(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 115697393 A
(43)申请公布日 2023.02.03

(21)申请号 202180041278.1

(22)申请日 2021.04.07

(30)优先权数据
63/007118 2020.04.08 US
63/026387 2020.05.18 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.12.08

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2021/052890 2021.04.07

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/205359 EN 2021.10.14

(71)申请人 詹森生物科技公司
地址 美国宾夕法尼亚州

(72)发明人 K·范科伦 M·默肯 R·南军达 S·辛格 S·拉波特 J·罗 P·斋普拉萨 S·文卡塔拉马尼 R·甘尼桑

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 黄登高 彭昶

(51)Int.Cl.
A61K 39/00(2006.01)
A61K 39/395(2006.01)
A61K 9/00(2006.01)

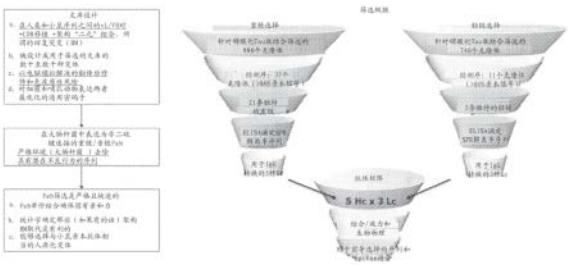
权利要求书3页 说明书44页
序列表83页 附图24页

(54)发明名称

抗PHF-tau抗体及其用途

(57)摘要

本发明描述了单克隆抗PHF-tau抗体及其抗原结合片段。还描述了编码抗体的核酸、包含抗体的组合物、产生抗体以及使用抗体治疗或预防病症诸如tau蛋白病的方法。



CN 115697393 A

1. 一种分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,所述分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含具有选自SEQ ID NO: 71、45、51、57、63、69、39、41、43、47、49、53、55、59、61、65或67的多肽序列的重链可变区,或具有选自SEQ ID NO: 72、46、52、58、64、70、40、42、44、48、50、54、56、62、66或68的多肽序列的轻链可变区,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段特异性结合成对螺旋细丝(PHF)-tau,优选地人PHF-tau。

2.根据权利要求1所述的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段包含:

a.具有SEQ ID NO: 71的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO: 72的多肽序列的轻链可变区;

b.具有SEQ ID NO: 45的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO: 46的多肽序列的轻链可变区;

c.具有SEQ ID NO: 51的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO: 52的多肽序列的轻链可变区;

d.具有SEQ ID NO: 57的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO: 58的多肽序列的轻链可变区;

e.具有SEQ ID NO: 63的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO: 64的多肽序列的轻链可变区;

f.具有SEQ ID NO: 69的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO: 70的多肽序列的轻链可变区;

g.具有SEQ ID NO: 39的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO: 40的多肽序列的轻链可变区;

h.具有SEQ ID NO: 41的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO: 42的多肽序列的轻链可变区;

i.具有SEQ ID NO: 43的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO: 44的多肽序列的轻链可变区;

j.具有SEQ ID NO: 47的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO: 48的多肽序列的轻链可变区;

k.具有SEQ ID NO: 49的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO: 50的多肽序列的轻链可变区;

l.具有SEQ ID NO: 53的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO: 54的多肽序列的轻链可变区;

m.具有SEQ ID NO: 55的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO: 56的多肽序列的轻链可变区;

n.具有SEQ ID NO: 59的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO: 60的多肽序列的轻链可变区;

o.具有SEQ ID NO: 61的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO: 62的多肽序列的轻链可变区;

p.具有SEQ ID NO: 65的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO: 66的多肽序列的轻链可变区;或者

q.具有SEQ ID NO: 67的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO: 68的多肽序列的轻链可变区。

3.根据权利要求1所述的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段包含:

a.具有SEQ ID NO: 37的多肽序列的重链,和具有SEQ ID NO: 38的多肽序列的轻链;

b.具有SEQ ID NO: 11的多肽序列的重链,和具有SEQ ID NO: 12的多肽序列的轻链;

c.具有SEQ ID NO: 17的多肽序列的重链,和具有SEQ ID NO: 18的多肽序列的轻链;

d.具有SEQ ID NO: 23的多肽序列的重链,和具有SEQ ID NO: 24的多肽序列的轻链;

e.具有SEQ ID NO: 29的多肽序列的重链,和具有SEQ ID NO: 30的多肽序列的轻链;

f.具有SEQ ID NO: 35的多肽序列的重链,和具有SEQ ID NO: 36的多肽序列的轻链;

g.具有SEQ ID NO: 5的多肽序列的重链,和具有SEQ ID NO: 6的多肽序列的轻链;

h.具有SEQ ID NO: 7的多肽序列的重链,和具有SEQ ID NO:8的多肽序列的轻链;

i.具有SEQ ID NO: 9的多肽序列的重链,和具有SEQ ID NO: 10的多肽序列的轻链;

j.具有SEQ ID NO: 13的多肽序列的重链,和具有SEQ ID NO: 14的多肽序列的轻链;

k.具有SEQ ID NO: 15的多肽序列的重链,和具有SEQ ID NO: 16的多肽序列的轻链;

l.具有SEQ ID NO: 19的多肽序列的重链,和具有SEQ ID NO: 20的多肽序列的轻链;

m.具有SEQ ID NO: 21的多肽序列的重链,和具有SEQ ID NO: 22的多肽序列的轻链;

n.具有SEQ ID NO: 25的多肽序列的重链,和具有SEQ ID NO: 26的多肽序列的轻链;

o.具有SEQ ID NO: 27的多肽序列的重链,和具有SEQ ID NO: 28的多肽序列的轻链;

p.具有SEQ ID NO: 31的多肽序列的重链,和具有SEQ ID NO: 32的多肽序列的轻链;或者

q.具有SEQ ID NO: 33的多肽序列的重链,和具有SEQ ID NO: 34的多肽序列的轻链。

4.一种分离的核酸,所述分离的核酸编码根据权利要求1至3中任一项所述的单克隆抗体或其抗原结合片段。

5.一种载体,所述载体包含根据权利要求4所述的分离的核酸。

6.一种宿主细胞,所述宿主细胞包含根据权利要求5所述的核酸。

7.一种药物组合物,所述药物组合物包含根据权利要求1至3中任一项所述的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,以及药学上可接受的载体。

8.一种减少有需要的受治疗者中的病理性tau聚集或tau蛋白病蔓延的方法,所述方法包括向所述受治疗者施用根据权利要求7所述的药物组合物。

9.一种治疗有需要的受治疗者中的tau蛋白病的方法,所述方法包括向所述受治疗者施用根据权利要求7所述的药物组合物。

10.根据权利要求9所述的方法,其中所述tau蛋白病选自家族性阿尔茨海默病、散发性阿尔茨海默病、与17号染色体相关的额颞痴呆及帕金森综合征(FTDP-17)、进行性核上性麻痹、皮质基底节变性、皮克氏病、进行性皮质下胶质增生、仅缠结痴呆、弥漫性神经原纤维缠结伴钙化、嗜银颗粒性痴呆、肌萎缩侧索硬化帕金森综合征-痴呆复合征、唐氏综合症、格-施-沙氏病、哈勒沃登-施帕茨病、包涵体肌炎、克-雅病、多系统萎缩、尼曼-皮克病C型、朊病毒蛋白脑淀粉样血管病、亚急性硬化性全脑炎、强直性肌营养不良、具有神经原纤维缠结的非关岛运动神经元病、脑炎后帕金森综合征、慢性创伤性脑病、以及拳击员痴呆症(拳击疾

病)。

11.一种产生根据权利要求1至3中任一项所述的单克隆抗体或其抗原结合片段的方法,所述方法包括:在产生所述单克隆抗体或其抗原结合片段的条件下培养包含编码所述单克隆抗体或其抗原结合片段的核酸的细胞,以及从所述细胞或细胞培养物中回收所述单克隆抗体或其抗原结合片段。

12.一种在来自受治疗者的生物样品中检测PHF-tau的存在的方法,所述方法包括使所述生物样品与根据权利要求1至3中任一项所述的单克隆抗体或其抗原结合片段接触,以及检测所述单克隆抗体或其抗原结合片段与来自所述受治疗者的所述样品中PHF-tau的结合。

13.根据权利要求12所述的方法,其中所述生物样品是血液、血清、血浆、间质液、或脑脊髓液样品。

抗PHF-tau抗体及其用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2020年4月8日提交的美国专利申请序列号63/007,118和2020年5月18日提交的美国专利申请序列号63/026,387的优先权的权益。

技术领域

[0003] 本发明涉及抗PHF-tau抗体、编码抗体的核酸和表达载体、含有载体的重组细胞、以及包含抗体的组合物。还提供了制备抗体的方法、使用抗体治疗包括tau蛋白病的病症的方法、以及使用抗体诊断疾病诸如tau蛋白病的方法。

[0004] 以电子方式提交的参考序列表

[0005] 本申请包含序列表，该序列表作为ASCII格式的序列表经由EFS-Web以电子方式递交，文件名为“JBI6174WOPCT1_SL”并且创建日期为2021年4月2日，并且大小为169,953字节。经由EFS-Web提交的该序列表是本说明书的一部分并且全文以引用方式并入本文。

背景技术

[0006] 阿尔茨海默病(AD)是退行性脑障碍，其特征在于渐进性的记忆、认知、推理、判断和情感稳定性的丧失，该丧失逐渐导致极度精神衰退和最终的死亡。AD是老年人中进行性精神障碍(痴呆)的非常常见的病因，并且被认为是美国第四大最常见的医学死因。AD已在全世界的种族群体中观察到，并且代表目前和未来的主要公共健康问题。

[0007] 患有AD的个体的脑表现出称作老年(或淀粉样蛋白)斑块、淀粉样蛋白血管病(淀粉样蛋白在血管中沉积)和神经原纤维缠结的特征性病变。一般在患有AD的患者中对于记忆和认知功能重要的人脑几个区域中发现大量的这些病变，特别是淀粉样斑块和成对螺旋细丝的神经原纤维缠结。

[0008] 当前的AD治疗方案仅包括被批准用于治疗患有痴呆的患者的认知症状的疗法。尚无改变或减缓AD的发展的批准疗法。潜在的疾病调节剂包括用于患有轻度AD的患者的Eli Lilly的人源化抗A_{β}单克隆索拉珠单抗，以及用于患有轻度至中度AD的患者的Merck的小分子BACE抑制剂Verubecestat。这些疗法以及可能在未来十年上市的大多数其他潜在疾病调节剂靶向A_{β}(淀粉样斑块的主要组分，即AD的两种“标志”病理征之一)。

[0009] 神经原纤维缠结即AD的第二标志病理征，主要由超磷酸化tau蛋白的聚集体构成。tau的主要生理功能为微管聚合和稳定。tau与微管的结合通过tau的微管结合区的正电荷与微管网架上的负电荷之间的离子相互作用发生(Butner和Kirschner,J Cell Biol.115(3):717-30,1991)。tau蛋白含有85个可能的磷酸化位点，并且这些位点中的许多位点处的磷酸化干扰tau的主要功能。结合至轴突微管网架的tau处于低磷酸化状态，而AD中的聚集的tau是超磷酸化的，从而提供不同于tau的生理活性库的独特表位。

[0010] tau蛋白病(tauopathy)传播和蔓延假设已得到描述，并且基于人脑中的tau蛋白病发展的Braak阶段和在临床前tau模型中的tau聚集体注射后的tau蛋白病蔓延(Frost等人,J Biol Chem.284:12845-52,2009;Clavaguera等人,Nat Cell Biol.11:909-13,

2009)。

[0011] 开发预防或清除tau聚集的治疗剂一直关注多年,并且候选药物(包括抗聚集化合物和激酶抑制剂)已进入临床测试(Brunden等人,Nat Rev Drug Discov.8:783-93,2009)。已经公布了多项研究,示出转基因小鼠模型中主动tau免疫和被动tau免疫两者的有益治疗效果(Chai等人,J Biol Chem.286:34457-67,2011;Boutajangout等人,J Neurochem.118:658-67,2011;Boutajangout等人,J Neurosci.30:16559-66,2010;Asuni等人,J Neurosci.27:9115-29,2007)。已经报告了磷酸定向抗体和非磷酸定向抗体两者的活性(Schroeder等人,J Neuroimmune Pharmacol.11(1):9-25,2016)。

[0012] 尽管具有进展,仍然需要预防tau聚集和tau蛋白病发展以治疗tau蛋白病诸如AD及其他神经退化性疾病的有效治疗剂。

发明内容

[0013] 本发明通过提供对成对螺旋细丝(PHF)-tau具有高结合亲和力且对磷酸化tau具有选择性的抗PHF-tau抗体或其抗原结合片段来满足该需要。本发明的抗体通过小鼠PHF-tau特异性抗体的人框架适应(HFA)而产生。认为抗体对磷酸化tau的选择性允许针对抗病原性tau的功效而不干扰正常tau功能。本发明还提供了编码抗体的核酸、包含抗体的组合物、以及制备和使用抗体的方法。本发明的抗PHF-tau抗体或其抗原结合片段抑制tau种子,如通过使用源自突变tau转基因小鼠的HEK细胞裂解物或脊髓裂解物的tau种子的细胞测定法测量的。此外,具有本发明的抗PHF-tau抗体的可变区和小鼠Ig恒定区(诸如小鼠IgG2a恒定区)的嵌合抗体在体内突变tau转基因小鼠模型中阻断播种活性。

[0014] AD脑中tau蛋白病的发展遵循明显的空间蔓延模式。临床前模型已示出,细胞外磷酸tau种子可在神经元中诱导tau蛋白病(Clavaguera等人,PNAS 110(23):9535-40,2013)。因此,据信tau蛋白病能够以类似朊病毒的方式从一个脑区蔓延到下一脑区。该蔓延过程将涉及tau种子的外化,该tau种子可被附近神经元吸收并且诱导进一步的tau蛋白病。不受理论的束缚,认为本发明的抗PHF-tau抗体或其抗原结合片段通过与磷酸tau种子相互作用来预防脑中的tau聚集或tau蛋白病蔓延。

[0015] 在一个总的方面,本发明涉及结合PHF-tau的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段。在一个具体实施方案中,抗体是人源化单克隆抗体。

[0016] 根据一个具体方面,本发明涉及一种分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,该分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含具有选自SEQ ID NO:71、45、51、57、63、69、39、41、43、47、49、53、55、59、61、65或67的多肽序列的重链可变区,或具有选自SEQ ID NO:72、46、52、58、64、70、40、42、44、48、50、54、56、62、66或68的多肽序列的轻链可变区,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段特异性结合成对螺旋细丝(PHF)-tau,优选地人PHF-tau。

[0017] 根据另一个具体方面,分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含:

[0018] a.具有SEQ ID NO:71的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO:72的多肽序列的轻链可变区;

[0019] b.具有SEQ ID NO:45的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO:46的多肽序列的轻链可变区;

[0020] c.具有SEQ ID NO:51的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO:52的多肽序列

的轻链可变区；

[0021] d.具有SEQ ID NO:57的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO:58的多肽序列的轻链可变区；

[0022] e.具有SEQ ID NO:63的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO:64的多肽序列的轻链可变区；

[0023] f.具有SEQ ID NO:69的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO:70的多肽序列的轻链可变区；

[0024] g.具有SEQ ID NO:39的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO:40的多肽序列的轻链可变区；

[0025] h.具有SEQ ID NO:41的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO:42的多肽序列的轻链可变区；

[0026] i.具有SEQ ID NO:43的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO:44的多肽序列的轻链可变区；

[0027] j.具有SEQ ID NO:47的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO:48的多肽序列的轻链可变区；

[0028] k.具有SEQ ID NO:49的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO:50的多肽序列的轻链可变区；

[0029] l.具有SEQ ID NO:53的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO:54的多肽序列的轻链可变区；

[0030] m.具有SEQ ID NO:55的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO:56的多肽序列的轻链可变区；

[0031] n.具有SEQ ID NO:59的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO:60的多肽序列的轻链可变区；

[0032] o.具有SEQ ID NO:61的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO:62的多肽序列的轻链可变区；

[0033] p.具有SEQ ID NO:65的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO:66的多肽序列的轻链可变区;或者

[0034] q.具有SEQ ID NO:67的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO:68的多肽序列的轻链可变区。

[0035] 根据另一个具体方面,分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含：

[0036] a.具有SEQ ID NO:37的多肽序列的重链,和具有SEQ ID NO:38的多肽序列的轻链；

[0037] b.具有SEQ ID NO:11的多肽序列的重链,和具有SEQ ID NO:12的多肽序列的轻链；

[0038] c.具有SEQ ID NO:17的多肽序列的重链,和具有SEQ ID NO:18的多肽序列的轻链；

[0039] d.具有SEQ ID NO:23的多肽序列的重链,和具有SEQ ID NO:24的多肽序列的轻链；

[0040] e.具有SEQ ID NO:29的多肽序列的重链,和具有SEQ ID NO:30的多肽序列的轻

链；

[0041] f.具有SEQ ID NO:35的多肽序列的重链，和具有SEQ ID NO:36的多肽序列的轻链；

[0042] g.具有SEQ ID NO:5的多肽序列的重链，和具有SEQ ID NO:6的多肽序列的轻链；

[0043] h.具有SEQ ID NO:7的多肽序列的重链，和具有SEQ ID NO:8的多肽序列的轻链；

[0044] i.具有SEQ ID NO:9的多肽序列的重链，和具有SEQ ID NO:10的多肽序列的轻链；

[0045] j.具有SEQ ID NO:13的多肽序列的重链，和具有SEQ ID NO:14的多肽序列的轻链；

[0046] k.具有SEQ ID NO:15的多肽序列的重链，和具有SEQ ID NO:16的多肽序列的轻链；

[0047] l.具有SEQ ID NO:19的多肽序列的重链，和具有SEQ ID NO:20的多肽序列的轻链；

[0048] m.具有SEQ ID NO:21的多肽序列的重链，和具有SEQ ID NO:22的多肽序列的轻链；

[0049] n.具有SEQ ID NO:25的多肽序列的重链，和具有SEQ ID NO:26的多肽序列的轻链；

[0050] o.具有SEQ ID NO:27的多肽序列的重链，和具有SEQ ID NO:28的多肽序列的轻链；

[0051] p.具有SEQ ID NO:31的多肽序列的重链，和具有SEQ ID NO:32的多肽序列的轻链；或者

[0052] q.具有SEQ ID NO:33的多肽序列的重链，和具有SEQ ID NO:34的多肽序列的轻链。

[0053] 在另一个总的方面，本发明涉及编码本发明的单克隆抗体或其抗原结合片段的分离的核酸。

[0054] 在另一个总的方面，本发明涉及包含编码本发明的单克隆抗体或其抗原结合片段的分离的核酸的载体。

[0055] 在另一个总的方面，本发明涉及包含编码本发明的单克隆抗体或其抗原结合片段的分离的核酸的宿主细胞。

[0056] 在另一个总的方面，本发明涉及药物组合物，该药物组合物包含本发明的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段和药学上可接受的载体。

[0057] 在另一个总的方面，本发明涉及减少有需要的受治疗者中病理性tau聚集或tau蛋白病蔓延的方法，包括向受治疗者施用本发明的药物组合物。

[0058] 在另一个总的方面，本发明涉及治疗有需要的受治疗者中的tau蛋白病的方法，包括向受治疗者施用本发明的药物组合物。tau蛋白病包括但不限于选自以下中的一种或多种：家族性阿尔茨海默病、散发性阿尔茨海默病、与17号染色体相关的额颞痴呆及帕金森综合征(FTDP-17)、进行性核上性麻痹、皮质基底节变性、皮克氏病、进行性皮质下胶质增生、仅缠结痴呆、弥漫性神经原纤维缠结伴钙化、嗜银颗粒性痴呆、肌萎缩侧索硬化帕金森综合征-痴呆复合征、唐氏综合症、格-施-沙氏病、哈勒沃登-施帕茨病、包涵体肌炎、克-雅病、多系统萎缩、尼曼-皮克病C型、朊病毒蛋白脑淀粉样血管病、亚急性硬化性全脑炎、强直性肌

营养不良、具有神经原纤维缠结的非关岛运动神经元病、脑炎后帕金森综合征、慢性创伤性脑病、以及拳击员痴呆症(拳击疾病)。

[0059] 在另一个总的方面,本发明涉及产生本发明的单克隆抗体或其抗原结合片段的方法,包括在产生单克隆抗体或其抗原结合片段的条件下培养包含编码单克隆抗体或其抗原结合片段的核酸的细胞,以及从细胞或细胞培养物回收单克隆抗体或其抗原结合片段。

[0060] 在另一个总的方面,本发明涉及产生包含本发明的单克隆抗体或其抗原结合片段的药物组合物的方法,包括将单克隆抗体或其抗原结合片段与药学上可接受的载体组合,以获得药物组合物。

[0061] 在另一个总的方面,本发明涉及检测受治疗者中磷酸化PHF-tau存在的方法或诊断受治疗者中tau蛋白病的方法,其通过使用本发明的单克隆抗体或其抗原结合片段来检测受治疗者中PHF-tau的存在。

[0062] 根据以下公开内容,包括本发明的详细描述和其优选的实施方案以及所附权利要求书,本发明的其他方面、特征和优点将显而易见。

附图说明

[0063] 当结合附图阅读时,将更好地理解上述发明内容以及下文本发明的详细描述。应当理解,本发明不限于附图中示出的精确实施方案。

[0064] 图1示出人源化过程的示意图。

[0065] 图2A-图2AI示出了表面等离子体共振曲线,以评估来源于转染的大肠杆菌细胞的上清液的再人源化PT3 Fab对NPT-6磷酸化肽的结合。

[0066] 图3示出了展示出直接ELISA实验中mAb与pT217+肽的结合的图。添加PT3亲本和PT1B296(即,由先前人源化获得的变体(美国专利公布2018/0265575))的结合曲线以进行比较。

[0067] 图4A-图4I示出所选的再人源化变体PT3和PT1B296的mAb和Fab片段对NPT6-肽的代表性SPR结合数据。

[0068] 图5A-图5F示出所选的再人源化变体PT3和PT1B296的mAb和Fab片段对PHF的代表性SPR结合数据。

[0069] 图6A-图6H示出了来自所选的再人源化变体PT3和PT1B296的物种交叉反应性数据,其通过对来自下列的脑匀浆的蛋白质印迹分析来测定:小鼠WT(泳道1)、小鼠KO(泳道2)、大鼠(泳道3)、狗(泳道4)、迷你猪(泳道5)、狨猴(泳道6)、食蟹猴(泳道7)和人(来自非AD脑的热稳定提取物)(泳道8);和来源于AD脑的PHF(阶段Braak VI)(泳道9)。利用HRPO标记的PT9进行检测(Vandermeeren等人,J.Alzheimers Dis.65(1):265-81(2018))以估计不同提取物中的总tau信号。图6A:PT3 hIgG1;图6B:PT1B296;图6C:PT1B844;图6D:PT1B847;图6E:PT1B856;图6F:PT1B850;图6G:PT1B333;和图6H:PT9-HRPO。

[0070] 图7A-图7C示出了来自所选的再人源化变体PT3和PT1B296的mAb对AD和非AD脑冷冻切片的结合数据。

[0071] 图8A-图8B示出了所选的再人源化变体PT3和PT1B296在细胞模型中的功效,其使用如图8A中的FRET测定。图8B中的图指示随添加到来源于AD脑的tau种子的抗体浓度增加而变化的剩余播种%。

[0072] 图9A-图9D示出了在共同施用后，PT1B844、PT1B296和PT3在ePHF注射模型中的功效(参见，例如，美国专利公布2018/0265575)。

[0073] 图10A-图10B示出了再人源化变体PT1B296和PT3在pT217+表位接合的体外模型中的功效(参见，例如，美国专利公布2019/0271710)。

[0074] 图11示出了PT1B844/PT1B916在食蟹猴中单剂量之后的血浆和CSF PK。

具体实施方式

[0075] 背景以及说明书全篇中引用或描述了各种出版物、文章和专利；这些参考文献中的每一者全文均以引用方式并入本文。本说明书中包括的对文件、行为、材料、装置、文章等的讨论旨在为本发明提供上下文。此类讨论并不是承认这些事项中的任一事项或全部事项均相对于所公开或受权利要求书保护的任何发明形成现有技术的一部分。

[0076] 定义

[0077] 除非另有定义，否则本文所用的所有技术和科学术语均具有与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的相同的含义。否则，本文所用的某些术语具有本说明书中所述的含义。本文引用的所有专利、公布的专利申请和出版物均以引用方式并入本文，如同在本文中进行了充分阐述。

[0078] 应该注意的是，除非上下文清楚地指明，否则如本文和所附权利要求中所用的单数形式“一个/一种”和“所述/该”包括复数引用物。

[0079] 除非另有说明，否则任何数值，诸如本文所述的浓度或浓度范围，应理解为在所有情况下均由术语“约”修饰。因此，数值通常包括所述值的±10％。例如，1mg/mL的浓度包括0.9mg/mL至1.1mg/mL。同样，1％至10％(w/v)的浓度范围包括0.9％(w/v)至11％(w/v)。除非上下文另有明确指示，否则如本文所用，使用的数值范围明确地包括所有可能的子范围、该范围之内的所有单个数值，包括此类范围之内的整数和该范围之内的分数。

[0080] 如本文所用，术语“分离的”意指生物组分(诸如核酸、肽或蛋白质)已经与组分天然存在的生物体的其他生物组分(即其他染色体和染色体外的DNA和RNA以及蛋白质)基本上分离、分开得到或从其中纯化出来。因此，已经“分离的”核酸、肽和蛋白质包括通过标准纯化方法纯化的核酸和蛋白质。“分离的”核酸、肽和蛋白质可为组合物的一部分，并且如果这样的组合物不是核酸、肽或蛋白质自身环境的一部分，则仍然是分离的。该术语还包括通过在宿主细胞中重组表达制备的核酸、肽和蛋白质以及化学合成的核酸。

[0081] 如本文所用，术语“抗体”或“免疫球蛋白”广义地使用并且包括免疫球蛋白或抗体分子(包括多克隆抗体)、单克隆抗体(包括鼠科动物、人、人适应的(human-adapted)、人源化和嵌合单克隆抗体和抗体片段)。

[0082] 一般来讲，抗体是蛋白质或肽链，其对于特定抗原表现出结合特异性。抗体结构是众所周知的。根据重链恒定域氨基酸序列，可将免疫球蛋白指定为五种主要种类，即IgA、IgD、IgE、IgG和IgM。IgA和IgG进一步亚分类为同种型IgA1、IgA2、IgG1、IgG2、IgG3和IgG4。因此，本发明的抗体可为五种主要种类或对应的亚类中的任一种。优选地，本发明的抗体为IgG1、IgG2、IgG3或IgG4。本发明的抗体包括在其Fc区具有变异的那些，使得其相比于野生型Fc区具有变更的特性，包括但不限于半衰期延长、ADCC或CDC减小或增大以及沉默Fc效应子功能。基于其恒定结构域的氨基酸序列，可将任何脊椎物种的抗体轻链指定为两种完全

不同的类型即κ和λ中的一种。因此，本发明的抗体可含有κ或λ轻链恒定域。根据特定实施方案，本发明的抗体包括来自小鼠抗体或人抗体的重链和/或轻链恒定区。

[0083] 除重链和轻链恒定结构域之外，抗体还含有轻链和重链可变区。免疫球蛋白轻或重链可变区由被“抗原结合位点”间断的“框架”区组成。抗原结合位点用如下各种术语和编号方案定义：

[0084] (i)Kabat：“互补决定区”或“CDR”基于序列可变性(Wu和Kabat，J Exp Med.132:211-50,1970)。一般来讲，抗原结合位点在每个可变区具有三个CDR(例如重链可变区(VH)中的HCDR1、HCDR2和HCDR3，以及轻链可变区(VL)中的LCDR1、LCDR2和LCDR3)；

[0085] (ii)Chothia：术语“高变区”、“HVR”或“HV”是指抗体可变结构域的区，这些区是结构高变的，如由Chothia和Lesk(Chothia和Lesk，J Mol Biol.196:901-17,1987)所定义的。一般地，抗原结合位点具有在每个VH(H1、H2、H3)和VL(L1、L2、L3)中的三个高变区。CDR和HV的编号系统以及注释已由Abhinandan和Martin(Abhinandan和Martin，Mol Immunol.45:3832-9,2008)修订；

[0086] (iii)IMGT：形成抗原结合位点的区的另一定义已通过Lefranc(Lefranc等人，Dev Comp Immunol.27:55-77,2003)基于免疫球蛋白和T细胞受体的V结构域的比较提出。International ImMunoGeneTics(IMGT)数据库提供了这些区的标准化编号和定义。CDR、HV和IMGT划分之间的对应性在Lefranc等人，2003(同上)中有所描述；

[0087] (iv)AbM：Kabat和Chothia编号方案之间的折衷是Martin(Martin ACR(2010)Antibody Engineering，编辑Kontermann R，Dubel S(Springer-Verlag，Berlin)，第2卷，第33-51页)所述的AbM编号规定。

[0088] (v)也可基于“使用的特异性决定残基”(SDRU)(Almagro，Mol Recognit.17:132-43,2004)来划分抗原结合位点，其中SDR是指直接参与抗原接触的免疫球蛋白的氨基酸残基。

[0089] “框架”或“框架序列”是在抗体的可变区之内除限定为抗原结合位点序列的那些之外的剩余序列。因为抗原结合位点的确切定义可通过如上所述的多种划分来确定，所以确切的构架序列取决于抗原结合位点的定义。框架区(FR)是可变结构域的更高度保守的部分。天然重链和轻链的可变结构域各自包括四个FR(分别为FR1、FR2、FR3和FR4)，其通常采取β片层构型，通过三个高变环连接。每条链中的高变环通过FR并与另一条链的高变环紧密结合在一起，并且有助于形成抗体的抗原结合位点。抗体的结构分析显示出互补决定区所形成的结合位点的序列和形状之间的关系(Chothia等人，J.Mol.Biol.227:799-817,1992；Tramontano等人，J.Mol.Biol.215:175-182,1990)。尽管其序列变异性较高，六个环中的五个仅采取小规模主链构象，称为“典范结构”。这些构象首先由环的长度确定，其次由通过其包装、氢键合或呈现独特主链构象的能力决定构象的环和框架区中特定位置处关键残基的存在而确定。

[0090] 如本文所用，术语“抗原结合片段”是指抗体片段，诸如例如，双抗体、Fab、Fab’、F(ab’)2、Fv片段、二硫键稳定Fv片段(dsFv)、$(dsFv)_2$、双特异性dsFv(dsFv-dsFv’)、二硫键稳定双抗体(ds双抗体)、单链抗体分子(scFv)、单结构域抗体(sdab)、scFv二聚体(二价双价抗体)、由包含一个或多个CDR的抗体的一部分形成的多特异性抗体、骆驼化单结构域抗体、纳米抗体、结构域抗体、二价结构域抗体或与抗原结合但不包含完整抗体结构的任何其

他抗体片段。抗原结合片段能够结合至与亲本抗体或亲本抗体片段结合的抗原相同的抗原。根据具体实施方案，抗原结合片段包含轻链可变区、轻链恒定区、以及重链恒定区的Fd区段。根据其他具体实施方案，抗原结合片段包含Fab和F(ab')。

[0091] 如本文所用，术语“人源化抗体”是指被修饰成提高与人抗体的序列同源性的非人抗体，使得抗体的抗原结合特性得以保留，但其在人体内的抗原性下降。

[0092] 如本文所用，术语“表位”是指免疫球蛋白、抗体或其抗原结合片段特异性结合至其的抗原上的位点。表位可由连续氨基酸或由通过蛋白质的三级折叠并置的不连续氨基酸两者形成。由连续氨基酸形成的表位通常在暴露于变性溶剂时保留，而三级折叠形成的表位通常在用变性溶剂处理时丧失。表位通常在独特空间构象中包括至少3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸。确定表位的空间构象的方法包括例如x射线晶体学和2维核磁共振。参见例如Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology，第66卷，G.E.Morris编辑(1996年)。

[0093] 如本文所用，术语“tau”或“tau蛋白”是指具有多种同种型的丰富的中枢和周围神经系统蛋白质。在人中枢神经系统(CNS)中，由于可变剪接，存在大小范围为352至441氨基酸长度的六种主要tau同种型(Hanger等人，Trends Mol Med.15:112-9,2009)。同种型通过0-2个N末端插入片段的调节内含物和3或4个串联排列的微管结合重复序列而彼此不同，并且被称为0N3R(SEQ ID NO:73)、1N3R(SEQ ID NO:74)、2N3R(SEQ ID NO:75)、0N4R(SEQ ID NO:76)、1N4R(SEQ ID NO:77)和2N4R(SEQ ID NO:78)。如本文所用，术语“对照tau”是指SEQ ID NO:78的tau同种型，其缺乏磷酸化及其他翻译后修饰。如本文所用，术语“tau”包括包含全长野生型tau的突变，例如点突变、片段、插入、缺失和剪接变体的蛋白质。术语“tau”还涵盖tau氨基酸序列的翻译后修饰。翻译后修饰包括但不限于磷酸化。

[0094] tau结合微管且调节货物通过细胞的转运，该转运是可通过tau磷酸化调节的过程。在AD和相关障碍中，tau的异常磷酸化是普遍的，并且被认为领先于和/或触发tau聚集成称为成对螺旋细丝(PHF)的原纤维。PHF的主要组分是高度磷酸化tau。如本文所用，术语“成对螺旋细丝-tau”或“PHF-tau”是指成对螺旋细丝中的tau聚集体。PHF结构中的两个主要区在电子显微镜中较为明显，即绒毛状外壳和芯细丝；绒毛状外壳对蛋白水解作用敏感并且位于细丝外部，并且细丝的耐蛋白酶芯形成PHF的主链(Wischik等人，Proc Natl Acad Sci USA.85:4884-8,1988)。

[0095] 如本文所用，“结合PHF-tau的分离的人源化抗体”或“分离的人源化抗PHF-tau抗体”旨在指基本上不含具有不同抗原特异性的其他抗体的人源化抗PHF-tau抗体(例如，分离的人源化抗PHF-tau抗体基本上不含特异性地结合除PHF-tau之外的抗原的抗体)。然而，分离的人源化抗PHF-tau抗体可与例如来自其他物种(诸如PHF-tau物种同源物)的其他相关抗原具有交叉反应性。

[0096] 如本文所用，术语“特异性结合”或“特异结合”是指本发明的抗PHF-tau抗体以约1×10^{-6}M或更低，例如约1×10^{-7}M或更低、约1×10^{-8}M或更低、约1×10^{-9}M或更低、约1×10^{-10}M或更低、约1×10^{-11}M或更低、约1×10^{-12}M或更低、或约1×10^{-13}M或更低的解离常数(K_D)与预定靶结合的能力。KD获自Kd与Ka的比率(即Kd/Ka)并且表示为摩尔浓度(M)。根据本公开，抗体的KD值可以使用本领域中的方法确定。例如，抗PHF-tau抗体的KD值可通过使用表面等离振子共振，诸如通过使用生物传感器系统，例如Biacore®系统、Proteon仪器

(BioRad)、KinExA仪器(Sapidyne)、ELISA或本领域的技术人员已知的竞争性结合测定法来确定。通常,抗PHF-tau抗体与预定靶(即,PHF-tau)结合的K_D比其对于非特异性靶的K_D小至少十倍,如通过使用例如ProteOn仪器(BioRad)的表面等离振子共振测量的。然而,特异性结合至PHF-tau的抗PHF-tau抗体可与其他相关靶,例如与来自其他物种(同源物)的相同预定靶具有交叉反应性。

[0097] 如本文所用,同义地称为"核酸分子"、"核苷酸"或"核酸"的术语"多核苷酸"是指任何多核糖核苷酸或多脱氧核糖核苷酸,其可为未修饰的RNA或DNA或者修饰的RNA或DNA。"多核苷酸"包括但不限于单链和双链的DNA、为单链区和双链区的混合物的DNA、单链和双链的RNA以及为单链区和双链区的混合物的RNA、包含可为单链或更典型地为双链或者为单链区和双链区的混合物的DNA和RNA的杂合分子。此外,"多核苷酸"是指包含RNA或DNA或RNA和DNA两者的三链区。术语多核苷酸还包括含有一个或多个修饰的碱基的DNA或RNA,以及具有出于稳定性或其他原因而被修饰的主链的DNA或RNA。"修饰的"碱基包括例如三苯甲基化的碱基和稀有碱基诸如肌苷。可以对DNA和RNA进行多种修饰;因此,"多核苷酸"包括通常天然存在的多核苷酸的化学修饰、酶修饰或代谢修饰形式,以及病毒和细胞特有的DNA和RNA的化学形式。"多核苷酸"也包括相对短的核酸链,通常被称为寡核苷酸。

[0098] 如本文所用,术语"载体"是复制子,其中可以可操作地插入另一核酸区段以引起该区段的复制或表达。

[0099] 如本文所用,术语"宿主细胞"是指包含本发明的核酸分子的细胞。"宿主细胞"可为任何类型的细胞,例如,原代细胞、培养中的细胞或来自细胞系的细胞。在一个实施方案中,"宿主细胞"是用本发明的核酸分子转染的细胞。在另一个实施方案中,"宿主细胞"是此类经转染细胞的后代或潜在后代。细胞的后代可以或不可与亲本细胞相同,例如,由于可在后代中发生的突变或环境影响或者由于核酸分子整合到宿主细胞基因组中。

[0100] 如本文所用,术语"表达"是指基因产物的生物合成。该术语涵盖基因到RNA的转录。该术语还涵盖RNA到一个或多个多肽的翻译,并且还涵盖所有天然存在的转录后和翻译后修饰。表达的结合PHF-tau的人源化抗体或其抗原结合片段可处于宿主细胞的细胞质之内,处于细胞外环境诸如细胞培养物的生长培养基中,或锚定至细胞膜。

[0101] 如本文所用,术语"载剂"是指任何赋形剂、稀释剂、填充剂、盐、缓冲剂、稳定剂、增溶剂、油、类脂、含脂质囊泡、微球体、脂质体包囊、或本领域公知的用于在药物制剂中使用的其他材料。应当理解,载剂、赋形剂或稀释剂的特征将取决于具体应用的施用途径。如本文所用,术语"药学上可接受的载剂"是指不干扰根据本发明的组合物的效果或根据本发明的组合物的生物活性的非毒性材料。根据本公开,根据具体实施方案,适用于抗体药物组合物的任何药学上可接受的载体均可用于本发明。

[0102] 如本文所用,术语"受治疗者"是指动物,并且优选地指哺乳动物。根据特定实施方案,受治疗者是哺乳动物,包括非灵长类(例如骆驼、驴、斑马、牛、猪、马、山羊、绵羊、猫、犬、大鼠、兔子、豚鼠或小鼠)或灵长类(例如猴、黑猩猩或人)。在特定实施方案中,受治疗者是人。

[0103] 如本文所用,术语"治疗有效量"是指在受治疗者中引起期望的生物学或药物学响应的活性成分或组分的量。治疗有效量可相对于指定目的根据经验并以常规方式进行确定。例如,可任选地采用体外测定来帮助确定最佳剂量范围。基于若干因素的考虑,包括要

治疗或预防的疾病、所涉及的症状、患者的体重、患者的免疫状态以及技术人员已知的其他因素，本领域的技术人员可确定具体有效剂量的选择(例如，经由临床试验)。在制剂中待采用的精确剂量也将取决于施用途径以及疾病的严重程度，并且应该根据医生的判断和每个患者的情况来决定。有效剂量可通过源自体外或动物模型测试体系的剂量响应曲线来推导。

[0104] 如本文所用，术语“处理”和“治疗”(“treat”、“treating”和“treatment”)均旨在是指与tau蛋白病有关的至少一种可测量物理参数的改善或逆转，其不一定是受治疗者中可识别的，但能够在受治疗者中识别。术语“处理”和“治疗”也可指导致消退，预防发展，或至少延缓疾病、障碍或病症的发展。在一个具体实施方案中，“处理”和“治疗”是指减轻、预防发展或发作，或缩短与tau蛋白病相关联的一种或多种症状的持续时间。在一个特定实施方案中，“处理”和“治疗”是指预防疾病、障碍或病症的复发。在一个特定实施方案中，“处理”和“治疗”是指患有疾病、障碍或病症的受治疗者的存活提高。在一个特定实施方案中，“处理”和“治疗”是指受治疗者中疾病、障碍或病症的消除。

[0105] 如本文使用，“tau蛋白病”涵盖涉及脑之内的tau病理性聚集的任何神经退化性疾病。除家族性和散发性AD之外，其他示例性tau蛋白病是与17号染色体相关的额颞痴呆及帕金森综合征(FTDP-17)、进行性核上性麻痹、皮质基底节变性、皮克氏病、进行性皮质下胶质增生、仅缠结性痴呆、弥漫性神经原纤维缠结伴钙化症、嗜银颗粒性痴呆、肌萎缩侧索硬化帕金森综合征-痴呆复合征、唐氏综合症、格-施-沙氏病、哈勒沃登-施帕茨病、包涵体肌炎、克-雅病、多系统萎缩、尼曼-皮克病C型、朊病毒蛋白脑淀粉样血管病、亚急性硬化性全脑炎、强直性肌营养不良、具有神经原纤维缠结的非关岛运动神经元病、脑炎后帕金森综合征和慢性创伤性脑病诸如拳击员痴呆症(拳击疾病)(Morris等人，Neuron,70:410-26,2011)。

[0106] 如本文所用，在将两种或更多种疗法施用于受治疗者的上下文中，术语“联合”是指使用多于一种疗法。术语“联合”的使用并不限制疗法施用于受治疗者的次序。例如，第一疗法(例如，本文所述的组合物)可在第二疗法施用于受治疗者之前(例如5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、16小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周、或12周以前)，与此同时，或之后(例如5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、16小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周、或12周以后)施用。

[0107] 抗PHF-tau抗体

[0108] 在一个总的方面，本发明涉及结合PHF-tau的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段。此类抗PHF-tau抗体可具有结合PHF-tau上的磷酸化表位或结合至PHF-tau上的非磷酸化表位的特性。抗PHF-tau抗体可用作治疗剂，以及用作研究或诊断试剂，以检测生物样品例如组织或细胞中的PHF-tau。

[0109] 根据一个具体方面，本发明涉及在tau蛋白的富脯氨酸结构域的表位处结合至磷酸化tau蛋白的分离的人源化抗体或其抗原结合片段。在一个更具体方面，本发明涉及在包含磷酸化T212和/或T217残基的表位处结合至磷酸化tau蛋白的分离的人源化抗体或其抗原结合片段。

[0110] 人源化抗体具有基本上来自人抗体(称作受体抗体)的可变区框架残基以及基本上来自非人抗体(即小鼠抗体)(称为供体免疫球蛋白)的互补决定区。参见Queen等人，

Proc.Natl.Acad.Sci.USA.86:10029-10033,1989、WO 90/07861、US5693762、US5693761、US5585089、US5530101和US5225539。一个或多个恒定区(如果存在)也基本上或完全来自人免疫球蛋白。人可变区通常选自人抗体,该人抗体的框架序列与CDR源自的鼠科动物可变区结构域表现出高度的序列同一性。重链和轻链可变区框架残基可源自相同或不同的人抗体序列。人抗体序列可为天然存在的人抗体序列,或者可为几个人抗体的共有序列。参见,例如,国际专利公布WO 92/22653。基于其对CDR构象和/或与抗原结合的可能影响,选择人可变区框架残基的特定氨基酸用于替换。通过建模、检查具体位置处的氨基酸的特征或实验观察具体氨基酸替换或诱变的效果来对此类可能的影响进行研究。

[0111] 例如,当氨基酸在鼠科动物可变区框架残基与所选择的人可变区框架残基之间有差异时,当合理预期该氨基酸:(1)直接非共价结合抗原,(2)邻近CDR区,(3)另外与CDR区相互作用(例如在CDR区约6埃之内),或者(4)参与VL-VH界面时,人框架氨基酸应当通常用小鼠抗体的等同框架氨基酸替换。

[0112] 用于替换的其他候选是受体人框架氨基酸,其在该位置处对于人免疫球蛋较罕见。这些氨基酸可用来自小鼠供体抗体的等同位置或更典型人免疫球蛋白的等同位置的氨基酸替换。用于替换的其他候选是受体人框架氨基酸,其在该位置处对于人免疫球蛋较罕见。人源化免疫球蛋白的可变区框架通常示出与人可变区框架序列至少85%的序列同一性或共有此类序列。

[0113] 抗体人源化可使用众所周知的方法来完成,该方法诸如特异性决定残基表面重塑(SDRR)(US2010/0261620)、表面重塑(Padlan等人,Mol.Immunol.28:489-98,1991)、超人源化(WO 04/006955)和人体串内容优化(US7657380)。可用于人移植或人源化的人框架序列可由本领域的技术人员从有关数据库中选择。还可通过诸如Queen等人,1989(同上)所公开的那些的技术,将所选择的框架修饰成保留或增强结合亲和力。根据具体实施方案,用于由小鼠亲本抗体人源化抗PHF-tau抗体的方法包括以下实施例所述的那些。

[0114] 本发明的抗体可通过多种技术产生,例如杂交瘤法(Kohler和Milstein,Nature.256:495-7,1975)。可用US4816567中所公开的方法制备这样的嵌合单克隆抗体,其含有源自供体抗体(通常为鼠科动物)的轻链和重链可变区和与之相结合的源自受体抗体(通常为另一种哺乳类物种,诸如人)的轻链和重链恒定区。可以通过本领域的技术人员已知的技术(诸如US5225539中所公开的技术)来制备这样的CDR移植单克隆抗体,其具有源自非人供体免疫球蛋白(通常为鼠科动物)的CDR和其分子的源自一种或多种人免疫球蛋白的源自剩余免疫球蛋白的部分。缺乏任何非人序列的完全人单克隆抗体可通过以下文献中提及的技术从人免疫球蛋白转基因小鼠制备(Lonberg等人,Nature.368:856-9,1994;Fishwild等人,Nat Biotechnol.14:845-51,1996;和Mendez等人,Nat Genet。15:146-56,1997)。还可从噬菌体展示文库制备和优化人单克隆抗体(参见,例如,Knappik等人,J Mol Biol.296:57-86,2000;Krebs等人,J Immunol Methods.254:67-84,2001;Shi等人,J Mol Biol.397:385-96,2010)。

[0115] 本文提供了一种分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,其包含具有选自SEQ ID NO:71、45、51、57、63、69、39、41、43、47、49、53、55、59、61、65或67的多肽序列的重链可变区,或具有选自SEQ ID NO:72、46、52、58、64、70、40、42、44、48、50、54、56、62、66或68的多肽序列的轻链可变区,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段特异性结合成对螺旋细丝(PHF)-

tau,优选地人PHF-tau。

[0116] 根据一个具体方面,本发明涉及分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,其包含:

[0117] a.具有SEQ ID NO:71的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO:72的多肽序列的轻链可变区;

[0118] b.具有SEQ ID NO:45的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO:46的多肽序列的轻链可变区;

[0119] c.具有SEQ ID NO:51的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO:52的多肽序列的轻链可变区;

[0120] d.具有SEQ ID NO:57的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO:58的多肽序列的轻链可变区;

[0121] e.具有SEQ ID NO:63的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO:64的多肽序列的轻链可变区;

[0122] f.具有SEQ ID NO:69的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO:70的多肽序列的轻链可变区;

[0123] g.具有SEQ ID NO:39的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO:40的多肽序列的轻链可变区;

[0124] h.具有SEQ ID NO:41的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO:42的多肽序列的轻链可变区;

[0125] i.具有SEQ ID NO:43的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO:44的多肽序列的轻链可变区;

[0126] j.具有SEQ ID NO:47的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO:48的多肽序列的轻链可变区;

[0127] k.具有SEQ ID NO:49的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO:50的多肽序列的轻链可变区;

[0128] l.具有SEQ ID NO:53的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO:54的多肽序列的轻链可变区;

[0129] m.具有SEQ ID NO:55的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO:56的多肽序列的轻链可变区;

[0130] n.具有SEQ ID NO:59的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO:60的多肽序列的轻链可变区;

[0131] o.具有SEQ ID NO:61的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO:62的多肽序列的轻链可变区;

[0132] p.具有SEQ ID NO:65的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO:66的多肽序列的轻链可变区;或者

[0133] q.具有SEQ ID NO:67的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO:68的多肽序列的轻链可变区。

[0134] 根据另一个具体方面,本发明涉及分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,其包含:

[0135] a.具有SEQ ID NO:37的多肽序列的重链,和具有SEQ ID NO:38的多肽序列的轻链;

[0136] b.具有SEQ ID NO:11的多肽序列的重链,和具有SEQ ID NO:12的多肽序列的轻链;

[0137] c.具有SEQ ID NO:17的多肽序列的重链,和具有SEQ ID NO:18的多肽序列的轻链;

[0138] d.具有SEQ ID NO:23的多肽序列的重链,和具有SEQ ID NO:24的多肽序列的轻链;

[0139] e.具有SEQ ID NO:29的多肽序列的重链,和具有SEQ ID NO:30的多肽序列的轻链;

[0140] f.具有SEQ ID NO:35的多肽序列的重链,和具有SEQ ID NO:36的多肽序列的轻链;

[0141] g.具有SEQ ID NO:5的多肽序列的重链,和具有SEQ ID NO:6的多肽序列的轻链;

[0142] h.具有SEQ ID NO:7的多肽序列的重链,和具有SEQ ID NO:8的多肽序列的轻链;

[0143] i.具有SEQ ID NO:9的多肽序列的重链,和具有SEQ ID NO:10的多肽序列的轻链;

[0144] j.具有SEQ ID NO:13的多肽序列的重链,和具有SEQ ID NO:14的多肽序列的轻链;

[0145] k.具有SEQ ID NO:15的多肽序列的重链,和具有SEQ ID NO:16的多肽序列的轻链;

[0146] l.具有SEQ ID NO:19的多肽序列的重链,和具有SEQ ID NO:20的多肽序列的轻链;

[0147] m.具有SEQ ID NO:21的多肽序列的重链,和具有SEQ ID NO:22的多肽序列的轻链;

[0148] n.具有SEQ ID NO:25的多肽序列的重链,和具有SEQ ID NO:26的多肽序列的轻链;

[0149] o.具有SEQ ID NO:27的多肽序列的重链,和具有SEQ ID NO:28的多肽序列的轻链;

[0150] p.具有SEQ ID NO:31的多肽序列的重链,和具有SEQ ID NO:32的多肽序列的轻链;或者

[0151] q.具有SEQ ID NO:33的多肽序列的重链,和具有SEQ ID NO:34的多肽序列的轻链。

[0152] 根据另一个具体方面,本发明涉及分离的人源化抗体或其抗原结合片段,其中该抗体或抗原结合片段以5×10^{-9}M或更低的解离常数(K_D),优选地1×10^{-9}M或更低,或者1×10^{-10}M或更低的K_D与人PHF-tau结合,其中K_D通过表面等离振子共振分析,诸如通过使用Biacore或ProteOn系统测量。

[0153] 结合PHF-tau的人源化抗体及其抗原结合片段的功能活性可通过本领域已知及如本文所述的方法进行表征。用于表征结合PHF-tau的抗体及其抗原结合片段的方法包括但不限于亲和力和特异性测定,包括Biacore、ELISA和FACS分析;免疫组织化学分析;体外细胞测定和体内注射测定,以确定抗体抑制tau播种的功效;细胞毒性测定,以检测抗体的抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)和补体依赖性细胞毒性(CDC)活性的存在;等。根据具体实施方案,用于表征结合PHF-tau的抗体及其抗原结合片段的方法包括以下实施例所述

的那些。结合PHF-tau而非对照tau的人源化抗体的示例性小鼠亲本抗体为抗体PT3，其具有SEQ ID NO:1的重链可变区和SEQ ID NO:2的轻链可变区(参见例如美国专利9,371,376，其全文以引用方式并入)。

[0154] 可以采用若干公知的方法来确定本发明的抗体的结合表位。例如，当两种个体组分的结构已知时，可以进行硅片蛋白-蛋白对接以鉴定相容的相互作用位点。可以用抗原和抗体复合物进行氢-氘(H/D)交换，以对抗原上被抗体结合的区进行定位。抗原的区段诱变和点诱变可以用来定位对抗体结合重要的氨基酸。使用抗体-抗原复合物的共晶体结构来鉴定对表位和互补位有贡献的残基。根据具体实施方案，用于确定本发明的抗体的结合表位的方法包括以下实施例所述的那些。

[0155] 本发明的抗体可为双特异性或多特异性的。示例性双特异性抗体可结合在PHF-tau上的两个不同表位，或可结合PHF-tau和β淀粉样蛋白(Aβ)。另一种示例性双特异性抗体可结合PHF-tau和内源血脑屏障胞转作用受体，诸如胰岛素受体、转移受体、胰岛素样生长因子-1受体和脂蛋白受体。示例性抗体具有IgG1类型。

[0156] 本发明的抗体的免疫效应子特性可通过本领域的技术人员已知的技术通过Fc修饰得到增强或沉默。例如，Fc效应子功能诸如C1q结合、补体依赖性细胞毒性(CDC)、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;BCR)的下调等，可通过修饰促成这些活性的Fc中的残基来提供和/或控制。药代动力学特性还可通过使Fc结构域中延长抗体半衰期的残基突变得到增强(Strohl,Curr Opin Biotechnol.20:685-91,2009)。

[0157] 另外，本发明的抗体可通过诸如糖基化、异构化、去糖基化或非天然存在的共价修饰(诸如添加聚乙二醇部分和脂质化)的过程进行翻译后修饰。此类修饰可在体内或体外发生。例如，本发明的抗体可以与聚乙二醇缀合(聚乙二醇化)以改善其药代动力学曲线。缀合可通过本领域的技术人员已知的技术来进行。已经证实治疗性抗体与PEG的共轭增强药效学而不干扰功能(Knight等人,Platelets.15:409-18,2004;Leong等人,Cytokine.16:106-19,2001;Yang等人,Protein Eng.16:761-70,2003)。

[0158] 在另一个总的方面，本发明涉及编码本发明的单克隆抗体或其抗原结合片段的分离的多核苷酸。本领域的技术人员将理解，可以改变(例如置换、缺失、插入等)蛋白质的编码序列而不改变蛋白质的氨基酸序列。因此，本领域的技术人员将理解，可变更编码本发明的人源化抗体或其抗原结合片段的核酸序列而不改变蛋白质的氨基酸序列。示例性分离的多核苷酸是编码包含实施例中所述的免疫球蛋白重链和轻链(例如SEQ ID NO:5-38)的多肽的多核苷酸，和编码包含重链可变区(VH)和轻链可变区(VL)(例如SEQ ID NO:39-72)的多肽的多核苷酸。鉴于在给定表达系统中的遗传密码简并性或密码子优先性而编码本发明的抗体的其他多核苷酸也在本发明的范围之内。本发明的分离的核酸可使用众所周知的重组技术或合成技术进行制备。使用本领域已知的方法，容易分离且测序编码单克隆抗体的DNA。在杂交瘤生成的情况下，此类细胞可用作此类DNA的来源。作为另外一种选择，可使用其中编码序列和翻译产物相关的展示技术，诸如噬菌体或核糖体展示文库。

[0159] 在另一个总的方面，本发明涉及包含编码本发明的单克隆抗体或其抗原结合片段的分离的多核苷酸的载体。根据本公开，可使用本领域的技术人员已知的任何载体，诸如质粒、粘端质粒、噬菌体载体或病毒载体。在一些实施方案中，载体是重组表达载体，诸如质

粒。载体可包括建立表达载体的常规功能的任何元件，例如启动子、核糖体结合元件、终止子、增强子、选择标记和复制起点。启动子可为组成型、诱导型或阻抑型启动子。能够向细胞递送核酸的多种表达载体在本领域中是已知的，并且在本文可用于在细胞中产生抗体或其抗原结合片段。常规克隆技术或人工基因合成可用于根据本发明的实施方案生成重组表达载体。

[0160] 在另一个总的方面，本发明涉及包含编码本发明的单克隆抗体或其抗原结合片段的分离的多核苷酸的宿主细胞。鉴于本公开，本领域的技术人员已知的任何宿主细胞可用于重组表达本发明的抗体或其抗原结合片段。此类宿主细胞可为真核细胞、细菌细胞、植物细胞或古菌细胞。示例性真核细胞可为哺乳动物、昆虫、禽类或其他动物来源。哺乳动物真核细胞包括永生细胞系，诸如杂交瘤或骨髓瘤细胞系，诸如SP2/0(美国典型培养物保藏中心(ATCC)，Manassas,Va.,CRL-1581)、NS0(欧洲细胞培养物保藏中心(ECACC)，Salisbury,Wiltshire,UK,ECACC号85110503)、FO(ATCCCRL-1646)和Ag653(ATCC CRL-1580)鼠科动物细胞系。一种示例性人骨髓瘤细胞系是U266(ATTC CRL-TIB-196)。其他可用的细胞系包括源自中国仓鼠卵巢(CHO)细胞的细胞系，诸如CHO-K1 SV(Lonza Biologics)、CHO-K1(ATCC CRL-61,Invitrogen)或DG44。

[0161] 在另一个总的方面，本发明涉及产生本发明的单克隆抗体或其抗原结合片段的方法，包括在产生本发明的单克隆抗体或其抗原结合片段的条件下培养包含编码单克隆抗体或其抗原结合片段的多核苷酸的细胞，以及从细胞或细胞培养物(例如，来自上清液)回收抗体或其抗原结合片段。表达的抗体或其抗原结合片段可从细胞收获得到并且根据本领域已知的常规技术进行纯化。

[0162] 药物组合物及治疗方法

[0163] 本发明的抗PHF-tau抗体或本发明的其片段可用于治疗、减轻或预防患有神经退化性疾病的患者的症状，该神经退化性疾病涉及脑之内tau的病理性聚集，或诸如患有AD的患者的tau蛋白病。

[0164] 因此，在另一个总的方面，本发明涉及药物组合物，该药物组合物包含本发明的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段和药学上可接受的载体。

[0165] 在另一个总的方面，本发明涉及治疗或减轻有需要的受治疗者中的疾病、障碍或病症诸如tau蛋白病的症状的方法，该方法包括向受治疗者施用本发明的药物组合物。

[0166] 在另一个总的方面，本发明涉及减少有需要的受治疗者中的病理性tau聚集或tau蛋白病蔓延的方法，该方法包括向受治疗者施用本发明的药物组合物。

[0167] 根据本发明的实施方案，药物组合物包含治疗有效量的单克隆抗PHF-tau抗体或其抗原结合片段。如本文所用，提及到人源化抗PHF-tau抗体或其抗原结合片段，治疗有效的量意指单克隆抗PHF-tau抗体或其抗原结合片段的量导致治疗疾病、障碍或病症；预防或减缓疾病、障碍或病症的发展；或者减轻或完全缓解与免疫疾病、障碍或病症相关联的症状。

[0168] 根据特定实施方案，治疗有效量是指足以实现以下作用中的一者、两者、三者、四者、或更多者的治疗量：(i)减小或改善所治疗疾病、障碍或病症或与之相关联的症状的严重性；(ii)减少所治疗疾病、障碍或病症或与之相关联的症状的持续时间；(iii)预防所治疗疾病、障碍或病症或与之相关联的症状发展；(iv)引起所治疗疾病、障碍或病症或与之相

关联的症状消退;(v)预防所治疗疾病、障碍或病症或与之相关联的症状发展或发作;(vi)预防所治疗疾病、障碍或病症或与之相关联的症状复发;(vii)减少患有所治疗疾病、障碍或病症或与之相关联的症状的受治疗者的住院治疗;(viii)减少患有所治疗疾病、障碍或病症或与之相关联的症状的受治疗者的住院时间;(ix)提高患有所治疗疾病、障碍或病症或与之相关联的症状的受治疗者的存活;(xi)抑制或减少受治疗者中所治疗疾病、障碍或病症或与之相关联的症状;和/或(xii)增强或改善另一种疗法的预防或治疗效果。

[0169] 根据具体实施方案,所治疗的疾病、障碍或病症是tau蛋白病。根据更具体实施方案,所治疗的疾病、障碍或病症包括但不限于家族性阿尔茨海默病、散发性阿尔茨海默病、与17号染色体相关的额颞痴呆及帕金森综合征(FTDP-17)、进行性核上性麻痹、皮质基底节变性、皮克氏病、进行性皮质下胶质增生、仅缠结痴呆、弥漫性神经原纤维缠结伴钙化、嗜银颗粒性痴呆、肌萎缩侧索硬化帕金森综合征-痴呆复合征、唐氏综合症、格-施-沙氏病、哈勒沃登-施帕茨病、包涵体肌炎、克-雅病、多系统萎缩、尼曼-皮克病C型、朊病毒蛋白脑淀粉样血管病、亚急性硬化性全脑炎、强直性肌营养不良、具有神经原纤维缠结的非关岛运动神经元病、脑炎后帕金森综合征、慢性创伤性脑病、或拳击员痴呆症(拳击疾病)。

[0170] tau蛋白病相关的行为表型包括但不限于认知损害、早期人格改变和失控、冷漠、意志缺乏、缄默症、失用症、持续言语、刻板的动作/行为、性欲亢进、混乱、无法计划或组织顺序任务、自私/无情、反社会特性、缺乏换位思考、踌躇、无语法的讲话伴频繁语义错误但相对保存完好的理解、受损的理解和选词障碍、缓慢渐进的步态不稳、反步症、不动、经常跌倒、非左旋多巴响应的轴向僵化、核上性凝视麻痹、方波抽搐、缓慢垂直扫视、假性延髓麻痹、肢体失用症、肌张力障碍、皮质感觉丧失和震颤。

[0171] 顺应治疗的患者包括但不限于处于AD或其他tau蛋白病危险中的无症状个体,以及目前示出症状的患者。顺应治疗的患者包括具有已知AD遗传危险诸如AD家族史或基因组中存在遗传危险因素的个体。示例性危险因素是淀粉样前体蛋白(APP)中的突变,尤其是在第717位以及第670和671位处的突变(分别为哈迪和瑞典型突变)。其他危险因素是在早老蛋白基因、PS1和PS2以及ApoE4中的突变、高胆固醇血症或动脉粥样硬化的家族史。目前患有AD的个体可通过上述危险因素的存在的特征性痴呆进行识别。此外,多个诊断测试可用于鉴定患有AD的个体。这些包括测量脑脊液tau和Aβ42水平。升高的tau和减小的Aβ42水平预示AD存在。患有AD的个体也可通过AD和相关障碍协会(Related Disorders Association)标准来诊断。

[0172] 本发明的抗PHF-tau抗体适合作为用于治疗或预防神经退化性疾病的治疗剂和预防剂两者,该神经退化性疾病涉及tau的病理性聚集,诸如AD或其他tau蛋白病。在无症状患者中,治疗可在任何年龄(例如在约10、15、20、25、30岁)时开始。然而,通常,直到患者达到约40、50、60或70岁时才需要开始治疗。治疗通常需要经过一段时间的多个剂量。治疗可通过随着时间推移测定针对治疗剂的抗体、或活化T细胞或B细胞响应进行监控。如果响应下降,则可指示加强剂量。

[0173] 在预防应用中,将药物组合物或药剂施用于对AD敏感或另外处于AD危险中的患者,其量足以消除或减少危险,减轻严重性,或延迟疾病的发作,包括疾病的生物化学、组织学和/或行为症状,其并发症和在疾病发展过程中存在的中间病理学表型。在治疗应用中,将组合物或药剂施用于怀疑患有或已患有此类疾病的患者,其量足以减少、阻止或延迟疾

病的症状中的任一种(生物化学、组织学和/或行为)。治疗剂的施用可减少或消除患者中的轻度认知损害,该患者仍未发展特征性阿尔茨海默病的病理学。

[0174] 治疗有效量或剂量可根据各种因素,诸如欲被治疗的疾病、障碍或病症、施用方式、目标部位、受治疗者的生理状态(包括例如年龄、体重、健康)而变化,不论受治疗者是人或动物、施用的其他药物,以及是否为预防性或治疗性治疗。最佳地滴定治疗剂量以优化安全性和功效。

[0175] 本发明的抗体可被制备为药物组合物,该药物组合物含有治疗有效量的抗体作为药学上可接受的载体中的活性成分。载体可为液体,诸如水和油,包括那些来源于石油、动物、植物的油或合成的油,诸如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。例如,可使用0.4%盐水和0.3%甘氨酸。这些溶液是无菌的,并且通常不含颗粒物。它们可通过常规的已知的灭菌技术(例如过滤)进行灭菌。组合物可根据需要含有药学上可接受的辅助物质,以接近生理条件,诸如pH调节剂和缓冲剂、稳定剂、增稠剂、润滑剂和着色剂等。在此类药物制剂中本发明的抗体的浓度可广泛改变,即从按重量计小于约0.5%,通常为或至少约1%到多达15%或20%,并且将根据所选择的具体施用方式,主要基于所需剂量、流体体积、粘度等进行选择。

[0176] 本发明的抗体的治疗用途的施用模式可以是将该试剂递送至宿主的任何合适途径。例如,本文所述的组合物可被配制成适用于肠胃外施用,例如真皮内、肌内、腹膜内、静脉内、皮下、鼻内或颅内施用,或它们可施用到脑或脊柱的脑脊髓液中。

[0177] 治疗可在单剂量时间表或作为多剂量时间表给予,在该多剂量时间表中,初步治疗过程可使用1-10个分离的剂量,随后为维持和/或增强响应所需的在后续时间间隔给予的其他剂量,例如对于第二剂量在1-4个月时,并且如果需要,在几个月之后的一个或多个后续剂量。合适的疗程的示例包括:(i)0、1个月和6个月,(ii)0、7天和1个月,(iii)0和1个月,(iv)0和6个月,或其他足以引起预期会减轻疾病症状或减轻疾病严重程度的期望响应的计划表。

[0178] 可将本发明的抗体低压冻干用于储存,并在使用之前在合适的载体中复原。该技术已示出对抗体及其他蛋白质制剂有效,并且可采用本领域已知的冻干和重构技术。

[0179] 根据具体实施方案,治疗tau蛋白病中所用的组合物能够与有效治疗相关神经退化性疾病的其他试剂联合使用。在AD的情况下,本发明的抗体可与减少或预防β淀粉样蛋白(Aβ)沉积的试剂联合施用。PHF-tau和Aβ病理学协同作用是可能的。因此,同时靶向PHF-tau和Aβ以及Aβ相关病理学两者的清除的联合治疗可能比个别靶向各自更有效。在帕金森氏病和有关神经退化性疾病的情况下,清除聚集形式的α-突触核蛋白的免疫调节也是新出现的治疗。同时靶向tau和α-突触核蛋白两者的清除的联合治疗可能比个别靶向任一蛋白质更有效。

[0180] 在另一个总的方面,本发明涉及产生包含本发明的单克隆抗体或其抗原结合片段的药物组合物的方法,包括将单克隆抗体或其抗原结合片段与药学上可接受的载体组合,以获得药物组合物。

[0181] 诊断方法和试剂盒

[0182] 本发明的单克隆抗PHF-tau抗体可用于诊断受治疗者中的AD或其他tau蛋白病的方法中。

[0183] 因此,在另一个总的方面,本发明涉及检测受治疗者中PHF-tau存在的方法以及诊断受治疗者中tau蛋白病的方法,其通过使用本发明的单克隆抗体或其抗原结合片段来检测受治疗者中PHF-tau的存在。

[0184] 通过使生物样品与诊断抗体试剂接触,并且检测诊断抗体试剂与来自受治疗者的样品中的磷酸化tau的结合,可在来自受治疗者的生物样品(例如血液、血清、血浆、间质液或脑脊髓液样品)中检测磷酸化tau。用于进行检测的测定包括众所周知的方法,诸如ELISA、免疫组织化学、蛋白质印迹或体内成像。

[0185] 诊断抗体或类似试剂可通过静脉内注射到患者体内,或通过任何合适途径直接注射到脑中进行施用,所述任何合适途径将该试剂递送至宿主。抗体的剂量应在与治疗方法相同的范围之内。通常,将抗体标记,尽管在一些方法中,对磷酸化tau具有亲和力的一抗是未标记的,并且第二标记抗体用于结合至一抗。标记的选择取决于检测方法。例如,荧光标记适用于光学检测。顺磁性标记的使用适用于无需手术干预的断层摄影检测。放射性标记也可使用PET或SPECT进行检测。

[0186] 诊断通过比较来自受治疗者的样品或受治疗者中的标记PHF-tau、tau聚集体和/或神经原纤维缠结的数目、大小和/或强度与对应基线值来执行。基线值可代表健康个体群体中的平均水平。基线值还可代表在相同受治疗者中确定的先前水平。

[0187] 通过在治疗之前、在治疗过程中或在治疗之后检测受治疗者中磷酸化tau的存在,上文描述的诊断方法也可用于监控受治疗者对治疗的响应。相对于基线值的降低发出针对治疗的正响应的信号。随着病理性tau从脑中清除,值还可在生物流体中瞬时增加。

[0188] 本发明还涉及用于执行上述诊断和监控方法的试剂盒。通常,此类试剂盒含有诊断试剂诸如本发明的抗体和任选的可检测标记。诊断抗体自身可含有可检测标记(例如荧光分子、生物素等),其可直接检测或可经由次级反应(例如与链霉抗生物素蛋白反应)检测。作为另外一种选择,可使用含有可检测标记的第二试剂,其中该第二试剂对一抗具有结合特异性。在适用于测量生物样品中的PHF-tau的诊断试剂盒中,该试剂盒的抗体可与固相诸如与微量滴定皿的孔预结合提供。

[0189] 本专利申请中所有引用的参考文献的内容(包括参考文献、公布的专利、公布的专利申请以及共同未决的专利申请)在此明确地以引用方式并入。

[0190] 实施方案

[0191] 本发明还提供了以下非限制性实施方案。

[0192] 实施方案1是一种分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,该分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含具有选自SEQ ID NO:71、45、51、57、63、69、39、41、43、47、49、53、55、59、61、65或67的多肽序列的重链可变区,或具有选自SEQ ID NO:72、46、52、58、64、70、40、42、44、48、50、54、56、62、66或68的多肽序列的轻链可变区,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段特异性结合成对螺旋细丝(PHF)-tau,优选地人PHF-tau。

[0193] 实施方案2是根据实施方案1所述的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,其中该单克隆抗体或其抗原结合片段包含:

[0194] a.具有SEQ ID NO:71的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO:72的多肽序列的轻链可变区;

[0195] b.具有SEQ ID NO:45的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO:46的多肽序列

的轻链可变区；

[0196] c.具有SEQ ID NO:51的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO:52的多肽序列的轻链可变区；

[0197] d.具有SEQ ID NO:57的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO:58的多肽序列的轻链可变区；

[0198] e.具有SEQ ID NO:63的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO:64的多肽序列的轻链可变区；

[0199] f.具有SEQ ID NO:69的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO:70的多肽序列的轻链可变区；

[0200] g.具有SEQ ID NO:39的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO:40的多肽序列的轻链可变区；

[0201] h.具有SEQ ID NO:41的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO:42的多肽序列的轻链可变区；

[0202] i.具有SEQ ID NO:43的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO:44的多肽序列的轻链可变区；

[0203] j.具有SEQ ID NO:47的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO:48的多肽序列的轻链可变区；

[0204] k.具有SEQ ID NO:49的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO:50的多肽序列的轻链可变区；

[0205] l.具有SEQ ID NO:53的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO:54的多肽序列的轻链可变区；

[0206] m.具有SEQ ID NO:55的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO:56的多肽序列的轻链可变区；

[0207] n.具有SEQ ID NO:59的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO:60的多肽序列的轻链可变区；

[0208] o.具有SEQ ID NO:61的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO:62的多肽序列的轻链可变区；

[0209] p.具有SEQ ID NO:65的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO:66的多肽序列的轻链可变区;或者

[0210] q.具有SEQ ID NO:67的多肽序列的重链可变区,和具有SEQ ID NO:68的多肽序列的轻链可变区。

[0211] 实施方案3是根据实施方案1或2所述的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,其中该单克隆抗体或其抗原结合片段包含：

[0212] a.具有SEQ ID NO:37的多肽序列的重链,和具有SEQ ID NO:38的多肽序列的轻链；

[0213] b.具有SEQ ID NO:11的多肽序列的重链,和具有SEQ ID NO:12的多肽序列的轻链；

[0214] c.具有SEQ ID NO:17的多肽序列的重链,和具有SEQ ID NO:18的多肽序列的轻链；

[0215] d.具有SEQ ID NO:23的多肽序列的重链,和具有SEQ ID NO:24的多肽序列的轻链;

[0216] e.具有SEQ ID NO:29的多肽序列的重链,和具有SEQ ID NO:30的多肽序列的轻链;

[0217] f.具有SEQ ID NO:35的多肽序列的重链,和具有SEQ ID NO:36的多肽序列的轻链;

[0218] g.具有SEQ ID NO:5的多肽序列的重链,和具有SEQ ID NO:6的多肽序列的轻链;

[0219] h.具有SEQ ID NO:7的多肽序列的重链,和具有SEQ ID NO:8的多肽序列的轻链;

[0220] i.具有SEQ ID NO:9的多肽序列的重链,和具有SEQ ID NO:10的多肽序列的轻链;

[0221] j.具有SEQ ID NO:13的多肽序列的重链,和具有SEQ ID NO:14的多肽序列的轻链;

[0222] k.具有SEQ ID NO:15的多肽序列的重链,和具有SEQ ID NO:16的多肽序列的轻链;

[0223] l.具有SEQ ID NO:19的多肽序列的重链,和具有SEQ ID NO:20的多肽序列的轻链;

[0224] m.具有SEQ ID NO:21的多肽序列的重链,和具有SEQ ID NO:22的多肽序列的轻链;

[0225] n.具有SEQ ID NO:25的多肽序列的重链,和具有SEQ ID NO:26的多肽序列的轻链;

[0226] o.具有SEQ ID NO:27的多肽序列的重链,和具有SEQ ID NO:28的多肽序列的轻链;

[0227] p.具有SEQ ID NO:31的多肽序列的重链,和具有SEQ ID NO:32的多肽序列的轻链;或者

[0228] q.具有SEQ ID NO:33的多肽序列的重链,和具有SEQ ID NO:34的多肽序列的轻链。

[0229] 实施方案4是一种分离的核酸,该分离的核酸编码根据实施方案1至3中任一项所述的单克隆抗体或其抗原结合片段。

[0230] 实施方案5是一种载体,该载体包含根据实施方案4所述的分离的核酸。

[0231] 实施方案6是一种宿主细胞,该宿主细胞包含根据实施方案5所述的核酸。

[0232] 实施方案7是一种药物组合物,该药物组合物包含根据实施方案1至3中任一项所述的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段以及药学上可接受的载体。

[0233] 实施方案8是一种减少有需要的受治疗者中的病理性tau聚集或tau蛋白病蔓延的方法,该方法包括向受治疗者施用根据实施方案7所述的药物组合物。

[0234] 实施方案9是一种治疗有需要的受治疗者中的tau蛋白病的方法,该方法包括向受治疗者施用根据实施方案7所述的药物组合物。

[0235] 实施方案10是根据实施方案9所述的方法,该方法还包括向受治疗者施用用于治疗有需要的受治疗者中的tau蛋白病的附加试剂。

[0236] 实施方案11是一种治疗有需要的受治疗者中的tau蛋白病的方法,该方法包括向受治疗者施用根据实施方案7所述的药物组合物,其中tau蛋白病选自家族性阿尔茨海默

病、散发性阿尔茨海默病、与17号染色体相关的额颞痴呆及帕金森综合征(FTDP-17)、进行性核上性麻痹、皮质基底节变性、皮克氏病、进行性皮质下胶质增生、仅缠结痴呆、弥漫性神经原纤维缠结伴钙化、嗜银颗粒性痴呆、肌萎缩侧索硬化帕金森综合征-痴呆复合征、唐氏综合症、格-施-沙氏病、哈勒沃登-施帕茨病、包涵体肌炎、克-雅病、多系统萎缩、尼曼-皮克病C型、朊病毒蛋白脑淀粉样血管病、亚急性硬化性全脑炎、强直性肌营养不良、具有神经原纤维缠结的非关岛运动神经元病、脑炎后帕金森综合征、慢性创伤性脑病、以及拳击员痴呆症(拳击疾病)。

[0237] 实施方案12是根据实施方案11所述的方法,该方法还包括向受治疗者施用用于治疗有需要的受治疗者中的tau蛋白病的附加试剂。

[0238] 实施方案13是一种产生根据实施方案1至3中任一项所述的单克隆抗体或其抗原结合片段的方法,包括在产生单克隆抗体或其抗原结合片段的条件下培养包含编码单克隆抗体或其抗原结合片段的核酸的细胞,以及从该细胞或细胞培养物回收单克隆抗体或其抗原结合片段。

[0239] 实施方案14是一种产生包含根据实施方案1至3中任一项所述的单克隆抗体或其抗原结合片段的药物组合物的方法,该方法包括将单克隆抗体或其抗原结合片段与药学上可接受的载体组合以获得药物组合物。

[0240] 实施方案15是根据实施方案1至3中任一项所述的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,其用于治疗有需要的受治疗者中的tau蛋白病。

[0241] 实施方案16是根据实施方案1至3中任一项所述的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段或根据实施方案7所述的药物组合物,其用于治疗有需要的受治疗者中的tau蛋白病,诸如家族性阿尔茨海默病、散发性阿尔茨海默病、与17号染色体相关的额颞痴呆及帕金森综合征(FTDP-17)、进行性核上性麻痹、皮质基底节变性、皮克氏病、进行性皮质下胶质增生、仅缠结痴呆、弥漫性神经原纤维缠结伴钙化、嗜银颗粒性痴呆、肌萎缩侧索硬化帕金森综合征-痴呆复合征、唐氏综合症、格-施-沙氏病、哈勒沃登-施帕茨病、包涵体肌炎、克-雅病、多系统萎缩、尼曼-皮克病C型、朊病毒蛋白脑淀粉样血管病、亚急性硬化性全脑炎、强直性肌营养不良、具有神经原纤维缠结的非关岛运动神经元病、脑炎后帕金森综合征、慢性创伤性脑病、或拳击员痴呆症(拳击疾病)。

[0242] 实施方案17是根据实施方案1至3中任一项所述的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段用于制备治疗有需要的受治疗者中的tau蛋白病的药物的用途。

[0243] 实施方案18是根据实施方案1至3中任一项所述的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段用于制备用于治疗有需要的受治疗者中的tau蛋白病的药物的用途,该tau蛋白病诸如家族性阿尔茨海默病、散发性阿尔茨海默病、与17号染色体相关的额颞痴呆及帕金森综合征(FTDP-17)、进行性核上性麻痹、皮质基底节变性、皮克氏病、进行性皮质下胶质增生、仅缠结痴呆、弥漫性神经原纤维缠结伴钙化、嗜银颗粒性痴呆、肌萎缩侧索硬化帕金森综合征-痴呆复合征、唐氏综合症、格-施-沙氏病、哈勒沃登-施帕茨病、包涵体肌炎、克-雅病、多系统萎缩、尼曼-皮克病C型、朊病毒蛋白脑淀粉样血管病、亚急性硬化性全脑炎、强直性肌营养不良、具有神经原纤维缠结的非关岛运动神经元病、脑炎后帕金森综合征、慢性创伤性脑病、或拳击员痴呆症(拳击疾病)。

[0244] 实施方案19是一种在来自受治疗者的生物样品中检测PHF-tau的存在的方法,该

方法包括使生物样品与根据实施方案1至3中任一项所述的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段接触，以及检测单克隆抗体或其抗原结合片段与来自受治疗者的样品中PHF-tau的结合。

[0245] 实施方案20是根据实施方案19所述的方法，其中该生物样品是血液、血清、血浆、间质液、或脑脊髓液样品。

[0246] 实施方案21是一种通过检测来自受治疗者的生物样品中PHF-tau的存在来诊断受治疗者中tau蛋白病的方法，该方法包括使生物样品与根据实施方案1至3中任一项所述的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段接触，以及检测抗体或抗原结合片段与来自受治疗者的样品中PHF-tau的结合。

[0247] 实施例

[0248] 本发明的以下实施例旨在进一步说明本发明的性质。应当理解，以下实施例不限制本发明，并且本发明的范围由所附权利要求书确定。

[0249] 实施例1-人源化过程和结合特性评估的概述

[0250] 抗Tau抗体PT3的人源化

[0251] 亲本抗体PT3是人源化的(参见例如，WO2013/3096380；美国专利10,000,559B2)。为了找到人源化重链和轻链的最佳组合，选择最对准的人种系重链和人种系轻链框架用于抗体人源化。通过将亲本J区段序列与人J区段序列进行比较来选择VL的人J区段以最大化序列同一性。VH的人J区段包括G105V突变。

[0252] 由SPR对大肠杆菌产生的Fab进行人源化变体的选择。

[0253] 方法：使用MASS-2仪器，对由大肠杆菌产生的人源化Fab上清液进行基于SPR的解离率分析实验。简而言之，使用EDC/NHS混合物激活高容量胺(HCA)传感器芯片，并且使用胺偶联化学将表面用中性亲和素(>4000RU)涂覆，并且使用乙醇胺使表面失活。在此之后，通过不同水平(40-100RU)的中性亲和素捕获生物素化的磷酸tau肽(NPT-6)。为了测量Fab与所捕获的磷酸tau肽的结合，将粗Fab上清液以纯溶液注射在肽表面上，并且监测缔合/解离曲线。解离后，用磷酸使表面再生，用于下一轮Fab相互作用。使用解离率分析方法分析Fab与磷酸肽结合的传感图，以基于解离率值确定等级顺序。与亲本小鼠抗体相比，若干Fab上清液保留了类似或更好的解离率，并且选择这些Fab上清液用于IgG转化。Fab组的结合传感图在图2A-2AI中示出，并且解离率在表1中提供。

[0254] 表1：大肠杆菌Fab上清液与NPT-6肽结合的MASS-2 SPR解离率结果

[0255]

Fab上清液	Kd[1/s]**
PT3纯化的Fab(PT1B187.002)	2.73E-05
小鼠嵌合FAB	<2.85E-05
L1-P1-D3	<2.85E-05
L4-P1-A4	<2.85E-05
L3-P2-A11	<2.85E-05
L2-P2-A3	<2.85E-05
L2-P1-B3	<2.85E-05
L4-P1-B9	<2.85E-05
H1-P4-E8	<2.85E-05

H1-E10	3.11E-05
H2-P1-B8	3.37E-05
H1-P2-G11	3.41E-05
H2-B3	3.49E-05
H2-P1-F5	3.50E-05
H1-P4-E11	4.05E-05
H2-P3-C10	1.50E-04
H2-P2-A2	1.65E-04
移植FAB	1.76E-04
H1-P2-G6	1.83E-04
H2-P1-D6	1.89E-04
H2-P3-E1	2.08E-04
H1-P1-G8	2.36E-04
H2-P1-A8	2.40E-04
H2-P4-D7	2.60E-04
H2-P3-C4	2.82E-04
H1-D4	3.02E-04
H1-P3-A4	3.27E-04
H2-P2-F4	3.28E-04
H2-P4-A5	3.90E-04
H1-P3-B9	1.59E-03
H1-P3-C3	2.83E-03

[0256] 通过分子生物学创建回复突变库,并且通过ELISA测试文库克隆体与bt-肽的结合,其中将信号与完全鼠亲本分子相比。选择显示出结合大于80％鼠亲本的信号进行测序。分析序列。选择21条人适应性重链和5条人适应性轻链。进行进一步的筛选,包括所选克隆体的完全ELISA结合曲线和SPR解离率分析(图2A-2AI)。基于这些结果选择5条重链和3条轻链。重链和轻链的全矩阵也作为Fab在ELISA中测试并确认先前的结果和结论。将这些最终的5条重链和3条轻链组合以制备15种矩阵化克隆体(表2和3)并且表达为单克隆IgG1分子,并且作为纯化的mAb进一步测试抗原结合连同各种发育测定(Tm/Tagg、CIC、SEC、AC-SINS、亲和力和电脑模拟的EpiVax分数)。基于该数据,抗体PT1B844表现出与亲本小鼠抗体相当或改善的bt-肽结合和生物物理特性,并且被选择用于进一步开发。还创建IgG1 YTE版本PT1B916(表2和3)。

[0257] PT1B844和PT1B916均含有G105V的潜在不期望(非人)J区段点突变。为了解决这个潜在问题,创建mAb以将位置转换回人类的。新克隆体表达为IgG1和IgG1 YTE两者以用于进一步表征。

[0258] 表2:人源化单克隆抗体的重链(HC)和轻链(LC)序列

[0259]

mAb 组分	序列	SEQ ID NO:
PT3 HC	EVKLVESGGDLVKPGGSLKLSCAASGFTFSSYAMSWVRQNPE KRLEWVASISKGGNTYYPNSVKGRFTISRDNARNILYLQMSSL RSEDTALYYCARGWGDYGWFAYWGQVTLVTVSA	1
PT3 LC	DIKMTQSPSSMYASLGERVTITCKASQDINRYLNWFQQKPGKS PKTLIYRANRLLDGVPSRFSGSGSGQDYSLTISSLDYEDMGIYY CLQYDEFPLTFGDGTKLELK	2
移植 HC	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPG KGLEWVSSISKGGNTYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCARGWGDYGWFAYWGQVTLVTVSS	3
移植 LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINRYLNWFQQKPGKA PKSLIYRANRLLDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC LQYDEFPLTFGQGTKLEIK	4
PT1B841 HC	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPG KGLEWVSSISKGGNTYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCARGWGDYGWFAYWGQVTLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	5
PT1B841 LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINRYLNWFQQKPGKA PKSLIYRANRLLDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC LQYDEFPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	6

[0260]

mAb 组分	序列	SEQ ID NO:
PT1B842 HC	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPG KGLEWVASISKGGNTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCARGWGDYGWFAYWGQVTLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	7
PT1B842 LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINRYLNWFQQKPGKA PKSLIYRANRLLSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDMATYYC QQYDEFPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	8
PT1B843 HC	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPG KGLEWVASISKGGNTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCARGWGDYGWFAYWGQVTLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	9
PT1B843 LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINRYLNWFQQKPGKSP KTLIYRANRLLSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QYDEFPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	10
PT1B844 HC	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPG KGLEWVASISKGGNTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCARGWGDYGWFAYWGQVTLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	11

[0261]

mAb 组分	序列	SEQ ID NO:
PT1B844 LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINRYLNWFQQKPGKA PKTLIYRANRLLDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQYDEFPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	12
PT1B845 HC	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPG KRLEWVASISKGGNTYYPNSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCARGWGDYGWFAYWGQVTLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KK VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK	13
PT1B845 LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINRYLNWFQQKPGKA PKSLIYRANRLLSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDMATYYC QQYDEFPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	14
PT1B846 HC	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPG KRLEWVASISKGGNTYYPNSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCARGWGDYGWFAYWGQVTLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	15
PT1B846 LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINRYLNWFQQKPGKSP KTLIYRANRLLSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QYDEFPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	16

[0262]

mAb组分	序列	SEQ ID NO:
PT1B847 HC	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPG KRLEWVASISKGGNTYYPNSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCARGWGDYGWFAYWGQVTLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	17
PT1B847 LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINRYLNWFQQKPGKA PKTLIYRANRLLDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQYDEFPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	18
PT1B848 HC	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPG KRLEWVASISKGGNTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCARGWGDYGWFAYWGQVTLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	19
PT1B848 LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINRYLNWFQQKPGKA PKSLIYRANRLLSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDMATYYC QQYDEFPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	20
PT1B849 HC	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPG KRLEWVASISKGGNTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCARGWGDYGWFAYWGQVTLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	21

[0263]

mAb 组分	序列	SEQ ID NO:
PT1B849 LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINRYLNWFQQKPGKSP KTLIYRANRLLSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QYDEFPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	22
PT1B850 HC	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPG KRLEWVASISKGGNTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCARGWGDYGWFAYWGQVTLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	23
PT1B850 LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINRYLNWFQQKPGKA PKTLIYRANRLLDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQYDEFPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	24
PT1B851 HC	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPG KGLEWVASISKGGNTYYPNSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCARGWGDYGWFAYWGQVTLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	25
PT1B851 LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINRYLNWFQQKPGKA PKSLIYRANRLLSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDMATYYC QQYDEFPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	26

[0264]

mAb组分	序列	SEQ ID NO:
PT1B852 HC	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPG KGLEWVASISKGGNTYYPNSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCARGWGDYGWFAYWGQVTLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	27
PT1B852 LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINRYLNWFQQKPGKSP KTLIYRANRLLSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QYDEFPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	28
PT1B853 HC	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPG KGLEWVASISKGGNTYYPNSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCARGWGDYGWFA YWGQVTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK	29
PT1B853 LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINRYLNWFQQKPGKA PKTLIYRANRLLDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQYDEFPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	30
PT1B854 HC	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQNPG KGLEWVASISKGGNTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCARGWGDYGWFAYWGQVTLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	31

[0265]

mAb组分	序列	SEQ ID NO:
PT1B854 LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINRYLNWFQQKPGKA PKSLIYRANRLLSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDMATYYC QQYDEFPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	32
PT1B855 HC	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQNPG KGLEWVASISKGGNTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCARGWGDYGWFAYWGQVTLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	33
PT1B855 LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINRYLNWFQQKPGKSP KTLIYRANRLLSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QYDEFPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	34
PT1B856 HC	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQNPG KGLEWVASISKGGNTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCARGWGDYGWFAYWGQVTLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	35
PT1B856 LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINRYLNWFQQKPGKA PKTLIYRANRLLDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQYDEFPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	36

[0266]

mAb组分	序列	SEQ ID NO:
PT1B916 HC	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPG KGLEWVASISKGGNTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCARGWGDYGWFAYWGQVTLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	37
PT1B916 LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINRYLNWFQQKPGKA PKTLIYRANRLLDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQYDEFPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	38

[0267] 表3:人源化单克隆抗体的重链和轻链可变区(分别为VH和VL)

[0268]

mAb组分	序列	SEQ ID NO:
PT1B841 VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSSISKGGNTYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCARGWGDYGWFAYWGQVTLVTVSS	39
PT1B841 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINRYLNWFQQKPGKAP KSLIYRANRLLDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQ YDEFPLTFGQGTKLEIK	40
PT1B842 VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVASISKGGNTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCARGWGDYGWFAYWGQVTLVTVSS	41
PT1B842 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINRYLNWFQQKPGKAP KSLIYRANRLLSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDMATYYCQ QYDEFPLTFGQGTKLEIK	42
PT1B843 VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVASISKGGNTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCARGWGDYGWFAYWGQVTLVTVSS	43
PT1B843 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINRYLNWFQQKPGKSPK TLIYRANRLLSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQY DEFPLTFGQGTKLEIK	44
PT1B844 VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVASISKGGNTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCARGWGDYGWFAYWGQVTLVTVSS	45

[0269]

mAb 组分	序列	SEQ ID NO:
PT1B8 44 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINRYLNWFQQKPGKAP KTLIYRANRLLDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ YDEFPLTFGQGTKLEIK	46
PT1B8 45 VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK RLEWVASISKGGNTYYPNSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCARGWGDYGWFAYWGQVTLVTVSS	47
PT1B8 45 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINRYLNWFQQKPGKAP KSLIYRANRLLSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDMATYYCQ QYDEFPLTFGQGTKLEIK	48
PT1B8 46 VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK RLEWVASISKGGNTYYPNSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCARGWGDYGWFAYWGQVTLVTVSS	49
PT1B8 46 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINRYLNWFQQKPGKSPK TLIYRANRLLSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQY DEFPLTFGQGTKLEIK	50
PT1B8 47 VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK RLEWVASISKGGNTYYPNSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCARGWGDYGWFAYWGQVTLVTVSS	51
PT1B8 47 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINRYLNWFQQKPGKAP KTLIYRANRLLDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ YDEFPLTFGQGTKLEIK	52
PT1B8 48 VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK RLEWVASISKGGNTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCARGWGDYGWFAYWGQVTLVTVSS	53
PT1B8 48 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINRYLNWFQQKPGKAP KSLIYRANRLLSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDMATYYCQ QYDEFPLTFGQGTKLEIK	54
PT1B8 49 VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK RLEWVASISKGGNTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCARGWGDYGWFAYWGQVTLVTVSS	55
PT1B8 49 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINRYLNWFQQKPGKSPK TLIYRANRLLSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQY DEFPLTFGQGTKLEIK	56
PT1B8 50 VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK RLEWVASISKGGNTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCARGWGDYGWFAYWGQVTLVTVSS	57
PT1B8 50 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINRYLNWFQQKPGKAP KTLIYRANRLLDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ YDEFPLTFGQGTKLEIK	58
PT1B8 51 VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVASISKGGNTYYPNSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCARGWGDYGWFAYWGQVTLVTVSS	59
PT1B8 51 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINRYLNWFQQKPGKAP KSLIYRANRLLSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDMATYYCQ QYDEFPLTFGQGTKLEIK	60

[0270]

mAb 组分	序列	SEQ ID NO:
PT1B852 VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVASISKGGNTYYPNSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGWGDYGWFAYWGQVTLVTVSS	61
PT1B852 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINRYLNWFQQKPGKSPKTLIYRANRLLSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYDEFPLTFGQGTKLEIK	62
PT1B853 VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVASISKGGNTYYPNSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGWGDYGWFAYWGQVTLVTVSS	63
PT1B853 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINRYLNWFQQKPGKAPKTLIYRANRLLDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYDEFPLTFGQGTKLEIK	64
PT1B854 VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQNPGKGLEWVASISKGGNTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGWGDYGWFAYWGQVTLVTVSS	65
PT1B854 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINRYLNWFQQKPGKAPKSLIYRANRLLSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDMATYYCQQYDEFPLTFGQGTKLEIK	66
PT1B855 VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQNPGKGLEWVASISKGGNTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGWGDYGWFAYWGQVTLVTVSS	67
PT1B855 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINRYLNWFQQKPGKSPKTLIYRANRLLSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYDEFPLTFGQGTKLEIK	68
PT1B856 VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQNPGKGLEWVASISKGGNTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGWGDYGWFAYWGQVTLVTVSS	69
PT1B856 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINRYLNWFQQKPGKAPKTLIYRANRLLDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYDEFPLTFGQGTKLEIK	70
PT1B916 VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVASISKGGNTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGWGDYGWFAYWGQVTLVTVSS	71
PT1B916 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINRYLNWFQQKPGKAPKTLIYRANRLLDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYDEFPLTFGQGTKLEIK	72

[0271] CDR序列加下划线

[0272] ELISA

[0273] 通过ELISA分析对合成pT217+tau校准肽(PRQEFEVMEDHAGTYGLGDR(dPEG4)GKTKIATPRGAAPPGQKG(dPEG4)GSRSR(pT)PSLP(pT)PPTREPKKV-酰胺)(分别为SEQ ID NO:81-83;全长序列公开为SEQ ID NO:79)的结合。将磷酸化肽(10ng/mL)直接涂覆到板上,并且在用0.1%酪蛋白阻断之后,与不同浓度的表达为人IgG1的所指示抗体(PT3、PT1B296和人源化抗体PT1B844、PT1B847、PT1B850和PT1B856)一起培育。通过添加HRP0标记的山羊F(ab')2抗人IgG来进行免疫复合物的检测。洗涤后,根据制造商说明书使用一步TMB底物(ThermoScientific;Waltham,MA)进行检测。图3中的结合数据示出了与PT3相比,PT1B296抗体的最大信号急剧降低。对人源化抗体PT1B844、PT1B847、PT1B850和PT1B856未观察到这种情况,其显示出与PT3相比非常相似的结合。

[0274] 通过表面等离子体共振(SPR)/SPR对不同磷酸化肽进行结合评估

[0275] 测试所选的抗Tau抗体组与在不同位置处磷酸化的tau肽的结合。SPR实验在Biacore T200仪器上进行。简而言之，使用EDC/NHS溶液的1:1混合物来活化CM5传感器芯片表面。这之后进行抗人和抗小鼠Fc特异性IgG溶液的混合物(>9000RU)的共价固定和用乙醇胺对传感器芯片表面的去活化。通过抗Fc表面(250-550RU)捕获测试抗体和亲本mAb，并且随后注射连续稀释的磷酸化tau肽(30nM-0.37nM，以3倍稀释)。分别监测缔合和解离并持续3分钟和30分钟。使用1:1Langmuir模型分析测试mAb与不同磷酸化肽结合的传感图，并且将结果记录为结合率(ko_n)，解离率(ko_{ff})和结合亲和力(K_D)。图4A-4I中示出了测试抗体组与NPT-6肽结合的结合传感图并且表4中示出了对应动力学和亲和力。表5中列出了测试抗体与全组磷酸化tau肽的结合亲和力，并且表6中示出了磷酸化tau肽。测试mAb和亲本mAb对在位置212和217处磷酸化的肽(NPT-6)示出最高亲和力(亚-nM范围)，并且对具有与位置212和217结合的附加磷酸化位点的肽(NPT-5)示出略微降低的结合。残基(212或217)中任一个处不存在磷酸化导致结合显著丧失(>μM;NPT-2、NPT-8、PT25-7、PT25-8)，并且对于不具有磷酸化212和217残基的肽的结合完全丧失(PT25-6、NPT-C)。

[0276] 表4:人源化mAb与高亲和力NPT-6肽结合的BiacoreSPR结果

[0277]

样品	描述	平均 ka（1/Ms）	95% CI ka（1/Ms）	平均 kd（1/s）	95%CI kd（1/s）	平均 KD（pM）	95% CI KD（pM）
PT1B17.005	PT3 mG2a 亲本小鼠 mAb	5.14E+06	(3.95-6.32)E+06	4.23E-04	(2.43-6.03)E-04	81.9	(65.0-98.9)
PT1B296.004	HFA mAb（临床 mAb）	1.33E+06	(1.10-1.56)E+06	3.33E-04	(2.28-4.39)E-04	253.7	(129.9-377.5)
PT1B234.003	PT3 对照	3.29E+06	(1.72-4.86)E+06	1.90E-04	(1.36-2.45)E-04	72.9	(25.8-119.9)
PT1B843.001	PT3 人源化	2.07E+06	(1.53-2.61)E+06	3.68E-04	(2.60-4.76)E-04	180.4	(86.9-273.9)
PT1B844.001	PT3 人源化	1.99E+06	(1.40-2.57)E+06	1.55E-04	(0.558-2.54)E-04	77.2	(48.5-105.9)
PT1B846.001	PT3 人源化	1.33E+06	(1.20-1.47)E+06	3.19E-04	(1.05-5.32)E-04	238.0	(92.4-383.6)
PT1B847.001	PT3 人源化	1.60E+06	(1.35-1.85)E+06	1.15E-04	(0.189-2.11)E-04	73.3	(1.1-145.5)
PT1B850.001	PT3 人源化	1.75E+06	(1.48-2.01)E+06	1.27E-04	(0.432-2.10)E-04	73.2	(17.5-128.9)
PT1B853.001	PT3 人源化	1.32E+06	(0.979-1.65)E+06	2.23E-04	(0.827-3.63)E-04	173.3	(26.7-319.9)
PT1B856.001	PT3 人源化	1.64E+06	(1.47-1.81)E+06	1.85E-04	(0.829-2.87)E-04	113.6	(43.0-184.2)

[0278] 表5:人源化mAb与磷酸化tau肽结合的Biacore SPR结果

[0279]

磷酸化肽 K_D（pM）								
样品	NPT-6	NPT-2	NPT-5	NPT-8	PT25-7	PT25-8	PT25-6	NPT-C
PT1B234.003	92	16,933	236	12,100	8,793	7,860	低/无结合	低/无结合

[0280]

磷酸化肽 K_D（pM）								
样品	NPT-6	NPT-2	NPT-5	NPT-8	PT25-7	PT25-8	PT25-6	NPT-C
PT1B844.001	89	15,011	140	8,356	11,411	6,911	低/无结合	低/无结合
PT1B847.001	73	21,567	277	18,167	13,233	11,233	低/无结合	低/无结合
PT1B850.001	73	20,900	315	15,367	16,000	10,047	低/无结合	低/无结合
PT1B856.001	114	19,900	250	12,867	10,297	8,497	低/无结合	低/无结合
PT1B296.004	354	58,333	429	48,500	39,067	53,633	低/无结合	低/无结合
PT1B333.005	337	33,967	414	21,300	29,067	26,933	低/无结合	低/无结合

[0281] 表6:肽序列

[0282]

肽	204						210		212		214			217			220					225
NPT-6	G	T	P	G	S	R	S	R	T*	P	S	L	P	T*	P	P	T	R	E	P	K	K
NPT-2	G	T	P	G	S	R	S	R	T*	P	S	L	P	T	P	P	T	R	E	P	K	K
NPT-5	G	T	P	G	S	R	S	R	T*	P	S*	L	P	T*	P	P	T	R	E	P	K	K
NPT-8	G	T	P	G	S	R	S	R	T*	P	S*	L	P	T	P	P	T	R	E	P	K	K
PT25-7	G	T	P	G	S	R	S	R	T	P	S	L	P	T*	P	P	T	R	E	P	K	K
PT25-8	G	T	P	G	S	R	S	R	T	P	S*	L	P	T*	P	P	T	R	E	P	K	K
PT25-6	G	T	P	G	S	R	S	R	T	P	S*	L	P	T	P	P	T	R	E	P	K	K
NPT-C	G	T	P	G	S	R	S	R	T	P	S	L	P	T	P	P	T	R	E	P	K	K

[0283] *磷酸化残基

[0284] 在PHF(Fab+mAb)上的SPR

[0285] 测试所选择的测试mAb组的纯化Fab与患者来源的PHF-Tau材料的结合,以确定其固有单价亲和力。使用生物传感器表面由ProteOn分析抗tau Fab与PHF-tau的相互作用,该生物传感器表面由HT7小鼠mAb作为捕集试剂通过捕集偶联PHF-tau来制备。简而言之,使用硫代NHS/EDC溶液的1:1混合物来活化GLC传感器芯片。使用胺偶联化学将HT7 mAb共价固定到传感器芯片的表面(>3000RU),并且用乙醇胺将表面去活化。然后在HT7表面上对2x离心的PHF-Tau进行捕集偶联(>200RU)并注射乙醇胺以阻断任何剩余的反应性酯。将抗tau Fab在运行缓冲液(含0.05%Tween和3mM EDTA的HBS)中稀释并以溶液(0.02-3nM,5倍稀释液)形式注射。分别监测缔合和解离并持续4分钟和60分钟。使用10mM Gly(pH 2.0)来执行传感器表面的再生。使用1:1Langmuir结合模型分析Fab-PHF-Tau相互作用的传感图,并且将结果记录为结合率(ko_n),解离率(ko_{ff})和结合亲和力(K_D)。所有Fab与PHF-Tau结合都非常紧密,具有低pM范围内的亲和力。人源化Fab保持与亲本Fab、PT1B187(图5A-5F和表7)相似的亲和力。

[0286] 表7:人源化Fab与PHF-Tau结合的ProteOn SPR结果

[0287]

Fab	对应的 mAb	k_{on} ± 95% C.I (× 10^6 1/Ms)	k_{off} ± 95% C.I (×10^{-5} 1/s)	K_D ± 95% C.I (pM)
PT1B187 (PT3)	PT3	5.1 ± 0.3	3.3 ± 0.6	6.6 ± 1.7
PT1B324 (B296)	JNJ'657	3.0 ± 0.3	8.8 ± 0.2	29.7 ± 3.0
PT1B877 (B844)	PT1B844	3.3 ± 0.4	3.2 ± 0.4	9.7 ± 2.1
PT1B880 (B847)	PT1B847	3.8 ± 0.4	3.1 ± 0.5	8.4 ± 2.0
PT1B883 (B850)	PT1B850	3.9 ± 0.2	3.3 ± 0.5	8.5 ± 1.8
PT1B889 (B856)	PT1B856	3.6 ± 0.4	3.3 ± 0.6	9.4 ± 2.5

[0288] 用于HDX-MS互补位映射的材料和方法

[0289] HDX-MS的交换实验。通过将4μL的25μM Tau Fab(PT1B187或PT1B887)与或不与30μM NPT-6和36μL H_2O或氘代缓冲液(20mM MES,pH 6.4,150mM NaCl的95%D_2O溶液或20mM Tris,pH 8.4,150mM NaCl的95%D_2O溶液)混合来开始交换反应。将反应混合物在3.2℃或23℃下温育15秒、50秒、150秒、500秒、1,500秒、5,000秒或15,000秒。通过添加40μL冷却的8M尿素、1M TCEP(pH 3.0)淬灭交换的溶液并立即进行分析。

[0290] HDX-MS数据采集的一般程序。用自动化HDx系统(LEAP Technologies,Morrisville,NC)进行HDX-MS样品制备。柱和泵为;蛋白酶,XIII型蛋白酶(来自佐氏曲霉(Aspergillus saitoi)的蛋白酶,XIII型)/胃蛋白酶柱(重量/重量,1:1;2.1×30mm)(NovaBioAssays Inc.,Woburn,MA);阱,ACQUITY UPLC BEH C18 VanGuard前置柱(2.1×5mm)(Waters,Milford,MA),分析,Accucore C18(2.1×100mm)(Thermo Fisher Scientific,Waltham,MA);和LC泵,VH-P10-A(Thermo Fisher Scientific)。将装载泵(从蛋白酶柱到阱柱)用99%水、1%乙腈、0.1%甲酸设置为600μL/min。将梯度泵(从阱柱到分析柱)设置为在20分钟内以100μL/min在0.1%甲酸水溶液中从8%到28%%乙腈。

[0291] MS数据采集。使用LTQ™ Orbitrap Fusion Lumos质谱仪(Thermo Fisher Scientific)进行质谱分析,其中毛细管温度为275℃、分辨率150,000且质量范围(m/z)300-2,000。

[0292] HDX-MS数据提取。使用BioPharma Finder 3.0(Thermo Fisher Scientific)在HDX实验之前进行非氘化样品的肽鉴定。使用HDExaminer 2.1版(Sierra Analytics,Modesto,CA)从HDX实验的MS原始数据文件中提取质心值。

[0293] 结果

[0294] PT1B187的重链(对应mAb为PT3)的区段30-32、32-33(CDR1)、100-101、102、103-105、107(CDR3)在与NPT-6结合后非常强烈地扰动,从而指示它们是互补位的重要部分。轻链的区段93-96(CDR3)也显著扰动并且参与互补位。轻链的区段50-53(CDR2)可能参与结合。尽管区段50-53的平均变化较小,但是由氘累积曲线清楚的是,如果监测较长的时间点,则该区段将示出显著的扰动。重链的CDR2和轻链的CDR1不太可能是互补位的一部分。重链的一些部分,区段20-23、44-45、69、72-73、75-77和78在与NPT-6结合后示出氘化水平的显著变化,这可能是由于别构效应。

[0295] PT1B877的重链(对应mAb为PT1B844)的区段30-31、32(CDR1)、53-54(CDR2)97-98、99、100-101、102、103-104和105(CDR3)在与NPT-6结合后非常强烈地扰动,从而指示重链中的所有三个CDR都是互补位的重要部分。轻链的CDR2可参与结合。尽管区段50-55的平均变化刚好在10%的阈值之下,但是由氘累积曲线清楚的是,如果监测较长的时间点,则该区段将示出显著的扰动。轻链的CDR1(残基27-32)不可能是互补位的一部分。轻链的CDR3不由HDX-MS监测。重链的一些部分,片段22、44-45、69、70-71和74-78在与NPT-6结合后示出氘化水平的显著变化,这可能是由于别构效应。

[0296] 实施例2-评估与聚集和非聚集tau的反应性。

[0297] 利用蛋白质印迹的物种交叉反应性

[0298] 通过评估对来自不同物种(小鼠、大鼠、狗、迷你猪、狨猴、食蟹猴和人类)的脑样品中tau的结合来进行抗体的进一步分析。对于人Tau,在可溶性Tau(来自非AD人类脑的热稳定提取物)与聚集PHF Tau(来自人AD脑(Braak VI)的十二烷基肌氨酸钠不溶性制剂)之间进行区分。为了能够检测对非Tau相关蛋白的较低亲和力相互作用,抗体以1μg/mL的浓度进行测试。将相对高量的脑匀浆(20μg总蛋白)加载到凝胶(4-12%Bis-Tris预浇注凝胶(BioRad;Hercules,CA),并且在MOPS缓冲液(3-吗啉丙烷-1-磺酸)中进行运行。在运行之后,使用Turboblot系统(BioRad)通过干燥印迹法将蛋白质转移到硝化纤维素膜。转移后,使用5%脱脂乳粉溶解于Tris缓冲盐溶液Tween(TBS-T)中的溶液,将膜阻断至少1小时,并在存在抗体PT3、PT1B296和人源化抗体PT1B844、PT1B847、PT1B850和PT1B856(全部为1μg/mL)的情况下温育过夜(4℃),或与HRPO标记的PT9温育1小时(Vandermeeren等人,J.Alzheimers Dis.65(1):265-281(2018))。洗涤后(在TBS-T中3×5分钟),用HRPO标记的山羊抗人IgG检测一抗(Jackson Immunoresearch;West Grove,PA)并持续1小时。在最终洗涤步骤(在TBS-T中4×5分钟)后,使用ECL West Dura(Thermo Scientific)进行检测,并且扫描图像。图6A-6H中示出了这些分析的综述,并且清楚地指示所有PT3变体与来自小鼠、大鼠、狗、迷你猪和狨猴脑的tau的反应性。

[0299] 与对来源于AD脑的PHF的强反应性相比,与人HSE中tau的结合仅是非常微小的。可以预知,抗体均不与来自tau KO小鼠的脑提取物反应。此外,抗体均不来自食蟹猴的tau反应,其中在位置220处的苏氨酸突变为丙氨酸。总体而言,数据证实了人源化过程不改变对来自不同物种的tau的反应性。

[0300] 使用IHC的抗体分析

[0301] 对AD和非AD脑的冷冻切片进行免疫组织化学分析,以确认与生理性tau和病理生理性tau的原位反应性。将冷冻保存的人脑组织用恒冷箱切片(20μm厚度)并在使用之前保存于-80℃。将各部分干燥,随后进行福尔马林固定,用含3%过氧化氢的内源性过氧化物酶(DAKO,Glostrup,Denmark,S2023)封闭,并在1小时期间在PBS1x+0.3%Triton X-100中透化。一抗(0.4μg/ml)用含有背景降低组分的抗体稀释液(DAKO,S3022)进行稀释,并且施加于各切片1小时。在彻底洗涤之后,将玻片与HRP缀合的抗小鼠二抗(Envision,DAKO,K4000)一起温育,之后进行显色DAB标记(DAKO,K4368)。将玻片用苏木精复染,脱水并且用有机封片剂(Vectamount,Vector labs,Burlingame,CA,USA,H-5000)固定。用Hamamatsu NanoZoomer 2.0rs(Hamamatsu Photonics,Shizuoka,Japan)来执行成像。PT3、PT1B296和人源化抗体PT1B844示出与来自AD脑的聚集tau相似的(强)结合,并且对来源于非AD脑(图

7A-7C)的类似切片仅示出微小反应性至无反应性,这与蛋白质印迹数据一致(图6A-6H)。

[0302] 实施例3—细胞测定中的功能测试

[0303] 在免疫耗竭测定中,测试PT3、PT1B296和人源化抗体PT1B844、PT1B847、PT1B850和PT1B856对tau播种的抑制。该测定利用表达两种发色团标记的K18 tau片段的HEK细胞,该细胞在由于聚集而靠近时产生信号。当细胞用来源于不同来源的聚集和磷酸化完整大小tau的种子进行处理时,诱导K18聚集体,该聚集体通过使用荧光活化细胞分选(FACS)对荧光共振能量转移(FRET)阳性细胞计数来进行定量(Holmes等人,2014,PNAS.第111卷第41期,第E4376-85页)。

[0304] 免疫耗竭细胞测定

[0305] 为了研究最大百分比抑制值是否与种子上表位的密度或含有PT3、PT1B296和人源化抗体PT1B844、PT1B847、PT1B850和PT1B856表位的种子数相关,执行免疫耗竭测定。在免疫耗竭测定中,将tau种子与测试抗体一起温育并且用蛋白G珠从溶液中移除。在含发色团-K18的HEK细胞中测试耗竭上清液的残余播种能力,并且如前所述通过FACS进行分析(Holmes等人,Proc Natl Acad Sci U S A.111(41):E4376-85,2014)。

[0306] 由冷冻保存的人AD脑组织产生用于免疫耗竭的含有tau种子的匀浆。在人AD脑免疫耗竭测定中,在转染试剂Lipofectamine2000的存在下测试耗竭之后的上清液,以获得可接受的测定窗口。在来自人AD脑的总匀浆中,可由PT3、PT1B296和人源化抗体PT1B844、PT1B847、PT1B850和PT1B856完全降低tau播种(图8A和图8B)。由于总匀浆的复杂构成(其含有单体(非播种)tau和播种tau原纤维两者),因此在这种类型的测定中不会挑选抗体亲和力的差异。

[0307] tau抗体治疗的作用机制仍为一个有争议的问题,并且已经提出多种机制。近来提出抗体介导的小胶质细胞的细胞外种子的清除为一个主要作用机制(Funk等人,J Biol Chem.290(35):21652-62,2015以及McEwan等人,2017,PNAS 114:574-9)。在此上下文中,来源于人脑的播种材料的免疫耗竭可被认为是最具翻译性细胞结果,并且人源化抗体的最高功效(其类似于PT3的功效)表明当前的人源化分子PT1B844、PT1B847、PT1B850和PT1B856是有前景的治疗候选物。

[0308] 实施例4-PHF注射模型中的体内功效

[0309] 已经建立了转基因P301L小鼠注射模型,其中将tau的前聚集片段,诸如合成K18原纤维(Li和Lee,Biochemistry.45(51):15692-701,2006)或源自人AD脑的PFH-tau种子在细胞自主性聚集尚未开始的年龄的P301L转基因小鼠模型的皮质区或海马区中进行注射。注射模型旨在模拟tau蔓延的关键细胞外播种组分。注射的K18或PHF-tau种子在注射部位,且在较小程度上在连接的对侧区诱导tau蛋白病(Peeraer等人,Neurobiol Dis.73:83-95,2015)。当与来源于AD脑的PHF-tau种子或K18原纤维共注射时,模型允许能测试抗体(诸如本发明的抗tau抗体)的抗播种潜能(Iba等人,2015,J Neurosci.33(3):1024-37,2013;Iba等人,Acta Neuropathol.130(3):349-62)。

[0310] 皮质注射的解剖AD脑的十二烷基肌氨酸钠不溶性级分触发tau聚集的缓慢逐步增加。在注射的半球中,第一信号在注射之后1个月测量,并且在注射之后3个月进一步发展。在注射之后五个月,一些动物开始形成P301L突变所驱动的缠结(Terwel等人,J Biol Chem.280(5):3963-73,2005)。AT8染色水平在1个月和3个月之间提高(美国专利公布2018/

0265575)，因此在共注射之后2个月分析抗体功效实验(Vandermeeren等人，J.Alzheimers Dis.65(1):265-81(2018))。另外，海马注射的解剖AD脑的十二烷基肌氨酸钠不溶性级分触发tau聚集的剂量依赖性增加，如通过注射的半球的十二烷基肌氨酸钠不溶性级分的MesoScale Discoveries(MSD;Meso Scale Discovery;Rockville,MD)分析所测量的。

[0311] 动物处理和颅内注射

[0312] 对于注射研究，3个月龄的表达具有P301L突变的最长人tau同种型(tau-4R/2N-P301L)的转基因tau-P301L小鼠(Terwel等人，2005，同上)用于外科手术。所有实验按照医院伦理委员会所批准的方案来执行。对于立体定向手术，在存在或不存在单克隆抗体的情况下，小鼠在海马体(AP-2.0,ML+2.0(来自前囟),DV 1.8mm(来自硬脑膜))中接收单侧(右半球)注射3μl(速度0.25μl/min)解剖AD组织的十二烷基肌氨酸钠不溶性制剂(富集成对螺旋细丝，ePHF)。处死小鼠进行解剖(颅内注射后2个月)。

[0313] 提取程序

[0314] 对来自注射的半球的小鼠组织称重并且在6体积的均化缓冲剂(10mM Tris HCl(pH7.6);0.8M NaCl;10％w/v蔗糖;1mM EGTA;PhosStop磷酸酶抑制剂混合物;完全不含EDTA的微型蛋白酶抑制剂)中均化。使匀浆以28,000×g离心20分钟，并在从所得上清液(总匀浆)获取等分试样之后，添加1％N-月桂酰肌氨酸。在90分钟(900rpm,37℃)之后，将溶液以184,000×g再次离心1小时。上清液保持为十二烷基肌氨酸钠可溶性级分，而含有十二烷基肌氨酸钠不溶性材料的沉淀物重悬于均化缓冲剂中。

[0315] 生物化学分析

[0316] 将包被抗体(PT51)用PBS(1μg/ml)稀释并且等分到MSD板(每孔30μL)(L15XA,Mesoscale Discoveries)中，将其在4℃下温育过夜。在用5×200μl的PBS/0.5％Tween-20洗涤之后，将板用含0.1％酪蛋白的PBS阻断并用5×200μl的PBS/0.5％Tween-20再次洗涤。在添加样品(十二烷基肌氨酸钠不溶性级分)和标准物(两者用0.1％酪蛋白的PBS溶液稀释)之后，将板在4℃下温育过夜。随后，将板用5×200μl的PBS/0.5％Tween-20洗涤，并且添加溶于含0.1％酪蛋白的PBS中的SULFO-TAG™缀合的检测抗体(PT51)，并且在室温下温育2小时，同时在600rpm下振荡。在最终洗涤之后(5×200μl的PBS/0.5％Tween-20)，添加150μl的2×缓冲剂T，并且用MSD成像器读取板。原始信号针对由解剖AD脑的十二烷基肌氨酸钠不溶性制剂(ePHF)的16个稀释液组成的标准曲线进行规一化。原始信号和标准曲线表示为任意单位(AU)ePHF。用GraphPad棱镜软件并用“内部”开发的自动分析应用程序进行统计分析(带有Bonferroni事后测试的ANOVA)。

[0317] 结果

[0318] 在该共注射模型中已经评估了若干内部抗Tau抗体和PT3(参见，例如，美国专利公布2018/0265575和Vandermeeren等人，J.Alzheimers Dis.65(1):265-81(2018))。在该研究中，所有分子均作为嵌合mG2a变体测试。由人源化变体，将PT1B844在共注射模型中与PT3、PT1B296以及与IPN002进行比较，其中2皮摩尔抗体与2皮摩尔的PHF进行共注射，如Vandermeeren等人，J.Alzheimers Dis.65(1):265-81(2018)中所述。图9B-9D中的数据展示出这种量由抗体发挥最大功效。与IPN002的功效相比，PT3、PT1B296和PT1B844的功效明显更突出。除了该浓度之外，较低的抗体浓度(0.06皮摩尔)也用于PT1B296与PT1B844之间的比较。

[0319] 实施例5-体外表位接合

[0320] 尽管难以检测病理性tau种子,但在脑脊液(CSF)中检测到不同的tau片段。使用超灵敏SIMOA技术允许利用PT3、PT1B296和人源化抗体检测CSF中的表位(参见,例如,美国专利公布2019/0271710)。抗体处理导致游离pT217+信号的降低(参见,例如,Galpern等人,Alzheimer's&Dementia:The Journal of the Alzheimer's Association 15(7):252-3(2019))。由于人源化抗体与PT3相比具有相似的亲和力并且与PT1B296相比具有较高的亲和力,因此预期在CSF掺入测定中以不同的效力反映亲和力差异,其中将增加的抗体浓度"掺入"CSF中,之后用SIMOA测量游pT217+水平,如(参见,例如,美国专利公布2019/0271710)所述。

[0321] 用于SIMOA的材料和方法(M&M)

[0322] 测定特异性试剂如下:Simoa Homebrew试剂盒(Quanterix,目录号101351;Quanterix;Billerica,MA)、辅助珠(Quanterix,目录号101732)、pT3小鼠单克隆抗体(mAb)、hT43 mAb、pT82 mAb和hT7mAb。pT3是识别p217+tau的亲本抗体,并且其人源化形式在本文中称为人源化pT3 mAb。

[0323] 将样本稀释于50mM Tris、50mM NaCl、5mM EDTA、2%牛血清白蛋白、0.1%Tween 20和0.05%ProClin 300(pH 7.8)中。

[0324] 使用New England Peptide(Gardner,MA)制造的两种定制肽来校准测定(校准肽)。

[0325] 肽pT3xhT43含有通过PEG4接头连接的hT43、PT51和pT3表位,并且具有6893g/mol的分子量。肽pT3xhT43的氨基酸序列为PRQEFEVMEDHAGTYGLGDR(dPEG4)GKTKIATPRGAAPPGQKG(dPEG4)GSRSR(pT)PSLP(pT)PPTREPKKV-酰胺(分别为SEQ ID NO:81-83;全长序列公开为SEQ ID NO:79)。

[0326] 肽pT3xpT82含有通过PEG4接头连接的pT82和pT3表位,并且具有4551g/mol的分子量。肽pT3xpT82的氨基酸序列为乙酰基-SLEDEAAGHVTQARMVSK(dPEG4)GSRSR(pT)PSLP(pT)PPTREPKKV-酰胺(分别为SEQ ID NO:84和83;全长序列公开为SEQ ID NO:80)。

[0327] 试剂制备

[0328] 按照Quanterix手册中提供的方案用0.3mg/ml的捕获Ab包被捕获珠。将经包被的捕获珠在珠稀释缓冲液中稀释至200,000颗珠/ml,然后添加200,000颗珠/ml的辅助珠,使得珠的总浓度为400,000颗珠/ml。按照Quanterix手册中提供的方案将检测抗体进行60倍生物素酰化,并在Homebrew检测器/样本稀释液中稀释至1.8μg/ml。

[0329] 将校准肽在0.1%磷酸/水中重构为5mg/ml,等分为20μl并冷冻。当准备使用时,将校准肽等分试样解冻并以1:1000稀释(例如,将1.5μl稀释到1498.5μl中),并且将稀释液以1:1000稀释,使得肽的最终浓度为5000pg/ml。从30pg/ml开始制作具有3次突跃的标准曲线。

[0330] 将CSF样本以至少1:4稀释于样本稀释液中。将健康志愿者(HV)样本以1:5或1:10稀释,并且将AD样本以至少1:20稀释。

[0331] Simoa测定

[0332] 创建了包括两步方案的定制Simoa测定,该两步方案包括用捕获Ab、样本和检测Ab进行35分钟并洗涤,之后用链霉抗生物素蛋白β-半乳糖苷酶(SBG)进行5分钟。每种反应物

包括25μl珠溶液、100μl样本或校准物、20μl检测溶液和100μl SBG。指定抗体的名称，并且每次可装入最多五种捕获抗体和五种检测抗体。通过仪器在Simoa比色皿中进行反应，洗涤最后一次后装入具有β-半乳糖苷酶底物(RGP)的测量盘中，然后用仪器进行测量。

[0333] 结果

[0334] 图10A-10B中的数据示出了pT217+信号的浓度依赖性在具有低水平pT217+的CSF池中减少，而且在含有高pT217+水平的池中也减少，如通过SIMOA测量的。与肽亲和力数据一致，与PT1B296(EC_{50}值248ng/mL)相比，观察到PT3(EC_{50}值14ng/mL)和人源化变体(包括PT1B844(EC_{50}值24ng/mL))的更有效抑制。

[0335] 实施例6-PT1B916(PT1B844的YTE变体)的改善的血浆T1/2。

[0336] 抗体的治疗潜力的重要参数是其血浆半衰期。由于这可通过在Fc区中经由M252Y/S254T/T256E突变修饰FcRn亲和力来增加(Dall'Acqua等人，JBC 281(33):23514-24(2006))，因此这种策略应用于PT1B844分子以产生PT1B916，一种具有相同抗原结合区但在Fc区中具有M252Y/S254T/T256E突变的分子。为了展示出其血浆半衰期，在食蟹猴中进行单剂量血浆PK研究。在IV注射PT1B844或PT1B916(10mg/kg)之后，在图11中指示的时间点收集血浆样品，其中在给药后第42天采集最后的样品。

[0337] 人IgG1mAb的同种异型选择性检测。

[0338] 图11中的数据示出了血浆中抗体水平的时间依赖性降低。与PT1B844(6.95天+/-,)相比，PT1B916(20.05天+/-)发生的衰减更慢，从而指示PT1B916的血浆半衰期增加2.5倍。

[0339] 尽管本发明结合其具体实施方案进行了详细描述，但对于本领域的普通技术人员来说将显而易见的是，可以在不脱离本发明的实质和范围的情况下进行各种变化和修改。

[0340] 参考文献

[0341] Abhinandan和Martin,Mol Immunol.45:3832-9,2008

[0342] Adams等人,Acta Crystallogr D Biol Crystallogr.66(Pt 2):213-21,2010

[0343] Allen等人,J Neurosci.22(21):9340-51,2002

[0344] Almagro,Mol Recognit.17:132-43,2004

[0345] Asuni等人,J Neurosci.27:9115-29,2007

[0346] Boutajangout等人,J Neurochem.118:658-67,2011

[0347] Boutajangout等人,J Neurosci.30:16559-66,2010

[0348] Brunden等人,Nat Rev Drug Discov.8:783-93,2009

[0349] Butner和Kirschner,J Cell Biol.115(3):717-30,1991

[0350] Chai等人,J Biol Chem.286:34457-67,2011

[0351] Chothia和Lesk,J Mol Biol.196:901-17,1987

[0352] Clavaguera等人,Nat Cell Biol.11:909-13,2009

[0353] Clavaguera等人,Proc Natl Acad Sci U S A.110(23):9535-40,2013

[0354] Clavaguera等人,Proc Natl Acad Sci USA.110(23):9535-40,2013

[0355] Collaborative Computational Project,Number 4,Acta Crystallogr D Biol Crystallogr.50(Pt 5):760-3,1994

[0356] Collin等人,Brain.137(Pt 10):2834-46,2014

[0357] de Calignon等人,Neuron.73(4):685-97,2012

[0358] Dall'Acqua等人,J biol.Chem.281(33);23514-23524,2006

[0359] Emsley和Cowtan,Acta Crystallogr D Biol Crystallogr.60(Pt 12Pt 1):2126-32,2004

[0360] Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology,第66卷,G.E.Morris编辑(1996)

[0361] Fishwild等人,Nat Biotechnol.14:845-51,1996

[0362] Fransson等人,J Mol Biol.398(2):214-31,2010

[0363] Frost等人,J Biol Chem.284:12845-52,2009

[0364] Funk等人,J Biol Chem.290(35):21652-62,2015

[0365] Galpern等人,Alzheimer's&Dementia:The Journal of the Alzheimer's Association 2019;15(7)252-253.

[0366] Goedert等人,Biochemical J.301(Pt3):871-877

[0367] Hanger等人,Trends Mol Med.15:112-9,2009

[0368] Hoffmann等人,Biochemistry.36(26):8114-24,1997

[0369] Holmes等人,Proc Natl Acad Sci U S A.111(41):E4376-85,2014

[0370] Iba等人,Acta Neuropathol.130(3):349-62,2015

[0371] Iba等人,J Neurosci.33(3):1024-37,2013

[0372] Julien等人,Methods Mol Biol.849:473-91,2012

[0373] Kabsch,Acta Crystallogr D Biol Crystallogr.66(Pt 2):125-32,2010

[0374] Knappik等人,J Mol Biol.296:57-86,2000

[0375] Knight等人,Platelets.15:409-18,2004

[0376] Kohler和Milstein,Nature.256:495-7,1975

[0377] Krebs等人,J Immunol Methods.254:67-84,2001

[0378] Lee等人,Cell Rep.16(6):1690-700,2016

[0379] Lefranc等人,Dev Comp Immunol.27:55-77,2003

[0380] Leong等人,Cytokine.16:106-19,2001

[0381] Li和Lee,Biochemistry.45(51):15692-701,2006

[0382] Liu等人,Brain Imaging Behav.6(4):610-20,2012

[0383] Lonberg等人,Nature.368:856-9,1994

[0384] Malia等人,Proteins.84:427-434,2016

[0385] Martin和Thornton,J Mol Biol.263(5):800-15,1996

[0386] Matsuo等人,Neuron.13(4):989-1002,1994

[0387] McCoy等人,J Appl Crystallogr.40(Pt 4):658-674,2007

[0388] McEwan等人,2017,PNAS 114(3):574-9

[0389] Mendez等人,Nat Genet.15:146-56,1997

[0390] Mercken等人,Acta Neuropathol.84(3):265-72,1992

[0391] Mercken,博士论文:University of Antwerp,Wilrijk-Antwerp,1991

[0392] Mocanu等人,J Neurosci.28(3):737-48,2008

[0393] Morris等人,Nat Neurosci.18(8):1183-9,2015

[0394] Morris等人,Neuron,70:410-26,2011

[0395] Murshudov等人,Acta Crystallogr D Biol Crystallogr.53(Pt 3):240-55,1997

[0396] Oddo等人,J Neurochem.102(4):1053-63,2007

[0397] Otvos等人,J Neurosci Res.39(6):669-73,1994

[0398] Padlan等人,Mol.Immunol.28:489-98,1991

[0399] Peeraer等人,Neurobiol Dis.73:83-95,2015

[0400] Queen等人,Proc Natl Acad Sci USA.86:10029-33,1989

[0401] Scattoni等人,Behav Brain Res.208(1):250-7,2010

[0402] Schroeder等人,J Neuroimmune Pharmacol.11(1):9-25,2016

[0403] Seubert等人,J Biol Chem.270(32):18917-22,1995

[0404] Shi等人,J Mol Biol.397:385-96,2010

[0405] Strohl,Curr Opin Biotechnol.20:685-91,2009

[0406] Terwel等人,J Biol Chem.280(5):3963-73,2005

[0407] Vandermeeren等人,J Alzheimers Dis.2018;65(1):265-281

[0408] Wischik等人,Proc Natl Acad Sci USA.85:4884-8,1988

[0409] Wu和Kabat,J Exp Med.132:211-50,1970

[0410] Yang等人,Protein Eng.16:761-70,2003

[0411] Yoshiyama等人,Neuron.53(3):337-51,2007

[0412] Zhao等人,Protein Expr Purif.67(2):182-9,2009

序列表

<110> JANSSEN BIOTECH, INC.
<120> 抗PHF-tau抗体及其用途
<130> JNJ.004.WO1
<140>
<141>
<150> 63/026,387
<151> 2020-05-18
<150> 63/007,118
<151> 2020-04-08
<160> 84
<170> PatentIn版本3.5
<210> 1
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT3 HC
<400> 1

```
Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly
1               5                  10                  15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Asn Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asn Ser Val Lys
    50                  55                  60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Ile Leu Tyr Leu
65                  70                  75                  80
Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95
Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr
            100                 105                 110
Leu Val Thr Val Ser Ala
        115
```

<210> 2
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT3 LC
<400> 2

Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45
Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Asp Tyr
65 70 75 80
Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Asp Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 3
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> 移植HC
<400> 3

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 4
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> 移植LC
<400> 4

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 5
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成

多肽

<220>

<223> PT1B841 HC

<400> 5

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro

260 265 270
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350
Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 6
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B841 LC
<400> 6
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 7
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B842 HC
<400> 7
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350
Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 8
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B842 LC
<400> 8

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45
Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Met Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 9
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B843 HC
<400> 9
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350
Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 10

<211> 214

<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B843 LC
<400> 10

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45
Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 11
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B844 HC
<400> 11

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro

260 265 270
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350
Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 12
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B844 LC
<400> 12
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 13
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B845 HC
<400> 13
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asn Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350
Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 14
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B845 LC
<400> 14

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45
Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Met Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 15
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B846 HC
<400> 15
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asn Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350
Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 16
<211> 214
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B846 LC
<400> 16

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45
Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 17
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成

多肽

<220>

<223> PT1B847 HC

<400> 17

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asn Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro

260 265 270
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350
Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 18
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B847 LC
<400> 18
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 19
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B848 HC
<400> 19
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 20
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B848 LC
<400> 20

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45
Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Met Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 21
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B849 HC
<400> 21
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350
Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 22
<211> 214
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B849 LC
<400> 22

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45
Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 23
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B850 HC
<400> 23

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro

260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 24

<211> 214

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成
多肽

<220>

<223> PT1B850 LC

<400> 24

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 25
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B851 HC
<400> 25
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asn Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 26
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B851 LC
<400> 26

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45
Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Met Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 27
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B852 HC
<400> 27
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asn Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350
Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 28
<211> 214
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B852 LC
<400> 28

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45
Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 29
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B853 HC
<400> 29

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asn Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro

260 265 270
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350
Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 30
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B853 LC
<400> 30
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 31
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B854 HC
<400> 31
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Asn Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 32
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B854 LC
<400> 32

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45
Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Met Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 33
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B855 HC
<400> 33
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Asn Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350
Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 34
<211> 214
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B855 LC
<400> 34

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Arg Tyr
            20                  25                  30
Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 35
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B856 HC
<400> 35

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Asn Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro

260 265 270
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350
Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 36
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B856 LC
<400> 36
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 37
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B916 HC
<400> 37
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg
245 250 255
Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350
Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 38
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B916 LC
<400> 38
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45
Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 39
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B841 VH
<400> 39
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 40
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B841 VL
<400> 40

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45
Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 41
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B842 VH
<400> 41

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu

65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 42
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B842 VL
<400> 42
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45
Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Met Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 43
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>

<223> PT1B843 VH
<400> 43
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 44
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B843 VL
<400> 44
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45
Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu

85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 45
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B844 VH
<400> 45
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 46
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B844 VL
<400> 46

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45
Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 47
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B845 VH
<400> 47

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asn Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 48
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B845 VL
<400> 48

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45
Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Met Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 49
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B846 VH
<400> 49

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asn Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 50
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B846 VL
<400> 50

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45
Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 51
<211> 118
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B847 VH
<400> 51

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asn Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 52
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B847 VL
<400> 52

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 53
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B848 VH
<400> 53
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 54
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B848 VL
<400> 54

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Arg Tyr
            20                  25                  30
Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Met Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 55
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B849 VH
<400> 55

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
    50                  55                  60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65                  70                  75                  80
```

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 56
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B849 VL
<400> 56
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45
Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 57
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B850 VH

<400> 57

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 58

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成
多肽

<220>

<223> PT1B850 VL

<400> 58

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45
Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 59
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B851 VH
<400> 59

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asn Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 60
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B851 VL
<400> 60

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45
Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Met Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 61
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B852 VH
<400> 61
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asn Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 62
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B852 VL
<400> 62

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45
Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 63
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B853 VH
<400> 63

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asn Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 64
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B853 VL
<400> 64

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 65
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B854 VH
<400> 65

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Asn Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 66
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B854 VL
<400> 66

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45
Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Met Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 67
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B855 VH
<400> 67
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Asn Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 68
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成

多肽

<220>

<223> PT1B855 VL

<400> 68

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45
Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 69

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成

多肽

<220>

<223> PT1B856 VH

<400> 69

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Asn Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95
Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 70
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B856 VL
<400> 70
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45
Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 71
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B916 VH
<400> 71

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 72
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> PT1B916 VL
<400> 72
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45
Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 73

<211> 352

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<220>

<223> Tau 0N3R

<400> 73

Met Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly
1 5 10 15
Thr Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr Met His
20 25 30
Gln Asp Gln Glu Gly Asp Thr Asp Ala Gly Leu Lys Ala Glu Glu Ala
35 40 45
Gly Ile Gly Asp Thr Pro Ser Leu Glu Asp Glu Ala Ala Gly His Val
50 55 60
Thr Gln Ala Arg Met Val Ser Lys Ser Lys Asp Gly Thr Gly Ser Asp
65 70 75 80
Asp Lys Lys Ala Lys Gly Ala Asp Gly Lys Thr Lys Ile Ala Thr Pro
85 90 95
Arg Gly Ala Ala Pro Pro Gly Gln Lys Gly Gln Ala Asn Ala Thr Arg
100 105 110
Ile Pro Ala Lys Thr Pro Pro Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser Ser Gly
115 120 125
Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser
130 135 140
Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro
145 150 155 160
Pro Thr Arg Glu Pro Lys Lys Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys
165 170 175
Ser Pro Ser Ser Ala Lys Ser Arg Leu Gln Thr Ala Pro Val Pro Met
180 185 190
Pro Asp Leu Lys Asn Val Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu
195 200 205
Lys His Gln Pro Gly Gly Gly Lys Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val
210 215 220

Asp Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His
225 230 235 240
His Lys Pro Gly Gly Gly Gln Val Glu Val Lys Ser Glu Lys Leu Asp
245 250 255
Phe Lys Asp Arg Val Gln Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr
260 265 270
His Val Pro Gly Gly Gly Asn Lys Lys Ile Glu Thr His Lys Leu Thr
275 280 285
Phe Arg Glu Asn Ala Lys Ala Lys Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val
290 295 300
Tyr Lys Ser Pro Val Val Ser Gly Asp Thr Ser Pro Arg His Leu Ser
305 310 315 320
Asn Val Ser Ser Thr Gly Ser Ile Asp Met Val Asp Ser Pro Gln Leu
325 330 335
Ala Thr Leu Ala Asp Glu Val Ser Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu
340 345 350

<210> 74
<211> 381
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> Tau 1N3R
<400> 74

Met Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly
1 5 10 15
Thr Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr Met His
20 25 30
Gln Asp Gln Glu Gly Asp Thr Asp Ala Gly Leu Lys Glu Ser Pro Leu
35 40 45
Gln Thr Pro Thr Glu Asp Gly Ser Glu Glu Pro Gly Ser Glu Thr Ser
50 55 60
Asp Ala Lys Ser Thr Pro Thr Ala Glu Ala Glu Glu Ala Gly Ile Gly
65 70 75 80
Asp Thr Pro Ser Leu Glu Asp Glu Ala Ala Gly His Val Thr Gln Ala
85 90 95
Arg Met Val Ser Lys Ser Lys Asp Gly Thr Gly Ser Asp Asp Lys Lys

100 105 110

Ala Lys Gly Ala Asp Gly Lys Thr Lys Ile Ala Thr Pro Arg Gly Ala
115 120 125

Ala Pro Pro Gly Gln Lys Gly Gln Ala Asn Ala Thr Arg Ile Pro Ala
130 135 140

Lys Thr Pro Pro Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser Ser Gly Glu Pro Pro
145 150 155 160

Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr
165 170 175

Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro Pro Thr Arg
180 185 190

Glu Pro Lys Lys Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro Ser
195 200 205

Ser Ala Lys Ser Arg Leu Gln Thr Ala Pro Val Pro Met Pro Asp Leu
210 215 220

Lys Asn Val Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys His Gln
225 230 235 240

Pro Gly Gly Gly Lys Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser
245 250 255

Lys Val Thr Ser Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His Lys Pro
260 265 270

Gly Gly Gly Gln Val Glu Val Lys Ser Glu Lys Leu Asp Phe Lys Asp
275 280 285

Arg Val Gln Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro
290 295 300

Gly Gly Gly Asn Lys Lys Ile Glu Thr His Lys Leu Thr Phe Arg Glu
305 310 315 320

Asn Ala Lys Ala Lys Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser
325 330 335

Pro Val Val Ser Gly Asp Thr Ser Pro Arg His Leu Ser Asn Val Ser
340 345 350

Ser Thr Gly Ser Ile Asp Met Val Asp Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu
355 360 365

Ala Asp Glu Val Ser Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu
370 375 380

<210> 75

<211> 410

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成

多肽

<220>

<223> Tau 2N3R

<400> 75

Met Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly
1 5 10 15
Thr Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr Met His
20 25 30
Gln Asp Gln Glu Gly Asp Thr Asp Ala Gly Leu Lys Glu Ser Pro Leu
35 40 45
Gln Thr Pro Thr Glu Asp Gly Ser Glu Glu Pro Gly Ser Glu Thr Ser
50 55 60
Asp Ala Lys Ser Thr Pro Thr Ala Glu Asp Val Thr Ala Pro Leu Val
65 70 75 80
Asp Glu Gly Ala Pro Gly Lys Gln Ala Ala Ala Gln Pro His Thr Glu
85 90 95
Ile Pro Glu Gly Thr Thr Ala Glu Glu Ala Gly Ile Gly Asp Thr Pro
100 105 110
Ser Leu Glu Asp Glu Ala Ala Gly His Val Thr Gln Ala Arg Met Val
115 120 125
Ser Lys Ser Lys Asp Gly Thr Gly Ser Asp Asp Lys Lys Ala Lys Gly
130 135 140
Ala Asp Gly Lys Thr Lys Ile Ala Thr Pro Arg Gly Ala Ala Pro Pro
145 150 155 160
Gly Gln Lys Gly Gln Ala Asn Ala Thr Arg Ile Pro Ala Lys Thr Pro
165 170 175
Pro Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser Ser Gly Glu Pro Pro Lys Ser Gly
180 185 190
Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser
195 200 205
Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro Pro Thr Arg Glu Pro Lys
210 215 220
Lys Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro Ser Ser Ala Lys
225 230 235 240
Ser Arg Leu Gln Thr Ala Pro Val Pro Met Pro Asp Leu Lys Asn Val
245 250 255
Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys His Gln Pro Gly Gly

260 265 270
Gly Lys Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser Lys Val Thr
275 280 285
Ser Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His Lys Pro Gly Gly Gly
290 295 300
Gln Val Glu Val Lys Ser Glu Lys Leu Asp Phe Lys Asp Arg Val Gln
305 310 315 320
Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro Gly Gly Gly
325 330 335
Asn Lys Lys Ile Glu Thr His Lys Leu Thr Phe Arg Glu Asn Ala Lys
340 345 350
Ala Lys Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val Val
355 360 365
Ser Gly Asp Thr Ser Pro Arg His Leu Ser Asn Val Ser Ser Thr Gly
370 375 380
Ser Ile Asp Met Val Asp Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu Ala Asp Glu
385 390 395 400
Val Ser Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu
405 410

<210> 76
<211> 383
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> Tau 0N4R
<400> 76
Met Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly
1 5 10 15
Thr Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr Met His
20 25 30
Gln Asp Gln Glu Gly Asp Thr Asp Ala Gly Leu Lys Ala Glu Glu Ala
35 40 45
Gly Ile Gly Asp Thr Pro Ser Leu Glu Asp Glu Ala Ala Gly His Val
50 55 60
Thr Gln Ala Arg Met Val Ser Lys Ser Lys Asp Gly Thr Gly Ser Asp
65 70 75 80

Asp Lys Lys Ala Lys Gly Ala Asp Gly Lys Thr Lys Ile Ala Thr Pro
85 90 95
Arg Gly Ala Ala Pro Pro Gly Gln Lys Gly Gln Ala Asn Ala Thr Arg
100 105 110
Ile Pro Ala Lys Thr Pro Pro Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser Ser Gly
115 120 125
Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser
130 135 140
Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro
145 150 155 160
Pro Thr Arg Glu Pro Lys Lys Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys
165 170 175
Ser Pro Ser Ser Ala Lys Ser Arg Leu Gln Thr Ala Pro Val Pro Met
180 185 190
Pro Asp Leu Lys Asn Val Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu
195 200 205
Lys His Gln Pro Gly Gly Gly Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu
210 215 220
Asp Leu Ser Asn Val Gln Ser Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys
225 230 235 240
His Val Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp
245 250 255
Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His
260 265 270
Lys Pro Gly Gly Gly Gln Val Glu Val Lys Ser Glu Lys Leu Asp Phe
275 280 285
Lys Asp Arg Val Gln Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His
290 295 300
Val Pro Gly Gly Gly Asn Lys Lys Ile Glu Thr His Lys Leu Thr Phe
305 310 315 320
Arg Glu Asn Ala Lys Ala Lys Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr
325 330 335
Lys Ser Pro Val Val Ser Gly Asp Thr Ser Pro Arg His Leu Ser Asn
340 345 350
Val Ser Ser Thr Gly Ser Ile Asp Met Val Asp Ser Pro Gln Leu Ala
355 360 365
Thr Leu Ala Asp Glu Val Ser Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu
370 375 380

<210> 77

<211> 441
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> Tau 1N4R
<400> 77

Met Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly
1 5 10 15
Thr Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr Met His
20 25 30
Gln Asp Gln Glu Gly Asp Thr Asp Ala Gly Leu Lys Glu Ser Pro Leu
35 40 45
Gln Thr Pro Thr Glu Asp Gly Ser Glu Glu Pro Gly Ser Glu Thr Ser
50 55 60
Asp Ala Lys Ser Thr Pro Thr Ala Glu Asp Val Thr Ala Pro Leu Val
65 70 75 80
Asp Glu Gly Ala Pro Gly Lys Gln Ala Ala Ala Gln Pro His Thr Glu
85 90 95
Ile Pro Glu Gly Thr Thr Ala Glu Glu Ala Gly Ile Gly Asp Thr Pro
100 105 110
Ser Leu Glu Asp Glu Ala Ala Gly His Val Thr Gln Ala Arg Met Val
115 120 125
Ser Lys Ser Lys Asp Gly Thr Gly Ser Asp Asp Lys Lys Ala Lys Gly
130 135 140
Ala Asp Gly Lys Thr Lys Ile Ala Thr Pro Arg Gly Ala Ala Pro Pro
145 150 155 160
Gly Gln Lys Gly Gln Ala Asn Ala Thr Arg Ile Pro Ala Lys Thr Pro
165 170 175
Pro Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser Ser Gly Glu Pro Pro Lys Ser Gly
180 185 190
Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser
195 200 205
Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro Pro Thr Arg Glu Pro Lys
210 215 220
Lys Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro Ser Ser Ala Lys
225 230 235 240

Ser Arg Leu Gln Thr Ala Pro Val Pro Met Pro Asp Leu Lys Asn Val
245 250 255
Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys His Gln Pro Gly Gly
260 265 270
Gly Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn Val Gln
275 280 285
Ser Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys His Val Pro Gly Gly Gly
290 295 300
Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser Lys Val Thr Ser
305 310 315 320
Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His Lys Pro Gly Gly Gly Gln
325 330 335
Val Glu Val Lys Ser Glu Lys Leu Asp Phe Lys Asp Arg Val Gln Ser
340 345 350
Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro Gly Gly Gly Asn
355 360 365
Lys Lys Ile Glu Thr His Lys Leu Thr Phe Arg Glu Asn Ala Lys Ala
370 375 380
Lys Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val Val Ser
385 390 395 400
Gly Asp Thr Ser Pro Arg His Leu Ser Asn Val Ser Ser Thr Gly Ser
405 410 415
Ile Asp Met Val Asp Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu Ala Asp Glu Val
420 425 430
Ser Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu
435 440

<210> 78
<211> 441
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> Tau 2N4R
<400> 78
Met Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly
1 5 10 15
Thr Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr Met His

20 25 30

Gln Asp Gln Glu Gly Asp Thr Asp Ala Gly Leu Lys Glu Ser Pro Leu
35 40 45

Gln Thr Pro Thr Glu Asp Gly Ser Glu Glu Pro Gly Ser Glu Thr Ser
50 55 60

Asp Ala Lys Ser Thr Pro Thr Ala Glu Asp Val Thr Ala Pro Leu Val
65 70 75 80

Asp Glu Gly Ala Pro Gly Lys Gln Ala Ala Ala Gln Pro His Thr Glu
85 90 95

Ile Pro Glu Gly Thr Thr Ala Glu Glu Ala Gly Ile Gly Asp Thr Pro
100 105 110

Ser Leu Glu Asp Glu Ala Ala Gly His Val Thr Gln Ala Arg Met Val
115 120 125

Ser Lys Ser Lys Asp Gly Thr Gly Ser Asp Asp Lys Lys Ala Lys Gly
130 135 140

Ala Asp Gly Lys Thr Lys Ile Ala Thr Pro Arg Gly Ala Ala Pro Pro
145 150 155 160

Gly Gln Lys Gly Gln Ala Asn Ala Thr Arg Ile Pro Ala Lys Thr Pro
165 170 175

Pro Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser Ser Gly Glu Pro Pro Lys Ser Gly
180 185 190

Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser
195 200 205

Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro Pro Thr Arg Glu Pro Lys
210 215 220

Lys Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro Ser Ser Ala Lys
225 230 235 240

Ser Arg Leu Gln Thr Ala Pro Val Pro Met Pro Asp Leu Lys Asn Val
245 250 255

Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys His Gln Pro Gly Gly
260 265 270

Gly Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn Val Gln
275 280 285

Ser Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys His Val Pro Gly Gly Gly
290 295 300

Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser Lys Val Thr Ser
305 310 315 320

Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His Lys Pro Gly Gly Gly Gln
325 330 335

Val Glu Val Lys Ser Glu Lys Leu Asp Phe Lys Asp Arg Val Gln Ser
340 345 350
Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro Gly Gly Gly Asn
355 360 365
Lys Lys Ile Glu Thr His Lys Leu Thr Phe Arg Glu Asn Ala Lys Ala
370 375 380
Lys Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val Val Ser
385 390 395 400
Gly Asp Thr Ser Pro Arg His Leu Ser Asn Val Ser Ser Thr Gly Ser
405 410 415
Ile Asp Met Val Asp Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu Ala Asp Glu Val
420 425 430
Ser Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu
435 440

<210> 79
<211> 58
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
多肽
<220>
<223> Tau校准肽1
<220>
<221> MOD_RES
<222> 44)..(44)
<223> 磷酸化Thr
<220>
<221> MOD_RES
<222> (49)..(49)
<223> 磷酸化Thr
<220>
<221> MOD_RES
<222> (58)..(58)
<223> 酰胺化Val
<400> 79
Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly Thr Tyr Gly
1 5 10 15
Leu Gly Asp Arg Gly Lys Thr Lys Ile Ala Thr Pro Arg Gly Ala Ala

20 25 30

Pro Pro Gly Gln Lys Gly Gly Ser Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro

35 40 45

Thr Pro Pro Thr Arg Glu Pro Lys Lys Val

50 55

<210> 80

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成

多肽

<220>

<223> Tau校准肽2

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> 乙酰化Ser

<220>

<221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> 磷酸化Thr

<220>

<221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> 磷酸化Thr

<220>

<221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> 酰胺化Val

<400> 80

Ser Leu Glu Asp Glu Ala Ala Gly His Val Thr Gln Ala Arg Met Val

1 5 10 15

Ser Lys Gly Ser Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro Pro Thr

20 25 30

Arg Glu Pro Lys Lys Val

35

<210> 81

<211> 20

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
肽
<400> 81
Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly Thr Tyr Gly
1 5 10 15
Leu Gly Asp Arg
20
<210> 82
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
肽
<400> 82
Gly Lys Thr Lys Ile Ala Thr Pro Arg Gly Ala Ala Pro Pro Gly Gln
1 5 10 15
Lys Gly
<210> 83
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成
肽
<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> 磷酸化Thr
<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> 磷酸化Thr
<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)

<223> 酰胺化Val

<400> 83

Gly Ser Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro Pro Thr Arg Glu
1 5 10 15

Pro Lys Lys Val
20

<210> 84

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成
肽

<400> 84

Ser Leu Glu Asp Glu Ala Ala Gly His Val Thr Gln Ala Arg Met Val
1 5 10 15

Ser Lys

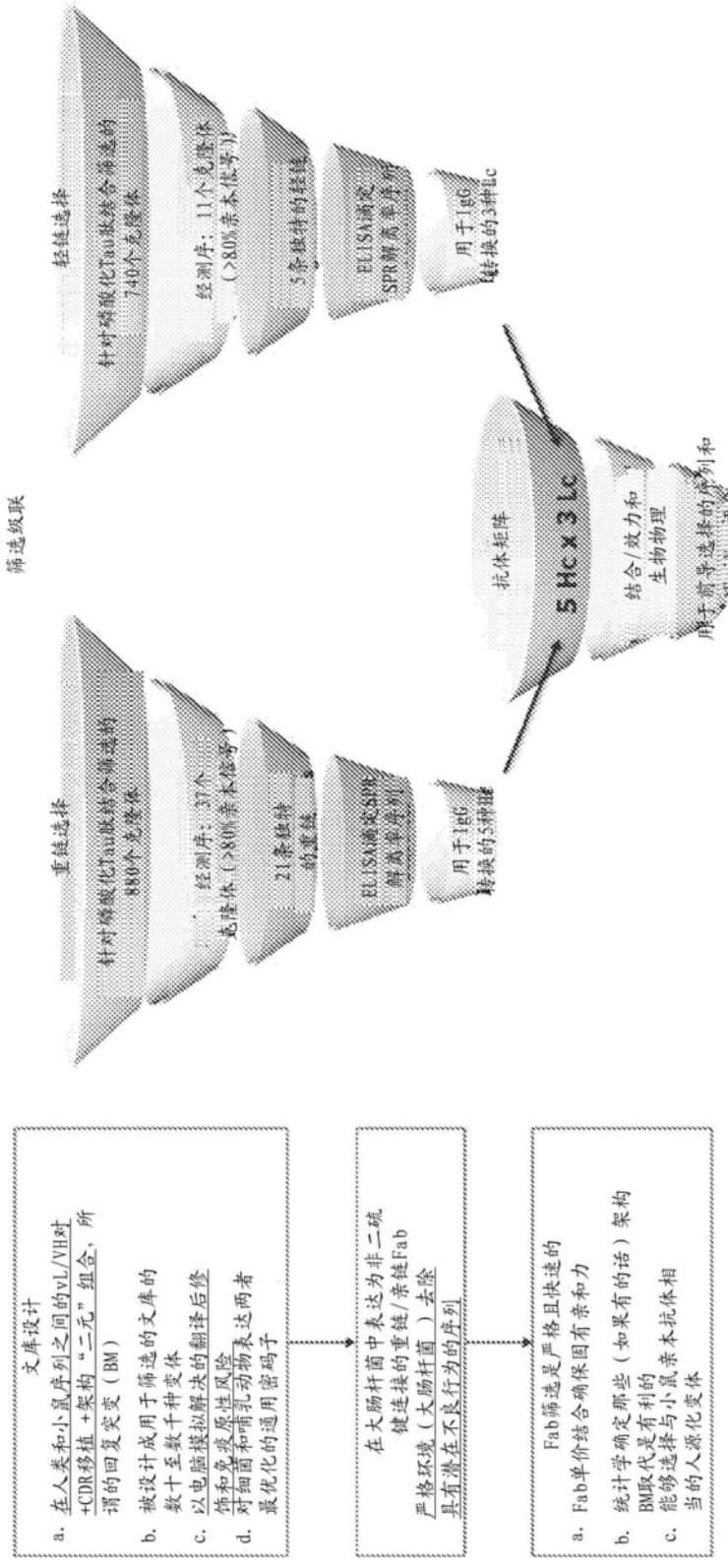

文库设计
a. 在人类和小鼠序列之间的VL/VH对+CDR移植+架构“二元”组合，所谓的回复突变（BM）
b. 被设计成用于筛选的文库的数十至数千种变体
c. 以电脑模拟解决的翻译后修饰和免疫原性风险
d. 对细菌和哺乳动物表达两者最优化的通用密码子
在大肠杆菌中表达为非二硫键连接的重链/亲链Fab
严格环境（大肠杆菌）去除具有潜在不良行为的序列
Fab筛选是严格且快速的
a. Fab单价结合确保固有亲和力
b. 统计学确定那些（如果有的话）架构BM取代更有利的
c. 能够选择与小鼠亲本抗体相当的人源化变体
筛选级联
重链选择
针对磷酸化Tau肽结合筛选的880个克隆体
经测序：37个克隆体（>80%亲本保守）
21条独特的重链
ELISA确定SPR解离率序列
用于IgG转换的3种HC
轻链选择
针对磷酸化Tau肽结合筛选的740个克隆体
经测序：11个克隆体（>80%亲本保守）
5条独特的轻链
ELISA确定SPR解离率序列
用于IgG转换的3种LC
抗体矩阵
5 Hc x 3 Lc
结合/效力和生物物理
用于前导选择的序列和biNAX进入

图1

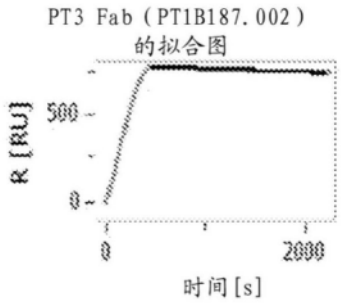


图2A

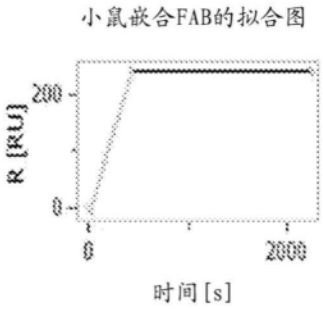


图2B

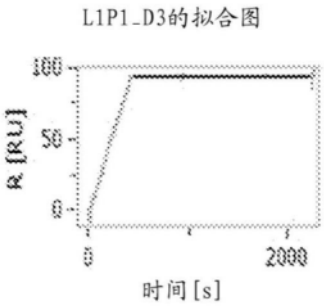


图2C

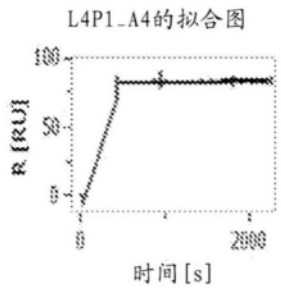


图2D

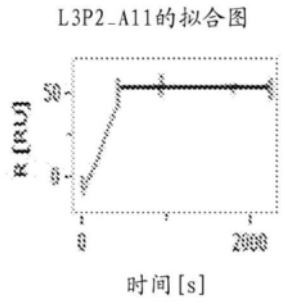


图2E

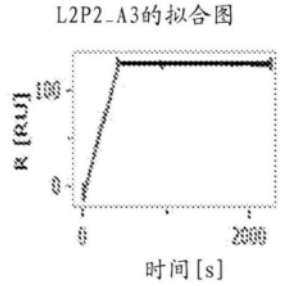


图2F

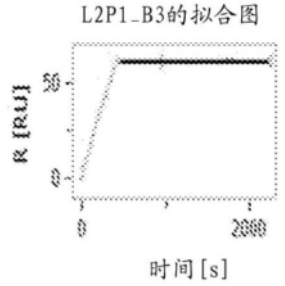


图2G

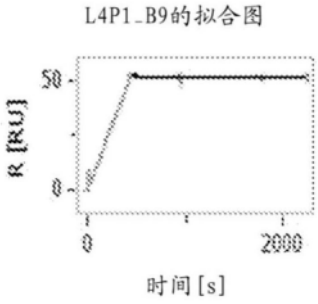


图2H

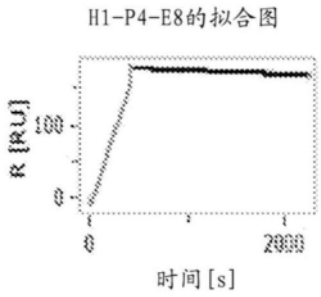


图2I

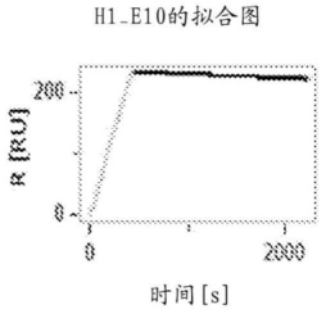


图2J

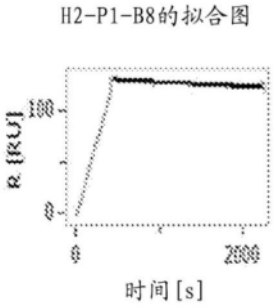


图2K

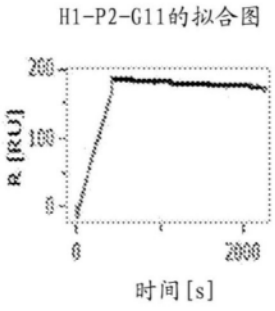


图2L

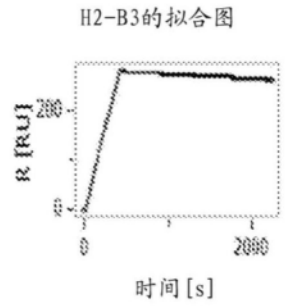


图2M

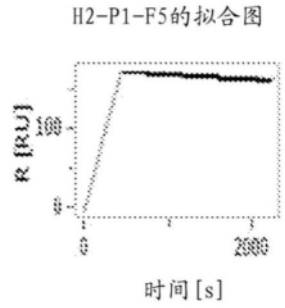


图2N

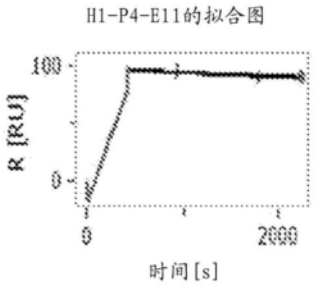


图2O

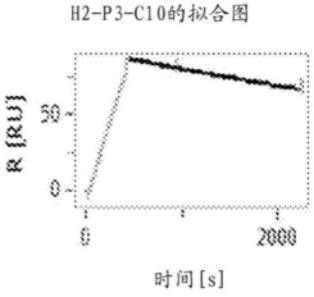


图2P

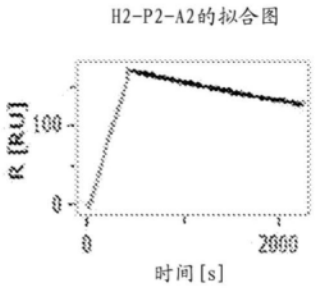


图2Q

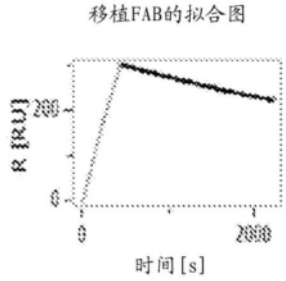


图2R

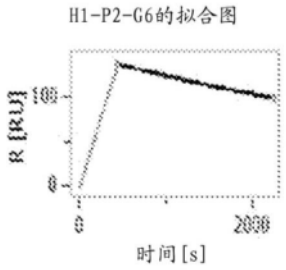


图2S

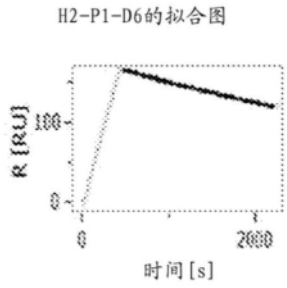


图2T

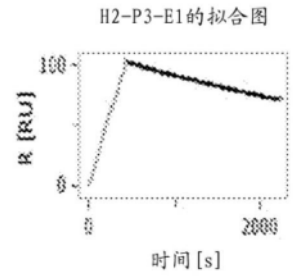


图2U

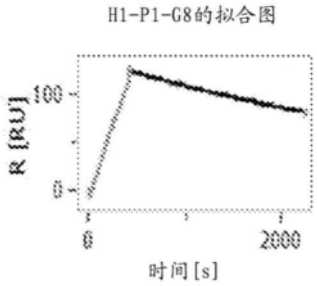


图2V

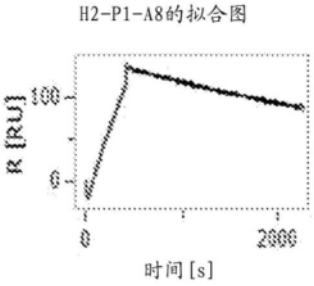


图2W

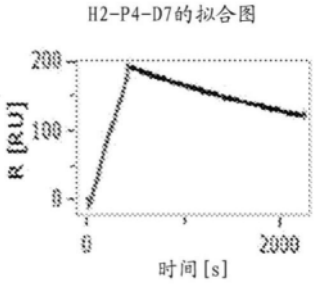


图2X

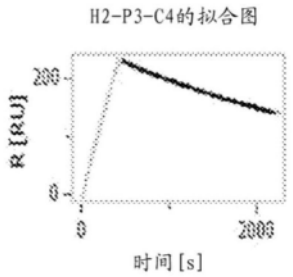


图2Y

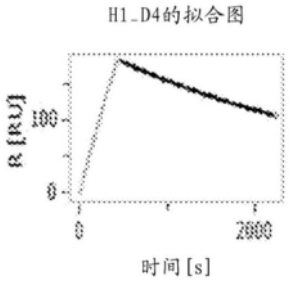


图2Z

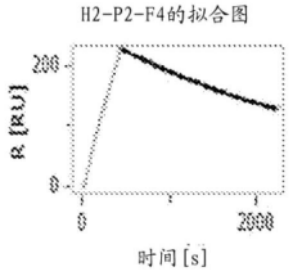


图2AA

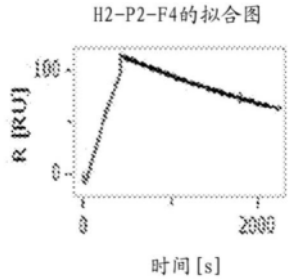


图2AB

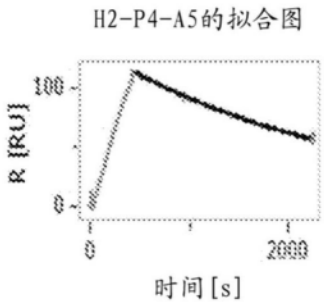


图2AC

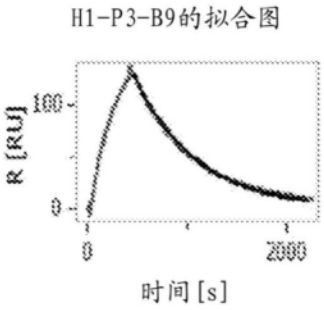


图2AD

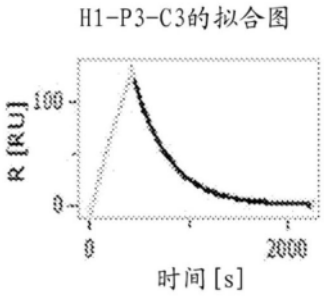


图2AE

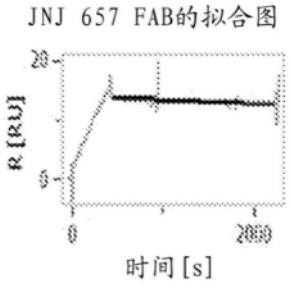


图2AF

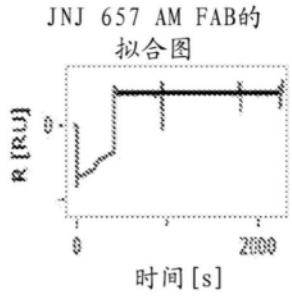


图2AG

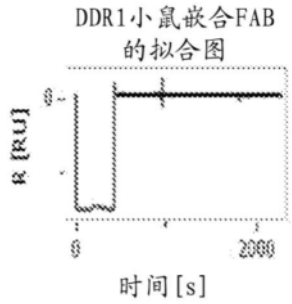


图2AH

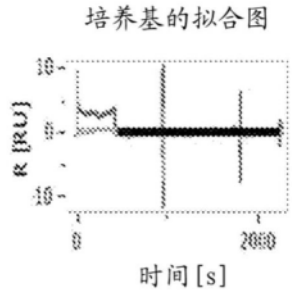


图2AI

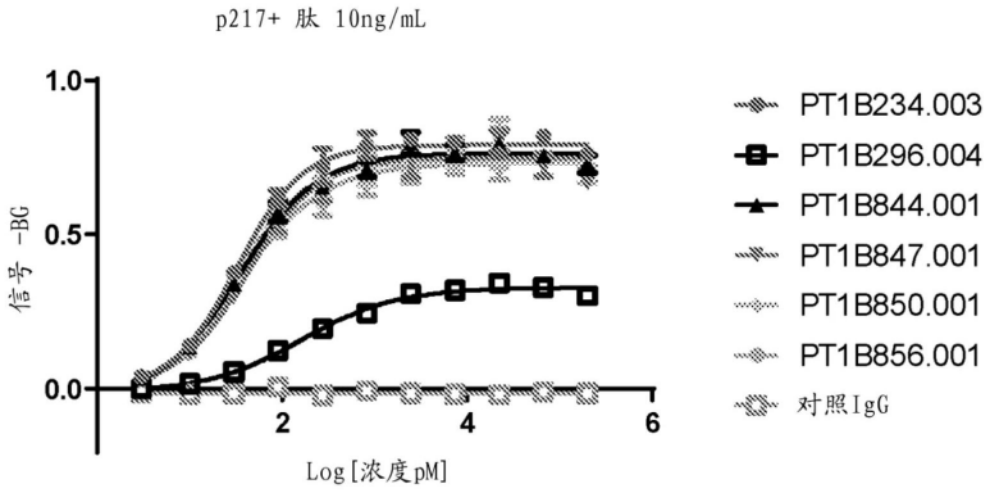

p217+ 肽 10ng/mL
1.0
0.5
0.0
信号 -BG
2
4
6
Log[浓度pM]
PT1B234.003
PT1B296.004
PT1B844.001
PT1B847.001
PT1B850.001
PT1B856.001
对照IgG

图3

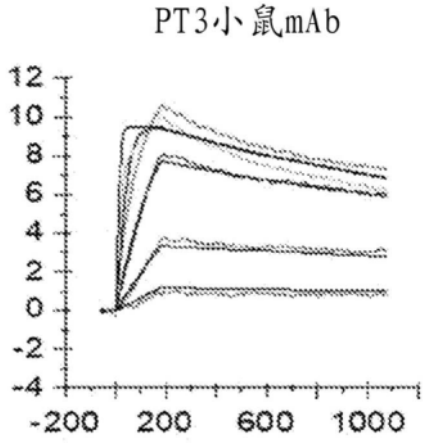

PT3小鼠mAb
12
10
8
6
4
2
0
-2
-4
-200
200
600
1000

图4A

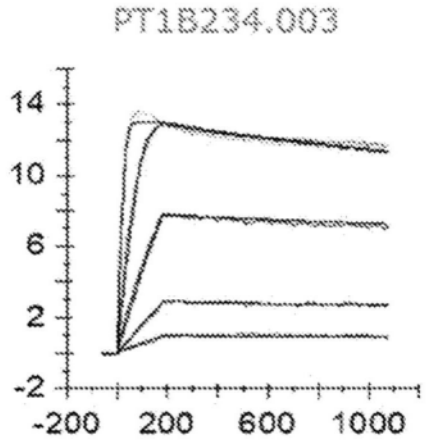

PT1B234.003
14
10
6
2
-2
-200
200
600
1000

图4B

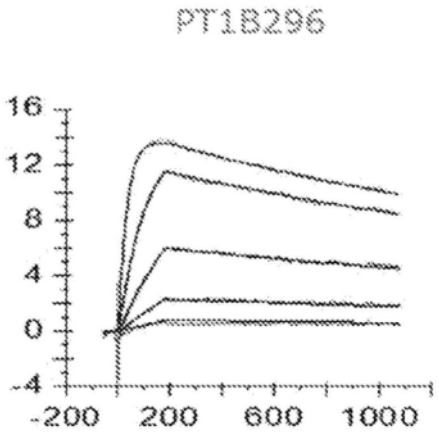

PT1B296
16
12
8
4
0
-4
-200
200
600
1000

图4C

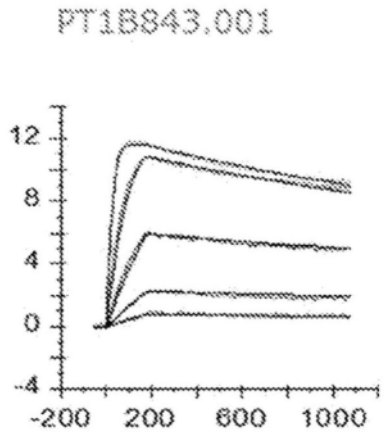

PT1B843.001
12
8
4
0
-4
-200
200
600
1000

图4D

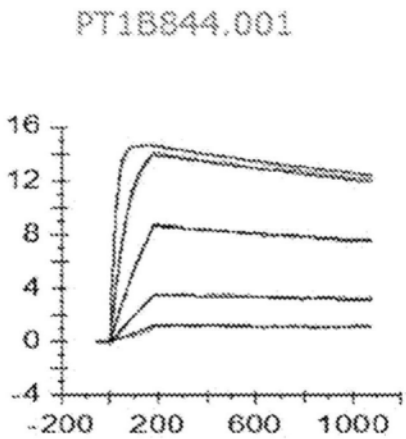

PT1B844.001
16
12
8
4
0
-4
-200
200
600
1000

图4E

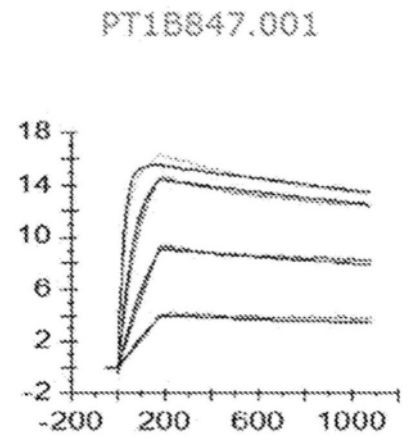

PT1B847.001
18
14
10
6
2
-2
-200
200
600
1000

图4F

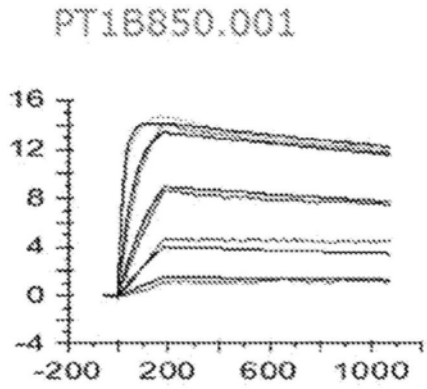

PT1B850.001
16
12
8
4
0
-4
-200
200
600
1000

图4G

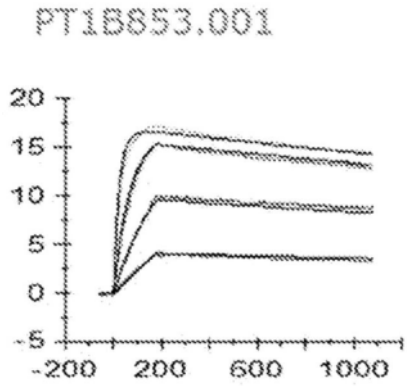

PT1B853.001
20
15
10
5
0
-5
-200
200
600
1000

图4H

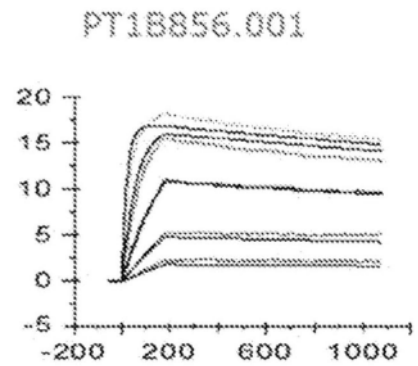

PT1B856.001
20
15
10
5
0
-5
-200
200
600
1000

图4I

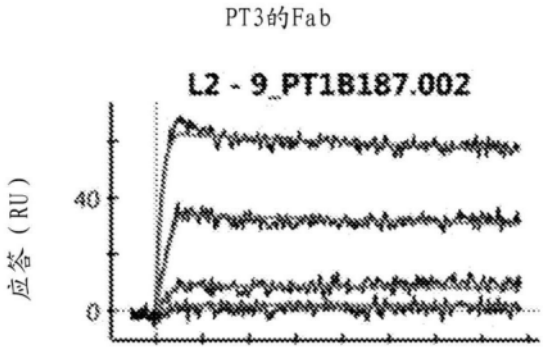

PT3的Fab
L2 - 9_PT1B187.002
应答（RU）
40
0

图5A

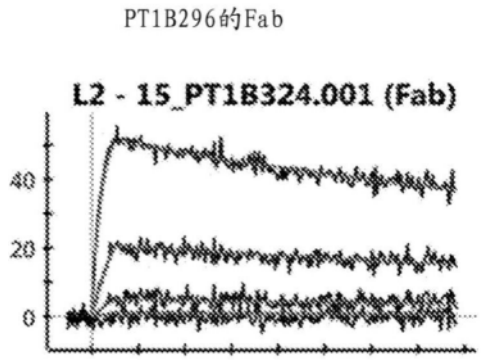

PT1B296的Fab
L2 - 15_PT1B324.001 (Fab)
40
20
0

图5B

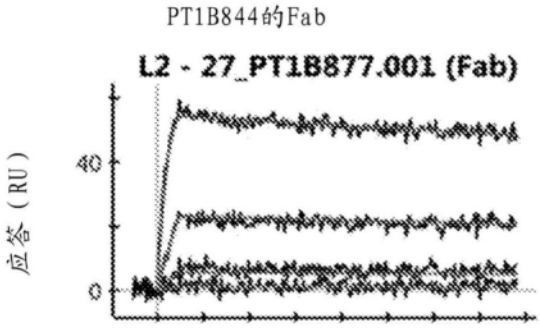

PT1B844的Fab
L2 - 27_PT1B877.001 (Fab)
应答（RU）
40
0

图5C

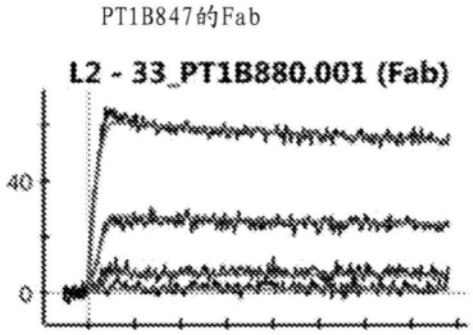

PT1B847的Fab
L2 - 33_PT1B880.001 (Fab)
40
0

图5D

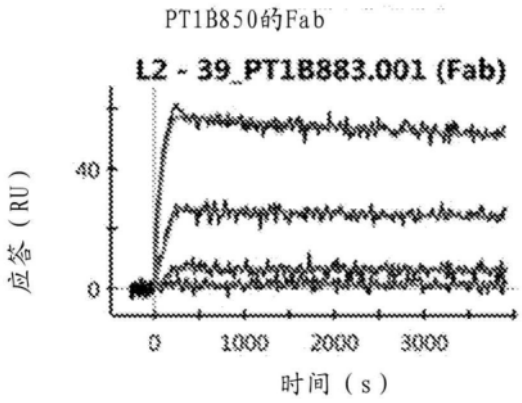

PT1B850的Fab
L2 - 39_PT1B883.001 (Fab)
应答（RU）
40
0
0
1000
2000
3000
时间（s）

图5E

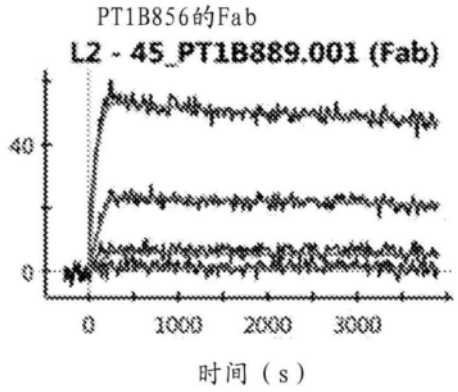

PT1B856的Fab
L2 - 45_PT1B889.001 (Fab)
40
0
0
1000
2000
3000
时间（s）

图5F

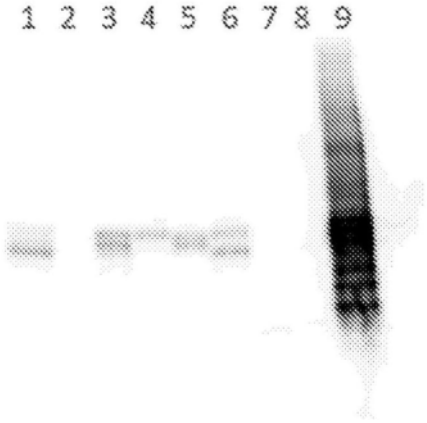

1 2 3 4 5 6 7 8 9

图6A

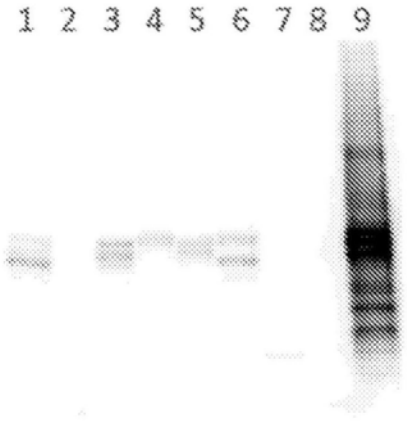

1 2 3 4 5 6 7 8 9

图6B

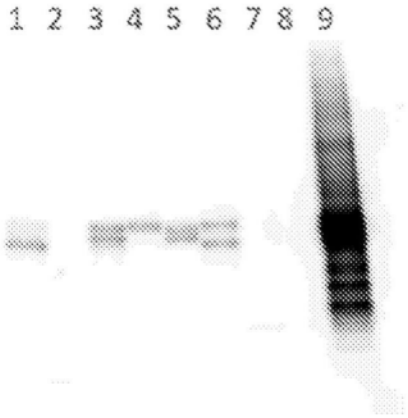


图6C

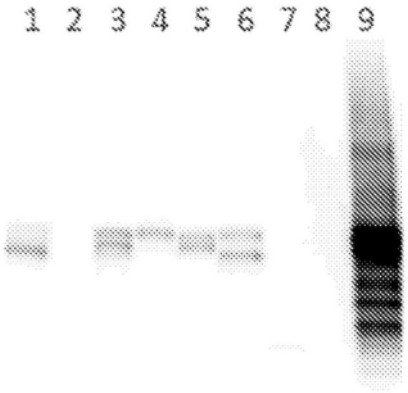


图6D

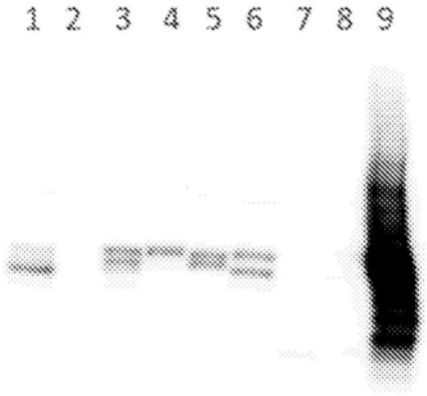


图6E

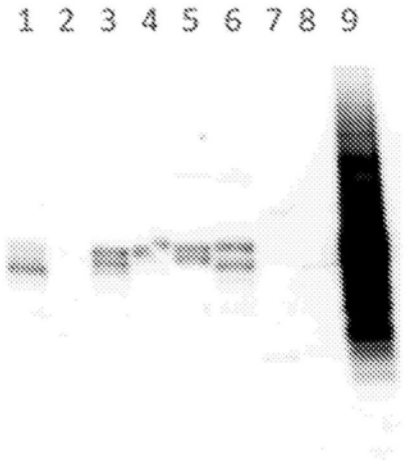


图6F

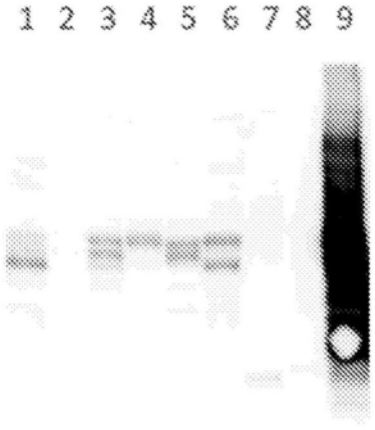


图6G

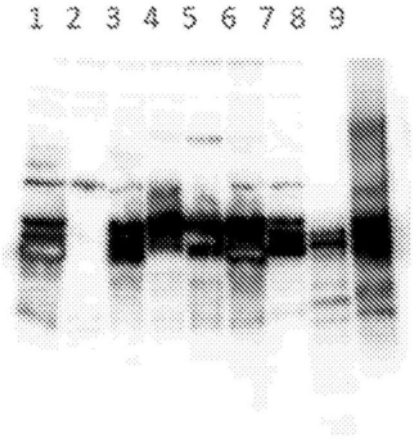


图6H

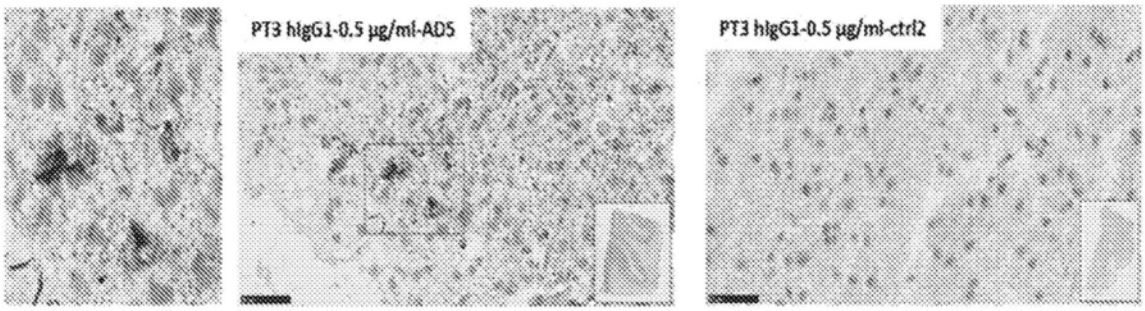

PT3 hIgG1-0.5 μg/ml-AD5
PT3 hIgG1-0.5 μg/ml-ctrl2

图7A

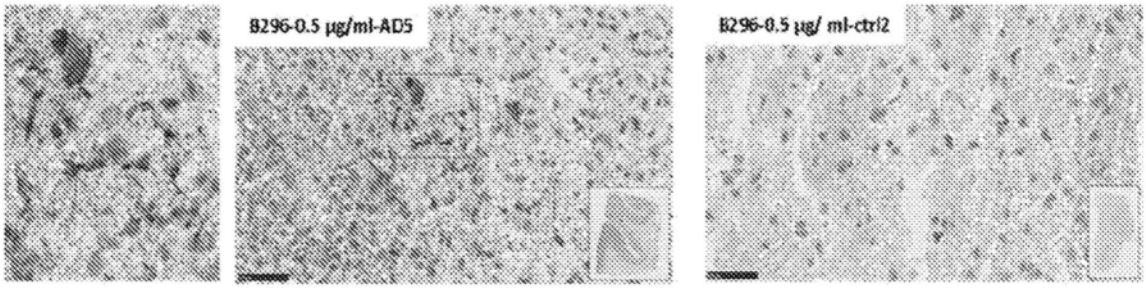

B296-0.5 μg/ml-AD5
B296-0.5 μg/ ml-ctrl2

图7B

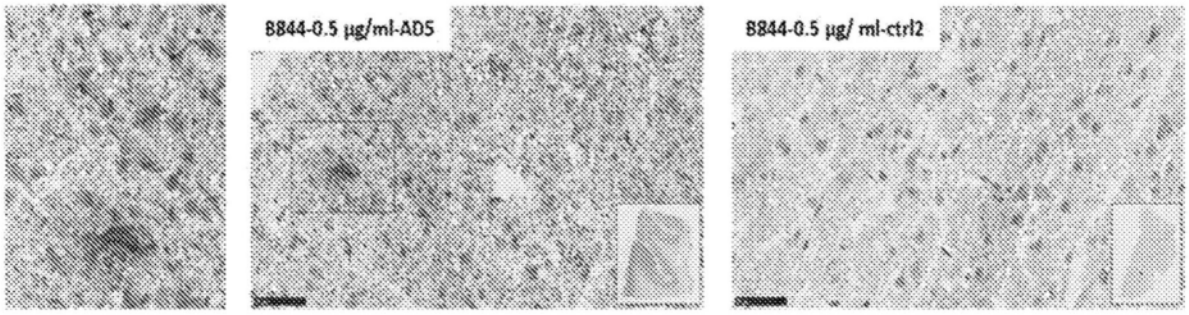

B844-0.5 μg/ml-AD5
B844-0.5 μg/ ml-ctrl2

图7C

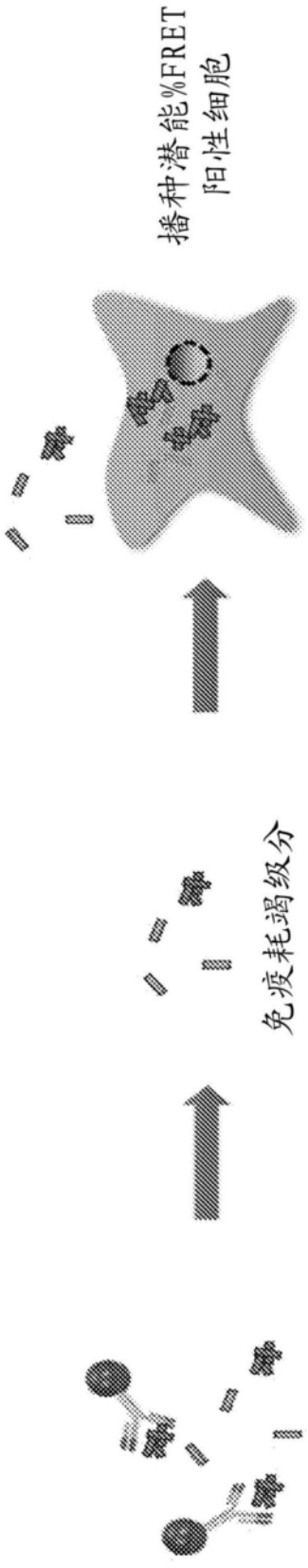


图8A

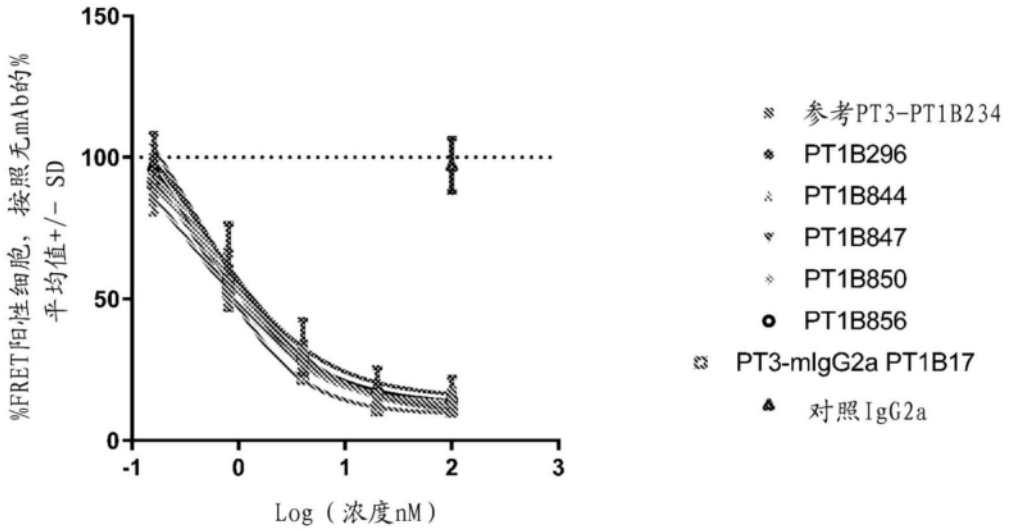

150
100
50
0
-1
0
1
2
3
%FRET阳性细胞，按照无mAb的%
平均值+/- SD
Log（浓度nM）
参考PT3-PT1B234
PT1B296
PT1B844
PT1B847
PT1B850
PT1B856
PT3-mIgG2a PT1B17
对照IgG2a

图8B

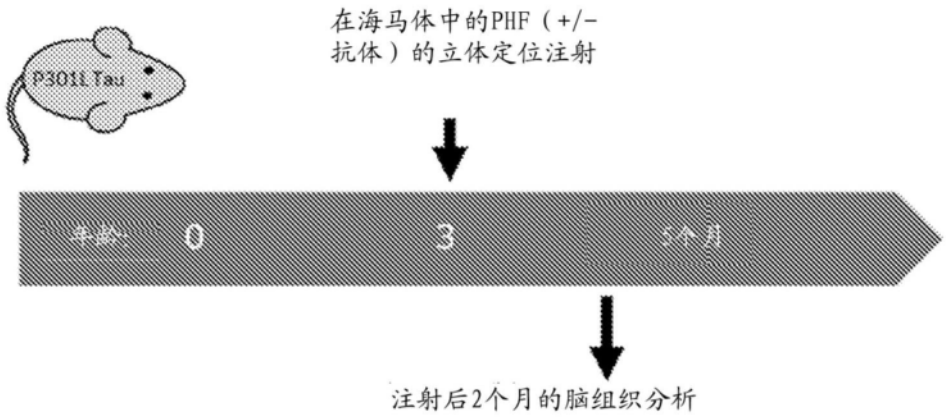

在海马体中的PHF（+/-
抗体）的立体定位注射
P301L Tau
年龄:
0
3
5个月
注射后2个月的脑组织分析

图9A

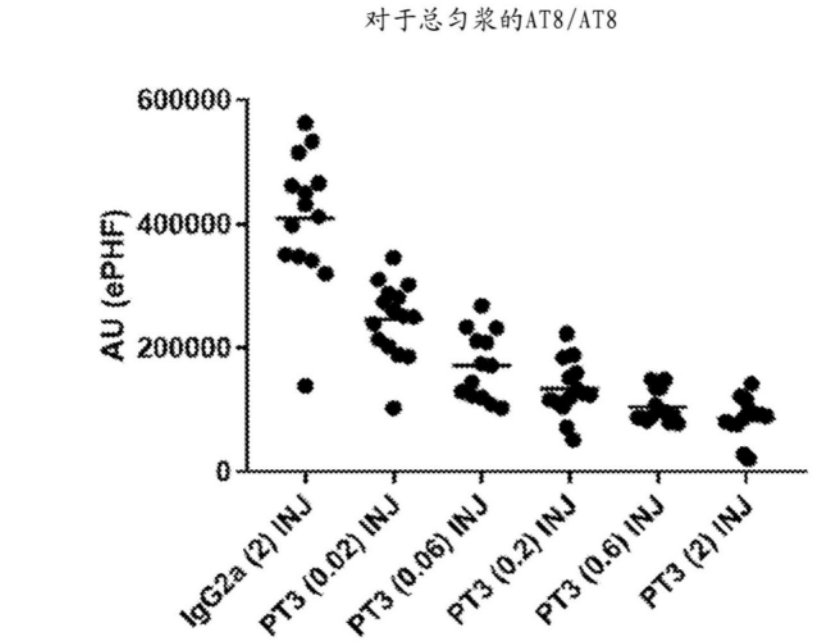

对于总匀浆的AT8/AT8
600000
400000
200000
0
AU (ePHF)
IgG2a (2) INJ
PT3 (0.02) INJ
PT3 (0.06) INJ
PT3 (0.2) INJ
PT3 (0.6) INJ
PT3 (2) INJ

图9B

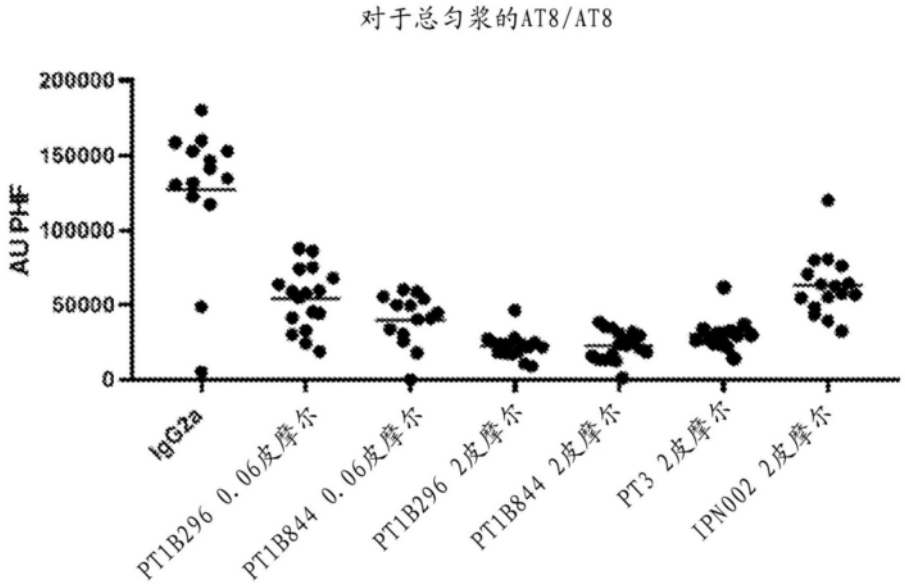

对于总匀浆的AT8/AT8
200000
150000
100000
50000
0
AU PHF
IgG2a
PT1B296 0.06皮摩尔
PT1B844 0.06皮摩尔
PT1B296 2皮摩尔
PT1B844 2皮摩尔
PT3 2皮摩尔
IPN002 2皮摩尔

图9C

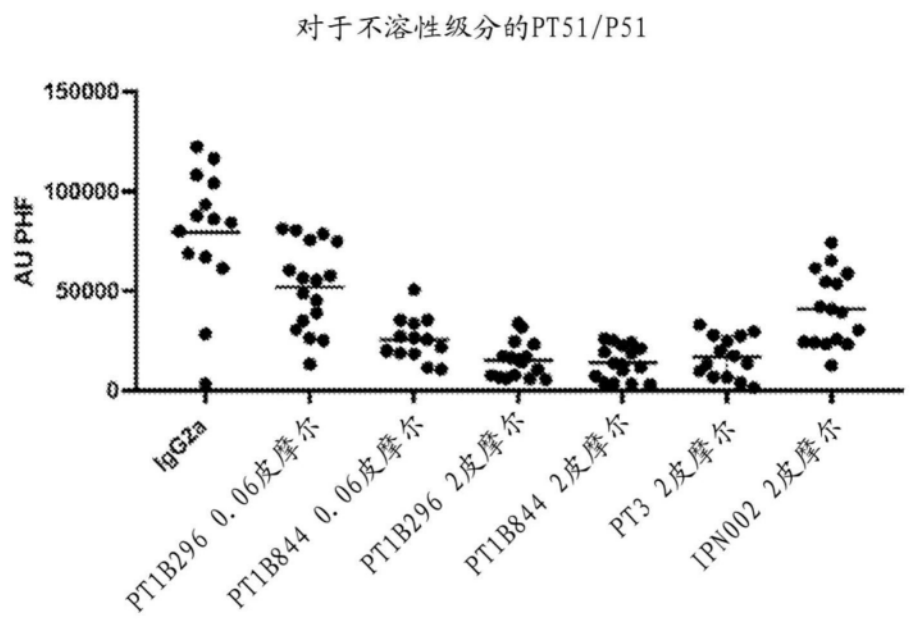

对于不溶性级分的PT51/P51
AU PHF
150000
100000
50000
0
IgG2a
PT1B296 0.06皮摩尔
PT1B844 0.06皮摩尔
PT1B296 2皮摩尔
PT1B844 2皮摩尔
PT3 2皮摩尔
IPN002 2皮摩尔

图9D

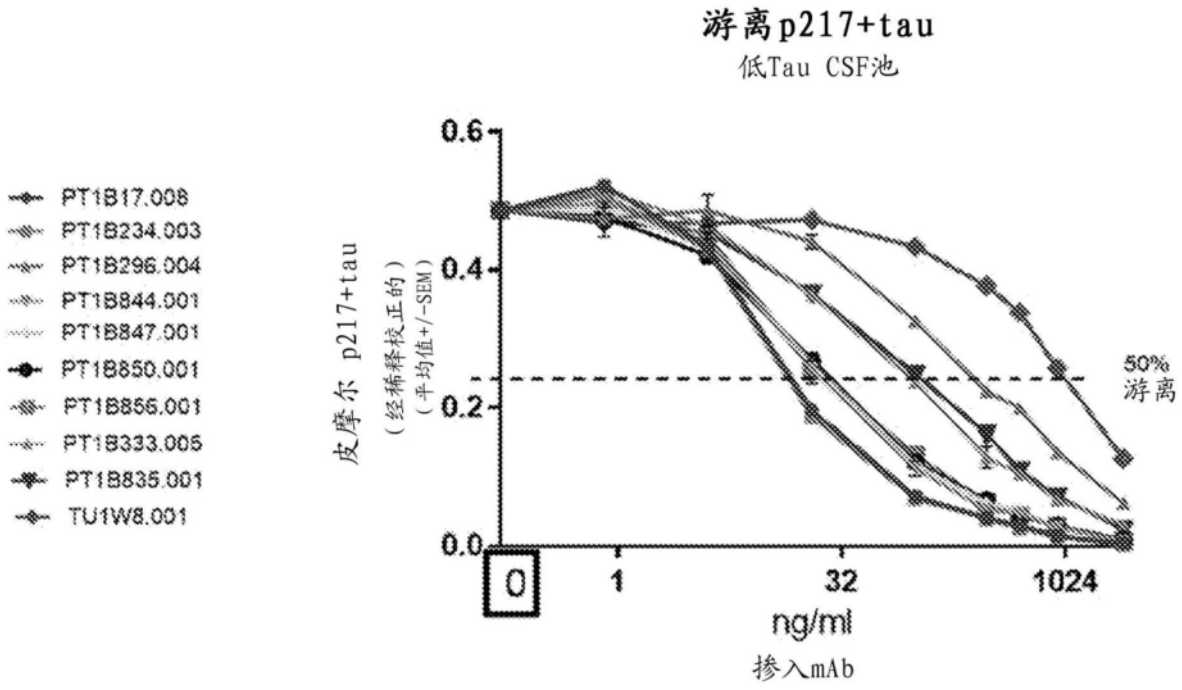

游离p217+tau
低Tau CSF池
PT1B17.008
PT1B234.003
PT1B296.004
PT1B844.001
PT1B847.001
PT1B850.001
PT1B856.001
PT1B333.005
PT1B835.001
TU1W8.001
皮摩尔 p217+tau
(经稀释校正的)
(平均值+/-SEM)
0.6
0.4
0.2
0.0
50%
游离
0
1
32
1024
ng/ml
掺入mAb

图10A

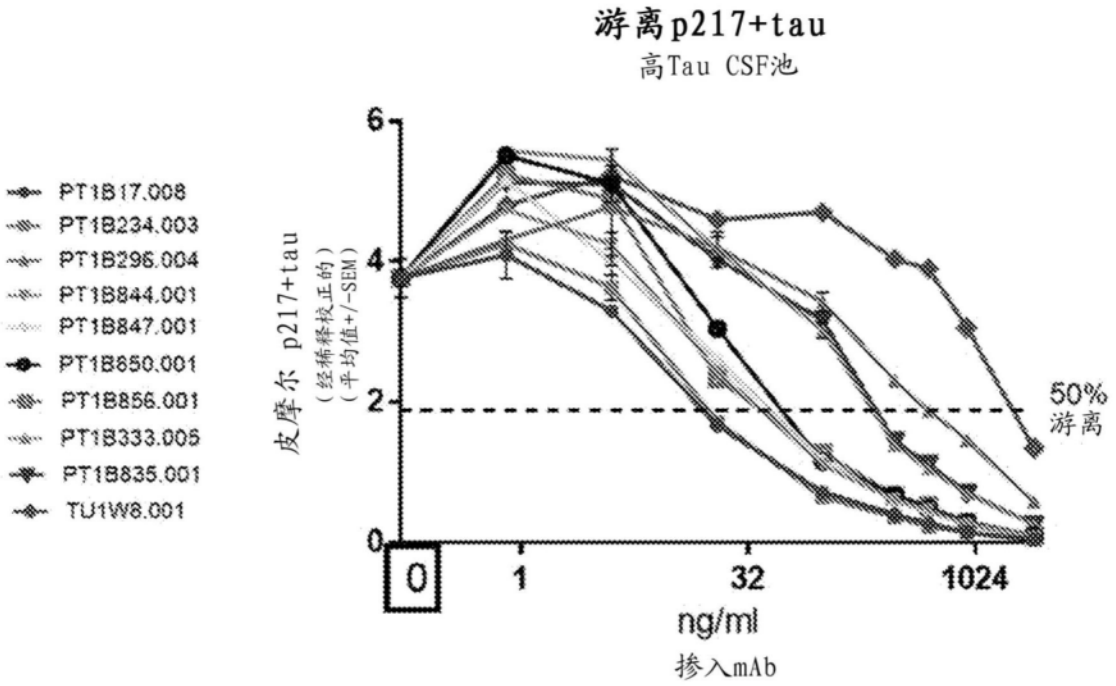
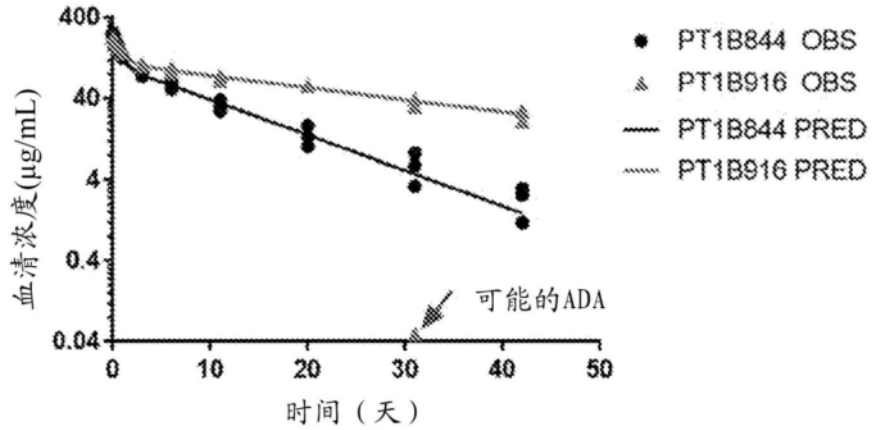


图10B



化合物	βT1/2（天）	
	WT	YTE
PT1B844	6.91	20.05

图11