂(beta-sheet breaker)、消炎剂分子、“非典型抗精神病剂”(诸如氯氮平(clozapine)、齐拉西酮(ziprasidone)、利培酮(risperidone)、阿立哌唑(aripiprazole)或奥氮平(olanzapine))或胆碱酯酶抑制剂(ChEI)(诸如他克林(tacrine)、卡巴拉汀(rivastigmine)、多奈哌齐(donepezil)和/或加兰他敏(galantamine))和其他药物和营养补充品(诸如维生素B₁₂、半胱氨酸、乙酰胆碱前体、卵磷脂、胆碱、银杏(Ginkgo biloba)、乙酰基-L-肉碱、艾地苯醌(idibenone)、丙戊茶碱(propentofylline)或黄嘌呤衍生物),与根据本发明的结合肽(包括抗体,尤其单克隆抗体及其活性片段)一起,且任选地包含药学上可接受的载体和/或稀释剂和/或赋形剂,和用于疾病治疗的说明书。

[0627] 在一些实施方案中,本发明的抗体可与神经药物组合施用。此类神经药物包括(但不限于)特异性结合于选自以下的靶的抗体或其他结合分子(包括(但不限于)小分子、肽、适体或其他蛋白质结合子): β 分泌酵素、衰老素、淀粉样蛋白前驱蛋白或其部分、淀粉样蛋白 β 肽或其寡聚物或小纤维、死亡受体6(DR6)、高级糖基化终产物受体(RAGE)、帕金森蛋白(parkin)和亨廷顿蛋白(huntingtin);NMDA受体拮抗剂(即美金刚(memantine))、单胺消耗

剂(即四苯纳嗪(四苯纳嗪));甲磺酰双氢麦角毒(ergoloid mesylate);抗胆碱激导性抗帕金森病药剂(即丙环定(procyclidine)、苯海拉明(diphenhydramine)、苯海索(trihexylphenidyl)、苯扎托品(benzotropine)、比哌立登(biperiden)和三己芬迪(trihexyphenidyl));多巴胺激导性抗帕金森病药剂(即恩他卡朋(entacapone)、司来吉兰(selegiline)、普拉克索(pramipexole)、溴麦角环肽(bromocriptine)、罗替戈汀(rotigotine)、司来吉兰(selegiline)、罗匹尼洛(ropinirole)、雷沙吉兰(rasagiline)、阿朴吗啡(apomorphine)、卡比多巴(carbidopa)、左旋多巴(levodopa)、培高利特(pergolide)、托卡朋(tolcapone)和金刚胺);四苯纳嗪;消炎剂(包括但不限于)非类固醇消炎药物(即吲哚美辛(indomethicin)和上文所列的其他化合物);激素(即雌激素、孕酮和亮丙瑞林(leuprolide));维生素(即叶酸盐和烟碱酰胺);地美波林(dimebolin);高牛磺酸(homotaurine)(即3-氨基丙烷磺酸;3APS);血清素受体活性调节剂(即扎利罗登(xaliproden));干扰素和糖皮质激素或皮质类固醇。术语“皮质类固醇”包括(但不限于)氟替卡松(fluticasone)(包括丙酸氟替卡松(FP))、倍氯米松(beclometasone)、布地奈德(budesonide)、环索奈德(ciclesonide)、莫米松(mometasone)、氟尼缩松(flunisolide)、倍他米松(betamethasone)和曲安西龙(triamcinolone)。“可吸入皮质类固醇”意谓适合于通过吸入递送的皮质类固醇。例示性可吸入皮质类固醇为氟替卡松、二丙酸倍氯米松、布替耐德、糠酸莫米松、环索奈德、氟尼缩松和曲安奈德。

[0628] 在一些实施方案中,一种或多种抗淀粉样蛋白 β (抗A β)抗体可与本文所提供的抗Tau抗体一起施用。此类抗A β 抗体的非限制性实例包括克瑞珠单抗(crenezumab)、索拉珠单抗(solanezumab)、贝频珠单抗(bapineuzumab)、阿杜卡尼单抗(aducanumab)、甘替鲁单抗(gantenerumab)和BAN-2401(Biogen,Eisai Co.,Ltd.)。在一些实施方案中,一种或多种 β -淀粉样蛋白聚集抑制剂可与本文所提供的抗Tau抗体一起施用。非限制性例示性 β -淀粉样蛋白聚集抑制剂包括ELND-005(也称作AZD-103或鲨肌醇)、特拉米特(tramiprosate)和PTI-80(Exebryl-1[®];ProteoTech)。在一些实施方案中,一种或多种BACE抑制剂可与本文所提供的抗Tau抗体一起施用。此类BACE抑制剂的非限制性实例包括E-2609(Biogen,Eisai Co.,Ltd.)、AZD3293(也称为LY3314814;AstraZeneca,Eli Lilly&Co.)、MK-8931(韦鲁贝沙(verubecestat))和JNJ-54861911(Janssen,Shionogi Pharma)。在一些实施方案中,一种或多种Tau抑制剂可与本文所提供的抗Tau抗体一起施用。此类Tau抑制剂的非限制性实例包括亚甲蓝、LMTX(也称为隐色亚甲蓝或Trx-0237;TauRx Therapeutics Ltd.)、Rember[™](亚甲基蓝或氯化亚甲蓝[MTC];Trx-0014;TauRx Therapeutics Ltd)、PBT2(Prana Biotechnology)和PTI-51-CH3(TauPro[™];ProteoTech)。在一些实施方案中,一种或多种其他抗Tau抗体可与本文所提供的抗Tau抗体一起施用。此类其他抗Tau抗体的非限制性实例包括BMS-986168(Bristol-Myers Squibb)和C2N-8E12(AbbVie,C2N Diagnostics,LLC)。在一些实施方案中,通用错误折叠抑制剂(诸如NPT088(NeuroPhage Pharmaceuticals))可与本文所提供的抗Tau抗体一起施用。

[0629] 在一些实施方案中,根据本发明的组合物可包含烟碱酸或美金刚与根据本发明的嵌合抗体或人源化抗体(包括抗体,尤其单克隆抗体及其活性片段)一起,且任选地包含药学上可接受的载体和/或稀释剂和/或赋形剂。

[0630] 在一些实施方案中,提供包含“非典型抗精神病剂”(诸如氯氮平、齐拉西酮、利培

酮、阿立哌唑或奥氮平)与根据本发明的嵌合抗体或人源化抗体或其活性片段一起且任选地包含药学上可接受的载体和/或稀释剂和/或赋形剂的组合物,所述非典型抗精神病剂用于治疗阳性和阴性精神病性症状,包括幻觉、妄想、思维病症(由明显不连贯、脱轨、离题显现)和古怪或杂乱行为,以及快感缺乏、情感冷漠、神气呆滞和社交退缩。

[0631] 除根据本发明的嵌合抗体或人源化抗体以外,可适合地用于组合物中的其他化合物例如W0 2004/058258(尤其参见第16和17页)中所公开的那些化合物,包括治疗药物靶(第36-39页)、烷磺酸和烷醇磺酸(第39-51页)、胆碱酯酶抑制剂(第51-56页)、NMDA受体拮抗剂(第56-58页)、雌激素(第58-59页)、非类固醇消炎药物(第60-61页)、抗氧化剂(第61-62页)、过氧化体增殖剂活化受体(PPAR)激动剂(第63-67页)、胆固醇降低剂(第68-75页)、淀粉样蛋白抑制剂(第75-77页)、淀粉样蛋白形成抑制剂(第77-78页)、金属螯合剂(第78-79页)、抗精神病剂和抗抑郁剂(第80-82页)、营养补充品(第83-89页)和在脑中增加生物学上活性物质的可获得性的化合物(参见第89-93页)和前药(第93和94页),所述文件以引用的方式并入本文中,但尤其在上文所指示的页数提及的化合物。

[0632] 上文所提及的此类组合疗法涵盖组合施用(其中两种或两种以上治疗剂被包括在同一制剂或单独制剂中)和单独施用,在此情况下,本发明抗体的施用可在施用一种或多种额外治疗剂之前、同时和/或之后进行。在一些实施方案中,抗Tau抗体的施用和额外治疗剂的施用彼此在约一个月内,或在约一周、两周或三周内,或在约一天、两天、三天、四天、五天或六天内进行。

[0633] 本发明的抗体(和任何额外治疗剂)可通过任何适合的手段施用,包括肠胃外、肺内和鼻内施用,且必要时对于局部治疗,包括病灶内施用。肠胃外输注包括肌内、静脉内、动脉内、腹膜内或皮下施用。可通过任何适合的途径(例如通过注射,诸如静脉内或皮下注射)给药,此部分地取决于施用是短期的还是长期的。本文涵盖各种给药时程,包括(但不限于)单次施用或历经各个时间点多次施用、快速施用和脉冲式输注。

[0634] 本发明的抗体将以与良好医疗实践一致的方式配制、给药和施用。在此情形下考虑的因素包括所治疗的特定病症、所治疗的特定哺乳动物、个别患者的临床病状、病症起因、药剂递送位点、施用方法、施用时程和医学从业者已知的其他因素。抗体并非必须,而是任选地与一种或多种当前用于预防或治疗上述病症的药剂一起配制。此类其他药剂的有效量取决于存在于制剂中的抗体的量、病症或治疗的类型和上文所论述的其他因素。这些药剂一般以与本文所描述相同的剂量且用如本文所描述的施用途径使用,或以本文所描述的剂量的约1%至99%使用,或以凭经验/临床上确定为适当的任何剂量和任何途径使用。

[0635] 为了预防或治疗疾病,本发明的抗体的适当剂量(当单独或与一种或多种其他额外治疗剂组合使用时)将取决于待治疗疾病的类型、抗体的类型、疾病的严重程度和病程、是出于预防还是出于治疗目的施用抗体、先前疗法、患者的临床病史和对抗体的反应和主治医师的判断。一次性或历经一系列治疗向患者适当施用抗体。取决于疾病的类型和严重性,不论例如通过一次或多次单独施用或通过连续输注,约 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ 至 $15\text{mg}/\text{kg}$ (例如 $0.1\text{mg}/\text{kg}$ - $10\text{mg}/\text{kg}$)抗体可为用于向患者施用的初始候选剂量。一种典型的日剂量可在约 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ 至 $100\text{mg}/\text{kg}$ 的范围内或大于 $100\text{mg}/\text{kg}$,此取决于上文所提及的因素。对于历经数日或更长时间的重复施用时,取决于病状,一般将持续治疗至疾病症状发生所需抑制程度为止。抗体的一种例示性剂量将在约 $0.05\text{mg}/\text{kg}$ 至约 $10\text{mg}/\text{kg}$ 范围内。因此,可向患者施用约 $0.5\text{mg}/\text{kg}$ 、

2.0mg/kg、4.0mg/kg或10mg/kg (或其任何组合) 的一个或多个剂量。此类剂量可间歇地施用,例如每周或每三周施用(例如以使得患者接受约二个至约二十个或例如约六个剂量的抗体)。可施用初始较高负荷剂量,随后可施用一个或多个较低剂量。然而,其他给药方案可能适用。此疗法的进程易于通过常规技术和测定来监测。

[0636] 应理解,任一上述制剂或治疗方法均可使用本发明免疫缀合物来代替抗Tau抗体或外加抗Tau抗体来进行。

[0637] H. 制品

[0638] 在本发明的另一方面,提供含有适用于治疗、预防和/或诊断上文所描述的病症的材料的制品。所述制品包括容器和在容器上或随容器附带的标签或药品说明书。适合的容器包括例如瓶子、小瓶、注射器、IV溶液袋等。容器可由多种材料(诸如玻璃或塑料)形成。容器容纳单独组合物或与有效治疗、预防和/或诊断病状的另一种组合物组合的组合物,且可具有无菌接取口(例如容器可为具有可由皮下注射针刺穿的塞子的静脉内溶液袋或小瓶)。组合物中的至少一种活性剂为本发明的抗体。标签或药品说明书指示组合物用于治疗所选病状。此外,制品可包含(a)其中含有组合物的第一容器,其中所述组合物包含本发明的抗体;和(b)其中含有组合物的第二容器,其中所述组合物包含另一种细胞毒性剂或其他治疗剂。本发明的此实施方案中的制品可进一步包括指示组合物可用于治疗特定病状的药品说明书。或者或另外,所述制品可进一步包括第二(或第三)容器,其包含药学上可接受的缓冲液,诸如注射用抑菌水(BWFI)、磷酸盐缓冲盐水、林格氏溶液(Ringer's solution)和右旋糖溶液。其可进一步包括就商业和使用者观点而言所需的其他材料,包括其他缓冲剂、稀释剂、过滤器、针和注射器。

[0639] 应理解,代替抗Tau抗体或除抗Tau抗体之外,任一上述制品还可包括本发明的免疫缀合物。

[0640] III. 实施例

[0641] 以下为本发明的方法和组合物的实施例。应理解,鉴于上文所提供的一般描述,可实施各种其他实施方案。

[0642] 实施例1:产生用于免疫接种的Tau

[0643] 产生单体重组Tau

[0644] 将重组人Tau构建体,2N4R同种型(氨基酸2-441)与N端His标签融合以便于纯化和表征。参见例如图15。将融合构建体克隆至pET52b载体(Novagen)中,且在大肠杆菌中表达。采集细胞,且在4°C下在搅拌下在变性条件下使用7M氯化钆使其溶胞。在40,000rpm下持续1小时使细胞碎片成球粒。通过镍亲和色谱法(Ni Sepharose excel 亲和树脂,GE Healthcare Life Sciences),继而通过尺寸排阻色谱法(Superdex 200树脂,GE Healthcare Life Sciences)在变性条件下分离重组的经His标签标记的蛋白质。通过将所回收的蛋白质透析至pH 6.8的20mM MES、50mM NaCl和1mM TCEP中来移除氯化钆。随后使用TEV蛋白酶移除His标签,继而使用阳离子交换色谱法(Mono S柱,GE Healthcare Life Sciences)进行最终纯化以移除裂解的His标签。纯化缓冲液含有0.1% Triton x-114(v/v)以移除内毒素。将经纯化的蛋白质更换为具有1mM TCEP的PBS中。通过SDS-PAGE和SEC-MALLS分析纯度和单体状态。通过质谱确认身分。通过280nm处的UV吸收测定蛋白质浓度。如通过动力学鲎变形细胞溶胞液(LAL)测定所测定,最终产物不含内毒素(<0.5EU/mg)。

[0645] 产生磷酸化Tau

[0646] 使用由上文所描述的方法制备的Tau2-441构建体产生磷酸化Tau。使用0.5 μ M PKA激酶(Life Technologies)对蛋白质构建体进行磷酸化,在其他残基当中,PKA激酶使丝氨酸409磷酸化。将反应混合物与1mM ATP、5mM MgCl₂一起在室温下培育72小时。通过质谱确认磷酸化。使用尺寸排阻色谱法(Superdex 75,GE Healthcare Life Sciences)移除激酶。基本上如上文所描述分析磷酸化蛋白质制剂的纯度、单体状态和内毒素水平。

[0647] 单体Tau的体外寡聚

[0648] 使用单体Tau2-441构建体产生寡聚Tau。首先将单体蛋白质更换为20mM N,N-双(2-羟乙基)-2-氨基乙烷磺酸(BES)、25mM NaCl(pH 7.4)中,继而在37 $^{\circ}$ C下使用75 μ M花生四烯酸(Cayman Chemicals)和与蛋白质等摩尔浓度的18kDa肝素(Sigma Aldrich)进行寡聚持续3天。通过硫代黄素T荧光测定、动态光散射(DLS)和分析型尺寸排阻色谱法确认寡聚。在一些情况下,寡聚Tau称为“寡Tau”。

[0649] 实施例2:产生抗Tau抗体

[0650] 方法

[0651] 产生杂交瘤

[0652] 获得9周龄的雌性C57BL/6J01aHsd(C57BL/6)和BALB/c 01aHsd(Balb/c)野生型小鼠(Harlan,USA)。获得6和9周龄的Tau基因剔除小鼠(B6.129-Mapttm1Hnd/J;The Jackson Laboratory,USA)。在12至15周龄开始疫苗接种。用寡聚人Tau对小鼠进行疫苗接种。在疫苗接种之前,将寡Tau与此研究中所用两种佐剂中的一者混合:50%v/v的Ribi佐剂系统(Ribi;Sigma-Aldrich,Switzerland),或CpG单链合成DNA寡脱氧核苷酸(CpG;Microsynth,Switzerland)与氢氧化铝(Al;Brenntag,Switzerland)的组合。Ribi为在角鲨烯油、0.2% Tween-80和水中含有单磷酸基脂质A(从明尼苏达沙门氏菌(*Salmonella minnesota*)分离得到)和合成海藻糖二杆菌分枝菌酸酯(从结核杆菌(*Tubercle bacillus*)的索状因子(cord factor)分离得到)的2%水包角鲨烯油乳液。

[0653] 通过皮下注射(s.c.)对小鼠进行疫苗接种,除了D组和G组接受腹膜内(i.p.)和齿爪施用的组合。向D组的小鼠i.p.施用50 μ g寡Tau且以齿爪注射形式施用10 μ g寡Tau。向G组的小鼠i.p.施用8 μ g寡Tau且以齿爪注射形式施用2 μ g寡Tau。参见表2。

[0654] 对于含有CpG和Al(CpG/Al)作为佐剂的疫苗接种,各200 μ L注射含有60 μ g(30nmol) CpG、1mg Al和50 μ g寡Tau。对于所有研究组,在第0天、第14天、第35天和第56天对小鼠进行注射。用于骨髓瘤融合的小鼠(Nanotools,Germany)另外用三次未添加佐剂的每日寡Tau加强注射(每次i.p.注射50 μ g)进行疫苗接种。

[0655] 表2.小鼠和疫苗接种方案

研究组	小鼠品系	总寡 Tau 剂量($\mu\text{g}/\text{注射}$)	佐剂	疫苗接种途径
A	C57BL/6	50	CpG/Al	s.c.
B	C57BL/6	50	Ribi	s.c.
[0656] C	Balb/c	50	CpG/Al	s.c.
D	Balb/c	60	CpG/Al	齿爪+i.p.
E	Balb/c	5	CpG/Al	s.c.
F	Balb/c	50	Ribi	s.c.
G	Tau 基因剔除	10	Ribi	齿爪+i.p.

[0657] 在三次加强注射最后一次之后一天,对小鼠抽血并处死,并且使脾细胞与骨髓瘤细胞融合以得到产生抗体的杂交瘤。

[0658] 选择用于亚克隆的杂交瘤

[0659] 对于融合,将小鼠分成三个组用于总计10个融合(在一组中2个融合,在第二组中四个融合,且在第三组中四个融合),产生299个杂交瘤。使用含血清的选择培养基使活杂交瘤生长,且随后如下文所描述,对于全长人Tau和寡Tau结合,使用ELISA测定选择用于亚克隆的最佳杂交瘤。在限制稀释后,随后使最终杂交瘤在无血清培养基中生长,且从稳定集落收集培养基用于抗体筛选和选择。

[0660] ELISA筛选测定

[0661] 从稳定杂交瘤采集无血清上清液。随后通过ELISA测定筛选含有目标抗体的上清液以表征抗体性质和选择用于进一步发育的抗体。ELISA测定用于测定以下:与全长人Tau (f1Tau;SignalChem,Canada) 的结合,与过磷酸化f1Tau (Genentech,USA) 的结合,与f1Tau寡聚制剂对比单体制剂的结合,和与某些抗体Tau表位的结合。简单来说,用如表3中所示的靶中的一者涂覆96孔MaxiSorp ELISA培养盘(Nunc,Denmark)。

[0662] 表3.用于ELISA筛选测定的靶。

测定	ELISA 设置	靶
与 flTau 的结合	直接 ELISA	以 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 涂覆的全长人 Tau (flTau)
与 pTau 的结合	直接 ELISA	经纯化且以 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 涂覆的使用 4 种激酶(GSK3 β 、Cdk5、PKA 和 CK1 δ ; 过磷酸化 Tau 或 pTau)体外磷酸化的全长人 Tau
[0663] 表位定位	直接 ELISA	以 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 涂覆在链霉亲和素 96 孔培养盘上的跨人 Tau 的 441 个氨基酸(aa)具有 9 个 aa 偏移和 6 个 aa 重叠的生物素化 15 聚体肽
与寡 Tau 的结合	捕捉 ELISA	通过所测试的抗 IgG 固定化抗体在溶液中捕捉的 AVI 标签生物素化寡聚和单体 flTau

[0664] 在 4 $^{\circ}\text{C}$ 下在磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 中进行涂覆过夜。用 0.05% Tween-20/PBS 充分清洗培养盘, 且随后在 37 $^{\circ}\text{C}$ 下用含 1% 牛血清白蛋白 (BSA) 的 0.05% Tween-20/PBS 对其阻断 1 小时。随后以指定稀释度添加杂交瘤上清液中所含有的抗体, 且在 37 $^{\circ}\text{C}$ 下培育 2 小时, 其后如先前所描述清洗培养盘。

[0665] 对于直接 ELISA, 在 37 $^{\circ}\text{C}$ 下以 1/6000 稀释度在 0.05% Tween-20/PBS 中添加 AP 结合的抗小鼠 IgG 二级抗体 (Jackson ImmunoResearch Laboratories, United Kingdom) 持续 2 小时。在最终清洗之后, 将培养盘与对硝基苯基磷酸二钠六水合物 (pNPP; Sigma-Aldrich, Switzerland) 磷酸酶底物溶液一起培育, 且使用 ELISA 培养盘读取器 (Tecan, Switzerland) 在 405nm 处进行读取。结果表示为光学密度 (O.D.)。

[0666] 对于寡 Tau 和单 Tau 捕捉 ELISA, 以 500 倍稀释度将无血清无菌杂交瘤上清液中所含有的抗体固定在经抗 IgG 涂覆的培养盘上, 继而培育寡 Tau 或单 Tau, 其两者均经由 AVI 标签具有位点特异性生物素标记作用。靶培育以 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 开始, 且随后稀释 8 或 16 倍。链霉亲和素-HRP 和 ABTS 底物用于在培养盘读取器 (Tecan, Switzerland) 中进行信号定量。结果表示为 O.D.。

[0667] 亲和力估算

[0668] 使用 Biacore T-100 仪器 (GE Healthcare, United Kingdom) 通过表面等离子共振估算无血清杂交瘤上清液中未经纯化的抗体的亲和力。将抗体固定至抗 IgG 生物传感器芯片上, 且使用 flTau (SignalChem, Canada) 作为靶分析物。使用 1:1 朗格缪尔拟合模型进行动力学分析。

[0669] SDS-PAGE 和蛋白质印迹测定

[0670] 在蛋白质印迹法 (WB) 中使用来自三个 AD 供体和两个年龄匹配的非 AD 对照供体的脑溶胞产物 (Tissue Solutions, United Kingdom) 测试所选泛 Tau 抗体与人脑中 Tau 的结

合。加工溶胞产物以获得无清洁剂的可溶性Tau级分。将经加工的溶胞产物负载至4%-12% bis-tris凝胶 (Novex, Life Technologies, Switzerland) 上且转移至Immobilon PVDF膜上,且用所测试的抗体和IRDye 800CW山羊抗小鼠二级抗体 (Li-Cor, USA) 进行印迹法。

[0671] 使用人脑溶胞产物的ELISA测定

[0672] 为了评估所选抗体与AD和对照脑溶胞产物中未变性人Tau的结合,如上文所描述使来自杂交瘤上清液的抗体或阴性和阳性对照抗体固定在96孔培养盘上。随后捕捉来自AD或年龄匹配对照受试者的可溶性人脑溶胞产物(400 μ g/mL蛋白质;均来自Tissue Solutions, United Kingdom) 中的Tau,且使用多克隆兔泛Tau抗体 (AbCam, United Kingdom), 继而使用Fc- γ 片段特异性抗兔IgG-AP (Jackson ImmunoResearch, USA) 进行检测。使用来自Tau基因剔除小鼠的脑溶胞产物作为阴性样品对照。将培养盘与pNPP (Sigma-Aldrich) 磷酸酶底物溶液一起培育,且使用ELISA培养盘读取器 (Tecan, Switzerland) 在405nm处进行读取。结果表示为光学密度(O.D.)。

[0673] 抗体杂交瘤的测序

[0674] 将杂交瘤细胞溶胞产物提供给Antitope (Antitope, United Kingdom) 用于可变区基因测序。简单来说,使用用于鼠类信号序列的简并引物汇集物与用于IgG可变重链(VH)、IgM VH链、Ig κ 可变轻链(KVL)和Ig λ VL链中的每一者的恒定区引物一起进行RT-PCR。使用一组对VH信号序列具有特异性的六个简并引物汇集物(HA至HF)与IgM或IgG特异性恒定区引物一起对重链V区mRNA进行扩增。使用一组八个信号序列特异性简并引物汇集物(对 κ 集群七个(KA至KG)和对 λ 集群一个(LA))与 κ 或 λ 恒定区引物一起对轻链V区mRNA进行扩增。对从成功扩增获得的PCR产物进行纯化,将其克隆至'TA'克隆载体(pGEM-T Easy, Promega)中,转化至大肠杆菌中且对个别集落测序。用27个抗体杂交瘤的序列确定抗体VH和VL区的核苷酸和氨基酸序列。

[0675] 结果

[0676] 选择用于亚克隆的杂交瘤

[0677] 最初测定从三轮融合中的每一者产生的杂交瘤(来源于十个融合的总计299个杂交瘤)与f1Tau的结合,且另外测定所选杂交瘤与pTau和寡聚Tau的结合。目标为选择与Tau和经翻译后修饰的Tau(诸如磷酸化或寡聚Tau)同等良好结合的抗体。为此,对杂交瘤进行测定以选择最佳泛Tau性质。为了确定抗体结合区和特异性Tau表位,首先使用不同Tau片段,且随后使用跨最长人Tau同种型的全部441个氨基酸(aa)序列的15聚体重叠Tau肽文库来确定结合区。有意避免一组结合于预定Tau区的抗体以便使与Tau的不同翻译后修饰形式的结合和与人中存在的全部六种不同人Tau同种型的结合最大化。

[0678] 三个融合系列导致产生133个经亚克隆的稳定杂交瘤,筛选其最佳泛Tau性质。不同筛选测定的组合用于减小对泛Tau抗体具有优选性质的抗体杂交瘤的数目。为了比较f1Tau和pTau结合,对90个杂交瘤进行测定,其中24个杂交瘤的结果展示于图1A-F中。由于已使用Tau片段进行初始筛选以避免选择与Tau中已知具有高密度的在阿尔茨海默病(AD)和其他tau蛋白病中磷酸化的残基的区结合的抗体,故如由此ELISA所测定,大多数所测试的抗体以类似结合性质结合于f1Tau和pTau。

[0679] 在一些实施方案中,需要泛Tau抗体结合于Tau的单体和寡聚形式两者而不强烈偏好一者或另一者。设置捕捉ELISA以测定抗体是否结合于f1Tau的单体和寡聚形式两者。与

以直接ELISA形式(其中将靶固定至ELISA培养盘上)运行时相比,以捕捉模式运行的ELISA更好地保护寡聚前Tau的寡聚物构象和单Tau的单体状态。

[0680] 通过直接比较两种Tau形式与全部90种所测试的抗体的结合来进行各测定。已知偏好结合于任一寡Tau或在两种Tau形式之间无区别的抗体在各测定中用作对照。18个杂交瘤的结果展示于图2A-E中。

[0681] 定位表位对于选择具有良好泛Tau性质的抗体至关重要,因为可避免与具有高密度潜在pTau残基(Ser、Thr和Tyr)的区结合的抗体。与人Tau的全部六种同种型的结合还用作泛Tau抗体的选择标准。使用49种肽的文库以改进的精确度验证和确定最初选择的抗体的泛Tau表位,所述肽跨人Tau全长各自具有15个氨基酸(aa),其中6个aa残基重叠且9个aa偏移。残基编号基于人Tau的最长同种型(441个aa)。对比未结合于所有肽,以较高1/10稀释度使用未经纯化的抗体以验证结合。从先前通过ELISA选择的112个杂交瘤筛选抗体指示与20个不同Tau表位结合(表4)。

[0682] 表4:针对抗体的Tau表位

[0683]

抗体	Tau 表位(aa)
14F5-D9	1-15
94B2-B12	1-15
94B2-C1	1-15
10A1-A6	10-24
10A1-D8	10-24
11E10-B8	10-24
17G12-C11	10-24
17G12-D5	10-24
19H6-A1	10-24
19H6-F7	10-24
19H6-G8	10-24
37D3-H12	10-24
37D3-H9	10-24
37E8-B4	10-24
37E8-C2	10-24
3A4-H4	10-24
3H10-E12(A)	10-24
3H10-G12	10-24
44B7-A9	10-24
44B7-B1	10-24
54C1-H11	10-24
61E7-B11	10-24
61H10-B4	10-24
61H10-H3	10-24
127G7-A5	10-24
127G7-E7	10-24
115A4-A3	10-24
115A4-B1	10-24
125B11-B6	10-24
73C8-A5	10-24
73C8-G4	10-24
76B4-D9	10-24
76B4-H7	10-24
123E9-B3	19-33
15C6-A7	19-33
19F8-B1	19-33
24A11-D5	19-33

抗体	Tau 表位(aa)
30A1-C9	73-87
30A1-D11	73-87
28F5-G8	82-96
28F5-H8	82-96
33G9-A11	100-114
33G9-B9	100-114
52F2-E12	100-114
52F2-E8	100-114
52F6-B3	100-114
52F6-F11	100-114
56D3-C8	100-114
56D3-E9	100-114
70B10-B6B2	100-114
70B10-B6G12	100-114
78E4-D11	100-114
78E4-G4	100-114
30G1-B2	109-123
30G1-C11	109-123
49G10-F4	109-123
49G10-H1	109-123
65B1-A2	109-123
65B1-A7	109-123
73H6-B8	109-123
113F5-A8	109-123
113F5-F7	109-123
125B11-H3	109-123
26C1-B11	118-132
26C1-C8	118-132
74H10-A3	118-132
74H10-C3	118-132
78F3-B2	118-132
78F3-E7C6	118-132
78F3-E7H7	118-132
126H12-G6	136-150
126H12-H7	136-150
22G7-C9	154-168
22G7-G9	154-168

[0684]	63H3-B2	19-33	111B8-C4	163-177
	63H3-D8	19-33	111B8-F10	163-177
	64B9-E11	19-33	66F5-A1	172-177
	64B9-F12	19-33	66F5-F2	172-177
	45D2-C9	19-33	71H8-A1	190-204
	45D2-F4	19-33	71H8-D6	190-204
	72E12-B2	19-33	83E10-D10	190-204
	72G10-A7	19-33	83E10-D6	190-204
	72G10-B6	19-33	126F11-B3	217-231
	123E9-A1	19-42	126F11-G11	217-231
	19F8-C11	19-42	93A8-C9	397-411
	7A11-C12	19-42	93A8-D2	397-411
	89F4-A2	28-42		
	89F4-A1	28-44		
	12A10-E8	37-51		
	55E7-B12	37-51		
	72E12-H9	37-51		
	55E7-F11	37-51		
	30D12-B5	64-78		
	21C1-D8	64-78		
	21C1-G6	64-78		
	30D12-F6	64-78		
	31A3-A4	64-78		
	31A3-A7	64-78		
	77D1-D2	64-78		
	77D1-E6	64-78		

[0685] 对于与f1Tau的亲和力测量,在Biacore仪器上使用SPR测量46种抗体,其中测定 K_D 。通过将抗体固定在抗IgG芯片上且使用f1Tau作为靶分析物来进行Biacore亲和力测量。32种抗体的结果展示于表5中,其中基于与f1Tau的亲和力对抗体归类。在测量与f1Tau的亲和力的抗体中,22种抗体的亲和力优于20nM,其中14种抗体的 K_D 低于5nM,其中抗体37D3-H9的 K_D (亲和力)为1nM。

[0686] 表5:对f1Tau的亲和力

抗体	K_D (nM)	抗体	K_D (nM)
37D3-H9	1	3A4-H4	7.8
54C1-H11	1.5	52F6-F11	8.4
123E9-A1	1.8	3A4-A12	10.1
94B2-C1	1.9	44B7-B1	14.7
24A11-D5	2	3H10-E12	19.4
113F5-F7	2.4	10A1-D8	19.6

[0688]	89F4-A1	2.9	52F2-E8	26
	19F8-B1	2.9	19H6-F7	39
	61E7-C4	3.3	34H4-F5	43
	126F11-G11	4.2	19H6-A1	56
	26C1-C8	4.3	34H4-B10	69
	93A8-D2	4.3	17G12-C11	118
	37E8-B4	4.4	45H12-C4	139
	61E7-B11	4.8	17G12-D5	161
	125B11-H3	6	61H10-H3	177
	54C1-C3	6.8	11E10-C3	399

[0689] 为了验证所选抗体与人Tau的全部六种同种型的结合,用含有全部六种同种型的重组Tau序列梯运行SDS-PAGE,且使用三种所选Tau抗体进行蛋白质印迹法(WB)。全部三种泛Tau抗体结合于全部六种Tau同种型(图3)。此外,同时运行来自三个AD和两个年龄匹配的对照的脑匀浆以供比较。正如预期且基于所定位的表位,在本测定中所测试的全部三种抗体均展示与全部六种Tau同种型的结合。在人类AD与对照供体之间带图案中所观测到的差异可表示较大磷酸化和/或预期存在于AD受试者中的SDS稳定Tau聚集体。

[0690] 另外在非变性ELISA捕捉测定中运行人阿尔茨海默病(AD)和对照样品以验证与人脑中Tau的结合。以8倍稀释度运行针对来自两个AD和两个非AD年龄匹配的对照受试者的可溶性Tau进行加工的样品溶胞产物,从而测试三种抗体(图4A-C)。

[0691] 测定27个杂交瘤的抗体可变链序列(Antitope,United Kingdom)。某些重链和轻链可变域和高变区(HVR)的蛋白质序列展示于序列表中。

[0692] 实施例3:表征抗Tau抗体

[0693] 经由基因合成和将所得DNA亚克隆至鼠类IgG2a(重链)和鼠类 κ (轻链)哺乳动物表达载体中来构建抗体重链和轻链。通过瞬时共转染重链和轻链质粒来在CHO或293T细胞中表达抗体,且用亲和树脂MabSelectSure(GE Healthcare Life Sciences)来纯化。在Biacore T200表面等离子共振仪器上使用小鼠IgG捕捉试剂盒和S系列CM5芯片针对与Tau单体蛋白的结合筛选经纯化的重组抗体。使用10 μ l/min的流速,捕捉1 μ g/ml的浓度的以mIgG2a形式稀释于10mM HEPES(pH 7.4)、150mM NaCl、0.05%Tween 20(操作缓冲液,HBSP)中的抗体持续30或45秒(抗体26C1、94B2-C1、52F6-F11.v1、52F6-F11.v2、11E10-B8、55E7-F11、125B11-H3、123E9-A1、30G1-B2、66F5-A1、89F4-A1、93A8-D2和126F11-G11),或捕捉0.1 μ g/ml的浓度的抗体持续70或150秒(抗体19H6-F7、3A4-H4、54C1-H11和37D3-H9)。在25 $^{\circ}$ C下使用30 μ l/min的流速和以下浓度监测Tau单体在HBSP中的结合:对于抗体26C1和94B2,16、31、63、125、125、250和500nM;对于抗体52F6-F11.v1和52F6-F11.v2,16、31、63、125、125、250、500和1000nM;对于抗体11E10-B8、55E7-F11和125B11-H3,6、19、56、56、167和500nM;对于抗体123E9-A1、30G1-B2、66F5-A1、89F4-A1、93A8-D2和126F11-G11,5、16、49、148、148、444、1333和4000nM;对于19H6-F7,0.4、1.6、6.3、2.5、100和400nM;和对于3A4-H4、54C1-H11和37D3-H9,0.2、0.8、4、4、20和100nM。监测缔合时间和解离时间分别持续180-480秒和300-600秒。归因于高亲和力(表6)和在CDR中不存在NXS/T糖基化基序而选择抗体37D3-H9用于进一步分析。

[0694] 表6:鼠类抗体与人Tau单体的 K_D (nM)。所示数据表示1:1结合模型的输出值。

抗体	K _D (nM)	k _{on} (1/Ms)	k _{off} (1/s)
26C1	17	4 × 10 ⁴	7 × 10 ⁻⁴
94B2-C1	6	5 × 10 ⁴	3 × 10 ⁻⁴
[0695] 54C1-H11	0.6	3 × 10 ⁵	2 × 10 ⁻⁴
3A4-H4	12	3 × 10 ⁴	3 × 10 ⁻⁴
37D3-H9	1.6	1 × 10 ⁵	1 × 10 ⁻⁴
19H6-F7	10	2 × 10 ⁵	2 × 10 ⁻³
11E10-B8	108	2 × 10 ⁵	2 × 10 ⁻²
55E7-F11	171	2 × 10 ⁵	4 × 10 ⁻²
125B11-H3	5	5 × 10 ⁴	3 × 10 ⁻⁴
123E9-A1	52	4 × 10 ⁵	2 × 10 ⁻²
30G1-B2	20	4 × 10 ⁵	8 × 10 ⁻³
[0696] 66F5-A1	105	8 × 10 ⁴	8 × 10 ⁻³
89F4-A1	27	3 × 10 ⁵	7 × 10 ⁻³
93A8-D2	6	3 × 10 ⁵	2 × 10 ⁻³
126F11-G11	3	2 × 10 ⁶	4 × 10 ⁻³
52F6-F11.v1	15	5 × 10 ⁴	7 × 10 ⁻⁴
52F6-F11.v2	5	7 × 10 ⁴	4 × 10 ⁻⁴

[0697] 37D3-H9在结合于Tau蛋白时展现亲合力

[0698] 使用Biacore胺偶合试剂盒 (GE Life Sciences) 使人单体Tau蛋白与Biacore S系列CM5芯片共价偶合,使得以大约128RU的水平固定。使用单循环动力学实验模式监测Fab和IgG形式的37D3-H9的直接结合,其中五个缔合时间段各自为300s,且抗体浓度为1、2、4、8和16nM (IgG) 或5、10、20、40和80nM (Fab)。监测解离持续7200秒 (Fab) 或14400秒 (IgG)。用1:1结合模型拟合数据来计算解离速率值。所计算的解离速率对37D3-H9Fab为 5.0×10^{-4} 且对37D3-H9IgG为 1.1×10^{-5} ,相差45倍。图5说明Fab (左图) 和IgG (右图) 解离速率的差异,指示37D3-H9 IgG展现亲合力。

[0699] 实施例4:抗Tau抗体的人源化

[0700] 通过将抗体CDR和所选可变区构架残基移植至人抗体共有构架上使抗体37D3-H9人源化 (Dennis, M.S. (2010). CDR repair: A novel approach to antibody humanization. Current Trends in Monoclonal Antibody Development and Manufacturing, S.J. Shire, W. Gombotz, K. Bechtold-Peters和J. Andya, 编 (Springer, New

York),第9-28页)。评估向共有VH3、Vk2和Vk1构架上的移植。重链移植物在位置49(Kabat编号系统)处包括鼠类残基。Vk2移植物在构架位置2和4中包括鼠类残基。Vk1移植物在构架位置2、4和43中包括鼠类残基。通过基因合成和亚克隆至人IgG1或IgG4和κ链哺乳动物表达载体中来构建人源化变体。通过将重链和轻链质粒共转染至CHO细胞中来表达抗体,且用亲和树脂MabSelect Sure来纯化。使用Biacore人IgG捕捉试剂盒、S系列CM5芯片和Biacore T200仪器针对与人Tau单体的亲和力筛选人源化变体。将抗体稀释至2μg/ml,且在10μl/min下捕捉15秒。在30μl/min的流速下,监测100、33、11和3.7nM人Tau单体于10mM HEPES(pH 7.4)、150mM NaCl、0.05% Tween 20(操作缓冲液,HBSP)中的缔合和解离分别持续180秒和600秒。对结果应用1:1结合模型(表7)。

[0701] 表7:针对单体人Tau的人源化变体的亲和力筛选

抗体变体	轻链构架	K _D (nM)
hu37D3-H9.v1	κ1	4.1
hu37D3-H9.v2	κ1	5.6
hu37D3-H9.v3	κ1	8.8
hu37D3-H9.v4	κ1	8.2
hu37D3-H9.v5	κ2	1.9
hu37D3-H9.v6	κ2	3.5
hu37D3-H9.v7	κ2	27.0
hu37D3-H9.v8	κ2	10.2
hu37D3-H9.v9	κ2	13.2
hu37D3-H9.v10	κ2	14.3
hu37D3-H9.v11	κ2	74.8
hu37D3-H9.v12	κ2	21.6
hu37D3-H9.v13	κ2	9.0
hu37D3-H9.v14	κ2	10.8
hu37D3-H9.v15	κ2	19.0
hu37D3-H9.v16	κ2	27.2
hu37D3-H9.v17	κ2	8.1
hu37D3-H9.v18	κ2	13.4
hu37D3-H9.v19	κ2	55.7
hu37D3-H9.v20	κ2	36.9
hu37D3-H9.v21	κ2	38.1
hu37D3-H9.v22	κ2	36.6
hu37D3-H9.v23	κ2	81.1
hu37D3-H9.v24	κ2	56.6

[0704] 通过表面等离子共振在其他抗体浓度和较长缔合/解离时间的情况下进一步表征抗体变体hu37D3-H9.v1、hu37D3-H9.v2、hu37D3-H9.v5和hu37D3-H9.v6。用更宽范围的人Tau单体浓度(1.2、3.7、11.1、11.1、33.3、100nM)和增加的缔合(300秒)和解离(1200秒)时

间段分析这些变体。对结果应用1:1结合模型(表8)。

[0705] 表8:通过表面等离子共振详细分析所选变体与人Tau的结合动力学

抗体变体	轻链构架	K _D (nM)
[0706] hu37D3-H9.v1	κ1	1.1 nM, 1.0 nM
hu37D3-H9.v2	κ1	1.2 nM
hu37D3-H9.v5	κ2	0.8 nM
hu37D3-H9.v6	κ2	1.4 nM

[0707] 将YTE (M252Y/S254T/T256E) 突变并入至某些IgG4抗体中。已描述新生Fc受体(FcRn)结合结构域突变诸如M252Y、S254T和T256E(YTE)增加FcRn结合且因此增加抗体半衰期。参见美国公开专利申请第2003/0190311号和Da11'Acqua等人,J.Biol.Chem.281:23514-23524(2006)。

[0708] 将抗体125B11-H3人源化至VH3和Vκ1共有构架上。重链移植物在位置78(Kabat编号系统)处包括鼠类残基。Vκ1移植物在构架位置43和87中包括鼠类残基。还将113F5-F7的轻链人源化至Vκ1构架上,其在构架位置43和87处具有额外鼠类残基。将人源化变体重链(125B11)和轻链(125B11和113F5-F7)以多样组合形式共转染,且在96孔板格中如上文所描述进行纯化。随后使用Biacore人IgG捕捉试剂盒、S系列CM5芯片和Biacore T200仪器针对与人Tau单体的亲和力筛选人源化变体。将抗体稀释至2μg/ml,且在10μl/min下捕捉15秒。在40μl/min的流速下,监测0、100和500nM人Tau单体于HBSP中的缔合和解离分别持续180s和300s。对结果应用1:1结合模型(表9)。

[0709] 表9:通过表面等离子共振筛选125B11-H3和113F5-F7人源化变体

筛选 K _D (nM)		125B11 重链人源化变体					
		HC1	HC2	HC3	HC4	HC5	HC6
[0710] 125B11 轻链人源化变体	LC1	16, 19	18	18	15	85	-
	LC2	20	20	19	14	-*	NT
	LC3	21	23	20	15	-	-
	LC4	23	22	20	17	>100	>100
113F5-F7 轻链人源化变体	LC1	57	61	54	44	-	-
	LC2	67	68	55	47	-	-
	LC3	61	64	54	47	>100	-
	LC4	71	77	65	51	-	-

[0711] *与Tau单体的最小结合

[0712] NT, 未测试。

[0713] 基于亲和筛选(表10)选择变体hu125B11.v17(HC3+LC1)、hu125B11.v26(HC4+LC2)和hu125B11.v28(HC4+LC4)用于高分辨率动力学分析。将抗体94B2-C1人源化至VH1和Vκ2构架上。重链移植物在位置28、29、67、69、71和73(Kabat编号系统)处还包括鼠类残基。Vκ2移

植物在构架位置2、36和46中还包括鼠类残基。表达八个重链和八个轻链的组合,如上文对于125B11所描述,通过表面等离子共振 (SPR) 进行纯化和筛选。SPR筛选的结果展示于表11中。选择变体hu94B2.v105 (重链变体94B2.HC1,轻链变体94B2.LC13) 用于详细SPR表征 (表11)。

[0714] 表10:所选人源化抗Tau抗体变体的动力学数据

抗体	同型	K_D (nM)	k_{on} (1/Ms)	k_{off} (1/s)
[0715] hu125B11.v17	hIgG1	10.5	0.8×10^5	0.8×10^{-3}
hu125B11.v26	hIgG1	9.5	0.7×10^5	0.7×10^{-3}
hu125B11.v28	hIgG1	10.2	0.7×10^5	0.7×10^{-3}
hu94B2.v105	hIgG1	3.7	0.8×10^5	0.3×10^{-3}

[0716] 表11:通过表面等离子共振筛选94B2人源化变体

筛选 K_D (nM)		94B2轻链人源化变体:							
		LC9	LC10	LC11	LC12	LC13	LC14	LC15	LC16
[0717] 94B2 重链人 源化变 体:	HC1	3.8*	§	91.5	§	4.1 [¶]	§	104.0	§
	HC2	5.7	§	89.6	§	7.4	NT	99.6	§
	HC3	2.0	§	69.3	§	3.8	§	64.1	§
	HC4	61.9	§	§	§	64.1	§	§	§
	HC5	2.7	§	62.6	§	4.0	§	72.6	§
	HC6	0.9	§	70.1	§	3.0	§	74.1	§
	HC7	52.9	§	§	§	57.8	§	§	§
	HC8	1.0	§	44.3	§	2.4	§	51.5	§

[0718] *n=3次重复的平均值。

[0719] [¶]hu94B2.v105。

[0720] [§]观测到与Tau单体的最小结合。

[0721] NT,未测试。

[0722] 实施例5:对人源化抗Tau抗体的稳定性分析

[0723] 鉴别化学不稳定性

[0724] 对抗体样品进行热应激以模拟在产物存放期内的稳定性。将样品缓冲更换为20mM 乙酸盐缓冲液 (pH 5.5) 或磷酸盐缓冲液 (pH 7.4) 中,且稀释至1mg/ml的浓度。使1ml样品在40°C下经受应激持续2周,且第二个样品储存在-70°C下作为对照。随后两个样品均使用胰蛋白酶进行消化以产生肽,可使用液相色谱法 (LC) - 质谱 (MS) 分析对肽进行分析。对于样品中的各肽,在MS中获得滞留时间 (从LC) 以及高分辨率精确质量和肽离子碎片化信息 (氨基酸序列信息)。在±10ppm的窗口下,根据数据集,获取目标肽 (原生和经修饰的肽离子) 的提

取离子色谱图 (XIC) 且对峰进行积分以测定面积。通过将 (经修饰的肽的面积) 除以 (经修饰的肽的面积加原生肽的面积) 乘以100来计算各样品的相对修饰百分比。随后在对照 (t=0) 样品与应激 (t=2周) 样品之间比较这些相对百分比。所示百分比表示应激 (t=2周) 值减去对照 (t=0) 值。对抗体hu37D3-H9.v1和hu37D3-H9.v5的脱酰胺化分析导致观测到轻链CDR-1内的序列N²⁸G²⁹N³⁰ (Kabat编号) 易于脱酰胺化。发现脱酰胺N²⁸G²⁹N³⁰的增加对于hu37D3-H9.v1为16.5%且对于hu37D3-H9.v5为11%。

[0725] 脱酰胺化对抗体与抗原的结合的影响

[0726] 为评估N²⁸脱酰胺化对与人Tau的亲合力的影响,需要获得N²⁸脱酰胺化状态间隔较宽的两个样品。在40℃下将Hu37D3-H9.v5hIgG4.S228P以1mg/ml的浓度在磷酸盐缓冲液 (pH 7.4) 中培育两周。使用LC-MS/MS测量N²⁸G²⁹基序的脱酰胺化。相对于t=0未应激样品,t=2周应激的样品的脱酰胺化增加43.1%。使用GE Biacore人IgG捕捉试剂盒和S系列CM5芯片通过表面等离子共振 (Biacore) 分析应激和未应激的抗体的Tau结合。将hIgG在10mM HEPES (pH 7.4)、150mM NaCl、0.05% Tween 20 (操作缓冲液, HBSP) 中稀释至2μg/ml,且在10 μl/min的流速下捕捉15秒 (t0样品) 或17秒 (t2样品)。使用30μl/min的流速、300s缔合阶段和1800s解离阶段,收集以于HBSP中0、3.1、6.3、12.5、25、25、50和100nM的浓度注射的人Tau单体的动力学数据。在各循环之间,以10μl/min使用3M氯化镁的30秒注射使表面再生。使用仪器默认参数 (包括“RI”参数的局部拟合) 用1:1结合模型拟合数据。图6和表12中所示的结果展现,尽管在本实验中,应激抗体以比未应激抗体高的水平固定,但Tau结合信号的量级 (如由参数Rmax的量级表示) 显著较低。在针对捕捉水平的差异对Rmax值进行标准化之后,应激 (t=2周) 样品似乎展示为未应激样品总Tau结合能力的大约一半 (由标准化Rmax降低56%指示)。所计算的亲和力似乎无变化:在本分析中,t=0与t=2周的样品之间的K_D差异小于2% (对于t=0和t=2周,K_D=0.7nM)。结果是一致的,其中t=2周的样品含有显著减少的高亲和力抗体群体。

[0727] 表12:通过表面等离子共振得到的应激和未应激hu37D3-H9.v5样品与单体Tau的相对结合

hu37D3-H 9.v5 hIgG4.S22 8P样品	配体水 平(RU)	Rmax (RU)	标准化Rmax (=Rmax/配体水 平)	标准化 Rmax的 变化
对照(t=0)	102.9	47.7	0.46	N/A
应激(t=2 周)	146.8	30.2	0.21	-56%

[0729] 脱酰胺化对抗体与抗原的结合的影响和“标准化Rmax”的计算

[0730] 鉴于预期天冬酰胺脱酰胺化产生天冬氨酸和异天冬氨酸产物 (Bischoff R. 和 Kolbe H.V.J. (1994). J.Chromat. 5,662,第261-278页),分析将N²⁸置换为D²⁸ (变体hu37D3-H9.v5N28D) 对与人Tau单体的亲和力的影响。在25℃下使用Biacore T200仪器、GE Biacore人IgG捕捉试剂盒和CM5S系列芯片评估亲和力。将hIgG在10mM HEPES (pH 7.4)、150mM

NaCl、0.05% Tween 20 (操作缓冲液, HBSP) 中稀释至 $2\mu\text{g}/\text{ml}$, 且在 $10\mu\text{l}/\text{min}$ 的流速下捕捉22秒。使用 $30\mu\text{l}/\text{min}$ 的流速、300秒缔合阶段和600秒解离阶段, 收集以于HBSP中0、6.3、12.5、25、25、50、100、200和400nM的浓度注射的人Tau单体的动力学数据。在各循环之间, 以 $10\mu\text{l}/\text{min}$ 使用3M氯化镁的30秒注射使表面再生。用1:1结合模型拟合数据, 且使用动力学分析计算hu37D3-H9.v5和hu37D3-H9.v5.3 (在本文中也称为hu37D3-H9.v5N28D) 的亲合力。用于1:1拟合的参数包括“RI”参数的局部拟合的仪器默认参数。结果展示于图7和表13中。

[0731] 与在相同条件下分析得到的hu37D3-H9.v5 K_D 计算值 $1.5 \times 10^{-9}\text{M}$ (平均值, $n=4$ 次实验内测定) 相比较, hu37D3-H9.v5N28D变体的 K_D 计算值为 $160 \times 10^{-9}\text{M}$ 。因此, N^{28} 转化为 D^{28} 造成亲合力减小 >100 倍。鉴于hu37D3-H9.v5 N28D变体的相对较低亲合力和相对较快动力学, 我们推断, 对 N^{28} 和 D^{28} 变体混合物的动力学分析将受较高亲合力群体控制, 且较低亲合力变体的存在可由标准化 R_{max} 的降低反映。为了验证此推断, 将抗体变体hu37D3-H9.v5和hu37D3-H9.v5 N28D的Tau结合概况与等量混合在一起的这两种抗体的Tau结合概况相比较。与单独hu37D3-H9.v5相比较, hu37D3-H9.v5与hu37D3-H9.v5 N28D的1:1混合物引起标准化 R_{max} 降低45% (表13)。我们得出结论, 标准化 R_{max} 在热应激后的变化可指示应激样品中高亲合力抗体群体减少。我们推断, 标准化 R_{max} 的变化因此可用于筛选稳定性提高的hu37D3-H9的变体。

[0732] 表13: 在hu37D3-H9.v5的热应激后和在hu37D3-H9.v5与预期脱酰胺化产物hu37D3-H9.v5 N28D混合后所观测到的标准化 R_{max} 的变化

样品	K_D (nM)	R_{max} (RU)	标准化 R_{max} 与 参考相比较的降 低*	注释
[0733] hu37D3-H9.v5 hIgG1	1.5 ± 0.2	76.1 ± 0.4	参考	四个实验内分析的平均值 \pm 标准偏差
hu37D3-H9.v5 N28D hIgG1	160	81.0	4%	
hu37D3-H9.v5 和 hu37D3-H9.v5	2.0	46.4	45%	以 1:1 比率混合的两种抗体
N28D hIgG1				
[0734] hu37D3-H9.v5 hIgG4.S228P, t=0	1.5	68.8	3%	应激样品的对照
hu37D3-H9.v5 hIgG4.S228P, t=2 周	1.5	33.4	54%	应激样品

[0735] *标准化 $R_{max} = R_{max} (RU) / \text{配体水平} (RU)$ 。参考抗体的标准化 $R_{max} = 0.33$ (四个实验内测定的平均值, 标准偏差 <0.01)。

[0736] 抗体优化和选择

[0737] 通过Biacore评估90种37D3-H9变体以比较它们在经历或不经历两周40°C热应激时段的情况下的功能稳定性。变体包括 $N^{28}G^{29}N^{30}T^{31}$ 基序的大多数单一突变、含有G29A突变的双重突变体、Asn-28和Tyr-32的双重突变(可在功能上将这些基团置换为氢键结的残基)以及残基2、4、33和93(作为存在于原始37D3-H9抗体或相应生殖系残基变体中的残基)的所有可能排列。另外, 在残基1为Asp或Glu的情形下测试突变, 其不影响Asn-28残基的亲合力或稳定性。

[0738] 通过在96孔板格中瞬时转染Expi293细胞来表达抗体, 且在具有500 μ L MCA96头部的Tecan freedom EVO 200液体处理系统上进行自动纯化。简单来说, 使用定制填充有20 μ L MabSelect SuRe树脂的顶端柱(Glygen Corp&GE Healthcare)捕捉1mL培养物中的IgG。在用1X PBS (pH 7.4) 清洗之后, 将IgG洗脱至160 μ L 50mM磷酸 (pH 3) 中且用12 μ L 20X PBS (pH 11) 中和。在0.1M NaOH中汽提MabSelect SuRe顶端柱, 且用1X PBS (pH 7.4) 再生以连续使用多达15次。使用Hamilton Star液体处理机器人将96孔板格中经纯化的抗体标准化至0.1mg/ml。将“应激前”样品保持在大约4°C下, 且在PCR机器中将“应激后”样品在40°C下培育两周。通过用“应激前”和“应激后”抗体制剂运行表面等离子共振动力学实验来比较变体的功能稳定性。使用由GE Biacore IgG捕捉试剂盒产生的人抗体捕捉CM5 S系列芯片和Biacore T200仪器来评估抗体。使用15秒注射时间和10 μ l/min流速使稀释至2 μ g/ml的抗体固定。使用40 μ l/min的流速, 在25°C下监测与0nM、26.5nM和265nM的Tau单体的结合持续180秒缔合阶段, 继而300秒解离阶段。使用多循环动力学模式在10mM HEPES (pH7.4)、150mM NaCl、0.05% Tween 20 (HBSP) 中运行样品。使用BIAevaluation软件分析数据, 拟合1:1结合模型。所得亲和力(K_D)值展示于图8A-D中。还使用以下基本原理计算稳定性指数: 预期亲和力受损的抗体(归因于例如关键残基的脱酰胺化)对IgG捕捉水平(“配体水平”)贡献相等, 但对所测量的Tau结合贡献较小, 且此将反映于来源于实验的 R_{max} 值中。为了考虑所捕捉各抗体的量的变化, 将 R_{max} 针对抗体捕捉水平(如由“配体水平”, 抗体捕捉期间固定化的反应单位所测量)进行标准化。因此, 标准化 R_{max} 以 R_{max} 实验值(单位=RU)除以“配体水平”(表示在hIgG捕捉步骤期间所捕捉的RU的评估输出值, 单位=RU)计算, 且稳定性指数在此处以标准化 R_{max} (应激后)除以标准化 R_{max} (应激前)计算。

[0739] 通过瞬时转染CHO细胞来表达所选抗体, 且对其进行纯化。随后使用RCM胰蛋白酶肽定位, 在DTT还原、IAA封端和pH 8.2消化的情况下, 在1mg/ml下对抗体进行应激持续两周, 且通过LC-MS/MS分析脱酰胺化。结果(表14)证明, 变体hu37D3-H9.v28.A4对 $N^{28}G^{29}N^{30}$ 基序上脱酰胺化的敏感性降低。hu37D3-H9.v28.A4的脱酰胺化降低出人意料, 因为残基未定位于Asn-28残基紧邻区域中(图9), 且不清楚F33L突变如何可使Asn-28稳定。

[0740] 表14: hu37D3-H9.v28.A4变体在应激测试中对脱酰胺化的稳定性

抗体		热应激条件	轻链 N ²⁸ G ²⁹ N ³⁰ 脱酰胺化提高	
[0741]	hu37D3-H9.v1	hIgG1	40°C, 在乙酸盐缓冲液(pH 5.5)中	16.5%
	hu37D3-H9.v5	hIgG1	40°C, 在乙酸盐缓冲液(pH 5.5)中	11%
[0742]	hu37D3-H9.v28.A4	hIgG1	40°C, 在乙酸盐缓冲液(pH 5.5)中	N ²⁸ : 2.8% N ³⁰ : 0.2%
			37°C, 在 PBS (pH 7.4)中	N ²⁸ : 5.3% N ³⁰ : ND
		hIgG4.S228P.YTE	40°C, 在乙酸盐缓冲液(pH 5.5)中	N ²⁸ : 0% N ³⁰ : 0%
			37°C, 在 PBS (pH 7.4)中	N ²⁸ : 10.4% N ³⁰ : 2.0%

[0743] 实施例6:人源化抗Tau抗体选择和表征

[0744] 抗体选择和表征:与人Tau蛋白的结合

[0745] 在25°C下使用Biacore T200仪器、GE Biacore人IgG捕捉试剂盒和CM5 S系列芯片评估所选抗体的亲和力。将hIgG在10mM HEPES (pH 7.4)、150mM NaCl、0.05% Tween 20 (操作缓冲液, HBSP) 中稀释至0.25µg/ml, 且在10µl/min的流速下捕捉150秒。使用30µl/min的流速、300秒缔合阶段和600秒解离阶段, 收集以HBSP中0、0.4、1.2、3.7、11、11、33和100nM的浓度注射的人Tau单体的动力学数据。在各循环之间, 以10µl/min使用依序两次3M氯化镁的30秒注射使表面再生。将数据拟合1:1结合模型(表15)。

[0746] 表15:所选人源化抗Tau抗体变体的动力学数据

抗体	同型	K _D (nM)	k _{on} (1/Ms)	k _{off} (1/s)
[0747] hu37D3-H9.v28.A4	hIgG1	1.5	6.9 × 10 ⁵	1.1 × 10 ⁻³
hu37D3-H9.v5	hIgG1	1.0	7.5 × 10 ⁵	0.8 × 10 ⁻³
hu37D3-H9.v5	hIgG4.S228P	1.3	7.1 × 10 ⁵	0.9 × 10 ⁻³
hu37D3-H9.v1	hIgG4.S228P	2.0	6.7 × 10 ⁵	1.3 × 10 ⁻³

[0748] 抗体表征:以hIgG4.S228P.YTE形式与人Tau蛋白的结合

[0749] 在25°C下使用Biacore T200仪器、GE Biacore人FAB捕捉试剂盒和CM5 S系列芯片评估亲和力。将hIgG在10mM HEPES (pH 7.4)、150mM NaCl、0.05% Tween 20 (操作缓冲液, HBSP) 中稀释至0.5µg/ml, 且在10µl/min的流速下捕捉180秒。使用30µl/min的流速、300秒缔合阶段和600秒解离阶段, 收集以HBSP中0、0.4、1.2、3.7、11、11、33和100nM的浓度注射的人Tau单体的动力学数据。在各循环之间, 使用依序两次10mM甘氨酸 (pH 2.1) 的60秒注射使

表面再生。将数据拟合1:1结合模型。动力学数据展示于表16中。

[0750] 表16:通过表面等离子共振得到hu37D3-H9.v28.A4 hIgG4.S228P.YTE与单体人Tau的结合动力学

抗体	抗体制剂	K_D (nM)	k_{on} (1/Ms)	k_{off} (1/s)
[0751] hu37D3-H9.v28.A4 hIgG4.S228P.YTE	制剂 1	1.4	6×10^5	9×10^{-4}
	制剂 2	1.4	6×10^5	9×10^{-4}

[0752] 抗体表征:与食蟹猴Tau蛋白的结合

[0753] 在25°C下使用Biacore T200仪器、GE Biacore人IgG捕捉试剂盒和CM5 S系列芯片评估亲和力。将hIgG在10mM HEPES (pH 7.4)、150mM NaCl、0.05% Tween 20 (操作缓冲液, HBSP) 中稀释至2 μ g/ml,且在10 μ l/min的流速下捕捉15秒。收集以介于1.2与100nM之间的最少五个不同非零浓度(其中具有一个重复浓度)注射的人Tau单体的动力学数据。使用30 μ l/min的流速、300秒缔合阶段和600秒解离阶段评估动力学。在各循环之间,以10 μ l/min的流速进行3M氯化镁的30秒再生注射。将结果拟合1:1结合模型。动力学数据展示于表17中。

[0754] 表17:人源化抗Tau抗体对单体食蟹猴Tau的亲和力

抗体	配体水平(RU)	Rmax (RU)	K_D (nM)	k_{on} (1/Ms)	k_{off} (1/s)
[0755] hu37D3.v28.A4	113.9	62.6	0.7	17×10^5	1×10^{-3}
hu37D3.v28.F1	126.9	61.2	1.3	12×10^5	2×10^{-3}
hu37D3.v28.A12	162.6	85.2	1.0	17×10^5	2×10^{-3}
hu37D3.v28.9.2	168.6	86.0	1.4	17×10^5	2×10^{-3}
hu37D3-H9.v5	125.1	55.5	0.6	15×10^5	1×10^{-3}
hu37D3-H9.v1	130.2	51.7	0.8	20×10^5	1×10^{-3}

[0756] 人源化抗体hu37D3.v28.A4和hu37D3.v28.F1也结合于磷酸化Tau (pTau)。

[0757] 实施例7:抗Tau抗体的药代动力学

[0758] 为了评估抗Tau 37D3-H9 mIgG2a抗体的体内药代动力学,向有意识的小鼠以10mg/kg的剂量将单次静脉内 (IV) 或腹膜内 (IP) 快速注射施用给C57BL/6小鼠。在给药后长

达28天的各个时间点时,收集血浆样品以测定抗Tau抗体浓度。

[0759] 小鼠血浆中所给予的抗体的浓度用通用ELISA如下测量:使用小鼠抗muIgG2a抗体涂层,继而添加起始于1:100稀释度的血浆样品,且结束于添加小鼠抗muIgG2a-生物素缀合物和随后添加用于检测的与辣根过氧化酶缀合的链霉亲和素。该测定的标准曲线范围为1.56-200ng/mL,且检测限值为0.16μg/mL。低于此检测限值的结果报告为小于可报告值(LTR)。

[0760] 图10展示抗Tau 37D3-H9 mIgG2a的药代动力学分析结果。抗Tau 37D3-H9 mIgG2a在野生型C57BL/6小鼠中的暴露和清除率与同型对照抗体类似,其中清除率为6.31mL/天/kg。

[0761] 为了评估抗Tau 94B2-C1 mIgG2a和抗tau 125B11-H3 mIgG2a的体内药代动力学,以10mg/kg的剂量向有意识的C57BL/6小鼠施用抗体的单次IP快速注射。在给药后长达28天的各个时间点时,收集血浆样品以测定抗Tau抗体浓度。

[0762] 小鼠血浆中所给予的抗体的浓度用通用ELISA如下测量:使用小鼠抗muIgG2a抗体涂层,继而添加起始于1:100稀释度的血浆样品,且结束于添加小鼠抗muIgG2a-生物素缀合物和随后添加用于检测的与辣根过氧化酶缀合的链霉亲和素。该测定的标准曲线范围为0.78-100ng/mL,且检测限值为0.078μg/mL。还用特异性ELISA如下测量了浓度:使用重组Tau作为涂层,继而添加起始于1:10稀释度的血浆样品,且结束于添加用于检测的与辣根过氧化酶缀合的山羊抗mIgG2a。该测定的标准曲线范围为0.078-10ng/mL,且检测限值为0.0008μg/mL。低于此检测限值的结果报告为小于可报告值(LTR)。

[0763] 那些实验的结果展示于图16和17中。当使用通用测定来分析浓度时,抗Tau 94B2 mIgG2a在野生型C57BL/6小鼠中的暴露和清除率与同型对照抗体类似,但当使用特异性测定来分析浓度时,其暴露较低且清除较快。参见图16。通过通用测定测定的清除率为4.06mL/天/kg,且通过特异性测定测定的清除率为7.53mL/天/kg。这些结果表明抗体可随时间经历体内变化,所述变化损害其识别其靶的能力。不论何种测定产生浓度,抗Tau 125B11-H3 mIgG2a在野生型C57BL/6小鼠中的暴露和清除率与同型对照抗体类似。参见图17。通过通用测定测定的清除率为4.96mL/天/kg,且通过特异性测定测定的清除率为4.90mL/天/kg。

[0764] 表18展示抗Tau抗体37D3-H9、94B2-C1和125B11-H3在小鼠中的药代动力学参数。

[0765] 表18:抗Tau抗体的药代动力学参数

	施用途径	测定	Cmax (μg/mL)	AUCinf (μg/mL×天)	CL 或 CL/F (mL/天/kg)
[0766] 37D3-H9	IV	通用	185	1590	6.31
	IP	通用	107	1680	6.76
94B2-C1	IP	通用	151	2460	4.06
	IP	特异性	141	1330	4.91
125B11-H3	IP	通用	127	2020	4.96
	IP	特异性	151	2040	4.90

[0767] 为了评估hu37D3.v28.A4hIgG4.S228P和hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE抗体的

体内药代动力学,向有意识的猴以1mg/kg的剂量将单次IV快速注射施用食蟹猴(食蟹猴(*Macaca fascicularis*)).在给药后长达49天的各个时间点时,收集血浆样品以测定抗Tau抗体浓度。

[0768] 猴血浆中所给予的抗体的浓度用通用ELISA如下测量:使用绵羊抗人IgG抗体涂层,继而添加起始于1:100稀释度的血浆样品,且结束于添加用于检测的与辣根过氧化酶缀合的山羊抗人IgG。该测定的标准曲线范围为0.156-20ng/mL,且检测限值为0.02 μ g/mL。低于此检测限值的结果报告为小于可报告值(LTR)。

[0769] 图11展示hu37D3.v28.A4 hIgG4.S228P和hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE的药代动力学分析结果。在图11中,各组数据点表示一种动物,且线表示抗体和测定组中所有动物的平均值。表19展示hu37D3.v28.A4 hIgG4.S228P和hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE在食蟹猴中的药代动力学参数。

[0770] 表19:hu37D3.v28.A4 hIgG4.S228P和hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE在食蟹猴中的药代动力学参数

[0771]	抗体	测定	Cmax (μ g/mL)	AUCinf (天 * μ g/mL)	CL (mL/天 /kg)	Vss (mL/kg)
	抗 gD hlgG4	通用	34.6	386	2.66	55.5
	hu37D3.v28.A4 hIgG4.S228P	通用 特异 性	35.7 \pm 2.59	559 \pm 209 419 \pm 89.9	1.97 \pm 0.743	71.9 \pm 16.0
[0772]				35.4 \pm 1.37		2.47 \pm 0.581
	hu37D3.v28.A4 hIgG4.S228P.YTE	通用 特异 性	34.5 \pm 5.23	578 \pm 43.5 520 \pm 39.0	1.74 \pm 0.125	60.5 \pm 1.87
				33.5 \pm 2.72		1.93 \pm 0.139

[0773] 实施例8:抗Tau抗体的进一步表位表征

[0774] 在比较37D3-H9与生物素化Tau单体和生物素化肽(MAPT_10-24)后,还评估了37D3-H9与其他生物素化肽的结合。在4 $^{\circ}$ C下用在50mM碳酸钠缓冲液(pH 9.6)中稀释至2 μ g/ml的中性抗生物素蛋白涂覆Nunc maxisorp 96孔微孔培养盘,保持>12小时。所有后续培育均在室温下进行。涂覆后,用SuperblockTM(PBS)封闭缓冲液(Thermo Fisher Scientific)将培养盘封闭两小时,随后用PBS、0.05%聚山梨醇酯20充分清洗。随后将孔暴露于1 μ g/ml的生物素化Tau肽(表20)或Avi标签生物素化Tau单体中持续一小时,且如先前进行清洗。使用标准固相Fmoc化学合成各肽(参见例如Fmoc solid phase peptide synthesis:A practical approach;Chan,W.C.,White,P.D.编;Oxford University Press:New York,2000)。使在90%SuperblockTM(PBS)封闭缓冲液中从500nM连续稀释至50pM的抗体37D3-H9mIgG2a和hu37D3-H9.v5 hIgG1结合用生物素化Tau涂覆的孔,保持90min。如先前清洗各孔,且用1/1000稀释于SuperblockTM封闭缓冲液中的经过氧化酶缀合的二级抗体(Invitrogen/Life Technologies)检测结合抗体(分别用兔抗小鼠IgG或山羊抗人IgG(H+L))。20min后,如先前清洗各孔,且用TMB微孔双组分底物(KPL)产生信号。通过添加1M磷酸来中止反应,且用SpectraMax M2读数板来测量450nm处的吸光度。

[0775] 表20:肽序列

[0776]	MAPT 序列	肽序列	SEQ ID NO:
[0777]	MAPT(10-24)	VMEDHAGTYGLGDRK	592
	MAPT(2-24)	AEPRQEFVEMEDHAGTYGLGDRK	593
	MAPT(2-34)	AEPRQEFVEMEDHAGTYGLGDRKDQGGYTMHQD	594
	MAPT(10-44)	VMEDHAGTYGLGDRKDQGGYTMHQDQEGDTDA GLK	595

[0778] 该实验的结果展示于图12中。图12A展示指定抗体中的每一者对指定肽的结合。抗体37D3-H9和94B2-C1两者均展示在该实验中对片段10-24的强结合,且抗体94B2-C1还展示对片段1-15的强结合。抗体19F8-C11和123E9-A1展示对片段19-33的强结合,而抗体89F4-A1展示对片段28-42和37-51的强结合。参见图12A。抗体37D3-H9 mIgG2a和hu37D3-H9.v5 hIgG1两者均展示对Tau片段2-24和2-34的强结合,且对片段10-24的较弱结合。参见图12B和12C。这些结果表明,抗体37D3-H9 mIgG2a和hu37D3-H9.v5 hIgG1结合Tau中成熟蛋白氨基酸2-24内的表位。

[0779] 在丙氨酸扫描取代实验中,发现突变Y18A和L20A消除鼠类抗体37D3-H9对Tau片段(片段2-21)的结合,表明抗体接触这些Tau残基。使用一系列15聚体偏移肽,发现鼠类抗体37D3-H9展示对片段9-23的结合类似于对片段10-24的结合,且还展示对片段7-21、8-22和11-25的中度结合。

[0780] 实施例9:37D3-H9人源化抗体的基于细胞的表征

[0781] 方法

[0782] 初代海马和小神经胶质细胞培养物和海马-小神经胶质细胞共培养物

[0783] 由胚胎期第16-17天野生型C57BL/6N小鼠制备解离型初代海马神经元。将细胞以25,000个细胞/孔铺涂于经PDL/层粘连蛋白涂覆的8孔腔室载玻片(Biocoat, 354688Corning)上。将细胞铺涂并保持在NbActiv4(BrainBits)中,且一周两次更换一半培养基。在18次细胞分裂时,将重组Tau和抗体施用于培养物中。

[0784] 对于小神经胶质细胞培养,使来自产后第1-2天C57BL/6N小鼠的皮质和海马解离,且在225mm²培养烧瓶中于含10%FBS的DMEM中生长10-12天。轻轻地震荡培养烧瓶以使小神经胶质细胞解离,且将含10%FBS的DMEM中的细胞以30,000个细胞/孔再铺涂于经PDL/层粘连蛋白涂覆的8孔腔室载玻片上以用于成像或以100,000个细胞/孔再铺涂于未经涂覆的48孔培养盘(3548,Corning)上以用于细胞激素测定。在铺涂后4-5小时,将细胞转换至无血清低葡萄糖DMEM中且保持过夜,随后用重组Tau和抗体处理。

[0785] 海马-小神经胶质细胞共培养物通过将225mm²培养烧瓶解离的小神经胶质细胞再铺涂于8孔载玻片腔室中18DIV初代海马神经元上来制备(每一孔12,500个小神经胶质细胞和25,000个神经元)。在小神经胶质细胞铺涂后4小时,用重组Tau和抗体处理共培养物。

[0786] 重组tau和抗体的体外处理

[0787] 对于18DIV海马培养物或海马-小神经胶质细胞共培养物,在37°C下将重组人寡聚

tau和抗体(以1:1比率各自500nM)或对照在神经元培养基(来自1:1的18DIV海马培养物:新鲜NbActiv4的条件培养基)中预培育1小时,随后将其添加至细胞中。将细胞与tau抗体混合物或对照一起在培养基中培育72小时(海马培养物)或48小时(海马-小神经胶质细胞共培养物)。用PBS清洗细胞三次,随后固定。

[0788] 对于小神经胶质细胞培养,在37℃下将重组人寡聚tau和抗体或对照以各125nM(免疫细胞化学/成像)或各250nM(细胞激素测定)在不存在血清的低葡萄糖DMEM中预培育1小时,接着添加至细胞中。对于免疫细胞化学/成像,将细胞与tau抗体混合物或对照一起培育10min,且用PBS清洗三次,随后固定。对于细胞激素测定,将细胞与tau抗体混合物或对照一起培育24小时,且收集各孔的培养基用于细胞激素测定。

[0789] 免疫细胞化学、成像和量化

[0790] 用含4%多聚甲醛的PBS使细胞固定15min,且用含0.1%Triton X-100的PBS渗透10min。使用10%驴血清进行阻断,且在4℃下将细胞与含初级抗体的PBS一起培育过夜,继而与针对驴中产生的适当物质的经Alexa荧光团标记的二级抗体(Invitrogen)一起培育。所用初级抗体为抗tau(DAKO)、针对跨氨基酸11-24的人Tau N端区开发的兔抗人Tau、抗MAP2(ab5392,Abcam)和抗Iba-1(ab5076,Abcam)。用Prolong Gold DAPI(P36935,Invitrogen)和1号盖玻片安装载玻片。

[0791] 用LSM780(Carl Zeiss,Inc.)使用Zen 2010软件(Carl Zeiss,Inc.)进行共焦荧光成像。对于海马培养物和海马-小神经胶质细胞共培养物的成像,使用Plan Apochromat 20×/0.8 M27物镜收集间隔0.98μm的5个z堆栈图像。对于MAP2片段化测定,产生最大强度z投射用于图像堆栈,且使用Metamorph(Molecular Devices,Sunnyvale,CA)进行分析。使用中值滤波器和最邻近解卷积(deconvolution)以使噪音减少。使用神经突生长模块继而使用形态处理来分析神经突和细胞体长度。将小于15像素(6.225μm)的片段相对于总信号长度标准化以获得MAP2片段化的测量值。

[0792] 用α-平场复消色差100×/1.46M27物镜使小神经胶质细胞成像。用Image J(1.43u,64位,美国国家卫生研究院)进行细胞中重组tau吸收的量化。使用Iba-1信号作为参考人工地画出细胞区域的ROI。测量ROI的tau免疫反应性的面积和积分强度以获得相对于面积标准化的tau免疫反应性。所有分析均在不知道实验条件的情况下进行。

[0793] 结果

[0794] 实验的结果展示于图13中。如图13A中所示,具有充分效应功能的抗体没有针对神经元-小神经胶质细胞共培养物中的Tau毒性的保护性。图13B展示与寡聚Tau和抗体接触的神经元-小神经胶质细胞共培养物的图像(底部图)。缺乏效应功能的抗体37D3-H9 hIgG4和hu37D3-H9 hIgG1(N297G)具有针对Tau毒性的保护性,而37D3-H9hIgG1没有。

[0795] 实施例10:施用37D3-H9 IgG2a或37D3-H9 IgG2a DANG的Tau Tg小鼠中Tau病变的剂量依赖性减少

[0796] 在C57BL/6N(Charles River)背景上保持在Thy1启动子下表达人Tau P301L的转基因小鼠(Tau P301L-Tg)。将Tau P301L-Tg和野生型同窝小鼠分配到处理组中,且每周一次腹膜内(i.p.)给予30mg/kg IgG2a对照(抗gp120);3、10或30mg/kg抗tau 37D3-H9WT IgG2a;3、10或30mg/kg抗tau 37D3-H9 DANG IgG2a。DANG是指IgG2a中的D265A/N297G突变,其消除效应功能。在10mM组氨酸(pH 5.8)、6%蔗糖、0.02%Tween 20中以10mg/ml的浓度制

备所有抗体给药溶液。治疗在13周龄开始。体内研究中的小鼠组为雄性，且交错分为3个群组。另外，在3月龄时采集未进行任何处理的3只TauP301L-Tg小鼠以便确定在治疗起始时的基线病变水平。

[0797] 为了采集组织，用2.5%三溴乙醇（每25g体重0.5ml）使小鼠麻醉，且经心脏灌注PBS。采集脑且切成两份。在4℃下将右半球固定在4%多聚甲醛中持续过夜，随后转移至磷酸盐缓冲盐水中，接着进行处理以用于免疫组织化学。将左半球在冰上切割成更小，随后在-80℃下冷冻以用于生物化学分析。从所有小鼠获得尾部夹片以确认基因型。

[0798] 使用MultiBrain®块（NeuroScience Associates, Knoxville, TN）将半脑倍增包埋至明胶基质中，且以25μm厚度冠向切片。在各块内，将脑位置相对于基因型和处理随机。如先前所描述对个别小鼠半脑或MultiBrain®块的自由漂浮切片进行染色（Le Pichon等人，2013, PLoS One, 8 (4) :e62342），但用在PBS中清洗代替在Tris缓冲盐水中清洗且将初级抗体在4℃下培育代替在室温下培育。初级抗体为兔抗pTau212/214（内部产生；0.01μg/ml）。为了避免高背景染色，在亚型特异性的小鼠初级抗体的情况下，我们使用相应亚型特异性二级抗体（例如生物素化抗小鼠IgG3, Bethyl A90-111B）。

[0799] 使用Leica SCN400（Leica Microsystems; Buffalo Grove, IL）全载玻片扫描系统以200×放大率用0.5μm/像素的分辨率使免疫组织化学染色载玻片成像。在每只动物4个匹配的海马水平上人工地画出目标区（ROI），且使用下文所描述的两个端点以自动化方式量化这些ROI中的染色量。所有图像分析均在不知道基因型和处理组的情况下进行。对于IHC染色定量的正像素区域分析，如先前所描述分析经抗体标记的脑切片的数字图像（Le Pichon等人，2013）。通过将总正像素相对于总ROI像素面积标准化来计算染色区域百分比。仅对于正像素区域，使用比尔-兰伯特定律（Beer-Lambert law），吸光度 = $-\log(\text{透射光强度}/\text{入射光强度})$ 来计算积分强度。

[0800] 所述实验的结果展示于图14中。施用抗tau 37D3-H9 WT IgG2a或抗tau 37D3-H9 DANG IgG2a引起海马中pTau212/214的剂量依赖性减少。

[0801] 实施例11：人源化37D3-H9κ1变体

[0802] 制造基于具有κ1轻链的hu37D3-H9.v1的人源化抗体且测试其N²⁸稳定性。所测试三种变体的轻链可变区与hu37D3-H9.v1的比对展示于图18中。三种变体在轻链可变区中彼此不同：hu37D3.v39含有突变F33L，hu37D3.v40含有突变G29T，且hu37D3.v41含有突变N30Q。

[0803] 如下对抗体样品进行热应激。将样品缓冲更换为20mM乙酸组氨酸乙酸盐、240mM蔗糖（pH 5.5）中，且稀释至1mg/ml的浓度。使1ml样品在40℃下经受应激持续2周，且第二个样品储存在-70℃下作为对照。随后两个样品均使用胰蛋白酶进行消化以产生肽，可使用液相色谱法（LC）-质谱（MS）分析对所述肽进行分析。对于样品中的各肽，在MS中获得滞留时间（从LC）以及高分辨率精确质量和肽离子碎片化信息（氨基酸序列信息）。在±10ppm的窗口下，根据数据集，获取目标肽（原生和经修饰的肽离子）的提取离子色谱图（XIC）且对峰进行积分以测定面积。通过将（经修饰的肽的面积）除以（经修饰的肽的面积加原生肽的面积）乘以100来计算各样品的相对修饰百分比。随后在对照（t=0）样品与应激（t=2周）样品之间比较这些相对百分比。所示百分比表示应激（t=2周）值减去对照（t=0）值。结果展示于表21中。结果证明F33L突变有效减少κ1人源化轻链中的脱酰胺化。

[0804] 表21-hu37D3-H9.v1变体在针对脱酰胺化的应激测试中的稳定性。

抗体		轻链 N ²⁸ G ²⁹ N ³⁰ 的脱酰胺化的增加
[0805] hu37D3.v39	hIgG4.S228P.YTE	N ²⁸ : 2.7% N ³⁰ : 未检测到显著增加
hu37D3.v40	hIgG4.S228P.YTE	N ²⁸ : 12.1% N ³⁰ : 3.9%
hu37D3.v41	hIgG4.S228P.YTE	N ²⁸ : 6.0% N ³⁰ : 残基由谷氨酰胺置换

[0806] 在25℃下使用Biacore T200仪器、GE Biacore人FAB捕捉试剂盒和CM5 S系列芯片测量人源化抗体变体的亲和力。将抗体在HBSP (10mM HEPES (pH7.4)、150mM NaCl、0.05% Tween 20) 中稀释至1μg/ml,且在10μl/min的流速下捕捉180秒。使用单循环动力学方法和30μl/min的流速收集在HBSP中以1.2、3.7、11、33和100nM注射的人Tau单体的动力学数据。注射各浓度的Tau单体持续3min的时段,且监测解离持续十分钟。在各循环之间,用依序两次10mM甘氨酸 (pH 2.1) 的一分钟注射使表面再生。使用BIAEvaluation软件将数据拟合1:1结合模型。各抗体均在实验内分析两次;表22中的数据展示为平均值±范围。

[0807] 表22:hu37D3-H9.v1变体对单体Tau的亲和力

	K _D (nM)	k _{on} (1/Ms)	K _{off} (1/s)
[0808] hu37D3.v1 hIgG1	2.3 ± 0.3	6 ± 0.5 × 10 ⁵	1 ± 0.1 × 10 ⁻³
hu37D3.v1 hIgG4	2.3 ± 0.3	6 ± 0.2 × 10 ⁵	1 ± 0.1 × 10 ⁻³
hu37D3.v39 hIgG4.YTE	1.9 ± 0.2	6 ± 0.6 × 10 ⁵	1 ± 0.02 × 10 ⁻³
hu37D3.v40 hIgG4.YTE	4.4 ± 0.5	8 ± 0.9 × 10 ⁵	3 ± 0.02 × 10 ⁻³
hu37D3.v41 hIgG4.YTE	5.4 ± 0.3	9 ± 1.2 × 10 ⁵	5 ± 0.3 × 10 ⁻³

[0809] 实施例12:hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P和hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE在食蟹猴中的药代动力学和药效学

[0810] 为了评估hu37D3.v28.A4 hIgG4.S228P和hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE抗体的体内药代动力学和药效学,在第一阶段中以50mg/kg的剂量向每组中五只有意识的食蟹猴(食蟹猴(Macaca fascicularis))施用单次IV快速注射。使用抗gD hIgG4作为对照,其也以50mg/kg的剂量使用。在给药后长达35天的各个时间点时,收集血浆和CSF样品以测定抗Tau抗体浓度。在最终样品收集之后,使动物恢复63-64天,随后起始第二阶段。在第二阶段中,将来自第一阶段的15只动物加另3只动物分成两组;向第一组(n=9)施用抗体hu37D3.v28.A4 hIgG4.S228P且向第二组(n=9)施用hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE抗体(二者均以50mg/kg)。在给药后第2天和第10天时采集每组4或5只动物的脑。

[0811] 食蟹猴血浆、CSF和脑匀浆(下文所描述)中的人IgG4抗体用ELISA如下测量:使用绵羊抗人IgG猴吸附抗体涂层,继而添加起始于1:100稀释度的血浆样品、起始于1:20稀释度的CSF样品或起始于1:10稀释度的脑匀浆样品,且结束于添加经猴吸附以用于检测的与

辣根过氧化酶缀合的山羊抗人IgG抗体。使用3,3',5,5'-四甲基联苯胺显色,且使用1M磷酸中和。在450/620nm处读取样品。该测定的标准曲线范围为0.156-20ng/mL,且检测限值对于血浆为0.02 μ g/mL,对于CSF为0.003 μ g/mL,且对于脑匀浆为0.002 μ g/mL。低于此浓度的结果报告为小于可报告值(LTR)。

[0812] 药代动力学分析的结果展示于图19A(血浆)和19B(CSF)和表23和24中。从该分析排除疑似为抗治疗性抗体阳性(ATA+)的动物。这些数据展示,在hu37D3.v28.A4 hIgG4.S228P的Fc区中引入YTE突变使抗体的周边和CSF清除率减缓约两倍。

[0813] 表23:单次IV快速给药后的平均(\pm SD)血浆清除率和C_{max}估算值

抗体	血浆清除率(mL/天 /kg)	C _{max} (μ g/mL)
抗 gD hIgG4	1.67 \pm 0.415	1950 \pm 174
[0814] hu37D3.v28.A4 hIgG4.S228P	2.09 \pm 0.229	1970 \pm 144
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE	1.12 \pm 0.233	1850 \pm 156

[0815] 表24:单次IV快速给药后的平均(\pm SD)CSF C_{max}估算值

抗体	C _{max} (μ g/mL)
抗 gD hIgG4	1.39 \pm 0.751
[0816] hu37D3.v28.A4 hIgG4.S228P	0.910 \pm 0.552
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE	2.51 \pm 1.93

[0817] 如下测定注射后第2天和第10天时的脑抗体浓度。对脑组织进行称重,且随后在含有cOmplete™、Mini、无EDTA蛋白酶抑制剂混合物片剂的含1%NP-40的磷酸盐缓冲盐水中均质化。随后在4°C下将经均质化的脑样品旋转1小时,随后以14,000rpm旋转20min。分离上清液以用于如上文所描述通过ELISA进行脑抗体测量。该实验的结果展示于图21A-D中。抗体hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE在脑中的浓度和抗体hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE的脑:血浆浓度比率倾向于高于抗体hu37D3.v28.A4 hIgG4.S228P。

[0818] 还测定了血浆中的药效学反应。使用电化学发光(ECL)免疫测定(Roche Professional Diagnostics(RPD),Penzberg,Germany)来测定K₂EDTA血浆中的总Tau浓度。对人CSF中总Tau的量化验证Elecsys®免疫测定,且因为人与食蟹猴Tau之间的相似性,将Elecsys®免疫测定视为对CSF和血浆中食蟹猴Tau的测量可接受的。与磷酸化状态无关,该测定捕捉和检测人和食蟹猴Tau的氨基酸159-224(存在于所有已知同种型中的区)。该测定的检测下限(LDL)为1.01pg/mL。该测定耐受15.0mg/mL hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE。

[0819] 药效学分析的结果展示于图20中。在排除疑似为ATA+的动物和另一只缺少基线值的动物之后,每组存在3只动物。出乎意料地,在给药第一天内,在用YTE变体处理的动物中,血浆Tau水平上升至比用非YTE变体处理更大的程度。此外,由于在早期时间点处,变体之间的PK类似,故该结果无法由药代动力学反应(图20)预测。在用YTE变体处理的动物中在整个取样持续时间内保持更稳健的反应。

[0820] 实施例13:hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE在食蟹猴脑中的药代动力学和药效学

[0821] 为了评估脑中的抗体药代动力学,以50mg/kg的剂量向每组中十二只有意识的食蟹猴(食蟹猴(*Macaca fascicularis*))施用hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE的单次IV快速注射。使用抗gD hIgG4作为对照,其也以50mg/kg的剂量使用。在给药后长达42天的各个时间点时,收集血浆样品以测定抗Tau抗体浓度。另外,在至多42天的各个时间点时,杀死2只猴,且测定脑和CSF抗体浓度

[0822] 基本上如实施例12中所描述测定抗体浓度。

[0823] 图22A-B展示以对数(A)和线性(B)标度绘制的在给药后各个时间点时食蟹猴脑中的抗体浓度。表25展示脑浓度参数。

[0824] 表25:单次IV快速给药后的平均(\pm SD)脑PK参数估算值

组	Cmax ($\mu\text{g/ml}$)	总 AUC (天* $\mu\text{g/ml}$)
[0825] 抗 gD hIgG4	0.175 \pm 0.02	4.26 \pm 0.35
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE	0.12. \pm 0.03	3.88 \pm 0.89

[0826] 与抗gD相比较,hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE抗体在最终时间点时展示脑浓度增加。

[0827] 还测定了脑各区(包括海马、小脑和额皮质)中的抗体浓度。图23A-C和表26至28展示该分析的结果。

[0828] 表26:单次IV快速给药后的平均海马PK参数估算值

组	Cmax ($\mu\text{g/ml}$)	总 AUC (天* $\mu\text{g/ml}$)
[0829] 抗 gD hIgG4	0.159	3.95
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE	0.087	2.87

[0830] 表27:单次IV快速给药后的平均小脑PK参数估算值

组	Cmax ($\mu\text{g/ml}$)	总 AUC (天* $\mu\text{g/ml}$)
[0831] 抗 gD hIgG4	0.196	4.30
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE	0.139	4.56

[0832] 表28:单次IV快速给药后的平均额皮质PK参数估算值

组	Cmax ($\mu\text{g/ml}$)	总 AUC (天* $\mu\text{g/ml}$)
[0833] 抗 gD hIgG4	0.17	4.65
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE	0.138	4.22

[0834] 该实验的结果展示在单次IV注射后将脑的各个区暴露于抗体hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE中。脑中的整体暴露在两组之间相当,然而,与血浆中的观测结果类似,与给予抗gD相比较,在最终时间点时,在给予抗体hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE的动物中,脑中的抗体浓度增加约两倍。参见图23。这些结果表明,在给予YTE抗体之后,在脑中保持更高谷(最终)浓度。

[0835] 还测定了随时间变化的CSF和血浆中的抗体浓度。图23D(CSF)和23E(血浆)和表29和30展示该分析的结果。

[0836] 表29:单次IV快速给药后的平均CSF PK参数估算值

组	Cmax ($\mu\text{g/ml}$)	总 AUC (天* $\mu\text{g/ml}$)
[0837] 抗 gD hIgG4	1.270	18.400
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE	3.980	21.100

[0838] 表30:单次IV快速给药后的平均血浆PK参数估算值

组	Cmax ($\mu\text{g/ml}$)	Tmax 天数	总 AUC (天* $\mu\text{g/ml}$)	最终 (第43天) $\mu\text{g/mL}$
[0839] 抗 gD hIgG4	0.175 \pm 0.02	2	4.26 \pm 0.35	36.3 \pm 14.1
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE	0.12 \pm 0.03	3	3.88 \pm 0.89	89.4 \pm 42.3

[0840] 再次,与血浆和脑药代动力学类似,与给予抗gD相比较,在最终时间点时,在给予抗体hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE的动物中,CSF和血浆中的抗体浓度增加约两倍。参见图23。

[0841] 使用从食蟹猴收集的血浆样品,评估在单次IV 50mg/kg给药后,抗体hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE和对照抗体的血浆药效学。使用实施例12中所论述的Elecsys®免疫测定对血浆Tau进行定量。

[0842] 药效学分析的结果展示于图24A-B中。图24A展示相对于基线标准化的平均总血浆Tau浓度。图24B展示相对于基线标准化的研究中个别猴的总血浆Tau浓度。与实施例12中观测到的结果类似,施用抗体hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE引起显著增加的血浆Tau水平。虽然不欲受任何特定理论束缚,但这些数据表明hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE结合于脑中的Tau,且因此Tau从脑清除至周边。这些结果与hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE在脑中的靶结合相符。

[0843] 尽管出于清楚理解的目的,已借助于说明和实施例相当详细地描述了前述本发明,但说明和实施例不应解释为限制本发明的范围。本文所引用的所有专利和科学文献的公开内容均以全文引用的方式明确并入。

[0844] 序列表

[0845]

SEQ ID NO	描述	序列
2	人Tau表位(2-24)	AEPRQEFEVMEHDHAGTYGLGDRK
4	食蟹猴 Tau 表位(2-24)	AEPRQEFVMEHDHAGTYGLGDRK
10	37D3-H9 重链可变区(VH)	EVQLVESGGD LAKPGGSLKL SCTASGLIFR SYGMSWVRQT PDKRLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNAKNTLY LQMSSLKSED TAMYYCANSY SGAMDYWGQG TSVTVSS
11	37D3-H9 轻链可变区(VL)	DDLLTQTPLS LPVSLGDPAS ISCRSSQSIV HSNGNTYFEW YLQKPGQSPK LLIYKVSNR SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YYCFQGS LVP WTFGGGTKLE IK
12	37D3-H9 HVR-H1	SYGMS
13	37D3-H9 HVR-H2	TINSGGTYTYY PDSVKG
14	37D3-H9 HVR-H3	SYSGAMDY
15	37D3-H9 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYFE
16	37D3-H9 HVR-L2	KVSNRFS
17	37D3-H9 HVR-L3	FQGS LVPWT
20	37D3-H9b 重链可变区(VH)	EVQLVESGGD LAKPGGSLKL SCTASGLIFR SYGMSWVRQT PDKRLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNAKNTLY LQMSSLKSED TAMYYCANSY SGAMDYWGQG TSVTVSS
21	37D3-H9b 轻链可变区(VL)	EDLLTQTPLS LPVSLGDPAS ISCRSSQSIV HSNGNTYFEW YLQKPGQSPK LLIYKVSNR SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YYCFQGS LVP WTFGGGTKLE IK
22	37D3-H9b HVR-H1	SYGMS
23	37D3-H9b HVR-H2	TINSGGTYTYY PDSVKG

[0846]

24	37D3-H9b HVR-H3	SYSGAMDY
25	37D3-H9b HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYFE
26	37D3-H9b HVR-L2	KVSNRFS
27	37D3-H9b HVR-L3	FQGSLVPWT
30	11E10-B8 重链可变区(VH)	EVQLVESGGD LVKPGGSLKL SCAASGFTFR SYGMSWVRQT PDKRLEWVAT ISGGGSYTY PDSVKGRFTI SRDNAKNTLY LQMSSLKSED TAMYYCAVSY DGAMDYWGQG TSVTVSS
31	11E10-B8 轻链可变区(VL)	DVLMQTPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPK LLIYKVS SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGL YYCFQGSHP WTFGGGTKLE IK
32	11E10-B8 HVR-H1	SYGMS
33	11E10-B8 HVR-H2	TISGGGSYTYYPDSVKG
34	11E10-B8 HVR-H3	SYDGAMDY
35	11E10-B8 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYLE
36	11E10-B8 HVR-L2	KVSNRFS
37	11E10-B8 HVR-L3	FQGSHPWT
40	54C1-H11 和 61E7-C4重链可变区(VH)	EVQLVESGGD LVKPGGSLKV SCVASGFTFR SYGMSWVRQT PDKRLDWVAT ISSGGNYTY PDSVKGRFTI SRDNAKNTLY LQMSSLKSED TAMYYCASSY SGAMDYWGQG TSVTVSS
41	54C1-H11 和 61E7-C4轻链可变区(VL)	DTVMTQSPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPK LLIYTVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YYCFQGSHP WTFGGGTKLE IK
42	54C1-H11 和 61E7-C4 HVR-H1	SYGMS
43	54C1-H11 和 61E7-C4 HVR-H2	TISSGGNYTYYPDSVKG
44	54C1-H11 和 61E7-C4 HVR-H3	SYSGAMDY
45	54C1-H11 和 61E7-C4 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYLE
46	54C1-H11 和 61E7-C4 HVR-L2	TVSNRFS
47	54C1-H11 和 61E7-C4 HVR-L3	FQGSHPWT
50	3A4-H4重链可变区(VH)	EVQLVESGGD LVKPGGSLKL SCAASGFTFS SYGMSWVRQT PDKRLEWVAT ISSGGTYTY PDSVKGRFTI SRDNAKNTLY LQMSSLKSED TAMYFCATSY DGAMDYWGQG TSVTVSS
51	3A4-H4轻链可变区(VL)	DVLMQTPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPK LLIYKVS SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YYCFQGTLP WTFGGGTKLE IK
52	3A4-H4 HVR-H1	SYGMS
53	3A4-H4 HVR-H2	TISSGGTYTYYPDSVKG
54	3A4-H4 HVR-H3	SYDGAMDY
55	3A4-H4 HVR-L1	RSSQNIVHSNGNTYLE
56	3A4-H4 HVR-L2	KVSNRFS
57	3A4-H4 HVR-L3	FQGTLPWT

[0847]

60	19H6-F7重链可变区(VH)	EVQLVESGGD LVKPGGSLKL SCAASGFTFS SYGMSWVRQT PDKRLEWVAT ISSGGTYTY PDSVKGRFTI SRDNAKNTLY LQMSSLKSED TAMYYCAPSY DGAMDYWGQG TSVTVSS
61	19H6-F7轻链可变区(VL)	DVLMTQTPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQSIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPK LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YYCFQGS LVP WTFGGGTKLE IK
62	19H6-F7 HVR-H1	SYGMS
63	19H6-F7 HVR-H2	TISSGGTYTYYPDSVKG
64	19H6-F7 HVR-H3	SYDGAMDY
65	19H6-F7 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYLE
66	19H6-F7 HVR-L2	KVSNRFS
67	19H6-F7 HVR-L3	FQGS LVPWT
70	94B2-C1重链可变区(VH)	EVQLQQSGPE LVKPGASMKI SCKASGYSLT GYTMNWVKQS HGKNLEWIGL ISPYNGVTSY NQKFKGKATL TVDKSNTAY MELLSLTFED SAVYYCARQG AYWGQGLVT VSA
71	94B2-C1轻链可变区(VL)	DVVMTQTPLT LSVTIGQPAS ISCKSSQSL DSDGKTYLNW LLQRPGQSPK RLIYLVSKLD SGVPDRFTGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YYCWQGT HFP WTFGGGTKLE IK
72	94B2-C1 HVR-H1	GYTMN
73	94B2-C1 HVR-H2	LISPYNGVTSYNQKFKG
74	94B2-C1 HVR-H3	QGAY
75	94B2-C1 HVR-L1	KSSQSLLDSDGKTYLN
76	94B2-C1 HVR-L2	LVSKLDS
77	94B2-C1 HVR-L3	WQGT HFPWT
80	125B11-H3重链可变区(VH)	EVKLEESGGG LVQPGGSMKL SCVASRFIFS NYWMNWVRQS PEKGLEWVAQ IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDDSKSS VYLQMNNLRA EDTGIIYCTG GTTYWGQGT LTVSS
81	125B11-H3轻链可变区(VL)	DIVMTQSQKF LSTSVGDRVN ITCKASQNVG TAVAWYQQKP GQSPGLLIYS ASIRYTGVPD RFTGNGSGTD FTLTISDMQS EDLADYFCQQ FRTPYTFGG GTKLEIK
82	125B11-H3 HVR-H1	NYWMN
83	125B11-H3 HVR-H2	QIRLKSDNYA THYAESVKG
84	125B11-H3 HVR-H3	GTTY
85	125B11-H3 HVR-L1	KASQNVGTAVA
86	125B11-H3 HVR-L2	SASIRYT
87	125B11-H3 HVR-L3	QQFRTPYT
90	113F5-F7重链可变区(VH)	EVKLEESGGG LVQPGGSMRL SCVASEFTFS NYWMNWIRQS PEKGLEWVAQ IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRASNFS VYLQMNNLRA EDTGIIYCTG GTSYWGQGT LTVSS
91	113F5-F7轻链可变区(VL)	DIVMTQSQKI MSTSVGDRVS ITCKASQNVG TAVAWYQGRP GHSPKLLIYS ASRRFSGVPD RFTGSGSGTD FTLTIINVQS EDLADYFCQQ FSTYPYTFGV GTKLEIK
92	113F5-F7 HVR-H1	NYWMN
93	113F5-F7 HVR-H2	QIRLKSDNYATHYAESVKG
94	113F5-F7 HVR-H3	GTSY

[0848]

95	113F5-F7 HVR-L1	KASQNVGTAVA
96	113F5-F7 HVR-L2	SASRRFS
97	113F5-F7 HVR-L3	QQFSTYPYT
100	26C1-B11 重链可变区(VH)	EVHLQQSGAE LVRSGASVKL SCTASGFNIK DYMYWVKQR PEQGLEWIGW IDPENGDT EY FPKFQ GKATM TADTSSKTAY LQLSSLT SED TAVYYCNAWR ARATNSALDY WGQGT SVTVS S
101	26C1-B11 轻链可变区(VL)	DVVMQTPLT LSVTIGQPAS ISCKSSQSL L DSDGKTYLNW LLRRPGQSPK RLIYLV SKLD SGVPDRFTGS GSGDFTLKI SRVE AEDLGV YYCWQGTHFP WTFGGGTKLE IK
102	26C1-B11 HVR-H1	DYMY
103	26C1-B11 HVR-H2	WIDPENGDT EYFPKFQ
104	26C1-B11 HVR-H3	WRARATNSAL DY
105	26C1-B11 HVR-L1	KSSQSLLDSD GKTYLN
106	26C1-B11 HVR-L2	LVSKLDS
107	26C1-B11 HVR-L3	WQGTHFPWT
110	26C1-C8重链可变区(VH)	EVHLQQSGAE LVRSGASVKL SCTASGFNIK DYMYWVKQR PEQGLEWIGW IDPENGDT EY FPKFQ GKATM TADTSSKTAY LQLSSLT SED TAVYYCNAWR ARATNSALDY WGQGT SVTVS S
111	26C1-C8轻链可变区(VL)	DVVMQTPLT LSVTIGQPAS ISCKSSQSL L DSDGKTYLNW LLRRPGQSPK RLIYLV SKLD SGVPDRFTGS GSGDFTLKI SRVE AEDLGV YYCWQGTHFP WTFGGGTKLE IK
112	26C1-C8 HVR-H1	DYMY
113	26C1-C8 HVR-H2	WIDPENGDT EYFPKFQ
114	26C1-C8 HVR-H3	WRARATNSAL DY
115	26C1-C8 HVR-L1	KSSQSLLDSD GKTYLN
116	26C1-C8 HVR-L2	LVSKLDS
117	26C1-C8 HVR-L3	WQGTHFPWT
120	30G1-B2重链可变区(VH)	QVQLQQSGAE LVRPGASVTL SCKASGYTFT DYEMYWVKQT PVHGLEWIGA IDPETGDT AY NQKFKGKATL TADKSSNTAY MELRSLT SED SAVYYCIRQY GNWFPYWGQG TLVTV SA
121	30G1-B2轻链可变区(VL)	DVVMQTPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQSLV HANGNTYLHW FLQKPLSPK LLIYKVS NRF SGVPDRFSGG GSGDFTLKI TRLE AEDLGV YFCSQSTHVP FTFGSGTKLE IK
122	30G1-B2 HVR-H1	DYEMY
123	30G1-B2 HVR-H2	AIDPETGDTAYNQKFKG

[0849]

124	30G1-B2 HVR-H3	QYGNWFPY
125	30G1-B2 HVR-L1	RSSQSLVHANGNTYLH
126	30G1-B2 HVR-L2	KVSNRFS
127	30G1-B2 HVR-L3	SQSTHVPFT
130	66F5-A1重链可变区(VH)	QVQLQQSGAE LVRPGASVTL SCKASGYTFI DYEMNWKQT PVHGLEWIGA IDPENGGTAY NQKFKGKAIV TADKSSSTAY MELRSLTSED SAVYYCSGPH FDYWGQGTTL TVSS
131	66F5-A1轻链可变区(VL)	DIVMTQSPSS LAMSVGQKVT MSCSKSSQSL NSSTQKNYLA WYQQKPGQSP KLLVYFASTR ESGVPDRFIG SGSGTDFTLT ISSVQAEDLA DYFCQQHYST PYTFGGGTKL EIK
132	66F5-A1 HVR-H1	DYEMN
133	66F5-A1 HVR-H2	AIDPENGGA YNQKFKG
134	66F5-A1 HVR-H3	PHFDY
135	66F5-A1 HVR-L1	KSSQSLNNS TQKNYLA
136	66F5-A1 HVR-L2	FASTRES
137	66F5-A1 HVR-L3	QQHYSTPYT
140	123E9-A1重链可变区(VH)	EVQLQQSGPE LVKPGASVKM SCKASGYTFT DYMKWVKQS HGKSLEWIGD IDPNNGGTSY NQKFKGKATL TVDKSSSTAY MQLNSLTSED SAVYYCARSA GFGDSFDFWG LGTLVTVSA
141	123E9-A1轻链可变区(VL)	DVLMQTPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPK LLIYKVSNR SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGF YYCFQGSHPV PTFGGGKLE IK
142	123E9-A1 HVR-H1	DYMK
143	123E9-A1 HVR-H2	DIDPNNGGTSYNQKFKG
144	123E9-A1 HVR-H3	SAGFGDSFSF
145	123E9-A1 HVR-L1	RSSQIVHSNGNTYLE
146	123E9-A1 HVR-L2	KVSNRFS
147	123E9-A1 HVR-L3	FQGSHPPT
150	15C6-A7重链可变区(VH)	EVQLQQSGPE LVKPGASVMM TCKASGYTFT DYMKWVKQS NGKSLEWIGD LDPYTGANY NQKFKGKATL TVDKSSSTAY MHLNSLTSED SAVYYCARSR GYGDSFAYWG QGTLVTVSA
151	15C6-A7轻链可变区(VL)	DVLMQTPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPK LLIYKVSNR SGVPDKFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YFCFQGSHPV PTFGGGKLE IK
152	15C6-A7 HVR-H1	DYMK

[0850]

153	15C6-A7 HVR-H2	DLDAPYTGAN YNQKFKG
154	15C6-A7 HVR-H3	SRGYGDSFAY
155	15C6-A7 HVR-L1	RSSQNIVHSN GNTYLE
156	15C6-A7 HVR-L2	KVSNRFS
157	15C6-A7 HVR-L3	FQGSHVPPT
160	19F8-B1 重链可变区 (VH)	EVQLQQSGPE LVKPGASVKM SCKASGYTFT DYMKWVKQS HGKSLEWIGD LNPNGGTL NPKNGGII YNQKFKGQATL TVDKSSSTAY MQFNLSLTS ED SAVYYCARSA GYGDSFAYWG QGTLVTVSA
161	19F8-B1 轻链可变区 (VL)	DVLMTQTPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQNIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPK LLIYKVS NRFGVDPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGI YFCFQGSHPV PTFGGGKLE IK
162	19F8-B1 HVR-H1	DYMK
163	19F8-B1 HVR-H2	DLNPNGGTL YNQKFKG
164	19F8-B1 HVR-H3	SAGYGDSFAY
165	19F8-B1 HVR-L1	RSSQNIVHSN GNTYLE
166	19F8-B1 HVR-L2	KVSNRFS
167	19F8-B1 HVR-L3	FQGSHVPPT
170	24A11-D5 重链可变区 (VH)	EVQLQQSGPE LVKPGASVKM SCKASGYTFT DYMKWVKQS HGKSLEWIGD LNPNGGII Y NPKNGGII YNQKFKGQATL TVDKSSSTAY MQLNSLTS ED SAVFYCARSG GYGDSFAYWG QGTLVTVSA
171	24A11-D5 轻链可变区 (VL)	DVLMTQTPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQNIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPK LLIYKVS NRFGVDPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGI YFCFQGSHPV PTFGGGKLE IK
172	24A11-D5 HVR-H1	DYMK
173	24A11-D5 HVR-H2	DLNPNGGII YNQKFKG
174	24A11-D5 HVR-H3	SGGYGDSFAY
175	24A11-D5 HVR-L1	RSSQNIVHSN GNTYLE
176	24A11-D5 HVR-L2	KVSNRFS
177	24A11-D5 HVR-L3	FQGSHVPPT
180	126F11-G11 重链可变区 (VH)	EVQLQQSGAE LVRPGASVKL SCTASGFNIK DDYMHVKQR PEQGLEWIGW IDPENGDT EY ASKFQKATI TTDTSNTAY LQLSSLT SED TAVYYCLDFA YGYWGQGTTL TVSS
181	126F11-G11 轻链可变区 (VL)	DVLMTQTPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQ SIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPK LLIYKVS NRFGVDPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGI YFCFQGSHPV PAFGGGKLE IK
182	126F11-G11 HVR-H1	DDYMH
183	126F11-G11 HVR-H2	WIDPENGDT EY ASKFQ
184	126F11-G11	FAYGY

[0851]

	HVR-H3	
185	126F11-G11 HVR-L1	RSSQSIVHSN GNTYLE
186	126F11-G11 HVR-L2	KVSNRFS
187	126F11-G11 HVR-L3	FQGSHVPPA
190	89F4-A1重链可变区 (VH)	EVQLVESGGG LVQPKGSLKL SCAASGFTFN TYAMNWVRQA PGKGLEWVAR IRKSNNYAA YFADSVKDRF TISRDDSQTM LYLQMNNLKS EDTAMYYCVS GGNYPFAYW GQGTLVTVSA
191	89F4-A1轻链可变区 (VL)	NIMMTQSPSS LAVSAGEKVT MSCSSQSVF YSSEQRNYLA WYQKPGQSP KLLISWASTR ESGVPDRFTG GSGTDFTLT ISSVQGEDLA VYYCHQYLSS FTFGSGTKLE IK
192	89F4-A1 HVR-H1	TYAMN
193	89F4-A1 HVR-H2	RIRKSNNYA AYFADSVKD
194	89F4-A1 HVR-H3	GGNYVPFAY
195	89F4-A1 HVR-L1	KSSQSVFYSS EQRNYLA
196	89F4-A1 HVR-L2	WASTRES
197	89F4-A1 HVR-L3	HQYLSSFT
200	93A8-D2重链可变 区(VH)	EVQLQQSGPV LVKPGASVKM SCKASGYTFT DYYVNWVKQS HGKGLEWIGL INPNNGRTSY NQNFNDKATL TVDKSSSTAF MDLNSLTSED SAVYYCTREG GTGYWQGTT LSVSS
201	93A8-D2轻链可变 区(VL)	DVVMQTPLT LSVTIGQPAS ISCKSSQSL DSDGKTYLNW LLQRPQSPR RLIYLVSKLD SGVPDRFTGS GSGTDFTLKI SRVAAEDLGV YYCWQGTHFP RTFGGGTKLE IK
202	93A8-D2 HVR-H1	DYYVN
203	93A8-D2 HVR-H2	LINPNNGRTSYNQNFND
204	93A8-D2 HVR-H3	EGGTGY
205	93A8-D2 HVR-L1	KSSQSLDSDGKTYLN
206	93A8-D2 HVR-L2	LVSKLDS
207	93A8-D2 HVR-L3	WQGTHFPRT
210	14F5-D9重链可变区 (VH)	EVKLVESGGG LVQPGGSLRL SCATSGFTFS DFYMEWVRQS PGKRLEWIAA SKNKANDYTT EYNASVKDRF FVSRDTSQSI LYLQMNALRA EDTAIYYCAR DALGTVFAYW GQGTLVTVSA
211	14F5-D9轻链可变区 (VL)	DVVMQTPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQSLV HSNGNTYLHW YLQKPGQSPK LLIYKVFNR SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YFCSQSTLVP LTFGAGTKLE LK
212	14F5-D9 HVR-H1	DFYME
213	14F5-D9 HVR-H2	ASKNKANDYT TEYNASVKD
214	14F5-D9 HVR-H3	DALGTVFAY
215	14F5-D9 HVR-L1	RSSQSLVHSN GNTYLH
216	14F5-D9 HVR-L2	KVFNRF
217	14F5-D9 HVR-L3	SQSTLVPLT
220	73H6-B8重链可变区 (VH)	QVQLKESGPG LVAPSQSLSI TCTISGFSLT SYGVHWVRQP PGKGLEWLVV IWSDGSTTYN SALKSRLSIS KDNSKSQVFL KMNSLQDDT AMYYCARQGG FITTAYYAMD YWGQTSVT SS

[0852]

221	73H6-B8轻链可变区(VL)	DIVMSQSPSS LAVSAGEKVT MSCSSQSLL NSRTRKNYLA WYQQKPGQSP KLLIYWASTR ESGVPDRFTG SGSGTDFTLT ISSVQAEDLA VYYCKQSYNL YTFGGGKLE IK
222	73H6-B8 HVR-H1	SYGVH
223	73H6-B8 HVR-H2	VIWSDGSTTY NSALKS
224	73H6-B8 HVR-H3	QGGFITTAYY AMDY
225	73H6-B8 HVR-L1	KSSQSLLNSR TRKNYLA
226	73H6-B8 HVR-L2	WASTRES
227	73H6-B8 HVR-L3	KQSYNLYT
230	22G7-C9重链可变区(VH)	QIQLVQSGPE LKKPGETVVKI SCKASGYTFT DCSIHWVKQA PGEGLKWMGW INTETGEPSY ADDFKGRFAF SLETSASTAF LQINNLKSED TASYFCGTAY YRYDGALDYW GQGTSVTVSS
231	22G7-C9轻链可变区(VL)	DIVLTQSPAS LAVSLGQRAT ISCRASQSVS TSSYSYMHWF QQKPGQPPKL LIKYASNLES GVPARFSGSG SGTDFTLNIH PVEEEDTATY YCSHWELPW TFGGGKLEI K
232	22G7-C9 HVR-H1	DCSIH
233	22G7-C9 HVR-H2	WINTETGEPS YADDFKG
234	22G7-C9 HVR-H3	AYRYDGALD Y
235	22G7-C9 HVR-L1	RASQSVSTSS YSYMH
236	22G7-C9 HVR-L2	YASNLES
237	22G7-C9 HVR-L3	QHSWELPWT
240	7A11-C12重链可变区(VH)	QIQLVQSGPD LKKPGETVVKI SCKASGYTFT NYGMNWVKQA PGKGLKWMGW INTNTGEPTY AEEFKGRFAF SLETSASTAY LQIDNLKNE TATYFCARGT VSPYWGQGT LTVSA
241	7A11-C12轻链可变区(VL)	DVVMSTPLS LPVSLGDHAS ISCRSSQNLV HSDGNTYLHW YLQKPGQSPK LLIYKVSNR SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YFCSQSTHVI FTFGSGKLE IK
242	7A11-C12 HVR-H1	NYGMN
243	7A11-C12 HVR-H2	WINTNTGEPT YAEFKG
244	7A11-C12 HVR-H3	GTVSPY
245	7A11-C12 HVR-L1	RSSQNLVHSD GNTYLH
246	7A11-C12 HVR-L2	KVSNRFS
247	7A11-C12 HVR-L3	SQSTHVIFT
250	12A10-E8重链可变区(VH)	QIQLVQSGPE LKKPGETVVKI SCKASGYTFT NYGMNWVKQA PGKGLKWMGW INMYTGEPTY GDDFKGRFVF SLETSVSTVY LQINNLKED TATFFCARGG RPDYWGQGS VTVSS
251	12A10-E8轻链可变区(VL)	DVLMTQTPS LPVSLGDQAS ISCRSSQIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPK LLIYKVFNR SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI NRVEAEDLGV YYCLQGSHP YTFGGGKLE IK
252	12A10-E8 HVR-H1	NYGMN
253	12A10-E8 HVR-H2	WINMYTGEPT YGDDFKG
254	12A10-E8 HVR-H3	GGRPDY
255	12A10-E8 HVR-L1	RSSQSIVHSN GNTYLE
256	12A10-E8 HVR-L2	KVFNRF
257	12A10-E8 HVR-L3	LQGSHPYT
260	55E7-F11重链可变区(VH)	EVKLEESGGG LVQPGGSMKL SCVASGFTFS NYWMNWVRQS PEKGLEWVAQ IRLKSDNYAT

[0853]

	区(VH)	HYAESVKGRF TISRDDSKSS VYLQMNLR EDTGIYYCAG YFYGGYFDVW GTGTTVTVSS
261	55E7-F11 轻链可变区(VL)	ELVLTQSPPT MAASPGKKIT ITCASASSIS SNYLHWYQQK PGFSPKLLIY RTSNLAGVP ARFSGSGSGT SYSLTIGTME AEDVATYYCQ QGSSLPFTFG SGTKEIK
262	55E7-F11 HVR-H1	NYWMN
263	55E7-F11 HVR-H2	QIRLSDNYA THYAESVKG
264	55E7-F11 HVR-H3	YFYGGYFDV
265	55E7-F11 HVR-L1	SASSISSNY LH
266	55E7-F11 HVR-L2	RTSNLAS
267	55E7-F11 HVR-L3	QQGSSLPFT
270	52F6-F11 重链可变区(VH)	QVQLQQSGTE LAKPGASVKL SCKASGYTFT HYWMHWIKQR PGQGLEWIGY IYPTNDYTKY NQNFRDKATL TADESSNSAY MQLNSLTIED SAVYYCARAG NRVFDFWGQG TTLTVSS
271	52F6-F11 轻链可变区(VL)	QAVVTQESAL TTSPGETVTL TCRSSTGAVT TSNFANWVQE KPDHLFTGLI GGTNNRAPGV PARFSGSLIG DKAALTITGA QTEDEAIYFC ALWYSNLWVF GGGTKLTVL
272	52F6-F11 HVR-H1	HYWMH
273	52F6-F11 HVR-H2	YIYPTNDYTK YNQNFRD
274	52F6-F11 HVR-H3	AGNRVDFD
275	52F6-F11 HVR-L1	RSSTGAVTTS NFAN
276	52F6-F11 HVR-L2	GTNNRAP
277	52F6-F11 HVR-L3	ALWYSNLWV
280	Hu37D3-H9.v1 重链可变区(VH)	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLTVSS
281	Hu37D3-H9.v1 轻链可变区(VL)	EDQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRSSQIV HSNGNTYFEW YQQKPGKSPK LLIYKVSNR SGVPSRFSGS GSGTDFTLTI SSLQPEDFAT YYCFQGS LVP WTFGQGTKVE IK
282	Hu37D3-H9.v1 HVR-H1	SYGMS
283	Hu37D3-H9.v1 HVR-H2	TINSGGTYTYPDSVKG
284	Hu37D3-H9.v1 HVR-H3	SYSGAMDY
285	Hu37D3-H9.v1 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYFE
286	Hu37D3-H9.v1 HVR-L2	KVSNRFS
287	Hu37D3-H9.v1 HVR-L3	FQGSLVPWT
288	Hu37D3-H9.v1 IgG1 重链	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVTVPS SSLGTQTYIC NVNHKPSNTK VDKKEPKSC DKHTHTCPPCP APELLGSPV

[0854]

		FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSPGK
289	Hu37D3-H9.v1 IgG1 轻链	EDQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRSSQSIV HSNGNTYFEW YQQKPGKSPK LLIYKVSNRF SGVPSRFSGS GSGTDFTLTI SSLQPEDFAT YYCFQGSLVP WTFGQGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE VTHQGLSSPV TKSFNRGEC
290	Hu37D3-H9.v5 重链 可变区(VH)	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSS
291	Hu37D3-H9.v5 轻链 可变区(VL)	EDVLTQTPLS LPVTPGQPAS ISCRSSQSIV HSNGNTYFEW YLQKPGQSPQ LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCFQGSLVP WTFGQGTKVE IK
292	Hu37D3-H9.v5 HVR-H1	SYGMS
293	Hu37D3-H9.v5 HVR-H2	TINSGGTYTYPDSVKG
294	Hu37D3-H9.v5 HVR-H3	SYSGAMDY
295	Hu37D3-H9.v5 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYFE
296	Hu37D3-H9.v5 HVR-L2	KVSNRFS
297	Hu37D3-H9.v5 HVR-L3	FQGSLVPWT
300	Hu94B2.v105重链可 变区(VH)	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSLT GYTMNWVRQA PGQGLEWIGL ISPYNGVTSY NQKFKGRATL TVDKSTSTAY LELSSLRSED TAVYYCARQG AYWGQGTTLVT VSS
301	Hu94B2.v105轻链可 变区(VL)	DIVMTQTPLS LPVTPGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTYLNW LLQKPGQSPQ RLIYLVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCWQGTTHFP WTFGQGTKVE IK
302	Hu94B2.v105 HVR-H1	GYTMN
303	Hu94B2.v105 HVR-H2	LISPYNGVTSYNQKFKG
304	Hu94B2.v105 HVR-H3	QGAY
305	Hu94B2.v105 HVR-L1	KSSQSLLDSDGKTYLN
306	Hu94B2.v105 HVR-L2	LVSKLDS
307	Hu94B2.v105 HVR-L3	WQGTTHFPWT

[0855]

310	hu125B11.v17 重链 可变区(VH)	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASRFIFS NYWMNWVRQA PGKGLEWVAQ IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDDSKNT LYLQMNSLRA EDTAVYYCTG GTTYWGQGT L VTVSS
311	hu125B11.v17 轻链 可变区(VH)	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNVG TAVAWYQQKPK GKSPKLLIYS ASIRYTGVP RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYFCQQ FRTPYPTFGQ GTKVEIK
312	hu125B11.v17 HVR-H1	NYWMN
313	hu125B11.v17 HVR-H2	QIRLKSDNYATHYAESVKG
314	hu125B11.v17 HVR-H3	GTTY
315	hu125B11.v17 HVR-L1	KASQNVGTAVA
316	hu125B11.v17 HVR-L2	SASIRYT
317	hu125B11.v17 HVR-L3	QQFRTPYPT
320	hu125B11.v26 重链 可变区(VH)	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASRFIFS NYWMNWVRQA PGKGLEWVAQ IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDN SKNT LYLQMNSLRA EDTAVYYCTG GTTYWGQGT L VTVSS
321	hu125B11.v26 轻链 可变区(VL)	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNVG TAVAWYQQKPK GKAPKLLIYS ASIRYTGVP RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYFCQQ FRTPYPTFGQ GTKVEIK
322	hu125B11.v26 HVR-H1	NYWMN
323	hu125B11.v26 HVR-H2	QIRLKSDNYATHYAESVKG
324	hu125B11.v26 HVR-H3	GTTY
325	hu125B11.v26 HVR-L1	KASQNVGTAVA
326	hu125B11.v26 HVR-L2	SASIRYT
327	hu125B11.v26 HVR-L3	QQFRTPYPT
330	hu125B11.v28 重链 可变区(VH)	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASRFIFS NYWMNWVRQA PGKGLEWVAQ IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDN SKNT LYLQMNSLRA EDTAVYYCTG GTTYWGQGT L VTVSS
331	hu125B11.v28 轻链 可变区(VH)	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNVG TAVAWYQQKPK GKAPKLLIYS ASIRYTGVP RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYFCQQ FRTPYPTFGQ GTKVEIK
332	hu125B11.v28 HVR-H1	NYWMN
333	hu125B11.v28 HVR-H2	QIRLKSDNYATHYAESVKG
334	hu125B11.v28	GTTY

[0856]

	HVR-H3	
335	hu125B11.v28 HVR-L1	KASQNVGTAVA
336	hu125B11.v28 HVR-L2	SASIRYT
337	hu125B11.v28 HVR-L3	QQFRTPYPT
340	Hu37D3-H9.v28.A4 重链可变区(VH)	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSS
341	Hu37D3-H9.v28.A4 轻链可变区(VL)	DDVLTQTPLS LPVTPGQPAS ISCRSSQSIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPQ LLIYKVSNR SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCFQGS LVP WIFGQGTKVE IK
342	Hu37D3-H9.v28.A4 HVR-H1	SYGMS
343	Hu37D3-H9.v28.A4 HVR-H2	TINSGGTYTYPDSVKG
344	Hu37D3-H9.v28.A4 HVR-H3	SYSGAMDY
345	Hu37D3-H9.v28.A4 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYLE
346	Hu37D3-H9.v28.A4 HVR-L2	KVSNRFS
347	Hu37D3-H9.v28.A4 HVR-L3	FQGSLVPWT
348	Hu37D3-H9.v28.A4 IgG4-S228P.YTE 重 链	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP CSRSTSESTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVTVPS SSLGTKTYTC NVDHKPSNTK VDKRVESKYG PPCPPCAPE FLGGPSVFLF PPKPKDTLYI TREPEVTCVV VDVSQEDPEV QFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQFNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKGLPSSIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SQEEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDS DGS FFLYSRLTVD KSRWQEGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SLGK
602	Hu37D3-H9.v28.A4 IgG4-S228P.YTE des-K重链	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP CSRSTSESTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVTVPS SSLGTKTYTC NVDHKPSNTK VDKRVESKYG PPCPPCAPE FLGGPSVFLF PPKPKDTLYI TREPEVTCVV VDVSQEDPEV QFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQFNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKGLPSSIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SQEEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDS DGS FFLYSRLTVD KSRWQEGNVF

[0857]

		SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SLG
349	Hu37D3-H9.v28.A4 IgG4-S228P.YTE 轻 链	DDVLTQTPLS LPVTPGQPAS ISCRSSQSIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPQ LLIYKVSNR SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCFQGS LVP WTFGQGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYBREAK VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE VTHQGLSSPV TKSFNRGEC
442	hu125B11-H3.LC1	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNVG TAVAWYQQKP GKSPKLLIYS ASIRYTGVP RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYFCQQ FRTPYPTFGQ GTKVEIK
443	hu125B11-H3.LC2	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNVG TAVAWYQQKP GKAPKLLIYS ASIRYTGVP RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYFCQQ FRTPYPTFGQ GTKVEIK
444	hu125B11-H3.LC3	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNVG TAVAWYQQKP GKSPKLLIYS ASIRYTGVP RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYFCQQ FRTPYPTFGQ GTKVEIK
445	hu125B11-H3.LC4	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNVG TAVAWYQQKP GKAPKLLIYS ASIRYTGVP RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYFCQQ FRTPYPTFGQ GTKVEIK
446	hu125B11-H3.HC1	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASRFIFS NYWMNWVRQA PGKGLEWVAQ IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDDSKNT VYLQMNSLRA EDTAVYYCTG GTTYWGQGLT VTVSS
447	hu125B11-H3.HC2	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASRFIFS NYWMNWVRQA PGKGLEWVAQ IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDNKNT VYLQMNSLRA EDTAVYYCTG GTTYWGQGLT VTVSS
448	hu125B11-H3.HC3	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASRFIFS NYWMNWVRQA PGKGLEWVAQ IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDDSKNT VYLQMNSLRA EDTAVYYCTG GTTYWGQGLT VTVSS
449	hu125B11-H3.HC4	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASRFIFS NYWMNWVRQA PGKGLEWVAQ IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDNKNT VYLQMNSLRA EDTAVYYCTG GTTYWGQGLT VTVSS
450	hu125B11-H3.HC5	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASRFIFS NYWMNWVRQA PGKGLEWVAQ IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDDSKNT VYLQMNSLRA EDTAVYYCTG GTTYWGQGLT VTVSS
451	hu125B11-H3.HC6	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASRFIFS NYFMNWVRQA PGKGLEWVAQ IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDDSKNT VYLQMNSLRA EDTAVYYCTG GTTYWGQGLT VTVSS
452	Hu94B2.HC1	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSLT GYTMNWVRQA PGQGLEWIGL ISPYNGVTSY NQKFKGRATL TVDKSTSTAY LELSSLRSED TAVYYCARQG AYWGQGLT VTVSS
453	Hu94B2.HC2	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSLT GYTMNWVRQA PGQGLEWIGL ISPYNGVTSY NQKFKGRVTL TVDKSTSTAY LELSSLRSED TAVYYCARQG AYWGQGLT VTVSS
454	Hu94B2.HC3	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSLT GYTMNWVRQA PGQGLEWIGL ISPYNGVTSY

[0858]

		NQKFKGRATI TVDKSTSTAY LELSSLRSED TAVYYCARQG AYWGQGLVT VSS
455	Hu94B2.HC4	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSLT GYTMNWVRQA PGQGLEWIGL ISPYNGVTSY NQKFKGRATL TRDKSTSTAY LELSSLRSED TAVYYCARQG AYWGQGLVT VSS
456	Hu94B2.HC5	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSLT GYTMNWVRQA PGQGLEWIGL ISPYNGVTSY NQKFKGRATL TVDTSTSTAY LELSSLRSED TAVYYCARQG AYWGQGLVT VSS
457	Hu94B2.HC6	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSLT GYTMNWVRQA PGQGLEWIGL ISPYNGVTSY NQKFKGRVTI TVDKSTSTAY LELSSLRSED TAVYYCARQG AYWGQGLVT VSS
458	Hu94B2.HC7	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSLT GYTMNWVRQA PGQGLEWIGL ISPYNGVTSY NQKFKGRVTI TRDKSTSTAY LELSSLRSED TAVYYCARQG AYWGQGLVT VSS
459	Hu94B2.HC8	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSLT GYTMNWVRQA PGQGLEWIGL ISPYNGVTSY NQKFKGRVTI TVDTSTSTAY LELSSLRSED TAVYYCARQG AYWGQGLVT VSS
460	Hu94B2.LC9	DVVMQTPLS LPVTPGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTYLNW LLQKPGQSPQ RLIYLVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCWQGTTHFP WTFGQGTKVE IK
461	Hu94B2.LC10	DVVMQTPLS LPVTPGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTYLNW LLQKPGQSPQ LLIYLVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCWQGTTHFP WTFGQGTKVE IK
462	Hu94B2.LC11	DVVMQTPLS LPVTPGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTYLNW YLQKPGQSPQ RLIYLVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCWQGTTHFP WTFGQGTKVE IK
463	Hu94B2.LC12	DVVMQTPLS LPVTPGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTYLNW YLQKPGQSPQ LLIYLVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCWQGTTHFP WTFGQGTKVE IK
464	Hu94B2.LC13	DIVMTQTPLS LPVTPGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTYLNW LLQKPGQSPQ RLIYLVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCWQGTTHFP WTFGQGTKVE IK
465	Hu94B2.LC14	DIVMTQTPLS LPVTPGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTYLNW LLQKPGQSPQ LLIYLVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCWQGTTHFP WTFGQGTKVE IK
466	Hu94B2.LC15	DIVMTQTPLS LPVTPGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTYLNW YLQKPGQSPQ RLIYLVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCWQGTTHFP WTFGQGTKVE IK
467	Hu94B2.LC16	DIVMTQTPLS LPVTPGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTYLNW YLQKPGQSPQ LLIYLVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCWQGTTHFP WTFGQGTKVE IK
468	Hu37D3-H9.v5.1 HVR-L1	RSSQSIVHSNANTYFE
469	Hu37D3-H9.v5.2 HVR-L1	RSSQSIVHSSGNTYFE
470	Hu37D3-H9.v5.3	RSSQSIVHSDGNTYFE

[0859]

	HVR-L1	
471	Hu37D3-H9.v5.4 HVR-L1	RSSQSIVHSQGNTYFE
472	Hu37D3-H9.v5.5 HVR-L1	RSSQSIVHSEGNTYFE
473	Hu37D3-H9.v5.6 HVR-L1	RSSQSIVHSAGNTYFE
474	Hu37D3-H9.v5.7 HVR-L1	RSSQSIVHSNGDTYFE
475	Hu37D3-H9.v5.8 HVR-L1	RSSQSIVHSNGQTYFE
476	Hu37D3-H9.v5.9 HVR-L1	RSSQSIVHSNGETYFE
477	Hu37D3-H9.v5.10 HVR-L1	RSSQSIVHSNGATYFE
478	Hu37D3-H9.v5.11 HVR-L1	RSSQSIVHSNGSTYFE
479	Hu37D3.v28.HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYFE
480	Hu37D3.v28.A2 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYFE
481	Hu37D3.v28.A4 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYLE
482	Hu37D3.v28.A6 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYLE
483	Hu37D3.v28.A8 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYFE
484	Hu37D3.v28.A10 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYFE
485	Hu37D3.v28.A12 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYLE
486	Hu37D3.v28.A14 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYLE
487	Hu37D3.v28.A16 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYFE
488	Hu37D3.v28.A18 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYFE
489	Hu37D3.v28.A20 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYLE
490	Hu37D3.v28.A22 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYLE
491	Hu37D3.v28.A24 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYFE
492	Hu37D3.v28.A26 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYFE
493	Hu37D3.v28.A28 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYLE
494	Hu37D3.v28.A30 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYLE
495	Hu37D3.v28.B1 HVR-L1	RSSQSIVHSIGNTFFE
496	Hu37D3.v28.B2 HVR-L1	RSSQSIVHSMGNTFFE
497	Hu37D3.v28.B3 HVR-L1	RSSQSIVHSQGNTWFE
498	Hu37D3.v28.B4 HVR-L1	RSSQSIVHSQGNTHFE

[0860]

499	Hu37D3.v28.B6 HVR-L1	RSSQSIVHSDGNTRFE
500	Hu37D3.v28.B7 HVR-L1	RSSQSIVHSDGNTKFE
501	Hu37D3.v28.B8 HVR-L1	RSSQSIVHSEGNTRFE
502	Hu37D3.v28.C1 HVR-L1	RSSQSIVHSNNNTYFE
503	Hu37D3.v28.C2 HVR-L1	RSSQSIVHSNDNTYFE
504	Hu37D3.v28.D1 HVR-L1	RSSQSIVHANGNTYFE
505	Hu37D3.v28.E1 HVR-L1	RSSQSIVNSNGNTYFE
506	Hu37D3.v28.E2 HVR-L1	RSSQSIVQSNQNTYFE
507	Hu37D3.v28.E3 HVR-L1	RSSQSIVSDGNNTYFE
508	Hu37D3.v28.F1 HVR-L1	RSSQSIVHSNTNTYFE
509	Hu37D3.v28.F2 HVR-L1	RSSQSIVHTNGNTYFE
510	Hu37D3.v28.F3 HVR-L1	RSSQSIVHTNANTYFE
511	Hu37D3.v28.51 HVR-L1	RSSQSIVHSHGNTYFE
512	Hu37D3.v28.52 HVR-L1	RSSQSIVHSKGNTYFE
513	Hu37D3.v28.53 HVR-L1	RSSQSIVHSRGNTYFE
514	Hu37D3.v28.54 HVR-L1	RSSQSIVHSLGNTYFE
515	Hu37D3.v28.55 HVR-L1	RSSQSIVHSNQNTYFE
516	Hu37D3.v28.56 HVR-L1	RSSQSIVHSNYNTYFE
517	Hu37D3.v28.57 HVR-L1	RSSQSIVHSNFNTYFE
518	Hu37D3.v29.1 HVR-L1	RSSQSIVHSNGDNTYFE
519	Hu37D3.v29.2 HVR-L1	RSSQSIVHSNGQTYFE
520	Hu37D3.v29.3 HVR-L1	RSSQSIVHSNGETYFE
521	Hu37D3.v29.4 HVR-L1	RSSQSIVHSNGATYFE
522	Hu37D3.v29.5 HVR-L1	RSSQSIVHSNGHTYFE
523	Hu37D3.v29.6 HVR-L1	RSSQSIVHSNGKTYFE
524	Hu37D3.v29.7 HVR-L1	RSSQSIVHSNGLTYFE
525	Hu37D3.v29.8 HVR-L1	RSSQSIVHSNADTYFE
526	Hu37D3.v29.9 HVR-L1	RSSQSIVHSNAQTYFE
527	Hu37D3.v29.10 HVR-L1	RSSQSIVHSNAETYFE
528	Hu37D3.v29.11 HVR-L1	RSSQSIVHSNAATYFE
529	Hu37D3.v29.12 HVR-L1	RSSQSIVHSNAHTYFE
530	Hu37D3.v29.13 HVR-L1	RSSQSIVHSNAKTYFE

[0861]

531	Hu37D3.v29.14 HVR-L1	RSSQSIVHSNALTYFE
532	Hu37D3-H9.v30.1 HVR-L1	RSSQSIVHSGGNTYFE
533	Hu37D3-H9.v30.2 HVR-L1	RSSQSIVHSTGNTYFE
534	Hu37D3-H9.v30.3 HVR-L1	RSSQSIVHSVGNTYFE
535	Hu37D3-H9.v30.4 HVR-L1	RSSQSIVHSLGNTYFE
536	Hu37D3-H9.v30.5 HVR-L1	RSSQSIVHSIGNTYFE
537	Hu37D3-H9.v30.6 HVR-L1	RSSQSIVHSPGNTYFE
538	Hu37D3-H9.v30.7 HVR-L1	RSSQSIVHSFGNTYFE
539	Hu37D3-H9.v30.8 HVR-L1	RSSQSIVHSYGNTYFE
540	Hu37D3-H9.v30.9 HVR-L1	RSSQSIVHSHGNTYFE
541	Hu37D3-H9.v30.10 HVR-L1	RSSQSIVHSKGNTYFE
542	Hu37D3-H9.v30.11 HVR-L1	RSSQSIVHSRGNTYFE
543	Hu37D3-H9.v31.1 HVR-L1	RSSQSIVHSNAGTYFE
544	Hu37D3-H9.v31.2 HVR-L1	RSSQSIVHSNAVTYFE
545	Hu37D3-H9.v31.3 HVR-L1	RSSQSIVHSNAITYFE
546	Hu37D3-H9.v31.4 HVR-L1	RSSQSIVHSNAPTYFE
547	Hu37D3-H9.v31.5 HVR-L1	RSSQSIVHSNAFTYFE
548	Hu37D3-H9.v31.6 HVR-L1	RSSQSIVHSNAYTYFE
549	Hu37D3-H9.v31.7 HVR-L1	RSSQSIVHSNARTYFE
550	Hu37D3-H9.v31.8 HVR-L1	RSSQSIVHSNANVYFE
551	Hu37D3-H9.v31.9 HVR-L1	RSSQSIVHSNANIYFE
552	Hu37D3-H9.v31.10 HVR-L1	RSSQSIVHSNANPYFE
553	Hu37D3-H9.v31.11 HVR-L1	RSSQSIVHSNANFYFE
554	Hu37D3-H9.v31.12 HVR-L1	RSSQSIVHSNANYYFE
555	Hu37D3-H9.v31.13 HVR-L1	RSSQSIVHSNANNYFE
556	Hu37D3-H9.v31.14 HVR-L1	RSSQSIVHSNANRYFE
557	人Tau 7-24肽	EFEVMEDHAGTYGLGDRK
558	人Tau 7-20肽	EFEVMEDHAGTYGL
560	Hu37D3.v39重链可变 区(VH)	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTTY

[0862]

		PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSS
561	Hu37D3.v39 轻链可变区(VL)	EDQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRSSQSIV HSNGNTYLEW YQKPKGKSPK LLIYKVSNR SGVPSRFSGS GSGTDFTLTI SSLQPEDFAT YYCFQGS LVP WTFGQGTKVE IK
562	Hu37D3.v39 HVR-H1	SYGMS
563	Hu37D3.v39 HVR-H2	TINSGGTYTYYPDSVKG
564	Hu37D3.v39 HVR-H3	SYSGAMDY
565	Hu37D3.v39 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYLE
566	Hu37D3.v39 HVR-L2	KVSNRFS
567	Hu37D3.v39 HVR-L3	FQGSLVPWT
568	Hu37D3.v39 IgG4-S228P.YTE重链	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP CSRSTSESTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVTVPS SSLGKTYTC NVDHKPSNTK VDKRVESKYG PPCPPCAPE FLGGPSVFLF PPKPKDTLYI TREPEVTCVV VDVSQEDPEV QFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQFNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKGLPSSIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SQEEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSRLTVD KSRWQEGNVF SCSVMHEALH NHYTQKLSLSL SLGK
569	Hu37D3.v39 IgG4-S228P.YTE轻链	EDQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRSSQSIV HSNGNTYLEW YQKPKGKSPK LLIYKVSNR SGVPSRFSGS GSGTDFTLTI SSLQPEDFAT YYCFQGS LVP WTFGQGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE VTHQGLSSPV TKSFNRGEC
570	Hu37D3.v40 重链可变区(VH)	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSS
571	Hu37D3.v40 轻链可变区(VL)	EDQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRSSQSIV HSNTNTYFEW YQKPKGKSPK LLIYKVSNR SGVPSRFSGS GSGTDFTLTI SSLQPEDFAT YYCFQGS LVP WTFGQGTKVE IK
572	Hu37D3.v40 HVR-H1	SYGMS
573	Hu37D3.v40 HVR-H2	TINSGGTYTYYPDSVKG
574	Hu37D3.v40 HVR-H3	SYSGAMDY
575	Hu37D3.v40 HVR-L1	RSSQSIVHSNTNTYFE
576	Hu37D3.v40 HVR-L2	KVSNRFS
577	Hu37D3.v40 HVR-L3	FQGSLVPWT
578	Hu37D3.v40 IgG4-S228P.YTE重链	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP CSRSTSESTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVTVPS SSLGKTYTC NVDHKPSNTK VDKRVESKYG PPCPPCAPE FLGGPSVFLF

[0863]

		PPKPKDTLYI TREPEVTCVV VDVSQEDPEV QFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQFNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKGLPSSIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SQEEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSRLTVD KSRWQEGNVF SCSVMHEALH NHYTQKLSL SLGK
579	Hu37D3.v40 IgG4-S228P.YTE轻链	EDQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRSSQIV HSNTNTYFEW YQKPGKSPK LLIYKVSNRV SGVPSRFSGS GSGTDFTLTI SSLQPEDFAT YYCFQGS LVP WTFGQGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE VTHQGLSSPV TKSFNRGEC
580	Hu37D3.v41 重链可变区(VH)	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSS
581	Hu37D3.v41 轻链可变区(VL)	EDQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRSSQIV HSNGQTYFEW YQKPGKSPK LLIYKVSNRV SGVPSRFSGS GSGTDFTLTI SSLQPEDFAT YYCFQGS LVP WTFGQGTKVE IK
582	Hu37D3.v41 HVR-H1	SYGMS
583	Hu37D3.v41 HVR-H2	TINSGGTYTYPDSVKG
584	Hu37D3.v41 HVR-H3	SYSGAMDY
585	Hu37D3.v41 HVR-L1	RSSQSIVHSNGQTYFE
586	Hu37D3.v41 HVR-L2	KVSNRFS
587	Hu37D3.v41 HVR-L3	FQGS LVPWT
588	Hu37D3.v41 IgG4-S228P.YTE重链	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP CSRSTSESTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVTVPS SSLGKTYTC NVDHKPSNTK VDKRVESKYG PPCPPCAPE FLGGPSVFLF PPKPKDTLYI TREPEVTCVV VDVSQEDPEV QFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQFNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKGLPSSIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SQEEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSRLTVD KSRWQEGNVF SCSVMHEALH NHYTQKLSL SLGK
589	Hu37D3.v41 IgG4-S228P.YTE轻链	EDQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRSSQIV HSNGQTYFEW YQKPGKSPK LLIYKVSNRV SGVPSRFSGS GSGTDFTLTI SSLQPEDFAT YYCFQGS LVP WTFGQGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE VTHQGLSSPV TKSFNRGEC
590	Hu37D3-H9.v1 IgG4-S228P重链	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP CSRSTSESTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY

[0864]

		SLSSVVTVPSS SSLGTKTYTC NVDHKPSNTK VDKRVESKYG PPCPPCAPE FLGGPSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV VDVSQEDPEV QFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQFNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKGLPSSIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SQEEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSRLTVD KSRWQEGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SLGK
591	Hu37D3-H9.v1 IgG4轻链	EDQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRSSQSIV HSNGNTYFEW YQQKPGKSPK LLIYKVSNR SGVPSRFSGS GSGTDFTLTI SSLQPEDFAT YYCFQGSLVP WTFGQGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE VTHQGLSSPV TKSFNRGEC
592	MAPT(10-24)	VMEDHAGTYGLGDRK
593	MAPT(2-24)	AEPRQEFVEMEDHAGTYGLGDRK
594	MAPT(2-34)	AEPRQEFVEMEDHAGTYGLGDRKDQGGYTMHQ D
595	MAPT(10-44)	VMEDHAGTYGLGDRKDQGGYTMHQDQEGDTD AGLK
596	MAPT(2-24)Y18A	AEPRQEFVEMEDHAGTAGLGDRK
597	MAPT(2-24)L20A	AEPRQEFVEMEDHAGTYGAGDRK
598	hu113F5-F7.LC1	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNVG TAVAWYQQKP GKSPKLLIYS ASRRFSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYFCQQ FSTYPYTFGQ GTKVEIK
599	hu113F5-F7.LC2	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNVG TAVAWYQQKP GKAPKLLIYS ASRRFSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYFCQQ FSTYPYTFGQ GTKVEIK
600	hu113F5-F7.LC3	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNVG TAVAWYQQKP GKSPKLLIYS ASRRFSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYFCQQ FSTYPYTFGQ GTKVEIK
601	hu113F5-F7.LC4	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNVG TAVAWYQQKP GKAPKLLIYS ASRRFSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYFCQQ FSTYPYTFGQ GTKVEIK

[0001] 序列表
 [0002] <110> AC IMMUNE SA
 [0003] GENENTECH, INC.
 [0004] ADOLFSSON, Oskar
 [0005] AYALON, Gai
 [0006] HOTZEL, Isidro
 [0007] DICARA, Danielle
 [0008] <120> 抗TAU抗体及使用方法
 [0009] <130> 01147-0006-00PCT
 [0010] <140> PCT/US16/35409
 [0011] <141> 2016-06-02
 [0012] <150> US 62/171,693
 [0013] <151> 2015-06-05
 [0014] <160> 602
 [0015] <170> PatentIn版本3.5
 [0016] <210> 1
 [0017] <211> 456
 [0018] <212> PRT
 [0019] <213> 智人
 [0020] <220>
 [0021] <221> misc_feature
 [0022] <223> 人Tau序列
 [0023] <400> 1
 [0024] Met His His His His His His Gly Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Ser
 [0025] 1 5 10 15
 [0026] Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly Thr
 [0027] 20 25 30
 [0028] Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr Met His Gln
 [0029] 35 40 45
 [0030] Asp Gln Glu Gly Asp Thr Asp Ala Gly Leu Lys Glu Ser Pro Leu Gln
 [0031] 50 55 60
 [0032] Thr Pro Thr Glu Asp Gly Ser Glu Glu Pro Gly Ser Glu Thr Ser Asp
 [0033] 65 70 75 80
 [0034] Ala Lys Ser Thr Pro Thr Ala Glu Asp Val Thr Ala Pro Leu Val Asp
 [0035] 85 90 95
 [0036] Glu Gly Ala Pro Gly Lys Gln Ala Ala Ala Gln Pro His Thr Glu Ile
 [0037] 100 105 110
 [0038] Pro Glu Gly Thr Thr Ala Glu Glu Ala Gly Ile Gly Asp Thr Pro Ser

[0039]	115	120	125
[0040]	Leu Glu Asp Glu Ala Ala Gly His Val Thr Gln Ala Arg Met Val Ser		
[0041]	130	135	140
[0042]	Lys Ser Lys Asp Gly Thr Gly Ser Asp Asp Lys Lys Ala Lys Gly Ala		
[0043]	145	150	155
[0044]	Asp Gly Lys Thr Lys Ile Ala Thr Pro Arg Gly Ala Ala Pro Pro Gly		
[0045]	165	170	175
[0046]	Gln Lys Gly Gln Ala Asn Ala Thr Arg Ile Pro Ala Lys Thr Pro Pro		
[0047]	180	185	190
[0048]	Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser Ser Gly Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp		
[0049]	195	200	205
[0050]	Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg		
[0051]	210	215	220
[0052]	Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro Pro Thr Arg Glu Pro Lys Lys		
[0053]	225	230	235
[0054]	Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro Ser Ser Ala Lys Ser		
[0055]	245	250	255
[0056]	Arg Leu Gln Thr Ala Pro Val Pro Met Pro Asp Leu Lys Asn Val Lys		
[0057]	260	265	270
[0058]	Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys His Gln Pro Gly Gly Gly		
[0059]	275	280	285
[0060]	Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn Val Gln Ser		
[0061]	290	295	300
[0062]	Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys His Val Pro Gly Gly Gly Ser		
[0063]	305	310	315
[0064]	Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys		
[0065]	325	330	335
[0066]	Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His Lys Pro Gly Gly Gly Gln Val		
[0067]	340	345	350
[0068]	Glu Val Lys Ser Glu Lys Leu Asp Phe Lys Asp Arg Val Gln Ser Lys		
[0069]	355	360	365
[0070]	Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro Gly Gly Gly Asn Lys		
[0071]	370	375	380
[0072]	Lys Ile Glu Thr His Lys Leu Thr Phe Arg Glu Asn Ala Lys Ala Lys		
[0073]	385	390	395
[0074]	Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val Val Ser Gly		
[0075]	405	410	415
[0076]	Asp Thr Ser Pro Arg His Leu Ser Asn Val Ser Ser Thr Gly Ser Ile		
[0077]	420	425	430

[0078] Asp Met Val Asp Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu Ala Asp Glu Val Ser
 [0079] 435 440 445
 [0080] Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu
 [0081] 450 455
 [0082] <210> 2
 [0083] <211> 23
 [0084] <212> PRT
 [0085] <213> 智人
 [0086] <220>
 [0087] <221> misc_feature
 [0088] <223> 人Tau表位(2-24)
 [0089] <400> 2
 [0090] Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly Thr
 [0091] 1 5 10 15
 [0092] Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys
 [0093] 20
 [0094] <210> 3
 [0095] <211> 456
 [0096] <212> PRT
 [0097] <213> 食蟹猴
 [0098] <220>
 [0099] <221> misc_feature
 [0100] <223> 食蟹猴Tau序列
 [0101] <400> 3
 [0102] Met His His His His His His Gly Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Ser
 [0103] 1 5 10 15
 [0104] Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Asp Val Met Glu Asp His Ala Gly Thr
 [0105] 20 25 30
 [0106] Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp Gln Glu Gly Tyr Thr Met Leu Gln
 [0107] 35 40 45
 [0108] Asp Gln Glu Gly Asp Thr Asp Ala Gly Leu Lys Glu Ser Pro Leu Gln
 [0109] 50 55 60
 [0110] Thr Pro Ala Glu Asp Gly Ser Glu Glu Leu Gly Ser Glu Thr Ser Asp
 [0111] 65 70 75 80
 [0112] Ala Lys Ser Thr Pro Thr Ala Glu Asp Val Thr Ala Pro Leu Val Asp
 [0113] 85 90 95
 [0114] Glu Arg Ala Pro Gly Glu Gln Ala Ala Ala Gln Pro His Met Glu Ile
 [0115] 100 105 110
 [0116] Pro Glu Gly Thr Thr Ala Glu Glu Ala Gly Ile Gly Asp Thr Pro Ser

[0117]	115	120	125
[0118]	Leu Glu Asp Glu Ala Ala Gly His Val Thr Gln Ala Arg Met Val Ser		
[0119]	130	135	140
[0120]	Lys Ser Lys Asp Gly Thr Gly Ser Asp Asp Lys Lys Ala Lys Gly Ala		
[0121]	145	150	155
[0122]	Asp Gly Lys Thr Lys Ile Ala Thr Pro Arg Gly Ala Ala Pro Pro Gly		
[0123]	165	170	175
[0124]	Gln Lys Gly Gln Ala Asn Ala Thr Arg Ile Pro Ala Lys Thr Pro Pro		
[0125]	180	185	190
[0126]	Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser Ser Gly Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp		
[0127]	195	200	205
[0128]	Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg		
[0129]	210	215	220
[0130]	Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro Pro Ala Arg Glu Pro Lys Lys		
[0131]	225	230	235
[0132]	Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro Ser Ser Ala Lys Ser		
[0133]	245	250	255
[0134]	Arg Leu Gln Thr Ala Pro Val Pro Met Pro Asp Leu Lys Asn Val Lys		
[0135]	260	265	270
[0136]	Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys His Gln Pro Gly Gly Gly		
[0137]	275	280	285
[0138]	Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn Val Gln Ser		
[0139]	290	295	300
[0140]	Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys His Val Pro Gly Gly Gly Ser		
[0141]	305	310	315
[0142]	Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys		
[0143]	325	330	335
[0144]	Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His Lys Pro Gly Gly Gly Gln Val		
[0145]	340	345	350
[0146]	Glu Val Lys Ser Glu Lys Leu Asp Phe Lys Asp Arg Val Gln Ser Lys		
[0147]	355	360	365
[0148]	Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro Gly Gly Gly Asn Lys		
[0149]	370	375	380
[0150]	Lys Ile Glu Thr His Lys Leu Thr Phe Arg Glu Asn Ala Lys Ala Lys		
[0151]	385	390	395
[0152]	Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val Val Ser Gly		
[0153]	405	410	415
[0154]	Asp Thr Ser Pro Arg His Leu Ser Asn Val Ser Ser Thr Gly Ser Ile		
[0155]	420	425	430

[0156] Asp Met Val Asp Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu Ala Asp Glu Val Ser
 [0157] 435 440 445
 [0158] Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu
 [0159] 450 455
 [0160] <210> 4
 [0161] <211> 23
 [0162] <212> PRT
 [0163] <213> 食蟹猴
 [0164] <220>
 [0165] <221> misc_feature
 [0166] <223> 食蟹猴Tau表位 (2-24)
 [0167] <400> 4
 [0168] Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Asp Val Met Glu Asp His Ala Gly Thr
 [0169] 1 5 10 15
 [0170] Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys
 [0171] 20
 [0172] <210> 5
 [0173] <400> 5
 [0174] 000
 [0175] <210> 6
 [0176] <400> 6
 [0177] 000
 [0178] <210> 7
 [0179] <400> 7
 [0180] 000
 [0181] <210> 8
 [0182] <400> 8
 [0183] 000
 [0184] <210> 9
 [0185] <400> 9
 [0186] 000
 [0187] <210> 10
 [0188] <211> 117
 [0189] <212> PRT
 [0190] <213> 人工序列
 [0191] <220>
 [0192] <223> 合成:37D3-H9重链可变区 (VH)
 [0193] <400> 10
 [0194] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Ala Lys Pro Gly Gly

[0195]	1	5	10	15
[0196]	Ser Leu Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Leu Ile Phe Arg Ser Tyr			
[0197]	20	25	30	
[0198]	Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Lys Arg Leu Glu Trp Val			
[0199]	35	40	45	
[0200]	Ala Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val			
[0201]	50	55	60	
[0202]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr			
[0203]	65	70	75	80
[0204]	Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys			
[0205]	85	90	95	
[0206]	Ala Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser			
[0207]	100	105	110	
[0208]	Val Thr Val Ser Ser			
[0209]	115			
[0210]	<210> 11			
[0211]	<211> 112			
[0212]	<212> PRT			
[0213]	<213> 人工序列			
[0214]	<220>			
[0215]	<223> 合成:37D3-H9轻链可变区 (VL)			
[0216]	<400> 11			
[0217]	Asp Asp Leu Leu Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly			
[0218]	1	5	10	15
[0219]	Asp Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser			
[0220]	20	25	30	
[0221]	Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser			
[0222]	35	40	45	
[0223]	Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro			
[0224]	50	55	60	
[0225]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile			
[0226]	65	70	75	80
[0227]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly			
[0228]	85	90	95	
[0229]	Ser Leu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
[0230]	100	105	110	
[0231]	<210> 12			
[0232]	<211> 5			
[0233]	<212> PRT			

- [0234] <213> 人工序列
- [0235] <220>
- [0236] <223> 合成:37D3-H9 HVR-H1
- [0237] <400> 12
- [0238] Ser Tyr Gly Met Ser
- [0239] 1 5
- [0240] <210> 13
- [0241] <211> 17
- [0242] <212> PRT
- [0243] <213> 人工序列
- [0244] <220>
- [0245] <223> 合成:37D3-H9 HVR-H2
- [0246] <400> 13
- [0247] Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
- [0248] 1 5 10 15
- [0249] Gly
- [0250] <210> 14
- [0251] <211> 8
- [0252] <212> PRT
- [0253] <213> 人工序列
- [0254] <220>
- [0255] <223> 合成:37D3-H9 HVR-H3
- [0256] <400> 14
- [0257] Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr
- [0258] 1 5
- [0259] <210> 15
- [0260] <211> 16
- [0261] <212> PRT
- [0262] <213> 人工序列
- [0263] <220>
- [0264] <223> 合成:37D3-H9 HVR-L1
- [0265] <400> 15
- [0266] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
- [0267] 1 5 10 15
- [0268] <210> 16
- [0269] <211> 7
- [0270] <212> PRT
- [0271] <213> 人工序列
- [0272] <220>

[0273] <223> 合成:37D3-H9 HVR-L2
 [0274] <400> 16
 [0275] Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
 [0276] 1 5
 [0277] <210> 17
 [0278] <211> 9
 [0279] <212> PRT
 [0280] <213> 人工序列
 [0281] <220>
 [0282] <223> 合成:37D3-H9 HVR-L3
 [0283] <400> 17
 [0284] Phe Gln Gly Ser Leu Val Pro Trp Thr
 [0285] 1 5
 [0286] <210> 18
 [0287] <400> 18
 [0288] 000
 [0289] <210> 19
 [0290] <400> 19
 [0291] 000
 [0292] <210> 20
 [0293] <211> 117
 [0294] <212> PRT
 [0295] <213> 人工序列
 [0296] <220>
 [0297] <223> 合成:37D3-H9b重链可变区 (VH)
 [0298] <400> 20
 [0299] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Ala Lys Pro Gly Gly
 [0300] 1 5 10 15
 [0301] Ser Leu Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Leu Ile Phe Arg Ser Tyr
 [0302] 20 25 30
 [0303] Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Lys Arg Leu Glu Trp Val
 [0304] 35 40 45
 [0305] Ala Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 [0306] 50 55 60
 [0307] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
 [0308] 65 70 75 80
 [0309] Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 [0310] 85 90 95
 [0311] Ala Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser

[0312]	100	105	110
[0313]	Val Thr Val Ser Ser		
[0314]	115		
[0315]	<210> 21		
[0316]	<211> 112		
[0317]	<212> PRT		
[0318]	<213> 人工序列		
[0319]	<220>		
[0320]	<223> 合成:37D3-H9b轻链可变区 (VL)		
[0321]	<400> 21		
[0322]	Glu Asp Leu Leu Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly		
[0323]	1 5 10 15		
[0324]	Asp Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser		
[0325]	20 25 30		
[0326]	Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser		
[0327]	35 40 45		
[0328]	Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro		
[0329]	50 55 60		
[0330]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile		
[0331]	65 70 75 80		
[0332]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly		
[0333]	85 90 95		
[0334]	Ser Leu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
[0335]	100 105 110		
[0336]	<210> 22		
[0337]	<211> 5		
[0338]	<212> PRT		
[0339]	<213> 人工序列		
[0340]	<220>		
[0341]	<223> 合成:37D3-H9b HVR-H1		
[0342]	<400> 22		
[0343]	Ser Tyr Gly Met Ser		
[0344]	1 5		
[0345]	<210> 23		
[0346]	<211> 17		
[0347]	<212> PRT		
[0348]	<213> 人工序列		
[0349]	<220>		
[0350]	<223> 合成:37D3-H9b HVR-H2		

- [0351] <400> 23
 [0352] Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
 [0353] 1 5 10 15
 [0354] Gly
 [0355] <210> 24
 [0356] <211> 8
 [0357] <212> PRT
 [0358] <213> 人工序列
 [0359] <220>
 [0360] <223> 合成:37D3-H9b HVR-H3
 [0361] <400> 24
 [0362] Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr
 [0363] 1 5
 [0364] <210> 25
 [0365] <211> 16
 [0366] <212> PRT
 [0367] <213> 人工序列
 [0368] <220>
 [0369] <223> 合成:37D3-H9b HVR-L1
 [0370] <400> 25
 [0371] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
 [0372] 1 5 10 15
 [0373] <210> 26
 [0374] <211> 7
 [0375] <212> PRT
 [0376] <213> 人工序列
 [0377] <220>
 [0378] <223> 合成:37D3-H9b HVR-L2
 [0379] <400> 26
 [0380] Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
 [0381] 1 5
 [0382] <210> 27
 [0383] <211> 9
 [0384] <212> PRT
 [0385] <213> 人工序列
 [0386] <220>
 [0387] <223> 合成:37D3-H9b HVR-L3
 [0388] <400> 27
 [0389] Phe Gln Gly Ser Leu Val Pro Trp Thr

[0390] 1 5
 [0391] <210> 28
 [0392] <400> 28
 [0393] 000
 [0394] <210> 29
 [0395] <400> 29
 [0396] 000
 [0397] <210> 30
 [0398] <211> 117
 [0399] <212> PRT
 [0400] <213> 人工序列
 [0401] <220>
 [0402] <223> 合成:11E10-B8重链可变区 (VH)
 [0403] <400> 30
 [0404] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly
 [0405] 1 5 10 15
 [0406] Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr
 [0407] 20 25 30
 [0408] Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Lys Arg Leu Glu Trp Val
 [0409] 35 40 45
 [0410] Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 [0411] 50 55 60
 [0412] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
 [0413] 65 70 75 80
 [0414] Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 [0415] 85 90 95
 [0416] Ala Val Ser Tyr Asp Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
 [0417] 100 105 110
 [0418] Val Thr Val Ser Ser
 [0419] 115
 [0420] <210> 31
 [0421] <211> 112
 [0422] <212> PRT
 [0423] <213> 人工序列
 [0424] <220>
 [0425] <223> 合成:11E10-B8轻链可变区 (VL)
 [0426] <400> 31
 [0427] Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
 [0428] 1 5 10 15

[0429] Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
 [0430] 20 25 30
 [0431] Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 [0432] 35 40 45
 [0433] Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 [0434] 50 55 60
 [0435] Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 [0436] 65 70 75 80
 [0437] Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Leu Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
 [0438] 85 90 95
 [0439] Ser His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 [0440] 100 105 110
 [0441] <210> 32
 [0442] <211> 5
 [0443] <212> PRT
 [0444] <213> 人工序列
 [0445] <220>
 [0446] <223> 合成:11E10-B8 HVR-H1
 [0447] <400> 32
 [0448] Ser Tyr Gly Met Ser
 [0449] 1 5
 [0450] <210> 33
 [0451] <211> 17
 [0452] <212> PRT
 [0453] <213> 人工序列
 [0454] <220>
 [0455] <223> 合成:11E10-B8 HVR-H2
 [0456] <400> 33
 [0457] Thr Ile Ser Gly Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
 [0458] 1 5 10 15
 [0459] Gly
 [0460] <210> 34
 [0461] <211> 8
 [0462] <212> PRT
 [0463] <213> 人工序列
 [0464] <220>
 [0465] <223> 合成:11E10-B8 HVR-H3
 [0466] <400> 34
 [0467] Ser Tyr Asp Gly Ala Met Asp Tyr

[0468] 1 5
[0469] <210> 35
[0470] <211> 16
[0471] <212> PRT
[0472] <213> 人工序列
[0473] <220>
[0474] <223> 合成:11E10-B8 HVR-L1
[0475] <400> 35
[0476] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
[0477] 1 5 10 15
[0478] <210> 36
[0479] <211> 7
[0480] <212> PRT
[0481] <213> 人工序列
[0482] <220>
[0483] <223> 合成:11E10-B8 HVR-L2
[0484] <400> 36
[0485] Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
[0486] 1 5
[0487] <210> 37
[0488] <211> 9
[0489] <212> PRT
[0490] <213> 人工序列
[0491] <220>
[0492] <223> 合成:11E10-B8 HVR-L3
[0493] <400> 37
[0494] Phe Gln Gly Ser His Val Pro Trp Thr
[0495] 1 5
[0496] <210> 38
[0497] <400> 38
[0498] 000
[0499] <210> 39
[0500] <400> 39
[0501] 000
[0502] <210> 40
[0503] <211> 117
[0504] <212> PRT
[0505] <213> 人工序列
[0506] <220>

[0507]	<223> 合成:54C1-H11和61E7-C4重链可变区 (VH)															
[0508]	<400> 40															
[0509]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Asp	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Gly
[0510]	1				5					10					15	
[0511]	Ser	Leu	Lys	Val	Ser	Cys	Val	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Arg	Ser	Tyr
[0512]					20					25					30	
[0513]	Gly	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Thr	Pro	Asp	Lys	Arg	Leu	Asp	Trp	Val
[0514]					35					40					45	
[0515]	Ala	Thr	Ile	Ser	Ser	Gly	Gly	Asn	Tyr	Thr	Tyr	Tyr	Pro	Asp	Ser	Val
[0516]					50					55					60	
[0517]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
[0518]	65					70					75					80
[0519]	Leu	Gln	Met	Ser	Ser	Leu	Lys	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys
[0520]					85					90					95	
[0521]	Ala	Ser	Ser	Tyr	Ser	Gly	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser
[0522]					100					105					110	
[0523]	Val	Thr	Val	Ser	Ser											
[0524]					115											
[0525]	<210> 41															
[0526]	<211> 112															
[0527]	<212> PRT															
[0528]	<213> 人工序列															
[0529]	<220>															
[0530]	<223> 合成:54C1-H11和61E7-C4轻链可变区 (VL)															
[0531]	<400> 41															
[0532]	Asp	Thr	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Ser	Leu	Gly
[0533]	1				5					10					15	
[0534]	Asp	Gln	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Ile	Val	His	Ser
[0535]					20					25					30	
[0536]	Asn	Gly	Asn	Thr	Tyr	Leu	Glu	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser
[0537]					35					40					45	
[0538]	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Thr	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro
[0539]					50					55					60	
[0540]	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
[0541]	65					70					75					80
[0542]	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Leu	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Phe	Gln	Gly
[0543]					85					90					95	
[0544]	Ser	His	Val	Pro	Trp	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
[0545]					100					105					110	

- [0546] <210> 42
- [0547] <211> 5
- [0548] <212> PRT
- [0549] <213> 人工序列
- [0550] <220>
- [0551] <223> 合成:54C1-H11和61E7-C4 HVR-H1
- [0552] <400> 42
- [0553] Ser Tyr Gly Met Ser
- [0554] 1 5
- [0555] <210> 43
- [0556] <211> 17
- [0557] <212> PRT
- [0558] <213> 人工序列
- [0559] <220>
- [0560] <223> 合成:54C1-H11和61E7-C4 HVR-H2
- [0561] <400> 43
- [0562] Thr Ile Ser Ser Gly Gly Asn Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
- [0563] 1 5 10 15
- [0564] Gly
- [0565] <210> 44
- [0566] <211> 8
- [0567] <212> PRT
- [0568] <213> 人工序列
- [0569] <220>
- [0570] <223> 合成:54C1-H11和61E7-C4 HVR-H3
- [0571] <400> 44
- [0572] Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr
- [0573] 1 5
- [0574] <210> 45
- [0575] <211> 16
- [0576] <212> PRT
- [0577] <213> 人工序列
- [0578] <220>
- [0579] <223> 合成:54C1-H11和61E7-C4 HVR-L1
- [0580] <400> 45
- [0581] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
- [0582] 1 5 10 15
- [0583] <210> 46
- [0584] <211> 7

[0585] <212> PRT
 [0586] <213> 人工序列
 [0587] <220>
 [0588] <223> 合成:54C1-H11和61E7-C4 HVR-L2
 [0589] <400> 46
 [0590] Thr Val Ser Asn Arg Phe Ser
 [0591] 1 5
 [0592] <210> 47
 [0593] <211> 9
 [0594] <212> PRT
 [0595] <213> 人工序列
 [0596] <220>
 [0597] <223> 合成:54C1-H11和61E7-C4 HVR-L3
 [0598] <400> 47
 [0599] Phe Gln Gly Ser His Val Pro Trp Thr
 [0600] 1 5
 [0601] <210> 48
 [0602] <400> 48
 [0603] 000
 [0604] <210> 49
 [0605] <400> 49
 [0606] 000
 [0607] <210> 50
 [0608] <211> 117
 [0609] <212> PRT
 [0610] <213> 人工序列
 [0611] <220>
 [0612] <223> 合成:3A4-H4重链可变区 (VH)
 [0613] <400> 50
 [0614] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly
 [0615] 1 5 10 15
 [0616] Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 [0617] 20 25 30
 [0618] Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Lys Arg Leu Glu Trp Val
 [0619] 35 40 45
 [0620] Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 [0621] 50 55 60
 [0622] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
 [0623] 65 70 75 80

[0624]	Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys
[0625]	85 90 95
[0626]	Ala Thr Ser Tyr Asp Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
[0627]	100 105 110
[0628]	Val Thr Val Ser Ser
[0629]	115
[0630]	<210> 51
[0631]	<211> 112
[0632]	<212> PRT
[0633]	<213> 人工序列
[0634]	<220>
[0635]	<223> 合成:3A4-H4轻链可变区 (VL)
[0636]	<400> 51
[0637]	Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
[0638]	1 5 10 15
[0639]	Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser
[0640]	20 25 30
[0641]	Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
[0642]	35 40 45
[0643]	Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
[0644]	50 55 60
[0645]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
[0646]	65 70 75 80
[0647]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
[0648]	85 90 95
[0649]	Thr Leu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[0650]	100 105 110
[0651]	<210> 52
[0652]	<211> 5
[0653]	<212> PRT
[0654]	<213> 人工序列
[0655]	<220>
[0656]	<223> 合成:3A4-H4 HVR-H1
[0657]	<400> 52
[0658]	Ser Tyr Gly Met Ser
[0659]	1 5
[0660]	<210> 53
[0661]	<211> 17
[0662]	<212> PRT

[0663] <213> 人工序列
 [0664] <220>
 [0665] <223> 合成:3A4-H4 HVR-H2
 [0666] <400> 53
 [0667] Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
 [0668] 1 5 10 15
 [0669] Gly
 [0670] <210> 54
 [0671] <211> 8
 [0672] <212> PRT
 [0673] <213> 人工序列
 [0674] <220>
 [0675] <223> 合成:3A4-H4 HVR-H3
 [0676] <400> 54
 [0677] Ser Tyr Asp Gly Ala Met Asp Tyr
 [0678] 1 5
 [0679] <210> 55
 [0680] <211> 16
 [0681] <212> PRT
 [0682] <213> 人工序列
 [0683] <220>
 [0684] <223> 合成:3A4-H4 HVR-L1
 [0685] <400> 55
 [0686] Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
 [0687] 1 5 10 15
 [0688] <210> 56
 [0689] <211> 7
 [0690] <212> PRT
 [0691] <213> 人工序列
 [0692] <220>
 [0693] <223> 合成:3A4-H4 HVR-L2
 [0694] <400> 56
 [0695] Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
 [0696] 1 5
 [0697] <210> 57
 [0698] <211> 9
 [0699] <212> PRT
 [0700] <213> 人工序列
 [0701] <220>

[0702] <223> 合成:3A4-H4 HVR-L3
 [0703] <400> 57
 [0704] Phe Gln Gly Thr Leu Val Pro Trp Thr
 [0705] 1 5
 [0706] <210> 58
 [0707] <400> 58
 [0708] 000
 [0709] <210> 59
 [0710] <400> 59
 [0711] 000
 [0712] <210> 60
 [0713] <211> 117
 [0714] <212> PRT
 [0715] <213> 人工序列
 [0716] <220>
 [0717] <223> 合成:19H6-F7重链可变区 (VH)
 [0718] <400> 60
 [0719] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly
 [0720] 1 5 10 15
 [0721] Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 [0722] 20 25 30
 [0723] Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Lys Arg Leu Glu Trp Val
 [0724] 35 40 45
 [0725] Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 [0726] 50 55 60
 [0727] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
 [0728] 65 70 75 80
 [0729] Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 [0730] 85 90 95
 [0731] Ala Pro Ser Tyr Asp Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
 [0732] 100 105 110
 [0733] Val Thr Val Ser Ser
 [0734] 115
 [0735] <210> 61
 [0736] <211> 112
 [0737] <212> PRT
 [0738] <213> 人工序列
 [0739] <220>
 [0740] <223> 合成:19H6-F7轻链可变区 (VL)

[0741] <400> 61
 [0742] Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
 [0743] 1 5 10 15
 [0744] Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
 [0745] 20 25 30
 [0746] Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 [0747] 35 40 45
 [0748] Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 [0749] 50 55 60
 [0750] Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 [0751] 65 70 75 80
 [0752] Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
 [0753] 85 90 95
 [0754] Ser Leu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 [0755] 100 105 110
 [0756] <210> 62
 [0757] <211> 5
 [0758] <212> PRT
 [0759] <213> 人工序列
 [0760] <220>
 [0761] <223> 合成:19H6-F7 HVR-H1
 [0762] <400> 62
 [0763] Ser Tyr Gly Met Ser
 [0764] 1 5
 [0765] <210> 63
 [0766] <211> 17
 [0767] <212> PRT
 [0768] <213> 人工序列
 [0769] <220>
 [0770] <223> 合成:19H6-F7 HVR-H2
 [0771] <400> 63
 [0772] Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
 [0773] 1 5 10 15
 [0774] Gly
 [0775] <210> 64
 [0776] <211> 8
 [0777] <212> PRT
 [0778] <213> 人工序列
 [0779] <220>

- [0780] <223> 合成:19H6-F7 HVR-H3
[0781] <400> 64
[0782] Ser Tyr Asp Gly Ala Met Asp Tyr
[0783] 1 5
[0784] <210> 65
[0785] <211> 16
[0786] <212> PRT
[0787] <213> 人工序列
[0788] <220>
[0789] <223> 合成:19H6-F7 HVR-L1
[0790] <400> 65
[0791] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
[0792] 1 5 10 15
[0793] <210> 66
[0794] <211> 7
[0795] <212> PRT
[0796] <213> 人工序列
[0797] <220>
[0798] <223> 合成:19H6-F7 HVR-L2
[0799] <400> 66
[0800] Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
[0801] 1 5
[0802] <210> 67
[0803] <211> 9
[0804] <212> PRT
[0805] <213> 人工序列
[0806] <220>
[0807] <223> 合成:19H6-F7 HVR-L3
[0808] <400> 67
[0809] Phe Gln Gly Ser Leu Val Pro Trp Thr
[0810] 1 5
[0811] <210> 68
[0812] <400> 68
[0813] 000
[0814] <210> 69
[0815] <400> 69
[0816] 000
[0817] <210> 70
[0818] <211> 113

[0819] <212> PRT
 [0820] <213> 人工序列
 [0821] <220>
 [0822] <223> 合成:94B2-C1重链可变区 (VH)
 [0823] <400> 70
 [0824] Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 [0825] 1 5 10 15
 [0826] Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Leu Thr Gly Tyr
 [0827] 20 25 30
 [0828] Thr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile
 [0829] 35 40 45
 [0830] Gly Leu Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Val Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 [0831] 50 55 60
 [0832] Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
 [0833] 65 70 75 80
 [0834] Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Phe Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 [0835] 85 90 95
 [0836] Ala Arg Gln Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
 [0837] 100 105 110
 [0838] Ala
 [0839] <210> 71
 [0840] <211> 112
 [0841] <212> PRT
 [0842] <213> 人工序列
 [0843] <220>
 [0844] <223> 合成:94B2-C1轻链可变区 (VL)
 [0845] <400> 71
 [0846] Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Thr Leu Ser Val Thr Ile Gly
 [0847] 1 5 10 15
 [0848] Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
 [0849] 20 25 30
 [0850] Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
 [0851] 35 40 45
 [0852] Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
 [0853] 50 55 60
 [0854] Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 [0855] 65 70 75 80
 [0856] Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly
 [0857] 85 90 95

[0858]	Thr His Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[0859]	100 105 110
[0860]	<210> 72
[0861]	<211> 5
[0862]	<212> PRT
[0863]	<213> 人工序列
[0864]	<220>
[0865]	<223> 合成:94B2-C1 HVR-H1
[0866]	<400> 72
[0867]	Gly Tyr Thr Met Asn
[0868]	1 5
[0869]	<210> 73
[0870]	<211> 17
[0871]	<212> PRT
[0872]	<213> 人工序列
[0873]	<220>
[0874]	<223> 合成:94B2-C1 HVR-H2
[0875]	<400> 73
[0876]	Leu Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Val Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
[0877]	1 5 10 15
[0878]	Gly
[0879]	<210> 74
[0880]	<211> 4
[0881]	<212> PRT
[0882]	<213> 人工序列
[0883]	<220>
[0884]	<223> 合成:94B2-C1 HVR-H3
[0885]	<400> 74
[0886]	Gln Gly Ala Tyr
[0887]	1
[0888]	<210> 75
[0889]	<211> 16
[0890]	<212> PRT
[0891]	<213> 人工序列
[0892]	<220>
[0893]	<223> 合成:94B2-C1 HVR-L1
[0894]	<400> 75
[0895]	Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn
[0896]	1 5 10 15

[0897] <210> 76
 [0898] <211> 7
 [0899] <212> PRT
 [0900] <213> 人工序列
 [0901] <220>
 [0902] <223> 合成:94B2-C1 HVR-L2
 [0903] <400> 76
 [0904] Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser
 [0905] 1 5
 [0906] <210> 77
 [0907] <211> 9
 [0908] <212> PRT
 [0909] <213> 人工序列
 [0910] <220>
 [0911] <223> 合成:94B2-C1 HVR-L3
 [0912] <400> 77
 [0913] Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Trp Thr
 [0914] 1 5
 [0915] <210> 78
 [0916] <400> 78
 [0917] 000
 [0918] <210> 79
 [0919] <400> 79
 [0920] 000
 [0921] <210> 80
 [0922] <211> 115
 [0923] <212> PRT
 [0924] <213> 人工序列
 [0925] <220>
 [0926] <223> 合成:125B11-H3重链可变区 (VH)
 [0927] <400> 80
 [0928] Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 [0929] 1 5 10 15
 [0930] Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Arg Phe Ile Phe Ser Asn Tyr
 [0931] 20 25 30
 [0932] Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
 [0933] 35 40 45
 [0934] Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
 [0935] 50 55 60

[1014] <213> 人工序列
 [1015] <220>
 [1016] <223> 合成:125B11-H3 HVR-L3
 [1017] <400> 87
 [1018] Gln Gln Phe Arg Thr Tyr Pro Tyr Thr
 [1019] 1 5
 [1020] <210> 88
 [1021] <400> 88
 [1022] 000
 [1023] <210> 89
 [1024] <400> 89
 [1025] 000
 [1026] <210> 90
 [1027] <211> 115
 [1028] <212> PRT
 [1029] <213> 人工序列
 [1030] <220>
 [1031] <223> 合成:113F5-F7重链可变区 (VH)
 [1032] <400> 90
 [1033] Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 [1034] 1 5 10 15
 [1035] Ser Met Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Glu Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
 [1036] 20 25 30
 [1037] Trp Met Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
 [1038] 35 40 45
 [1039] Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
 [1040] 50 55 60
 [1041] Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ala Ser Asn Phe Ser
 [1042] 65 70 75 80
 [1043] Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Ile Tyr
 [1044] 85 90 95
 [1045] Tyr Cys Thr Gly Gly Thr Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr
 [1046] 100 105 110
 [1047] Val Ser Ser
 [1048] 115
 [1049] <210> 91
 [1050] <211> 107
 [1051] <212> PRT
 [1052] <213> 人工序列

[1053] <220>
 [1054] <223> 合成:113F5-F7轻链可变区 (VL)
 [1055] <400> 91
 [1056] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Ile Met Ser Thr Ser Val Gly
 [1057] 1 5 10 15
 [1058] Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala
 [1059] 20 25 30
 [1060] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly His Ser Pro Lys Leu Leu Ile
 [1061] 35 40 45
 [1062] Tyr Ser Ala Ser Arg Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
 [1063] 50 55 60
 [1064] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ile Asn Val Gln Ser
 [1065] 65 70 75 80
 [1066] Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Phe Ser Thr Tyr Pro Tyr
 [1067] 85 90 95
 [1068] Thr Phe Gly Val Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 [1069] 100 105
 [1070] <210> 92
 [1071] <211> 5
 [1072] <212> PRT
 [1073] <213> 人工序列
 [1074] <220>
 [1075] <223> 合成:113F5-F7 HVR-H1
 [1076] <400> 92
 [1077] Asn Tyr Trp Met Asn
 [1078] 1 5
 [1079] <210> 93
 [1080] <211> 19
 [1081] <212> PRT
 [1082] <213> 人工序列
 [1083] <220>
 [1084] <223> 合成:113F5-F7 HVR-H2
 [1085] <400> 93
 [1086] Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu Ser
 [1087] 1 5 10 15
 [1088] Val Lys Gly
 [1089] <210> 94
 [1090] <211> 4
 [1091] <212> PRT

[1092] <213> 人工序列
 [1093] <220>
 [1094] <223> 合成:113F5-F7 HVR-H3
 [1095] <400> 94
 [1096] Gly Thr Ser Tyr
 [1097] 1
 [1098] <210> 95
 [1099] <211> 11
 [1100] <212> PRT
 [1101] <213> 人工序列
 [1102] <220>
 [1103] <223> 合成:113F5-F7 HVR-L1
 [1104] <400> 95
 [1105] Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala Val Ala
 [1106] 1 5 10
 [1107] <210> 96
 [1108] <211> 7
 [1109] <212> PRT
 [1110] <213> 人工序列
 [1111] <220>
 [1112] <223> 合成:113F5-F7 HVR-L2
 [1113] <400> 96
 [1114] Ser Ala Ser Arg Arg Phe Ser
 [1115] 1 5
 [1116] <210> 97
 [1117] <211> 9
 [1118] <212> PRT
 [1119] <213> 人工序列
 [1120] <220>
 [1121] <223> 合成:113F5-F7 HVR-L3
 [1122] <400> 97
 [1123] Gln Gln Phe Ser Thr Tyr Pro Tyr Thr
 [1124] 1 5
 [1125] <210> 98
 [1126] <400> 98
 [1127] 000
 [1128] <210> 99
 [1129] <400> 99
 [1130] 000

[1131] <210> 100
 [1132] <211> 121
 [1133] <212> PRT
 [1134] <213> 人工序列
 [1135] <220>
 [1136] <223> 合成:26C1-B11重链可变区 (VH)
 [1137] <400> 100
 [1138] Glu Val His Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Ser Gly Ala
 [1139] 1 5 10 15
 [1140] Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr
 [1141] 20 25 30
 [1142] Tyr Met Tyr Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 [1143] 35 40 45
 [1144] Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Phe Pro Lys Phe
 [1145] 50 55 60
 [1146] Gln Gly Lys Ala Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Ser Lys Thr Ala Tyr
 [1147] 65 70 75 80
 [1148] Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [1149] 85 90 95
 [1150] Asn Ala Trp Arg Ala Arg Ala Thr Asn Ser Ala Leu Asp Tyr Trp Gly
 [1151] 100 105 110
 [1152] Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 [1153] 115 120
 [1154] <210> 101
 [1155] <211> 112
 [1156] <212> PRT
 [1157] <213> 人工序列
 [1158] <220>
 [1159] <223> 合成:26C1-B11轻链可变区 (VL)
 [1160] <400> 101
 [1161] Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Thr Leu Ser Val Thr Ile Gly
 [1162] 1 5 10 15
 [1163] Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
 [1164] 20 25 30
 [1165] Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Arg Arg Pro Gly Gln Ser
 [1166] 35 40 45
 [1167] Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
 [1168] 50 55 60
 [1169] Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

[1170]	65	70	75	80
[1171]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly			
[1172]		85	90	95
[1173]	Thr His Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
[1174]		100	105	110
[1175]	<210> 102			
[1176]	<211> 5			
[1177]	<212> PRT			
[1178]	<213> 人工序列			
[1179]	<220>			
[1180]	<223> 合成:26C1-B11 HVR-H1			
[1181]	<400> 102			
[1182]	Asp Tyr Tyr Met Tyr			
[1183]	1	5		
[1184]	<210> 103			
[1185]	<211> 17			
[1186]	<212> PRT			
[1187]	<213> 人工序列			
[1188]	<220>			
[1189]	<223> 合成:26C1-B11 HVR-H2			
[1190]	<400> 103			
[1191]	Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Phe Pro Lys Phe Gln			
[1192]	1	5	10	15
[1193]	Gly			
[1194]	<210> 104			
[1195]	<211> 12			
[1196]	<212> PRT			
[1197]	<213> 人工序列			
[1198]	<220>			
[1199]	<223> 合成:26C1-B11 HVR-H3			
[1200]	<400> 104			
[1201]	Trp Arg Ala Arg Ala Thr Asn Ser Ala Leu Asp Tyr			
[1202]	1	5	10	
[1203]	<210> 105			
[1204]	<211> 16			
[1205]	<212> PRT			
[1206]	<213> 人工序列			
[1207]	<220>			
[1208]	<223> 合成:26C1-B11 HVR-L1			

[1248]	35	40	45
[1249]	Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Phe Pro Lys Phe		
[1250]	50	55	60
[1251]	Gln Gly Lys Ala Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Ser Lys Thr Ala Tyr		
[1252]	65	70	75
[1253]	Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[1254]	85	90	95
[1255]	Asn Ala Trp Arg Ala Arg Ala Thr Asn Ser Ala Leu Asp Tyr Trp Gly		
[1256]	100	105	110
[1257]	Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser		
[1258]	115	120	
[1259]	<210> 111		
[1260]	<211> 112		
[1261]	<212> PRT		
[1262]	<213> 人工序列		
[1263]	<220>		
[1264]	<223> 合成:26C1-C8轻链可变区 (VL)		
[1265]	<400> 111		
[1266]	Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Thr Leu Ser Val Thr Ile Gly		
[1267]	1	5	10
[1268]	Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser		
[1269]	20	25	30
[1270]	Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Arg Arg Pro Gly Gln Ser		
[1271]	35	40	45
[1272]	Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro		
[1273]	50	55	60
[1274]	Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile		
[1275]	65	70	75
[1276]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly		
[1277]	85	90	95
[1278]	Thr His Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
[1279]	100	105	110
[1280]	<210> 112		
[1281]	<211> 5		
[1282]	<212> PRT		
[1283]	<213> 人工序列		
[1284]	<220>		
[1285]	<223> 合成:26C1-C8 HVR-H1		
[1286]	<400> 112		

[1287]	Asp Tyr Tyr Met Tyr
[1288]	1 5
[1289]	<210> 113
[1290]	<211> 17
[1291]	<212> PRT
[1292]	<213> 人工序列
[1293]	<220>
[1294]	<223> 合成:26C1-C8 HVR-H2
[1295]	<400> 113
[1296]	Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Phe Pro Lys Phe Gln
[1297]	1 5 10 15
[1298]	Gly
[1299]	<210> 114
[1300]	<211> 12
[1301]	<212> PRT
[1302]	<213> 人工序列
[1303]	<220>
[1304]	<223> 合成:26C1-C8 HVR-H3
[1305]	<400> 114
[1306]	Trp Arg Ala Arg Ala Thr Asn Ser Ala Leu Asp Tyr
[1307]	1 5 10
[1308]	<210> 115
[1309]	<211> 16
[1310]	<212> PRT
[1311]	<213> 人工序列
[1312]	<220>
[1313]	<223> 合成:26C1-C8 HVR-L1
[1314]	<400> 115
[1315]	Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn
[1316]	1 5 10 15
[1317]	<210> 116
[1318]	<211> 7
[1319]	<212> PRT
[1320]	<213> 人工序列
[1321]	<220>
[1322]	<223> 合成:26C1-C8 HVR-L2
[1323]	<400> 116
[1324]	Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser
[1325]	1 5

[1326]	<210>	117
[1327]	<211>	9
[1328]	<212>	PRT
[1329]	<213>	人工序列
[1330]	<220>	
[1331]	<223>	合成:26C1-C8 HVR-L3
[1332]	<400>	117
[1333]	Trp	Gln Gly Thr His Phe Pro Trp Thr
[1334]	1	5
[1335]	<210>	118
[1336]	<400>	118
[1337]	000	
[1338]	<210>	119
[1339]	<400>	119
[1340]	000	
[1341]	<210>	120
[1342]	<211>	117
[1343]	<212>	PRT
[1344]	<213>	人工序列
[1345]	<220>	
[1346]	<223>	合成:30G1-B2重链可变区 (VH)
[1347]	<400>	120
[1348]	Gln	Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
[1349]	1	5 10 15
[1350]	Ser	Val Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
[1351]		20 25 30
[1352]	Glu	Met Tyr Trp Val Lys Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp Ile
[1353]		35 40 45
[1354]	Gly	Ala Ile Asp Pro Glu Thr Gly Asp Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe
[1355]		50 55 60
[1356]	Lys	Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
[1357]		65 70 75 80
[1358]	Met	Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
[1359]		85 90 95
[1360]	Ile	Arg Gln Tyr Gly Asn Trp Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
[1361]		100 105 110
[1362]	Val	Thr Val Ser Ala
[1363]		115
[1364]	<210>	121

[1365] <211> 112
 [1366] <212> PRT
 [1367] <213> 人工序列
 [1368] <220>
 [1369] <223> 合成:30G1-B2轻链可变区 (VL)
 [1370] <400> 121
 [1371] Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
 [1372] 1 5 10 15
 [1373] Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ala
 [1374] 20 25 30
 [1375] Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Phe Leu Gln Lys Pro Gly Leu Ser
 [1376] 35 40 45
 [1377] Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 [1378] 50 55 60
 [1379] Asp Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 [1380] 65 70 75 80
 [1381] Thr Arg Leu Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
 [1382] 85 90 95
 [1383] Thr His Val Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 [1384] 100 105 110
 [1385] <210> 122
 [1386] <211> 5
 [1387] <212> PRT
 [1388] <213> 人工序列
 [1389] <220>
 [1390] <223> 合成:30G1-B2 HVR-H1
 [1391] <400> 122
 [1392] Asp Tyr Glu Met Tyr
 [1393] 1 5
 [1394] <210> 123
 [1395] <211> 17
 [1396] <212> PRT
 [1397] <213> 人工序列
 [1398] <220>
 [1399] <223> 合成:30G1-B2 HVR-H2
 [1400] <400> 123
 [1401] Ala Ile Asp Pro Glu Thr Gly Asp Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 [1402] 1 5 10 15
 [1403] Gly

- [1404] <210> 124
[1405] <211> 8
[1406] <212> PRT
[1407] <213> 人工序列
[1408] <220>
[1409] <223> 合成:30G1-B2 HVR-H3
[1410] <400> 124
[1411] Gln Tyr Gly Asn Trp Phe Pro Tyr
[1412] 1 5
[1413] <210> 125
[1414] <211> 16
[1415] <212> PRT
[1416] <213> 人工序列
[1417] <220>
[1418] <223> 合成:30G1-B2 HVR-L1
[1419] <400> 125
[1420] Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ala Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His
[1421] 1 5 10 15
[1422] <210> 126
[1423] <211> 7
[1424] <212> PRT
[1425] <213> 人工序列
[1426] <220>
[1427] <223> 合成:30G1-B2 HVR-L2
[1428] <400> 126
[1429] Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
[1430] 1 5
[1431] <210> 127
[1432] <211> 9
[1433] <212> PRT
[1434] <213> 人工序列
[1435] <220>
[1436] <223> 合成:30G1-B2 HVR-L3
[1437] <400> 127
[1438] Ser Gln Ser Thr His Val Pro Phe Thr
[1439] 1 5
[1440] <210> 128
[1441] <400> 128
[1442] 000

[1443] <210> 129
 [1444] <400> 129
 [1445] 000
 [1446] <210> 130
 [1447] <211> 114
 [1448] <212> PRT
 [1449] <213> 人工序列
 [1450] <220>
 [1451] <223> 合成:66F5-A1重链可变区 (VH)
 [1452] <400> 130
 [1453] Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
 [1454] 1 5 10 15
 [1455] Ser Val Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ile Asp Tyr
 [1456] 20 25 30
 [1457] Glu Met Asn Trp Val Lys Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp Ile
 [1458] 35 40 45
 [1459] Gly Ala Ile Asp Pro Glu Asn Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe
 [1460] 50 55 60
 [1461] Lys Gly Lys Ala Ile Val Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 [1462] 65 70 75 80
 [1463] Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 [1464] 85 90 95
 [1465] Ser Gly Pro His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val
 [1466] 100 105 110
 [1467] Ser Ser
 [1468] <210> 131
 [1469] <211> 113
 [1470] <212> PRT
 [1471] <213> 人工序列
 [1472] <220>
 [1473] <223> 合成:66F5-A1轻链可变区 (VL)
 [1474] <400> 131
 [1475] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Met Ser Val Gly
 [1476] 1 5 10 15
 [1477] Gln Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
 [1478] 20 25 30
 [1479] Ser Thr Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 [1480] 35 40 45
 [1481] Ser Pro Lys Leu Leu Val Tyr Phe Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

[1482]	50	55	60
[1483]	Pro Asp Arg Phe Ile Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr		
[1484]	65	70	75 80
[1485]	Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln		
[1486]		85	90 95
[1487]	His Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile		
[1488]		100	105 110
[1489]	Lys		
[1490]	<210> 132		
[1491]	<211> 5		
[1492]	<212> PRT		
[1493]	<213> 人工序列		
[1494]	<220>		
[1495]	<223> 合成:66F5-A1 HVR-H1		
[1496]	<400> 132		
[1497]	Asp Tyr Glu Met Asn		
[1498]	1	5	
[1499]	<210> 133		
[1500]	<211> 17		
[1501]	<212> PRT		
[1502]	<213> 人工序列		
[1503]	<220>		
[1504]	<223> 合成:66F5-A1 HVR-H2		
[1505]	<400> 133		
[1506]	Ala Ile Asp Pro Glu Asn Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe Lys		
[1507]	1	5	10 15
[1508]	Gly		
[1509]	<210> 134		
[1510]	<211> 5		
[1511]	<212> PRT		
[1512]	<213> 人工序列		
[1513]	<220>		
[1514]	<223> 合成:66F5-A1 HVR-H3		
[1515]	<400> 134		
[1516]	Pro His Phe Asp Tyr		
[1517]	1	5	
[1518]	<210> 135		
[1519]	<211> 17		
[1520]	<212> PRT		

- [1521] <213> 人工序列
 [1522] <220>
 [1523] <223> 合成:66F5-A1 HVR-L1
 [1524] <400> 135
 [1525] Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Ser Thr Gln Lys Asn Tyr Leu
 [1526] 1 5 10 15
 [1527] Ala
 [1528] <210> 136
 [1529] <211> 7
 [1530] <212> PRT
 [1531] <213> 人工序列
 [1532] <220>
 [1533] <223> 合成:66F5-A1 HVR-L2
 [1534] <400> 136
 [1535] Phe Ala Ser Thr Arg Glu Ser
 [1536] 1 5
 [1537] <210> 137
 [1538] <211> 9
 [1539] <212> PRT
 [1540] <213> 人工序列
 [1541] <220>
 [1542] <223> 合成:66F5-A1 HVR-L3
 [1543] <400> 137
 [1544] Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr
 [1545] 1 5
 [1546] <210> 138
 [1547] <400> 138
 [1548] 000
 [1549] <210> 139
 [1550] <400> 139
 [1551] 000
 [1552] <210> 140
 [1553] <211> 119
 [1554] <212> PRT
 [1555] <213> 人工序列
 [1556] <220>
 [1557] <223> 合成:123E9-A1重链可变区 (VH)
 [1558] <400> 140
 [1559] Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

[1560]	1	5	10	15														
[1561]	Ser	Val	Lys	Met	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr		
[1562]			20					25						30				
[1563]	Tyr	Met	Lys	Trp	Val	Lys	Gln	Ser	His	Gly	Lys	Ser	Leu	Glu	Trp	Ile		
[1564]			35					40						45				
[1565]	Gly	Asp	Ile	Asp	Pro	Asn	Asn	Gly	Gly	Thr	Ser	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe		
[1566]			50					55						60				
[1567]	Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr		
[1568]			65					70						75				80
[1569]	Met	Gln	Leu	Asn	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys		
[1570]								85						90				95
[1571]	Ala	Arg	Ser	Ala	Gly	Phe	Gly	Asp	Ser	Phe	Ser	Phe	Trp	Gly	Leu	Gly		
[1572]								100						105				110
[1573]	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ala											
[1574]																		115
[1575]	<210>	141																
[1576]	<211>	112																
[1577]	<212>	PRT																
[1578]	<213>	人工序列																
[1579]	<220>																	
[1580]	<223>	合成:123E9-A1轻链可变区 (VL)																
[1581]	<400>	141																
[1582]	Asp	Val	Leu	Met	Thr	Gln	Thr	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Ser	Leu	Gly		
[1583]	1																	
[1584]	Asp	Gln	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Ile	Val	His	Ser		
[1585]																		
[1586]	Asn	Gly	Asn	Thr	Tyr	Leu	Glu	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser		
[1587]																		
[1588]	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro		
[1589]																		
[1590]	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile		
[1591]																		
[1592]	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Leu	Gly	Phe	Tyr	Tyr	Cys	Phe	Gln	Gly		
[1593]																		
[1594]	Ser	His	Val	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys		
[1595]																		
[1596]	<210>	142																
[1597]	<211>	5																
[1598]	<212>	PRT																

- [1599] <213> 人工序列
- [1600] <220>
- [1601] <223> 合成:123E9-A1 HVR-H1
- [1602] <400> 142
- [1603] Asp Tyr Tyr Met Lys
- [1604] 1 5
- [1605] <210> 143
- [1606] <211> 17
- [1607] <212> PRT
- [1608] <213> 人工序列
- [1609] <220>
- [1610] <223> 合成:123E9-A1 HVR-H2
- [1611] <400> 143
- [1612] Asp Ile Asp Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
- [1613] 1 5 10 15
- [1614] Gly
- [1615] <210> 144
- [1616] <211> 10
- [1617] <212> PRT
- [1618] <213> 人工序列
- [1619] <220>
- [1620] <223> 合成:123E9-A1 HVR-H3
- [1621] <400> 144
- [1622] Ser Ala Gly Phe Gly Asp Ser Phe Ser Phe
- [1623] 1 5 10
- [1624] <210> 145
- [1625] <211> 16
- [1626] <212> PRT
- [1627] <213> 人工序列
- [1628] <220>
- [1629] <223> 合成:123E9-A1 HVR-L1
- [1630] <400> 145
- [1631] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
- [1632] 1 5 10 15
- [1633] <210> 146
- [1634] <211> 7
- [1635] <212> PRT
- [1636] <213> 人工序列
- [1637] <220>

[1638] <223> 合成:123E9-A1 HVR-L2
 [1639] <400> 146
 [1640] Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
 [1641] 1 5
 [1642] <210> 147
 [1643] <211> 9
 [1644] <212> PRT
 [1645] <213> 人工序列
 [1646] <220>
 [1647] <223> 合成:123E9-A1 HVR-L3
 [1648] <400> 147
 [1649] Phe Gln Gly Ser His Val Pro Pro Thr
 [1650] 1 5
 [1651] <210> 148
 [1652] <400> 148
 [1653] 000
 [1654] <210> 149
 [1655] <400> 149
 [1656] 000
 [1657] <210> 150
 [1658] <211> 119
 [1659] <212> PRT
 [1660] <213> 人工序列
 [1661] <220>
 [1662] <223> 合成:15C6-A7重链可变区 (VH)
 [1663] <400> 150
 [1664] Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 [1665] 1 5 10 15
 [1666] Ser Val Met Met Thr Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 [1667] 20 25 30
 [1668] Tyr Met Lys Trp Val Lys Gln Ser Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
 [1669] 35 40 45
 [1670] Gly Asp Leu Asp Pro Tyr Thr Gly Gly Ala Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 [1671] 50 55 60
 [1672] Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 [1673] 65 70 75 80
 [1674] Met His Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 [1675] 85 90 95
 [1676] Ala Arg Ser Arg Gly Tyr Gly Asp Ser Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

[1677]	100	105	110
[1678]	Thr Leu Val Thr Val Ser Ala		
[1679]	115		
[1680]	<210> 151		
[1681]	<211> 112		
[1682]	<212> PRT		
[1683]	<213> 人工序列		
[1684]	<220>		
[1685]	<223> 合成:15C6-A7轻链可变区 (VL)		
[1686]	<400> 151		
[1687]	Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly		
[1688]	1	5	10
[1689]	Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser		
[1690]	20	25	30
[1691]	Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser		
[1692]	35	40	45
[1693]	Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro		
[1694]	50	55	60
[1695]	Asp Lys Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile		
[1696]	65	70	75
[1697]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Phe Gln Gly		
[1698]	85	90	95
[1699]	Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
[1700]	100	105	110
[1701]	<210> 152		
[1702]	<211> 5		
[1703]	<212> PRT		
[1704]	<213> 人工序列		
[1705]	<220>		
[1706]	<223> 合成:15C6-A7 HVR-H1		
[1707]	<400> 152		
[1708]	Asp Tyr Tyr Met Lys		
[1709]	1	5	
[1710]	<210> 153		
[1711]	<211> 17		
[1712]	<212> PRT		
[1713]	<213> 人工序列		
[1714]	<220>		
[1715]	<223> 合成:15C6-A7 HVR-H2		

- [1716] <400> 153
- [1717] Asp Leu Asp Pro Tyr Thr Gly Gly Ala Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
- [1718] 1 5 10 15
- [1719] Gly
- [1720] <210> 154
- [1721] <211> 10
- [1722] <212> PRT
- [1723] <213> 人工序列
- [1724] <220>
- [1725] <223> 合成:15C6-A7 HVR-H3
- [1726] <400> 154
- [1727] Ser Arg Gly Tyr Gly Asp Ser Phe Ala Tyr
- [1728] 1 5 10
- [1729] <210> 155
- [1730] <211> 16
- [1731] <212> PRT
- [1732] <213> 人工序列
- [1733] <220>
- [1734] <223> 合成:15C6-A7 HVR-L1
- [1735] <400> 155
- [1736] Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
- [1737] 1 5 10 15
- [1738] <210> 156
- [1739] <211> 7
- [1740] <212> PRT
- [1741] <213> 人工序列
- [1742] <220>
- [1743] <223> 合成:15C6-A7 HVR-L2
- [1744] <400> 156
- [1745] Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
- [1746] 1 5
- [1747] <210> 157
- [1748] <211> 9
- [1749] <212> PRT
- [1750] <213> 人工序列
- [1751] <220>
- [1752] <223> 合成:15C6-A7 HVR-L3
- [1753] <400> 157
- [1754] Phe Gln Gly Ser His Val Pro Pro Thr

[1755] 1 5
 [1756] <210> 158
 [1757] <400> 158
 [1758] 000
 [1759] <210> 159
 [1760] <400> 159
 [1761] 000
 [1762] <210> 160
 [1763] <211> 119
 [1764] <212> PRT
 [1765] <213> 人工序列
 [1766] <220>
 [1767] <223> 合成:19F8-B1重链可变区 (VH)
 [1768] <400> 160
 [1769] Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 [1770] 1 5 10 15
 [1771] Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 [1772] 20 25 30
 [1773] Tyr Met Lys Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
 [1774] 35 40 45
 [1775] Gly Asp Leu Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Leu Tyr Asn Gln Lys Phe
 [1776] 50 55 60
 [1777] Lys Gly Gln Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 [1778] 65 70 75 80
 [1779] Met Gln Phe Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 [1780] 85 90 95
 [1781] Ala Arg Ser Ala Gly Tyr Gly Asp Ser Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 [1782] 100 105 110
 [1783] Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
 [1784] 115
 [1785] <210> 161
 [1786] <211> 112
 [1787] <212> PRT
 [1788] <213> 人工序列
 [1789] <220>
 [1790] <223> 合成:19F8-B1轻链可变区 (VL)
 [1791] <400> 161
 [1792] Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
 [1793] 1 5 10 15

[1794]	Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser
[1795]	20 25 30
[1796]	Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
[1797]	35 40 45
[1798]	Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
[1799]	50 55 60
[1800]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
[1801]	65 70 75 80
[1802]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Phe Cys Phe Gln Gly
[1803]	85 90 95
[1804]	Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[1805]	100 105 110
[1806]	<210> 162
[1807]	<211> 5
[1808]	<212> PRT
[1809]	<213> 人工序列
[1810]	<220>
[1811]	<223> 合成:19F8-B1 HVR-H1
[1812]	<400> 162
[1813]	Asp Tyr Tyr Met Lys
[1814]	1 5
[1815]	<210> 163
[1816]	<211> 17
[1817]	<212> PRT
[1818]	<213> 人工序列
[1819]	<220>
[1820]	<223> 合成:19F8-B1 HVR-H2
[1821]	<400> 163
[1822]	Asp Leu Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Leu Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
[1823]	1 5 10 15
[1824]	Gly
[1825]	<210> 164
[1826]	<211> 10
[1827]	<212> PRT
[1828]	<213> 人工序列
[1829]	<220>
[1830]	<223> 合成:19F8-B1 HVR-H3
[1831]	<400> 164
[1832]	Ser Ala Gly Tyr Gly Asp Ser Phe Ala Tyr

[1833]	1	5	10
[1834]	<210>	165	
[1835]	<211>	16	
[1836]	<212>	PRT	
[1837]	<213>	人工序列	
[1838]	<220>		
[1839]	<223>	合成:19F8-B1 HVR-L1	
[1840]	<400>	165	
[1841]	Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu		
[1842]	1	5	10 15
[1843]	<210>	166	
[1844]	<211>	7	
[1845]	<212>	PRT	
[1846]	<213>	人工序列	
[1847]	<220>		
[1848]	<223>	合成:19F8-B1 HVR-L2	
[1849]	<400>	166	
[1850]	Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser		
[1851]	1	5	
[1852]	<210>	167	
[1853]	<211>	9	
[1854]	<212>	PRT	
[1855]	<213>	人工序列	
[1856]	<220>		
[1857]	<223>	合成:19F8-B1 HVR-L3	
[1858]	<400>	167	
[1859]	Phe Gln Gly Ser His Val Pro Pro Thr		
[1860]	1	5	
[1861]	<210>	168	
[1862]	<400>	168	
[1863]	000		
[1864]	<210>	169	
[1865]	<400>	169	
[1866]	000		
[1867]	<210>	170	
[1868]	<211>	119	
[1869]	<212>	PRT	
[1870]	<213>	人工序列	
[1871]	<220>		

[1872]	<223>	合成:24A11-D5重链可变区 (VH)
[1873]	<400>	170
[1874]	Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala	
[1875]	1	5 10 15
[1876]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr	
[1877]		20 25 30
[1878]	Tyr Met Lys Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile	
[1879]		35 40 45
[1880]	Gly Asp Leu Asn Pro Lys Asn Gly Gly Ile Ile Tyr Asn Gln Lys Phe	
[1881]		50 55 60
[1882]	Lys Gly Gln Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr	
[1883]		65 70 75 80
[1884]	Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Phe Tyr Cys	
[1885]		85 90 95
[1886]	Ala Arg Ser Gly Gly Tyr Gly Asp Ser Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly	
[1887]		100 105 110
[1888]	Thr Leu Val Thr Val Ser Ala	
[1889]		115
[1890]	<210>	171
[1891]	<211>	112
[1892]	<212>	PRT
[1893]	<213>	人工序列
[1894]	<220>	
[1895]	<223>	合成:24A11-D5轻链可变区 (VL)
[1896]	<400>	171
[1897]	Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly	
[1898]	1	5 10 15
[1899]	Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser	
[1900]		20 25 30
[1901]	Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser	
[1902]		35 40 45
[1903]	Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro	
[1904]		50 55 60
[1905]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile	
[1906]		65 70 75 80
[1907]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Phe Cys Phe Gln Gly	
[1908]		85 90 95
[1909]	Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys	
[1910]		100 105 110

- [1911] <210> 172
- [1912] <211> 5
- [1913] <212> PRT
- [1914] <213> 人工序列
- [1915] <220>
- [1916] <223> 合成:24A11-D5 HVR-H1
- [1917] <400> 172
- [1918] Asp Tyr Tyr Met Lys
- [1919] 1 5
- [1920] <210> 173
- [1921] <211> 17
- [1922] <212> PRT
- [1923] <213> 人工序列
- [1924] <220>
- [1925] <223> 合成:24A11-D5 HVR-H2
- [1926] <400> 173
- [1927] Asp Leu Asn Pro Lys Asn Gly Gly Ile Ile Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
- [1928] 1 5 10 15
- [1929] Gly
- [1930] <210> 174
- [1931] <211> 10
- [1932] <212> PRT
- [1933] <213> 人工序列
- [1934] <220>
- [1935] <223> 合成:24A11-D5 HVR-H3
- [1936] <400> 174
- [1937] Ser Gly Gly Tyr Gly Asp Ser Phe Ala Tyr
- [1938] 1 5 10
- [1939] <210> 175
- [1940] <211> 16
- [1941] <212> PRT
- [1942] <213> 人工序列
- [1943] <220>
- [1944] <223> 合成:24A11-D5 HVR-L1
- [1945] <400> 175
- [1946] Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
- [1947] 1 5 10 15
- [1948] <210> 176
- [1949] <211> 7

[1950] <212> PRT
 [1951] <213> 人工序列
 [1952] <220>
 [1953] <223> 合成:24A11-D5 HVR-L2
 [1954] <400> 176
 [1955] Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
 [1956] 1 5
 [1957] <210> 177
 [1958] <211> 9
 [1959] <212> PRT
 [1960] <213> 人工序列
 [1961] <220>
 [1962] <223> 合成:24A11-D5 HVR-L3
 [1963] <400> 177
 [1964] Phe Gln Gly Ser His Val Pro Pro Thr
 [1965] 1 5
 [1966] <210> 178
 [1967] <400> 178
 [1968] 000
 [1969] <210> 179
 [1970] <400> 179
 [1971] 000
 [1972] <210> 180
 [1973] <211> 114
 [1974] <212> PRT
 [1975] <213> 人工序列
 [1976] <220>
 [1977] <223> 合成:126F11-G11重链可变区 (VH)
 [1978] <400> 180
 [1979] Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
 [1980] 1 5 10 15
 [1981] Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Asp
 [1982] 20 25 30
 [1983] Tyr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 [1984] 35 40 45
 [1985] Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Ser Lys Phe
 [1986] 50 55 60
 [1987] Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Thr Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
 [1988] 65 70 75 80

[1989]	Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1990]	85 90 95
[1991]	Leu Asp Phe Ala Tyr Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val
[1992]	100 105 110
[1993]	Ser Ser
[1994]	<210> 181
[1995]	<211> 112
[1996]	<212> PRT
[1997]	<213> 人工序列
[1998]	<220>
[1999]	<223> 合成:126F11-G11轻链可变区 (VL)
[2000]	<400> 181
[2001]	Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
[2002]	1 5 10 15
[2003]	Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
[2004]	20 25 30
[2005]	Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
[2006]	35 40 45
[2007]	Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
[2008]	50 55 60
[2009]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
[2010]	65 70 75 80
[2011]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
[2012]	85 90 95
[2013]	Ser His Val Pro Pro Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[2014]	100 105 110
[2015]	<210> 182
[2016]	<211> 5
[2017]	<212> PRT
[2018]	<213> 人工序列
[2019]	<220>
[2020]	<223> 合成:126F11-G11 HVR-H1
[2021]	<400> 182
[2022]	Asp Asp Tyr Met His
[2023]	1 5
[2024]	<210> 183
[2025]	<211> 17
[2026]	<212> PRT
[2027]	<213> 人工序列

- [2028] <220>
- [2029] <223> 合成:126F11-G11 HVR-H2
- [2030] <400> 183
- [2031] Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Ser Lys Phe Gln
- [2032] 1 5 10 15
- [2033] Gly
- [2034] <210> 184
- [2035] <211> 5
- [2036] <212> PRT
- [2037] <213> 人工序列
- [2038] <220>
- [2039] <223> 合成:126F11-G11 HVR-H3
- [2040] <400> 184
- [2041] Phe Ala Tyr Gly Tyr
- [2042] 1 5
- [2043] <210> 185
- [2044] <211> 16
- [2045] <212> PRT
- [2046] <213> 人工序列
- [2047] <220>
- [2048] <223> 合成:126F11-G11 HVR-L1
- [2049] <400> 185
- [2050] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
- [2051] 1 5 10 15
- [2052] <210> 186
- [2053] <211> 7
- [2054] <212> PRT
- [2055] <213> 人工序列
- [2056] <220>
- [2057] <223> 合成:126F11-G11 HVR-L2
- [2058] <400> 186
- [2059] Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
- [2060] 1 5
- [2061] <210> 187
- [2062] <211> 9
- [2063] <212> PRT
- [2064] <213> 人工序列
- [2065] <220>
- [2066] <223> 合成:126F11-G11 HVR-L3

[2067] <400> 187
 [2068] Phe Gln Gly Ser His Val Pro Pro Ala
 [2069] 1 5
 [2070] <210> 188
 [2071] <400> 188
 [2072] 000
 [2073] <210> 189
 [2074] <400> 189
 [2075] 000
 [2076] <210> 190
 [2077] <211> 120
 [2078] <212> PRT
 [2079] <213> 人工序列
 [2080] <220>
 [2081] <223> 合成:89F4-A1重链可变区 (VH)
 [2082] <400> 190
 [2083] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Lys Gly
 [2084] 1 5 10 15
 [2085] Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
 [2086] 20 25 30
 [2087] Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 [2088] 35 40 45
 [2089] Ala Arg Ile Arg Ser Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Ala Tyr Phe Ala Asp
 [2090] 50 55 60
 [2091] Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Gln Thr Met
 [2092] 65 70 75 80
 [2093] Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr
 [2094] 85 90 95
 [2095] Tyr Cys Val Ser Gly Gly Asn Tyr Val Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
 [2096] 100 105 110
 [2097] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
 [2098] 115 120
 [2099] <210> 191
 [2100] <211> 112
 [2101] <212> PRT
 [2102] <213> 人工序列
 [2103] <220>
 [2104] <223> 合成:89F4-A1轻链可变区 (VL)
 [2105] <400> 191

[2106] Asn Ile Met Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
 [2107] 1 5 10 15
 [2108] Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Phe Tyr Ser
 [2109] 20 25 30
 [2110] Ser Glu Gln Arg Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 [2111] 35 40 45
 [2112] Ser Pro Lys Leu Leu Ile Ser Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 [2113] 50 55 60
 [2114] Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 [2115] 65 70 75 80
 [2116] Ile Ser Ser Val Gln Gly Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln
 [2117] 85 90 95
 [2118] Tyr Leu Ser Ser Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 [2119] 100 105 110
 [2120] <210> 192
 [2121] <211> 5
 [2122] <212> PRT
 [2123] <213> 人工序列
 [2124] <220>
 [2125] <223> 合成:89F4-A1 HVR-H1
 [2126] <400> 192
 [2127] Thr Tyr Ala Met Asn
 [2128] 1 5
 [2129] <210> 193
 [2130] <211> 19
 [2131] <212> PRT
 [2132] <213> 人工序列
 [2133] <220>
 [2134] <223> 合成:89F4-A1 HVR-H2
 [2135] <400> 193
 [2136] Arg Ile Arg Ser Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Ala Tyr Phe Ala Asp Ser
 [2137] 1 5 10 15
 [2138] Val Lys Asp
 [2139] <210> 194
 [2140] <211> 9
 [2141] <212> PRT
 [2142] <213> 人工序列
 [2143] <220>
 [2144] <223> 合成:89F4-A1 HVR-H3

- [2145] <400> 194
- [2146] Gly Gly Asn Tyr Val Pro Phe Ala Tyr
- [2147] 1 5
- [2148] <210> 195
- [2149] <211> 17
- [2150] <212> PRT
- [2151] <213> 人工序列
- [2152] <220>
- [2153] <223> 合成:89F4-A1 HVR-L1
- [2154] <400> 195
- [2155] Lys Ser Ser Gln Ser Val Phe Tyr Ser Ser Glu Gln Arg Asn Tyr Leu
- [2156] 1 5 10 15
- [2157] Ala
- [2158] <210> 196
- [2159] <211> 7
- [2160] <212> PRT
- [2161] <213> 人工序列
- [2162] <220>
- [2163] <223> 合成:89F4-A1 HVR-L2
- [2164] <400> 196
- [2165] Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
- [2166] 1 5
- [2167] <210> 197
- [2168] <211> 8
- [2169] <212> PRT
- [2170] <213> 人工序列
- [2171] <220>
- [2172] <223> 合成:89F4-A1 HVR-L3
- [2173] <400> 197
- [2174] His Gln Tyr Leu Ser Ser Phe Thr
- [2175] 1 5
- [2176] <210> 198
- [2177] <400> 198
- [2178] 000
- [2179] <210> 199
- [2180] <400> 199
- [2181] 000
- [2182] <210> 200
- [2183] <211> 115

[2184] <212> PRT
 [2185] <213> 人工序列
 [2186] <220>
 [2187] <223> 合成:93A8-D2重链可变区 (VH)
 [2188] <400> 200
 [2189] Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Gly Ala
 [2190] 1 5 10 15
 [2191] Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 [2192] 20 25 30
 [2193] Tyr Val Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 [2194] 35 40 45
 [2195] Gly Leu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Arg Thr Ser Tyr Asn Gln Asn Phe
 [2196] 50 55 60
 [2197] Asn Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Phe
 [2198] 65 70 75 80
 [2199] Met Asp Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 [2200] 85 90 95
 [2201] Thr Arg Glu Gly Gly Thr Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Ser
 [2202] 100 105 110
 [2203] Val Ser Ser
 [2204] 115
 [2205] <210> 201
 [2206] <211> 112
 [2207] <212> PRT
 [2208] <213> 人工序列
 [2209] <220>
 [2210] <223> 合成:93A8-D2轻链可变区 (VL)
 [2211] <400> 201
 [2212] Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Thr Leu Ser Val Thr Ile Gly
 [2213] 1 5 10 15
 [2214] Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
 [2215] 20 25 30
 [2216] Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
 [2217] 35 40 45
 [2218] Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
 [2219] 50 55 60
 [2220] Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 [2221] 65 70 75 80
 [2222] Ser Arg Val Ala Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly

[2223]		85		90		95									
[2224]	Thr His Phe Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys														
[2225]		100		105		110									
[2226]	<210> 202														
[2227]	<211> 5														
[2228]	<212> PRT														
[2229]	<213> 人工序列														
[2230]	<220>														
[2231]	<223> 合成:93A8-D2 HVR-H1														
[2232]	<400> 202														
[2233]	Asp Tyr Tyr Val Asn														
[2234]	1		5												
[2235]	<210> 203														
[2236]	<211> 17														
[2237]	<212> PRT														
[2238]	<213> 人工序列														
[2239]	<220>														
[2240]	<223> 合成:93A8-D2 HVR-H2														
[2241]	<400> 203														
[2242]	Leu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Arg Thr Ser Tyr Asn Gln Asn Phe Asn														
[2243]	1		5			10							15		
[2244]	Asp														
[2245]	<210> 204														
[2246]	<211> 6														
[2247]	<212> PRT														
[2248]	<213> 人工序列														
[2249]	<220>														
[2250]	<223> 合成:93A8-D2 HVR-H3														
[2251]	<400> 204														
[2252]	Glu Gly Gly Thr Gly Tyr														
[2253]	1		5												
[2254]	<210> 205														
[2255]	<211> 16														
[2256]	<212> PRT														
[2257]	<213> 人工序列														
[2258]	<220>														
[2259]	<223> 合成:93A8-D2 HVR-L1														
[2260]	<400> 205														
[2261]	Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn														

[2262]	1	5	10	15
[2263]	<210> 206			
[2264]	<211> 7			
[2265]	<212> PRT			
[2266]	<213> 人工序列			
[2267]	<220>			
[2268]	<223> 合成:93A8-D2 HVR-L2			
[2269]	<400> 206			
[2270]	Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser			
[2271]	1	5		
[2272]	<210> 207			
[2273]	<211> 9			
[2274]	<212> PRT			
[2275]	<213> 人工序列			
[2276]	<220>			
[2277]	<223> 合成:93A8-D2 HVR-L3			
[2278]	<400> 207			
[2279]	Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Arg Thr			
[2280]	1	5		
[2281]	<210> 208			
[2282]	<400> 208			
[2283]	000			
[2284]	<210> 209			
[2285]	<400> 209			
[2286]	000			
[2287]	<210> 210			
[2288]	<211> 120			
[2289]	<212> PRT			
[2290]	<213> 人工序列			
[2291]	<220>			
[2292]	<223> 合成:14F5-D9重链可变区 (VH)			
[2293]	<400> 210			
[2294]	Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly			
[2295]	1	5	10	15
[2296]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Phe			
[2297]		20	25	30
[2298]	Tyr Met Glu Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Arg Leu Glu Trp Ile			
[2299]		35	40	45
[2300]	Ala Ala Ser Lys Asn Lys Ala Asn Asp Tyr Thr Thr Glu Tyr Asn Ala			

[2301]	50	55	60
[2302]	Ser Val Lys Asp Arg Phe Phe Val Ser Arg Asp Thr Ser Gln Ser Ile		
[2303]	65	70	75 80
[2304]	Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ala Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr		
[2305]	85	90	95
[2306]	Tyr Cys Ala Arg Asp Ala Leu Gly Thr Val Phe Ala Tyr Trp Gly Gln		
[2307]	100	105	110
[2308]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala		
[2309]	115	120	
[2310]	<210> 211		
[2311]	<211> 112		
[2312]	<212> PRT		
[2313]	<213> 人工序列		
[2314]	<220>		
[2315]	<223> 合成:14F5-D9轻链可变区 (VL)		
[2316]	<400> 211		
[2317]	Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly		
[2318]	1 5 10 15		
[2319]	Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser		
[2320]	20 25 30		
[2321]	Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser		
[2322]	35 40 45		
[2323]	Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Phe Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro		
[2324]	50 55 60		
[2325]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile		
[2326]	65 70 75 80		
[2327]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser		
[2328]	85 90 95		
[2329]	Thr Leu Val Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys		
[2330]	100 105 110		
[2331]	<210> 212		
[2332]	<211> 5		
[2333]	<212> PRT		
[2334]	<213> 人工序列		
[2335]	<220>		
[2336]	<223> 合成:14F5-D9 HVR-H1		
[2337]	<400> 212		
[2338]	Asp Phe Tyr Met Glu		
[2339]	1 5		

[2340]	<210>	213		
[2341]	<211>	19		
[2342]	<212>	PRT		
[2343]	<213>	人工序列		
[2344]	<220>			
[2345]	<223>	合成:14F5-D9 HVR-H2		
[2346]	<400>	213		
[2347]		Ala Ser Lys Asn Lys Ala Asn Asp Tyr Thr Thr Glu Tyr Asn Ala Ser		
[2348]		1	5	10 15
[2349]		Val Lys Asp		
[2350]	<210>	214		
[2351]	<211>	9		
[2352]	<212>	PRT		
[2353]	<213>	人工序列		
[2354]	<220>			
[2355]	<223>	合成:14F5-D9 HVR-H3		
[2356]	<400>	214		
[2357]		Asp Ala Leu Gly Thr Val Phe Ala Tyr		
[2358]		1	5	
[2359]	<210>	215		
[2360]	<211>	16		
[2361]	<212>	PRT		
[2362]	<213>	人工序列		
[2363]	<220>			
[2364]	<223>	合成:14F5-D9 HVR-L1		
[2365]	<400>	215		
[2366]		Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His		
[2367]		1	5	10 15
[2368]	<210>	216		
[2369]	<211>	7		
[2370]	<212>	PRT		
[2371]	<213>	人工序列		
[2372]	<220>			
[2373]	<223>	合成:14F5-D9 HVR-L2		
[2374]	<400>	216		
[2375]		Lys Val Phe Asn Arg Phe Ser		
[2376]		1	5	
[2377]	<210>	217		
[2378]	<211>	9		

[2379] <212> PRT
 [2380] <213> 人工序列
 [2381] <220>
 [2382] <223> 合成:14F5-D9 HVR-L3
 [2383] <400> 217
 [2384] Ser Gln Ser Thr Leu Val Pro Leu Thr
 [2385] 1 5
 [2386] <210> 218
 [2387] <400> 218
 [2388] 000
 [2389] <210> 219
 [2390] <400> 219
 [2391] 000
 [2392] <210> 220
 [2393] <211> 122
 [2394] <212> PRT
 [2395] <213> 人工序列
 [2396] <220>
 [2397] <223> 合成:73H6-B8重链可变区 (VH)
 [2398] <400> 220
 [2399] Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
 [2400] 1 5 10 15
 [2401] Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Ile Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
 [2402] 20 25 30
 [2403] Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
 [2404] 35 40 45
 [2405] Val Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
 [2406] 50 55 60
 [2407] Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
 [2408] 65 70 75 80
 [2409] Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
 [2410] 85 90 95
 [2411] Arg Gln Gly Gly Phe Ile Thr Thr Ala Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp
 [2412] 100 105 110
 [2413] Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 [2414] 115 120
 [2415] <210> 221
 [2416] <211> 112
 [2417] <212> PRT

[2418] <213> 人工序列
 [2419] <220>
 [2420] <223> 合成:73H6-B8轻链可变区 (VL)
 [2421] <400> 221
 [2422] Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
 [2423] 1 5 10 15
 [2424] Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
 [2425] 20 25 30
 [2426] Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 [2427] 35 40 45
 [2428] Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 [2429] 50 55 60
 [2430] Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 [2431] 65 70 75 80
 [2432] Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
 [2433] 85 90 95
 [2434] Ser Tyr Asn Leu Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 [2435] 100 105 110
 [2436] <210> 222
 [2437] <211> 5
 [2438] <212> PRT
 [2439] <213> 人工序列
 [2440] <220>
 [2441] <223> 合成:73H6-B8 HVR-H1
 [2442] <400> 222
 [2443] Ser Tyr Gly Val His
 [2444] 1 5
 [2445] <210> 223
 [2446] <211> 16
 [2447] <212> PRT
 [2448] <213> 人工序列
 [2449] <220>
 [2450] <223> 合成:73H6-B8 HVR-H2
 [2451] <400> 223
 [2452] Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser
 [2453] 1 5 10 15
 [2454] <210> 224
 [2455] <211> 14
 [2456] <212> PRT

- [2457] <213> 人工序列
- [2458] <220>
- [2459] <223> 合成:73H6-B8 HVR-H3
- [2460] <400> 224
- [2461] Gln Gly Gly Phe Ile Thr Thr Ala Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
- [2462] 1 5 10
- [2463] <210> 225
- [2464] <211> 17
- [2465] <212> PRT
- [2466] <213> 人工序列
- [2467] <220>
- [2468] <223> 合成:73H6-B8 HVR-L1
- [2469] <400> 225
- [2470] Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu
- [2471] 1 5 10 15
- [2472] Ala
- [2473] <210> 226
- [2474] <211> 7
- [2475] <212> PRT
- [2476] <213> 人工序列
- [2477] <220>
- [2478] <223> 合成:73H6-B8 HVR-L2
- [2479] <400> 226
- [2480] Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
- [2481] 1 5
- [2482] <210> 227
- [2483] <211> 8
- [2484] <212> PRT
- [2485] <213> 人工序列
- [2486] <220>
- [2487] <223> 合成:73H6-B8 HVR-L3
- [2488] <400> 227
- [2489] Lys Gln Ser Tyr Asn Leu Tyr Thr
- [2490] 1 5
- [2491] <210> 228
- [2492] <400> 228
- [2493] 000
- [2494] <210> 229
- [2495] <400> 229

[2535]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
[2536]	65 70 75 80
[2537]	Pro Val Glu Glu Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp
[2538]	85 90 95
[2539]	Glu Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[2540]	100 105 110
[2541]	<210> 232
[2542]	<211> 5
[2543]	<212> PRT
[2544]	<213> 人工序列
[2545]	<220>
[2546]	<223> 合成:22G7-C9 HVR-H1
[2547]	<400> 232
[2548]	Asp Cys Ser Ile His
[2549]	1 5
[2550]	<210> 233
[2551]	<211> 17
[2552]	<212> PRT
[2553]	<213> 人工序列
[2554]	<220>
[2555]	<223> 合成:22G7-C9 HVR-H2
[2556]	<400> 233
[2557]	Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Ser Tyr Ala Asp Asp Phe Lys
[2558]	1 5 10 15
[2559]	Gly
[2560]	<210> 234
[2561]	<211> 11
[2562]	<212> PRT
[2563]	<213> 人工序列
[2564]	<220>
[2565]	<223> 合成:22G7-C9 HVR-H3
[2566]	<400> 234
[2567]	Ala Tyr Tyr Arg Tyr Asp Gly Ala Leu Asp Tyr
[2568]	1 5 10
[2569]	<210> 235
[2570]	<211> 15
[2571]	<212> PRT
[2572]	<213> 人工序列
[2573]	<220>

[2574]	<223>	合成:22G7-C9 HVR-L1
[2575]	<400>	235
[2576]		Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser Ser Tyr Ser Tyr Met His
[2577]	1	5 10 15
[2578]	<210>	236
[2579]	<211>	7
[2580]	<212>	PRT
[2581]	<213>	人工序列
[2582]	<220>	
[2583]	<223>	合成:22G7-C9 HVR-L2
[2584]	<400>	236
[2585]		Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser
[2586]	1	5
[2587]	<210>	237
[2588]	<211>	9
[2589]	<212>	PRT
[2590]	<213>	人工序列
[2591]	<220>	
[2592]	<223>	合成:22G7-C9 HVR-L3
[2593]	<400>	237
[2594]		Gln His Ser Trp Glu Leu Pro Trp Thr
[2595]	1	5
[2596]	<210>	238
[2597]	<400>	238
[2598]		000
[2599]	<210>	239
[2600]	<400>	239
[2601]		000
[2602]	<210>	240
[2603]	<211>	116
[2604]	<212>	PRT
[2605]	<213>	人工序列
[2606]	<220>	
[2607]	<223>	合成:7A11-C12重链可变区 (VH)
[2608]	<400>	240
[2609]		Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Asp Leu Lys Lys Pro Gly Glu
[2610]	1	5 10 15
[2611]		Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
[2612]		20 25 30

[2613]	Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
[2614]	35 40 45
[2615]	Gly Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Glu Glu Phe
[2616]	50 55 60
[2617]	Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
[2618]	65 70 75 80
[2619]	Leu Gln Ile Asp Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
[2620]	85 90 95
[2621]	Ala Arg Gly Thr Val Ser Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[2622]	100 105 110
[2623]	Thr Val Ser Ala
[2624]	115
[2625]	<210> 241
[2626]	<211> 112
[2627]	<212> PRT
[2628]	<213> 人工序列
[2629]	<220>
[2630]	<223> 合成:7A11-C12轻链可变区 (VL)
[2631]	<400> 241
[2632]	Asp Val Val Met Ser Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
[2633]	1 5 10 15
[2634]	Asp His Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Asn Leu Val His Ser
[2635]	20 25 30
[2636]	Asp Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
[2637]	35 40 45
[2638]	Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
[2639]	50 55 60
[2640]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
[2641]	65 70 75 80
[2642]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
[2643]	85 90 95
[2644]	Thr His Val Ile Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[2645]	100 105 110
[2646]	<210> 242
[2647]	<211> 5
[2648]	<212> PRT
[2649]	<213> 人工序列
[2650]	<220>
[2651]	<223> 合成:7A11-C12 HVR-H1

- [2652] <400> 242
- [2653] Asn Tyr Gly Met Asn
- [2654] 1 5
- [2655] <210> 243
- [2656] <211> 17
- [2657] <212> PRT
- [2658] <213> 人工序列
- [2659] <220>
- [2660] <223> 合成:7A11-C12 HVR-H2
- [2661] <400> 243
- [2662] Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Glu Glu Phe Lys
- [2663] 1 5 10 15
- [2664] Gly
- [2665] <210> 244
- [2666] <211> 7
- [2667] <212> PRT
- [2668] <213> 人工序列
- [2669] <220>
- [2670] <223> 合成:7A11-C12 HVR-H3
- [2671] <400> 244
- [2672] Gly Thr Val Ser Phe Pro Tyr
- [2673] 1 5
- [2674] <210> 245
- [2675] <211> 16
- [2676] <212> PRT
- [2677] <213> 人工序列
- [2678] <220>
- [2679] <223> 合成:7A11-C12 HVR-L1
- [2680] <400> 245
- [2681] Arg Ser Ser Gln Asn Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Leu His
- [2682] 1 5 10 15
- [2683] <210> 246
- [2684] <211> 7
- [2685] <212> PRT
- [2686] <213> 人工序列
- [2687] <220>
- [2688] <223> 合成:7A11-C12 HVR-L2
- [2689] <400> 246
- [2690] Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser

[2691] 1 5
 [2692] <210> 247
 [2693] <211> 9
 [2694] <212> PRT
 [2695] <213> 人工序列
 [2696] <220>
 [2697] <223> 合成:7A11-C12 HVR-L3
 [2698] <400> 247
 [2699] Ser Gln Ser Thr His Val Ile Phe Thr
 [2700] 1 5
 [2701] <210> 248
 [2702] <400> 248
 [2703] 000
 [2704] <210> 249
 [2705] <400> 249
 [2706] 000
 [2707] <210> 250
 [2708] <211> 115
 [2709] <212> PRT
 [2710] <213> 人工序列
 [2711] <220>
 [2712] <223> 合成:12A10-E8重链可变区 (VH)
 [2713] <400> 250
 [2714] Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
 [2715] 1 5 10 15
 [2716] Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 [2717] 20 25 30
 [2718] Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
 [2719] 35 40 45
 [2720] Gly Trp Ile Asn Met Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Gly Asp Asp Phe
 [2721] 50 55 60
 [2722] Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Glu Thr Ser Val Ser Thr Val Tyr
 [2723] 65 70 75 80
 [2724] Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Lys Glu Asp Thr Ala Thr Phe Phe Cys
 [2725] 85 90 95
 [2726] Ala Arg Gly Gly Arg Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr
 [2727] 100 105 110
 [2728] Val Ser Ser
 [2729] 115

[2769] Gly
 [2770] <210> 254
 [2771] <211> 6
 [2772] <212> PRT
 [2773] <213> 人工序列
 [2774] <220>
 [2775] <223> 合成:12A10-E8 HVR-H3
 [2776] <400> 254
 [2777] Gly Gly Arg Pro Asp Tyr
 [2778] 1 5
 [2779] <210> 255
 [2780] <211> 16
 [2781] <212> PRT
 [2782] <213> 人工序列
 [2783] <220>
 [2784] <223> 合成:12A10-E8 HVR-L1
 [2785] <400> 255
 [2786] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
 [2787] 1 5 10 15
 [2788] <210> 256
 [2789] <211> 7
 [2790] <212> PRT
 [2791] <213> 人工序列
 [2792] <220>
 [2793] <223> 合成:1 2A10-E8 HVR-L2
 [2794] <400> 256
 [2795] Lys Val Phe Asn Arg Phe Ser
 [2796] 1 5
 [2797] <210> 257
 [2798] <211> 9
 [2799] <212> PRT
 [2800] <213> 人工序列
 [2801] <220>
 [2802] <223> 合成:12A10-E8 HVR-L3
 [2803] <400> 257
 [2804] Leu Gln Gly Ser His Val Pro Tyr Thr
 [2805] 1 5
 [2806] <210> 258
 [2807] <400> 258

[2808] 000
 [2809] <210> 259
 [2810] <400> 259
 [2811] 000
 [2812] <210> 260
 [2813] <211> 120
 [2814] <212> PRT
 [2815] <213> 人工序列
 [2816] <220>
 [2817] <223> 合成:55E7-F11重链可变区 (VH)
 [2818] <400> 260
 [2819] Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 [2820] 1 5 10 15
 [2821] Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
 [2822] 20 25 30
 [2823] Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
 [2824] 35 40 45
 [2825] Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
 [2826] 50 55 60
 [2827] Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
 [2828] 65 70 75 80
 [2829] Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Ile Tyr
 [2830] 85 90 95
 [2831] Tyr Cys Ala Gly Tyr Phe Tyr Gly Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Thr
 [2832] 100 105 110
 [2833] Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 [2834] 115 120
 [2835] <210> 261
 [2836] <211> 108
 [2837] <212> PRT
 [2838] <213> 人工序列
 [2839] <220>
 [2840] <223> 合成:55E7-F11轻链可变区 (VL)
 [2841] <400> 261
 [2842] Glu Leu Val Leu Thr Gln Ser Pro Thr Thr Met Ala Ala Ser Pro Gly
 [2843] 1 5 10 15
 [2844] Lys Lys Ile Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Ser Asn
 [2845] 20 25 30
 [2846] Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Phe Ser Pro Lys Leu Leu

[2847]	35	40	45
[2848]	Ile Tyr Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser		
[2849]	50	55	60
[2850]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Gly Thr Met Glu		
[2851]	65	70	75
[2852]	Ala Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ser Ser Leu Pro		
[2853]	85	90	95
[2854]	Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
[2855]	100	105	
[2856]	<210> 262		
[2857]	<211> 5		
[2858]	<212> PRT		
[2859]	<213> 人工序列		
[2860]	<220>		
[2861]	<223> 合成:55E7-F11 HVR-H1		
[2862]	<400> 262		
[2863]	Asn Tyr Trp Met Asn		
[2864]	1	5	
[2865]	<210> 263		
[2866]	<211> 19		
[2867]	<212> PRT		
[2868]	<213> 人工序列		
[2869]	<220>		
[2870]	<223> 合成:55E7-F11 HVR-H2		
[2871]	<400> 263		
[2872]	Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu Ser		
[2873]	1	5	10
[2874]	Val Lys Gly		
[2875]	<210> 264		
[2876]	<211> 9		
[2877]	<212> PRT		
[2878]	<213> 人工序列		
[2879]	<220>		
[2880]	<223> 合成:55E7-F11 HVR-H3		
[2881]	<400> 264		
[2882]	Tyr Phe Tyr Gly Gly Tyr Phe Asp Val		
[2883]	1	5	
[2884]	<210> 265		
[2885]	<211> 12		

- [2886] <212> PRT
[2887] <213> 人工序列
[2888] <220>
[2889] <223> 合成:55E7-F11 HVR-L1
[2890] <400> 265
[2891] Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Ser Asn Tyr Leu His
[2892] 1 5 10
[2893] <210> 266
[2894] <211> 7
[2895] <212> PRT
[2896] <213> 人工序列
[2897] <220>
[2898] <223> 合成:55E7-F11 HVR-L2
[2899] <400> 266
[2900] Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser
[2901] 1 5
[2902] <210> 267
[2903] <211> 9
[2904] <212> PRT
[2905] <213> 人工序列
[2906] <220>
[2907] <223> 合成:55E7-F11 HVR-L3
[2908] <400> 267
[2909] Gln Gln Gly Ser Ser Leu Pro Phe Thr
[2910] 1 5
[2911] <210> 268
[2912] <400> 268
[2913] 000
[2914] <210> 269
[2915] <400> 269
[2916] 000
[2917] <210> 270
[2918] <211> 117
[2919] <212> PRT
[2920] <213> 人工序列
[2921] <220>
[2922] <223> 合成:52F6-F11重链可变区 (VH)
[2923] <400> 270
[2924] Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Thr Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala

[2925]	1	5	10	15														
[2926]	Ser	Val	Lys	Leu	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	His	Tyr		
[2927]			20					25						30				
[2928]	Trp	Met	His	Trp	Ile	Lys	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile		
[2929]			35					40						45				
[2930]	Gly	Tyr	Ile	Tyr	Pro	Thr	Asn	Asp	Tyr	Thr	Lys	Tyr	Asn	Gln	Asn	Phe		
[2931]		50						55						60				
[2932]	Arg	Asp	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Ser	Asn	Ser	Ala	Tyr		
[2933]	65						70						75					80
[2934]	Met	Gln	Leu	Asn	Ser	Leu	Thr	Tyr	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys		
[2935]						85								90				95
[2936]	Ala	Arg	Ala	Gly	Asn	Arg	Val	Phe	Asp	Phe	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr		
[2937]							100							105				110
[2938]	Leu	Thr	Val	Ser	Ser													
[2939]																		115
[2940]	<210>	271																
[2941]	<211>	109																
[2942]	<212>	PRT																
[2943]	<213>	人工序列																
[2944]	<220>																	
[2945]	<223>	合成:52F6-F11轻链可变区 (VL)																
[2946]	<400>	271																
[2947]	Gln	Ala	Val	Val	Thr	Gln	Glu	Ser	Ala	Leu	Thr	Thr	Ser	Pro	Gly	Glu		
[2948]	1				5					10					15			
[2949]	Thr	Val	Thr	Leu	Thr	Cys	Arg	Ser	Ser	Thr	Gly	Ala	Val	Thr	Thr	Ser		
[2950]										20					25			30
[2951]	Asn	Phe	Ala	Asn	Trp	Val	Gln	Glu	Lys	Pro	Asp	His	Leu	Phe	Thr	Gly		
[2952]										35					40			45
[2953]	Leu	Ile	Gly	Gly	Thr	Asn	Asn	Arg	Ala	Pro	Gly	Val	Pro	Ala	Arg	Phe		
[2954]										50					55			60
[2955]	Ser	Gly	Ser	Leu	Ile	Gly	Asp	Lys	Ala	Ala	Leu	Thr	Ile	Thr	Gly	Ala		
[2956]	65									70					75			80
[2957]	Gln	Thr	Glu	Asp	Glu	Ala	Ile	Tyr	Phe	Cys	Ala	Leu	Trp	Tyr	Ser	Asn		
[2958]										85					90			95
[2959]	Leu	Trp	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu					
[2960]										100					105			
[2961]	<210>	272																
[2962]	<211>	5																
[2963]	<212>	PRT																

- [2964] <213> 人工序列
 [2965] <220>
 [2966] <223> 合成:52F6-F11 HVR-H1
 [2967] <400> 272
 [2968] His Tyr Trp Met His
 [2969] 1 5
 [2970] <210> 273
 [2971] <211> 17
 [2972] <212> PRT
 [2973] <213> 人工序列
 [2974] <220>
 [2975] <223> 合成:52F6-F11 HVR-H2
 [2976] <400> 273
 [2977] Tyr Ile Tyr Pro Thr Asn Asp Tyr Thr Lys Tyr Asn Gln Asn Phe Arg
 [2978] 1 5 10 15
 [2979] Asp
 [2980] <210> 274
 [2981] <211> 8
 [2982] <212> PRT
 [2983] <213> 人工序列
 [2984] <220>
 [2985] <223> 合成:52F6-F11 HVR-H3
 [2986] <400> 274
 [2987] Ala Gly Asn Arg Val Phe Asp Phe
 [2988] 1 5
 [2989] <210> 275
 [2990] <211> 14
 [2991] <212> PRT
 [2992] <213> 人工序列
 [2993] <220>
 [2994] <223> 合成:52F6-F11 HVR-L1
 [2995] <400> 275
 [2996] Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Phe Ala Asn
 [2997] 1 5 10
 [2998] <210> 276
 [2999] <211> 7
 [3000] <212> PRT
 [3001] <213> 人工序列
 [3002] <220>

[3003] <223> 合成:52F6-F11 HVR-L2
 [3004] <400> 276
 [3005] Gly Thr Asn Asn Arg Ala Pro
 [3006] 1 5
 [3007] <210> 277
 [3008] <211> 9
 [3009] <212> PRT
 [3010] <213> 人工序列
 [3011] <220>
 [3012] <223> 合成:52F6-F11 HVR-L3
 [3013] <400> 277
 [3014] Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val
 [3015] 1 5
 [3016] <210> 278
 [3017] <400> 278
 [3018] 000
 [3019] <210> 279
 [3020] <400> 279
 [3021] 000
 [3022] <210> 280
 [3023] <211> 117
 [3024] <212> PRT
 [3025] <213> 人工序列
 [3026] <220>
 [3027] <223> 合成:Hu37D3-H9.v1重链可变区 (VH)
 [3028] <400> 280
 [3029] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 [3030] 1 5 10 15
 [3031] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Ile Phe Arg Ser Tyr
 [3032] 20 25 30
 [3033] Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 [3034] 35 40 45
 [3035] Ala Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 [3036] 50 55 60
 [3037] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 [3038] 65 70 75 80
 [3039] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [3040] 85 90 95
 [3041] Ala Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

[3042]	100	105	110
[3043]	Val Thr Val Ser Ser		
[3044]	115		
[3045]	<210> 281		
[3046]	<211> 112		
[3047]	<212> PRT		
[3048]	<213> 人工序列		
[3049]	<220>		
[3050]	<223> 合成:Hu37D3-H9.v1轻链可变区 (VL)		
[3051]	<400> 281		
[3052]	Glu Asp Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
[3053]	1 5 10 15		
[3054]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser		
[3055]	20 25 30		
[3056]	Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser		
[3057]	35 40 45		
[3058]	Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro		
[3059]	50 55 60		
[3060]	Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile		
[3061]	65 70 75 80		
[3062]	Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly		
[3063]	85 90 95		
[3064]	Ser Leu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
[3065]	100 105 110		
[3066]	<210> 282		
[3067]	<211> 5		
[3068]	<212> PRT		
[3069]	<213> 人工序列		
[3070]	<220>		
[3071]	<223> 合成:Hu37D3-H9.v1 HVR-H1		
[3072]	<400> 282		
[3073]	Ser Tyr Gly Met Ser		
[3074]	1 5		
[3075]	<210> 283		
[3076]	<211> 17		
[3077]	<212> PRT		
[3078]	<213> 人工序列		
[3079]	<220>		
[3080]	<223> 合成:Hu37D3-H9.v1 HVR-H2		

- [3081] <400> 283
 [3082] Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
 [3083] 1 5 10 15
 [3084] Gly
 [3085] <210> 284
 [3086] <211> 8
 [3087] <212> PRT
 [3088] <213> 人工序列
 [3089] <220>
 [3090] <223> 合成:Hu37D3-H9.v1 HVR-H3
 [3091] <400> 284
 [3092] Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr
 [3093] 1 5
 [3094] <210> 285
 [3095] <211> 16
 [3096] <212> PRT
 [3097] <213> 人工序列
 [3098] <220>
 [3099] <223> 合成:Hu37D3-H9.v1 HVR-L1
 [3100] <400> 285
 [3101] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
 [3102] 1 5 10 15
 [3103] <210> 286
 [3104] <211> 7
 [3105] <212> PRT
 [3106] <213> 人工序列
 [3107] <220>
 [3108] <223> 合成:Hu37D3-H9.v1 HVR-L2
 [3109] <400> 286
 [3110] Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
 [3111] 1 5
 [3112] <210> 287
 [3113] <211> 9
 [3114] <212> PRT
 [3115] <213> 人工序列
 [3116] <220>
 [3117] <223> 合成:Hu37D3-H9.v1 HVR-L3
 [3118] <400> 287
 [3119] Phe Gln Gly Ser Leu Val Pro Trp Thr

[3120] 1 5
 [3121] <210> 288
 [3122] <211> 447
 [3123] <212> PRT
 [3124] <213> 人工序列
 [3125] <220>
 [3126] <223> 合成:Hu37D3-H9.v1 IgG1重链
 [3127] <400> 288
 [3128] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 [3129] 1 5 10 15
 [3130] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Ile Phe Arg Ser Tyr
 [3131] 20 25 30
 [3132] Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 [3133] 35 40 45
 [3134] Ala Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 [3135] 50 55 60
 [3136] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 [3137] 65 70 75 80
 [3138] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [3139] 85 90 95
 [3140] Ala Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 [3141] 100 105 110
 [3142] Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 [3143] 115 120 125
 [3144] Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 [3145] 130 135 140
 [3146] Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
 [3147] 145 150 155 160
 [3148] Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 [3149] 165 170 175
 [3150] Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 [3151] 180 185 190
 [3152] Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
 [3153] 195 200 205
 [3154] Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
 [3155] 210 215 220
 [3156] Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
 [3157] 225 230 235 240
 [3158] Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

[3159]		245		250		255										
[3160]	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu
[3161]			260						265					270		
[3162]	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys
[3163]			275						280					285		
[3164]	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser
[3165]			290						295					300		
[3166]	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys
[3167]		305					310						315			320
[3168]	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile
[3169]					325					330						335
[3170]	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro
[3171]					340					345						350
[3172]	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu
[3173]					355					360						365
[3174]	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn
[3175]					370					375						380
[3176]	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser
[3177]					385									390		395
[3178]	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg
[3179]					405											410
[3180]	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu
[3181]					420											425
[3182]	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	
[3183]					435											440
[3184]	<210>	289														
[3185]	<211>	219														
[3186]	<212>	PRT														
[3187]	<213>	人工序列														
[3188]	<220>															
[3189]	<223>	合成:Hu37D3-H9.v1														
[3190]	<400>	289														
[3191]	Glu	Asp	Gln	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
[3192]		1				5					10					15
[3193]	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Ile	Val	His	Ser
[3194]						20					25					30
[3195]	Asn	Gly	Asn	Thr	Tyr	Phe	Glu	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ser
[3196]						35										40
[3197]	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro

[3198]	50	55	60
[3199]	Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile		
[3200]	65	70	75 80
[3201]	Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly		
[3202]	85	90	95
[3203]	Ser Leu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
[3204]	100	105	110
[3205]	Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu		
[3206]	115	120	125
[3207]	Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe		
[3208]	130	135	140
[3209]	Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln		
[3210]	145	150	155 160
[3211]	Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser		
[3212]	165	170	175
[3213]	Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu		
[3214]	180	185	190
[3215]	Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser		
[3216]	195	200	205
[3217]	Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
[3218]	210	215	
[3219]	<210> 290		
[3220]	<211> 117		
[3221]	<212> PRT		
[3222]	<213> 人工序列		
[3223]	<220>		
[3224]	<223> 合成:Hu37D3-H9.v5重链可变区 (VH)		
[3225]	<400> 290		
[3226]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
[3227]	1 5 10 15		
[3228]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Ile Phe Arg Ser Tyr		
[3229]	20 25 30		
[3230]	Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[3231]	35 40 45		
[3232]	Ala Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val		
[3233]	50 55 60		
[3234]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
[3235]	65 70 75 80		
[3236]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		

- [3276] <220>
- [3277] <223> 合成:Hu37D3-H9.v5 HVR-H2
- [3278] <400> 293
- [3279] Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
- [3280] 1 5 10 15
- [3281] Gly
- [3282] <210> 294
- [3283] <211> 8
- [3284] <212> PRT
- [3285] <213> 人工序列
- [3286] <220>
- [3287] <223> 合成:Hu37D3-H9.v5 HVR-H3
- [3288] <400> 294
- [3289] Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr
- [3290] 1 5
- [3291] <210> 295
- [3292] <211> 16
- [3293] <212> PRT
- [3294] <213> 人工序列
- [3295] <220>
- [3296] <223> 合成:Hu37D3-H9.v5 HVR-L1
- [3297] <400> 295
- [3298] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
- [3299] 1 5 10 15
- [3300] <210> 296
- [3301] <211> 7
- [3302] <212> PRT
- [3303] <213> 人工序列
- [3304] <220>
- [3305] <223> 合成:Hu37D3-H9.v5 HVR-L2
- [3306] <400> 296
- [3307] Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
- [3308] 1 5
- [3309] <210> 297
- [3310] <211> 9
- [3311] <212> PRT
- [3312] <213> 人工序列
- [3313] <220>
- [3314] <223> 合成:Hu37D3-H9.v5 HVR-L3

[3315] <400> 297
 [3316] Phe Gln Gly Ser Leu Val Pro Trp Thr
 [3317] 1 5
 [3318] <210> 298
 [3319] <400> 298
 [3320] 000
 [3321] <210> 299
 [3322] <400> 299
 [3323] 000
 [3324] <210> 300
 [3325] <211> 113
 [3326] <212> PRT
 [3327] <213> 人工序列
 [3328] <220>
 [3329] <223> 合成:Hu94B2.v105重链可变区 (VH)
 [3330] <400> 300
 [3331] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 [3332] 1 5 10 15
 [3333] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Leu Thr Gly Tyr
 [3334] 20 25 30
 [3335] Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 [3336] 35 40 45
 [3337] Gly Leu Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Val Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 [3338] 50 55 60
 [3339] Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 [3340] 65 70 75 80
 [3341] Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [3342] 85 90 95
 [3343] Ala Arg Gln Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
 [3344] 100 105 110
 [3345] Ser
 [3346] <210> 301
 [3347] <211> 112
 [3348] <212> PRT
 [3349] <213> 人工序列
 [3350] <220>
 [3351] <223> 合成:Hu94B2.v105轻链可变区 (VL)
 [3352] <400> 301
 [3353] Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

[3354]	1	5	10	15
[3355]	Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser			
[3356]		20	25	30
[3357]	Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser			
[3358]		35	40	45
[3359]	Pro Gln Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro			
[3360]		50	55	60
[3361]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile			
[3362]		65	70	75
[3363]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly			
[3364]		85	90	95
[3365]	Thr His Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
[3366]		100	105	110
[3367]	<210> 302			
[3368]	<211> 5			
[3369]	<212> PRT			
[3370]	<213> 人工序列			
[3371]	<220>			
[3372]	<223> 合成:Hu94B2.v105 HVR-H1			
[3373]	<400> 302			
[3374]	Gly Tyr Thr Met Asn			
[3375]	1	5		
[3376]	<210> 303			
[3377]	<211> 17			
[3378]	<212> PRT			
[3379]	<213> 人工序列			
[3380]	<220>			
[3381]	<223> 合成:Hu94B2.v105 HVR-H2			
[3382]	<400> 303			
[3383]	Leu Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Val Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys			
[3384]	1	5	10	15
[3385]	Gly			
[3386]	<210> 304			
[3387]	<211> 4			
[3388]	<212> PRT			
[3389]	<213> 人工序列			
[3390]	<220>			
[3391]	<223> 合成:Hu94B2.v105 HVR-H3			
[3392]	<400> 304			

[3393] Gln Gly Ala Tyr
 [3394] 1
 [3395] <210> 305
 [3396] <211> 16
 [3397] <212> PRT
 [3398] <213> 人工序列
 [3399] <220>
 [3400] <223> 合成:Hu94B2.v105 HVR-L1
 [3401] <400> 305
 [3402] Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn
 [3403] 1 5 10 15
 [3404] <210> 306
 [3405] <211> 7
 [3406] <212> PRT
 [3407] <213> 人工序列
 [3408] <220>
 [3409] <223> 合成:Hu94B2.v105 HVR-L2
 [3410] <400> 306
 [3411] Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser
 [3412] 1 5
 [3413] <210> 307
 [3414] <211> 9
 [3415] <212> PRT
 [3416] <213> 人工序列
 [3417] <220>
 [3418] <223> 合成:Hu94B2.v105 HVR-L3
 [3419] <400> 307
 [3420] Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Trp Thr
 [3421] 1 5
 [3422] <210> 308
 [3423] <400> 308
 [3424] 000
 [3425] <210> 309
 [3426] <400> 309
 [3427] 000
 [3428] <210> 310
 [3429] <211> 115
 [3430] <212> PRT
 [3431] <213> 人工序列

[3432] <220>
 [3433] <223> 合成:hu125B11.v17重链可变区 (VH)
 [3434] <400> 310
 [3435] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 [3436] 1 5 10 15
 [3437] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Ile Phe Ser Asn Tyr
 [3438] 20 25 30
 [3439] Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 [3440] 35 40 45
 [3441] Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
 [3442] 50 55 60
 [3443] Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
 [3444] 65 70 75 80
 [3445] Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 [3446] 85 90 95
 [3447] Tyr Cys Thr Gly Gly Thr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 [3448] 100 105 110
 [3449] Val Ser Ser
 [3450] 115
 [3451] <210> 311
 [3452] <211> 107
 [3453] <212> PRT
 [3454] <213> 人工序列
 [3455] <220>
 [3456] <223> 合成:hu125B11.v17轻链可变区 (VH)
 [3457] <400> 311
 [3458] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 [3459] 1 5 10 15
 [3460] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala
 [3461] 20 25 30
 [3462] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Leu Leu Ile
 [3463] 35 40 45
 [3464] Tyr Ser Ala Ser Ile Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 [3465] 50 55 60
 [3466] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 [3467] 65 70 75 80
 [3468] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Phe Arg Thr Tyr Pro Tyr
 [3469] 85 90 95
 [3470] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

[3471]		100		105
[3472]	<210>	312		
[3473]	<211>	5		
[3474]	<212>	PRT		
[3475]	<213>	人工序列		
[3476]	<220>			
[3477]	<223>	合成:hu125B11.v17 HVR-H1		
[3478]	<400>	312		
[3479]		Asn Tyr Trp Met Asn		
[3480]		1	5	
[3481]	<210>	313		
[3482]	<211>	19		
[3483]	<212>	PRT		
[3484]	<213>	人工序列		
[3485]	<220>			
[3486]	<223>	合成:hu125B11.v17 HVR-H2		
[3487]	<400>	313		
[3488]		Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu Ser		
[3489]		1	5	10 15
[3490]		Val Lys Gly		
[3491]	<210>	314		
[3492]	<211>	4		
[3493]	<212>	PRT		
[3494]	<213>	人工序列		
[3495]	<220>			
[3496]	<223>	合成:hu125B11.v17 HVR-H3		
[3497]	<400>	314		
[3498]		Gly Thr Thr Tyr		
[3499]		1		
[3500]	<210>	315		
[3501]	<211>	11		
[3502]	<212>	PRT		
[3503]	<213>	人工序列		
[3504]	<220>			
[3505]	<223>	合成:hu125B11.v17 HVR-L1		
[3506]	<400>	315		
[3507]		Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala Val Ala		
[3508]		1	5	10
[3509]	<210>	316		

[3510] <211> 7
 [3511] <212> PRT
 [3512] <213> 人工序列
 [3513] <220>
 [3514] <223> 合成:hu125B11.v17 HVR-L2
 [3515] <400> 316
 [3516] Ser Ala Ser Ile Arg Tyr Thr
 [3517] 1 5
 [3518] <210> 317
 [3519] <211> 9
 [3520] <212> PRT
 [3521] <213> 人工序列
 [3522] <220>
 [3523] <223> 合成:hu125B11.v17 HVR-L3
 [3524] <400> 317
 [3525] Gln Gln Phe Arg Thr Tyr Pro Tyr Thr
 [3526] 1 5
 [3527] <210> 318
 [3528] <400> 318
 [3529] 000
 [3530] <210> 319
 [3531] <400> 319
 [3532] 000
 [3533] <210> 320
 [3534] <211> 115
 [3535] <212> PRT
 [3536] <213> 人工序列
 [3537] <220>
 [3538] <223> 合成:hu125B11.v26重链可变区 (VH)
 [3539] <400> 320
 [3540] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 [3541] 1 5 10 15
 [3542] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Ile Phe Ser Asn Tyr
 [3543] 20 25 30
 [3544] Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 [3545] 35 40 45
 [3546] Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
 [3547] 50 55 60
 [3548] Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr

[3549]	65	70	75	80
[3550]	Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr			
[3551]		85	90	95
[3552]	Tyr Cys Thr Gly Gly Thr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr			
[3553]		100	105	110
[3554]	Val Ser Ser			
[3555]		115		
[3556]	<210>	321		
[3557]	<211>	107		
[3558]	<212>	PRT		
[3559]	<213>	人工序列		
[3560]	<220>			
[3561]	<223>	合成:hu125B11.v26轻链可变区 (VH)		
[3562]	<400>	321		
[3563]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly			
[3564]	1	5	10	15
[3565]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala			
[3566]		20	25	30
[3567]	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile			
[3568]		35	40	45
[3569]	Tyr Ser Ala Ser Ile Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly			
[3570]	50	55	60	
[3571]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro			
[3572]	65	70	75	80
[3573]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Phe Arg Thr Tyr Pro Tyr			
[3574]		85	90	95
[3575]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
[3576]		100	105	
[3577]	<210>	322		
[3578]	<211>	5		
[3579]	<212>	PRT		
[3580]	<213>	人工序列		
[3581]	<220>			
[3582]	<223>	合成:hu125B11.v26 HVR-H1		
[3583]	<400>	322		
[3584]	Asn Tyr Trp Met Asn			
[3585]	1	5		
[3586]	<210>	323		
[3587]	<211>	19		

- [3588] <212> PRT
[3589] <213> 人工序列
[3590] <220>
[3591] <223> 合成:hu125B11.v26 HVR-H2
[3592] <400> 323
[3593] Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu Ser
[3594] 1 5 10 15
[3595] Val Lys Gly
[3596] <210> 324
[3597] <211> 4
[3598] <212> PRT
[3599] <213> 人工序列
[3600] <220>
[3601] <223> 合成:hu125B11.v26 HVR-H3
[3602] <400> 324
[3603] Gly Thr Thr Tyr
[3604] 1
[3605] <210> 325
[3606] <211> 11
[3607] <212> PRT
[3608] <213> 人工序列
[3609] <220>
[3610] <223> 合成:hu125B11.v26 HVR-L1
[3611] <400> 325
[3612] Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala Val Ala
[3613] 1 5 10
[3614] <210> 326
[3615] <211> 7
[3616] <212> PRT
[3617] <213> 人工序列
[3618] <220>
[3619] <223> 合成:hu125B11.v26 HVR-L2
[3620] <400> 326
[3621] Ser Ala Ser Ile Arg Tyr Thr
[3622] 1 5
[3623] <210> 327
[3624] <211> 9
[3625] <212> PRT
[3626] <213> 人工序列

[3627] <220>
 [3628] <223> 合成:hu125B11.v26 HVR-L3
 [3629] <400> 327
 [3630] Gln Gln Phe Arg Thr Tyr Pro Tyr Thr
 [3631] 1 5
 [3632] <210> 328
 [3633] <400> 328
 [3634] 000
 [3635] <210> 329
 [3636] <400> 329
 [3637] 000
 [3638] <210> 330
 [3639] <211> 115
 [3640] <212> PRT
 [3641] <213> 人工序列
 [3642] <220>
 [3643] <223> 合成:hu125B11.v28重链可变区 (VH)
 [3644] <400> 330
 [3645] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 [3646] 1 5 10 15
 [3647] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Ile Phe Ser Asn Tyr
 [3648] 20 25 30
 [3649] Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 [3650] 35 40 45
 [3651] Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
 [3652] 50 55 60
 [3653] Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
 [3654] 65 70 75 80
 [3655] Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 [3656] 85 90 95
 [3657] Tyr Cys Thr Gly Gly Thr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 [3658] 100 105 110
 [3659] Val Ser Ser
 [3660] 115
 [3661] <210> 331
 [3662] <211> 107
 [3663] <212> PRT
 [3664] <213> 人工序列
 [3665] <220>

- [3666] <223> 合成:hu125B11.v28轻链可变区 (VH)
 [3667] <400> 331
 [3668] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 [3669] 1 5 10 15
 [3670] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala
 [3671] 20 25 30
 [3672] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 [3673] 35 40 45
 [3674] Tyr Ser Ala Ser Ile Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 [3675] 50 55 60
 [3676] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 [3677] 65 70 75 80
 [3678] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Arg Thr Tyr Pro Tyr
 [3679] 85 90 95
 [3680] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 [3681] 100 105
 [3682] <210> 332
 [3683] <211> 5
 [3684] <212> PRT
 [3685] <213> 人工序列
 [3686] <220>
 [3687] <223> 合成:hu125B11.v28 HVR-H1
 [3688] <400> 332
 [3689] Asn Tyr Trp Met Asn
 [3690] 1 5
 [3691] <210> 333
 [3692] <211> 19
 [3693] <212> PRT
 [3694] <213> 人工序列
 [3695] <220>
 [3696] <223> 合成:hu125B11.v28 HVR-H2
 [3697] <400> 333
 [3698] Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu Ser
 [3699] 1 5 10 15
 [3700] Val Lys Gly
 [3701] <210> 334
 [3702] <211> 4
 [3703] <212> PRT
 [3704] <213> 人工序列

[3705] <220>
[3706] <223> 合成:hu125B11.v28 HVR-H3
[3707] <400> 334
[3708] Gly Thr Thr Tyr
[3709] 1
[3710] <210> 335
[3711] <211> 11
[3712] <212> PRT
[3713] <213> 人工序列
[3714] <220>
[3715] <223> 合成:hu125B11.v28 HVR-L1
[3716] <400> 335
[3717] Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala Val Ala
[3718] 1 5 10
[3719] <210> 336
[3720] <211> 7
[3721] <212> PRT
[3722] <213> 人工序列
[3723] <220>
[3724] <223> 合成:hu125B11.v28 HVR-L2
[3725] <400> 336
[3726] Ser Ala Ser Ile Arg Tyr Thr
[3727] 1 5
[3728] <210> 337
[3729] <211> 9
[3730] <212> PRT
[3731] <213> 人工序列
[3732] <220>
[3733] <223> 合成:hu125B11.v28 HVR-L3
[3734] <400> 337
[3735] Gln Gln Phe Arg Thr Tyr Pro Tyr Thr
[3736] 1 5
[3737] <210> 338
[3738] <400> 338
[3739] 000
[3740] <210> 339
[3741] <400> 339
[3742] 000
[3743] <210> 340

[3744] <211> 117
 [3745] <212> PRT
 [3746] <213> 人工序列
 [3747] <220>
 [3748] <223> 合成:Hu37D3-H9.v28.A4重链可变区 (VH)
 [3749] <400> 340
 [3750] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 [3751] 1 5 10 15
 [3752] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Ile Phe Arg Ser Tyr
 [3753] 20 25 30
 [3754] Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 [3755] 35 40 45
 [3756] Ala Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 [3757] 50 55 60
 [3758] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 [3759] 65 70 75 80
 [3760] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [3761] 85 90 95
 [3762] Ala Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 [3763] 100 105 110
 [3764] Val Thr Val Ser Ser
 [3765] 115
 [3766] <210> 341
 [3767] <211> 112
 [3768] <212> PRT
 [3769] <213> 人工序列
 [3770] <220>
 [3771] <223> 合成:Hu37D3-H9.v28.A4轻链可变区 (VL)
 [3772] <400> 341
 [3773] Asp Asp Val Leu Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 [3774] 1 5 10 15
 [3775] Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
 [3776] 20 25 30
 [3777] Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 [3778] 35 40 45
 [3779] Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 [3780] 50 55 60
 [3781] Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 [3782] 65 70 75 80

[3783]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
[3784]	85 90 95
[3785]	Ser Leu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[3786]	100 105 110
[3787]	<210> 342
[3788]	<211> 5
[3789]	<212> PRT
[3790]	<213> 人工序列
[3791]	<220>
[3792]	<223> 合成:Hu37D3-H9.v28.A4 HVR-H1
[3793]	<400> 342
[3794]	Ser Tyr Gly Met Ser
[3795]	1 5
[3796]	<210> 343
[3797]	<211> 17
[3798]	<212> PRT
[3799]	<213> 人工序列
[3800]	<220>
[3801]	<223> 合成:Hu37D3-H9.v28.A4 HVR-H2
[3802]	<400> 343
[3803]	Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
[3804]	1 5 10 15
[3805]	Gly
[3806]	<210> 344
[3807]	<211> 8
[3808]	<212> PRT
[3809]	<213> 人工序列
[3810]	<220>
[3811]	<223> 合成:Hu37D3-H9.v28.A4 HVR-H3
[3812]	<400> 344
[3813]	Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr
[3814]	1 5
[3815]	<210> 345
[3816]	<211> 16
[3817]	<212> PRT
[3818]	<213> 人工序列
[3819]	<220>
[3820]	<223> 合成:Hu37D3-H9.v28.A4 HVR-L1
[3821]	<400> 345

[3861]	Ala Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
[3862]	100 105 110
[3863]	Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
[3864]	115 120 125
[3865]	Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
[3866]	130 135 140
[3867]	Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
[3868]	145 150 155 160
[3869]	Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
[3870]	165 170 175
[3871]	Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
[3872]	180 185 190
[3873]	Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
[3874]	195 200 205
[3875]	Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
[3876]	210 215 220
[3877]	Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
[3878]	225 230 235 240
[3879]	Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
[3880]	245 250 255
[3881]	Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
[3882]	260 265 270
[3883]	Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
[3884]	275 280 285
[3885]	Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
[3886]	290 295 300
[3887]	Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
[3888]	305 310 315 320
[3889]	Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
[3890]	325 330 335
[3891]	Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
[3892]	340 345 350
[3893]	Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
[3894]	355 360 365
[3895]	Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
[3896]	370 375 380
[3897]	Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
[3898]	385 390 395 400
[3899]	Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu

[3900]		405		410		415
[3901]	Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His					
[3902]		420		425		430
[3903]	Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys					
[3904]		435		440		
[3905]	<210>	349				
[3906]	<211>	219				
[3907]	<212>	PRT				
[3908]	<213>	人工序列				
[3909]	<220>					
[3910]	<223>	合成:Hu37D3-H9.v28.A4 IgG4-S228P.YTE轻链				
[3911]	<400>	349				
[3912]	Asp Asp Val Leu Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly					
[3913]	1	5		10		15
[3914]	Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser					
[3915]		20		25		30
[3916]	Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser					
[3917]		35		40		45
[3918]	Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro					
[3919]		50		55		60
[3920]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile					
[3921]		65		70		75
[3922]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly					
[3923]		85		90		95
[3924]	Ser Leu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys					
[3925]		100		105		110
[3926]	Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu					
[3927]		115		120		125
[3928]	Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe					
[3929]		130		135		140
[3930]	Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln					
[3931]		145		150		155
[3932]	Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser					
[3933]		165		170		175
[3934]	Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu					
[3935]		180		185		190
[3936]	Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser					
[3937]		195		200		205
[3938]	Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys					

[3939]	210	215
[3940]	<210> 350	
[3941]	<211> 12	
[3942]	<212> PRT	
[3943]	<213> 人工序列	
[3944]	<220>	
[3945]	<223> 合成:未应激对照(平均值, n=9)	
[3946]	<400> 350	
[3947]	Glu Asp Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Leu	
[3948]	1	5 10
[3949]	<210> 351	
[3950]	<211> 12	
[3951]	<212> PRT	
[3952]	<213> 人工序列	
[3953]	<220>	
[3954]	<223> 合成:hu37D3-H9.v5	
[3955]	<400> 351	
[3956]	Glu Asp Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Leu	
[3957]	1	5 10
[3958]	<210> 352	
[3959]	<211> 12	
[3960]	<212> PRT	
[3961]	<213> 人工序列	
[3962]	<220>	
[3963]	<223> 合成:hu37D3-H9.v5.1	
[3964]	<400> 352	
[3965]	Glu Asp Leu His Ser Asn Ala Asn Thr Tyr Phe Leu	
[3966]	1	5 10
[3967]	<210> 353	
[3968]	<211> 12	
[3969]	<212> PRT	
[3970]	<213> 人工序列	
[3971]	<220>	
[3972]	<223> 合成:hu37D3-H9.v5.2	
[3973]	<400> 353	
[3974]	Glu Asp Leu His Ser Ser Gly Asn Thr Tyr Phe Leu	
[3975]	1	5 10
[3976]	<210> 354	
[3977]	<211> 12	

- [3978] <212> PRT
[3979] <213> 人工序列
[3980] <220>
[3981] <223> 合成:hu37D3-H9.v5.3
[3982] <400> 354
[3983] Glu Asp Leu His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
[3984] 1 5 10
[3985] <210> 355
[3986] <211> 12
[3987] <212> PRT
[3988] <213> 人工序列
[3989] <220>
[3990] <223> 合成:hu37D3-H9.v5.4
[3991] <400> 355
[3992] Glu Asp Leu His Ser Gln Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
[3993] 1 5 10
[3994] <210> 356
[3995] <211> 12
[3996] <212> PRT
[3997] <213> 人工序列
[3998] <220>
[3999] <223> 合成:hu37D3-H9.v5.5
[4000] <400> 356
[4001] Glu Asp Leu His Ser Glu Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
[4002] 1 5 10
[4003] <210> 357
[4004] <211> 12
[4005] <212> PRT
[4006] <213> 人工序列
[4007] <220>
[4008] <223> 合成:hu37D3-H9.v5.6
[4009] <400> 357
[4010] Glu Asp Leu His Ser Ala Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
[4011] 1 5 10
[4012] <210> 358
[4013] <211> 12
[4014] <212> PRT
[4015] <213> 人工序列
[4016] <220>

- [4017] <223> 合成:hu37D3-H9.v5.7
[4018] <400> 358
[4019] Glu Asp Leu His Ser Asn Gly Asp Thr Tyr Phe Leu
[4020] 1 5 10
[4021] <210> 359
[4022] <211> 12
[4023] <212> PRT
[4024] <213> 人工序列
[4025] <220>
[4026] <223> 合成:hu37D3-H9.v5.8
[4027] <400> 359
[4028] Glu Asp Leu His Ser Asn Gly Gln Thr Tyr Phe Leu
[4029] 1 5 10
[4030] <210> 360
[4031] <211> 12
[4032] <212> PRT
[4033] <213> 人工序列
[4034] <220>
[4035] <223> 合成:hu37D3-H9.v5.9
[4036] <400> 360
[4037] Glu Asp Leu His Ser Asn Gly Glu Thr Tyr Phe Leu
[4038] 1 5 10
[4039] <210> 361
[4040] <211> 12
[4041] <212> PRT
[4042] <213> 人工序列
[4043] <220>
[4044] <223> 合成:hu37D3-H9.v5.10
[4045] <400> 361
[4046] Glu Asp Leu His Ser Asn Gly Ala Thr Tyr Phe Leu
[4047] 1 5 10
[4048] <210> 362
[4049] <211> 12
[4050] <212> PRT
[4051] <213> 人工序列
[4052] <220>
[4053] <223> 合成:hu37D3-H9.v5.11
[4054] <400> 362
[4055] Glu Asp Leu His Ser Asn Gly Ser Thr Tyr Phe Leu

[4056]	1	5	10
[4057]	<210> 363		
[4058]	<211> 12		
[4059]	<212> PRT		
[4060]	<213> 人工序列		
[4061]	<220>		
[4062]	<223> 合成:hu37D3.v28		
[4063]	<400> 363		
[4064]	Asp Asp Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Leu		
[4065]	1	5	10
[4066]	<210> 364		
[4067]	<211> 12		
[4068]	<212> PRT		
[4069]	<213> 人工序列		
[4070]	<220>		
[4071]	<223> 合成:hu37D3.v28.A2		
[4072]	<400> 364		
[4073]	Asp Asp Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe His		
[4074]	1	5	10
[4075]	<210> 365		
[4076]	<211> 12		
[4077]	<212> PRT		
[4078]	<213> 人工序列		
[4079]	<220>		
[4080]	<223> 合成:hu37D3.v28.A4		
[4081]	<400> 365		
[4082]	Asp Asp Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Leu		
[4083]	1	5	10
[4084]	<210> 366		
[4085]	<211> 12		
[4086]	<212> PRT		
[4087]	<213> 人工序列		
[4088]	<220>		
[4089]	<223> 合成:hu37D3.v28.A6		
[4090]	<400> 366		
[4091]	Asp Asp Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His		
[4092]	1	5	10
[4093]	<210> 367		
[4094]	<211> 12		

- [4095] <212> PRT
- [4096] <213> 人工序列
- [4097] <220>
- [4098] <223> 合成:hu37D3.v28.A8
- [4099] <400> 367
- [4100] Asp Asp Met His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
- [4101] 1 5 10
- [4102] <210> 368
- [4103] <211> 12
- [4104] <212> PRT
- [4105] <213> 人工序列
- [4106] <220>
- [4107] <223> 合成:hu37D3.v28.A10
- [4108] <400> 368
- [4109] Asp Asp Met His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe His
- [4110] 1 5 10
- [4111] <210> 369
- [4112] <211> 12
- [4113] <212> PRT
- [4114] <213> 人工序列
- [4115] <220>
- [4116] <223> 合成:hu37D3.v28.A12
- [4117] <400> 369
- [4118] Asp Asp Met His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Leu
- [4119] 1 5 10
- [4120] <210> 370
- [4121] <211> 12
- [4122] <212> PRT
- [4123] <213> 人工序列
- [4124] <220>
- [4125] <223> 合成:hu37D3.v28.A14
- [4126] <400> 370
- [4127] Asp Asp Met His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His
- [4128] 1 5 10
- [4129] <210> 371
- [4130] <211> 12
- [4131] <212> PRT
- [4132] <213> 人工序列
- [4133] <220>

- [4134] <223> 合成:hu37D3.v28.A16
[4135] <400> 371
[4136] Asp Val Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
[4137] 1 5 10
[4138] <210> 372
[4139] <211> 12
[4140] <212> PRT
[4141] <213> 人工序列
[4142] <220>
[4143] <223> 合成:hu37D3.v28.A18
[4144] <400> 372
[4145] Asp Val Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe His
[4146] 1 5 10
[4147] <210> 373
[4148] <211> 12
[4149] <212> PRT
[4150] <213> 人工序列
[4151] <220>
[4152] <223> 合成:hu37D3.v28.A20
[4153] <400> 373
[4154] Asp Val Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Leu
[4155] 1 5 10
[4156] <210> 374
[4157] <211> 12
[4158] <212> PRT
[4159] <213> 人工序列
[4160] <220>
[4161] <223> 合成:hu37D3.v28.A22
[4162] <400> 374
[4163] Asp Val Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His
[4164] 1 5 10
[4165] <210> 375
[4166] <211> 12
[4167] <212> PRT
[4168] <213> 人工序列
[4169] <220>
[4170] <223> 合成:hu37D3.v28.A24
[4171] <400> 375
[4172] Asp Val Met His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Leu

[4173]	1	5	10
[4174]	<210> 376		
[4175]	<211> 12		
[4176]	<212> PRT		
[4177]	<213> 人工序列		
[4178]	<220>		
[4179]	<223> 合成:hu37D3.v28.A26		
[4180]	<400> 376		
[4181]	Asp Val Met His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe His		
[4182]	1	5	10
[4183]	<210> 377		
[4184]	<211> 12		
[4185]	<212> PRT		
[4186]	<213> 人工序列		
[4187]	<220>		
[4188]	<223> 合成:hu37D3.v28.A28		
[4189]	<400> 377		
[4190]	Asp Val Met His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Leu		
[4191]	1	5	10
[4192]	<210> 378		
[4193]	<211> 12		
[4194]	<212> PRT		
[4195]	<213> 人工序列		
[4196]	<220>		
[4197]	<223> 合成:hu37D3.v28.A30		
[4198]	<400> 378		
[4199]	Asp Val Met His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His		
[4200]	1	5	10
[4201]	<210> 379		
[4202]	<211> 12		
[4203]	<212> PRT		
[4204]	<213> 人工序列		
[4205]	<220>		
[4206]	<223> 合成:hu37D3.v28.B1		
[4207]	<400> 379		
[4208]	Asp Asp Leu His Ser Ile Gly Asn Thr Phe Phe Leu		
[4209]	1	5	10
[4210]	<210> 380		
[4211]	<211> 12		

- [4212] <212> PRT
[4213] <213> 人工序列
[4214] <220>
[4215] <223> 合成:hu37D3.v28.B2
[4216] <400> 380
[4217] Asp Asp Leu His Ser Met Gly Asn Thr Phe Phe Leu
[4218] 1 5 10
[4219] <210> 381
[4220] <211> 12
[4221] <212> PRT
[4222] <213> 人工序列
[4223] <220>
[4224] <223> 合成:hu37D3.v28.B3
[4225] <400> 381
[4226] Asp Asp Leu His Ser Gln Gly Asn Thr Trp Phe Leu
[4227] 1 5 10
[4228] <210> 382
[4229] <211> 12
[4230] <212> PRT
[4231] <213> 人工序列
[4232] <220>
[4233] <223> 合成:hu37D3.v28.B4
[4234] <400> 382
[4235] Asp Asp Leu His Ser Gln Gly Asn Thr His Phe Leu
[4236] 1 5 10
[4237] <210> 383
[4238] <211> 12
[4239] <212> PRT
[4240] <213> 人工序列
[4241] <220>
[4242] <223> 合成:hu37D3.v28.B6
[4243] <400> 383
[4244] Asp Asp Leu His Ser Asp Gly Asn Thr Arg Phe Leu
[4245] 1 5 10
[4246] <210> 384
[4247] <211> 12
[4248] <212> PRT
[4249] <213> 人工序列
[4250] <220>

- [4251] <223> 合成:hu37D3.v28.B7
[4252] <400> 384
[4253] Asp Asp Leu His Ser Asp Gly Asn Thr Lys Phe Leu
[4254] 1 5 10
[4255] <210> 385
[4256] <211> 12
[4257] <212> PRT
[4258] <213> 人工序列
[4259] <220>
[4260] <223> 合成:hu37D3.v28.B8
[4261] <400> 385
[4262] Asp Asp Leu His Ser Glu Gly Asn Thr Arg Phe Leu
[4263] 1 5 10
[4264] <210> 386
[4265] <211> 12
[4266] <212> PRT
[4267] <213> 人工序列
[4268] <220>
[4269] <223> 合成:hu37D3.v28.C1
[4270] <400> 386
[4271] Asp Asp Leu His Ser Asn Asn Asn Thr Tyr Phe Leu
[4272] 1 5 10
[4273] <210> 387
[4274] <211> 12
[4275] <212> PRT
[4276] <213> 人工序列
[4277] <220>
[4278] <223> 合成:hu37D3.v28.C2
[4279] <400> 387
[4280] Asp Asp Leu His Ser Asn Asp Asn Thr Tyr Phe Leu
[4281] 1 5 10
[4282] <210> 388
[4283] <211> 12
[4284] <212> PRT
[4285] <213> 人工序列
[4286] <220>
[4287] <223> 合成:hu37D3.v28.D1
[4288] <400> 388
[4289] Asp Asp Leu His Ala Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Leu

[4290]	1	5	10
[4291]	<210> 389		
[4292]	<211> 12		
[4293]	<212> PRT		
[4294]	<213> 人工序列		
[4295]	<220>		
[4296]	<223> 合成:未应激对照(平均值, n=9)		
[4297]	<400> 389		
[4298]	Glu Asp Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Leu		
[4299]	1	5	10
[4300]	<210> 390		
[4301]	<211> 12		
[4302]	<212> PRT		
[4303]	<213> 人工序列		
[4304]	<220>		
[4305]	<223> 合成:hu37D3.v28.E1		
[4306]	<400> 390		
[4307]	Asp Asp Leu Asn Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Leu		
[4308]	1	5	10
[4309]	<210> 391		
[4310]	<211> 12		
[4311]	<212> PRT		
[4312]	<213> 人工序列		
[4313]	<220>		
[4314]	<223> 合成:hu37D3.v28.E2		
[4315]	<400> 391		
[4316]	Asp Asp Leu Gln Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Leu		
[4317]	1	5	10
[4318]	<210> 392		
[4319]	<211> 12		
[4320]	<212> PRT		
[4321]	<213> 人工序列		
[4322]	<220>		
[4323]	<223> 合成:hu37D3.v28.E3		
[4324]	<400> 392		
[4325]	Asp Asp Leu Asp Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Phe Leu		
[4326]	1	5	10
[4327]	<210> 393		
[4328]	<211> 12		

- [4329] <212> PRT
[4330] <213> 人工序列
[4331] <220>
[4332] <223> 合成:hu37D3.v28.F1
[4333] <400> 393
[4334] Asp Asp Leu His Ser Asn Thr Asn Thr Tyr Phe Leu
[4335] 1 5 10
[4336] <210> 394
[4337] <211> 12
[4338] <212> PRT
[4339] <213> 人工序列
[4340] <220>
[4341] <223> 合成:hu37D3.v28.F2
[4342] <400> 394
[4343] Asp Asp Leu His Thr Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
[4344] 1 5 10
[4345] <210> 395
[4346] <211> 12
[4347] <212> PRT
[4348] <213> 人工序列
[4349] <220>
[4350] <223> 合成:hu37D3.v28.F3
[4351] <400> 395
[4352] Asp Asp Leu His Thr Asn Ala Asn Thr Tyr Phe Leu
[4353] 1 5 10
[4354] <210> 396
[4355] <211> 12
[4356] <212> PRT
[4357] <213> 人工序列
[4358] <220>
[4359] <223> 合成:hu37D3.v28.51
[4360] <400> 396
[4361] Glu Asp Leu His Ser His Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
[4362] 1 5 10
[4363] <210> 397
[4364] <211> 12
[4365] <212> PRT
[4366] <213> 人工序列
[4367] <220>

- [4368] <223> 合成:hu37D3.v28.52
[4369] <400> 397
[4370] Glu Asp Leu His Ser Lys Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
[4371] 1 5 10
[4372] <210> 398
[4373] <211> 12
[4374] <212> PRT
[4375] <213> 人工序列
[4376] <220>
[4377] <223> 合成:hu37D3.v28.53
[4378] <400> 398
[4379] Glu Asp Leu His Ser Arg Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
[4380] 1 5 10
[4381] <210> 399
[4382] <211> 12
[4383] <212> PRT
[4384] <213> 人工序列
[4385] <220>
[4386] <223> 合成:hu37D3.v28.54
[4387] <400> 399
[4388] Glu Asp Leu His Ser Leu Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
[4389] 1 5 10
[4390] <210> 400
[4391] <211> 12
[4392] <212> PRT
[4393] <213> 人工序列
[4394] <220>
[4395] <223> 合成:hu37D3.v28.55
[4396] <400> 400
[4397] Asp Asp Leu His Ser Asn Gln Asn Thr Tyr Phe Leu
[4398] 1 5 10
[4399] <210> 401
[4400] <211> 12
[4401] <212> PRT
[4402] <213> 人工序列
[4403] <220>
[4404] <223> 合成:hu37D3.v28.56
[4405] <400> 401
[4406] Asp Asp Leu His Ser Asn Tyr Asn Thr Tyr Phe Leu

[4407]	1	5	10
[4408]	<210>	402	
[4409]	<211>	12	
[4410]	<212>	PRT	
[4411]	<213>	人工序列	
[4412]	<220>		
[4413]	<223>	合成:hu37D3.v28.57	
[4414]	<400>	402	
[4415]	Asp Asp Leu His Ser Asn Phe Asn Thr Tyr Phe Leu		
[4416]	1	5	10
[4417]	<210>	403	
[4418]	<211>	12	
[4419]	<212>	PRT	
[4420]	<213>	人工序列	
[4421]	<220>		
[4422]	<223>	合成:hu37D3.v29.1	
[4423]	<400>	403	
[4424]	Glu Asp Leu His Ser Asn Gly Asp Thr Tyr Phe Leu		
[4425]	1	5	10
[4426]	<210>	404	
[4427]	<211>	12	
[4428]	<212>	PRT	
[4429]	<213>	人工序列	
[4430]	<220>		
[4431]	<223>	合成:hu37D3.v29.2	
[4432]	<400>	404	
[4433]	Glu Asp Leu His Ser Asn Gly Gln Thr Tyr Phe Leu		
[4434]	1	5	10
[4435]	<210>	405	
[4436]	<211>	12	
[4437]	<212>	PRT	
[4438]	<213>	人工序列	
[4439]	<220>		
[4440]	<223>	合成:hu37D3.v29.3	
[4441]	<400>	405	
[4442]	Glu Asp Leu His Ser Asn Gly Glu Thr Tyr Phe Leu		
[4443]	1	5	10
[4444]	<210>	406	
[4445]	<211>	12	

- [4446] <212> PRT
[4447] <213> 人工序列
[4448] <220>
[4449] <223> 合成:hu37D3.v29.4
[4450] <400> 406
[4451] Glu Asp Leu His Ser Asn Gly Ala Thr Tyr Phe Leu
[4452] 1 5 10
[4453] <210> 407
[4454] <211> 12
[4455] <212> PRT
[4456] <213> 人工序列
[4457] <220>
[4458] <223> 合成:hu37D3.v29.5
[4459] <400> 407
[4460] Glu Asp Leu His Ser Asn Gly His Thr Tyr Phe Leu
[4461] 1 5 10
[4462] <210> 408
[4463] <211> 12
[4464] <212> PRT
[4465] <213> 人工序列
[4466] <220>
[4467] <223> 合成:hu37D3.v29.6
[4468] <400> 408
[4469] Glu Asp Leu His Ser Asn Gly Lys Thr Tyr Phe Leu
[4470] 1 5 10
[4471] <210> 409
[4472] <211> 12
[4473] <212> PRT
[4474] <213> 人工序列
[4475] <220>
[4476] <223> 合成:hu37D3.v29.7
[4477] <400> 409
[4478] Glu Asp Leu His Ser Asn Gly Leu Thr Tyr Phe Leu
[4479] 1 5 10
[4480] <210> 410
[4481] <211> 12
[4482] <212> PRT
[4483] <213> 人工序列
[4484] <220>

- [4485] <223> 合成:hu37D3.v29.8
[4486] <400> 410
[4487] Glu Asp Leu His Ser Asn Ala Asp Thr Tyr Phe Leu
[4488] 1 5 10
[4489] <210> 411
[4490] <211> 12
[4491] <212> PRT
[4492] <213> 人工序列
[4493] <220>
[4494] <223> 合成:hu37D3.v29.9
[4495] <400> 411
[4496] Glu Asp Leu His Ser Asn Ala Gln Thr Tyr Phe Leu
[4497] 1 5 10
[4498] <210> 412
[4499] <211> 12
[4500] <212> PRT
[4501] <213> 人工序列
[4502] <220>
[4503] <223> 合成:hu37D3.v29.10
[4504] <400> 412
[4505] Glu Asp Leu His Ser Asn Ala Glu Thr Tyr Phe Leu
[4506] 1 5 10
[4507] <210> 413
[4508] <211> 12
[4509] <212> PRT
[4510] <213> 人工序列
[4511] <220>
[4512] <223> 合成:hu37D3.v29.11
[4513] <400> 413
[4514] Glu Asp Leu His Ser Asn Ala Ala Thr Tyr Phe Leu
[4515] 1 5 10
[4516] <210> 414
[4517] <211> 12
[4518] <212> PRT
[4519] <213> 人工序列
[4520] <220>
[4521] <223> 合成:hu37D3.v29.12
[4522] <400> 414
[4523] Glu Asp Leu His Ser Asn Ala His Thr Tyr Phe Leu

[4524]	1	5	10
[4525]	<210>	415	
[4526]	<211>	12	
[4527]	<212>	PRT	
[4528]	<213>	人工序列	
[4529]	<220>		
[4530]	<223>	合成:hu37D3.v29.13	
[4531]	<400>	415	
[4532]	Glu Asp Leu His Ser Asn Ala Lys Thr Tyr Phe Leu		
[4533]	1	5	10
[4534]	<210>	416	
[4535]	<211>	12	
[4536]	<212>	PRT	
[4537]	<213>	人工序列	
[4538]	<220>		
[4539]	<223>	合成:hu37D3.v29.14	
[4540]	<400>	416	
[4541]	Glu Asp Leu His Ser Asn Ala Leu Thr Tyr Phe Leu		
[4542]	1	5	10
[4543]	<210>	417	
[4544]	<211>	12	
[4545]	<212>	PRT	
[4546]	<213>	人工序列	
[4547]	<220>		
[4548]	<223>	合成:hu37D3-H9.v30.1	
[4549]	<400>	417	
[4550]	Asp Asp Leu His Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Phe Leu		
[4551]	1	5	10
[4552]	<210>	418	
[4553]	<211>	12	
[4554]	<212>	PRT	
[4555]	<213>	人工序列	
[4556]	<220>		
[4557]	<223>	合成:hu37D3-H9.v30.2	
[4558]	<400>	418	
[4559]	Asp Asp Leu His Ser Thr Gly Asn Thr Tyr Phe Leu		
[4560]	1	5	10
[4561]	<210>	419	
[4562]	<211>	12	

- [4563] <212> PRT
[4564] <213> 人工序列
[4565] <220>
[4566] <223> 合成:hu37D3-H9.v30.3
[4567] <400> 419
[4568] Asp Asp Leu His Ser Val Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
[4569] 1 5 10
[4570] <210> 420
[4571] <211> 12
[4572] <212> PRT
[4573] <213> 人工序列
[4574] <220>
[4575] <223> 合成:hu37D3-H9.v30.4
[4576] <400> 420
[4577] Asp Asp Leu His Ser Leu Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
[4578] 1 5 10
[4579] <210> 421
[4580] <211> 12
[4581] <212> PRT
[4582] <213> 人工序列
[4583] <220>
[4584] <223> 合成:hu37D3-H9.v30.5
[4585] <400> 421
[4586] Asp Asp Leu His Ser Ile Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
[4587] 1 5 10
[4588] <210> 422
[4589] <211> 12
[4590] <212> PRT
[4591] <213> 人工序列
[4592] <220>
[4593] <223> 合成:hu37D3-H9.v30.6
[4594] <400> 422
[4595] Asp Asp Leu His Ser Pro Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
[4596] 1 5 10
[4597] <210> 423
[4598] <211> 12
[4599] <212> PRT
[4600] <213> 人工序列
[4601] <220>

- [4602] <223> 合成:hu37D3-H9.v30.7
[4603] <400> 423
[4604] Asp Asp Leu His Ser Phe Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
[4605] 1 5 10
[4606] <210> 424
[4607] <211> 12
[4608] <212> PRT
[4609] <213> 人工序列
[4610] <220>
[4611] <223> 合成:hu37D3-H9.v30.8
[4612] <400> 424
[4613] Asp Asp Leu His Ser Tyr Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
[4614] 1 5 10
[4615] <210> 425
[4616] <211> 12
[4617] <212> PRT
[4618] <213> 人工序列
[4619] <220>
[4620] <223> 合成:hu37D3-H9.v30.9
[4621] <400> 425
[4622] Asp Asp Leu His Ser His Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
[4623] 1 5 10
[4624] <210> 426
[4625] <211> 12
[4626] <212> PRT
[4627] <213> 人工序列
[4628] <220>
[4629] <223> 合成:hu37D3-H9.v30.10
[4630] <400> 426
[4631] Asp Asp Leu His Ser Lys Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
[4632] 1 5 10
[4633] <210> 427
[4634] <211> 12
[4635] <212> PRT
[4636] <213> 人工序列
[4637] <220>
[4638] <223> 合成:hu37D3-H9.v30.11
[4639] <400> 427
[4640] Asp Asp Leu His Ser Arg Gly Asn Thr Tyr Phe Leu

[4641]	1	5	10
[4642]	<210>	428	
[4643]	<211>	12	
[4644]	<212>	PRT	
[4645]	<213>	人工序列	
[4646]	<220>		
[4647]	<223>	合成:hu37D3-H9.v31.1	
[4648]	<400>	428	
[4649]	Asp Asp Leu His Ser Asn Ala Gly Thr Tyr Phe Leu		
[4650]	1	5	10
[4651]	<210>	429	
[4652]	<211>	12	
[4653]	<212>	PRT	
[4654]	<213>	人工序列	
[4655]	<220>		
[4656]	<223>	合成:hu37D3-H9.v31.2	
[4657]	<400>	429	
[4658]	Asp Asp Leu His Ser Asn Ala Val Thr Tyr Phe Leu		
[4659]	1	5	10
[4660]	<210>	430	
[4661]	<211>	12	
[4662]	<212>	PRT	
[4663]	<213>	人工序列	
[4664]	<220>		
[4665]	<223>	合成:hu37D3-H9.v31.3	
[4666]	<400>	430	
[4667]	Asp Asp Leu His Ser Asn Ala Ile Thr Tyr Phe Leu		
[4668]	1	5	10
[4669]	<210>	431	
[4670]	<211>	12	
[4671]	<212>	PRT	
[4672]	<213>	人工序列	
[4673]	<220>		
[4674]	<223>	合成:hu37D3-H9.v31.4	
[4675]	<400>	431	
[4676]	Asp Asp Leu His Ser Asn Ala Pro Thr Tyr Phe Leu		
[4677]	1	5	10
[4678]	<210>	432	
[4679]	<211>	12	

- [4680] <212> PRT
[4681] <213> 人工序列
[4682] <220>
[4683] <223> 合成:hu37D3-H9.v31.5
[4684] <400> 432
[4685] Asp Asp Leu His Ser Asn Ala Phe Thr Tyr Phe Leu
[4686] 1 5 10
[4687] <210> 433
[4688] <211> 12
[4689] <212> PRT
[4690] <213> 人工序列
[4691] <220>
[4692] <223> 合成:hu37D3-H9.v31.6
[4693] <400> 433
[4694] Asp Asp Leu His Ser Asn Ala Tyr Thr Tyr Phe Leu
[4695] 1 5 10
[4696] <210> 434
[4697] <211> 12
[4698] <212> PRT
[4699] <213> 人工序列
[4700] <220>
[4701] <223> 合成:hu37D3-H9.v31.7
[4702] <400> 434
[4703] Asp Asp Leu His Ser Asn Ala Arg Thr Tyr Phe Leu
[4704] 1 5 10
[4705] <210> 435
[4706] <211> 12
[4707] <212> PRT
[4708] <213> 人工序列
[4709] <220>
[4710] <223> 合成:hu37D3-H9.v31.8
[4711] <400> 435
[4712] Asp Asp Leu His Ser Asn Ala Asn Val Tyr Phe Leu
[4713] 1 5 10
[4714] <210> 436
[4715] <211> 12
[4716] <212> PRT
[4717] <213> 人工序列
[4718] <220>

- [4719] <223> 合成:hu37D3-H9.v31.9
[4720] <400> 436
[4721] Asp Asp Leu His Ser Asn Ala Asn Ile Tyr Phe Leu
[4722] 1 5 10
[4723] <210> 437
[4724] <211> 12
[4725] <212> PRT
[4726] <213> 人工序列
[4727] <220>
[4728] <223> 合成:hu37D3-H9.v31.10
[4729] <400> 437
[4730] Asp Asp Leu His Ser Asn Ala Asn Pro Tyr Phe Leu
[4731] 1 5 10
[4732] <210> 438
[4733] <211> 12
[4734] <212> PRT
[4735] <213> 人工序列
[4736] <220>
[4737] <223> 合成:hu37D3-H9.v31.11
[4738] <400> 438
[4739] Asp Asp Leu His Ser Asn Ala Asn Phe Tyr Phe Leu
[4740] 1 5 10
[4741] <210> 439
[4742] <211> 12
[4743] <212> PRT
[4744] <213> 人工序列
[4745] <220>
[4746] <223> 合成:hu37D3-H9.v31.12
[4747] <400> 439
[4748] Asp Asp Leu His Ser Asn Ala Asn Tyr Tyr Phe Leu
[4749] 1 5 10
[4750] <210> 440
[4751] <211> 12
[4752] <212> PRT
[4753] <213> 人工序列
[4754] <220>
[4755] <223> 合成:hu37D3-H9.v31.13
[4756] <400> 440
[4757] Asp Asp Leu His Ser Asn Ala Asn Asn Tyr Phe Leu

[4758] 1 5 10
 [4759] <210> 441
 [4760] <211> 12
 [4761] <212> PRT
 [4762] <213> 人工序列
 [4763] <220>
 [4764] <223> 合成:hu37D3-H9.v31.14
 [4765] <400> 441
 [4766] Asp Asp Leu His Ser Asn Ala Asn Arg Tyr Phe Leu
 [4767] 1 5 10
 [4768] <210> 442
 [4769] <211> 107
 [4770] <212> PRT
 [4771] <213> 人工序列
 [4772] <220>
 [4773] <223> 合成:hu125B11-H3.LC1
 [4774] <400> 442
 [4775] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 [4776] 1 5 10 15
 [4777] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala
 [4778] 20 25 30
 [4779] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Leu Leu Ile
 [4780] 35 40 45
 [4781] Tyr Ser Ala Ser Ile Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 [4782] 50 55 60
 [4783] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 [4784] 65 70 75 80
 [4785] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Phe Arg Thr Tyr Pro Tyr
 [4786] 85 90 95
 [4787] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 [4788] 100 105
 [4789] <210> 443
 [4790] <211> 107
 [4791] <212> PRT
 [4792] <213> 人工序列
 [4793] <220>
 [4794] <223> 合成:hu125B11-H3.LC2
 [4795] <400> 443
 [4796] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

[4797]	1	5	10	15
[4798]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala			
[4799]	20	25	30	
[4800]	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile			
[4801]	35	40	45	
[4802]	Tyr Ser Ala Ser Ile Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly			
[4803]	50	55	60	
[4804]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro			
[4805]	65	70	75	80
[4806]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Phe Arg Thr Tyr Pro Tyr			
[4807]	85	90	95	
[4808]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
[4809]	100	105		
[4810]	<210> 444			
[4811]	<211> 107			
[4812]	<212> PRT			
[4813]	<213> 人工序列			
[4814]	<220>			
[4815]	<223> 合成:hu125B11-H3.LC3			
[4816]	<400> 444			
[4817]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly			
[4818]	1	5	10	15
[4819]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala			
[4820]	20	25	30	
[4821]	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Leu Leu Ile			
[4822]	35	40	45	
[4823]	Tyr Ser Ala Ser Ile Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly			
[4824]	50	55	60	
[4825]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro			
[4826]	65	70	75	80
[4827]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Arg Thr Tyr Pro Tyr			
[4828]	85	90	95	
[4829]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
[4830]	100	105		
[4831]	<210> 445			
[4832]	<211> 107			
[4833]	<212> PRT			
[4834]	<213> 人工序列			
[4835]	<220>			

[4836] <223> 合成:hu125B11-H3.LC4
 [4837] <400> 445
 [4838] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 [4839] 1 5 10 15
 [4840] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala
 [4841] 20 25 30
 [4842] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 [4843] 35 40 45
 [4844] Tyr Ser Ala Ser Ile Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 [4845] 50 55 60
 [4846] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 [4847] 65 70 75 80
 [4848] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Arg Thr Tyr Pro Tyr
 [4849] 85 90 95
 [4850] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 [4851] 100 105
 [4852] <210> 446
 [4853] <211> 115
 [4854] <212> PRT
 [4855] <213> 人工序列
 [4856] <220>
 [4857] <223> 合成:hu125B11-H3.HC1
 [4858] <400> 446
 [4859] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 [4860] 1 5 10 15
 [4861] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Ile Phe Ser Asn Tyr
 [4862] 20 25 30
 [4863] Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 [4864] 35 40 45
 [4865] Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
 [4866] 50 55 60
 [4867] Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
 [4868] 65 70 75 80
 [4869] Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 [4870] 85 90 95
 [4871] Tyr Cys Thr Gly Gly Thr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 [4872] 100 105 110
 [4873] Val Ser Ser
 [4874] 115

[4875] <210> 447
 [4876] <211> 115
 [4877] <212> PRT
 [4878] <213> 人工序列
 [4879] <220>
 [4880] <223> 合成:hu125B11-H3.HC2
 [4881] <400> 447
 [4882] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 [4883] 1 5 10 15
 [4884] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Ile Phe Ser Asn Tyr
 [4885] 20 25 30
 [4886] Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 [4887] 35 40 45
 [4888] Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
 [4889] 50 55 60
 [4890] Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
 [4891] 65 70 75 80
 [4892] Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 [4893] 85 90 95
 [4894] Tyr Cys Thr Gly Gly Thr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 [4895] 100 105 110
 [4896] Val Ser Ser
 [4897] 115
 [4898] <210> 448
 [4899] <211> 115
 [4900] <212> PRT
 [4901] <213> 人工序列
 [4902] <220>
 [4903] <223> 合成:hu125B11-H3.HC3
 [4904] <400> 448
 [4905] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 [4906] 1 5 10 15
 [4907] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Ile Phe Ser Asn Tyr
 [4908] 20 25 30
 [4909] Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 [4910] 35 40 45
 [4911] Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
 [4912] 50 55 60
 [4913] Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

[4914]	65	70	75	80
[4915]	Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr			
[4916]		85	90	95
[4917]	Tyr Cys Thr Gly Gly Thr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr			
[4918]		100	105	110
[4919]	Val Ser Ser			
[4920]		115		
[4921]	<210> 449			
[4922]	<211> 115			
[4923]	<212> PRT			
[4924]	<213> 人工序列			
[4925]	<220>			
[4926]	<223> 合成:hu125B11-H3.HC4			
[4927]	<400> 449			
[4928]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly			
[4929]	1	5	10	15
[4930]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Ile Phe Ser Asn Tyr			
[4931]		20	25	30
[4932]	Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
[4933]		35	40	45
[4934]	Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu			
[4935]		50	55	60
[4936]	Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr			
[4937]	65	70	75	80
[4938]	Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr			
[4939]		85	90	95
[4940]	Tyr Cys Thr Gly Gly Thr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr			
[4941]		100	105	110
[4942]	Val Ser Ser			
[4943]		115		
[4944]	<210> 450			
[4945]	<211> 115			
[4946]	<212> PRT			
[4947]	<213> 人工序列			
[4948]	<220>			
[4949]	<223> 合成:hu125B11-H3.HC5			
[4950]	<400> 450			
[4951]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly			
[4952]	1	5	10	15

[4953]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Ile Phe Ser Asn Tyr
[4954]	20 25 30
[4955]	Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[4956]	35 40 45
[4957]	Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
[4958]	50 55 60
[4959]	Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
[4960]	65 70 75 80
[4961]	Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
[4962]	85 90 95
[4963]	Tyr Cys Thr Gly Gly Thr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
[4964]	100 105 110
[4965]	Val Ser Ser
[4966]	115
[4967]	<210> 451
[4968]	<211> 115
[4969]	<212> PRT
[4970]	<213> 人工序列
[4971]	<220>
[4972]	<223> 合成:hu125B11-H3.HC6
[4973]	<400> 451
[4974]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[4975]	1 5 10 15
[4976]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Ile Phe Ser Asn Tyr
[4977]	20 25 30
[4978]	Phe Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[4979]	35 40 45
[4980]	Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
[4981]	50 55 60
[4982]	Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
[4983]	65 70 75 80
[4984]	Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
[4985]	85 90 95
[4986]	Tyr Cys Thr Gly Gly Thr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
[4987]	100 105 110
[4988]	Val Ser Ser
[4989]	115
[4990]	<210> 452
[4991]	<211> 113

[4992] <212> PRT
 [4993] <213> 人工序列
 [4994] <220>
 [4995] <223> 合成:Hu94B2.HC1
 [4996] <400> 452
 [4997] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 [4998] 1 5 10 15
 [4999] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Leu Thr Gly Tyr
 [5000] 20 25 30
 [5001] Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 [5002] 35 40 45
 [5003] Gly Leu Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Val Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 [5004] 50 55 60
 [5005] Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 [5006] 65 70 75 80
 [5007] Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [5008] 85 90 95
 [5009] Ala Arg Gln Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
 [5010] 100 105 110
 [5011] Ser
 [5012] <210> 453
 [5013] <211> 113
 [5014] <212> PRT
 [5015] <213> 人工序列
 [5016] <220>
 [5017] <223> 合成:Hu94B2.HC2
 [5018] <400> 453
 [5019] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 [5020] 1 5 10 15
 [5021] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Leu Thr Gly Tyr
 [5022] 20 25 30
 [5023] Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 [5024] 35 40 45
 [5025] Gly Leu Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Val Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 [5026] 50 55 60
 [5027] Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 [5028] 65 70 75 80
 [5029] Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [5030] 85 90 95

[5031]	Ala Arg Gln Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
[5032]	100 105 110
[5033]	Ser
[5034]	<210> 454
[5035]	<211> 113
[5036]	<212> PRT
[5037]	<213> 人工序列
[5038]	<220>
[5039]	<223> 合成:Hu94B2.HC3
[5040]	<400> 454
[5041]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[5042]	1 5 10 15
[5043]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Leu Thr Gly Tyr
[5044]	20 25 30
[5045]	Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[5046]	35 40 45
[5047]	Gly Leu Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Val Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
[5048]	50 55 60
[5049]	Lys Gly Arg Ala Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[5050]	65 70 75 80
[5051]	Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[5052]	85 90 95
[5053]	Ala Arg Gln Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
[5054]	100 105 110
[5055]	Ser
[5056]	<210> 455
[5057]	<211> 113
[5058]	<212> PRT
[5059]	<213> 人工序列
[5060]	<220>
[5061]	<223> 合成:Hu94B2.HC4
[5062]	<400> 455
[5063]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[5064]	1 5 10 15
[5065]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Leu Thr Gly Tyr
[5066]	20 25 30
[5067]	Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[5068]	35 40 45
[5069]	Gly Leu Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Val Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

[5070]	50	55	60
[5071]	Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Arg Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
[5072]	65	70	75 80
[5073]	Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[5074]	85	90	95
[5075]	Ala Arg Gln Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser		
[5076]	100	105	110
[5077]	Ser		
[5078]	<210> 456		
[5079]	<211> 113		
[5080]	<212> PRT		
[5081]	<213> 人工序列		
[5082]	<220>		
[5083]	<223> 合成:Hu94B2.HC5		
[5084]	<400> 456		
[5085]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
[5086]	1	5	10 15
[5087]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Leu Thr Gly Tyr		
[5088]	20	25	30
[5089]	Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile		
[5090]	35	40	45
[5091]	Gly Leu Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Val Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe		
[5092]	50	55	60
[5093]	Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
[5094]	65	70	75 80
[5095]	Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[5096]	85	90	95
[5097]	Ala Arg Gln Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser		
[5098]	100	105	110
[5099]	Ser		
[5100]	<210> 457		
[5101]	<211> 113		
[5102]	<212> PRT		
[5103]	<213> 人工序列		
[5104]	<220>		
[5105]	<223> 合成:Hu94B2.HC6		
[5106]	<400> 457		
[5107]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
[5108]	1	5	10 15

[5109]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Leu Thr Gly Tyr
[5110]	20 25 30
[5111]	Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[5112]	35 40 45
[5113]	Gly Leu Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Val Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
[5114]	50 55 60
[5115]	Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[5116]	65 70 75 80
[5117]	Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[5118]	85 90 95
[5119]	Ala Arg Gln Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
[5120]	100 105 110
[5121]	Ser
[5122]	<210> 458
[5123]	<211> 113
[5124]	<212> PRT
[5125]	<213> 人工序列
[5126]	<220>
[5127]	<223> 合成:Hu94B2.HC7
[5128]	<400> 458
[5129]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[5130]	1 5 10 15
[5131]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Leu Thr Gly Tyr
[5132]	20 25 30
[5133]	Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[5134]	35 40 45
[5135]	Gly Leu Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Val Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
[5136]	50 55 60
[5137]	Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[5138]	65 70 75 80
[5139]	Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[5140]	85 90 95
[5141]	Ala Arg Gln Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
[5142]	100 105 110
[5143]	Ser
[5144]	<210> 459
[5145]	<211> 113
[5146]	<212> PRT
[5147]	<213> 人工序列

[5187] <210> 461
 [5188] <211> 112
 [5189] <212> PRT
 [5190] <213> 人工序列
 [5191] <220>
 [5192] <223> 合成:Hu94B2.LC10
 [5193] <400> 461
 [5194] Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 [5195] 1 5 10 15
 [5196] Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
 [5197] 20 25 30
 [5198] Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 [5199] 35 40 45
 [5200] Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
 [5201] 50 55 60
 [5202] Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 [5203] 65 70 75 80
 [5204] Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly
 [5205] 85 90 95
 [5206] Thr His Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 [5207] 100 105 110
 [5208] <210> 462
 [5209] <211> 112
 [5210] <212> PRT
 [5211] <213> 人工序列
 [5212] <220>
 [5213] <223> 合成:Hu94B2.LC11
 [5214] <400> 462
 [5215] Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 [5216] 1 5 10 15
 [5217] Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
 [5218] 20 25 30
 [5219] Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 [5220] 35 40 45
 [5221] Pro Gln Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
 [5222] 50 55 60
 [5223] Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 [5224] 65 70 75 80
 [5225] Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly

[5304]	35	40	45
[5305]	Pro Gln Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro		
[5306]	50	55	60
[5307]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile		
[5308]	65	70	75
[5309]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly		
[5310]	85	90	95
[5311]	Thr His Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
[5312]	100	105	110
[5313]	<210> 467		
[5314]	<211> 112		
[5315]	<212> PRT		
[5316]	<213> 人工序列		
[5317]	<220>		
[5318]	<223> 合成:Hu94B2.LC16		
[5319]	<400> 467		
[5320]	Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly		
[5321]	1	5	10
[5322]	Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser		
[5323]	20	25	30
[5324]	Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser		
[5325]	35	40	45
[5326]	Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro		
[5327]	50	55	60
[5328]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile		
[5329]	65	70	75
[5330]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly		
[5331]	85	90	95
[5332]	Thr His Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
[5333]	100	105	110
[5334]	<210> 468		
[5335]	<211> 16		
[5336]	<212> PRT		
[5337]	<213> 人工序列		
[5338]	<220>		
[5339]	<223> 合成:Hu37D3-H9.v5.1 HVR-L1		
[5340]	<400> 468		
[5341]	Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Asn Thr Tyr Phe Glu		
[5342]	1	5	10

- [5343] <210> 469
- [5344] <211> 16
- [5345] <212> PRT
- [5346] <213> 人工序列
- [5347] <220>
- [5348] <223> 合成:Hu37D3-H9.v5.2 HVR-L1
- [5349] <400> 469
- [5350] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Ser Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
- [5351] 1 5 10 15
- [5352] <210> 470
- [5353] <211> 16
- [5354] <212> PRT
- [5355] <213> 人工序列
- [5356] <220>
- [5357] <223> 合成:Hu37D3-H9.v5.3 HVR-L1
- [5358] <400> 470
- [5359] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
- [5360] 1 5 10 15
- [5361] <210> 471
- [5362] <211> 16
- [5363] <212> PRT
- [5364] <213> 人工序列
- [5365] <220>
- [5366] <223> 合成:Hu37D3-H9.v5.4 HVR-L1
- [5367] <400> 471
- [5368] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Gln Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
- [5369] 1 5 10 15
- [5370] <210> 472
- [5371] <211> 16
- [5372] <212> PRT
- [5373] <213> 人工序列
- [5374] <220>
- [5375] <223> 合成:Hu37D3-H9.v5.5 HVR-L1
- [5376] <400> 472
- [5377] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Glu Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
- [5378] 1 5 10 15
- [5379] <210> 473
- [5380] <211> 16
- [5381] <212> PRT

[5421]	<400> 477
[5422]	Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Ala Thr Tyr Phe Glu
[5423]	1 5 10 15
[5424]	<210> 478
[5425]	<211> 16
[5426]	<212> PRT
[5427]	<213> 人工序列
[5428]	<220>
[5429]	<223> 合成:Hu37D3-H9.v5.11 HVR-L1
[5430]	<400> 478
[5431]	Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Ser Thr Tyr Phe Glu
[5432]	1 5 10 15
[5433]	<210> 479
[5434]	<211> 16
[5435]	<212> PRT
[5436]	<213> 人工序列
[5437]	<220>
[5438]	<223> 合成:Hu37D3.v28 HVR-L1
[5439]	<400> 479
[5440]	Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
[5441]	1 5 10 15
[5442]	<210> 480
[5443]	<211> 16
[5444]	<212> PRT
[5445]	<213> 人工序列
[5446]	<220>
[5447]	<223> 合成:Hu37D3.v28.A2 HVR-L1
[5448]	<400> 480
[5449]	Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
[5450]	1 5 10 15
[5451]	<210> 481
[5452]	<211> 16
[5453]	<212> PRT
[5454]	<213> 人工序列
[5455]	<220>
[5456]	<223> 合成:Hu37D3.v28.A4 HVR-L1
[5457]	<400> 481
[5458]	Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
[5459]	1 5 10 15

[5460]	<210>	482																		
[5461]	<211>	16																		
[5462]	<212>	PRT																		
[5463]	<213>	人工序列																		
[5464]	<220>																			
[5465]	<223>	合成:Hu37D3.v28.A6	HVR-L1																	
[5466]	<400>	482																		
[5467]	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Ile	Val	His	Ser	Asn	Gly	Asn	Thr	Tyr	Leu	Glu				
[5468]	1				5					10					15					
[5469]	<210>	483																		
[5470]	<211>	16																		
[5471]	<212>	PRT																		
[5472]	<213>	人工序列																		
[5473]	<220>																			
[5474]	<223>	合成:Hu37D3.v28.A8	HVR-L1																	
[5475]	<400>	483																		
[5476]	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Ile	Val	His	Ser	Asn	Gly	Asn	Thr	Tyr	Phe	Glu				
[5477]	1				5					10					15					
[5478]	<210>	484																		
[5479]	<211>	16																		
[5480]	<212>	PRT																		
[5481]	<213>	人工序列																		
[5482]	<220>																			
[5483]	<223>	合成:Hu37D3.v28.A10	HVR-L1																	
[5484]	<400>	484																		
[5485]	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Ile	Val	His	Ser	Asn	Gly	Asn	Thr	Tyr	Phe	Glu				
[5486]	1				5					10					15					
[5487]	<210>	485																		
[5488]	<211>	16																		
[5489]	<212>	PRT																		
[5490]	<213>	人工序列																		
[5491]	<220>																			
[5492]	<223>	合成:Hu37D3.v28.A12	HVR-L1																	
[5493]	<400>	485																		
[5494]	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Ile	Val	His	Ser	Asn	Gly	Asn	Thr	Tyr	Leu	Glu				
[5495]	1				5					10					15					
[5496]	<210>	486																		
[5497]	<211>	16																		
[5498]	<212>	PRT																		

[5499]	<213>	人工序列		
[5500]	<220>			
[5501]	<223>	合成:Hu37D3.v28.A14 HVR-L1		
[5502]	<400>	486		
[5503]		Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu		
[5504]		1 5 10 15		
[5505]	<210>	487		
[5506]	<211>	16		
[5507]	<212>	PRT		
[5508]	<213>	人工序列		
[5509]	<220>			
[5510]	<223>	合成:Hu37D3.v28.A16 HVR-L1		
[5511]	<400>	487		
[5512]		Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu		
[5513]		1 5 10 15		
[5514]	<210>	488		
[5515]	<211>	16		
[5516]	<212>	PRT		
[5517]	<213>	人工序列		
[5518]	<220>			
[5519]	<223>	合成:Hu37D3.v28.A18 HVR-L1		
[5520]	<400>	488		
[5521]		Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu		
[5522]		1 5 10 15		
[5523]	<210>	489		
[5524]	<211>	16		
[5525]	<212>	PRT		
[5526]	<213>	人工序列		
[5527]	<220>			
[5528]	<223>	合成:Hu37D3.v28.A20 HVR-L1		
[5529]	<400>	489		
[5530]		Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu		
[5531]		1 5 10 15		
[5532]	<210>	490		
[5533]	<211>	16		
[5534]	<212>	PRT		
[5535]	<213>	人工序列		
[5536]	<220>			
[5537]	<223>	合成:Hu37D3.v28.A22 HVR-L1		

[5538]	<400>	490																		
[5539]	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Ile	Val	His	Ser	Asn	Gly	Asn	Thr	Tyr	Leu	Glu				
[5540]	1				5					10					15					
[5541]	<210>	491																		
[5542]	<211>	16																		
[5543]	<212>	PRT																		
[5544]	<213>	人工序列																		
[5545]	<220>																			
[5546]	<223>	合成:Hu37D3.v28.A24	HVR-L1																	
[5547]	<400>	491																		
[5548]	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Ile	Val	His	Ser	Asn	Gly	Asn	Thr	Tyr	Phe	Glu				
[5549]	1				5					10					15					
[5550]	<210>	492																		
[5551]	<211>	16																		
[5552]	<212>	PRT																		
[5553]	<213>	人工序列																		
[5554]	<220>																			
[5555]	<223>	合成:Hu37D3.v28.A26	HVR-L1																	
[5556]	<400>	492																		
[5557]	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Ile	Val	His	Ser	Asn	Gly	Asn	Thr	Tyr	Phe	Glu				
[5558]	1				5					10					15					
[5559]	<210>	493																		
[5560]	<211>	16																		
[5561]	<212>	PRT																		
[5562]	<213>	人工序列																		
[5563]	<220>																			
[5564]	<223>	合成:Hu37D3.v28.A28	HVR-L1																	
[5565]	<400>	493																		
[5566]	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Ile	Val	His	Ser	Asn	Gly	Asn	Thr	Tyr	Leu	Glu				
[5567]	1				5					10					15					
[5568]	<210>	494																		
[5569]	<211>	16																		
[5570]	<212>	PRT																		
[5571]	<213>	人工序列																		
[5572]	<220>																			
[5573]	<223>	合成:Hu37D3.v28.A30	HVR-L1																	
[5574]	<400>	494																		
[5575]	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Ile	Val	His	Ser	Asn	Gly	Asn	Thr	Tyr	Leu	Glu				
[5576]	1				5					10					15					

- [5577] <210> 495
- [5578] <211> 16
- [5579] <212> PRT
- [5580] <213> 人工序列
- [5581] <220>
- [5582] <223> 合成:Hu37D3.v28.B1 HVR-L1
- [5583] <400> 495
- [5584] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Ile Gly Asn Thr Phe Phe Glu
- [5585] 1 5 10 15
- [5586] <210> 496
- [5587] <211> 16
- [5588] <212> PRT
- [5589] <213> 人工序列
- [5590] <220>
- [5591] <223> 合成:Hu37D3.v28.B2 HVR-L1
- [5592] <400> 496
- [5593] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Met Gly Asn Thr Phe Phe Glu
- [5594] 1 5 10 15
- [5595] <210> 497
- [5596] <211> 16
- [5597] <212> PRT
- [5598] <213> 人工序列
- [5599] <220>
- [5600] <223> 合成:Hu37D3.v28.B3 HVR-L1
- [5601] <400> 497
- [5602] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Gln Gly Asn Thr Trp Phe Glu
- [5603] 1 5 10 15
- [5604] <210> 498
- [5605] <211> 16
- [5606] <212> PRT
- [5607] <213> 人工序列
- [5608] <220>
- [5609] <223> 合成:Hu37D3.v28.B4 HVR-L1
- [5610] <400> 498
- [5611] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Gln Gly Asn Thr His Phe Glu
- [5612] 1 5 10 15
- [5613] <210> 499
- [5614] <211> 16
- [5615] <212> PRT

- [5616] <213> 人工序列
[5617] <220>
[5618] <223> 合成:Hu37D3.v28.B6 HVR-L1
[5619] <400> 499
[5620] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asp Gly Asn Thr Arg Phe Glu
[5621] 1 5 10 15
[5622] <210> 500
[5623] <211> 16
[5624] <212> PRT
[5625] <213> 人工序列
[5626] <220>
[5627] <223> 合成:Hu37D3.v28.B7 HVR-L1
[5628] <400> 500
[5629] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asp Gly Asn Thr Lys Phe Glu
[5630] 1 5 10 15
[5631] <210> 501
[5632] <211> 16
[5633] <212> PRT
[5634] <213> 人工序列
[5635] <220>
[5636] <223> 合成:Hu37D3.v28.B8 HVR-L1
[5637] <400> 501
[5638] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Glu Gly Asn Thr Arg Phe Glu
[5639] 1 5 10 15
[5640] <210> 502
[5641] <211> 16
[5642] <212> PRT
[5643] <213> 人工序列
[5644] <220>
[5645] <223> 合成:Hu37D3.v28.C1 HVR-L1
[5646] <400> 502
[5647] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Asn Asn Thr Tyr Phe Glu
[5648] 1 5 10 15
[5649] <210> 503
[5650] <211> 16
[5651] <212> PRT
[5652] <213> 人工序列
[5653] <220>
[5654] <223> 合成:Hu37D3.v28.C2 HVR-L1

- [5655] <400> 503
- [5656] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Asp Asn Thr Tyr Phe Glu
 [5657] 1 5 10 15
- [5658] <210> 504
- [5659] <211> 16
- [5660] <212> PRT
- [5661] <213> 人工序列
- [5662] <220>
- [5663] <223> 合成:Hu37D3.v28.D1 HVR-L1
- [5664] <400> 504
- [5665] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ala Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
 [5666] 1 5 10 15
- [5667] <210> 505
- [5668] <211> 16
- [5669] <212> PRT
- [5670] <213> 人工序列
- [5671] <220>
- [5672] <223> 合成:Hu37D3.v28.E1 HVR-L1
- [5673] <400> 505
- [5674] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val Asn Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
 [5675] 1 5 10 15
- [5676] <210> 506
- [5677] <211> 16
- [5678] <212> PRT
- [5679] <213> 人工序列
- [5680] <220>
- [5681] <223> 合成:Hu37D3.v28.E2 HVR-L1
- [5682] <400> 506
- [5683] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val Gln Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
 [5684] 1 5 10 15
- [5685] <210> 507
- [5686] <211> 16
- [5687] <212> PRT
- [5688] <213> 人工序列
- [5689] <220>
- [5690] <223> 合成:Hu37D3.v28.E3 HVR-L1
- [5691] <400> 507
- [5692] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val Asp Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
 [5693] 1 5 10 15

[5694] <210> 508
 [5695] <211> 16
 [5696] <212> PRT
 [5697] <213> 人工序列
 [5698] <220>
 [5699] <223> 合成:Hu37D3.v28.F1 HVR-L1
 [5700] <400> 508
 [5701] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Thr Asn Thr Tyr Phe Glu
 [5702] 1 5 10 15
 [5703] <210> 509
 [5704] <211> 16
 [5705] <212> PRT
 [5706] <213> 人工序列
 [5707] <220>
 [5708] <223> 合成:Hu37D3.v28.F2 HVR-L1
 [5709] <400> 509
 [5710] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Thr Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
 [5711] 1 5 10 15
 [5712] <210> 510
 [5713] <211> 16
 [5714] <212> PRT
 [5715] <213> 人工序列
 [5716] <220>
 [5717] <223> 合成:Hu37D3.v28.F3 HVR-L1
 [5718] <400> 510
 [5719] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Thr Asn Ala Asn Thr Tyr Phe Glu
 [5720] 1 5 10 15
 [5721] <210> 511
 [5722] <211> 16
 [5723] <212> PRT
 [5724] <213> 人工序列
 [5725] <220>
 [5726] <223> 合成:Hu37D3.v28.51 HVR-L1
 [5727] <400> 511
 [5728] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser His Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
 [5729] 1 5 10 15
 [5730] <210> 512
 [5731] <211> 16
 [5732] <212> PRT

[5733] <213> 人工序列

[5734] <220>

[5735] <223> 合成:Hu37D3.v28.52 HVR-L1

[5736] <400> 512

[5737] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Lys Gly Asn Thr Tyr Phe Glu

[5738] 1 5 10 15

[5739] <210> 513

[5740] <211> 16

[5741] <212> PRT

[5742] <213> 人工序列

[5743] <220>

[5744] <223> 合成:Hu37D3.v28.53 HVR-L1

[5745] <400> 513

[5746] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Arg Gly Asn Thr Tyr Phe Glu

[5747] 1 5 10 15

[5748] <210> 514

[5749] <211> 16

[5750] <212> PRT

[5751] <213> 人工序列

[5752] <220>

[5753] <223> 合成:Hu37D3.v28.54 HVR-L1

[5754] <400> 514

[5755] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Leu Gly Asn Thr Tyr Phe Glu

[5756] 1 5 10 15

[5757] <210> 515

[5758] <211> 16

[5759] <212> PRT

[5760] <213> 人工序列

[5761] <220>

[5762] <223> 合成:Hu37D3.v28.55 HVR-L1

[5763] <400> 515

[5764] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gln Asn Thr Tyr Phe Glu

[5765] 1 5 10 15

[5766] <210> 516

[5767] <211> 16

[5768] <212> PRT

[5769] <213> 人工序列

[5770] <220>

[5771] <223> 合成:Hu37D3.v28.56 HVR-L1

[5772]	<400> 516
[5773]	Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Tyr Asn Thr Tyr Phe Glu
[5774]	1 5 10 15
[5775]	<210> 517
[5776]	<211> 16
[5777]	<212> PRT
[5778]	<213> 人工序列
[5779]	<220>
[5780]	<223> 合成:Hu37D3.v28.57 HVR-L1
[5781]	<400> 517
[5782]	Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Phe Asn Thr Tyr Phe Glu
[5783]	1 5 10 15
[5784]	<210> 518
[5785]	<211> 16
[5786]	<212> PRT
[5787]	<213> 人工序列
[5788]	<220>
[5789]	<223> 合成:Hu37D3.v29.1 HVR-L1
[5790]	<400> 518
[5791]	Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asp Thr Tyr Phe Glu
[5792]	1 5 10 15
[5793]	<210> 519
[5794]	<211> 16
[5795]	<212> PRT
[5796]	<213> 人工序列
[5797]	<220>
[5798]	<223> 合成:Hu37D3.v29.2 HVR-L1
[5799]	<400> 519
[5800]	Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Gln Thr Tyr Phe Glu
[5801]	1 5 10 15
[5802]	<210> 520
[5803]	<211> 16
[5804]	<212> PRT
[5805]	<213> 人工序列
[5806]	<220>
[5807]	<223> 合成:Hu37D3.v29.3 HVR-L1
[5808]	<400> 520
[5809]	Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Glu Thr Tyr Phe Glu
[5810]	1 5 10 15

- [5811] <210> 521
[5812] <211> 16
[5813] <212> PRT
[5814] <213> 人工序列
[5815] <220>
[5816] <223> 合成:Hu37D3.v29.4 HVR-L1
[5817] <400> 521
[5818] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Ala Thr Tyr Phe Glu
[5819] 1 5 10 15
[5820] <210> 522
[5821] <211> 16
[5822] <212> PRT
[5823] <213> 人工序列
[5824] <220>
[5825] <223> 合成:Hu37D3.v29.5 HVR-L1
[5826] <400> 522
[5827] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly His Thr Tyr Phe Glu
[5828] 1 5 10 15
[5829] <210> 523
[5830] <211> 16
[5831] <212> PRT
[5832] <213> 人工序列
[5833] <220>
[5834] <223> 合成:Hu37D3.v29.6 HVR-L1
[5835] <400> 523
[5836] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Lys Thr Tyr Phe Glu
[5837] 1 5 10 15
[5838] <210> 524
[5839] <211> 16
[5840] <212> PRT
[5841] <213> 人工序列
[5842] <220>
[5843] <223> 合成:Hu37D3.v29.7 HVR-L1
[5844] <400> 524
[5845] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Leu Thr Tyr Phe Glu
[5846] 1 5 10 15
[5847] <210> 525
[5848] <211> 16
[5849] <212> PRT

[5850] <213> 人工序列
 [5851] <220>
 [5852] <223> 合成:Hu37D3.v29.8 HVR-L1
 [5853] <400> 525
 [5854] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Asp Thr Tyr Phe Glu
 [5855] 1 5 10 15
 [5856] <210> 526
 [5857] <211> 16
 [5858] <212> PRT
 [5859] <213> 人工序列
 [5860] <220>
 [5861] <223> 合成:Hu37D3.v29.9 HVR-L1
 [5862] <400> 526
 [5863] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Gln Thr Tyr Phe Glu
 [5864] 1 5 10 15
 [5865] <210> 527
 [5866] <211> 16
 [5867] <212> PRT
 [5868] <213> 人工序列
 [5869] <220>
 [5870] <223> 合成:Hu37D3.v29.10 HVR-L1
 [5871] <400> 527
 [5872] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Glu Thr Tyr Phe Glu
 [5873] 1 5 10 15
 [5874] <210> 528
 [5875] <211> 16
 [5876] <212> PRT
 [5877] <213> 人工序列
 [5878] <220>
 [5879] <223> 合成:Hu37D3.v29.11 HVR-L1
 [5880] <400> 528
 [5881] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Ala Thr Tyr Phe Glu
 [5882] 1 5 10 15
 [5883] <210> 529
 [5884] <211> 16
 [5885] <212> PRT
 [5886] <213> 人工序列
 [5887] <220>
 [5888] <223> 合成:Hu37D3.v29.12 HVR-L1

[5889]	<400> 529
[5890]	Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala His Thr Tyr Phe Glu
[5891]	1 5 10 15
[5892]	<210> 530
[5893]	<211> 16
[5894]	<212> PRT
[5895]	<213> 人工序列
[5896]	<220>
[5897]	<223> 合成:Hu37D3.v29.13 HVR-L1
[5898]	<400> 530
[5899]	Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Lys Thr Tyr Phe Glu
[5900]	1 5 10 15
[5901]	<210> 531
[5902]	<211> 16
[5903]	<212> PRT
[5904]	<213> 人工序列
[5905]	<220>
[5906]	<223> 合成:Hu37D3.v29.14 HVR-L1
[5907]	<400> 531
[5908]	Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Leu Thr Tyr Phe Glu
[5909]	1 5 10 15
[5910]	<210> 532
[5911]	<211> 16
[5912]	<212> PRT
[5913]	<213> 人工序列
[5914]	<220>
[5915]	<223> 合成:Hu37D3-H9.v30.1 HVR-L1
[5916]	<400> 532
[5917]	Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
[5918]	1 5 10 15
[5919]	<210> 533
[5920]	<211> 16
[5921]	<212> PRT
[5922]	<213> 人工序列
[5923]	<220>
[5924]	<223> 合成:Hu37D3-H9.v30.2 HVR-L1
[5925]	<400> 533
[5926]	Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Thr Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
[5927]	1 5 10 15

- [5928] <210> 534
[5929] <211> 16
[5930] <212> PRT
[5931] <213> 人工序列
[5932] <220>
[5933] <223> 合成:Hu37D3-H9.v30.3 HVR-L1
[5934] <400> 534
[5935] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Val Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
[5936] 1 5 10 15
[5937] <210> 535
[5938] <211> 16
[5939] <212> PRT
[5940] <213> 人工序列
[5941] <220>
[5942] <223> 合成:Hu37D3-H9.v30.4 HVR-L1
[5943] <400> 535
[5944] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Leu Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
[5945] 1 5 10 15
[5946] <210> 536
[5947] <211> 16
[5948] <212> PRT
[5949] <213> 人工序列
[5950] <220>
[5951] <223> 合成:Hu37D3-H9.v30.5 HVR-L1
[5952] <400> 536
[5953] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Ile Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
[5954] 1 5 10 15
[5955] <210> 537
[5956] <211> 16
[5957] <212> PRT
[5958] <213> 人工序列
[5959] <220>
[5960] <223> 合成:Hu37D3-H9.v30.6 HVR-L1
[5961] <400> 537
[5962] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Pro Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
[5963] 1 5 10 15
[5964] <210> 538
[5965] <211> 16
[5966] <212> PRT

- [5967] <213> 人工序列
 [5968] <220>
 [5969] <223> 合成:Hu37D3-H9.v30.7 HVR-L1
 [5970] <400> 538
 [5971] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Phe Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
 [5972] 1 5 10 15
 [5973] <210> 539
 [5974] <211> 16
 [5975] <212> PRT
 [5976] <213> 人工序列
 [5977] <220>
 [5978] <223> 合成:Hu37D3-H9.v30.8 HVR-L1
 [5979] <400> 539
 [5980] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Tyr Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
 [5981] 1 5 10 15
 [5982] <210> 540
 [5983] <211> 16
 [5984] <212> PRT
 [5985] <213> 人工序列
 [5986] <220>
 [5987] <223> 合成:Hu37D3-H9.v30.9 HVR-L1
 [5988] <400> 540
 [5989] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser His Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
 [5990] 1 5 10 15
 [5991] <210> 541
 [5992] <211> 16
 [5993] <212> PRT
 [5994] <213> 人工序列
 [5995] <220>
 [5996] <223> 合成:Hu37D3-H9.v30.10 HVR-L1
 [5997] <400> 541
 [5998] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Lys Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
 [5999] 1 5 10 15
 [6000] <210> 542
 [6001] <211> 16
 [6002] <212> PRT
 [6003] <213> 人工序列
 [6004] <220>
 [6005] <223> 合成:Hu37D3-H9.v30.11 HVR-L1

[6006]	<400>	542																	
[6007]	Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Arg Gly Asn Thr Tyr Phe Glu																		
[6008]	1	5	10	15															
[6009]	<210>	543																	
[6010]	<211>	16																	
[6011]	<212>	PRT																	
[6012]	<213>	人工序列																	
[6013]	<220>																		
[6014]	<223>	合成:Hu37D3-H9.v31.1 HVR-L1																	
[6015]	<400>	543																	
[6016]	Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Gly Thr Tyr Phe Glu																		
[6017]	1	5	10	15															
[6018]	<210>	544																	
[6019]	<211>	16																	
[6020]	<212>	PRT																	
[6021]	<213>	人工序列																	
[6022]	<220>																		
[6023]	<223>	合成:Hu37D3-H9.v31.2 HVR-L1																	
[6024]	<400>	544																	
[6025]	Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Val Thr Tyr Phe Glu																		
[6026]	1	5	10	15															
[6027]	<210>	545																	
[6028]	<211>	16																	
[6029]	<212>	PRT																	
[6030]	<213>	人工序列																	
[6031]	<220>																		
[6032]	<223>	合成:Hu37D3-H9.v31.3 HVR-L1																	
[6033]	<400>	545																	
[6034]	Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Ile Thr Tyr Phe Glu																		
[6035]	1	5	10	15															
[6036]	<210>	546																	
[6037]	<211>	16																	
[6038]	<212>	PRT																	
[6039]	<213>	人工序列																	
[6040]	<220>																		
[6041]	<223>	合成:Hu37D3-H9.v31.4 HVR-L1																	
[6042]	<400>	546																	
[6043]	Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Pro Thr Tyr Phe Glu																		
[6044]	1	5	10	15															

[6045] <210> 547
 [6046] <211> 16
 [6047] <212> PRT
 [6048] <213> 人工序列
 [6049] <220>
 [6050] <223> 合成:Hu37D3-H9.v31.5 HVR-L1
 [6051] <400> 547
 [6052] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Phe Thr Tyr Phe Glu
 [6053] 1 5 10 15
 [6054] <210> 548
 [6055] <211> 16
 [6056] <212> PRT
 [6057] <213> 人工序列
 [6058] <220>
 [6059] <223> 合成:Hu37D3-H9.v31.6 HVR-L1
 [6060] <400> 548
 [6061] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Tyr Thr Tyr Phe Glu
 [6062] 1 5 10 15
 [6063] <210> 549
 [6064] <211> 16
 [6065] <212> PRT
 [6066] <213> 人工序列
 [6067] <220>
 [6068] <223> 合成:Hu37D3-H9.v31.7 HVR-L1
 [6069] <400> 549
 [6070] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Arg Thr Tyr Phe Glu
 [6071] 1 5 10 15
 [6072] <210> 550
 [6073] <211> 16
 [6074] <212> PRT
 [6075] <213> 人工序列
 [6076] <220>
 [6077] <223> 合成:Hu37D3-H9.v31.8 HVR-L1
 [6078] <400> 550
 [6079] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Asn Val Tyr Phe Glu
 [6080] 1 5 10 15
 [6081] <210> 551
 [6082] <211> 16
 [6083] <212> PRT

- [6084] <213> 人工序列
- [6085] <220>
- [6086] <223> 合成:Hu37D3-H9.v31.9 HVR-L1
- [6087] <400> 551
- [6088] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Asn Ile Tyr Phe Glu
- [6089] 1 5 10 15
- [6090] <210> 552
- [6091] <211> 16
- [6092] <212> PRT
- [6093] <213> 人工序列
- [6094] <220>
- [6095] <223> 合成:Hu37D3-H9.v31.10 HVR-L1
- [6096] <400> 552
- [6097] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Asn Pro Tyr Phe Glu
- [6098] 1 5 10 15
- [6099] <210> 553
- [6100] <211> 16
- [6101] <212> PRT
- [6102] <213> 人工序列
- [6103] <220>
- [6104] <223> 合成:Hu37D3-H9.v31.11 HVR-L1
- [6105] <400> 553
- [6106] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Asn Phe Tyr Phe Glu
- [6107] 1 5 10 15
- [6108] <210> 554
- [6109] <211> 16
- [6110] <212> PRT
- [6111] <213> 人工序列
- [6112] <220>
- [6113] <223> 合成:Hu37D3-H9.v31.12 HVR-L1
- [6114] <400> 554
- [6115] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Asn Tyr Tyr Phe Glu
- [6116] 1 5 10 15
- [6117] <210> 555
- [6118] <211> 16
- [6119] <212> PRT
- [6120] <213> 人工序列
- [6121] <220>
- [6122] <223> 合成:Hu37D3-H9.v31.13 HVR-L1

- [6123] <400> 555
- [6124] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Asn Asn Tyr Phe Glu
- [6125] 1 5 10 15
- [6126] <210> 556
- [6127] <211> 16
- [6128] <212> PRT
- [6129] <213> 人工序列
- [6130] <220>
- [6131] <223> 合成:Hu37D3-H9.v31.14 HVR-L1
- [6132] <400> 556
- [6133] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Asn Arg Tyr Phe Glu
- [6134] 1 5 10 15
- [6135] <210> 557
- [6136] <211> 18
- [6137] <212> PRT
- [6138] <213> 人工序列
- [6139] <220>
- [6140] <223> 合成:Human Tau 7-24 peptide
- [6141] <400> 557
- [6142] Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly Thr Tyr Gly Leu Gly Asp
- [6143] 1 5 10 15
- [6144] Arg Lys
- [6145] <210> 558
- [6146] <211> 14
- [6147] <212> PRT
- [6148] <213> 人工序列
- [6149] <220>
- [6150] <223> 合成:Human Tau 7-20 peptide
- [6151] <400> 558
- [6152] Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly Thr Tyr Gly Leu
- [6153] 1 5 10
- [6154] <210> 559
- [6155] <400> 559
- [6156] 000
- [6157] <210> 560
- [6158] <211> 117
- [6159] <212> PRT
- [6160] <213> 人工序列
- [6161] <220>

[6162]	<223> 合成:Hu37D3.v39重链可变区 (VH)															
[6163]	<400> 560															
[6164]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
[6165]	1				5						10					15
[6166]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Leu	Ile	Phe	Arg	Ser	Tyr
[6167]				20						25				30		
[6168]	Gly	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[6169]			35					40					45			
[6170]	Ala	Thr	Ile	Asn	Ser	Gly	Gly	Thr	Tyr	Thr	Tyr	Tyr	Pro	Asp	Ser	Val
[6171]		50					55					60				
[6172]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
[6173]	65					70					75				80	
[6174]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[6175]				85						90				95		
[6176]	Ala	Asn	Ser	Tyr	Ser	Gly	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
[6177]				100					105				110			
[6178]	Val	Thr	Val	Ser	Ser											
[6179]				115												
[6180]	<210> 561															
[6181]	<211> 112															
[6182]	<212> PRT															
[6183]	<213> 人工序列															
[6184]	<220>															
[6185]	<223> 合成:Hu37D3.v39轻链可变区 (VL)															
[6186]	<400> 561															
[6187]	Glu	Asp	Gln	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
[6188]	1				5						10				15	
[6189]	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Ile	Val	His	Ser
[6190]				20						25				30		
[6191]	Asn	Gly	Asn	Thr	Tyr	Leu	Glu	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ser
[6192]			35					40					45			
[6193]	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro
[6194]		50					55					60				
[6195]	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile
[6196]	65					70					75				80	
[6197]	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Phe	Gln	Gly
[6198]				85						90				95		
[6199]	Ser	Leu	Val	Pro	Trp	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys
[6200]				100						105				110		

[6201]	<210>	562		
[6202]	<211>	5		
[6203]	<212>	PRT		
[6204]	<213>	人工序列		
[6205]	<220>			
[6206]	<223>	合成:Hu37D3.v39	HVR-H1	
[6207]	<400>	562		
[6208]		Ser Tyr Gly Met Ser		
[6209]		1	5	
[6210]	<210>	563		
[6211]	<211>	17		
[6212]	<212>	PRT		
[6213]	<213>	人工序列		
[6214]	<220>			
[6215]	<223>	合成:Hu37D3.v39	HVR-H2	
[6216]	<400>	563		
[6217]		Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys		
[6218]		1	5	10 15
[6219]		Gly		
[6220]	<210>	564		
[6221]	<211>	8		
[6222]	<212>	PRT		
[6223]	<213>	人工序列		
[6224]	<220>			
[6225]	<223>	合成:Hu37D3.v39	HVR-H3	
[6226]	<400>	564		
[6227]		Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr		
[6228]		1	5	
[6229]	<210>	565		
[6230]	<211>	16		
[6231]	<212>	PRT		
[6232]	<213>	人工序列		
[6233]	<220>			
[6234]	<223>	合成:Hu37D3.v39	HVR-L1	
[6235]	<400>	565		
[6236]		Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu		
[6237]		1	5	10 15
[6238]	<210>	566		
[6239]	<211>	7		

[6240] <212> PRT
 [6241] <213> 人工序列
 [6242] <220>
 [6243] <223> 合成:Hu37D3.v39 HVR-L2
 [6244] <400> 566
 [6245] Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
 [6246] 1 5
 [6247] <210> 567
 [6248] <211> 9
 [6249] <212> PRT
 [6250] <213> 人工序列
 [6251] <220>
 [6252] <223> 合成:Hu37D3.v39 HVR-L3
 [6253] <400> 567
 [6254] Phe Gln Gly Ser Leu Val Pro Trp Thr
 [6255] 1 5
 [6256] <210> 568
 [6257] <211> 444
 [6258] <212> PRT
 [6259] <213> 人工序列
 [6260] <220>
 [6261] <223> 合成:Hu37D3.v39 IgG4-S228P.YTE重链
 [6262] <400> 568
 [6263] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 [6264] 1 5 10 15
 [6265] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Ile Phe Arg Ser Tyr
 [6266] 20 25 30
 [6267] Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 [6268] 35 40 45
 [6269] Ala Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 [6270] 50 55 60
 [6271] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 [6272] 65 70 75 80
 [6273] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [6274] 85 90 95
 [6275] Ala Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 [6276] 100 105 110
 [6277] Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 [6278] 115 120 125

[6279]	Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
[6280]	130 135 140
[6281]	Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
[6282]	145 150 155 160
[6283]	Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
[6284]	165 170 175
[6285]	Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
[6286]	180 185 190
[6287]	Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
[6288]	195 200 205
[6289]	Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
[6290]	210 215 220
[6291]	Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
[6292]	225 230 235 240
[6293]	Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
[6294]	245 250 255
[6295]	Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
[6296]	260 265 270
[6297]	Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
[6298]	275 280 285
[6299]	Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
[6300]	290 295 300
[6301]	Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
[6302]	305 310 315 320
[6303]	Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
[6304]	325 330 335
[6305]	Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
[6306]	340 345 350
[6307]	Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
[6308]	355 360 365
[6309]	Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
[6310]	370 375 380
[6311]	Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
[6312]	385 390 395 400
[6313]	Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
[6314]	405 410 415
[6315]	Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
[6316]	420 425 430
[6317]	Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

[6318]	435	440
[6319]	<210> 569	
[6320]	<211> 219	
[6321]	<212> PRT	
[6322]	<213> 人工序列	
[6323]	<220>	
[6324]	<223> 合成:Hu37D3.v39 IgG4-S228P.YTE轻链	
[6325]	<400> 569	
[6326]	Glu Asp Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[6327]	1 5 10 15	
[6328]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser	
[6329]	20 25 30	
[6330]	Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser	
[6331]	35 40 45	
[6332]	Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro	
[6333]	50 55 60	
[6334]	Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile	
[6335]	65 70 75 80	
[6336]	Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly	
[6337]	85 90 95	
[6338]	Ser Leu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[6339]	100 105 110	
[6340]	Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu	
[6341]	115 120 125	
[6342]	Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe	
[6343]	130 135 140	
[6344]	Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln	
[6345]	145 150 155 160	
[6346]	Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser	
[6347]	165 170 175	
[6348]	Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu	
[6349]	180 185 190	
[6350]	Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser	
[6351]	195 200 205	
[6352]	Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys	
[6353]	210 215	
[6354]	<210> 570	
[6355]	<211> 117	
[6356]	<212> PRT	

[6357]	<213>	人工序列
[6358]	<220>	
[6359]	<223>	合成:Hu37D3.v40重链可变区 (VH)
[6360]	<400>	570
[6361]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[6362]	1	5 10 15
[6363]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Ile Phe Arg Ser Tyr	
[6364]		20 25 30
[6365]	Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[6366]		35 40 45
[6367]	Ala Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val	
[6368]		50 55 60
[6369]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
[6370]		65 70 75 80
[6371]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[6372]		85 90 95
[6373]	Ala Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu	
[6374]		100 105 110
[6375]	Val Thr Val Ser Ser	
[6376]		115
[6377]	<210>	571
[6378]	<211>	112
[6379]	<212>	PRT
[6380]	<213>	人工序列
[6381]	<220>	
[6382]	<223>	合成:Hu37D3.v40轻链可变区 (VL)
[6383]	<400>	571
[6384]	Glu Asp Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[6385]	1	5 10 15
[6386]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser	
[6387]		20 25 30
[6388]	Asn Thr Asn Thr Tyr Phe Glu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser	
[6389]		35 40 45
[6390]	Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro	
[6391]		50 55 60
[6392]	Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile	
[6393]		65 70 75 80
[6394]	Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly	
[6395]		85 90 95

[6396]	Ser Leu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[6397]	100 105 110
[6398]	<210> 572
[6399]	<211> 5
[6400]	<212> PRT
[6401]	<213> 人工序列
[6402]	<220>
[6403]	<223> 合成:Hu37D3.v40 HVR-H1
[6404]	<400> 572
[6405]	Ser Tyr Gly Met Ser
[6406]	1 5
[6407]	<210> 573
[6408]	<211> 17
[6409]	<212> PRT
[6410]	<213> 人工序列
[6411]	<220>
[6412]	<223> 合成:Hu37D3.v40 HVR-H2
[6413]	<400> 573
[6414]	Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
[6415]	1 5 10 15
[6416]	Gly
[6417]	<210> 574
[6418]	<211> 8
[6419]	<212> PRT
[6420]	<213> 人工序列
[6421]	<220>
[6422]	<223> 合成:Hu37D3.v40 HVR-H3
[6423]	<400> 574
[6424]	Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr
[6425]	1 5
[6426]	<210> 575
[6427]	<211> 16
[6428]	<212> PRT
[6429]	<213> 人工序列
[6430]	<220>
[6431]	<223> 合成:Hu37D3.v40 HVR-L1
[6432]	<400> 575
[6433]	Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Thr Asn Thr Tyr Phe Glu
[6434]	1 5 10 15

[6435] <210> 576
 [6436] <211> 7
 [6437] <212> PRT
 [6438] <213> 人工序列
 [6439] <220>
 [6440] <223> 合成:Hu37D3.v40 HVR-L2
 [6441] <400> 576
 [6442] Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
 [6443] 1 5
 [6444] <210> 577
 [6445] <211> 9
 [6446] <212> PRT
 [6447] <213> 人工序列
 [6448] <220>
 [6449] <223> 合成:Hu37D3.v40 HVR-L3
 [6450] <400> 577
 [6451] Phe Gln Gly Ser Leu Val Pro Trp Thr
 [6452] 1 5
 [6453] <210> 578
 [6454] <211> 444
 [6455] <212> PRT
 [6456] <213> 人工序列
 [6457] <220>
 [6458] <223> 合成:Hu37D3.v40 IgG4-S228P.YTE重链
 [6459] <400> 578
 [6460] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 [6461] 1 5 10 15
 [6462] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Ile Phe Arg Ser Tyr
 [6463] 20 25 30
 [6464] Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 [6465] 35 40 45
 [6466] Ala Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 [6467] 50 55 60
 [6468] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 [6469] 65 70 75 80
 [6470] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [6471] 85 90 95
 [6472] Ala Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 [6473] 100 105 110

[6474]	Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
[6475]	115 120 125
[6476]	Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
[6477]	130 135 140
[6478]	Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
[6479]	145 150 155 160
[6480]	Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
[6481]	165 170 175
[6482]	Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
[6483]	180 185 190
[6484]	Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
[6485]	195 200 205
[6486]	Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
[6487]	210 215 220
[6488]	Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
[6489]	225 230 235 240
[6490]	Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
[6491]	245 250 255
[6492]	Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
[6493]	260 265 270
[6494]	Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
[6495]	275 280 285
[6496]	Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
[6497]	290 295 300
[6498]	Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
[6499]	305 310 315 320
[6500]	Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
[6501]	325 330 335
[6502]	Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
[6503]	340 345 350
[6504]	Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
[6505]	355 360 365
[6506]	Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
[6507]	370 375 380
[6508]	Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
[6509]	385 390 395 400
[6510]	Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
[6511]	405 410 415
[6512]	Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

[6513]	420	425	430
[6514]	Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys		
[6515]	435	440	
[6516]	<210> 579		
[6517]	<211> 219		
[6518]	<212> PRT		
[6519]	<213> 人工序列		
[6520]	<220>		
[6521]	<223> 合成:Hu37D3.v40 IgG4-S228P.YTE轻链		
[6522]	<400> 579		
[6523]	Glu Asp Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
[6524]	1 5 10 15		
[6525]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser		
[6526]	20 25 30		
[6527]	Asn Thr Asn Thr Tyr Phe Glu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser		
[6528]	35 40 45		
[6529]	Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro		
[6530]	50 55 60		
[6531]	Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile		
[6532]	65 70 75 80		
[6533]	Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly		
[6534]	85 90 95		
[6535]	Ser Leu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
[6536]	100 105 110		
[6537]	Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu		
[6538]	115 120 125		
[6539]	Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe		
[6540]	130 135 140		
[6541]	Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln		
[6542]	145 150 155 160		
[6543]	Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser		
[6544]	165 170 175		
[6545]	Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu		
[6546]	180 185 190		
[6547]	Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser		
[6548]	195 200 205		
[6549]	Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
[6550]	210 215		
[6551]	<210> 580		

[6552]	<211>	117
[6553]	<212>	PRT
[6554]	<213>	人工序列
[6555]	<220>	
[6556]	<223>	合成:Hu37D3.v41重链可变区 (VH)
[6557]	<400>	580
[6558]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[6559]	1	5 10 15
[6560]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Ile Phe Arg Ser Tyr	
[6561]		20 25 30
[6562]	Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[6563]		35 40 45
[6564]	Ala Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val	
[6565]		50 55 60
[6566]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
[6567]		65 70 75 80
[6568]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[6569]		85 90 95
[6570]	Ala Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu	
[6571]		100 105 110
[6572]	Val Thr Val Ser Ser	
[6573]		115
[6574]	<210>	581
[6575]	<211>	112
[6576]	<212>	PRT
[6577]	<213>	人工序列
[6578]	<220>	
[6579]	<223>	合成:Hu37D3.v41轻链可变区 (VL)
[6580]	<400>	581
[6581]	Glu Asp Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[6582]	1	5 10 15
[6583]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser	
[6584]		20 25 30
[6585]	Asn Gly Gln Thr Tyr Phe Glu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser	
[6586]		35 40 45
[6587]	Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro	
[6588]		50 55 60
[6589]	Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile	
[6590]		65 70 75 80

[6591]	Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
[6592]	85 90 95
[6593]	Ser Leu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[6594]	100 105 110
[6595]	<210> 582
[6596]	<211> 5
[6597]	<212> PRT
[6598]	<213> 人工序列
[6599]	<220>
[6600]	<223> 合成:Hu37D3.v41 HVR-H1
[6601]	<400> 582
[6602]	Ser Tyr Gly Met Ser
[6603]	1 5
[6604]	<210> 583
[6605]	<211> 17
[6606]	<212> PRT
[6607]	<213> 人工序列
[6608]	<220>
[6609]	<223> 合成:Hu37D3.v41 HVR-H2
[6610]	<400> 583
[6611]	Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
[6612]	1 5 10 15
[6613]	Gly
[6614]	<210> 584
[6615]	<211> 8
[6616]	<212> PRT
[6617]	<213> 人工序列
[6618]	<220>
[6619]	<223> 合成:Hu37D3.v41 HVR-H3
[6620]	<400> 584
[6621]	Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr
[6622]	1 5
[6623]	<210> 585
[6624]	<211> 16
[6625]	<212> PRT
[6626]	<213> 人工序列
[6627]	<220>
[6628]	<223> 合成:Hu37D3.v41 HVR-L1
[6629]	<400> 585

[6669]	Ala Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
[6670]	100 105 110
[6671]	Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
[6672]	115 120 125
[6673]	Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
[6674]	130 135 140
[6675]	Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
[6676]	145 150 155 160
[6677]	Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
[6678]	165 170 175
[6679]	Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
[6680]	180 185 190
[6681]	Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
[6682]	195 200 205
[6683]	Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
[6684]	210 215 220
[6685]	Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
[6686]	225 230 235 240
[6687]	Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
[6688]	245 250 255
[6689]	Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
[6690]	260 265 270
[6691]	Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
[6692]	275 280 285
[6693]	Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
[6694]	290 295 300
[6695]	Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
[6696]	305 310 315 320
[6697]	Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
[6698]	325 330 335
[6699]	Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
[6700]	340 345 350
[6701]	Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
[6702]	355 360 365
[6703]	Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
[6704]	370 375 380
[6705]	Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
[6706]	385 390 395 400
[6707]	Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu

[6708]		405		410		415
[6709]	Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His					
[6710]		420		425		430
[6711]	Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys					
[6712]		435		440		
[6713]	<210> 589					
[6714]	<211> 219					
[6715]	<212> PRT					
[6716]	<213> 人工序列					
[6717]	<220>					
[6718]	<223> 合成:Hu37D3.v41 IgG4-S228P.YTE轻链					
[6719]	<400> 589					
[6720]	Glu Asp Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly					
[6721]	1	5		10		15
[6722]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser					
[6723]		20		25		30
[6724]	Asn Gly Gln Thr Tyr Phe Glu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser					
[6725]		35		40		45
[6726]	Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro					
[6727]		50		55		60
[6728]	Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile					
[6729]		65		70		75
[6730]	Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly					
[6731]		85		90		95
[6732]	Ser Leu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys					
[6733]		100		105		110
[6734]	Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu					
[6735]		115		120		125
[6736]	Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe					
[6737]		130		135		140
[6738]	Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln					
[6739]		145		150		155
[6740]	Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser					
[6741]		165		170		175
[6742]	Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu					
[6743]		180		185		190
[6744]	Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser					
[6745]		195		200		205
[6746]	Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys					

[6747]	210	215	
[6748]	<210> 590		
[6749]	<211> 444		
[6750]	<212> PRT		
[6751]	<213> 人工序列		
[6752]	<220>		
[6753]	<223> 合成:Hu37D3-H9.v1 IgG4重链		
[6754]	<400> 590		
[6755]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
[6756]	1	5	10 15
[6757]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Ile Phe Arg Ser Tyr		
[6758]		20	25 30
[6759]	Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[6760]		35	40 45
[6761]	Ala Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val		
[6762]		50	55 60
[6763]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
[6764]		65	70 75 80
[6765]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[6766]		85	90 95
[6767]	Ala Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu		
[6768]		100	105 110
[6769]	Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu		
[6770]		115	120 125
[6771]	Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys		
[6772]		130	135 140
[6773]	Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser		
[6774]		145	150 155 160
[6775]	Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser		
[6776]		165	170 175
[6777]	Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser		
[6778]		180	185 190
[6779]	Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn		
[6780]		195	200 205
[6781]	Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro		
[6782]		210	215 220
[6783]	Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe		
[6784]		225	230 235 240
[6785]	Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val		

[6786]		245		250		255
[6787]	Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe					
[6788]		260		265		270
[6789]	Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro					
[6790]		275		280		285
[6791]	Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr					
[6792]		290		295		300
[6793]	Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val					
[6794]		305		310		315
[6795]	Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala					
[6796]		325		330		335
[6797]	Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln					
[6798]		340		345		350
[6799]	Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly					
[6800]		355		360		365
[6801]	Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro					
[6802]		370		375		380
[6803]	Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser					
[6804]		385		390		395
[6805]	Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu					
[6806]		405		410		415
[6807]	Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His					
[6808]		420		425		430
[6809]	Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys					
[6810]		435		440		
[6811]	<210> 591					
[6812]	<211> 219					
[6813]	<212> PRT					
[6814]	<213> 人工序列					
[6815]	<220>					
[6816]	<223> 合成:Hu37D3-H9.v1 IgG4轻链					
[6817]	<400> 591					
[6818]	Glu Asp Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly					
[6819]	1	5		10		15
[6820]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser					
[6821]		20		25		30
[6822]	Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser					
[6823]		35		40		45
[6824]	Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro					

[6825]	50	55	60
[6826]	Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile		
[6827]	65	70	75 80
[6828]	Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly		
[6829]	85	90	95
[6830]	Ser Leu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
[6831]	100	105	110
[6832]	Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu		
[6833]	115	120	125
[6834]	Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe		
[6835]	130	135	140
[6836]	Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln		
[6837]	145	150	155 160
[6838]	Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser		
[6839]	165	170	175
[6840]	Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu		
[6841]	180	185	190
[6842]	Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser		
[6843]	195	200	205
[6844]	Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
[6845]	210	215	
[6846]	<210> 592		
[6847]	<211> 15		
[6848]	<212> PRT		
[6849]	<213> 人工序列		
[6850]	<220>		
[6851]	<223> 合成:MAPT(10-24)		
[6852]	<400> 592		
[6853]	Val Met Glu Asp His Ala Gly Thr Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys		
[6854]	1	5	10 15
[6855]	<210> 593		
[6856]	<211> 23		
[6857]	<212> PRT		
[6858]	<213> 人工序列		
[6859]	<220>		
[6860]	<223> 合成:MAPT(2-24)		
[6861]	<400> 593		
[6862]	Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly Thr		
[6863]	1	5	10 15

[6864] Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys
 [6865] 20
 [6866] <210> 594
 [6867] <211> 33
 [6868] <212> PRT
 [6869] <213> 人工序列
 [6870] <220>
 [6871] <223> 合成:MAPT(2-34)
 [6872] <400> 594
 [6873] Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly Thr
 [6874] 1 5 10 15
 [6875] Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr Met His Gln
 [6876] 20 25 30
 [6877] Asp
 [6878] <210> 595
 [6879] <211> 35
 [6880] <212> PRT
 [6881] <213> 人工序列
 [6882] <220>
 [6883] <223> 合成:MAPT(10-44)
 [6884] <400> 595
 [6885] Val Met Glu Asp His Ala Gly Thr Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp
 [6886] 1 5 10 15
 [6887] Gln Gly Gly Tyr Thr Met His Gln Asp Gln Glu Gly Asp Thr Asp Ala
 [6888] 20 25 30
 [6889] Gly Leu Lys
 [6890] 35
 [6891] <210> 596
 [6892] <211> 23
 [6893] <212> PRT
 [6894] <213> 人工序列
 [6895] <220>
 [6896] <223> 合成:MAPT(2-24) Y18A
 [6897] <400> 596
 [6898] Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly Thr
 [6899] 1 5 10 15
 [6900] Ala Gly Leu Gly Asp Arg Lys
 [6901] 20
 [6902] <210> 597

[6903] <211> 23
 [6904] <212> PRT
 [6905] <213> 人工序列
 [6906] <220>
 [6907] <223> 合成:MAPT (2-24) L20A
 [6908] <400> 597
 [6909] Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly Thr
 [6910] 1 5 10 15
 [6911] Tyr Gly Ala Gly Asp Arg Lys
 [6912] 20
 [6913] <210> 598
 [6914] <211> 107
 [6915] <212> PRT
 [6916] <213> 人工序列
 [6917] <220>
 [6918] <223> 合成:hu113F5-F7.LC1
 [6919] <400> 598
 [6920] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 [6921] 1 5 10 15
 [6922] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala
 [6923] 20 25 30
 [6924] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Leu Leu Ile
 [6925] 35 40 45
 [6926] Tyr Ser Ala Ser Arg Arg Phe Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 [6927] 50 55 60
 [6928] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 [6929] 65 70 75 80
 [6930] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Phe Ser Thr Tyr Pro Tyr
 [6931] 85 90 95
 [6932] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 [6933] 100 105
 [6934] <210> 599
 [6935] <211> 107
 [6936] <212> PRT
 [6937] <213> 人工序列
 [6938] <220>
 [6939] <223> 合成:hu113F5-F7.LC2
 [6940] <400> 599
 [6941] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

[6942]	1	5	10	15																
[6943]	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser	Gln	Asn	Val	Gly	Thr	Ala				
[6944]			20						25					30						
[6945]	Val	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile				
[6946]			35						40					45						
[6947]	Tyr	Ser	Ala	Ser	Arg	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly				
[6948]			50						55					60						
[6949]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro				
[6950]	65								70					75						80
[6951]	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Phe	Ser	Thr	Tyr	Pro	Tyr				
[6952]									85					90						95
[6953]	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys									
[6954]									100					105						
[6955]	<210>	600																		
[6956]	<211>	107																		
[6957]	<212>	PRT																		
[6958]	<213>	人工序列																		
[6959]	<220>																			
[6960]	<223>	合成:hu113F5-F7.LC3																		
[6961]	<400>	600																		
[6962]	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly				
[6963]	1				5						10				15					
[6964]	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser	Gln	Asn	Val	Gly	Thr	Ala				
[6965]											20				25					30
[6966]	Val	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ser	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile				
[6967]											35				40					45
[6968]	Tyr	Ser	Ala	Ser	Arg	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly				
[6969]											50				55					60
[6970]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro				
[6971]	65										70				75					80
[6972]	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Phe	Ser	Thr	Tyr	Pro	Tyr				
[6973]											85				90					95
[6974]	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys									
[6975]											100				105					
[6976]	<210>	601																		
[6977]	<211>	107																		
[6978]	<212>	PRT																		
[6979]	<213>	人工序列																		
[6980]	<220>																			

[6981]	<223>	合成:hu113F5-F7.LC4
[6982]	<400>	601
[6983]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[6984]	1	5 10 15
[6985]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala	
[6986]		20 25 30
[6987]	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
[6988]		35 40 45
[6989]	Tyr Ser Ala Ser Arg Arg Phe Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[6990]		50 55 60
[6991]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[6992]		65 70 75 80
[6993]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Ser Thr Tyr Pro Tyr	
[6994]		85 90 95
[6995]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[6996]		100 105
[6997]	<210>	602
[6998]	<211>	443
[6999]	<212>	PRT
[7000]	<213>	人工序列
[7001]	<220>	
[7002]	<223>	合成:Hu37D3-H9.v28.A4 IgG4-S228P.YTE des-K重链
[7003]	<400>	602
[7004]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[7005]	1	5 10 15
[7006]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Ile Phe Arg Ser Tyr	
[7007]		20 25 30
[7008]	Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[7009]		35 40 45
[7010]	Ala Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val	
[7011]		50 55 60
[7012]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
[7013]		65 70 75 80
[7014]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[7015]		85 90 95
[7016]	Ala Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu	
[7017]		100 105 110
[7018]	Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu	
[7019]		115 120 125

[7020]	Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
[7021]	130 135 140
[7022]	Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
[7023]	145 150 155 160
[7024]	Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
[7025]	165 170 175
[7026]	Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
[7027]	180 185 190
[7028]	Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
[7029]	195 200 205
[7030]	Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
[7031]	210 215 220
[7032]	Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
[7033]	225 230 235 240
[7034]	Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
[7035]	245 250 255
[7036]	Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
[7037]	260 265 270
[7038]	Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
[7039]	275 280 285
[7040]	Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
[7041]	290 295 300
[7042]	Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
[7043]	305 310 315 320
[7044]	Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
[7045]	325 330 335
[7046]	Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
[7047]	340 345 350
[7048]	Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
[7049]	355 360 365
[7050]	Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
[7051]	370 375 380
[7052]	Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
[7053]	385 390 395 400
[7054]	Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
[7055]	405 410 415
[7056]	Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
[7057]	420 425 430
[7058]	Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

[7059]

435

440

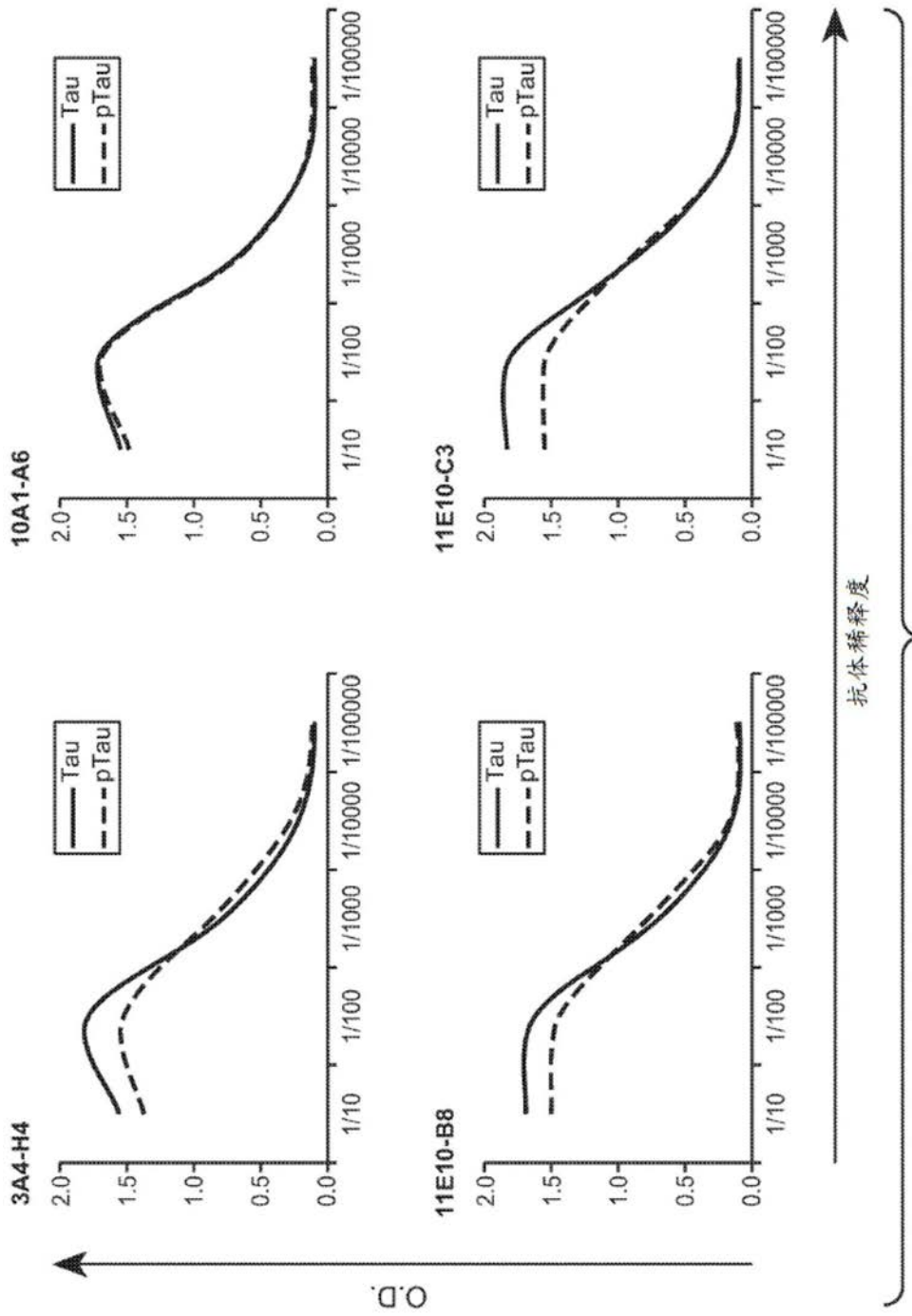


图1A

图 1A

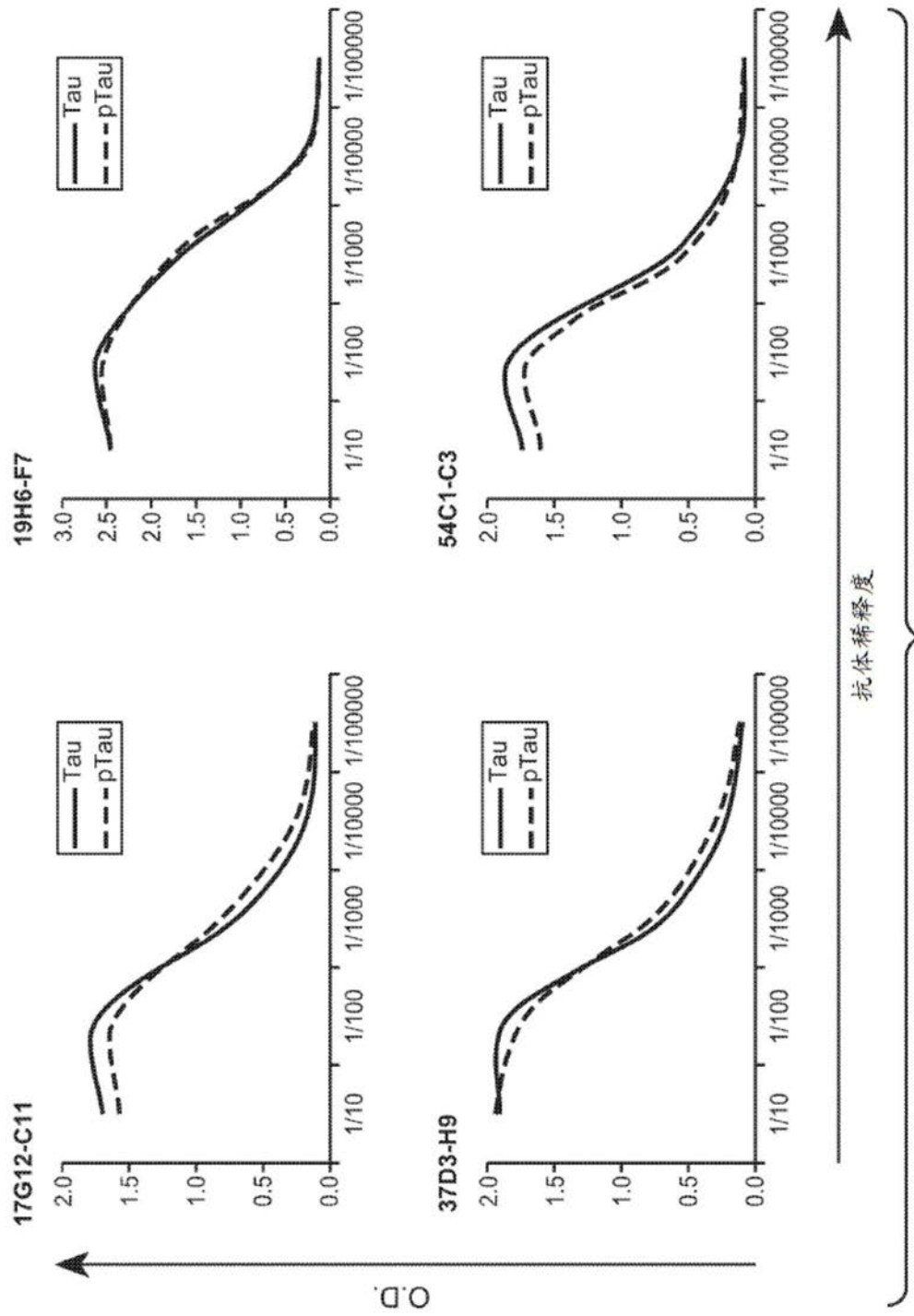


图1B

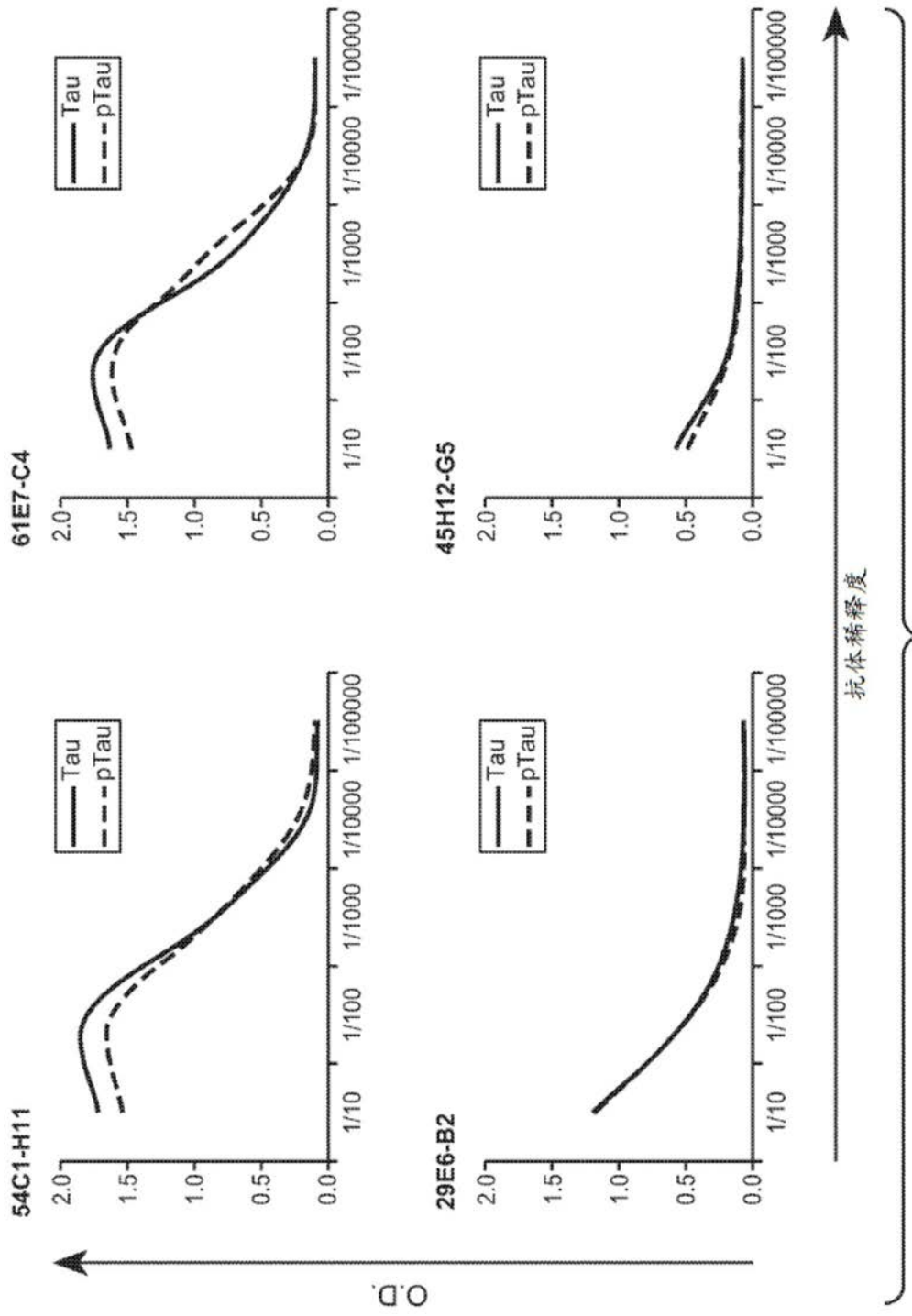


图1C

图 1C

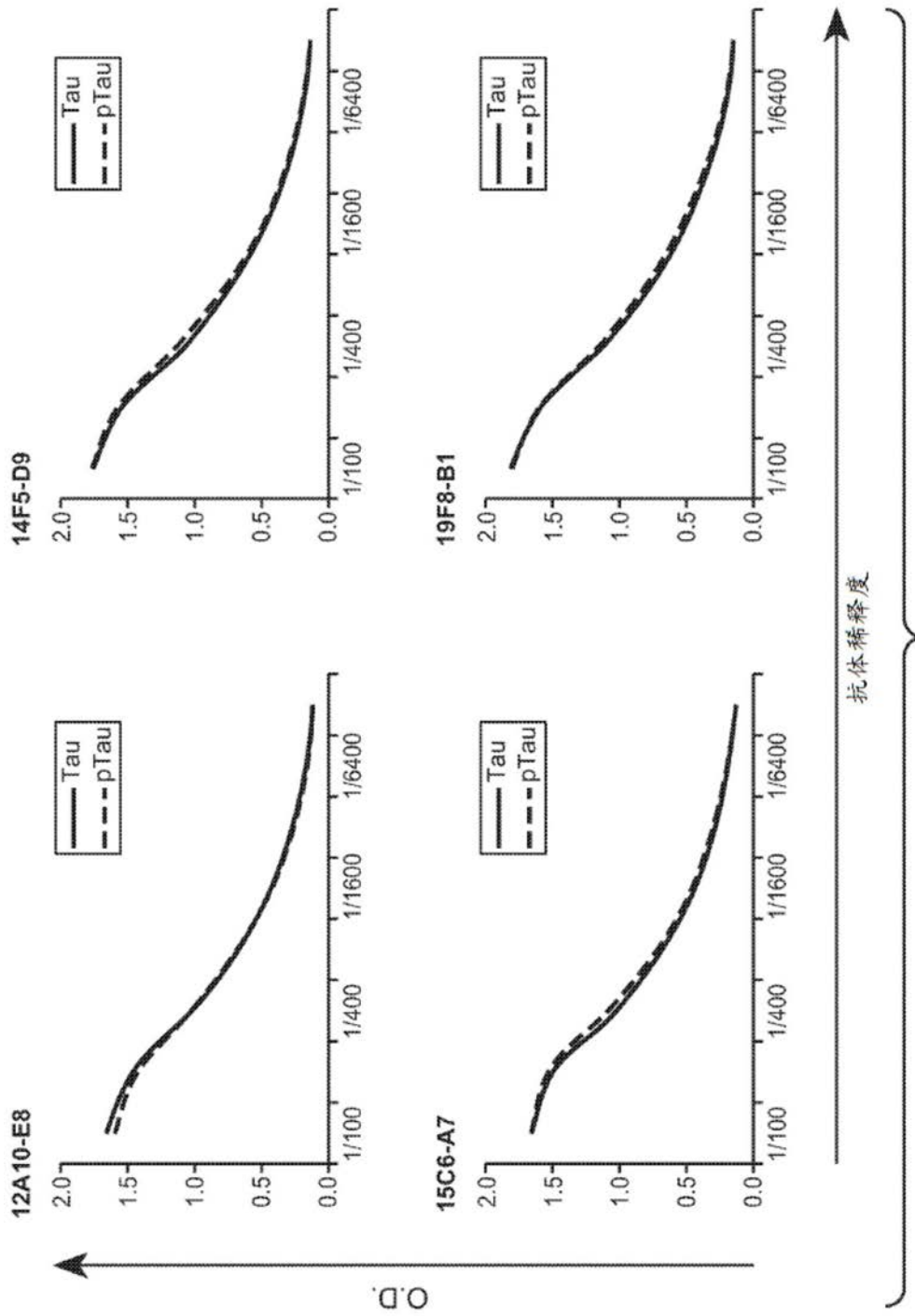


图1D

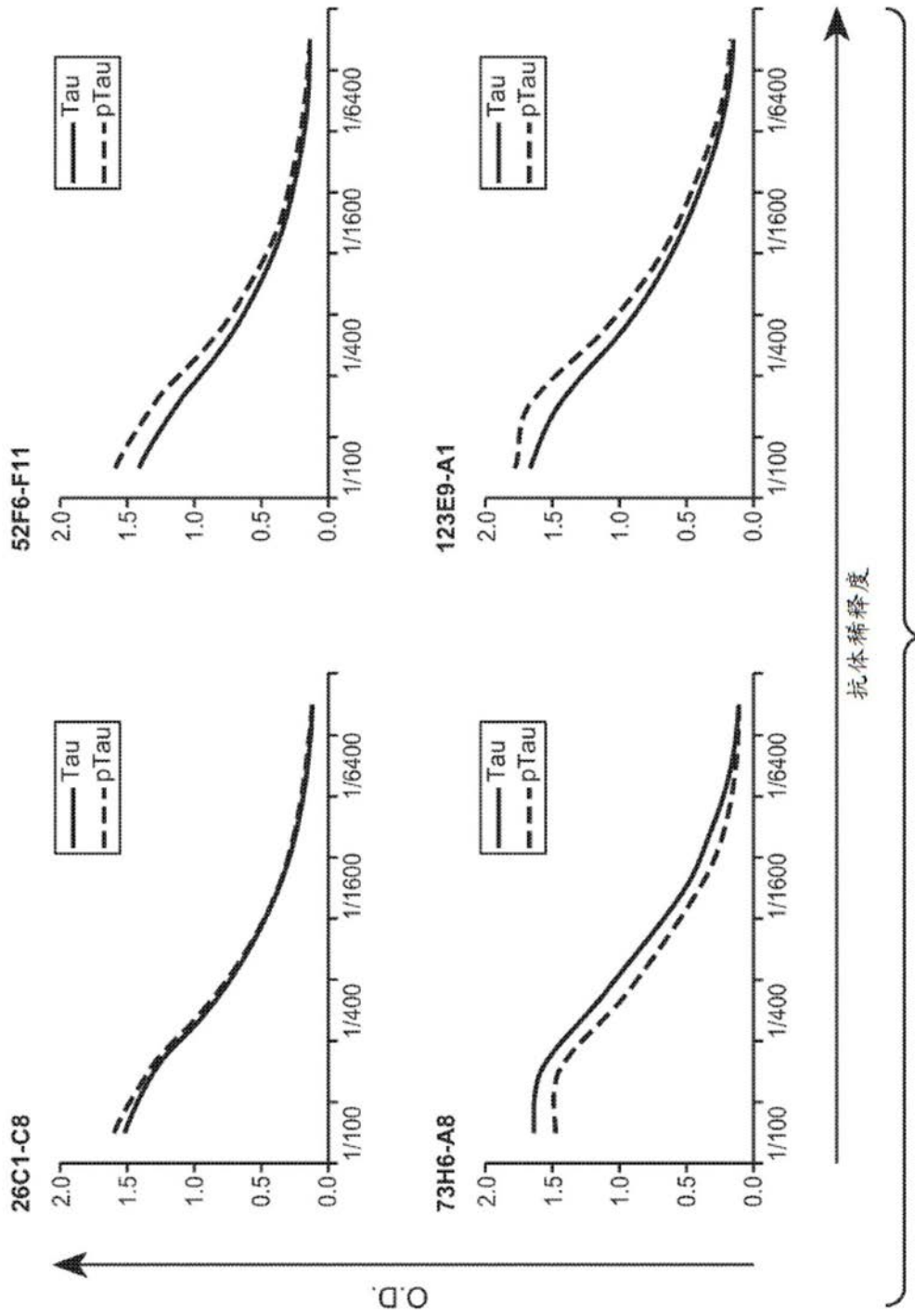


图 1E

图1E

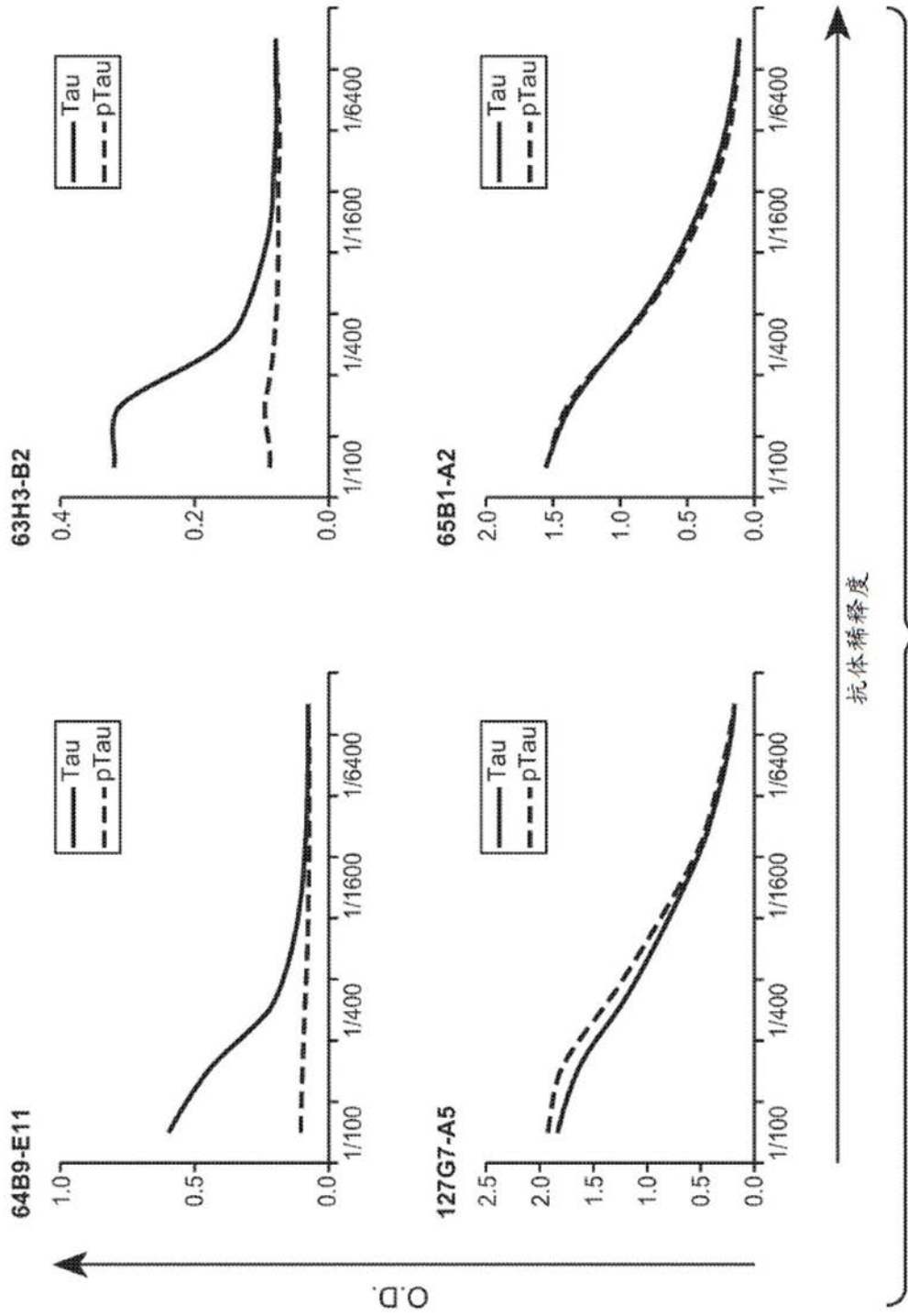


图1F

图 1F

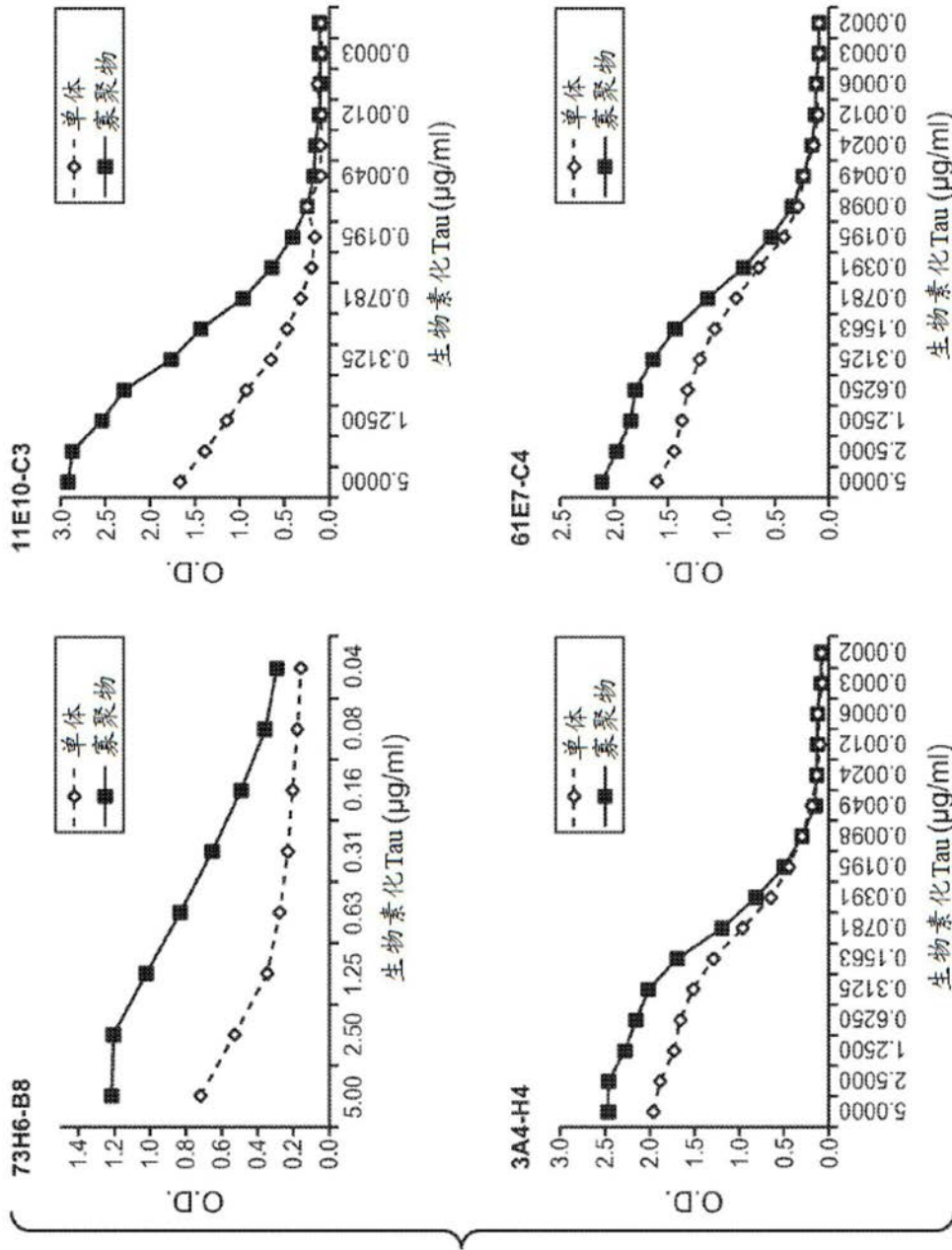


图2A

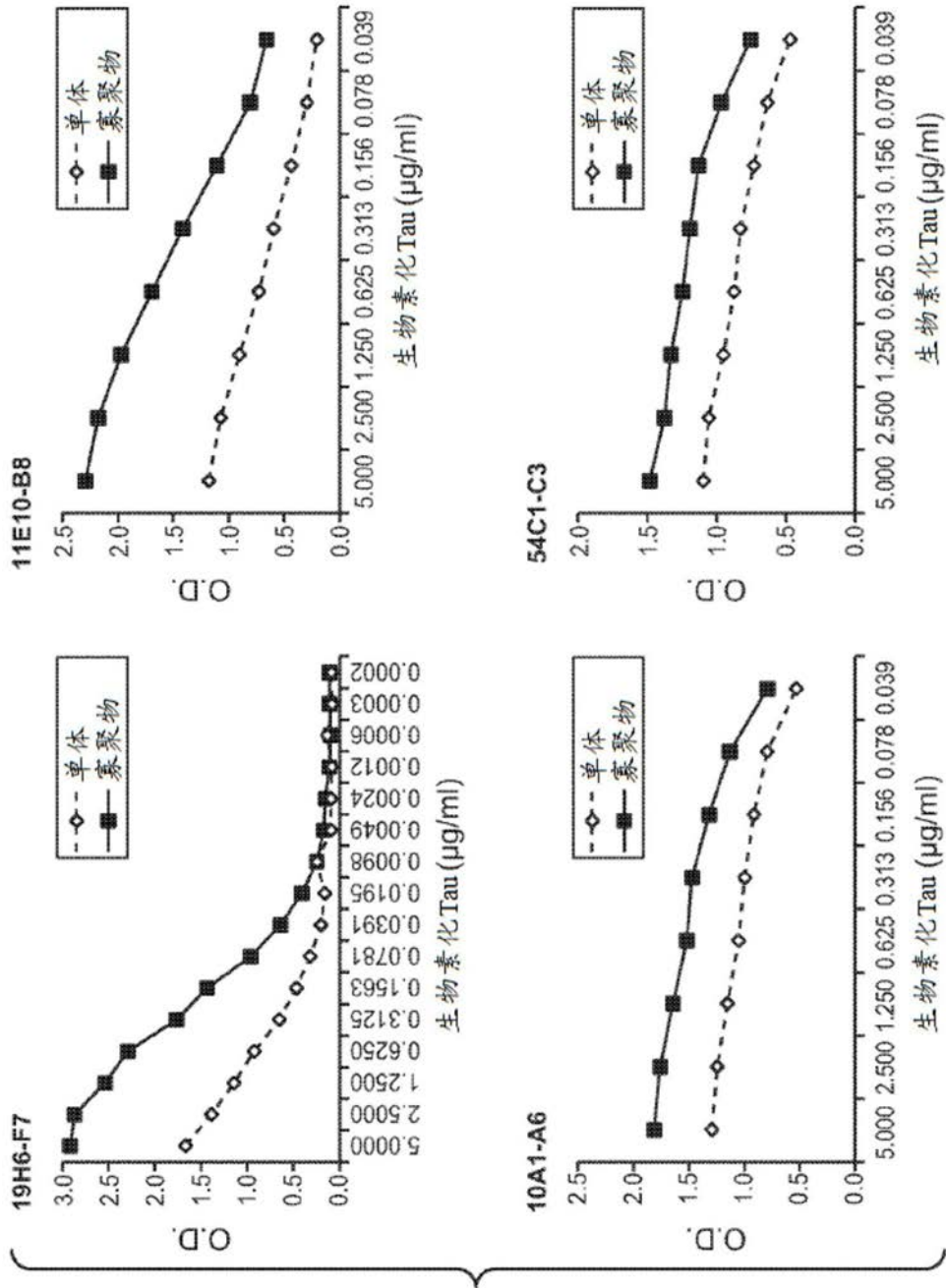


图2B

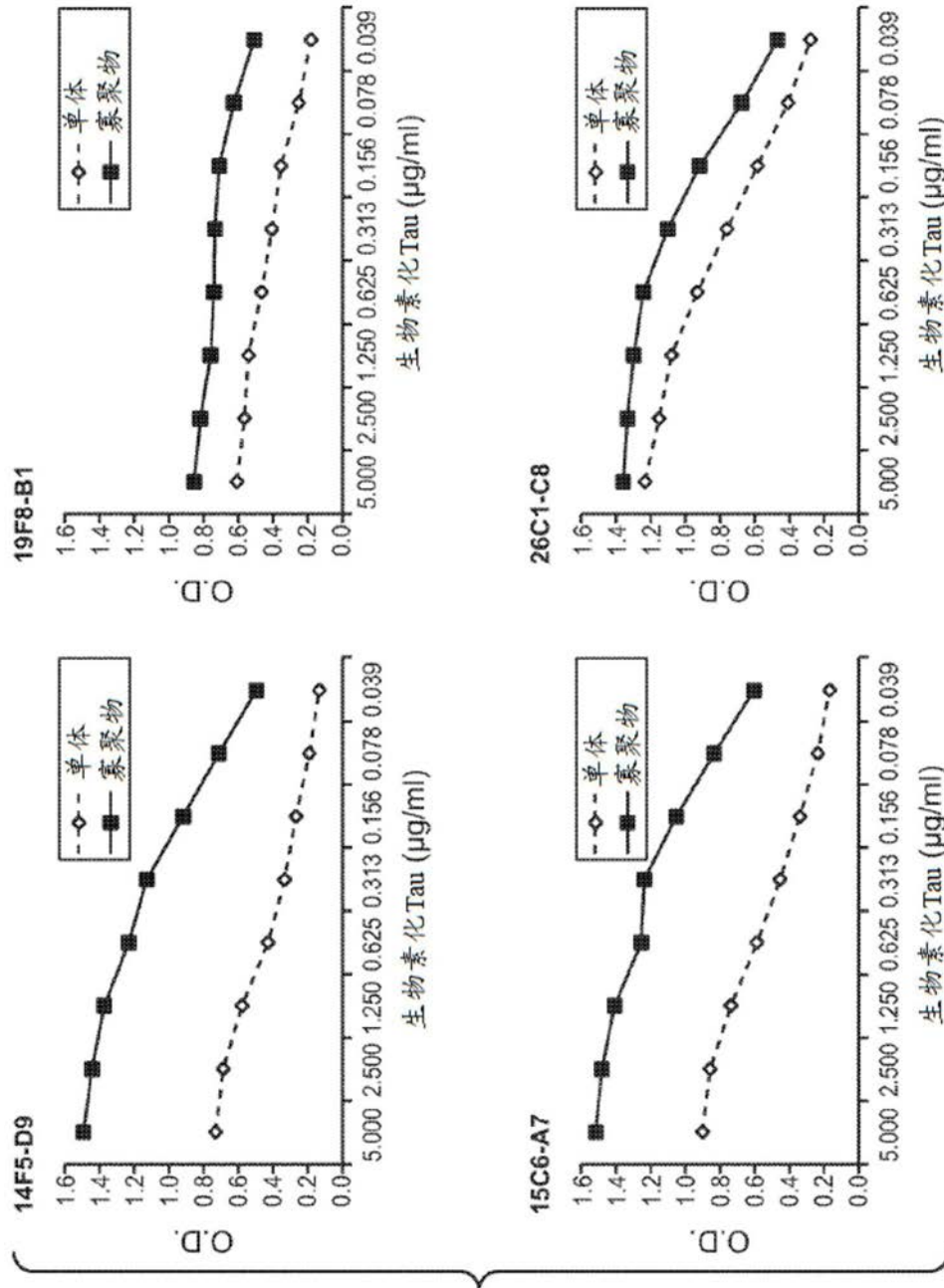


图2C

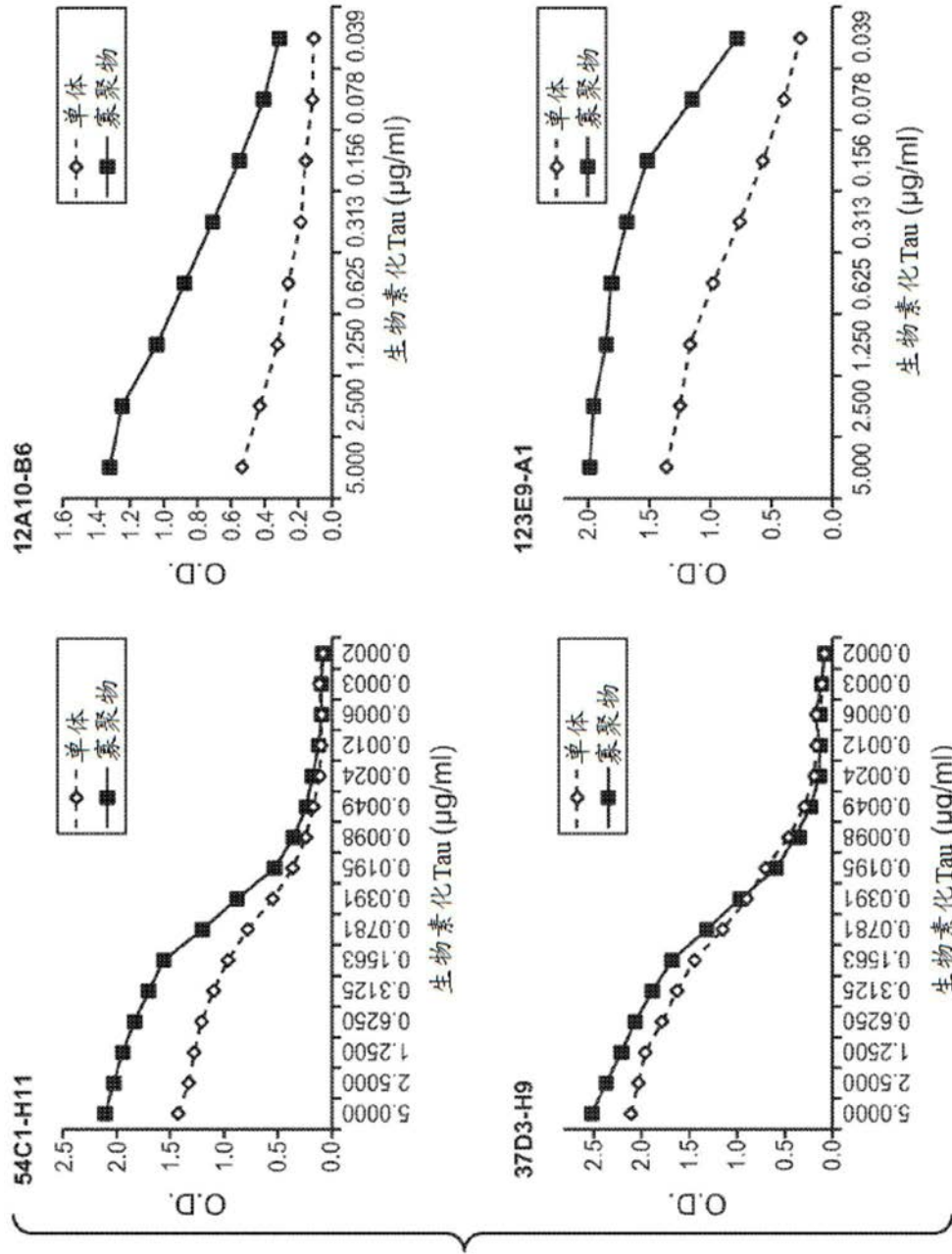


图2D

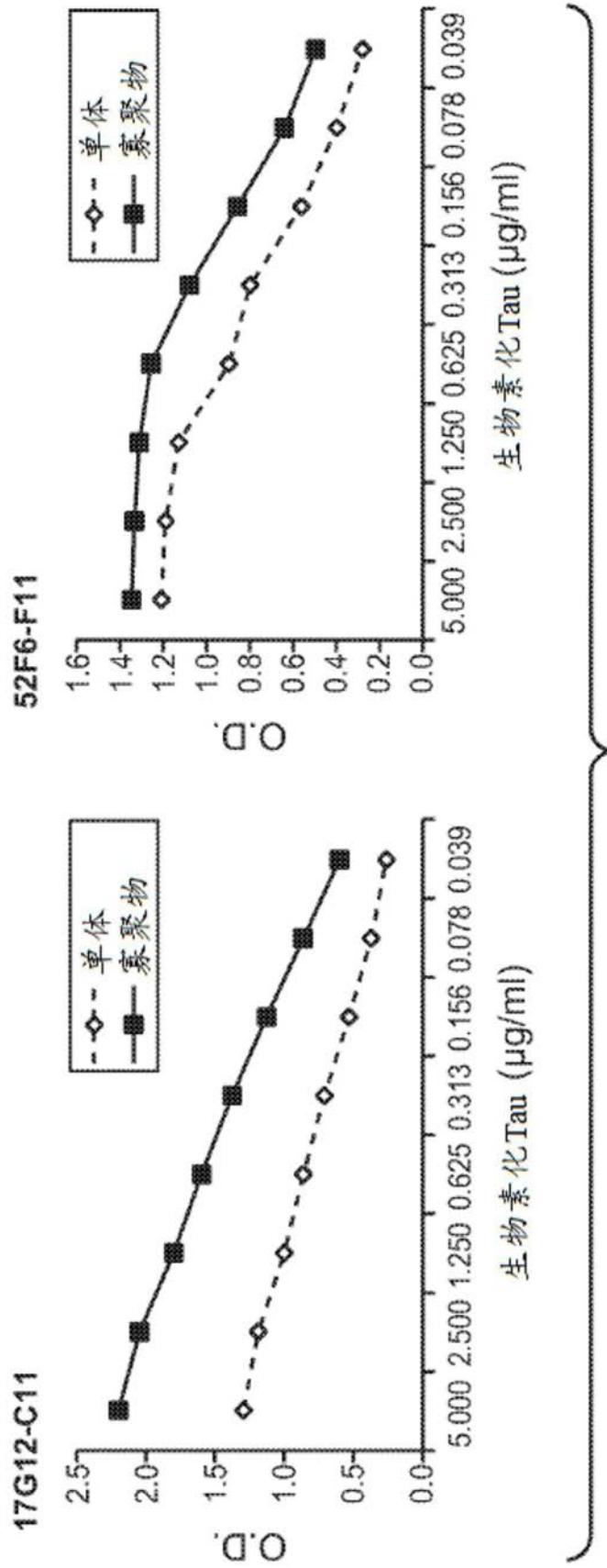


图 2E

图2E

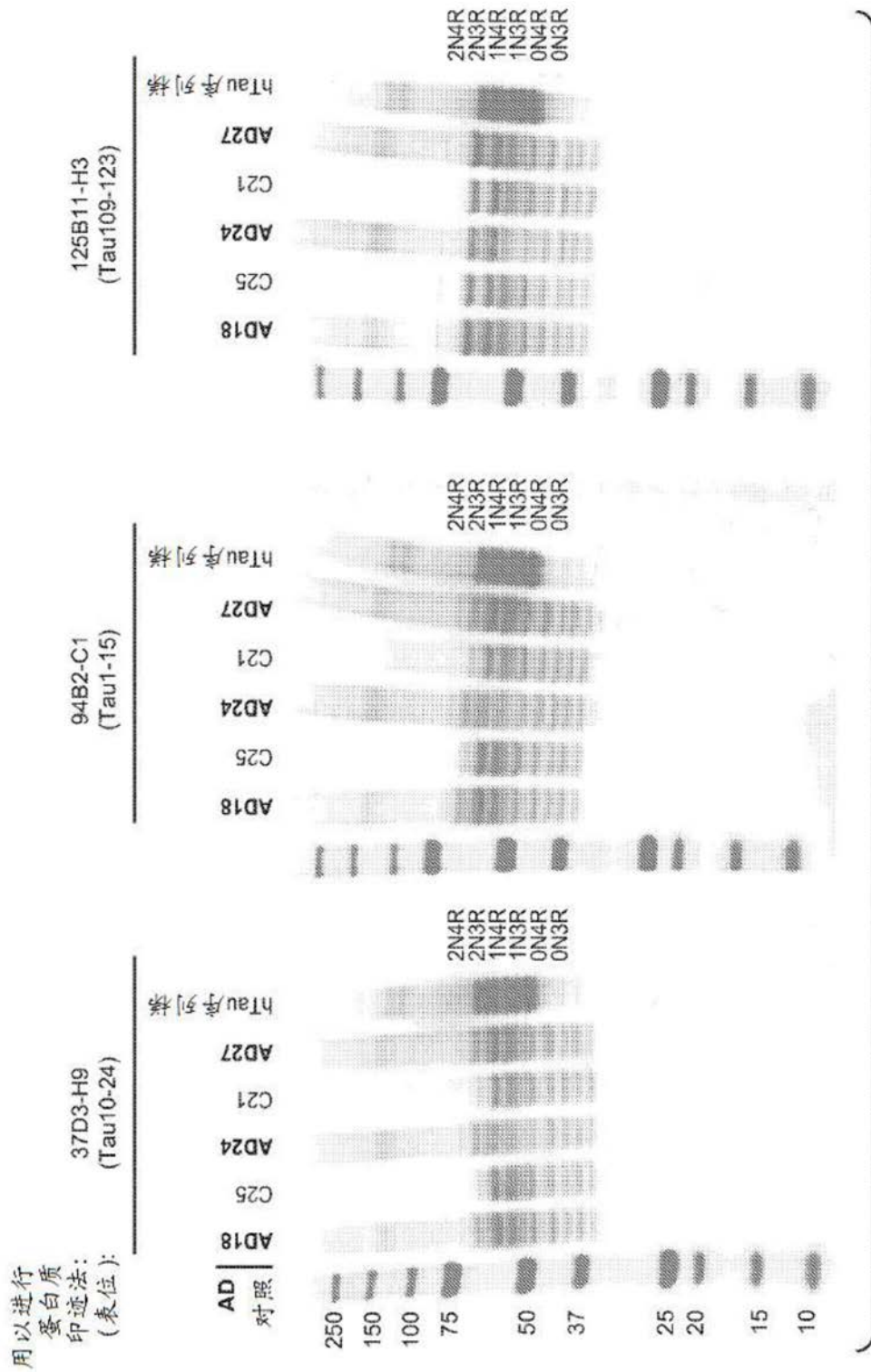


图 3

图3

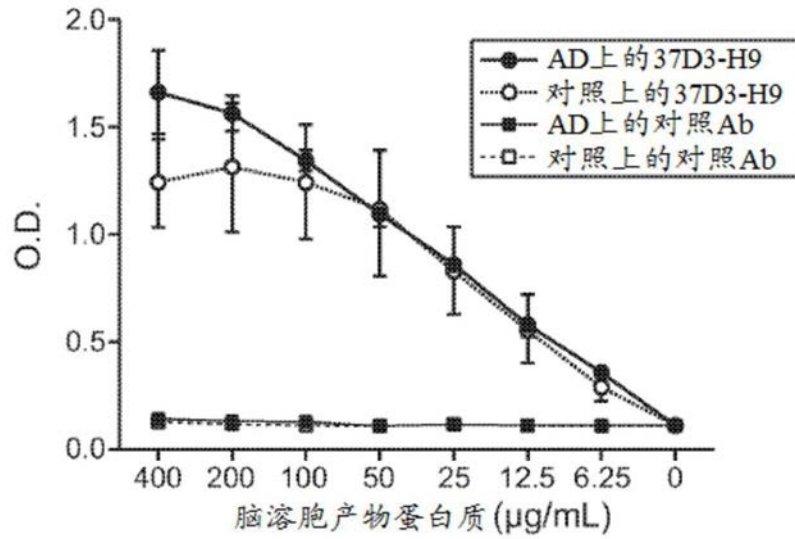


图4A

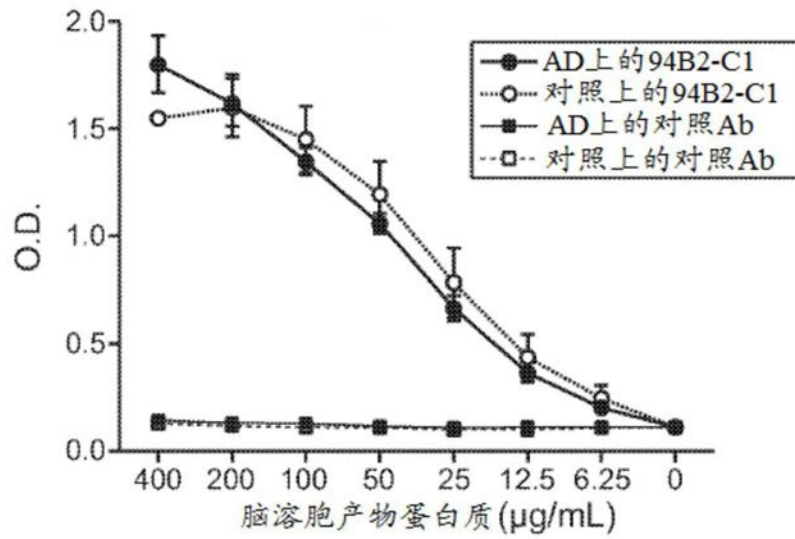


图4B

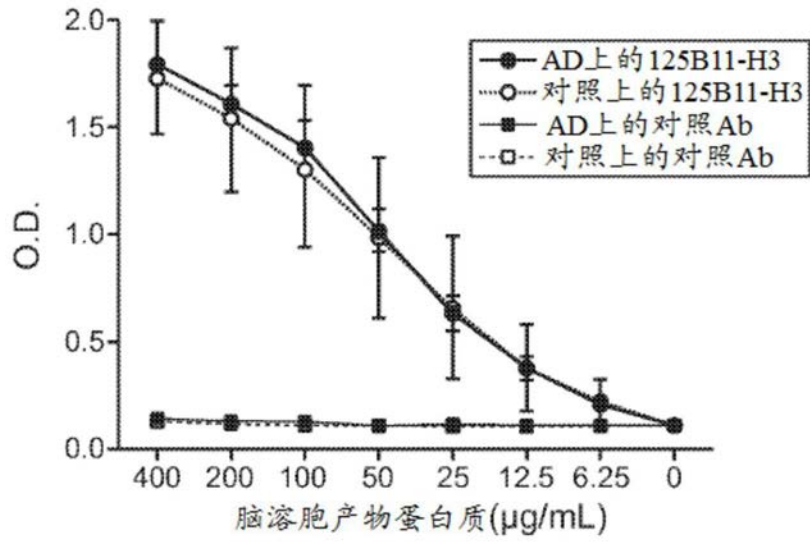


图4C

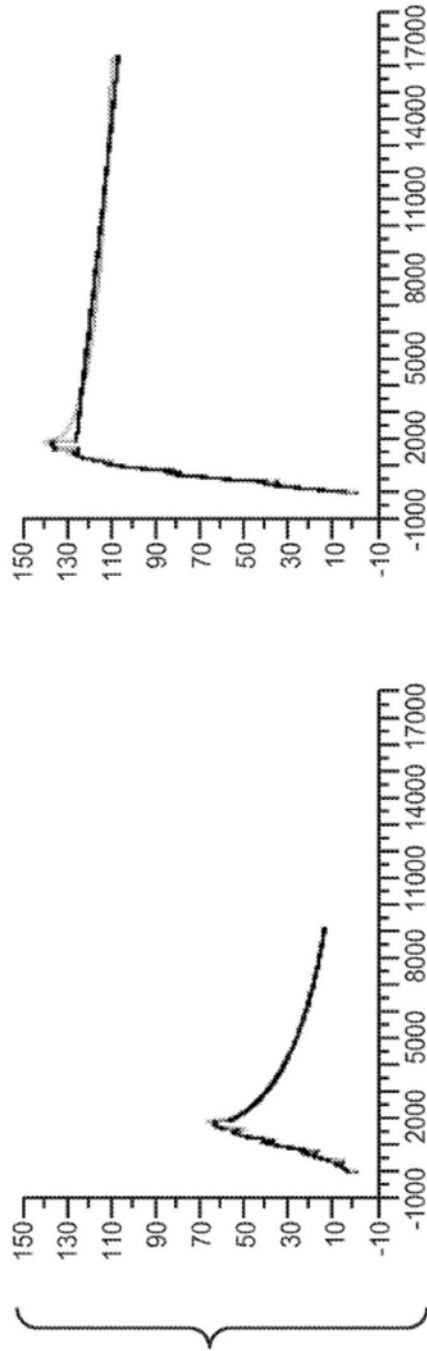


图5

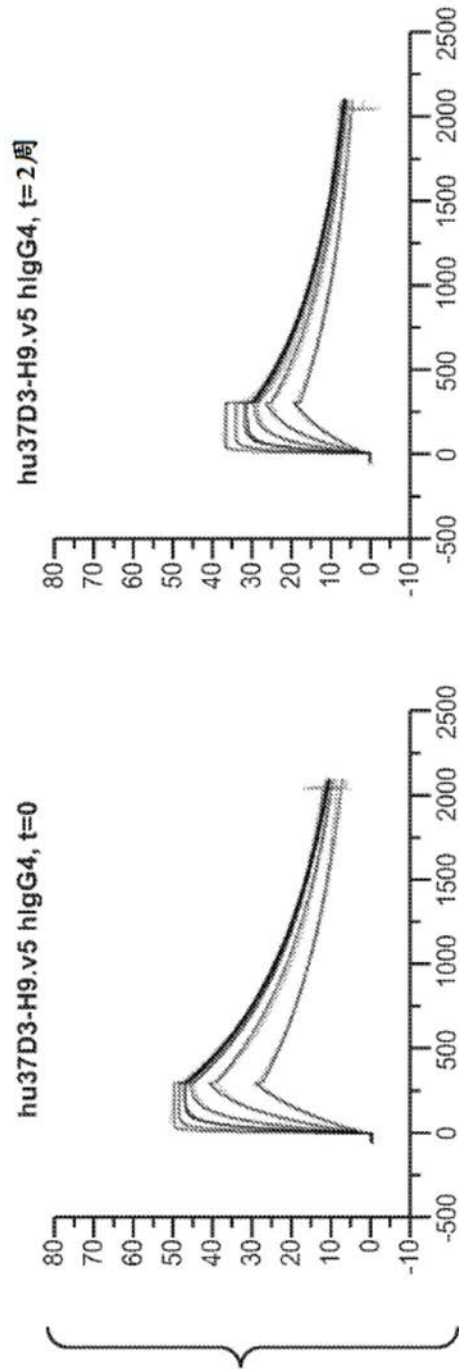


图6

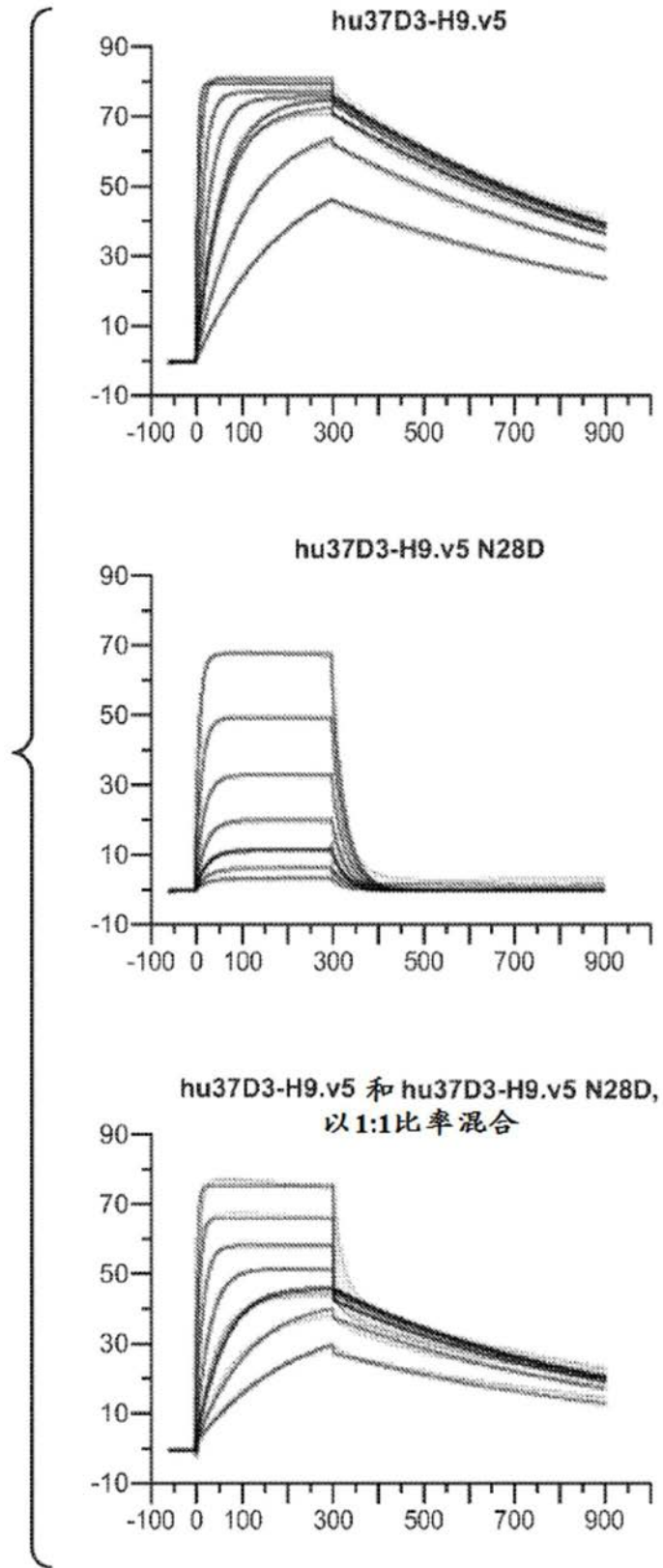


图7

图 8
 图 8A
 图 8B
 图 8C
 图 8D

抗体	KD (nM)	稳定性指数	Chi2 < 10% Rmax且经标准化的Rmax (应激前) > 0.1?	所选位置处的VL残基 (Kabat编号)										SEQ ID:			
				1	2	4	27D	27E	28	29	30	31	32		33	33	93
未应激对照 (平均值, n=9)	1.0	106%	是	E	D	L	H	S	N	G	N	T	T	Y	F	L	350
hu37D3-H9.v5	0.9	73%	是	E	D	L	H	S	N	G	N	T	T	Y	F	L	351
hu37D3-H9.v5.1	4.0	72%	是	E	D	L	H	S	N	A	N	T	T	Y	F	L	352
hu37D3-H9.v5.2	10.9	97%	是	E	D	L	H	S	S	G	N	T	T	Y	F	L	353
hu37D3-H9.v5.3	73.2	70%	是	E	D	L	H	S	S	D	N	T	T	Y	F	L	354
hu37D3-H9.v5.4	36.1	78%	是	E	D	L	H	S	S	Q	N	T	T	Y	F	L	355
hu37D3-H9.v5.5	64.5	75%	-	E	D	L	H	S	E	G	N	T	T	Y	F	L	356
hu37D3-H9.v5.6	36.6	67%	-	E	D	L	H	S	A	G	N	T	T	Y	F	L	357
hu37D3-H9.v5.7	13.0	67%	是	E	D	L	H	S	N	G	D	T	T	Y	F	L	358
hu37D3-H9.v5.8	2.2	90%	是	E	D	L	H	S	N	G	Q	T	T	Y	F	L	359
hu37D3-H9.v5.9	5.3	95%	是	E	D	L	H	S	N	G	E	T	T	Y	F	L	360
hu37D3-H9.v5.10	4.7	78%	是	E	D	L	H	S	N	G	A	T	T	Y	F	L	361
hu37D3-H9.v5.11	97.7	71%	是	E	D	L	H	S	N	G	S	T	T	Y	F	L	362
hu37D3.v28	0.9	78%	是	D	D	L	H	S	N	G	N	T	T	Y	F	L	363
hu37D3.v28.A2	32.6	72%	是	D	D	L	H	S	N	G	N	T	T	Y	F	L	364
hu37D3.v28.A4	1.2	96%	是	D	D	L	H	S	N	G	N	T	T	Y	F	L	365
hu37D3.v28.A6	38.3	82%	是	D	D	L	H	S	N	G	N	T	T	Y	F	L	366
hu37D3.v28.A8	1.8	57%	是	D	D	L	H	S	N	G	N	T	T	Y	F	L	367

图8A

SEQ ID:	368	369	370	371	372	373	374	375	376	377	378	379	380	381	382	383	384	385	386	387	388
hu37D3.v28.A10	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
hu37D3.v28.A12	D	D	D	V	V	V	V	V	V	V	V	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
hu37D3.v28.A14	M	M	M	L	L	L	L	M	M	M	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
hu37D3.v28.A16	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H
hu37D3.v28.A18	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	A
hu37D3.v28.A20	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	T	M	Q	Q	D	D	E	N	N	N
hu37D3.v28.A22	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	N	D	G
hu37D3.v28.A24	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
hu37D3.v28.A26	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
hu37D3.v28.A28	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	F	F	W	H	R	K	R	Y	Y	Y
hu37D3.v28.A30	F	L	L	F	F	L	L	F	F	L	L	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
hu37D3.v28.B1	H	L	H	L	H	L	H	L	H	L	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
hu37D3.v28.B2	37%	88%	70%	89%	83%	93%	70%	95%	78%	89%	77%	101%	83%	208%	288%	46%	607%	456%	77%	75%	73%
hu37D3.v28.B3	41.8	1.8	51.4	3.9	17.3	7.1	27.8	4.7	22.5	11.4	34.4	24.3	31.8	0.4	10.5	85.6	4.1	1.8	1.4	9.6	5.7
hu37D3.v28.B4	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	-	是	是	-	-	是	-	-	是	是	是
hu37D3.v28.B6	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是

图8B

抗体	KD (nM)	稳定性 指数	Chi2 < 10% Rmax且 经标准化的Rmax (应激前) > 0.1?	所选位置处的VL残基 (Kabat编号)										SEQ ID:		
				1	2	4	27D	27E	28	29	30	31	32		33	93
未应激对照 (平均值, n=9)	1.0	106%	是	E	D	L	H	S	N	G	N	T	Y	F	L	389
hu37D3.v28.E1	20.1	46%	是	D	D	L	N	S	N	G	N	T	Y	F	L	390
hu37D3.v28.E2	22.5	28%	是	D	D	L	Q	S	N	G	N	T	Y	F	L	391
hu37D3.v28.E3	1.1	364%	-	D	D	L	D	S	N	G	N	T	Y	F	L	392
hu37D3.v28.F1	2.1	81%	是	D	D	L	H	S	N	G	N	T	Y	F	L	393
hu37D3.v28.F2	1.9	51%	是	D	D	L	H	T	N	G	N	T	Y	F	L	394
hu37D3.v28.F3	9.5	70%	是	D	D	L	H	T	N	A	N	T	Y	F	L	395
hu37D3.v28.51	35.6	74%	-	E	D	L	H	S	H	G	N	T	Y	F	L	396
hu37D3.v28.52	17.6	80%	是	E	D	L	H	S	K	G	N	T	Y	F	L	397
hu37D3.v28.53	22.9	76%	是	E	D	L	H	S	R	G	N	T	Y	F	L	398
hu37D3.v28.54	24.8	82%	是	E	D	L	H	S	L	G	N	T	Y	F	L	399
hu37D3.v28.55	2.6	82%	是	D	D	L	H	S	N	Q	N	T	Y	F	L	400
hu37D3.v28.56	5.4	76%	是	D	D	L	H	S	N	Y	N	T	Y	F	L	401
hu37D3.v28.57	4.4	88%	是	D	D	L	H	S	N	F	N	T	Y	F	L	402
hu37D3.v29.1	13.5	70%	是	E	D	L	H	S	N	G	N	T	Y	F	L	403
hu37D3.v29.2	2.6	88%	是	E	D	L	H	S	N	G	N	T	Y	F	L	404
hu37D3.v29.3	5.6	93%	是	E	D	L	H	S	N	G	N	T	Y	F	L	405
hu37D3.v29.4	4.9	76%	是	E	D	L	H	S	N	G	N	T	Y	F	L	406
hu37D3.v29.5	1.4	64%	是	E	D	L	H	S	N	G	N	T	Y	F	L	407
hu37D3.v29.6	1.4	62%	是	E	D	L	H	S	N	G	N	T	Y	F	L	408
hu37D3.v29.7	4.6	90%	是	E	D	L	H	S	N	G	N	T	Y	F	L	409
hu37D3.v29.8	40.9	77%	-	E	D	L	H	S	N	A	N	T	Y	F	L	410
hu37D3.v29.9	7.3	86%	是	E	D	L	H	S	N	A	N	T	Y	F	L	411
hu37D3.v29.10	17.4	100%	是	E	D	L	H	S	N	A	N	T	Y	F	L	412

图8C

SEQ ID:	413	414	415	416	417	418	419	420	421	422	423	424	425	426	427	428	429	430	431	432	433	434	435	436	437	438	439	440	441	
	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	V	I	P	F	Y	N	R
	A	H	K	L	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	G	A	V	I	P	F	Y	R	N	N	N	N	N	N
	A	A	A	A	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
	N	N	N	N	G	T	V	L	I	P	F	Y	H	K	R	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H
	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
	E	E	E	E	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	-	-	-	-	是	是	-	是	是	-	是	是	是	是	是	-	-	-	-	-
	27.9	7.0	6.7	22.0	23.5	4.2	38.1	22.0	29.1	19.1	34.9	31.4	36.4	16.1	20.9	41.2	10.6	9.8	0.8	15.2	15.5	6.9	10.9	7.5	5.5	22.7	41.6	48.1	35.5	
	67%	50%	79%	92%	87%	96%	83%	87%	80%	270%	93%	105%	63%	84%	86%	72%	90%	93%	533%	85%	90%	83%	78%	81%	261%	126%	99%	83%	86%	
	hu37D3.v29.11	hu37D3.v29.12	hu37D3.v29.13	hu37D3.v29.14	hu37D3-H9.v30.1	hu37D3-H9.v30.2	hu37D3-H9.v30.3	hu37D3-H9.v30.4	hu37D3-H9.v30.5	hu37D3-H9.v30.6	hu37D3-H9.v30.7	hu37D3-H9.v30.8	hu37D3-H9.v30.9	hu37D3-H9.v30.10	hu37D3-H9.v30.11	hu37D3-H9.v31.1	hu37D3-H9.v31.2	hu37D3-H9.v31.3	hu37D3-H9.v31.4	hu37D3-H9.v31.5	hu37D3-H9.v31.6	hu37D3-H9.v31.7	hu37D3-H9.v31.8	hu37D3-H9.v31.9	hu37D3-H9.v31.10	hu37D3-H9.v31.11	hu37D3-H9.v31.12	hu37D3-H9.v31.13	hu37D3-H9.v31.14	

图8D

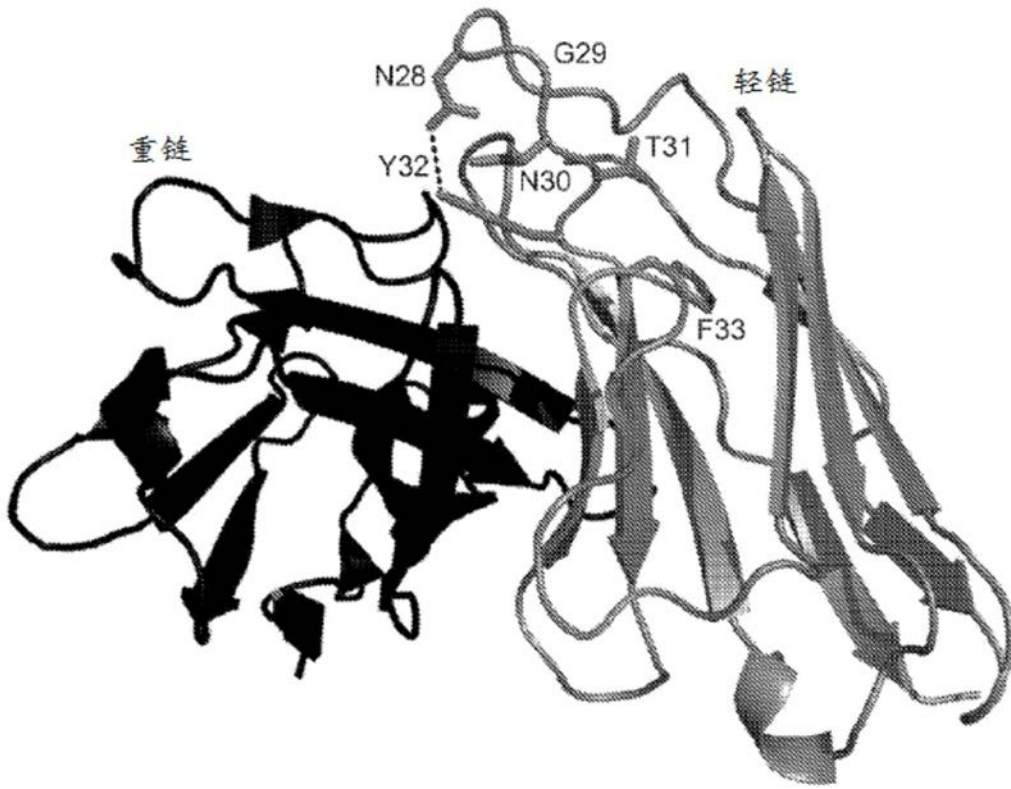


图9

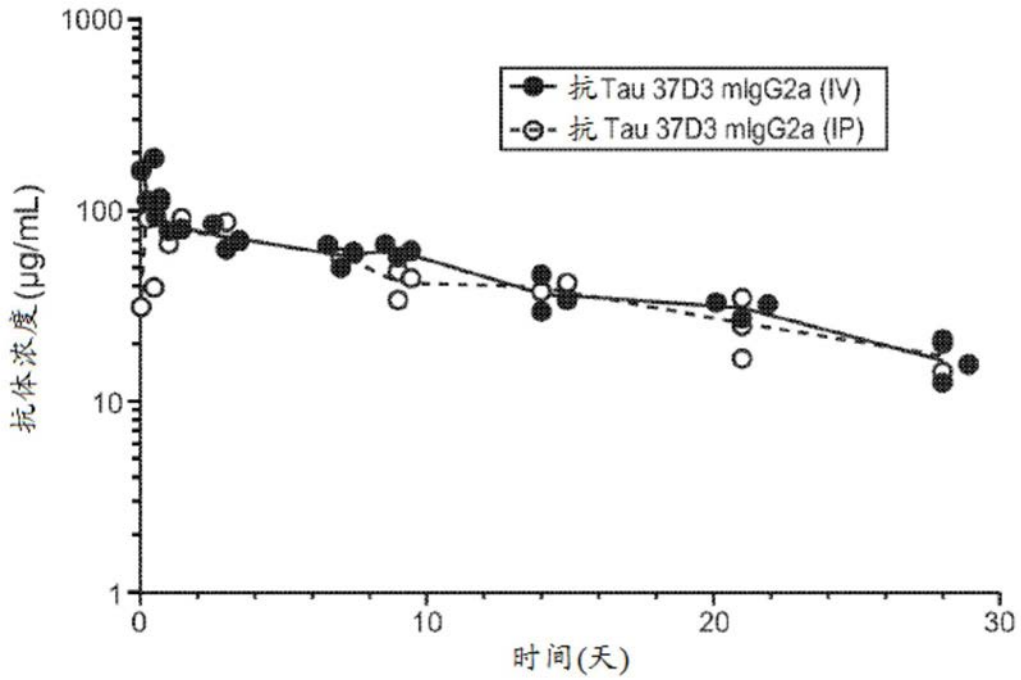


图10

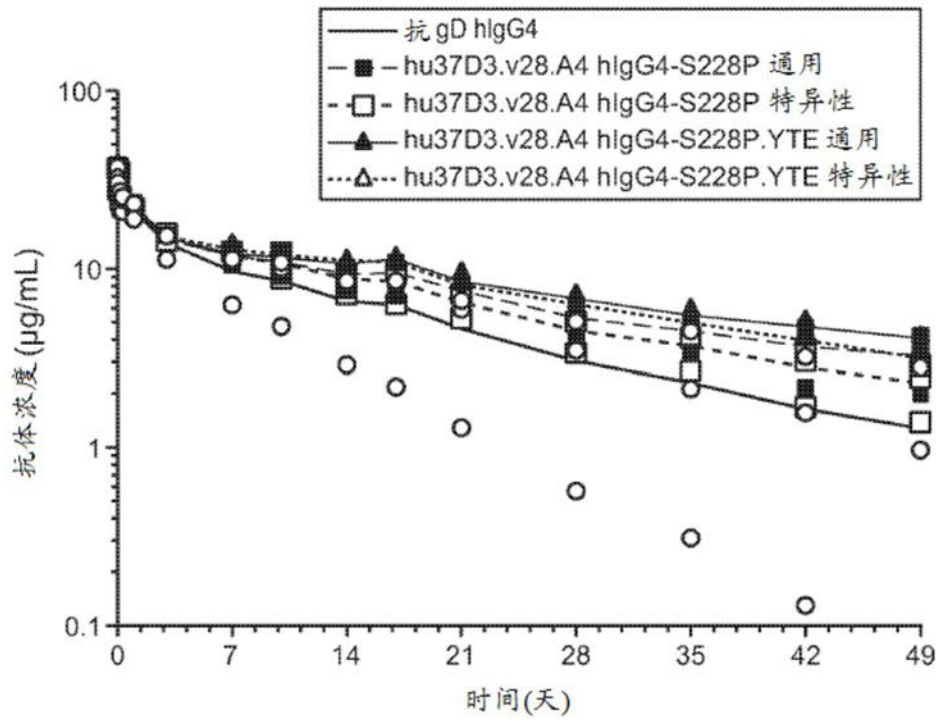


图11

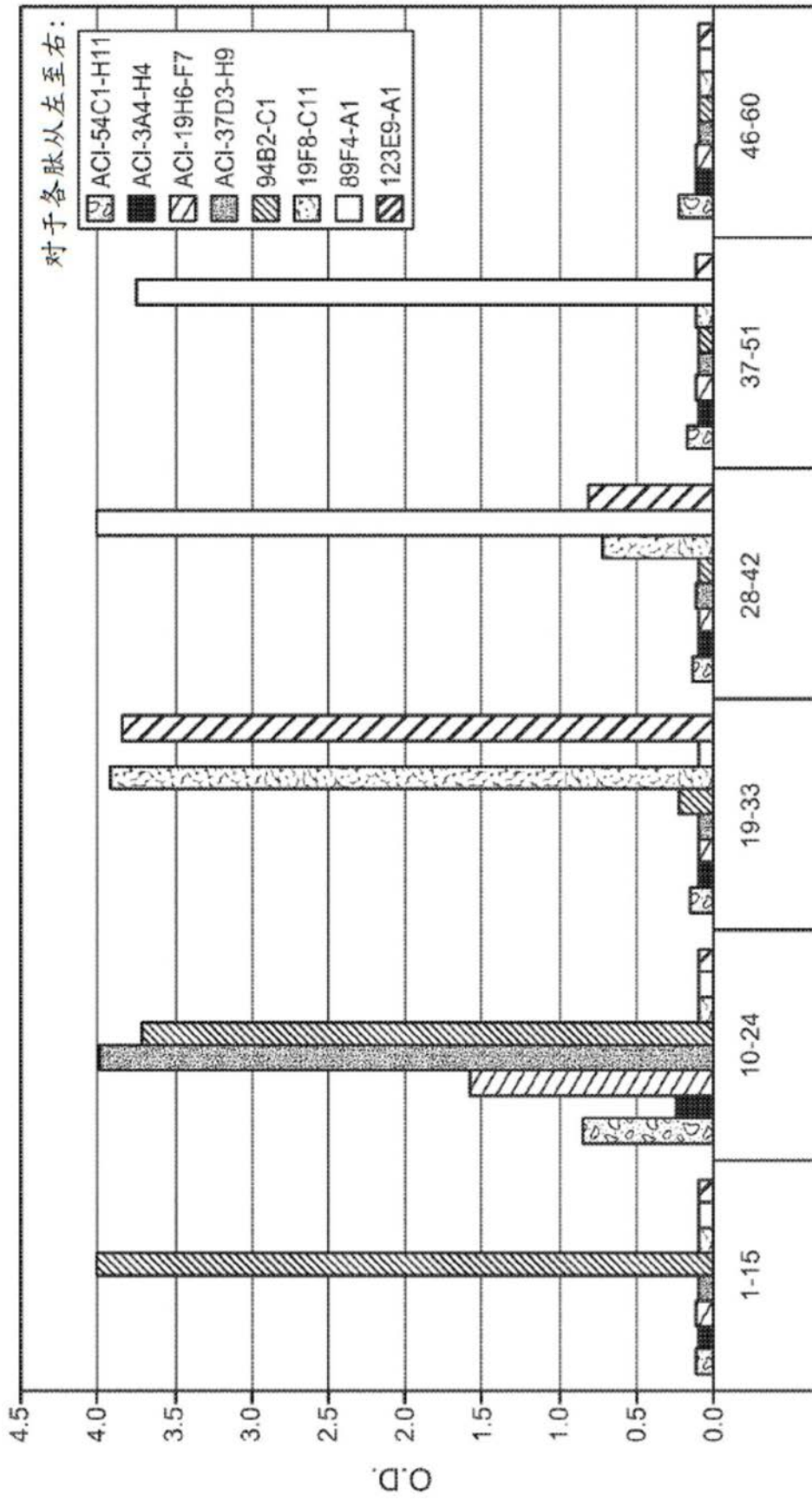


图12A

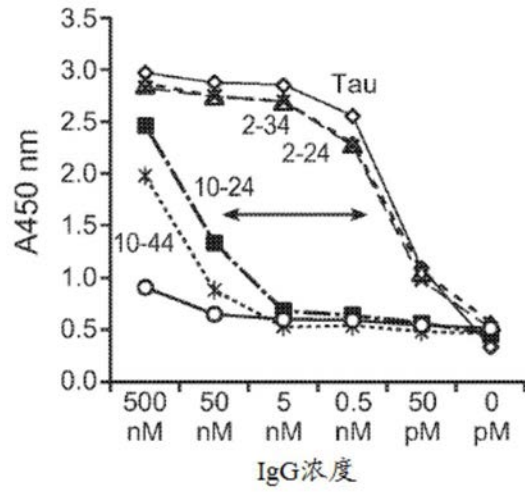


图12B

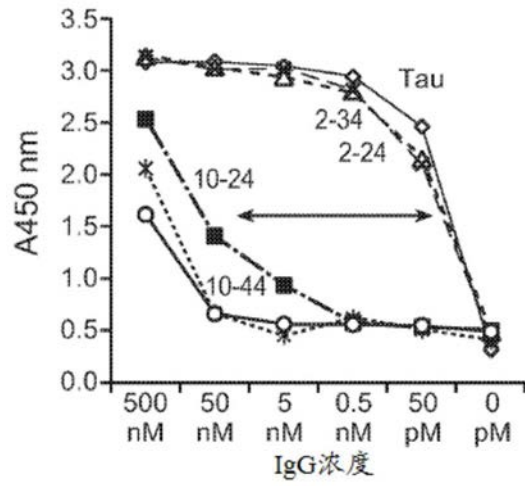


图12C

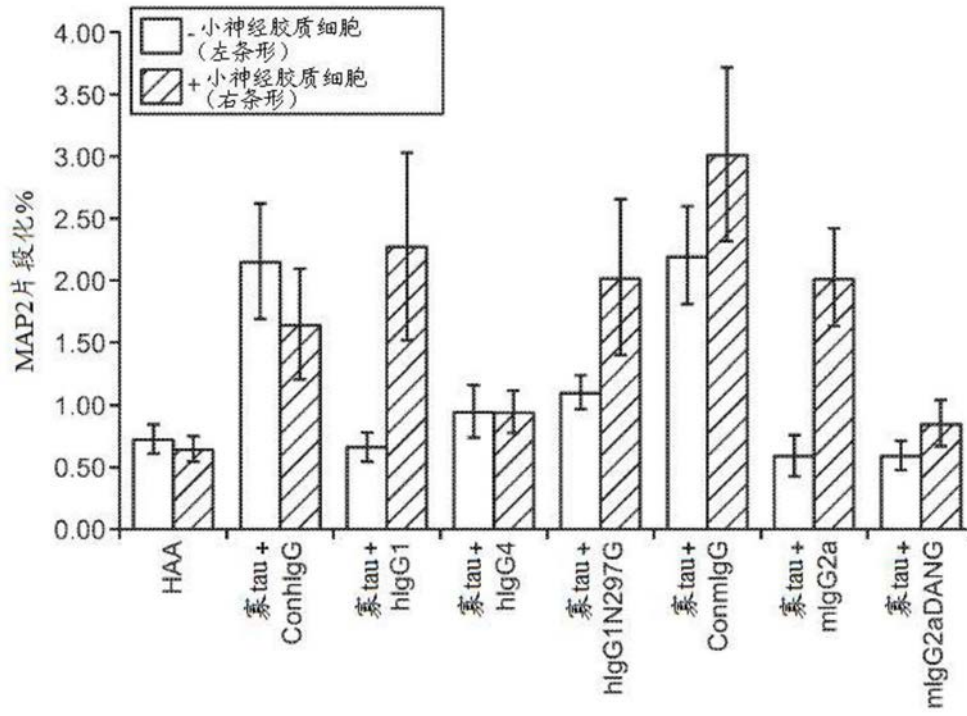


图13A

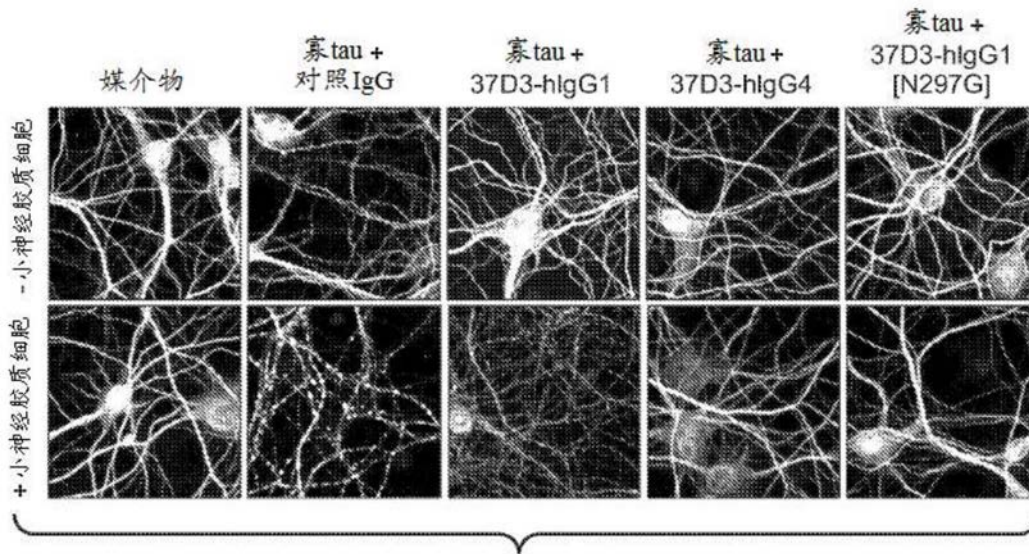


图 13B

图13B

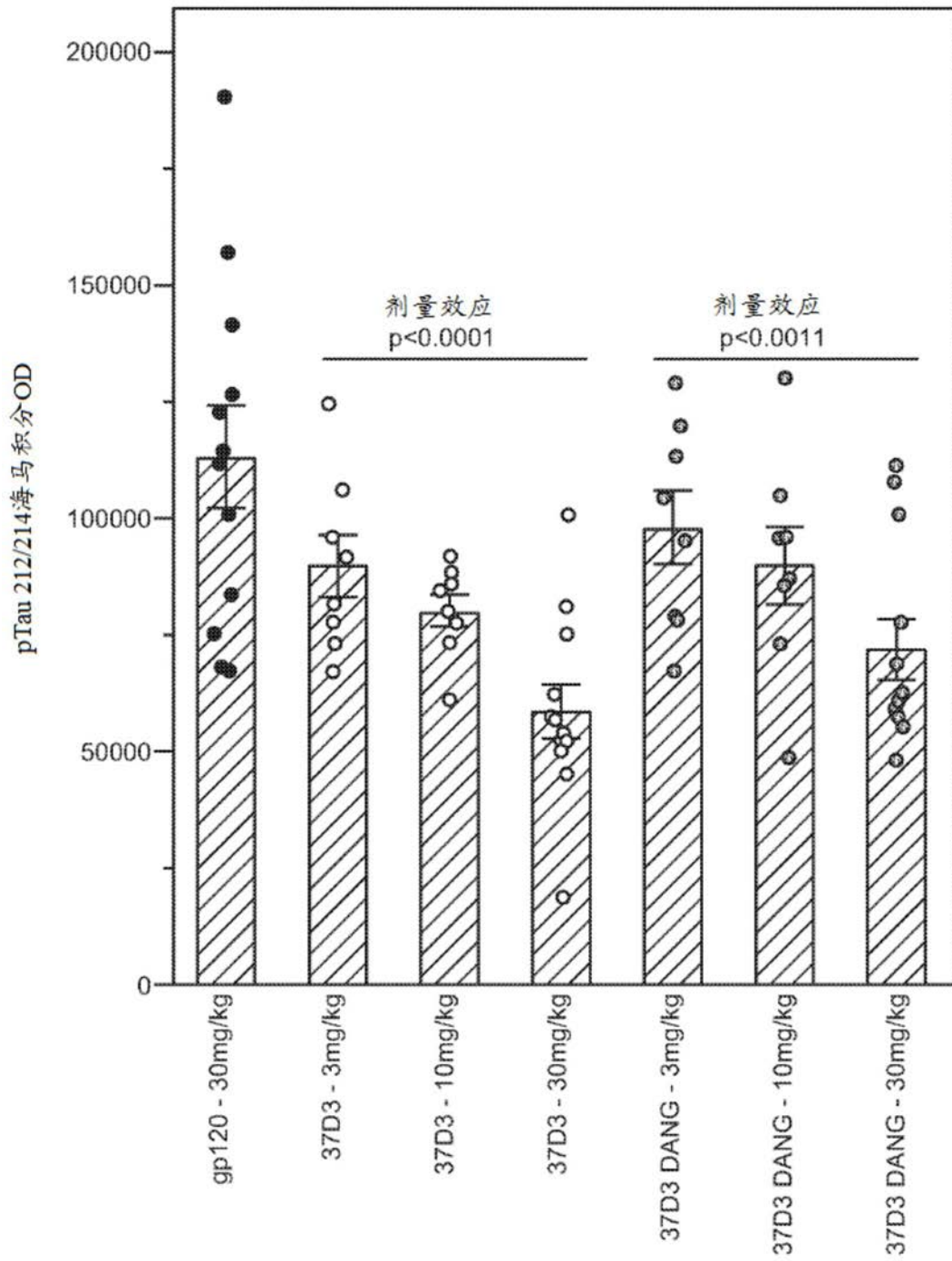


图14

原生 Tau 位置 2

↓

37D3 表位 (2-24)

```

PRO364486.HU 1 MHHHHHHGGENLYFQGSAEPRQEEFVMEDEHAGTYGLGDRKDKGYYTMHQDQ 50
PRO378546.CYNO 1 MHHHHHHGGENLYFQGSAEPRQEEFVMEDEHAGTYGLGDRKDKGYYTMLQDQ 50

PRO364486.HU 51 EGD TDAGLKE SPLQTPTEDGSEEPGSETSDAKSTPTAEDVTAPLVDEGAP 100
PRO378546.CYNO 51 EGD TDAGLKE SPLQTPTAEDGSEELGSETSDAKSTPTAEDVTAPLVDERAP 100

PRO364486.HU 101 GKQAAAPHTEIP EGT TAE EAG IGD T P S L E D E A A G H V T Q A R M V S K S K D G T 150
PRO378546.CYNO 101 GEQAAAPHMEIPEGT TAE EAG IGD T P S L E D E A A G H V T Q A R M V S K S K D G T 150

PRO364486.HU 151 GSDDKKAKGADGKTKIATPRGAAPPQKGGQANATRIPAKTPPAPKTPPSS 200
PRO378546.CYNO 151 GSDDKKAKGADGKTKIATPRGAAPPQKGGQANATRIPAKTPPAPKTPPSS 200

PRO364486.HU 201 GEPKSGDRSGYSSPGSPGTPGSRSTRPSPSLPTPPTRPKKVAVVRTPPKS 250
PRO378546.CYNO 201 GEPKSGDRSGYSSPGSPGTPGSRSTRPSPSLPTPPAREPKKVAVVRTPPKS 250

PRO364486.HU 251 PSSAKSRLQTAPVMPDLKKNVKS KIGSTENLKHQP GGGKVQI INKKL DLS 300
PRO378546.CYNO 251 PSSAKSRLQTAPVMPDLKKNVKS KIGSTENLKHQP GGGKVQI INKKL DLS 300

PRO364486.HU 301 NVQSKCGSKDNIKHVPGGGSVQIVYKPV DLSKVT SKCGSLGNIHHKPGGG 350
PRO378546.CYNO 301 NVQSKCGSKDNIKHVPGGGSVQIVYKPV DLSKVT SKCGSLGNIHHKPGGG 350

PRO364486.HU 351 QVEVKSEKLD FKFDRVQSKIGSLDNI THVPPGGGNKKIETHKLTFFRENAKAK 400
PRO378546.CYNO 351 QVEVKSEKLD FKFDRVQSKIGSLDNI THVPPGGGNKKIETHKLTFFRENAKAK 400

PRO364486.HU 401 TDHGAEIVYKSPVSGDTSRHL SNVSS TGSIDMV DSPQLATLAD EVSAS 450
PRO378546.CYNO 401 TDHGAEIVYKSPVSGDTSRHL SNVSS TGSIDMV DSPQLATLAD EVSAS 450

PRO364486.HU 451 LAKQGL 456 SEQ ID NO: 1
PRO378546.CYNO 451 LAKQGL 456 SEQ ID NO: 3

```

图15

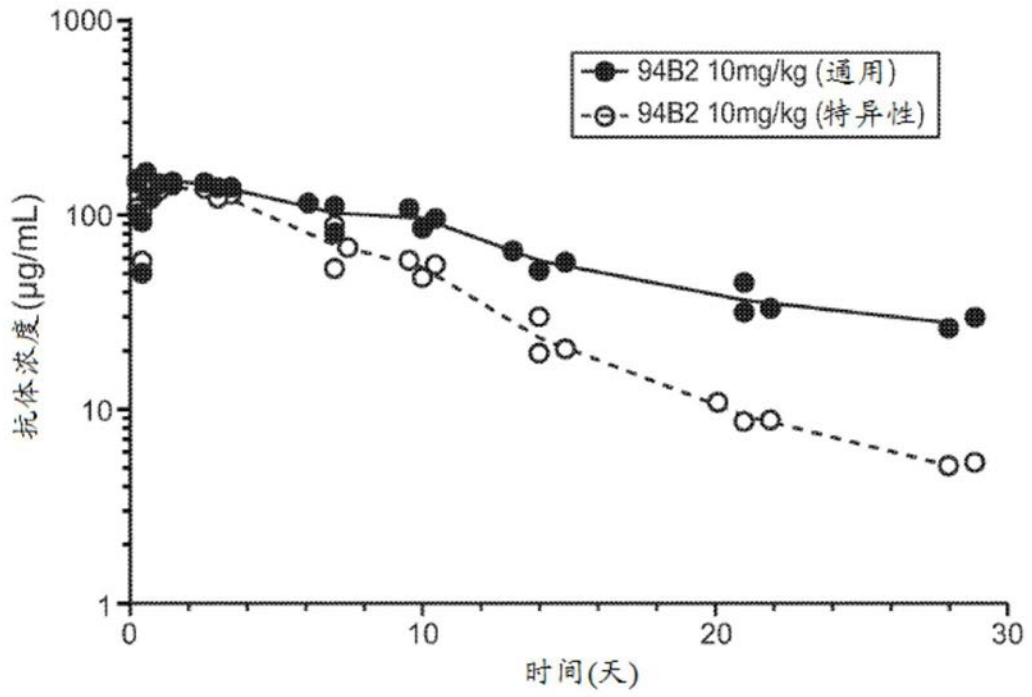


图16

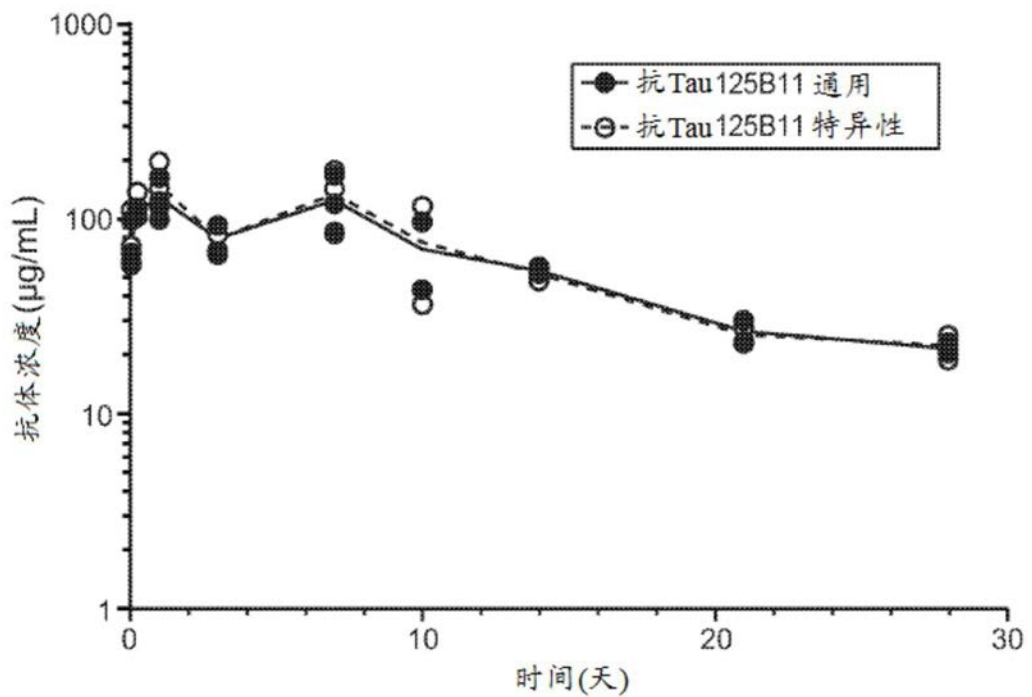


图17

轻链可变区

Kabat编号	CDR L1 - Contact																																									
	CDR L1 - Chothia																											CDR L1 - Kabat														
hu37D3.v1 hlgG1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	27a	27b	27c	27d	27e	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37
hu37D3.v1 hlgG4	E	D	Q	L	T	Q	S	P	S	S	L	S	A	S	V	G	D	R	V	T	I	T	C	R	S	S	Q	S	I	V	H	S	W	G	N	T	Y	F	E	W	Y	Q
hu37D3.v39 hlgG4.YTE	E	D	Q	L	T	Q	S	P	S	S	L	S	A	S	V	G	D	R	V	T	I	T	C	R	S	S	Q	S	I	V	H	S	W	G	N	T	Y	F	E	W	Y	Q
hu37D3.v40 hlgG4.YTE	E	D	Q	L	T	Q	S	P	S	S	L	S	A	S	V	G	D	R	V	T	I	T	C	R	S	S	Q	S	I	V	H	S	W	G	N	T	Y	F	E	W	Y	Q
hu37D3.v41 hlgG4.YTE	E	D	Q	L	T	Q	S	P	S	S	L	S	A	S	V	G	D	R	V	T	I	T	C	R	S	S	Q	S	I	V	H	S	W	G	N	T	Y	F	E	W	Y	Q

Kabat编号	CDR L2 - Contact																																									
	CDR L2 - Chothia																											CDR L2 - Kabat														
hu37D3.v1 hlgG1	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79
hu37D3.v1 hlgG4	Q	K	P	G	K	S	P	K	L	L	I	Y	K	V	S	N	R	F	S	G	V	P	S	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D	F	T	L	T	I	S	S	L	Q
hu37D3.v39 hlgG4.YTE	Q	K	P	G	K	S	P	K	L	L	I	Y	K	V	S	N	R	F	S	G	V	P	S	R	F	S	G	S	G	T	D	F	T	L	T	I	S	S	L	Q		
hu37D3.v40 hlgG4.YTE	Q	K	P	G	K	S	P	K	L	L	I	Y	K	V	S	N	R	F	S	G	V	P	S	R	F	S	G	S	G	T	D	F	T	L	T	I	S	S	L	Q		
hu37D3.v41 hlgG4.YTE	Q	K	P	G	K	S	P	K	L	L	I	Y	K	V	S	N	R	F	S	G	V	P	S	R	F	S	G	S	G	T	D	F	T	L	T	I	S	S	L	Q		

Kabat编号	CDR L3 - Contact																																
	CDR L3 - Chothia																											CDR L3 - Kabat					
hu37D3.v1 hlgG1	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	SEQ ID NO: 281				
hu37D3.v1 hlgG4	P	E	D	F	A	T	Y	Z	C	F	Q	G	S	L	V	P	W	T	F	G	Q	G	T	K	V	E	I	K	SEQ ID NO: 281				
hu37D3.v39 hlgG4.YTE	P	E	D	F	A	T	Y	Z	C	F	Q	G	S	L	V	P	W	T	F	G	Q	G	T	K	V	E	I	K	SEQ ID NO: 561				
hu37D3.v40 hlgG4.YTE	P	E	D	F	A	T	Y	Z	C	F	Q	G	S	L	V	P	W	T	F	G	Q	G	T	K	V	E	I	K	SEQ ID NO: 571				
hu37D3.v41 hlgG4.YTE	P	E	D	F	A	T	Y	Z	C	F	Q	G	S	L	V	P	W	T	F	G	Q	G	T	K	V	E	I	K	SEQ ID NO: 581				

图 18

图18

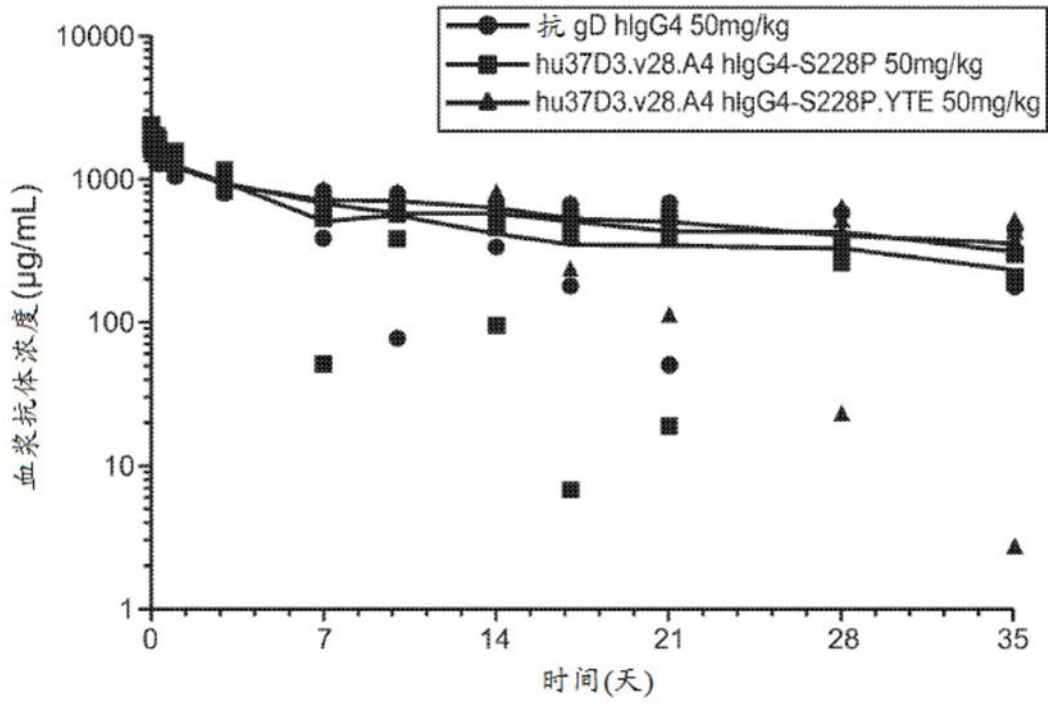


图19A

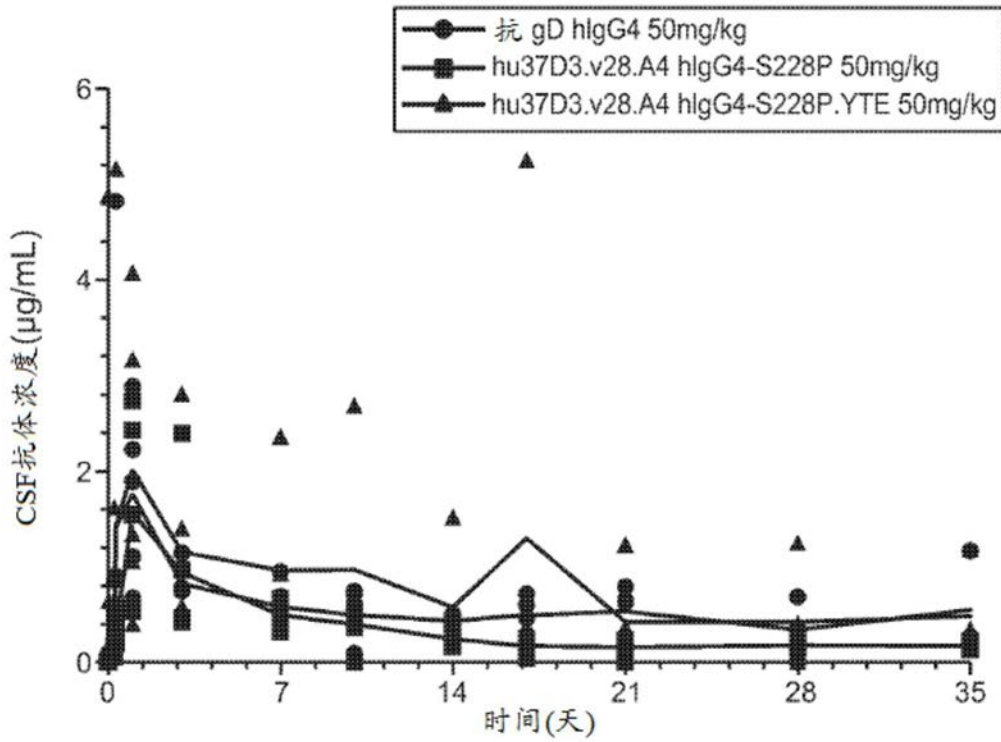


图19B

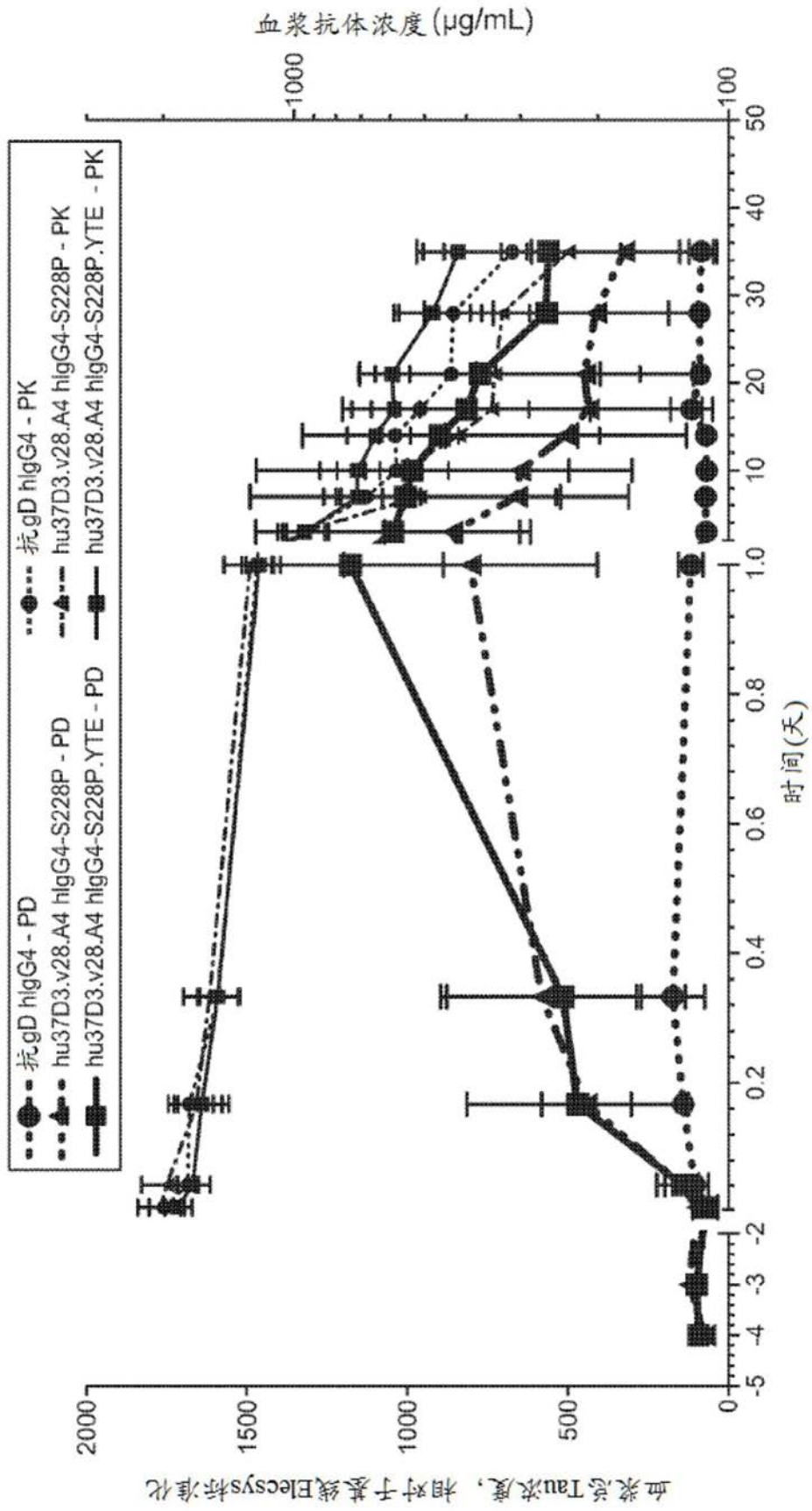


图20

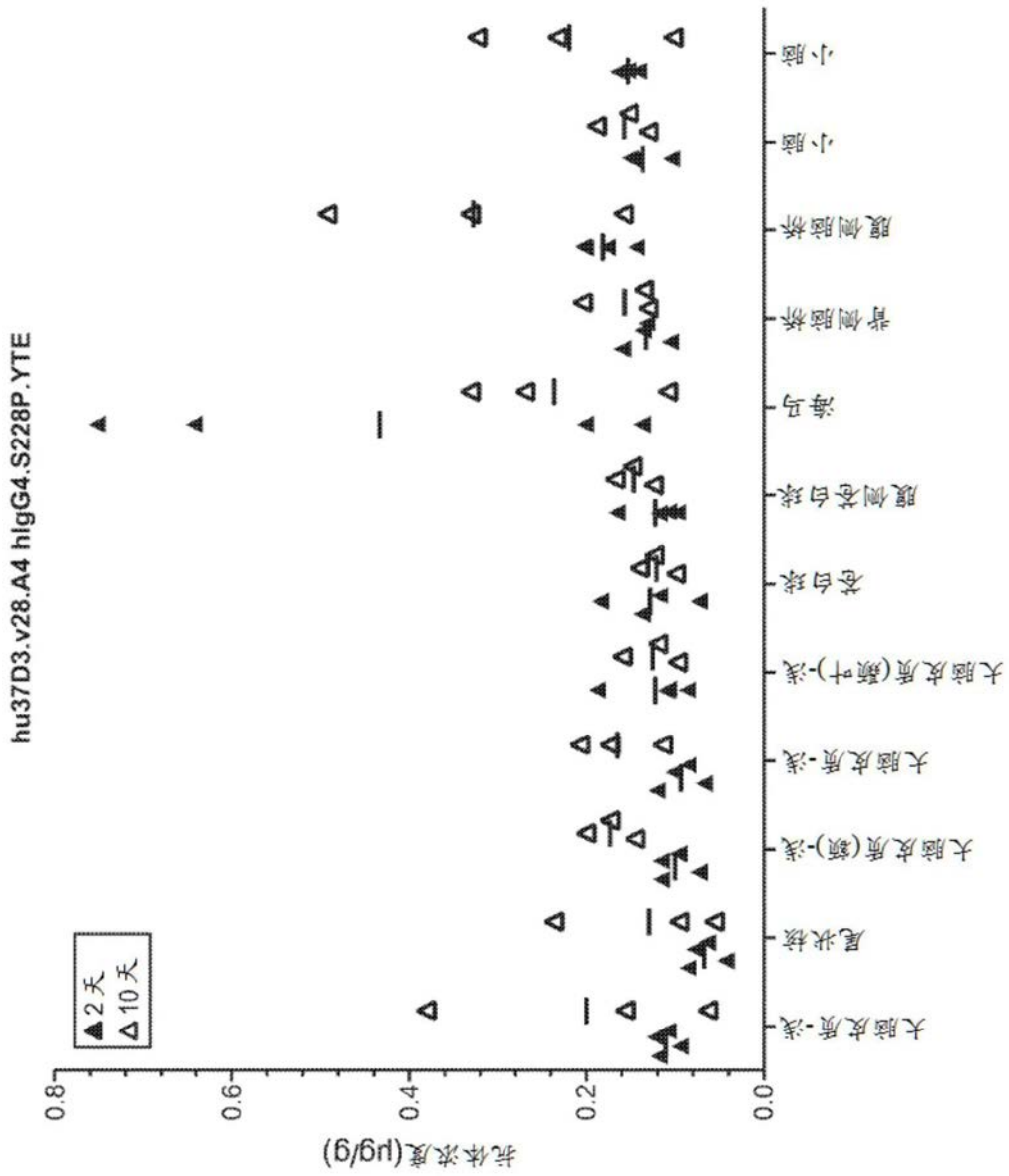


图21B

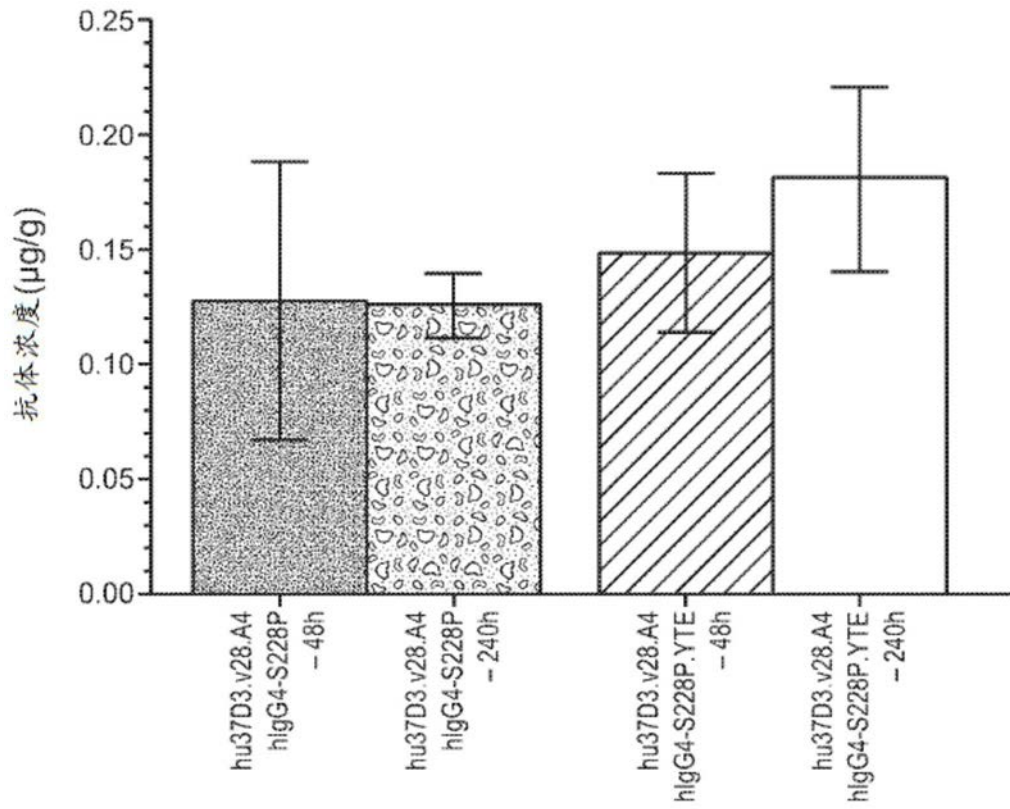


图21C

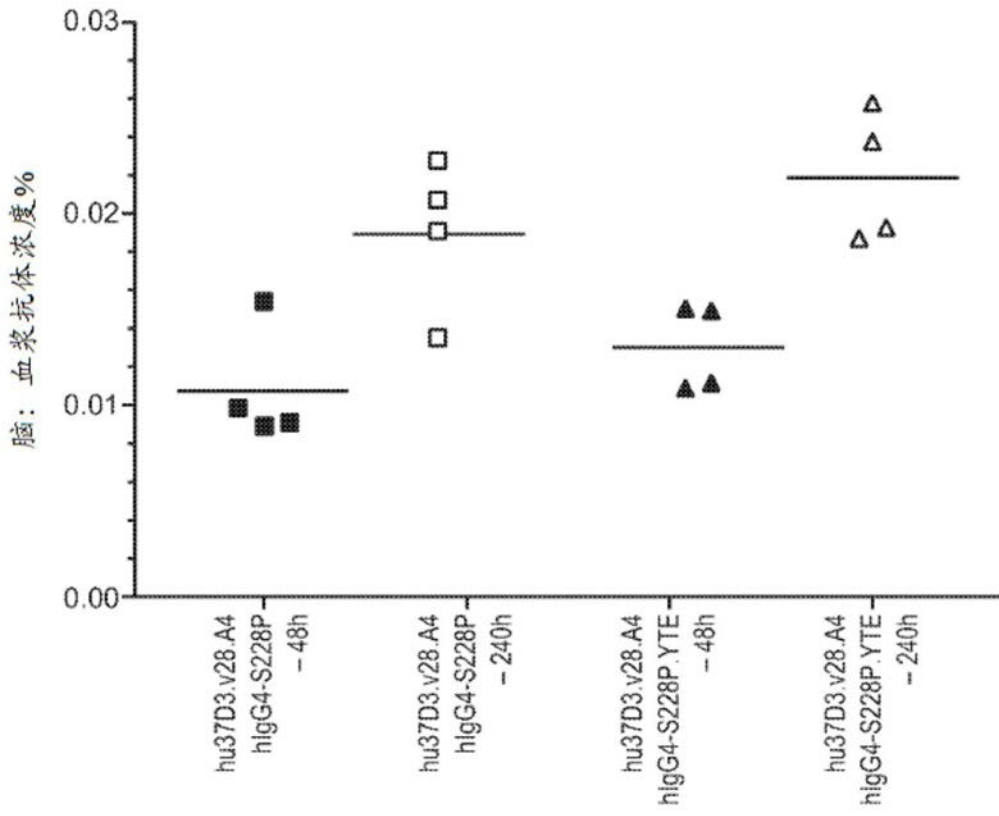


图21D

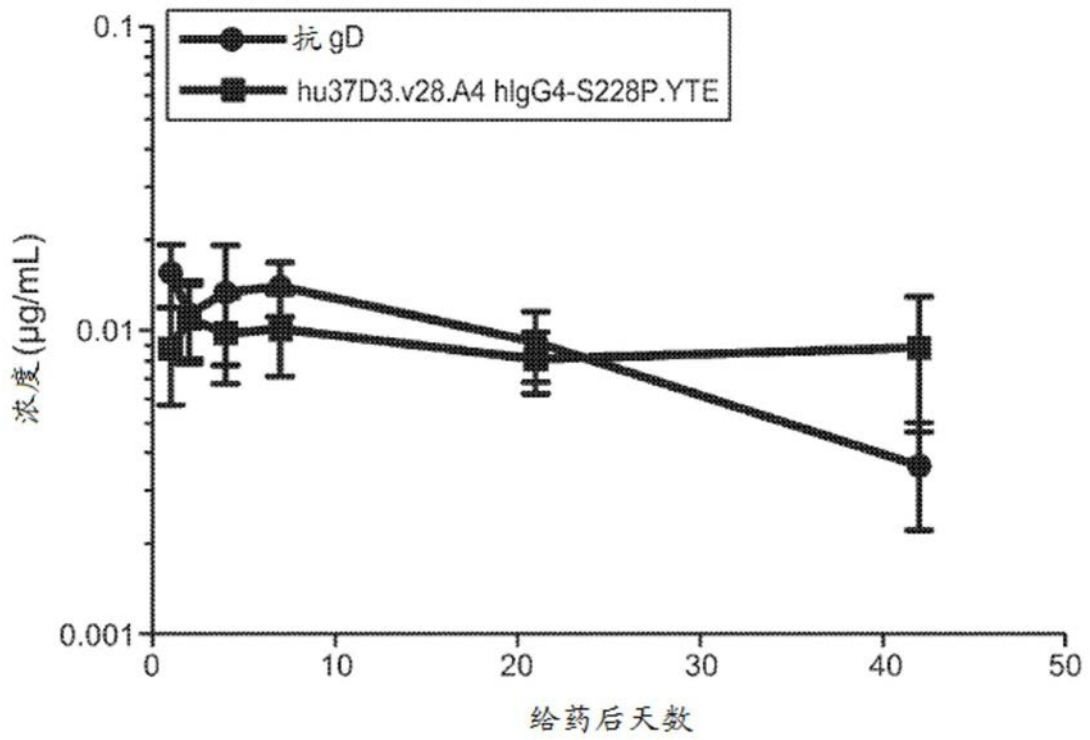


图22A

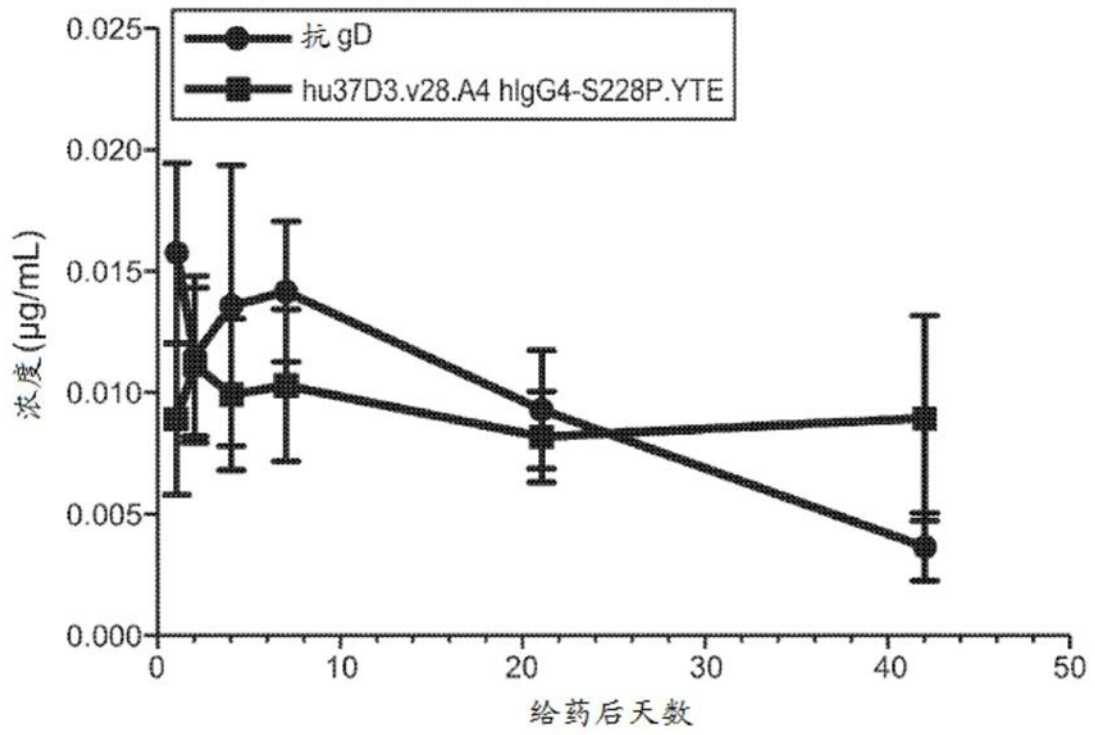


图22B

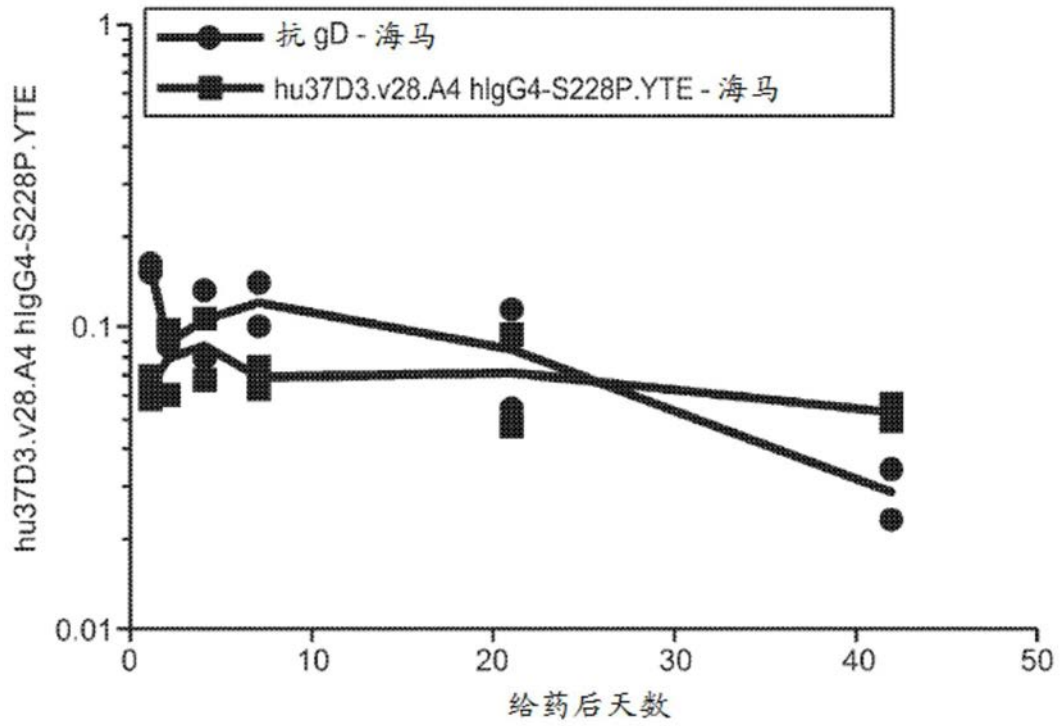


图23A

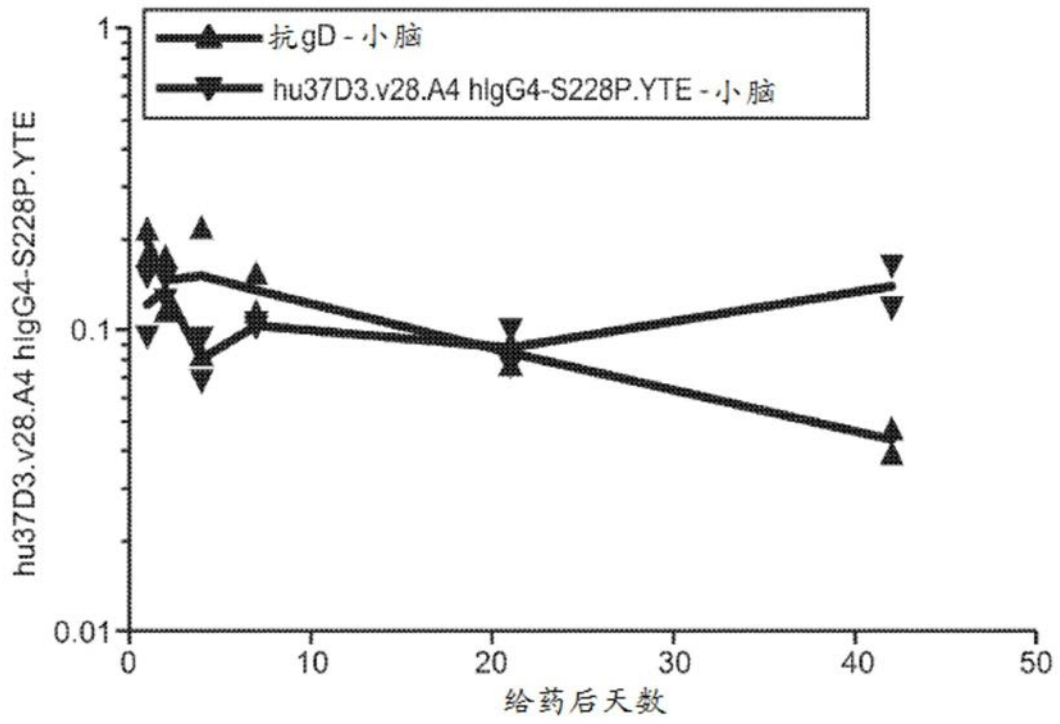


图23B

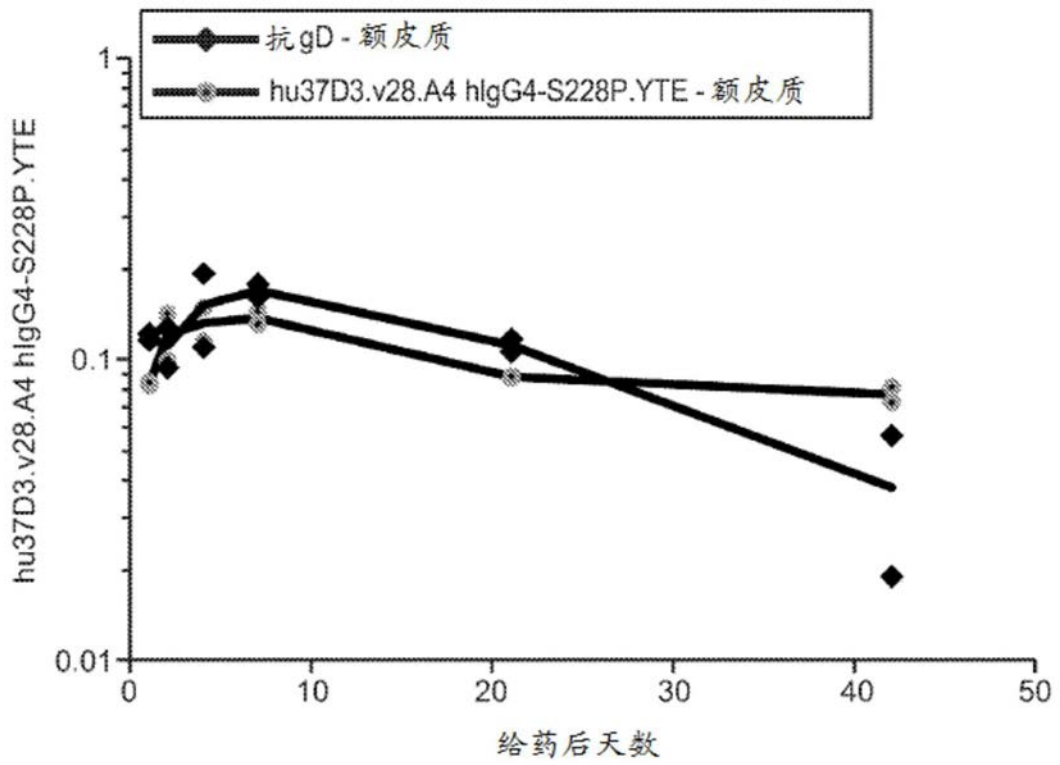


图23C

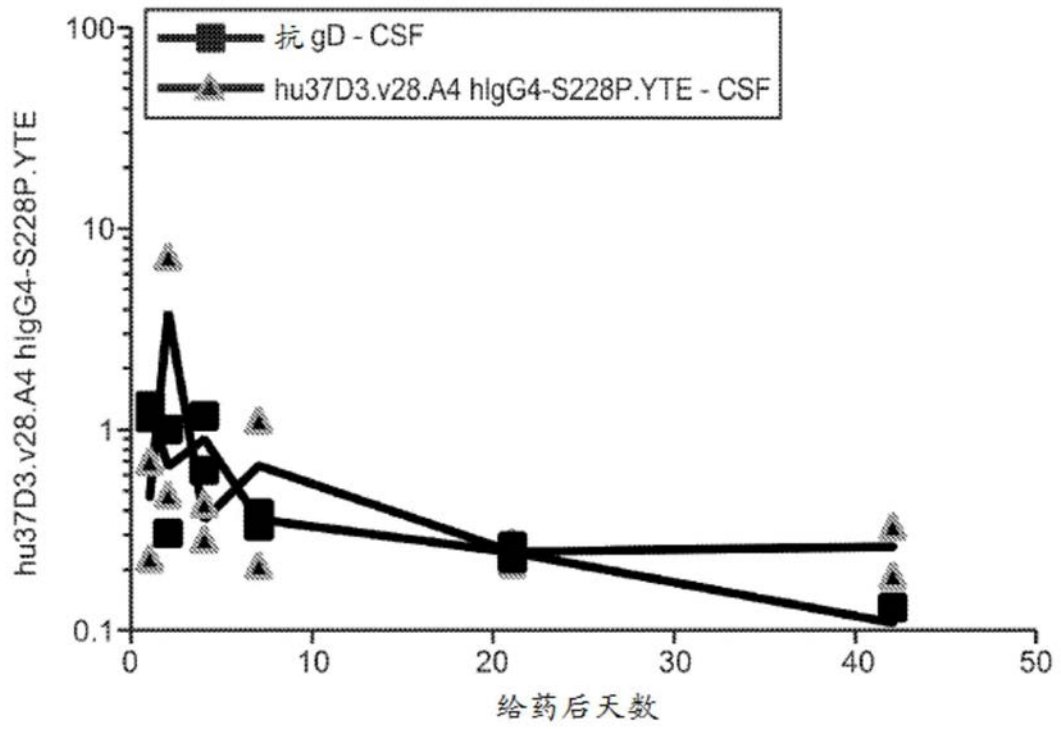


图23D

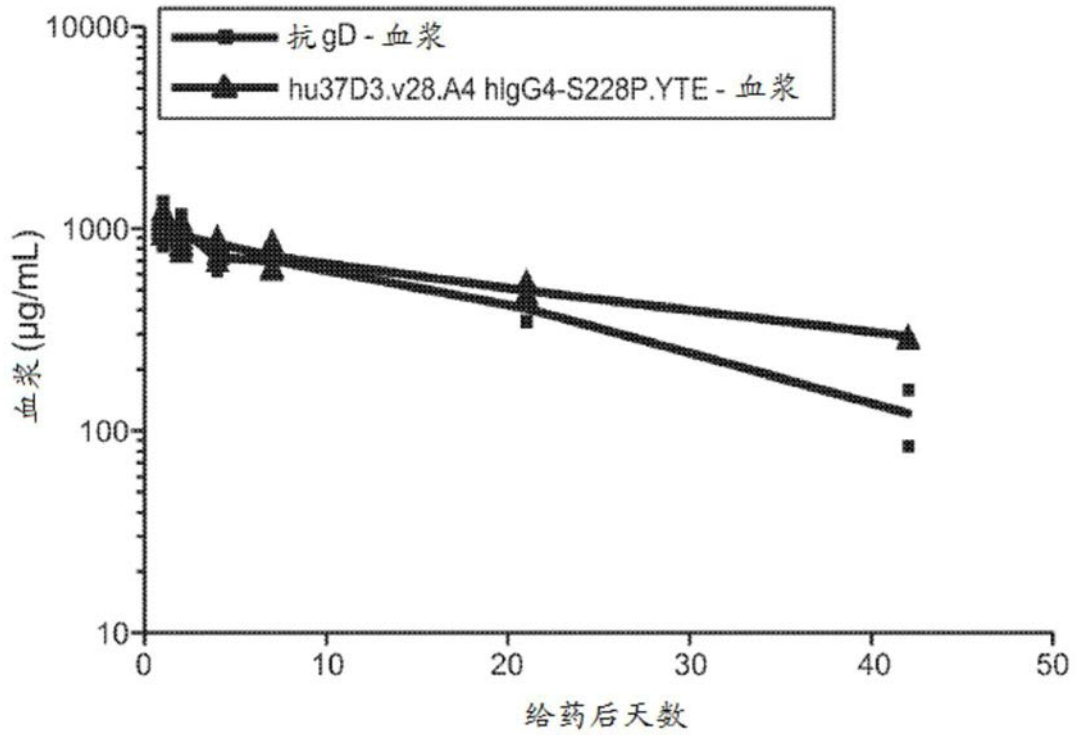


图23E

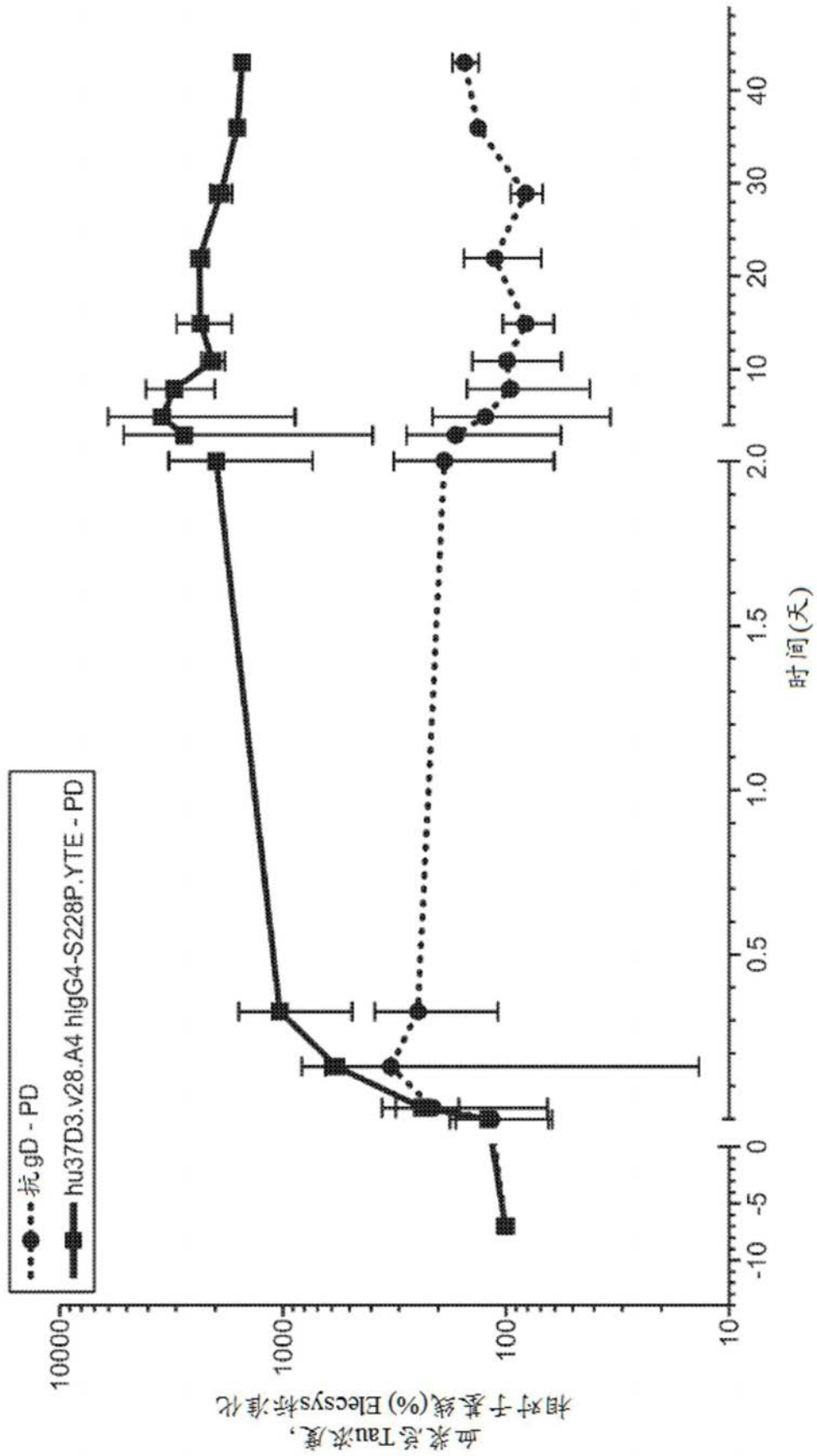


图24A

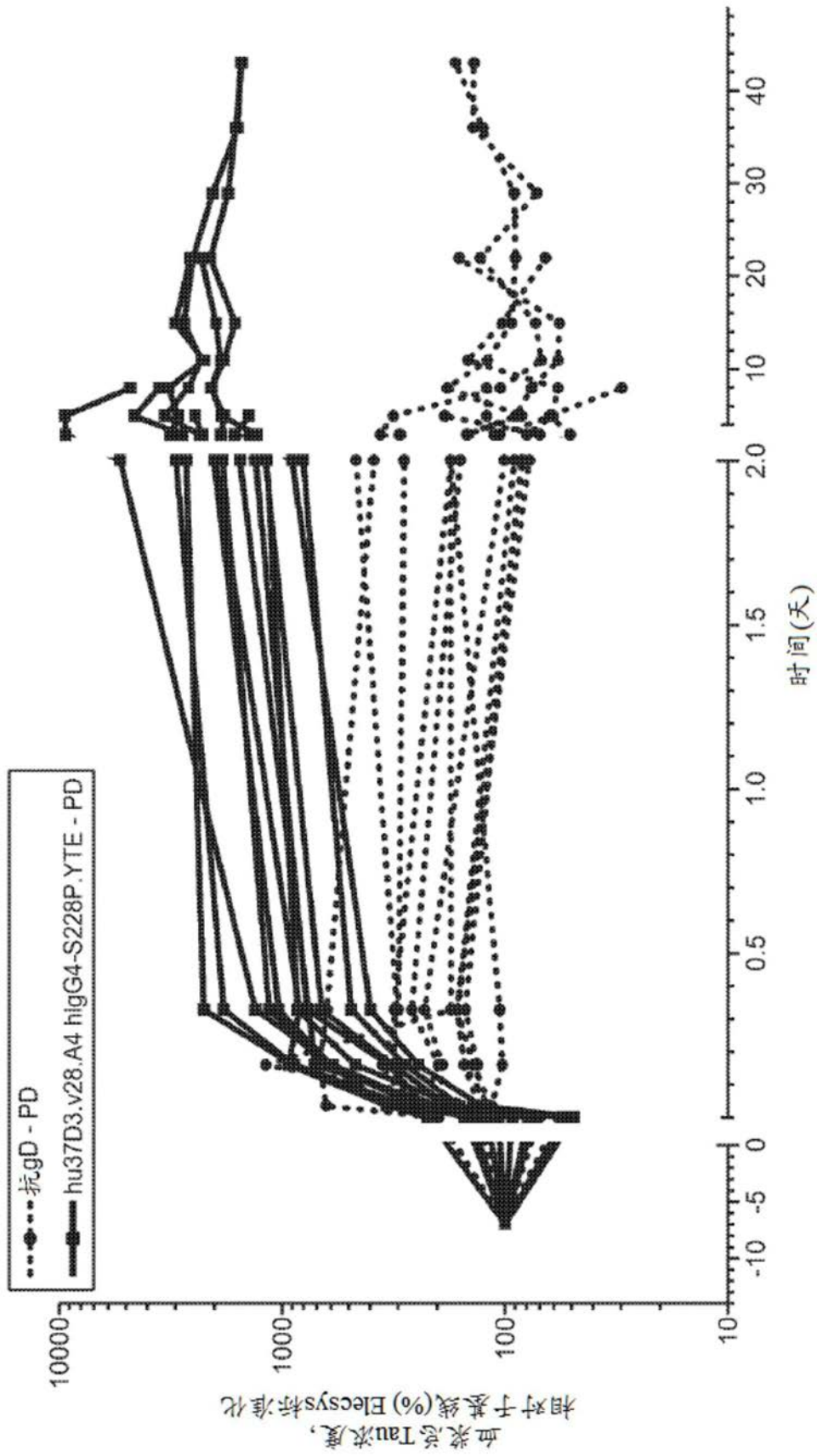


图24B