(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 111886255 B
(45)授权公告日 2025.04.04

(21)申请号 201980018622.8
(22)申请日 2019.01.11
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111886255 A
(43)申请公布日 2020.11.03
(30)优先权数据
62/616,723 2018.01.12 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.09.11
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/013246 2019.01.11
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/140229 EN 2019.07.18
(73)专利权人 百时美施贵宝公司
地址 美国新泽西州
(72)发明人 X·M·施埃拜 M·J·塞尔比 M·M·韩 C·比 A·X·邓 A·春特哈拉派 B·德沃 李会铭 P·O·谢泼德 A·J·科曼 D·F·阿道尔 E·德亚诺娃 R·黄 陈国栋 M·库恩 H-A·张
(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247
专利代理师 胡志君 黄革生
(51)Int.Cl.
C07K 16/28(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
(56)对比文件
CN 103079644 A,2013.05.01
US 2012189617 A1,2012.07.26
审查员 关维

权利要求书3页 说明书175页
序列表204页 附图91页

(54)发明名称

抗TIM3抗体及其用途

(57)摘要

本文提供了结合T细胞免疫球蛋白和含粘蛋白结构域的蛋白3(TIM3)蛋白的抗体或其抗原结合部分。还提供了这些抗体或其抗原结合部分在治疗性应用中的用途,例如用于癌症的治疗。还提供了产生抗体或其抗原结合部分的细胞、编码所述抗体或其抗原结合部分的重链区和/或轻链区的多核苷酸、以及包含编码所述抗体或其抗原结合部分的重链区和/或轻链区的多核苷酸的载体。

CN 111886255 B

1.分离的抗体,其结合人T细胞免疫球蛋白和含粘蛋白结构域的蛋白3(TIM3),包含重链CDR1、CDR2和CDR3以及轻链 CDR1、CDR2和CDR3,其中:

(a) 重链CDR1、CDR2和CDR3的氨基酸序列分别如SEQ ID NO: 45、413和414所示,和轻链CDR1、CDR2和CDR3的氨基酸序列分别如SEQ ID NO: 64、66和69所示;

(b) 重链CDR1、CDR2和CDR3的氨基酸序列分别如SEQ ID NO: 45、415和416所示,和轻链CDR1、CDR2和CDR3的氨基酸序列分别如SEQ ID NO: 64、66和68所示;或

(c) 重链CDR1、CDR2和CDR3的氨基酸序列分别如SEQ ID NO: 45、415和416所示,和轻链CDR1、CDR2和CDR3的氨基酸序列分别如SEQ ID NO: 64、66和419所示。

2.根据权利要求1的抗体,其中重链CDR1、CDR2和CDR3的氨基酸序列分别如SEQ ID NO: 45、413和414所示,和轻链CDR1、CDR2和CDR3的氨基酸序列分别如SEQ ID NO: 64、66和69所示。

3.根据权利要求1的抗体,其中重链CDR1、CDR2和CDR3的氨基酸序列分别如SEQ ID NO: 45、415、416所示,和轻链CDR1、CDR2和CDR3的氨基酸序列分别如SEQ ID NO: 64、66和68所示。

4.根据权利要求1的抗体,其中重链CDR1、CDR2和CDR3的氨基酸序列分别如SEQ ID NO: 45、415和416所示,和轻链CDR1、CDR2和CDR3的氨基酸序列分别如SEQ ID NO: 64、66和419所示。

5.根据权利要求1的抗体,其包含重链可变区VH和轻链可变区VL,其中:

(a) VH包含这样的氨基酸序列,所述氨基酸序列至少80%,至少85%,至少90%,至少95%,至少96%,至少97%,至少98%或至少99%同一于SEQ ID NO: 410所示的氨基酸序列;且VL包含这样的氨基酸序列,所述氨基酸序列至少80%,至少85%,至少90%,至少95%,至少96%,至少97%,至少98%或至少99%同一于SEQ ID NO: 417所示的氨基酸序列;

(b) VH包含这样的氨基酸序列,所述氨基酸序列至少80%,至少85%,至少90%,至少95%,至少96%,至少97%,至少98%或至少99%同一于SEQ ID NO: 411所示的氨基酸序列;且VL包含这样的氨基酸序列,所述氨基酸序列至少80%,至少85%,至少90%,至少95%,至少96%,至少97%,至少98%或至少99%同一于SEQ ID NO: 418所示的氨基酸序列;或

(c) VH包含这样的氨基酸序列,所述氨基酸序列至少80%,至少85%,至少90%,至少95%,至少96%,至少97%,至少98%或至少99%同一于SEQ ID NO: 412所示的氨基酸序列;且VL包含这样的氨基酸序列,所述氨基酸序列至少80%,至少85%,至少90%,至少95%,至少96%,至少97%,至少98%或至少99%同一于SEQ ID NO: 60所示的氨基酸序列。

6.根据权利要求1所述的抗体,其包含VH和VL,其中所述VH包含SEQ ID NO: 410和所述VL包含SEQ ID NO: 417。

7.根据权利要求1所述的抗体,其包含VH和VL,其中所述VH包含SEQ ID NO: 411和所述VL包含SEQ ID NO: 418。

8.根据权利要求1所述的抗体,其包含VH和VL,其中所述VH包含SEQ ID NO: 412和所述VL包含SEQ ID NO: 60。

9.根据权利要求1-8中任一项所述的抗体,其中所述抗体选自IgG1、IgG2、IgG3、IgG4和它们的变体。

10.根据权利要求9的抗体,其中所述抗体是IgG1抗体。

11.根据权利要求10的抗体,包含无效应子功能的IgG1 Fc。

12.根据权利要求1-8中任一项所述的抗体,其包含:

(a1) 含有SEQ ID NO: 386或387的重链序列和含有SEQ ID NO: 408的轻链序列;

(a2) 含有SEQ ID NO: 388或389的重链序列和含有SEQ ID NO: 408的轻链序列;

(a3) 含有SEQ ID NO: 390或391的重链序列和含有SEQ ID NO: 408的轻链序列;

(a4) 含有SEQ ID NO: 392或393的重链序列和含有SEQ ID NO: 408的轻链序列;

(b1) 含有SEQ ID NO: 394或395的重链序列和含有SEQ ID NO: 29的轻链序列;

(b2) 含有SEQ ID NO: 394或395的重链序列和含有SEQ ID NO: 409的轻链序列;

(b3) 含有SEQ ID NO: 396或397的重链序列和含有SEQ ID NO: 29的轻链序列;

(b4) 含有SEQ ID NO: 398或399的重链序列和含有SEQ ID NO: 29的轻链序列;

(b5) 含有SEQ ID NO: 400或401的重链序列和含有SEQ ID NO: 29的轻链序列;

(b6) 含有SEQ ID NO: 402或403的重链序列和含有SEQ ID NO: 29的轻链序列;

(b7) 含有SEQ ID NO: 404或405的重链序列和含有SEQ ID NO: 29的轻链序列;或

(b8) 含有SEQ ID NO: 406或407的重链序列和含有SEQ ID NO: 29的轻链序列。

13.根据权利要求1-8中任一项所述的抗体,其具有一个或多个以下特性:

(1) 以1 μg/mL或更小的EC_{50}结合至膜结合的人TIM3,其是通过流式细胞术测定的;

(2) 结合至膜结合的cyno TIM3;

(3) 以K_D $5x10^{-8}$ M,$2x10^{-8}$ M,$1x10^{-8}$ M或$5x10^{-9}$ M或更小结合至 hTIM3-IgV;

(4) 以K_D 10^{-7} M,$2x10^{-8}$ M或$1x10^{-8}$ M或更小结合至 hTIM3-IgV;

(5) 以K_D $5x10^{-7}$ M,$2x10^{-8}$ M或$1x10^{-8}$ M或更小结合至食蟹猴TIM3-ECD;

(6) 以K_D $8x10^{-8}$ M,$5x10^{-8}$ M或$1x10^{-8}$ M或更小结合至hTIM3-ECD;或

(7) 诱导或增强T细胞活化。

14.双特异性分子,其包含连接至具有第二结合特异性的分子的权利要求1至13中任一项所述的抗体。

15.核酸分子,其编码权利要求6至8中任一项所述的抗体的VH和VL;或其编码权利要求12所述的抗体的重链和轻链。

16.表达载体,其包含权利要求15的核酸分子。

17.用权利要求16的表达载体转化的细胞。

18.免疫缀合物,其包含与试剂连接的权利要求1至13中任一项所述的抗体。

19.组合物,其包含权利要求1至13中任一项所述的抗体、权利要求14的双特异性分子、权利要求15的核酸分子、权利要求16的表达载体、权利要求17的细胞或权利要求18的免疫缀合物,以及载体。

20.组合物,包含:

(a) 含有编码权利要求6-8中任一项所述抗体或其抗原结合部分的VH的核酸分子的表达载体,以及含有编码权利要求6-8中任一项所述抗体或其抗原结合部分的VL的核酸分子的表达载体,或

(b) 含有编码权利要求12所述抗体的重链的核酸分子的表达载体,以及含有编码权利要求12所述抗体的轻链的核酸分子的表达载体。

21.用权利要求20的组合物转化的细胞。

22.试剂盒,其包含权利要求1至13中任一项所述的抗体、权利要求14的双特异性分子、权利要求15的核酸分子、权利要求16的表达载体、权利要求17或21的细胞、权利要求18的免疫缀合物或权利要求19或20的组合物,以及使用说明书。

23.制备抗TIM3抗体的方法,包括在权利要求17或21的细胞中表达所述抗体,和从所述细胞分离所述抗体。

24.权利要求1至13中任一项所述的抗体、权利要求14的双特异性分子、权利要求15的核酸分子、权利要求16的表达载体、权利要求17或21的细胞、权利要求18的免疫缀合物或权利要求19或20的组合物的用途,用于制备治疗癌症的药物。

25.权利要求1至13中任一项所述的抗体的用途,用于制备检测T细胞免疫球蛋白和含粘蛋白结构域的蛋白3(TIM3)的存在的试剂盒。

抗TIM3抗体及其用途

[0001] 通过EFS-WEB电子提交的序列表的引用

[0002] 与本申请一起提交的电子提交的ASCII文本文件(名称:3338_098PC01_SequenceListing.txt;大小:912,981字节;创建日期:2019年1月11日)中的序列表的内容在此全文引入作为参考。

[0003] 发明背景

[0004] T细胞免疫球蛋白和含粘蛋白结构域的蛋白3(T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3,TIM3),也称为甲型肝炎病毒细胞受体2(HAVCR2),是一种I型跨膜蛋白,其作为免疫应答的关键调节物发挥作用。TIM3最初在活化的产生IFN-γ的T细胞(例如,1型辅助$CD4^+$T细胞和细胞毒性$CD8^+$T细胞)上被鉴定,并显示在与半乳凝素9结合后诱导T细胞死亡或消耗。最近的研究表明,TIM3表达在调节许多先天免疫细胞(例如,巨噬细胞,单核细胞,树突细胞,肥大细胞,和自然杀伤细胞)的活性中也是重要的。参见Han G等人,Front Immunol.4:449(2013)。

[0005] 像许多抑制性受体(例如PD-1和CTLA-4)一样,TIM3表达与多种类型的慢性疾病有关,包括癌症。在患有晚期黑素瘤、非小细胞肺癌或滤泡性B细胞非霍奇金淋巴瘤的患者中已检测到$TIM3^+$T细胞。并且,$TIM3^+$调节性T细胞的存在已被描述为是肺癌进展的有效指示物。参见Anderson AC,Cancer Immunol Res.2:393-8(2014)。

[0006] 已鉴定出TIM3的几种潜在配体:半乳凝素-9、HMGB1、脑信号蛋白-4A、CEACAM-1、ILT-4和磷脂酰丝氨酸(PtdSer或PS)。PS是重要的细胞膜组分,且通常位于细胞膜的内部小叶。但随着细胞凋亡,PS被重新分布并暴露于外膜。在许多肿瘤细胞系中也观察到这种重新分布。参见Riedl S等人,Biochim Biophys Acta.1808:2638-2645(2011)。TIM3与PS的结合对于吞噬作用和交叉呈递可能是至关重要的。参见Nakayama M等人,Blood.113:3821-30(2009)。

[0007] 研究表明,TIM3和抑制性受体PD-1之间存在密切的关系。例如,许多肿瘤特异性T细胞均表达PD-1和TIM3这两者,并且与仅表达PD-1或TIM3的T细胞相比,这些T细胞显示功能更失调。参见Fourcade J等人,J Exp Med.207:2175-2186(2010)。

[0008] 因此,在设计新的癌免疫疗法和改善传统的癌免疫疗法方面,非常需要靶向TIM3的药剂及使用这类药剂的方法。

[0009] 发明概述

[0010] 本文提供了分离的抗体,例如单克隆抗体或其抗原结合部分,特别是人(例如,单克隆)抗体,它们特异性结合人T细胞免疫球蛋白和含粘蛋白结构域的蛋白3(TIM3)(“抗TIM3抗体”),并包含重链CDR1、CDR2和CDR3和轻链CDR1、CDR2和CDR3。在一些实施方案中,重链CDR3包含SEQ ID NO:414或SEQ ID NO:416。在一些实施方案中,重链CDR1包含SEQ ID NO:45。在一些实施方案中,重链CDR2包含SEQ ID NO:413或SEQ ID NO:415。在一些实施方案中,轻链CDR1包含SEQ ID NO:64。在一些实施方案中,轻链CDR2包含SEQ ID NO:66。在一些实施方案中,轻链CDR3包含SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:68或SEQ ID NO:419。

[0011] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体或其抗原结合部分包含重链CDR1、CDR2和CDR3以

及轻链CDR1、CDR2和CDR3,其中:

[0012] (a)重链CDR1包含SEQ ID NO:45;

[0013] (b)重链CDR2包含SEQ ID NO:413或SEQ ID NO:415;

[0014] (c)重链CDR3包含SEQ ID NO:414或SEQ ID NO:416;

[0015] (d)轻链CDR1包含SEQ ID NO:64;

[0016] (e)轻链CDR2包含SEQ ID NO:66;和

[0017] (f)轻链CDR3包含SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:68或SEQ ID NO:419.

[0018] 在一些实施方案中,(a)重链CDR1、CDR2和CDR3分别包含SEQ ID NO:45、413和414,和轻链CDR1、CDR2和CDR3分别包含SEQ ID NO:64、66和69;(b)重链CDR1、CDR2和CDR3分别包含SEQ ID NO:45、415和416,和轻链CDR1、CDR2和CDR3分别包含SEQ ID NO:64、66和68;或(c)重链CDR1、CDR2和CDR3分别包含SEQ ID NO:45、415和416,和轻链CDR1、CDR2和CDR3分别包含SEQ ID NO:64、66和419。

[0019] 在一些实施方案中,重链CDR1、CDR2和CDR3分别包含SEQ ID NO:45、413和414,和轻链CDR1、CDR2和CDR3分别包含SEQ ID NO:64、66和69。在一些实施方案中,重链CDR1、CDR2和CDR3分别包含SEQ ID NO:45、415和416,和轻链CDR1、CDR2和CDR3分别包含SEQ ID NO:64、66和68。在一些实施方案中,重链CDR1、CDR2和CDR3分别包含SEQ ID NO:45、415和416,和轻链CDR1、CDR2和CDR3分别包含SEQ ID NO:64、66和419。

[0020] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体或其抗原结合部分包含重链可变区(VH)和轻链可变区(VL),其中VH包含这样的氨基酸序列,所述氨基酸序列至少约80%,至少约85%,至少约90%,至少约95%,至少约96%,至少约97%,至少约98%,至少约99%或约100%同一于SEQ ID NO:410所示的氨基酸序列.

[0021] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体或其抗原结合部分包含重链可变区(VH)和轻链可变区(VL),其中VL包含这样的氨基酸序列,所述氨基酸序列至少约80%,至少约85%,至少约90%,至少约95%,至少约96%,至少约97%,至少约98%,至少约99%或约100%同一于SEQ ID NO:411所示的氨基酸序列。

[0022] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体或其抗原结合部分包含重链可变区(VH)和轻链可变区(VL),其中VL包含这样的氨基酸序列,所述氨基酸序列至少约80%,至少约85%,至少约90%,至少约95%,至少约96%,至少约97%,至少约98%,至少约99%或约100%同一于SEQ ID NO:412所示的氨基酸序列。

[0023] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体或其抗原结合部分与参考抗体交叉竞争对TIM3的结合,其包含:

[0024] (a)含有SEQ ID NO:410的重链可变区(VH)和含有SEQ ID NO:417的轻链可变区(VL);

[0025] (b)含有SEQ ID NO:411的重链可变区(VH)和含有SEQ ID NO:60的轻链可变区(VL);

[0026] (c)含有SEQ ID NO:411的重链可变区(VH)和含有SEQ ID NO:418的轻链可变区(VL);或

[0027] (d)含有SEQ ID NO:412的重链可变区(VH)和含有SEQ ID NO:60的轻链可变区(VL)。

[0028] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体或其抗原结合部分包含:

[0029] (a)含有SEQ ID NO:410的重链可变区(VH)的重链CDR1、CDR2和CDR3和含有SEQ ID NO:417的轻链可变区(VL)的轻链CDR1、CDR2和CDR3;

[0030] (b)含有SEQ ID NO:411的重链可变区(VH)的重链CDR1、CDR2和CDR3和含有SEQ ID NO:60的轻链可变区(VL)的轻链CDR1、CDR2和CDR3;

[0031] (c)含有SEQ ID NO:411的重链可变区(VH)的重链CDR1、CDR2和CDR3和含有SEQ ID NO:418的轻链可变区(VL)的轻链CDR1、CDR2和CDR3;或

[0032] (d)含有SEQ ID NO:412的重链可变区(VH)的重链CDR1、CDR2和CDR3和含有SEQ ID NO:60的轻链可变区(VL)的轻链CDR1、CDR2和CDR3。

[0033] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体或其抗原结合部分结合与参考抗体相同的表位,如通过HDX所测定的,所述抗TIM3抗体或其抗原结合部分包含:

[0034] (a)含有SEQ ID NO:410的重链可变区(VH)和含有SEQ ID NO:417的轻链可变区(VL);

[0035] (b)含有SEQ ID NO:411的重链可变区(VH)和含有SEQ ID NO:60的轻链可变区(VL);

[0036] (c)含有SEQ ID NO:411的重链可变区(VH)和含有SEQ ID NO:418的轻链可变区(VL);或

[0037] (d)含有SEQ ID NO:412的重链可变区(VH)和含有SEQ ID NO:60的轻链可变区(VL)。

[0038] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体或其抗原结合部分包含:

[0039] (a)含有SEQ ID NO:410的重链可变区(VH)的重链CDR1、CDR2和CDR3和含有SEQ ID NO:417的轻链可变区(VL)的轻链CDR1、CDR2和CDR3;

[0040] (b)含有SEQ ID NO:411的重链可变区(VH)的重链CDR1、CDR2和CDR3和含有SEQ ID NO:60的轻链可变区(VL)的轻链CDR1、CDR2和CDR3;

[0041] (c)含有SEQ ID NO:411的重链可变区(VH)的重链CDR1、CDR2和CDR3和含有SEQ ID NO:418的轻链可变区(VL)的轻链CDR1、CDR2和CDR3;或

[0042] (d)含有SEQ ID NO:412的重链可变区(VH)的重链CDR1、CDR2和CDR3和含有SEQ ID NO:60的轻链可变区(VL)的轻链CDR1、CDR2和CDR3。

[0043] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体或其抗原结合部分包含VH和VL,其中所述VH包含SEQ ID NO:410和所述VL包含SEQ ID NO:417。在一些实施方案中,所述VH包含SEQ ID NO:411和所述VL包含SEQ ID NO:60。在一些实施方案中,所述VH包含SEQ ID NO:411和所述VL包含SEQ ID NO:418。在一些实施方案中,所述VH包含SEQ ID NO:412和所述VL包含SEQ ID NO:60。

[0044] 在一些实施方案中,本文中公开的抗TIM3抗体包含重链CDR1、CDR2和CDR3以及轻链CDR1、CDR2和CDR3,其中:(a)重链CDR1包含SEQ ID NO:469;(b)重链CDR2包含SEQ ID NO:470;和(c)重链CDR3包含SEQ ID NO:471。在某些实施方案中,(a)轻链CDR1包含SEQ ID NO:472;(b)轻链CDR2包含SEQ ID NO:473;和(c)轻链CDR3包含SEQ ID NO:474。

[0045] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体包含重链可变区(VH)和轻链可变区(VL),其中:(a)所述VH包含SEQ ID NO:449或SEQ ID NO:456;和(b)所述VL包含SEQ ID NO:450。

[0046] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体或其抗原结合部分选自IgG1,IgG2,IgG3,IgG4,和它们的变体。在一些实施方案中,抗TIM3抗体或其抗原结合部分是IgG1抗体。在一些实施方案中,抗TIM3抗体或其抗原结合部分包含无效应子功能的(effectorless)IgG1 Fc.

[0047] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体或其抗原结合部分包含

[0048] (a1)分别含有SEQ ID NO:386(或387)和408的重链和轻链序列;

[0049] (a2)分别含有SEQ ID NO:388(或389)和408的重链和轻链序列;

[0050] (a3)分别含有SEQ ID NO:390(或391)和408的重链和轻链序列;

[0051] (a4)分别含有SEQ ID NO:392(或393)和408的重链和轻链序列;

[0052] (b1)分别含有SEQ ID NO:394(或395)和29的重链和轻链序列;

[0053] (b2)分别含有SEQ ID NO:394(或395)和409的重链和轻链序列;

[0054] (b3)分别含有SEQ ID NO:396(或397)和29的重链和轻链序列;

[0055] (b4)分别含有SEQ ID NO:398(或399)和29的重链和轻链序列;

[0056] (b5)分别含有SEQ ID NO:400(或401)和29的重链和轻链序列;

[0057] (b6)分别含有SEQ ID NO:402(或403)和29的重链和轻链序列;

[0058] (b7)分别含有SEQ ID NO:404(或405)和29的重链和轻链序列;

[0059] (b8)分别含有SEQ ID NO:406(或407)和29的重链和轻链序列;

[0060] (c1)分别含有SEQ ID NO:451(或461)和453的重链和轻链序列;

[0061] (c2)分别含有SEQ ID NO:452(或462)和453的重链和轻链序列;

[0062] (d1)分别含有SEQ ID NO:457(或465)和453的重链和轻链序列;或

[0063] (d2)分别含有SEQ ID NO:458(或466)和453的重链和轻链序列。

[0064] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体或其抗原结合部分具有一个或多个以下特性:

[0065] (1)结合至膜结合的人TIM3,例如,以EC_{50} 1μg/mL或更小(例如,0.01μg/mL至0.05μg/mL),例如,如通过流式细胞术所测定的;

[0066] (2)结合至膜结合的cyno TIM3,例如,如通过流式细胞术所测定的;

[0067] (3)以K_D $5x10^{-8}$M,$2x10^{-8}$M,10^{-8}M或$5x10^{-9}$M或更小结合至hTIM3-IgV,如通过实施例22所述的方法测定的;

[0068] (4)以K_D 10^{-7}M,$2x10^{-8}$M或10^{-8}M或更小结合至hTIM3-IgV,如通过实施例22所述的方法测定的;

[0069] (5)以K_D $5x10^{-7}$M,$2x10^{-8}$M或10^{-8}M或更小结合至食蟹猴TIM3-ECD,如通过实施例22所述的方法测定的;

[0070] (6)以K_D $8x10^{-8}$M,$5x10^{-8}$M或10^{-8}M或更小结合至hTIM3-ECD,如通过实施例22所述的方法测定的;

[0071] (7)(例如,通过阻断或降低TIM3的抑制作用)诱导或增强T细胞活化,如通过表达TIM3的T细胞(例如,Th1细胞或TIL)的增殖增强所证实;和/或

[0072] (8)与包含任一14H7、23B3、13A3、TIM3.7、TIM3.10、TIM3.11、TIM3.12、TIM3.13、TIM3.14、TIM3.15、TIM3.16、TIM3.17、TIM3.18、TIM3.20、TIM3.21、TIM3.22、TIM3.23、TIM3.24、TIM3.25、17C3、9F6、TIM3.7、3G4和17C8的VH和VL的抗体在一个方向或在两个方向上竞争对人TIM3的结合。

[0073] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体包含:(i)分别含有SEQ ID NO:45、415和416的VH

CDR1、CDR2和CDR3,和分别含有SEQ ID NO:64、66和68的VL CDR1、CDR2和CDR3;或(ii)包含SEQ ID NO:412的VH和包含SEQ ID NO:60的VL;其中所述抗体以KD $5x10^{-9}$M或更小结合人TIM3-IgV;以KD 10^{-7}M或更小结合cyno TIM3-IgV;和/或以KD $5x10^{-6}$M或更小结合cyno TIM3-ECD。

[0074] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体包含:(i)分别含有SEQ ID NO:45、413和414的VH CDR1、CDR2和CDR3,和分别含有SEQ ID NO:64、66和69的VL CDR1、CDR2和CDR3;或(ii)包含SEQ ID NO:410的VH和包含SEQ ID NO:417的VL;其中所述抗体以KD $5x10^{-8}$M或更小结合人TIM3-IgV;以KD$5x10^{-9}$M或更小结合cyno TIM3-IgV;和/或以KD $5x10^{-9}$M或更小结合cyno TIM3-ECD。

[0075] 在一些实施方案中,本文中公开的抗TIM3抗体的重链包含C端赖氨酸。在其他实施方案中,抗TIM3抗体的重链不包含C端赖氨酸。

[0076] 本文提供了包含与具有第二结合特异性的分子连接的本公开的抗TIM3抗体或其抗原结合部分的双特异性分子。

[0077] 本文提供了编码抗TIM3抗体或其抗原结合部分的VH和/或VL的核酸,包含该核酸的表达载体以及用该表达载体转化的细胞。

[0078] 本文提供了包含与试剂连接的本文所述的抗TIM3抗体或其抗原结合部分的免疫缀合物。

[0079] 本文提供了包含本文所述的抗TIM3抗体或其抗原结合部分、双特异性分子或免疫缀合物和载体(carrier)的组合物。本文还提供了试剂盒,其包含本文所述的抗TIM3抗体或其抗原结合部分、双特异性分子或免疫缀合物,以及使用说明书。

[0080] 本文提供了一种制备抗TIM3抗体或其抗原结合部分的方法,该方法包括在细胞中表达抗TIM3抗体或其抗原结合部分,和从细胞分离该抗体或其抗原结合部分。

[0081] 本文提供了一种刺激抗原特异性T细胞应答的方法,该方法包括使T细胞与本文所述的抗TIM3抗体或其抗原结合部分、双特异性分子或免疫缀合物接触,从而(例如,通过抑制TIM3对细胞例如T细胞的负面作用)刺激抗原特异性T细胞应答。

[0082] 本文提供了活化或共刺激T细胞(例如效应T细胞(例如Th1细胞))的方法,包括使细胞(例如效应T细胞)与本文所述的抗TIM3抗体或其抗原结合部分、双特异性分子或免疫缀合物和CD3接触,其中(例如,通过抑制TIM3对细胞(例如T细胞)的负面作用)激活或共刺激效应T细胞。

[0083] 本文提供了增加T细胞例如Th1细胞或TIL的IFN-γ产生和/或增殖的方法,其包括使T细胞与有效量的本文所述的抗TIM3抗体或抗原结合部分、双特异性分子或免疫缀合物接触。

[0084] 本文提供了增加受试者中T细胞的IFN-γ产生的方法,其包括向受试者施用有效量的本文所述的抗TIM3抗体或其抗原结合部分、双特异性分子或免疫缀合物以增加自T细胞产生IFN-γ。

[0085] 本文提供了一种在受试者中刺激TIL活性的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的本文所述的抗TIM3抗体或其抗原结合部分,以使TIL增殖或分泌细胞因子,例如IFN-γ。

[0086] 本文提供了一种在受试者中(例如,通过增加NK细胞的细胞毒活性)刺激NK细胞

和/或巨噬细胞或其他抗原呈递细胞的方法,包括向受试者施用有效量的本文所述的抗TIM3抗体或其抗原结合部分、双特异性分子或免疫缀合物。例如,本文所述的抗TIM3抗体可通过与TIM3抗体接触的抗原呈递细胞来增加IL-12分泌。

[0087] 本文提供了一种刺激受试者的免疫应答的方法,该方法包括向受试者施用本文所述的抗TIM3抗体或其抗原结合部分、双特异性分子或免疫缀合物,从而刺激受试者的免疫应答。在一些实施方案中,所述受试者患有肿瘤,并且刺激了针对所述肿瘤的免疫应答。

[0088] 本文提供了在受试者中抑制肿瘤生长或减小肿瘤尺寸的方法,其包括向受试者施用本文所述的抗TIM3抗体或其抗原结合部分、双特异性分子或免疫缀合物,从而抑制受试者的肿瘤生长。

[0089] 本文提供了例如通过免疫疗法治疗癌症的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文所述的抗TIM3抗体或其抗原结合部分、双特异性分子或免疫缀合物来治疗癌症。在一些实施方案中,所述癌症选自:膀胱癌,乳腺癌,子宫/宫颈癌,卵巢癌,前列腺癌,睾丸癌,食道癌,胃肠道癌,胰腺癌,结直肠癌,结肠癌,肾脏癌(kidney cancer),头颈癌,肺癌,胃癌,生殖细胞癌,骨癌,肝癌,甲状腺癌,皮肤癌,中枢神经系统肿瘤,淋巴瘤,白血病,骨髓瘤,肉瘤,病毒相关的癌和它们的任何组合。在一些实施方案中,所述癌症是转移性癌症、难治性癌症或复发性癌症。在一些实施方案中,癌症是冷性肿瘤(cold tumor)。

[0090] 在一些实施方案中,本文描述的方法进一步包括与抗TIM3抗体组合施用一种或多种额外的治疗剂,例如抗PD-1抗体,抗LAG-3抗体,抗CTLA-4抗体,抗GITR抗体和/或抗PD-L1抗体。

[0091] 本文提供了一种检测样品中TIM3蛋白的存在的方法,该方法包括在允许抗体或其抗原结合部分和TIM3之间形成复合物的条件下,使样品与抗TIM3抗体或其抗原结合部分接触,和检测复合物的形成。

[0092] 实施方案

[0093] 实施方案1.分离的抗体(例如,人抗体)或其抗原结合部分,其结合人T细胞免疫球蛋白和含粘蛋白结构域的蛋白3(TIM3)并显示以下特性:

[0094] (a)结合可溶的人TIM3;

[0095] (b)结合膜结合的人TIM3;

[0096] (c)诱导或增强T细胞活化;和任选地:

[0097] (d)结合可溶的食蟹猴TIM3;和

[0098] (e)结合膜食蟹猴TIM3.

[0099] 实施方案2.根据实施方案1的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体刺激抗肿瘤免疫应答。

[0100] 实施方案3.根据实施方案1或2的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体刺激抗原特异性T细胞应答。

[0101] 实施方案4.根据任一前述实施方案的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体在表达TIM3的T细胞中增加IFN-γ产生。

[0102] 实施方案5.根据任一前述实施方案的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体增加T细胞增殖。

[0103] 实施方案6.根据任一前述实施方案的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体不结

合Fc受体或其中所述抗体缺乏效应子功能。

[0104] 实施方案7.根据任一前述实施方案的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体以K_D 10nM或更小结合可溶的人TIM3,如通过Biacore所测定的。

[0105] 实施方案8.根据任一前述实施方案的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体以K_D 100nM或更小结合可溶的食蟹猴TIM3,如通过Biacore所测定的。

[0106] 实施方案9.根据任一前述实施方案的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体是拮抗性抗体,其抑制阴性细胞(例如,T细胞)通过TIM3的信号传导。

[0107] 实施方案10.根据任一前述实施方案的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体以EC_{50} 0.1或1μg/mL或更小结合膜结合的人TIM3,如通过流式细胞术所测定的。

[0108] 实施方案11.根据任一前述实施方案的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体以K_D 1nM或更小结合膜结合的人TIM3,如通过Scatchard分析所测定的.

[0109] 实施方案12.根据任一前述实施方案的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体以EC_{50} 1μg/mL或更小结合膜结合的食蟹猴TIM3,如通过流式细胞术所测定的;或其中所述抗体以K_D 1nM或更小结合膜结合的cyno TIM3,如通过Scatchard分析所测定的。

[0110] 实施方案13.根据任一前述实施方案的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链CDR1、CDR2和CDR3和轻链CDR1、CDR2和CDR3,其中重链CDR3包含选自SEQ ID NO:53、SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:55、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128或SEQ ID NO:129的氨基酸序列。

[0111] 实施方案14.根据实施方案13的抗体或其抗原结合部分,其中重链CDR1包含X1、X2、X3、X4、Y、X5和X6,且其中X1是S或没有,X2是R或没有,X3是S,R或D,X4是Y或H,X5是W或M,和X6是G、N、S或H。

[0112] 实施方案15.根据实施方案13或14的抗体或其抗原结合部分,其中重链CDR1包含X1、Y、Y、M和X2,且其中X1是S或D和X2是H或S。

[0113] 实施方案16.根据实施方案13或14的抗体或其抗原结合部分,其中重链CDR1包含R、X1、Y、W和X2,且其中X1是H或Y和X2是N或S。

[0114] 实施方案17.根据实施方案13至16中任一项所述的抗体或其抗原结合部分,其中重链CDR2包含X1、I、X2、X3、X4、G、X5、X6、X7、X8、Y、X9、X10、X11、X12、X13和X14,且其中X1是S、Y、I或F,X2是Y、H、N或S,X3是Y、P、G、T或S,X4是S、T、R或G,X5是F、S或D,X6是S、T或I,X7是I或没有,X8是Y、N或I,X9是N、Q、S或A,X10是P、S、Q或D,X11是S或K,X12是L、F或V,X13是K或Q,和X14是S或G。

[0115] 实施方案18.根据实施方案13至17中任一项所述的抗体或其抗原结合部分,其中重链CDR2包含Y、I、H、Y、X1、G、S、T、N、Y、N、X2、S、L、K和S,且其中X1是S或T,且X2是S或P。

[0116] 实施方案19.根据实施方案13至17中任一项所述的抗体或其抗原结合部分,其中重链CDR2包含F、I、S、X1、X2、G、S、X3、I、Y、Y、A、D、S、V、K和G,且其中X1是G,T或S,X2是G或S,和X3是T或I。

[0117] 实施方案20.根据实施方案13至17中任一项所述的抗体或其抗原结合部分,其中重链CDR2包含I、I、N、P、R、G、D、S、I、I、Y、A、Q、K、F、Q和G。

[0118] 实施方案21.根据实施方案13至20中任一项所述的抗体或其抗原结合部分,其中

轻链CDR1包含SEQ ID NO:64或SEQ ID NO:65。

[0119] 实施方案22.根据实施方案13至21中任一项所述的抗体或其抗原结合部分,其中轻链CDR2包含SEQ ID NO:66或SEQ ID NO:67。

[0120] 实施方案23.根据实施方案13至22中任一项所述的抗体或其抗原结合部分,其中轻链CDR3包含SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:70或SEQ ID NO:71。

[0121] 实施方案24.根据任一前述实施方案的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链CDR1、CDR2和CDR3和轻链CDR1、CDR2和CDR3,其中

[0122] (a)重链CDR1选自SEQ ID NO:41,SEQ ID NO:42;SEQ ID NO:43;SEQ ID NO:44;和SEQ ID NO:45;

[0123] (b)重链CDR2选自SEQ ID NO:46,SEQ ID NO:47;SEQ ID NO:48;SEQ ID NO:49;SEQ ID NO:50;SEQ ID NO:51;SEQ ID NO:52;SEQ ID NO:122;SEQ ID NO:123;SEQ ID NO:124和SEQ ID NO:125;

[0124] (c)重链CDR3选自SEQ ID NO:53,SEQ ID NO:54;SEQ ID NO:55;SEQ ID NO:56;SEQ ID NO:57;SEQ ID NO:58;SEQ ID NO:59;SEQ ID NO:126;SEQ ID NO:127;SEQ ID NO:128和SEQ ID NO:129;

[0125] (d)轻链CDR1包含SEQ ID NO:64或SEQ ID NO:65;

[0126] (e)轻链CDR2包含SEQ ID NO:66或SEQ ID NO:67;和

[0127] (f)轻链CDR3包含SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:70或SEQ ID NO:71。

[0128] 实施方案25.分离的抗体或其抗原结合部分,其结合人TIM3,包含:

[0129] (a1)分别包含SEQ ID NO:41、46、53的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3,和分别包含SEQ ID NO:64、66、68的轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3;

[0130] (a2)分别包含SEQ ID NO:41、122、53的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3,和分别包含SEQ ID NO:64、66、68的轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3;

[0131] (a3)分别包含SEQ ID NO:41、123、53的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3,和分别包含SEQ ID NO:64、66、68的轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3;

[0132] (a4)分别包含SEQ ID NO:41、124、53的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3,和分别包含SEQ ID NO:64、66、68的轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3;

[0133] (a5)分别包含SEQ ID NO:41、46、126的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3,和分别包含SEQ ID NO:64、66、68的轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3;

[0134] (a6)分别包含SEQ ID NO:41、46、127的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3,和分别包含SEQ ID NO:64、66、68的轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3;

[0135] (a7)分别包含SEQ ID NO:41、46、128的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3,和分别包含SEQ ID NO:64、66、68的轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3;

[0136] (a8)分别包含SEQ ID NO:41、46、129的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3,和分别包含SEQ ID NO:64、66、68的轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3;

[0137] (a9)分别包含SEQ ID NO:41、122、128的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3,和分别包含SEQ ID NO:64、66、68的轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3;

[0138] (a10)分别包含SEQ ID NO:41、122、126的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3,和分别包含SEQ ID NO:64、66、68的轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3;

[0139] (b1)分别包含SEQ ID NO:42、47、54的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3,和分别包含SEQ ID NO:64、66、69的轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3;

[0140] (b2)分别包含SEQ ID NO:42、125、54的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3,和分别包含SEQ ID NO:64、66、69的轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3;

[0141] (c)分别包含SEQ ID NO:43、48和55的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,和/或分别包含SEQ ID NO:64、66和69的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列;

[0142] (d)分别包含SEQ ID NO:44、49和56的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,和/或分别包含SEQ ID NO:64、66和68的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列;

[0143] (e)分别包含SEQ ID NO:45、50和57的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,和/或分别包含SEQ ID NO:64、66和69的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列;

[0144] (f)分别包含SEQ ID NO:45、50和57的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,和/或分别包含SEQ ID NO:64、66和71的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列;

[0145] (g1)分别包含SEQ ID NO:45、50和57的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,和/或分别包含SEQ ID NO:65、67和70的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列;

[0146] (g2)分别包含SEQ ID NO:45、50、57的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3,和分别包含SEQ ID NO:64、66、71的轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3;

[0147] (g3)分别包含SEQ ID NO:45、50、57的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3,和分别包含SEQ ID NO:64、66、69的轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3;

[0148] (h)分别包含SEQ ID NO:45、51和58的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,和/或分别包含SEQ ID NO:64、66和68的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列;

[0149] (i)分别包含SEQ ID NO:45、52和59的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,和/或分别包含SEQ ID NO:64、66和69的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列。

[0150] 实施方案26.根据实施方案25的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体包含分别包含SEQ ID NO:41、46和53的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,和/或分别包含SEQ ID NO:64、66和68的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列。

[0151] 实施方案27.根据实施方案25的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体包含分别包含SEQ ID NO:42、47和54的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,和/或分别包含SEQ ID NO:64、66和69的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列。

[0152] 实施方案28.根据实施方案25的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体包含分别包含SEQ ID NO:43、48和55的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,和/或分别包含SEQ ID NO:64、66和69的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列。

[0153] 实施方案29.根据实施方案25的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体包含分别包含SEQ ID NO:44、49和56的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,和/或分别包含SEQ ID NO:64、66和68的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列。

[0154] 实施方案30.根据实施方案25的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体包含分别包含SEQ ID NO:45、50和57的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,和/或分别包含SEQ ID NO:64、66和69的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列。

[0155] 实施方案31.根据实施方案25的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体包含分别包含SEQ ID NO:45、50和57的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,和/或分别包含SEQ ID NO:64、66

和71的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列。

[0156] 实施方案32.根据实施方案25的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体包含分别包含SEQ ID NO:45、50和57的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,和/或分别包含SEQ ID NO:65、67和70的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列。

[0157] 实施方案33.根据实施方案25的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体包含分别包含SEQ ID NO:45、51和58的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,和/或分别包含SEQ ID NO:64、66和68的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列。

[0158] 实施方案34.根据实施方案25的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体包含分别包含SEQ ID NO:45、52和59的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,和/或分别包含SEQ ID NO:64、66和69的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列。

[0159] 实施方案35.分离的抗体或其抗原结合部分,其结合人TIM3且包含重链可变区和轻链可变区,其中所述重链可变区包含这样的氨基酸序列,所述氨基酸序列至少约80%,至少约85%,至少约90%,至少约95%,至少约96%,至少约97%,至少约98%,至少约99%或约100%同一于选自SEQ ID NO:34,35,36,37,38,39,40,112,113,114,115,116,117,118,119,120,121和364的氨基酸序列。

[0160] 实施方案36.分离的抗体或其抗原结合部分,其结合人TIM3且包含重链可变区和轻链可变区,其中所述轻链可变区包含这样的氨基酸序列,所述氨基酸序列至少约80%,至少约85%,至少约90%,至少约95%,至少约96%,至少约97%,至少约98%,至少约99%或约100%同一于选自SEQ ID NO:60,61,62和63的氨基酸序列.

[0161] 实施方案37.分离的抗体或其抗原结合部分,其结合人TIM3且与参考抗体交叉竞争对人TIM3的结合,所述参考抗体包含VH和VL,其中所述VH和所述VL选自:

[0162] (a)包含SEQ ID NO:34所示的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:60所示的氨基酸序列的VL;

[0163] (b)包含SEQ ID NO:35所示的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:61所示的氨基酸序列的VL;

[0164] (c)包含SEQ ID NO:36所示的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:61所示的氨基酸序列的VL;

[0165] (d)包含SEQ ID NO:37所示的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:60所示的氨基酸序列的VL;

[0166] (e)包含SEQ ID NO:38所示的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:61所示的氨基酸序列的VL;

[0167] (f)包含SEQ ID NO:38所示的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:62所示的氨基酸序列的VL;

[0168] (g)包含SEQ ID NO:38所示的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:63所示的氨基酸序列的VL;

[0169] (h)包含SEQ ID NO:39所示的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:60所示的氨基酸序列的VL;

[0170] (i)包含SEQ ID NO:40所示的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:61所示的氨基酸序列的VL。

[0171] (j)分别包含SEQ ID NO:121所示的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:63所示的氨基酸序列的VL;

[0172] (k)分别包含SEQ ID NO:120所示的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:61所示的氨基酸序列的VL;

[0173] (l)分别包含SEQ ID NO:112所示的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:60所示的氨基酸序列的VL;

[0174] (m)分别包含SEQ ID NO:113所示的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:60所示的氨基酸序列的VL;

[0175] (n)分别包含SEQ ID NO:114所示的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:60所示的氨基酸序列的VL;

[0176] (o)分别包含SEQ ID NO:115所示的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:60所示的氨基酸序列的VL;

[0177] (p)分别包含SEQ ID NO:116所示的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:60所示的氨基酸序列的VL;

[0178] (q)分别包含SEQ ID NO:117所示的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:60所示的氨基酸序列的VL;

[0179] (r)分别包含SEQ ID NO:118所示的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:60所示的氨基酸序列的VL;

[0180] (s)分别包含SEQ ID NO:119所示的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:60所示的氨基酸序列的VL;和

[0181] (t)分别包含SEQ ID NO:364所示的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:60所示的氨基酸序列的VL。

[0182] 实施方案38.根据实施方案37的抗体或其抗原结合部分,其与参考抗体在相同的表位结合TIM3,这例如通过本文提供的一个或多个方法确定。

[0183] 实施方案39.根据实施方案37或38的抗体或其抗原结合部分,包含选自以下的VH和VL:

[0184] (a)包含SEQ ID NO:34所示的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:60所示的氨基酸序列的VL;

[0185] (b)包含SEQ ID NO:35所示的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:61所示的氨基酸序列的VL;

[0186] (c)包含SEQ ID NO:36所示的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:61所示的氨基酸序列的VL;

[0187] (d)包含SEQ ID NO:37所示的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:60所示的氨基酸序列的VL;

[0188] (e)包含SEQ ID NO:38所示的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:61所示的氨基酸序列的VL;

[0189] (f)包含SEQ ID NO:38所示的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:62所示的氨基酸序列的VL;

[0190] (g)包含SEQ ID NO:38所示的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:63所示的氨基酸

序列的VL；

[0191] (h)包含SEQ ID NO:39所示的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:60所示的氨基酸序列的VL；

[0192] (i)包含SEQ ID NO:40所示的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:61所示的氨基酸序列的VL；

[0193] (j)分别包含SEQ ID NO:121所示的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:63所示的氨基酸序列的VL；

[0194] (k)分别包含SEQ ID NO:120所示的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:61所示的氨基酸序列的VL；

[0195] (l)分别包含SEQ ID NO:112所示的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:60所示的氨基酸序列的VL；

[0196] (m)分别包含SEQ ID NO:113所示的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:60所示的氨基酸序列的VL；

[0197] (n)分别包含SEQ ID NO:114所示的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:60所示的氨基酸序列的VL；

[0198] (o)分别包含SEQ ID NO:115所示的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:60所示的氨基酸序列的VL；

[0199] (p)分别包含SEQ ID NO:116所示的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:60所示的氨基酸序列的VL；

[0200] (q)分别包含SEQ ID NO:117所示的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:所示的氨基酸序列的VL60；

[0201] (r)分别包含SEQ ID NO:118所示的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:60所示的氨基酸序列的VL；

[0202] (s)分别包含SEQ ID NO:119所示的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:60所示的氨基酸序列的VL；和

[0203] (t)分别包含SEQ ID NO:364所示的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:60所示的氨基酸序列的VL。

[0204] 实施方案40.根据实施方案37或38的抗体或其抗原结合部分，包含含有选自SEQ ID NO:34,SEQ ID NO:112,SEQ ID NO:113,SEQ ID NO:114,SEQ ID NO:115,SEQ ID NO:116,SEQ ID NO:117,SEQ ID NO:118,SEQ ID NO:119和SEQ ID NO:364的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:60所示的氨基酸序列的VL。

[0205] 实施方案41.根据实施方案37或38的抗体或其抗原结合部分，包含含有SEQ ID NO:35或SEQ ID NO:120所示的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:61所示的氨基酸序列的VL。

[0206] 实施方案42.根据实施方案37或38的抗体或其抗原结合部分，包含含有SEQ ID NO:36所示的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:61所示的氨基酸序列的VL。

[0207] 实施方案43.根据实施方案37或38的抗体或其抗原结合部分，包含含有SEQ ID NO:37所示的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:60所示的氨基酸序列的VL。

[0208] 实施方案44.根据实施方案37或38的抗体或其抗原结合部分，包含含有SEQ ID

NO:38或SEQ ID NO:121所示的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:61,SEQ ID NO:63或SEQ ID NO:62所示的氨基酸序列的VL。

[0209] 实施方案45.根据实施方案37或38的抗体或其抗原结合部分,包含含有SEQ ID NO:39所示的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:60所示的氨基酸序列的VL.

[0210] 实施方案46.根据实施方案37或38的抗体或其抗原结合部分,包含含有SEQ ID NO:40所示的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:61所示的氨基酸序列的VL.

[0211] 实施方案47.根据任一前述实施方案的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体选自IgG1,IgG2,IgG3,IgG4或其变体.

[0212] 实施方案48.根据实施方案47的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体是IgG1抗体。

[0213] 实施方案49.根据实施方案47的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体包含无效应子功能的IgG1 Fc.

[0214] 实施方案50.根据实施方案49的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含含有以下突变L234A,L235E,G237A和任选地A330S和P331S的无效应子功能的IgG1 Fc。

[0215] 实施方案51.根据任一前述实施方案所述的抗体或其抗原结合部分,包含含有选自SEQ ID NO:263-266的氨基酸序列的重链恒定区。

[0216] 实施方案52.根据实施方案1-51中任一项所述的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分是人抗体或人源化抗体。

[0217] 实施方案53.根据实施方案1-52中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含:

[0218] (a1)分别含有SEQ ID NO:301(或302)和29的重链和轻链序列;

[0219] (a2)分别含有SEQ ID NO:1(或8)和29的重链和轻链序列;

[0220] (a3)分别含有SEQ ID NO:15(或22)和29的重链和轻链序列;

[0221] (a4)分别含有SEQ ID NO:303(或304)和29的重链和轻链序列;

[0222] (a5)分别含有SEQ ID NO:72(或82)和29的重链和轻链序列;

[0223] (a6)分别含有SEQ ID NO:92(或102)和29的重链和轻链序列;

[0224] (a7)分别含有SEQ ID NO:305(或306)和29的重链和轻链序列;

[0225] (a8)分别含有SEQ ID NO:73(或83)和29的重链和轻链序列;

[0226] (a9)分别含有SEQ ID NO:93(或103)和29的重链和轻链序列;

[0227] (a10)分别含有SEQ ID NO:307(或308)和29的重链和轻链序列;

[0228] (a11)分别含有SEQ ID NO:74(或84)和29的重链和轻链序列;

[0229] (a12)分别含有SEQ ID NO:94(或104)和29的重链和轻链序列;

[0230] (a13)分别含有SEQ ID NO:309(或310)和29的重链和轻链序列;

[0231] (a14)分别含有SEQ ID NO:75(或85)和29的重链和轻链序列;

[0232] (a15)分别含有SEQ ID NO:95(或105)和29的重链和轻链序列;

[0233] (a16)分别含有SEQ ID NO:311(或312)和29的重链和轻链序列;

[0234] (a17)分别含有SEQ ID NO:76(或86)和29的重链和轻链序列;

[0235] (a18)分别含有SEQ ID NO:96(或106)和29的重链和轻链序列;

[0236] (a19)分别含有SEQ ID NO:313(或314)和29的重链和轻链序列;

[0237] (a20)分别含有SEQ ID NO:77(或87)和29的重链和轻链序列;

[0238] (a21)分别含有SEQ ID NO:97(或107)和29的重链和轻链序列;

[0239] (a22)分别含有SEQ ID NO:315(或316)和29的重链和轻链序列;

[0240] (a23)分别含有SEQ ID NO:78(或88)和29的重链和轻链序列;

[0241] (a24)分别含有SEQ ID NO:98(或108)和29的重链和轻链序列;

[0242] (a25)分别含有SEQ ID NO:317(或318)和29的重链和轻链序列;

[0243] (a26)分别含有SEQ ID NO:79(或89)和29的重链和轻链序列;

[0244] (a27)分别含有SEQ ID NO:99(或109)和29的重链和轻链序列;

[0245] (a28)分别含有SEQ ID NO:319(或320)和29的重链和轻链序列;

[0246] (a29)分别含有SEQ ID NO:349(或350)和29的重链和轻链序列;

[0247] (a30)分别含有SEQ ID NO:351(或352)和29的重链和轻链序列;

[0248] (a31)分别含有SEQ ID NO:353(或354)和29的重链和轻链序列;

[0249] (b1)分别含有SEQ ID NO:321(或322)和30的重链和轻链序列;

[0250] (b2)分别含有SEQ ID NO:2(或9)和30的重链和轻链序列;

[0251] (b3)分别含有SEQ ID NO:16(或23)和30的重链和轻链序列;

[0252] (b4)分别含有SEQ ID NO:323(或324)和30的重链和轻链序列;

[0253] (b5)分别含有SEQ ID NO:80(或90)和30的重链和轻链序列;

[0254] (b6)分别含有SEQ ID NO:100(或110)和30的重链和轻链序列;

[0255] (b7)分别含有SEQ ID NO:325(或326)和30的重链和轻链序列;

[0256] (c1)分别含有SEQ ID NO:327(或328)和30的重链和轻链序列;

[0257] (c2)分别含有SEQ ID NO:3(或10)和30的重链和轻链序列;

[0258] (c3)分别含有SEQ ID NO:17(或24)和30的重链和轻链序列;

[0259] (c4)分别含有SEQ ID NO:329(或330)和30的重链和轻链序列;

[0260] (d1)分别含有SEQ ID NO:331(或332)和29的重链和轻链序列;

[0261] (d2)分别含有SEQ ID NO:4(或11)和29的重链和轻链序列;

[0262] (d3)分别含有SEQ ID NO:18(或25)和29的重链和轻链序列;

[0263] (d4)分别含有SEQ ID NO:333(或334)和29的重链和轻链序列;

[0264] (e1.1)分别含有SEQ ID NO:335(或336)和32的重链和轻链序列;

[0265] (e1.2)分别含有SEQ ID NO:335(或336)和33的重链和轻链序列;

[0266] (e1.3)分别含有SEQ ID NO:335(或336)和31的重链和轻链序列;

[0267] (e2)分别含有SEQ ID NO:5(或12)和33的重链和轻链序列;

[0268] (e3)分别含有SEQ ID NO:19(或26)和33的重链和轻链序列;

[0269] (e4)分别含有SEQ ID NO:337(或338)和33的重链和轻链序列;

[0270] (e5)分别含有SEQ ID NO:81(或91)和33的重链和轻链序列;

[0271] (e6)分别含有SEQ ID NO:101(或111)和33的重链和轻链序列;

[0272] (e7)分别含有SEQ ID NO:339(或340)和33的重链和轻链序列;

[0273] (f1)分别含有SEQ ID NO:341(或342)和29的重链和轻链序列;

[0274] (f2)分别含有SEQ ID NO:6(或13)和29的重链和轻链序列;

[0275] (f3)分别含有SEQ ID NO:20(或27)和29的重链和轻链序列;

[0276] (f4)分别含有SEQ ID NO:343(或344)和29的重链和轻链序列;

[0277] (g1)分别含有SEQ ID NO:345(或346)和29的重链和轻链序列;

[0278] (g2)分别含有SEQ ID NO:7(或43)和30的重链和轻链序列;

[0279] (g3)分别含有SEQ ID NO:21(或28)和30的重链和轻链序列;或

[0280] (g4)分别含有SEQ ID NO:347(或348)和30的重链和轻链序列;

[0281] 其中所述抗体特异性结合人TIM3。

[0282] 实施方案54.根据实施方案1-53中任一项所述的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分具有一个或多个以下特性:

[0283] (1)结合至可溶的人TIM3,例如,以KD 10nM或更小(例如,0.01nM至10nM)结合,例如,如通过Biacore所测定的;

[0284] (2)结合至可溶的食蟹猴TIM3,例如,以KD 100nM或更小(例如,0.01nM至100nM)结合,例如,如通过Biacore所测定的;

[0285] (3)结合至膜结合的人TIM3,例如,以EC50 1ug/mL或更小(例如,0.01ug/mL至1ug/mL)结合,例如,如通过流式细胞术所测定的;

[0286] (4)结合至膜结合的人TIM3,例如,以KD 1nM或更小(例如,0.01nM至10nM)结合,例如,如通过Scatchard分析所测定的;

[0287] (5)结合至膜结合的食蟹猴TIM3,例如,以EC50 20ug/mL或更小(例如,0.01ug/mL至20ug/mL)结合,例如,如通过流式细胞术所测定的;

[0288] (6)结合至膜结合的食蟹猴TIM3,例如,以KD 1nM或更小(例如,0.01nM至10nM)结合,例如,如通过Scatchard分析所测定的;

[0289] (7)(例如,通过阻断或降低TIM3的抑制作用)诱导或增强T细胞活化,如通过(i)在表达TIM3的T细胞(例如,Th1细胞或TIL)中增加的IFN-γ产生和/或(ii)表达TIM3的T细胞(例如,Th1细胞或TIL)增强的增殖所证实的;

[0290] (8)在混合的淋巴细胞反应(MLR)测定法中刺激T细胞增殖;

[0291] (9)抑制磷脂酰丝氨酸与TIM3的结合,例如,如通过PS-hTIM3"串联(in-tandem)"阻断测定法所测定的;

[0292] (10)当结合至细胞上的TIM3时不内在化或不下调细胞表面TIM3;

[0293] (11)结合至人TIM3胞外结构域(SEQ ID NO:290)的以下区域之一:(a)CPVFECG(SEQ ID NO:296);(b)RIQIPGIMND(SEQ ID NO:298);(c)CPVFECG和RIQIPGIMND(分别是SEQ ID NO:296和298);和(d)WTSRYWLNGDFR(SEQ ID NO:297);

[0294] (12)相对于与野生型人TIM3的结合,具有减少的与其中一个或多个氨基酸L48,C58,P59,V60,F61,E62,C63,G64,W78,S80,R81,W83,L84,G86,D87,R89,D104,R111,Q113,G116,M118和D120(如SEQ ID NO:286中的编号(图30))被另一个氨基酸取代的人TIM3的结合;

[0295] (13)与包含任一13A3,3G4,17C3,17C8,9F6,8B9,8C4或TIM3.7,TIM3.8,TIM3.10,TIM3.11,TIM3.12,TIM3.13,TIM3.14,TIM3.15,TIM3.16,TIM3.17和TIM3.18的VH和VL结构域的抗体在一个方向或两个方向上竞争对人TIM3的结合;

[0296] (14)结合至人TIM3区域49VPVCWGKGACPVFE62(SEQ ID NO:367)和111RIQIPGIMNDEKFNLKL127(SEQ ID NO:368),如通过HDX-MS所测定的;

[0297] (15)具有重链可变区和/或轻链可变区与人TIM3的至少5,10,15,20个或全部以下氨基酸相互作用:P50,V51,C52,P59,V60,F61,E62,C63,G64,N65,V66,V67,L68,R69,D71,E72,D74,R111,Q113,G116,I117,M118,D120,和任选地T70和/或I112,如通过X射线晶体学所测定的(例如,在实施例中描述的;根据SEQ ID NO:286编号(图30));和/或

[0298] (16)(a)相对于结合至野生型人TIM3而言,具有减少的结合至其中1,2,3,4,5,6,7,8或9个氨基酸C58,P59,F61,E62,C63,R111,D120,和任选地D104和Q113(根据SEQ ID NO:286编号(图30))被另一氨基酸取代的人TIM3;(b)结合至49VPVCWGKGACPVFE62(SEQ ID NO:367),111RIQIPGIMNDEKFNLKL127(SEQ ID NO:368)和119NDEKFNLKL127(SEQ ID NO:373),如通过HDX-MS所测定的,如实施例中描述的;和/或(c)竞争或交叉阻断13A3或TIM3.18.IgG1.3结合至人TIM3。

[0299] 实施方案55.双特异性分子,其包含连接至具有第二结合特异性的分子的任一前述实施方案所述的抗体。

[0300] 实施方案56.核酸,其编码实施方案1-54中任一项所述的抗体或其抗原结合部分的重链可变区和/或轻链可变区。

[0301] 实施方案57.表达载体,其包含实施方案56的核酸分子。

[0302] 实施方案58.细胞,其是经实施方案57的表达载体转化的。

[0303] 实施方案59.免疫缀合物,其包含与试剂连接的、根据实施方案1-54中任一项所述的抗体。

[0304] 实施方案60.组合物,其包含实施方案1-55和59中任一项所述的抗体或其抗原结合部分、双特异性分子或免疫缀合物和载体。

[0305] 实施方案61.试剂盒,其包含实施方案1-55和59中任一项所述的抗体或其抗原结合部分或双特异性分子或免疫缀合物和使用说明书。

[0306] 实施方案62.制备抗TIM3抗体或其抗原结合部分的方法,包括在实施方案58的细胞中表达抗TIM3抗体或其抗原结合部分,和从细胞分离该抗体或其抗原结合部分。

[0307] 实施方案63.刺激抗原特异性T细胞应答的方法,该方法包括使T细胞与实施方案1-55和59中任一项所述的抗体或其抗原结合部分、双特异性分子或免疫缀合物接触,从而刺激抗原特异性T细胞应答。

[0308] 实施方案64.活化或共刺激效应T细胞的方法,包括使效应T细胞与实施方案1-55和59中任一项所述的抗TIM3抗体或其抗原结合部分、双特异性分子或免疫缀合物和CD3接触,其中所述效应T细胞被活化或共刺激。

[0309] 实施方案65.在T细胞中增加IFN-γ产生的方法,其包括使T细胞与有效量的实施方案1-55和59中任一项所述的抗体或其抗原结合部分、双特异性分子或免疫缀合物接触。

[0310] 实施方案66.增加T细胞增殖的方法,包括使所述细胞与有效量的实施方案1-55和59中任一项所述的抗体或其抗原结合部分、双特异性分子或免疫缀合物接触。

[0311] 实施方案67.增加受试者中T细胞的IFN-γ产生的方法,其包括施用有效量的实施方案1-55和59中任一项所述的抗体或其抗原结合部分、双特异性分子或免疫缀合物,以增加自T细胞产生IFN-γ。

[0312] 实施方案68.在受试者中刺激TIL活性的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的实施方案1-54中任一项所述的抗TIM3抗体。

[0313] 实施方案69.刺激受试者的免疫应答的方法,该方法包括向受试者施用实施方案1-55和59中任一项所述的抗体或其抗原结合部分、双特异性分子或免疫缀合物,从而刺激受试者的免疫应答。

[0314] 实施方案70.根据实施方案69的方法,其中所述受试者患有肿瘤,并且刺激了针对所述肿瘤的免疫应答。

[0315] 实施方案71.在受试者中抑制肿瘤生长或减小肿瘤尺寸的方法,其包括向受试者施用实施方案1-55和59中任一项所述抗体或其抗原结合部分、双特异性分子或免疫缀合物,从而抑制受试者的肿瘤生长。

[0316] 实施方案72.治疗癌症的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的实施方案1-55和59中任一项所述的抗体或其抗原结合部分、双特异性分子或免疫缀合物来治疗癌症。

[0317] 实施方案73.实施方案72的方法,其中所述癌症选自:膀胱癌,乳腺癌,子宫/宫颈癌,卵巢癌,前列腺癌,睾丸癌,食道癌,胃肠道癌,胰腺癌,结直肠癌,结肠癌,肾脏癌(kidney cancer),头颈癌,肺癌,胃癌,生殖细胞癌,骨癌,肝癌,甲状腺癌,皮肤癌,中枢神经系统肿瘤,淋巴瘤,白血病,骨髓瘤,肉瘤,和病毒相关的癌。

[0318] 实施方案74.实施方案72或73的方法,其中所述癌症是转移性癌症、难治性癌症或复发性癌症。

[0319] 实施方案75.根据实施方案67-74中任一项所述的方法,还包括施用一种或多种额外的治疗剂。

[0320] 实施方案76.根据实施方案75的方法,其中所述额外的治疗是抗PD-1抗体,抗LAG-3抗体,抗CTLA-4抗体,抗GITR抗体,或抗PD-L1抗体。

[0321] 实施方案77.检测样品中T细胞免疫球蛋白和含粘蛋白结构域的蛋白3(TIM3)的存在的方法,该方法包括在允许抗体或其抗原结合部分和TIM3之间形成复合物的条件下,使样品与实施方案1-54中任一项所述的抗体或其抗原结合部分接触,和检测复合物的形成。

[0322] 附图简述

[0323] 图1A显示了抗TIM3单克隆抗体13A3的成熟重链可变(VH)区的核苷酸序列(SEQ ID NO:167)和氨基酸序列(SEQ ID NO:34)。画出了CDR1(SEQ ID NO:41),CDR2(SEQ ID NO:46)和CDR3(SEQ ID NO:53),并指出了V、D和J种系衍生物(derivation)。

[0324] 图1B显示了抗TIM3单克隆抗体13A3的成熟轻链可变(VL)区的核苷酸序列(SEQ ID NO:193)和氨基酸序列(SEQ ID NO:60)。画出了CDR1(SEQ ID NO:64),CDR2(SEQ ID NO:66)和CDR3(SEQ ID NO:68),并指出了V和J种系衍生物。

[0325] 图1C显示了抗TIM3单克隆抗体13A3的具有信号序列(核苷酸序列和氨基酸序列分别为SEQ ID NO:274和269)的重链VH区的核苷酸序列(SEQ ID NO:167)和氨基酸序列(SEQ ID NO:34),和抗TIM3单克隆抗体13A3的具有信号序列(核苷酸序列和氨基酸序列分别为SEQ ID NO:273和268)的轻链VL区的核苷酸序列(SEQ ID NO:193)和氨基酸序列(SEQ ID NO:60)。

[0326] 图2A显示了抗TIM3单克隆抗体8B9成熟重链可变(VH)区的核苷酸序列(SEQ ID NO:168)和氨基酸序列(SEQ ID NO:35)。画出了CDR1(SEQ ID NO:42),CDR2(SEQ ID NO:47)和CDR3(SEQ ID NO:54),并指出了V、D和J种系衍生物。

[0327] 图2B显示了抗TIM3单克隆抗体8B9成熟轻链可变(VL)区的核苷酸序列(SEQ ID NO:194)和氨基酸序列(SEQ ID NO:61)。画出了CDR1(SEQ ID NO:64),CDR2(SEQ ID NO:66)和CDR3(SEQ ID NO:69),并指出了V和J种系衍生物。

[0328] 图2C显示了抗TIM3单克隆抗体8B9的具有信号序列(核苷酸序列和氨基酸序列分别为SEQ ID NO:274和269)的重链VH区的核苷酸序列(SEQ ID NO:168)和氨基酸序列(SEQ ID NO:35),和抗TIM3单克隆抗体8B9的具有信号序列(核苷酸序列和氨基酸序列分别为SEQ ID NO:273和268)的轻链VL区的核苷酸序列(SEQ ID NO:194)和氨基酸序列(SEQ ID NO:61)。

[0329] 图3A显示了抗TIM3单克隆抗体8C4成熟重链可变(VH)区的核苷酸序列(SEQ ID NO:169)和氨基酸序列(SEQ ID NO:36)。画出了CDR1(SEQ ID NO:43),CDR2(SEQ ID NO:48)和CDR3(SEQ ID NO:55),并指出了V、D和J种系衍生物。

[0330] 图3B显示了抗TIM3单克隆抗体8C4成熟轻链可变(VL)区的核苷酸序列(SEQ ID NO:194)和氨基酸序列(SEQ ID NO:61)。画出了CDR1(SEQ ID NO:64),CDR2(SEQ ID NO:66)和CDR3(SEQ ID NO:69),并指出了V和J种系衍生物。

[0331] 图3C显示了抗TIM3单克隆抗体8C4的具有信号序列(核苷酸序列和氨基酸序列分别为SEQ ID NO:274和269)的重链VH区的核苷酸序列(SEQ ID NO:169)和氨基酸序列(SEQ ID NO:36),和抗TIM3单克隆抗体8C4的具有信号序列(核苷酸序列和氨基酸序列分别为SEQ ID NO:273和268)的轻链VL区的核苷酸序列(SEQ ID NO:194)和氨基酸序列(SEQ ID NO:61)。

[0332] 图4A显示了抗TIM3单克隆抗体17C3成熟重链可变(VH)区的核苷酸序列(SEQ ID NO:170)和氨基酸序列(SEQ ID NO:37)。画出了CDR1(SEQ ID NO:44),CDR2(SEQ ID NO:49)和CDR3(SEQ ID NO:56),并指出了V、D和J种系衍生物。

[0333] 图4B显示了抗TIM3单克隆抗体17C3成熟轻链可变(VL)区的核苷酸序列(SEQ ID NO:193)和氨基酸序列(SEQ ID NO:60)。画出了CDR1(SEQ ID NO:64),CDR2(SEQ ID NO:66)和CDR3(SEQ ID NO:68),并指出了V和J种系衍生物。

[0334] 图4C显示了抗TIM3单克隆抗体17C3的具有信号序列(核苷酸序列和氨基酸序列分别为SEQ ID NO:272和267)的重链VH区的核苷酸序列(SEQ ID NO:170)和氨基酸序列(SEQ ID NO:37),和抗TIM3单克隆抗体17C3的具有信号序列(核苷酸序列和氨基酸序列分别为SEQ ID NO:273和268)的轻链VL区的核苷酸序列(SEQ ID NO:193)和氨基酸序列(SEQ ID NO:60)。

[0335] 图5A显示了抗TIM3单克隆抗体9F6的成熟重链可变(VH)区的核苷酸序列(SEQ ID NO:171)和氨基酸序列(SEQ ID NO:38)。画出了CDR1(SEQ ID NO:45),CDR2(SEQ ID NO:50)和CDR3(SEQ ID NO:57),并指出了V、D和J种系衍生物。

[0336] 图5B显示了抗TIM3单克隆抗体9F6的VK1的成熟轻链可变(VL)区的核苷酸序列(SEQ ID NO:195)和氨基酸序列(SEQ ID NO:62)。画出了CDR1(SEQ ID NO:65),CDR2(SEQ ID NO:67)和CDR3(SEQ ID NO:70),并指出了V和J种系衍生物。

[0337] 图5C显示了抗TIM3单克隆抗体9F6的VK2的成熟轻链可变(VL)区的核苷酸序列(SEQ ID NO:196)和氨基酸序列(SEQ ID NO:63)。画出了CDR1(SEQ ID NO:64),CDR2(SEQ ID NO:66)和CDR3(SEQ ID NO:71),并指出了V和J种系衍生物。

[0338] 图5D显示了抗TIM3单克隆抗体9F6的VK3的成熟轻链可变(VL)区的核苷酸序列(SEQ ID NO:194)和氨基酸序列(SEQ ID NO:61)。画出了CDR1(SEQ ID NO:64),CDR2(SEQ ID NO:66)和CDR3(SEQ ID NO:69),并指出了V和J种系衍生物。

[0339] 图5E显示了抗TIM3单克隆抗体9F6的具有信号序列(核苷酸序列和氨基酸序列分别为SEQ ID NO:275和270)的重链VH区的核苷酸序列(SEQ ID NO:171)和氨基酸序列(SEQ ID NO:38),和抗TIM3单克隆抗体9F6的具有信号序列(核苷酸序列和氨基酸序列分别为SEQ ID NO:276和271)的VK1、VK2和VK3的轻链VL区的核苷酸序列(分别为SEQ ID NO:195、196和194)和氨基酸序列(分别为SEQ ID NO:62、63和61)。

[0340] 图6A显示了抗TIM3单克隆抗体3G4成熟重链可变(VH)区的核苷酸序列(SEQ ID NO:172)和氨基酸序列(SEQ ID NO:39)。画出了CDR1(SEQ ID NO:45),CDR2(SEQ ID NO:51)和CDR3(SEQ ID NO:58),并指出了V、D和J种系衍生物。

[0341] 图6B显示了抗TIM3单克隆抗体3G4的成熟轻链可变(VL)区的核苷酸序列(SEQ ID NO:193)和氨基酸序列(SEQ ID NO:60)。画出了CDR1(SEQ ID NO:64),CDR2(SEQ ID NO:66)和CDR3(SEQ ID NO:68),并指出了V和J种系衍生物。

[0342] 图6C显示了抗TIM3单克隆抗体3G4的具有信号序列(核苷酸序列和氨基酸序列分别为SEQ ID NO:275和270)的重链VH区的核苷酸序列(SEQ ID NO:172)和氨基酸序列(SEQ ID NO:39),和抗TIM3单克隆抗体3G4的具有信号序列(核苷酸序列和氨基酸序列分别为SEQ ID NO:273和268)的轻链VL区的核苷酸序列(SEQ ID NO:193)和氨基酸序列(SEQ ID NO:60)。

[0343] 图7A显示了抗TIM3单克隆抗体17C8成熟重链可变(VH)区的核苷酸序列(SEQ ID NO:173)和氨基酸序列(SEQ ID NO:40)。画出了CDR1(SEQ ID NO:45),CDR2(SEQ ID NO:52)和CDR3(SEQ ID NO:59),并指出了V、D和J种系衍生物。

[0344] 图7B显示了抗TIM3单克隆抗体17C8的成熟轻链可变(VL)区的核苷酸序列(SEQ ID NO:194)和氨基酸序列(SEQ ID NO:61)。画出了CDR1(SEQ ID NO:64),CDR2(SEQ ID NO:66)和CDR3(SEQ ID NO:69),并指出了V和J种系衍生物。

[0345] 图7C显示了抗TIM3单克隆抗体17C8的具有信号序列(核苷酸序列和氨基酸序列分别为SEQ ID NO:275和270)的重链VH区的核苷酸序列(SEQ ID NO:173)和氨基酸序列(SEQ ID NO:40),和抗TIM3单克隆抗体17C8的具有信号序列(核苷酸序列和氨基酸序列分别为SEQ ID NO:273和268)的轻链VL区的核苷酸序列(SEQ ID NO:194)和氨基酸序列(SEQ ID NO:61)。

[0346] 图8A显示了抗TIM3单克隆抗体14H7的成熟重链可变(VH)区的核苷酸序列(SEQ ID NO:420)和氨基酸序列(SEQ ID NO:410)。画出了CDR1(SEQ ID NO:45),CDR2(SEQ ID NO:413),和CDR3(SEQ ID NO:414),并指出了V、D和J种系衍生物。

[0347] 图8B显示了抗TIM3单克隆抗体14H7的成熟轻链可变(VL)区的核苷酸序列(SEQ ID NO:427)和氨基酸序列(SEQ ID NO:417)。画出了CDR1(SEQ ID NO:64),CDR2(SEQ ID NO:66),和CDR3(SEQ ID NO:69),并指出了V和J种系衍生物。

[0348] 图8C显示了抗TIM3单克隆抗体14H7的具有信号序列(核苷酸序列和氨基酸序列分别为SEQ ID NO:362和361)的重链VH区的核苷酸序列(SEQ ID NO:420)和氨基酸序列(SEQ ID NO:410),和抗TIM3单克隆抗体14H7的具有信号序列(核苷酸序列和氨基酸序列分别为

SEQ ID NO:363和361)的轻链VL区的核苷酸序列(SEQ ID NO:427)和氨基酸序列(SEQ ID NO:417)。

[0349] 图9A显示了抗TIM3单克隆抗体23B3的成熟重链可变(VH)区的核苷酸序列(SEQ ID NO:421)和氨基酸序列(SEQ ID NO:411)。画出了CDR1(SEQ ID NO:45),CDR2(SEQ ID NO:415),和CDR3(SEQ ID NO:416),并指出了V、D和J种系衍生物。

[0350] 图9B显示了抗TIM3单克隆抗体23B3的VK1的成熟轻链可变(VL)区的核苷酸序列(SEQ ID NO:193)和氨基酸序列(SEQ ID NO:60)。画出了CDR1(SEQ ID NO:64),CDR2(SEQ ID NO:66),和CDR3(SEQ ID NO:68),并指出了V和J种系衍生物。

[0351] 图9C显示了抗TIM3单克隆抗体23B3的VK2的成熟轻链可变(VL)区的核苷酸序列(SEQ ID NO:428)和氨基酸序列(SEQ ID NO:418)。画出了CDR1(SEQ ID NO:64),CDR2(SEQ ID NO:66),和CDR3(SEQ ID NO:419),并指出了V和J种系衍生物。

[0352] 图9D显示了抗TIM3单克隆抗体23B3的具有信号序列(核苷酸序列和氨基酸序列分别为SEQ ID NO:362和361)的重链VH区的核苷酸序列(SEQ ID NO:421)和氨基酸序列(SEQ ID NO:411),和抗TIM3单克隆抗体23B3的具有信号序列(核苷酸序列和氨基酸序列分别为SEQ ID NO:363和361)的VK1和VK2的轻链VL区的核苷酸序列(分别为SEQ ID NO:193和428)和氨基酸序列(分别为SEQ ID NO:60和418)。

[0353] 图10A显示了单克隆抗体13A3,8B9,8C4,17C3,9F6,3G4,17C8,23B3和14H7的重链可变(VH)区的序列比对。方框中为互补决定区(CDRs)。

[0354] 图10B列出了抗体的VH区、每一CDR和其突变体的SEQ ID NO。

[0355] 图11A显示了单克隆抗体13A3,8B9,8C4,17C3,9F6_VK1,9F6_VK2,9F6_VK3,3G4,17C8,23B3_VK1,23B3_VK2,和14H7的轻链可变(VL)区的序列比对。方框中为互补决定区(CDRs)。

[0356] 图11B列出了抗体的VL区和每一CDR的SEQ ID NO。

[0357] 图12显示了单克隆抗体TIM3.5(13A3)和其示例的变体的成熟全长重链(HC)的序列比对:TIM3.13(D101E),TIM3.14(P102V),TIM3.15(P102Y),TIM3.16(P102L),TIM3.17(N60Q/P102Y),TIM3.18(N60Q/D101E),TIM3.10(N60Q),TIM3.11(N60S),和TIM3.12(N60A)。每一重链的VH区是下划线的。

[0358] 图13显示了单克隆抗体9F6和其示例的变体TIM3.7(A108T)的成熟全长HC的序列比对。每一重链的VH区是下划线的。

[0359] 图14显示了单克隆抗体8B9和其示例的变体TIM3.8(S61P)的成熟全长HC的序列比对。每一重链的VH区是下划线的。

[0360] 图15显示了单克隆抗体23B3和其示例的变体TIM3.25(G6E/D79Y)的成熟全长HC的序列比对。每一重链的VH区是下划线的。

[0361] 图16列出了杂交瘤衍生的抗体(13A3,8B9,8C4,17C3,9F6,3G4,17C8,14H7和23B3)和重组的(TIM3.2-TIM3.18,TIM3.24和TIM3.25)抗人TIM3抗体的全长重链和轻链、可变区和CDR的SEQ ID NO。也指出了重链和轻链的同种型。"H.n."指杂交瘤名称。图16中所指的重链和轻链可衍生自其元件,例如,本文公开的可变区和恒定区。如果SEQ ID NO没有出现在该表的第二页或第三页的给定列中,则在它之前的页面的列中或该页面之前的页面中提供了该SEQ ID NO。

[0362] 图17A和17B显示了几种抗TIM3抗体与人TIM3转染的CHO细胞(图17A)和活化的人T细胞(图17B)的结合曲线和EC_{50}值。在图17A中,显示了以下抗TIM3抗体:13A3、17C3、17C8、3G4、8B9和9F6。在图17B中,显示了以下抗TIM3抗体:13A3、17C3、17C8、3G4、8B9、8C4和9F6。在图17A和17B的这两个图中,同种型对照抗体人IgG1(hG1),IgG2(hG2),和IgG4(hG4)用作阴性对照。

[0363] 图18显示了抗TIM3抗体14H7和23B3与抗TIM3抗体13A3结合人TIM3阳性细胞的结合曲线和EC_{50}值的比较。同种型对照抗体IgG1,IgG1.1(hG1.1),IgG2,和IgG4用作阴性对照。

[0364] 图19A、19B和19C显示了抗TIM3抗体与食蟹猴TIM3转染的CHO细胞系(图19A)和活化的食蟹猴T细胞(图19B和19C)的结合分析。在图19A中,提供了抗TIM3抗体13A3、17C3、17C8、3G4、8B9和9F6的结合曲线和EC50值。在图19B中,提供了抗TIM3抗体13A3的结合曲线和EC50值。在图19C中,测试了100ug相关抗体与活化的食蟹猴CD8+T细胞的结合。结合数据显示为平均荧光指数(MFI)。在图19A-19C中,相关的同种型对照抗体(hIgG1,hIgG2和hIgG4)或无抗体处理(无Ab)用作阴性对照。

[0365] 图20显示了抗TIM3抗体14H7(左图)和23B3(右图)与人TIM3("1")或食蟹猴TIM3("2")转染的CHO细胞结合的流式细胞术图。用同种型对照抗体转染的CHO细胞用作阴性对照("3")。

[0366] 图21显示了在肾细胞癌(RCC)中促进肿瘤浸润白细胞(TIL)产生IFN-γ的抗TIM3活性(在方框中所示的多个抗体浓度下)。如图所示,每种抗体的8个柱表示不同浓度的抗体。显示了抗TIM3抗体13A3、3G4、17C3、17C8、8B9和9F6的数据。同种型对照抗体用作对照。水平虚线提供了背景阈值水平。

[0367] 图22A和22B显示了促进肺癌TIL产生IFN-γ的抗TIM3活性(在方框中所示的多个抗体浓度下)(图22A,IFN-γELISA;图22B,细胞内IFN-γ染色)。在图22A中,所显示的每种抗体(13A3和3G4)的各柱表示所示的不同抗体浓度。在图22B中,上图显示了$CD4^+$T细胞,下图显示了$CD8^+$T细胞。用8B9测量TIM3的水平(x轴)。在图22B中,用非TIM3特异性抗体(KLH-2F5-g4p)作为对照。x轴显示TIM3表达,并且y轴显示IFN-γ表达。

[0368] 图23显示了抗TIM3抗体(即,抗体13A3和3G4)促进从患者的多种组织(即,肾脏,胰腺,肺和甲状腺)分离的并在体外与抗TIM3抗体13A3或3G4培养的TIL分泌IFN-γ的功效。在CHO-OKT3细胞存在下测量IFN-γ分泌。数据显示为相对于不存在抗TIM3抗体下TIL产生的IFN-γ水平的增加倍数。

[0369] 图24A和24B显示了抗TIM3抗体对活化的人T细胞的交叉阻断数据。在图24A中,抗TIM3抗体17C3(深灰色),8B9(黑色)和13A3(浅灰色)与活化的人T细胞的结合,所述活化的人T细胞预先与以下抗TIM3抗体之一孵育:3G4、8B9、9F6、17C3、17C8和8C4。在图24B中,将活化的人T细胞与14H7或23B3抗体预孵育,以及然后测量13A3抗体的结合。在图24A和24B这两个图中,提供了抗TIM3抗体与活化的人T细胞结合的几何平均荧光强度。

[0370] 图25显示了抗TIM3单克隆抗体13A3、3G4、17C3和8B9与人TIM3结合所必需的氨基酸残基。信号序列和跨膜结构域是下划线的。

[0371] 图26A和26B显示某些抗TIM3抗体阻断人TIM3和PS-脂质体之间的相互作用。图26A显示了磷脂酰丝氨酸(PS)-hTIM3“串联”阻断测定法的示意图。图26B显示了通过某些抗TIM3抗体阻断hTIM3-Fc与PS-脂质体的结合,如通过图26A所示的PS-hTIM3“串联”阻断测定

法所测量的。上部显示了抗TIM3抗体3G4、13A3、17C3和17C8的数据。下部显示抗TIM3抗体8B9、8C4和9F6的数据。每个图右侧的表中均提供了PS响应时间以及hTIM3-Fc是否与PS-脂质体结合。

[0372] 图27显示了多种抗TIM3抗体(例如,TIM3.5(13A3),TIM3.4(3G4),TIM3.2(17C3),TIM3.9(17C8),9F6,TIM3.8(在VH中具有S61P取代的8B9)和TIM3.6(8C4))的功能活性的总结。提供了用于结合测定法,T细胞测定法,TIL测定法和PS-TIM3阻断测定法的数据。

[0373] 图28提供了所有SEQ ID编号的列表,并描述了由SEQ ID编号表示的序列。

[0374] 图29A和29B显示了在CT26结直肠肿瘤小鼠模型中联合施用抗PD1和抗TIM3抗体的抗肿瘤活性。图29A显示了用(i)对照IgG(左上图),(ii)单独的RMT3-23抗TIM3抗体(右上图),(iii)单独的RMP1-14抗PD1抗体(左下图)和(iv)RMT3-23抗TIM3和RMP1-14抗PD1抗体的组合(右下图)处理的小鼠(n=10只/组)在肿瘤植入后各个时间点的肿瘤体积。图29B显示了用(i)单独的RMT3-23抗TIM3抗体,(ii)单独的AbM抗TIM3抗体,(iii)单独的RMP1-14抗PD1抗体,(iv)RMT3-23抗TIM3和RMP1-14抗PD1抗体的组合,(v)Ab M抗TIM3和RMP1-14抗PD1抗体的组合,和(vi)同型对照抗体处理的小鼠中,平均肿瘤体积随时间(肿瘤植入后的天数)的变化的函数。

[0375] 图30显示了使用氢/氘交换质谱法(HDX-MS)用于绘制抗TIM3抗体(13A3和3G4)的表位的hTIM3常见肽的列表。每个柱状条表示消化的肽(peptic peptide)。带圆圈的残基(即,N99,T145和N172)指示糖基化位点。

[0376] 图31显示了使用HDX-MX鉴定的抗TIM3抗体(13A3和3G4)的人TIM3结合区。上图显示了13A3抗TIM3抗体的结合区。下图显示了3G4抗TIM3抗体的结合区。

[0377] 图32A和32B显示了TIM3.18.IgG1.3与异位(ectopically)表达人或食蟹猴TIM3的CHO细胞的结合的Scatchard分析结果。图32A显示了^{125}I-TIM3 Ab标准曲线。图32B显示了与表达人(左图)和食蟹猴(右图)TIM3的CHO细胞结合的TIM3.18.IgG1.3抗体的量。在每个图的下方提供了估计的亲和力值和在CHO细胞表面表达的TIM3分子的数量。如实施例4所述计算这些值。

[0378] 图33显示了TIM3.18.IgG1.3与来自两个分别的供体的活化的Th1细胞的结合的Scatchard分析的结果(左图和右图)。在每个图的下方提供了估计的亲和力值和在CHO细胞表面表达的TIM3分子的数量。如实施例4所述计算这些值。

[0379] 图34A和34B显示了在极化的Th1/经辐照的CHO-OKT3共培养测定法中,TIM3.18.IgG1.3和TIM3.18.IgG1.3 Fab增强了Th1 T细胞的增殖。图34A显示在多个浓度的TIM3.18.IgG1.3,13A3("13A3-g4"),无抗体,或同种型对照抗体(hIgG1.1或hIgG4)下观察的Th1细胞增殖。抗体的每个柱代表不同的浓度。图34B显示了在多个浓度的TIM3.18.IgG1.3 Fab,无抗体("无ab"),或同种型对照抗体IgG1.3("G1.3")下观察的Th1细胞增殖。TIM3.18抗体的每个柱代表不同的浓度。

[0380] 图35显示了在极化的Th1/经辐照的CHO-OKT3共培养测定法中,TIM3.24和TIM3.25介导的Th1 T细胞增殖增强。包括了TIM3.18抗体用于比较目的。未用任何抗体("无Ab")处理或用同种型对照IgG1.3抗体("IgG1.3")处理的CHO细胞用作阴性对照。水平虚线表示相对于阴性对照的增殖。

[0381] 图36显示了抗TIM3抗体TIM3.18.IgG1.3(黑圈)在极化的Th1/经辐照的CHO-OKT3-

PD-L1共培养测定法中与纳武单抗组合增强了Th1 T细胞的增殖。未用任何抗体(空心方块)处理或用同种型对照IgG1.3抗体(灰色方块)处理的CHO细胞用作阴性对照。

[0382] 图37显示了抗TIM3抗体TIM3.18.IgG1.3增强了用经辐照的CHO-OKT3细胞刺激后的肾细胞癌肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)的干扰素-γ分泌。在同种型对照抗体(hIgG4或hIgG1.1f)存在下或根本不存在抗体下,用CHO刺激的TIL用作阴性对照。TIM3.18抗体的每个柱代表不同浓度的抗体。

[0383] 图38显示了抗TIM3抗体TIM3.18.IgG1.3增强了用经辐照的CHO-OKT3细胞刺激的乳腺癌TIL的干扰素-γ分泌。使用无抗体或同种型对照抗体的测定用作对照。水平虚线表示阴性对照上方的干扰素-γ分泌。

[0384] 图39显示了用于AlloMLR(混合的淋巴细胞反应)测定法中的M0巨噬细胞上的CD163,CD206和TIM3表达的直方图,其结果示于图40。每个直方图显示了(1)CD163,CD206或TIM3,(2)同种型对照抗体(即,阴性对照),和(3)背景荧光(“未染色的”)(即,阴性对照)的荧光强度。

[0385] 图40显示在存在抗TIM3抗体TIM3.18.IgG1.3、同种型对照或不存在抗体下进行的AlloMLR测定法中的细胞增殖。

[0386] 图41是通过晶体学确定的TIM3:TIM3.18 Fab复合体的结构的带状图。Fab片段以浅灰色显示,且TIM3以深灰色显示。

[0387] 图42显示了通过晶体学确定的TIM3:TIM3.18 Fab复合体的结构。Fab片段显示为带状图。TIM3以白色表面表示,Fab接触残基以深灰色表示。

[0388] 图43是用于测量抗TIM3抗体的潜在内化作用的测定法的图示。左侧图提供了该测定法的示意图。右侧图描述了内化值的计算。

[0389] 图44显示了抗TIM3抗体13A3(左下图)及其某些变体(D101E—左上图;N60Q—右上图)不触发受体(即TIM3)介导的内化。

[0390] 图45A和45B显示了描述抗TIM3抗体13A3(图45A)和3G4(图45B)的表位的带状图。在带状图下方提供了每种抗体的表位的氨基酸序列。不同的模式鉴定了对应于特定表位的抗TIM3抗体的特定区域。

[0391] 发明详述

[0392] 为了使本说明书更容易理解,首先定义了某些术语。在整个详述的说明书中给出了进一步的定义。

[0393] 应注意,术语“一”或“一个”实体是指一个或多个该实体;例如,“一个核苷酸序列”理解为代表一个或多个核苷酸序列。由此,术语“一”(或“一个”),“一个或多个”和“至少一个”在本文中可以互换使用。

[0394] 此外,在本文中使用的“和/或”视为两个指定的特征或组分中的每个具有或不具有另一个的具体公开。因此,在本文中在例如“A和/或B”的短语中使用的术语“和/或”旨在包括“A和B”,“A或B”,(仅)“A”和(仅)“B”。同样地,在例如“A,B和/或C”的短语中使用的术语“和/或”旨在涵盖以下方面中的每个方面:A,B和C;A,B或C;A或C;A或B;B或C;A和C;A和B;B和C;(仅)A;(仅)B;和(仅)C。

[0395] 应当理解,无论在何处用语言“包含”、“包括”来描述方面,都还提供了“由...组成”和/或“基本上由...组成”描述的类似方面。

[0396] 除非另有定义,否则本文中使用的所有技术和科学术语具有与本公开相关的本领域普通技术人员通常理解的相同含义。例如,the Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology,Juo,Pei-Show,第二版,2002,CRC Press;The Dictionary of Cell and Molecular Biology,第三版,1999,Academic Press;和the Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology,2000年修订,Oxford University Press,向本领域技术人员提供了本公开中使用的许多术语的通用词典。

[0397] 单位、前缀和符号以Système International de Unites(SI)接受的形式表示。数字范围包括定义范围的数字。除非另有说明,否则核苷酸序列以5'至3'的方向从左至右书写。氨基酸序列以氨基至羧基的方向从左至右书写。本文提供的标题不是对本公开的各个方面的限制,可以通过整体参考说明书来获得本公开的各个方面。因此,通过参考说明书全文,在紧下方定义的术语被更充分地定义。

[0398] 术语"约"在本文中用来表示大约,大致,大概或在…的范围。当术语"约"与数值范围结合使用时,它通过在所示数值之上和之下延伸边界来调整该范围。通常,术语"约"可以以高于或低于(更高或更低)例如10%的方差来调整高于或低于所述值的数值。

[0399] 如本文所用,术语"T细胞免疫球蛋白和含粘蛋白结构域的蛋白3"或"TIM3"是指一种受体,其是T细胞免疫球蛋白和粘蛋白结构域(TIM)蛋白家族的一个成员。TIM3的主要配体包括磷脂酰丝氨酸(TIM3-L)。TIM3也称为甲型肝炎病毒细胞受体2(HAVCR2),T细胞免疫球蛋白粘蛋白受体3,TIM-3,TIMD3,TIMD-3,肾损伤分子3,KIM-3和CD366。术语"TIM3"包括细胞天然表达的TIM3的任何变体或同工型。因此,本文所述的抗体可与人以外物种的TIM3(例如食蟹猴TIM3)交叉反应。备选地,所述抗体可以对人TIM3具有特异性,并且不表现出与其他物种的任何交叉反应性。TIM3或其任何变体和同工型可以从天然表达它们的细胞或组织分离,或者可以使用本领域中熟知的技术和/或本文所述的技术重组产生。

[0400] 已鉴定出人TIM3的两种同工型。同工型1(登录号NP_116171;SEQ ID NO:286)由301个氨基酸组成,并代表规范序列。同工型2(登录号AAH20843;SEQ ID NO:287)由142个氨基酸组成,并且是可溶的。它缺少氨基酸残基143-301,其编码TIM3的跨膜结构域、胞质结构域和部分细胞外结构域。所述氨基酸残基132-142也不同于上述规范序列。

[0401] 以下是两种已知的人TIM3同工型的氨基酸序列。

[0402] (A)人TIM3同工型1(登录号NP_116171;SEQ ID NO:286;由具有登录号NM_032782.4;SEQ ID NO:288的核苷酸序列编码;图25):

[0403] MFSHLPFDCVLLLLLLLLTRSSEVEYRAEVGQNAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFECGNVVLRTDERDVNYWTSRYWLNGDFRKGDVSLTIENVTLADSGIYCCRIQIPGIMNDEKFNLKLVIKPAKVTPAPTRQRDFTAAFPRMLTTRGHGPAETQTLGSLPDINLTQISTLANELRDSRLANDLRDSGATIRIGIYIGAGICAGLALALIFGALIFKWYSHSKEKIQNLSLISLANLPPSGLANAVAEGIRSEENIYTIEENVYEVEEPNEYYCYVSSRQQPSQPLGCRFAMP

[0404] (B)人TIM3同工型2(登录号AAH20843;SEQ ID NO:287;由具有登录号BC020843.1;SEQ ID NO:289的核苷酸序列编码):

[0405] MFSHLPFDCVLLLLLLLLTRSSEVEYRAEVGQNAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFECGNVVLRTDERDVNYWTSRYWLNGDFRKGDVSLTIENVTLADSGIYCCRIQIPGIMNDEKFNLKLVIKPGEWTFACHLYE

[0406] 同工型1和2的信号序列对应于氨基酸1-21(带下划线)。因此,成熟同工型1和2分

别由氨基酸22至301或142组成。成熟的人TIM3的胞外域由SEQ ID NO:286的氨基酸22-202组成,并具有以下氨基酸序列:

[0407] SEVEYRAEVGQNAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFECGNVVLRTDERDVNYWTSRYWLNGDFRKGDVSLTIENVTLADSGIYCCRIQIPGIMNDEKFNLKLVIKPAKVTPAPTRQRDFTAAFPRMLTTRGHGPAETQTLGSLPDINLTQISTLANELRDSRLANDLRDSGATIRIG(SEQ ID NO:290).

[0408] 食蟹猴TIM3蛋白由以下氨基酸序列(包括信号序列)组成:

[0409] MFSHLPFDCVLLLLLLLLTRSSEVEYIAEVGQNAYLPCSYTPAPPGNLVPVCWGKGACPVFDCSNVVLRTENRDVNDRTSGRYWLKGDFHKGDVSLTIENVTLADSGVYCCRIQIPGIMNDEKHNLKLVVIKPAKVTPAPTLQRDLTSAFPRMLTTGEHGPAETQTPGSLPDVNLTQIFTLTNELRDSGATIRTAIYIAAGISAGLALALIFGALIFKWYSHSKEKTQNLSLISLANIPPSGLANAVAEGIRSEENIYTIEEDVYEVEEPNEYYCYVSSGQQPSQPLGCRFAMP(SEQ ID NO:360)

[0410] 在一些实施方案中,术语“抗体”是指包含通过二硫键相互连接的至少两条重(H)链和两条轻(L)链的蛋白质。每条重链由重链可变区(在本文中缩写为VH)和重链恒定区(在本文中缩写为CH)组成。在某些抗体中,例如天然存在的IgG抗体,重链恒定区包含铰链和三个结构域CH1,CH2和CH3。在一些抗体,例如天然存在的IgG抗体中,每个轻链包含轻链可变区(在本文中缩写为VL)和轻链恒定区。轻链恒定区由一个结构域(在本文中缩写为CL)组成。VH区和VL区可以进一步细分为高变区,称为互补决定区(CDR),其间散布着较保守的区,称为构架区(FR)。每个VH和VL由三个CDR和四个FR组成,它们按以下顺序从氨基末端到羧基末端排列:FR1,CDR1,FR2,CDR2,FR3,CDR3和FR4。重链和轻链的可变区包含与抗原相互作用的结合结构域。抗体的恒定区可以介导免疫球蛋白与宿主组织或因子的结合,所述宿主组织或因子包括免疫系统的多种细胞(例如,效应细胞)和经典补体系统的第一组分(C1q)。重链可以具有或不具有C末端赖氨酸。除非本文另有说明,否则可变区中的氨基酸使用Kabat编号系统编号,而恒定区中的氨基酸使用EU系统编号。

[0411] 在一些实施方案中,本文所用的“IgG抗体”,例如人IgG1,IgG2,IgG3和IgG4抗体具有天然存在的IgG抗体的结构,即它具有与相同亚类的天然IgG抗体相同数量的重链和轻链以及二硫键。例如,抗TIM3 IgG1,IgG2,IgG3或IgG4抗体由两条重链(HC)和两条轻链(LC)组成,其中两条HC和LC通过分别存在于天然存在的IgG1,IgG2,IgG3和IgG4抗体中的相同数目和位置的二硫键连接(除非该抗体已进行了修饰二硫键的突变)。

[0412] 抗体通常以高亲和力特异性结合其相应抗原,这由10^{-5}至10^{-11}M或更小的解离常数(K_D)反映。通常认为任何大于约10^{-4}M的K_D表示非特异性结合。如本文所用,与抗原“特异性结合”的抗体是指以高亲和力结合抗原和基本上同一的抗原的抗体,这意味着具有10^{-7}M或更小,10^{-8}M或更小,5x 10^{-9}M或更小或在10^{-8}M和10^{-10}M之间或更小的K_D,但不与无关抗原以高亲和力结合。如果抗原与给定抗原表现出高度的序列同一性,例如,如果它表现与给定抗原的序列至少80%,至少90%,至少95%,至少97%或至少99%的序列同一性,则该抗原与给定抗原“基本上同一”。举例来说,在一些实施方案中,与人TIM3特异性结合的抗体还可以与来自某些灵长类物种的TIM3抗原(例如食蟹猴TIM3)具有交叉反应性,但不能与其他物种的TIM3抗原或不能与不为TIM3的抗原交叉反应。

[0413] 免疫球蛋白可以来自任何通常已知的同种型,包括但不限于IgA,分泌型IgA,IgG和IgM。IgG同种型在某些物种中分为亚类:在人中为IgG1,IgG2,IgG3和IgG4,且在小鼠中为

IgG1,IgG2a,IgG2b和IgG3。在一些实施方案中,本文所述的抗TIM3抗体属于IgG1亚型。免疫球蛋白(例如IgG1)以几种同种异型存在,它们最多在一些氨基酸上彼此不同。举例来说,“抗体”包括天然存在的抗体和非天然存在的抗体;单克隆和多克隆抗体;嵌合和人源化抗体;人抗体和非人抗体以及全合成抗体。

[0414] 本文所用的术语抗体的“抗原结合部分”是指保留特异性结合抗原(例如人TIM3)的能力的抗体的一个或多个片段。已经显示抗体的抗原结合功能可以通过全长抗体的片段来执行。抗体例如本文所述的抗TIM3抗体的术语“抗原结合部分”所涵盖的结合片段的实例包括(i)Fab片段(木瓜蛋白酶切割的片段)或由V_L,V_H,LC和CH1结构域组成的类似单价片段;(ii)F(ab')2片段(来自胃蛋白酶切割的片段)或包含通过铰链区的二硫键连接的两个Fab片段的类似二价片段;(iii)由V_H和CH1结构域组成的Fd片段;(iv)由抗体单臂的V_L和V_H结构域组成的Fv片段,(v)由V_H结构域组成的dAb片段(Ward等人,(1989)Nature 341:544-546);(vi)分离的互补决定区(CDR)和(vii)两个或更多个分离的CDR的组合,其可以任选地通过合成的接头连接。此外,尽管Fv片段的两个结构域V_L和V_H由不同的基因编码,但可以使用重组方法通过合成的接头将它们连接起来,从而使它们成为一条单一蛋白链,其中V_L区和V_H区配对以形成单价分子(称为单链Fv(scFv);参见例如Bird等人(1988)Science 242:423-426;和Huston等人(1988)Proc.Natl.Acad.Sci.USA85:5879-5883)。这样的单链抗体也意图包含在术语抗体的“抗原结合部分”中。使用本领域技术人员已知的常规技术获得这些抗体片段,并以与完整抗体相同的方式筛选片段的效用。可以通过重组DNA技术或通过完整免疫球蛋白的酶促或化学切割来产生抗原结合部分。

[0415] “双特异性”或“双功能抗体”是具有两个不同的重链/轻链对和两个不同的结合位点的人工杂合抗体。可以通过多种方法产生双特异性抗体,包括杂交瘤的融合或Fab'片段的连接。参见例如Songsivilai&Lachmann,Clin.Exp.Immunol.79:315-321(1990);Kostelny等人,J.Immunol.148,1547-1553(1992)。

[0416] 如本文所用,术语“单克隆抗体”是指来自基本上均质的抗体群体的抗体,即,群体中包含的各个抗体是基本上相似的并且结合相同的表位(例如,抗体显示出单一的结合特异性和亲和力),除了在单克隆抗体生产过程中可能出现的可能的变体,此类变体通常以少量存在。修饰语“单克隆”表示从基本上同质的抗体群体获得的抗体的特征,而不应解释为要求通过任何特定方法生产抗体。术语“人单克隆抗体”是指来自基本上均质的抗体群体的抗体,其显示出单一结合特异性并且具有源自人种系免疫球蛋白序列的可变和任选的恒定区。在一些实施方案中,由杂交瘤产生人单克隆抗体,包括将获自转基因非人动物(例如转基因小鼠)的B细胞融合至永生化细胞,其中所述转基因非人动物具有包含人重链转基因和轻链转基因的基因组。

[0417] 如本文所用,术语“重组人抗体”包括通过重组方式制备,表达,产生或分离的所有人抗体,例如(a)从人免疫球蛋白基因的转基因或转染色体动物(例如小鼠)或从其制备的杂交瘤中分离的抗体,(b)从经转化的旨在表达抗体的宿主细胞例如从转染瘤(transfectoma)分离的抗体,(c)从重组的组合人抗体文库中分离的抗体,和(d)通过涉及将人免疫球蛋白基因序列剪接至其他DNA序列的任何其他方式制备,表达,产生或分离的抗体。此类重组人抗体包含利用特定人种系免疫球蛋白序列的可变区和恒定区,该序列由种系基因编码,但包括随后的重排和突变,例如在抗体成熟期间发生的重排和突变。如本领域

中已知的(参见,例如,Lonberg(2005)Nature Biotech.23(9):1117-1125),可变区包含抗原结合结构域,其由多个基因编码,所述多个基因重排以形成对外来抗原特异的抗体。除重排外,还可以通过多个单氨基酸变化(称为体细胞突变或超突变)进一步修饰可变区,以增加抗体对外来抗原的亲和力。在对抗原的进一步的应答中,恒定区将改变(即同种型转换)。因此,应答于抗原而重排和体细胞突变的编码轻链和重链免疫球蛋白多肽的核酸分子不能与原始核酸分子具有序列同一性,而是基本上同一或相似(即,至少具有80%的同一性)。

[0418] “人”抗体(HuMAb)是指具有可变区的抗体,其中构架区和CDR区均衍生自人种系免疫球蛋白序列。此外,如果抗体包含恒定区,则恒定区也衍生自人种系免疫球蛋白序列。本文所述的抗TIM3抗体可包括不由人种系免疫球蛋白序列编码的氨基酸残基(例如,通过体外随机或位点特异性诱变或体内体细胞突变引入的突变)。然而,本文所用的术语“人抗体”不意图包括其中衍生自另一哺乳动物物种例如小鼠的种系的CDR序列嫁接到人构架区序列上的抗体。术语“人”抗体和“完全人”抗体同义使用。

[0419] “人源化”抗体是指其中非人抗体的CDR结构域之外的一些、大多数或全部氨基酸被衍生自人免疫球蛋白的相应氨基酸替代的抗体。在抗体的人源化形式的一些实施方案中,CDR结构域外的一些、大多数或全部氨基酸已被来自人免疫球蛋白的氨基酸替代,而一个或多个CDR区内的一些、大多数或全部氨基酸未改变。允许对氨基酸进行少量的添加、缺失、插入、取代或修饰,只要它们不消除抗体结合特定抗原的能力即可。“人源化”抗体保留与原始抗体相似的抗原特异性。

[0420] “嵌合抗体”是指其中可变区衍生自一个物种而恒定区衍生自另一物种的抗体,例如其中可变区衍生自小鼠抗体和恒定区衍生自人抗体的抗体。

[0421] 如本文所用,“同种型”是指由重链恒定区基因编码的抗体类别(例如,IgG1,IgG2,IgG3,IgG4,IgM,IgA1,IgA2,IgD,和IgE抗体)。

[0422] “同种异型”是指特定同种型组内的天然存在的变体,这些变体在一些氨基酸上有所不同(参见,例如,Jefferis等人(2009)mAbs 1:1)。本文所述的抗TIM3抗体可以是任何同种异型。如本文所用,称为"IgG1f"、"IgG1.1f"或"IgG1.3f"同种型的抗体分别是同种异型"f"的IgG1、无效应子功能的IgG1.1和无效应子功能的IgG1.3抗体,即,具有例如,如SEQ ID NO:3所示的根据如Kabat中所述的EU索引的214R,356E和358M。

[0423] 短语“识别抗原的抗体”和“对抗原特异的抗体”在本文中与术语“与抗原特异性结合的抗体”可互换使用。

[0424] 如本文所用,“分离的抗体”旨在指基本上不含其他蛋白质和细胞物质的抗体。

[0425] 如本文所用,“抑制TIM3-L与TIM3结合”的抗体用来指抑制TIM3与其配体例如磷脂酰丝氨酸结合的抗体,例如在使用人TIM3转染的CHO细胞或表达TIM3的活化T细胞的结合测定法中,具有EC_{50}约1μg/mL或更小,如约0.9μg/mL或更小,约0.85μg/mL或更小,约0.8μg/mL或更小,约0.75μg/mL或更小,约0.7μg/mL或更小,约0.65μg/mL或更小,约0.6μg/mL或更小,约0.55μg/mL或更小,约0.5μg/mL或更小,约0.45μg/mL或更小,约0.4μg/mL或更小,约0.35μg/mL或更小,约0.3μg/mL或更小,约0.25μg/mL或更小,约0.2μg/mL或更小,约0.15μg/mL或更小,约0.1μg/mL或更小或约0.05μg/mL或更小,在本领域已知的方法中,例如本文所述的基于FACS的结合测定法中。

[0426] “效应子功能”是指抗体Fc区与Fc受体或配体的相互作用或由此产生的生化事件。

示例性的“效应子功能”包括C1q结合,补体依赖性细胞毒性(CDC),Fc受体结合,Fcγ R介导的效应子功能,例如ADCC和抗体依赖性细胞介导的吞噬作用(ADCP),以及细胞表面受体的下调(例如,B细胞受体;BCR)。此类效应子功能通常需要Fc区与结合结构域(例如抗体可变结构域)结合。

[0427] “Fc受体”或“FcR”是与免疫球蛋白的Fc区结合的受体。结合IgG抗体的FcR包含Fcγ R家族的受体,包括这些受体的等位变体和备选地剪接形式。Fcγ R家族由三种激活因子(小鼠中的Fcγ RI,Fcγ RIII,和Fcγ RIV;人中的Fcγ RIA,Fcγ RIIA,和Fcγ RIIIA)和一个抑制性受体(Fcγ RIIB)组成。人Fcγ R的多个性质是本领域已知的。大多数先天性效应细胞类型共表达一种或多种激活性Fcγ R和抑制性Fcγ RIIB,而自然杀伤(NK)细胞选择性表达一种激活性Fc受体(小鼠中为Fcγ RIII,人中为Fcγ RIIIA),但小鼠和人中不表达抑制性Fcγ RIIB。人IgG1与大多数人Fc受体结合,并且就其结合的激活性Fc受体的类型而言,它被认为等同于鼠IgG2a。

[0428] “Fc区”(片段可结晶区)或“Fc结构域”或“Fc”是指抗体重链的C端区域,其介导免疫球蛋白与宿主组织或因子的结合,包括与位于免疫系统各种细胞(例如效应细胞)上的Fc受体或经典补体系统的第一成分(C1q)的结合。因此,Fc区包含除第一恒定区免疫球蛋白结构域(例如,CH1或CL)之外的抗体的恒定区。在IgG,IgA和IgD抗体同种型中,Fc区包含两条相同的蛋白片段,衍生自抗体两条重链的第二(CH2)和第三(CH3)恒定结构域;IgM和IgE Fc区在每条多肽链中包含三个重链恒定结构域(CH结构域2-4)。对于IgG,Fc区包含免疫球蛋白结构域CH2和CH3以及CH1和CH2结构域之间的铰链。尽管免疫球蛋白重链Fc区边界的定义可能会有所不同,但如本文所定义,人IgG重链Fc区定义为从IgG1的氨基酸残基D221,IgG2的V222,IgG3的L221和IgG4的P224延伸至重链羧基末端,其中编号是根据Kabat中的EU索引。人IgG Fc区的CH2结构域从氨基酸237延伸至氨基酸340,并且CH3结构域在Fc区中位于CH2结构域的C末端侧,即,它从氨基酸341延伸至IgG的氨基酸447或446(如果不存在C端赖氨酸残基)或445(如果不存在C端甘氨酸和赖氨酸残基)。如本文所用,Fc区可以是天然序列Fc,包括任何同种异型变体或变体Fc(例如,非天然存在的Fc)。Fc也可以指分离的该区域或在包含Fc的蛋白多肽的情形中指该区域,例如“包含Fc区的结合蛋白”也称为“Fc融合蛋白”(例如,抗体或免疫粘附素)。

[0429] “天然序列Fc区”或“天然序列Fc”包含与自然界中发现的Fc区的氨基酸序列相同的氨基酸序列。天然序列人Fc区包括天然序列人IgG1 Fc区;天然序列人IgG2 Fc区;天然序列人IgG3 Fc区;和天然序列人IgG4 Fc区以及其天然存在的变体。天然序列Fc包括Fc的各种同种异型(参见,例如,Jefferis等人(2009)mAbs 1:1)。

[0430] 术语“表位”或“抗原决定簇”是指抗原(例如TIM3)上免疫球蛋白或抗体特异性结合的位点,例如,如用于鉴定它的特定方法所定义。表位既可以由连续氨基酸(通常为线性表位)形成,也可以由蛋白质的三级折叠而并置的非连续氨基酸(通常为构象表位)形成。由连续氨基酸形成的表位通常但不总是在暴露于变性溶剂时保留,而由三级折叠形成的表位通常在用变性溶剂处理时丢失。表位通常以独特的空间构象包含至少3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸。确定给定抗体结合哪些表位的方法(即表位作图)是本领域众所周知的,并且包括例如免疫印迹和免疫沉淀测定法,其中使用给定的抗体(例如抗TIM3抗体)测试来自蛋白(例如来自TIM3)的重叠或连续肽的反应性。确定表位的空间构象的方法

包括本领域和本文所述的技术,例如X射线晶体学,抗原突变分析,二维核磁共振和HDX-MS(参见例如,表位Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology,Vol.66,G.E.Morris编著(1996))。

[0431] 术语“表位作图”是指鉴定用于抗体-抗原识别的分子决定簇的过程。

[0432] 谈及两种或更多种抗体时,术语“结合相同的表位”是指抗体结合氨基酸残基的相同区段,如通过给定方法所确定的。用本文描述的抗体确定抗体是否结合“TIM3的相同表位”的技术包括例如表位作图方法,例如对抗原:抗体复合物的晶体进行X射线分析,从而提供表位的原子分辨;和氢/氘交换质谱(HDX-MS)。其他方法监测抗体与抗原片段或抗原的突变变异的结合,其中由于抗原序列内氨基酸残基的修饰而导致的结合丧失通常认为是表位组分的指示。另外,也可以使用用于表位作图的计算机组合方法。这些方法取决于目标抗体从组合噬菌体展示肽库中亲和分离特定短肽的能力。具有相同的VH和VL或相同的CDR1、2和3序列的抗体预期与相同的表位结合。

[0433] “与另一种抗体竞争结合靶的抗体”是指(部分或完全)抑制另一种抗体与靶结合的抗体。可以使用已知的竞争实验,例如BIACORE®表面等离子体共振(SPR)分析确定两种抗体是否相互竞争结合靶,即一种抗体是否以及在何种程度上抑制另一种抗体与靶的结合。在一些实施方案中,一种抗体与另一种抗体竞争并抑制另一种抗体与靶的结合至少50%,60%,70%,80%,90%或100%。抑制或竞争的水平可以不同,这取决于哪种抗体是“阻断抗体”(即,首先与靶孵育的冷抗体)。竞争测定法可以如Ed Harlow和David Lane,Cold Spring Harb Protoc;2006;doi:10.1101/pdb.prot4277或Ed Harlow和David Lane,"Using Antibodies"的第11章,Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,NY,USA 1999中所述进行。如果两种抗体相互阻断,则所述抗体“交叉竞争”,在两种方式中都至少阻断50%,即在竞争实验中,不管是否首先将一种抗体或另一种抗体与抗原接触。

[0434] 用于确定两种抗体是否竞争或交叉竞争结合的竞争结合测定法包括:例如通过流式细胞术竞争与表达TIM3的T细胞的结合,如实施例中所述。其他方法包括:SPR(例如BIACORE),固相直接或间接放射免疫测定法(RIA),固相直接或间接酶免疫测定法(EIA),夹心竞争测定法(参见Stahli等人,Methods in Enzymology 9:242(1983));固相直接生物素-亲和素EIA(参见Kirkland等人,J.Immunol.137:3614(1986));固相直接标记测定法,固相直接标记夹心测定法(参见Harlow和Lane,Antibodies:A Laboratory Manual,Cold Spring Harbor Press(1988));使用1-125标记的固相直接标记RIA(参见Morel等人,Mol.Immunol.25(1):7(1988));固相直接生物素-亲和素EIA(Cheung等人,Virology 176:546(1990));和直接标记的RIA。(Moldenhauer等人,Scand.J.Immunol.32:77(1990))。

[0435] 如本文所用,术语“特异地结合”,“选择地结合”,“选择性结合”和“特异性结合”是指抗体结合至预定抗原上的表位。通常,抗体(i)以约小于10^{-7}M,如约小于10^{-8}M,10^{-9}M或10^{-10}M或甚至更低的平衡解离常数(K_D)结合,例如,当使用预定抗原(例如重组人TIM3)作为分析物且抗体作为配体,在BIACORE®2000仪器中通过例如表面等离子体共振(SPR)技术确定的,或通过抗体与抗原阳性细胞结合的Scatchard分析确定的,和(ii)以比预定抗原以外或紧密相关抗原以外的非特异性抗原(例如BSA,酪蛋白)的结合亲和力至少大两倍的亲和力与预定抗原结合。因此,“特异性结合人TIM3的抗体”是指以10^{-7}M或更小,如约小于10^{-8}M,10

$^{-9}$M或10^{-10}M或甚至更低的K_D结合可溶性或细胞结合的人TIM3的抗体。“与食蟹猴TIM3交叉反应”的抗体是指以10^{-7}M或更小,如约小于10^{-8}M,10^{-9}M或10^{-10}M或甚至更低的K_D结合食蟹猴TIM3的抗体。在一些实施方案中,不与来自非人物种的TIM3交叉反应的此类抗体在标准结合测定法中显示出对这些蛋白质的基本上不可检测的结合。

[0436] 如本文所用,术语"k_{assoc}"或"k_a"是指特定抗体-抗原相互作用的缔合速率,而如本文所用,术语"k_{dis}"或"k_d"是指特定抗体-抗原相互作用的解离速率。如本文所用,术语"K_D"是指解离常数,其获自k_d与k_a的比(即,k_d/k_a),并表示为摩尔浓度(M)。可以使用本领域熟知的方法确定抗体的K_D值。确定抗体K_D值的可用方法包括表面等离子体共振,生物传感器系统(如BIACORE®系统)或流式细胞术和Scatchard分析。

[0437] 如本文所用,术语对IgG抗体的“高亲和力”是指对靶抗原具有K_D 10^{-8}M或更小,10^{-9}M或更小或10^{-10}M或更小的抗体。但是,对其他抗体同种型而言“高亲和力”结合可变化。例如,对IgM同种型的“高亲和力”结合是具有K_D 10^{-10}M或更小或10^{-8}M或更小的抗体。

[0438] 在使用抗体或其抗原结合片段的体外或体内测定法的上下文中,术语"EC_{50}"是指诱导应答为50%最大应答的抗体或其抗原结合部分的浓度,即,所述50%最大应答是在最大应答和基线之间的一半。

[0439] 如本文所用,术语“天然存在的”应用于物体是指可以在自然界中发现的物体的事实。例如,存在于生物体(包括病毒)中的多肽或多核苷酸序列是天然存在的,该多肽或多核苷酸序列可以从自然界中分离出并且未被人为地故意修饰。

[0440] “多肽”是指包含至少两个连续连接的氨基酸残基的链,对该链的长度没有上限。蛋白质中的一个或多个氨基酸残基可包含修饰,例如但不限于糖基化、磷酸化或二硫键形成。“蛋白质”可以包含一个或多个多肽。

[0441] 如本文所用,术语“核酸分子”旨在包括DNA分子和RNA分子。核酸分子可以是单链或双链的,并且可以是cDNA。

[0442] “保守的氨基酸取代”是指氨基酸残基被具有相似侧链的氨基酸残基取代。具有相似侧链的氨基酸残基家族已经在本领域中定义。这些家族包括具有碱性侧链的氨基酸(例如赖氨酸,精氨酸,组氨酸),具有酸性侧链的氨基酸(例如天冬氨酸,谷氨酸),不带电荷的极性侧链氨基酸(例如甘氨酸,天冬酰胺,谷氨酰胺,丝氨酸,苏氨酸,酪氨酸,半胱氨酸,色氨酸),非极性侧链氨基酸(例如丙氨酸,缬氨酸,亮氨酸,异亮氨酸,脯氨酸,苯丙氨酸,甲硫氨酸),β支化侧链氨基酸(例如苏氨酸,缬氨酸,异亮氨酸)和芳族侧链氨基酸(例如酪氨酸,苯丙氨酸,色氨酸,组氨酸)。在一些实施方案中,抗TIM3抗体中的预测的非必需氨基酸残基被来自相同侧链家族的另一个氨基酸残基替代。鉴定不消除抗原结合的核苷酸和氨基酸保守取代的方法是本领域众所周知的(参见,例如,Brummell等人,Biochem.32:1180-1187(1993);Kobayashi等人Protein Eng.12(10):879-884(1999);和Burks等人Proc.Natl.Acad.Sci.USA 94:412-417(1997))。

[0443] 对于核酸,术语“基本同源性(substantial homology)”表示当最佳比对和比较两个核酸或其指定序列时,所述两个核酸或其指定序列在具有适当的核苷酸插入或缺失下,至少约80%、至少约90%至95%或至少约98%至99.5%的核苷酸是相同的。备选地,当所述节段在选择的杂交条件下与所述链的互补序列杂交时,则存在基本同源性。

[0444] 对于多肽,术语“基本同源性”表示当两个多肽或其指定的序列最佳比对和比较

时,所述两个多肽或其指定的序列在具有适当的氨基酸插入或缺失下,至少约80%的氨基酸、至少约90%至95%或至少约98%至99.5%的氨基酸是相同的。

[0445] 两个序列之间的同一性百分数是所述序列共享的相同位置数的函数(即,%同源性=相同位置数/位置总数x 100),其中考虑了缺口数和每个缺口的长度,需要引入这些缺口用于这两个序列的最佳比对。可以使用数学算法来完成两个序列之间的序列比较和同一性百分数的确定,如以下非限制性实施例所述。

[0446] 可以使用GCG软件包(可从worldwideweb.gcg.com获得)中的GAP程序、使用NWSgapdna.CMP矩阵和缺口权重40、50、60、70或80和长度权重1、2、3、4、5或6确定两个核苷酸序列之间的同一性百分数。也可以使用纳入ALIGN程序(2.0版)中的E.Meyers和W.Miller(CABIOS,4:11-17(1989))算法,使用PAM120权重残基表、缺口长度罚分12和缺口罚分4确定两个核苷酸序列或氨基酸序列之间的同一性百分数。此外,可以使用纳入GCG软件包的GAP程序(可从http://www.gcg.com获得)的Needleman和Wunsch(J.Mol.Biol.(48):444-453(1970))算法,使用Blossum 62矩阵或PAM250矩阵,以及缺口权重16、14、12、10、8、6或4和长度权重1、2、3、4、5或6确定两个氨基酸序列之间的同一性百分数。

[0447] 本文所述的核酸和蛋白质序列可以进一步用作“查询序列”以对公共数据库进行搜索以例如鉴定相关序列。可以使用Altschul等人(1990)J.Mol.Biol.215:403-10的NBLAST和XBLAST程序(2.0版)执行此类搜索。可以使用NBLAST程序、分值=100、字长=12进行BLAST核苷酸搜索,以获得与本文所述的核酸分子同源的核苷酸序列。可以使用XBLAST程序、分值=50、字长=3进行BLAST蛋白质搜索,以获得与本文所述的蛋白分子同源的氨基酸序列。为了获得用于比较目的的缺口比对,可以如Altschul等人,(1997)Nucleic Acids Res.25(17):3389-3402中所述使用缺口BLAST。当使用BLAST和缺口BLAST程序时,可以使用各程序(例如XBLAST和NBLAST)的默认参数。参见worldwideweb.ncbi.nlm.nih.gov。

[0448] 核酸可以在全细胞、细胞裂解物中存在或以部分纯化的或基本上纯的形式存在。当核酸通过标准技术,包括碱/SDS处理、CsCl带、柱层析、琼脂糖凝胶电泳和其他本领域众所周知的方法从其他细胞组分或其他污染物,例如其他细胞核酸(例如,染色体的其他部分)或蛋白质中纯化出来时,该核酸是“分离的”或“呈现为基本上纯的”。参见F.Ausubel等人编著,Current Protocols in Molecular Biology,Greene Publishing and Wiley Interscience,New York(1987)。

[0449] 可以根据标准技术突变核酸例如cDNA,以提供基因序列。对于编码序列,这些突变可根据需要影响氨基酸序列。特别地,考虑了与天然V、D、J、恒定区、转换(switches)和本文所述的其他此类序列基本同源或衍生自它们的DNA序列(其中“衍生”表示一个序列与另一个序列相同或来自另一个序列的修饰)。

[0450] 如本文所用,术语“载体(vector)”旨在指能够转运已与其连接的另一核酸的核酸分子。载体的一种类型是“质粒”,其是指这样的环状双链DNA环,在其中可以连接额外的DNA区段。载体的另一种类型是病毒载体,其中可以将额外的DNA节段连接到病毒基因组中。某些载体能够在引入它们的宿主细胞中自主复制(例如,具有细菌复制起点的细菌载体和游离型哺乳动物载体)。在导入宿主细胞后,可以将其他载体(例如,非游离型哺乳动物载体)整合到宿主细胞的基因组中,并因此与宿主基因组一起复制。此外,某些载体能够指导与其可操作连接的基因的表达。这样的载体在本文中称为“重组表达载体”(或简称为“表达载

体”)。通常,在重组DNA技术中有用的表达载体通常为质粒形式。在本说明书中,“质粒”和“载体”可以互换使用,因为质粒是最常用的载体形式。但是,还包括其他形式的表达载体,例如病毒载体(例如,复制缺陷型逆转录病毒、腺病毒和腺相关病毒),它们具有等同的(equivalen)功能。

[0451] 如本文所用,术语“重组宿主细胞”(或简称为“宿主细胞”)旨在指包含非天然存在于该细胞中的核酸的细胞,并且可以是已导入了重组表达载体的细胞。应当理解,这些术语不仅旨在指特定的对象细胞,而且还指该细胞的后代。因为在后代中由于突变或环境影响可能会发生某些修饰,所以这种后代实际上不能与亲本细胞相同,但仍包括在本文所用的术语“宿主细胞”的范围内。

[0452] “免疫应答”是如本领域中所理解的,并且通常是指脊椎动物中针对外来物质或异常例如癌细胞的生物应答,该应答保护生物体免受这些物质和由它们引起的疾病。免疫应答是由免疫系统的一个或多个细胞(例如T淋巴细胞,B淋巴细胞,自然杀伤(NK)细胞,巨噬细胞,嗜酸性粒细胞,肥大细胞,树突细胞或嗜中性粒细胞)和可溶性大分子的作用介导的,其中所述可溶性大分子是由这些细胞中的任何一种细胞产生的或由肝脏产生的(包括抗体,细胞因子和补体),其导致选择性地靶向、结合、破坏、摧毁和/或从脊椎动物体内清除入侵的病原体、感染了病原体的细胞或组织、癌细胞或其他异常细胞,或者在自身免疫或病理性炎症的情况下,针对正常的人细胞或组织。免疫反应包括例如激活或抑制T细胞,例如效应T细胞、Th细胞、$CD4^+$细胞、$CD8^+$T细胞或Treg细胞,或激活或抑制免疫系统的任何其他细胞,例如NK细胞。

[0453] “免疫调节剂”或“免疫调节物”是指这样的物质,例如靶向信号传递途径的组分的物质,其可参与调节、调整或修饰免疫应答。“调节”、“调整”或“修饰”免疫应答是指免疫系统的细胞或此细胞(例如效应T细胞,如Th1细胞)的活性的任何改变。这样的调节包括对免疫系统的刺激或抑制,其可以通过多种细胞类型的数量的增加或减少、这些细胞的活性的增加或降低、或免疫系统中可发生的任何其他变化来体现。已经鉴定了抑制性和刺激性免疫调节物,其中一些可以在肿瘤微环境中具有增强的功能。在一些实施方案中,免疫调节物靶向T细胞表面上的分子。“免疫调节性靶”或“免疫调节的靶”是这样的分子,例如细胞表面分子,其是通过物质、试剂(agent)、部分、化合物或分子的结合而被靶向并且其活性通过所述结合而被改变的分子。免疫调节性靶包括例如细胞表面上的受体(“免疫调节性受体”)和受体配体(“免疫调节性配体”)。

[0454] “免疫疗法”是指通过包括诱导,增强,抑制或以其他方式改变免疫系统或免疫应答的方法来治疗患有疾病、或有患上疾病的风险或疾病复发的受试者。

[0455] “免疫刺激疗法”或“免疫刺激性疗法”是指导致增加(诱导或增强)受试者的免疫应答以例如治疗癌症的疗法。

[0456] “增强内源性免疫应答”是指增加受试者中存在的免疫应答的效力或功效。例如,可以通过克服抑制内源宿主免疫应答的机制或通过刺激增强内源宿主免疫应答的机制来实现有效和效力的增加。

[0457] “T效应”(“T_{eff}”)细胞是指具有细胞裂解活性的T细胞(例如,$CD4^+$和$CD8^+$T细胞)以及T辅助(Th)细胞,例如Th1细胞,所述细胞分泌细胞因子并激活和指导其他免疫细胞,但不包括调节性T细胞(Treg细胞)。本文所述的某些抗TIM3抗体激活T_{eff}细胞,例如$CD4^+$和$CD8^+$

T_{eff}细胞和Th1细胞。

[0458] T细胞共刺激受体的增强的激动剂活性和/或抑制性受体的增强的拮抗剂活性可导致刺激免疫应答或免疫系统的能力增强。刺激免疫应答或免疫系统的能力增强可以通过在测量免疫应答的测定法(例如,测量细胞因子或趋化因子释放的变化、细胞裂解活性(直接对靶细胞确定的或通过检测CD107a或颗粒酶间接确定的)测定法)中EC_{50}的增加倍数或最大活性水平和增殖来反映。刺激免疫应答或免疫系统活性的能力可以提高至少10%,30%,50%,75%,2倍,3倍,5倍或更多。

[0459] 如本文所用,术语"连接的"是指两个或更多个分子的缔合。连接可以是共价的或非共价的。所述连接也可以是基因连接(即重组融合)。可以使用多种本领域公认的技术,例如化学缀合和重组蛋白生产,来实现这种连接。

[0460] 如本文所用,"施用"是指使用本领域技术人员已知的多种方法和递送系统将包含治疗剂的组合物物理引入受试者。本文所述的抗TIM3抗体的不同施用途径包括静脉内,腹膜内,肌内,皮下,脊髓或其他肠胃外施用途径,例如通过注射或输注。如本文所用,短语"肠胃外施用"是指除肠内和局部施用以外的施用方式,通常通过注射,并且包括但不限于静脉内,腹膜内,肌内,动脉内,鞘内,淋巴内,损伤内,囊内,眶内,心内,皮内,气管内,皮下(subcutaneous),角质层下(subcuticular),关节内,包膜下,蛛网膜下腔,脊柱内,硬膜外和胸骨内注射和输注,以及体内电穿孔。备选地,本文所述的抗体可以通过非肠胃外途径施用,例如局部、表皮或粘膜施用途径,例如鼻内,经口,阴道,直肠,舌下或局部施用。也可以例如一次、多次和/或在一个或多个延长的时期内进行施用。

[0461] 如本文所用,术语"T细胞介导的应答"是指由T细胞介导的应答,所述T细胞包括效应T细胞(例如$CD8^+$细胞)和辅助T细胞(例如$CD4^+$细胞)。T细胞介导的应答包括例如T细胞的细胞毒性和增殖。

[0462] 如本文所用,术语"细胞毒性T淋巴细胞(CTL)反应"是指由细胞毒性T细胞诱导的免疫应答。CTL反应主要由$CD8^+$T细胞介导。

[0463] 如本文所用,术语"抑制"或"阻断"(例如,指抑制/阻断TIM3-L与细胞上TIM3的结合)可互换地使用,并且包括部分和完全抑制/阻断。在一些实施方案中,抗TIM3抗体抑制TIM3-L与TIM3的结合至少约50%,例如约60%,70%,80%,90%,95%,99%或100%,例如,如本文进一步所述确定的。在一些实施方案中,抗TIM3抗体将TIM3-L与TIM3的结合抑制不超过50%,例如抑制约40%,30%,20%,10%,5%或1%,例如,如本文进一步所述确定的。

[0464] 如本文所用,短语"抑制肿瘤的生长"包括肿瘤生长的任何可测量的降低,例如,肿瘤生长的抑制至少约10%,例如至少约20%,至少约30%,至少约40%,至少约50%,至少约60%,至少约70%,至少约80%,至少约90%,至少约99%或100%。

[0465] 如本文所用,"癌"是指特征在于体内异常细胞的不受控制生长的一组广泛的疾病。不受控制的细胞分裂可导致恶性肿瘤或侵袭邻近组织的细胞的形成,并可能通过淋巴系统或血液转移到身体的远处。

[0466] 如本文所用,术语"治疗"是指对受试者进行的任何类型的干预或或将活性剂实施于或施用于受试者的过程,以逆转,减轻,改善,抑制或减慢或预防与疾病有关的症状,并发症,病状或生化指标的进展,发展,严重性或复发,或提高总体生存率。治疗可以是针对患有疾病的受试者或没有疾病的受试者(例如,用于预防)。

[0467] “血液学恶性肿瘤”包括淋巴瘤,白血病,骨髓瘤或淋巴样恶性肿瘤,以及脾脏和淋巴结的癌。示例性淋巴瘤包括B细胞淋巴瘤(B细胞血液学癌)和T细胞淋巴瘤。B细胞淋巴瘤包括霍奇金淋巴瘤和大多数非霍奇金淋巴瘤。B细胞淋巴瘤的非限制性例子包括弥漫性大B细胞淋巴瘤,滤泡性淋巴瘤,黏膜相关淋巴组织淋巴瘤,小细胞淋巴细胞性淋巴瘤(与慢性淋巴细胞白血病重叠),套细胞淋巴瘤(MCL),伯基特淋巴瘤,纵隔大B细胞淋巴瘤,Waldenstrom巨球蛋白血症,淋巴结边缘区B细胞淋巴瘤,脾边缘区淋巴瘤,血管内大B细胞淋巴瘤,原发渗出性淋巴瘤,淋巴瘤样肉芽肿病。T细胞淋巴瘤的非限制性实例包括结外T细胞淋巴瘤,皮肤T细胞淋巴瘤,间变性大细胞淋巴瘤和血管免疫母细胞T细胞淋巴瘤。血液学恶性肿瘤还包括白血病,例如但不限于继发性白血病,慢性淋巴细胞性白血病,急性骨髓性白血病,慢性骨髓性白血病和急性淋巴母细胞性白血病。血液学恶性肿瘤还包括骨髓瘤,例如但不限于多发性骨髓瘤和冒烟型多发性骨髓瘤(smoldering multiple myeloma)。术语血液学恶性肿瘤包括其他的血液学和/或B细胞或T细胞相关的癌。

[0468] 术语“有效量”或“有效剂量”定义为足以达到或至少部分达到期望效果的量。药物或治疗剂的“治疗有效量”或“治疗有效剂量”是指当单独施用或与另一种治疗剂组合施用时可促进疾病消退的任何量的药物,其中所述疾病消退由疾病症状的严重程度降低、无症状时期的频率和持续时间的增加、或防止由于疾病困扰造成的损害或失能所证实。药物的治疗有效量或剂量包括“预防有效量”或“预防有效剂量”,其是当单独或与另一种治疗剂组合施用处于发展为疾病风险或疾病复发风险的受试者时的药物的任何量,所述量抑制疾病的发生或复发。治疗剂促进疾病消退或抑制疾病发生或复发的能力可以使用本领域技术人员已知的多种方法来评估,例如在临床试验过程中的人受试者中、在动物模型系统中,预测治疗剂在人中的功效,或通过在体外测定法中测定药剂的活性。

[0469] 举例来说,抗癌剂是在受试者中促进癌消退的药物。在一些实施方案中,治疗有效量的药物促进癌消退至消除癌的程度。“促进癌消退”是指单独或与抗肿瘤药联合施用有效量的药物导致肿瘤生长或大小减少、肿瘤坏死、至少一种疾病症状的严重程度降低、无症状时期的频率和持续时间的增加、防止由于疾病困扰造成的损害或失能、或以其他方式减轻患者的疾病症状。另外,关于治疗的术语“有效的”和“有效性”包括药学功效和生理安全性。药学功效是指药物促进患者癌消退的能力。生理安全性是指由于药物的施用引起的在细胞、器官和/或生物体水平上的毒性水平或其他不利的生理作用(不良作用)。

[0470] 作为治疗肿瘤的例子,相对于未经治疗的受试者,药物的治疗有效量或剂量抑制细胞生长或肿瘤生长至少约20%,至少约40%,至少约60%或至少约80%。在一些实施方案中,药物的治疗有效量或剂量完全抑制细胞生长或肿瘤生长,即,将细胞生长或肿瘤生长抑制100%。化合物抑制肿瘤生长的能力可以使用下文所述的测定法进行评估。备选地,可以通过检查化合物抑制细胞生长的能力来评估组合物的这种性质、可以通过熟练技术人员已知的测定法在体外测量这种抑制作用。在本文所述的一些实施方案中,可以观察到肿瘤消退并且持续至少约20天、至少约40天或至少约60天的时间。

[0471] 术语“患者”包括接受预防性或治疗性处理的人和其他哺乳动物受试者。

[0472] 如本文所用,术语“受试者”包括任何人或非人动物。例如,本文所述的方法和组合物可用于治疗患有癌的受试者。术语“非人动物”包括所有脊椎动物,例如哺乳动物和非哺乳动物,例如非人灵长类,绵羊,狗,奶牛,鸡,两栖动物,爬行动物等。

[0473] 本文所用的术语“基于体重的”量或剂量是指基于患者的体重来计算施与患者的剂量。例如,当体重为60公斤的患者需要3mg/kg的抗TIM3抗体时,可以计算并使用合适量的抗TIM3抗体(即,180mg)施用。

[0474] 就本公开的方法而言,使用术语“固定剂量(fixed dose)”意指单一组合物中的两种或更多种不同的抗体(例如,抗TIM3抗体和第二抗体,例如PD-1或PD-L1抗体)以彼此特定(固定)的比例存在于组合物中。在一些实施方案中,固定剂量是基于抗体的重量(例如,mg)。在一些实施方案中,固定剂量是基于抗体的浓度(例如,mg/ml)。在一些实施方案中,两种抗体(例如抗TIM3和抗PD1或抗PD-L1)的比率为至少约1:1,约1:2,约1:3,约1:4,约1:5,约1:6,约1:7,约1:8,约1:9,约1:10,约1:15,约1:20,约1:30,约1:40,约1:50,约1:60,约1:70,约1:80,约1:90,约1:100,约1:120,约1:140,约1:160,约1:180,约1:200,约200:1,约180:1,约160:1,约140:1,约120:1,约100:1,约90:1,约80:1,约70:1,约60:1,约50:1,约40:1,约30:1,约20:1,约15:1,约10:1,约9:1,约8:1,约7:1,约6:1,约5:1,约4:1,约3:1或约2:1mg的第一抗体(例如抗TIM3抗体)比mg的第二抗体。例如,抗TIM3抗体和PD-1抗体(如,纳武单抗)2:1的比例可意味着小瓶或注射液中可含有约480mg抗TIM3抗体和240mg抗PD-1抗体,或约2mg/ml抗TIM3抗体和1mg/ml抗PD-1抗体。

[0475] 关于本文所述的方法和剂量,使用术语“平剂量(flat dose)”的是指不考虑患者的体重或体表面积(BSA)而施与患者的剂量。因此,平剂量不是以mg/kg剂量提供,而是以绝对量的药物(例如抗TIM3抗体)提供。例如,一个体重60公斤的人和一个体重100公斤的人将接受相同剂量的抗体(例如480mg抗TIM3抗体)。

[0476] 如本文所用,术语“ug”和“uM”分别与″μg″和″μM″可互换地使用。

[0477] 在以下子章节中将进一步详细描述本文所述的各个方面。

[0478] I.抗人TIM3抗体

[0479] 本文描述的是抗体,例如完全人抗体,其特征在于特定的功能特征或特性。例如,所述抗体特异性结合人TIM3,更具体地,结合人TIM3的胞外结构域内的特定结构域(例如功能结构域)。在一些实施方案中,所述抗体特异性结合TIM3-L结合的TIM3上的位点。在一些实施方案中,所述抗体是拮抗性抗体,即它们抑制或阻抑细胞例如T细胞上的TIM3的T细胞抑制活性。在一些实施方案中,所述抗TIM3抗体与来自一种或多种非人灵长类的TIM3例如食蟹猴TIM3交叉反应。在一些实施方案中,所述抗体特异性结合人TIM3的胞外区域和食蟹猴TIM3的胞外区域。在一些实施方案中,抗体以高亲和力结合人TIM3。

[0480] 本文所述的抗TIM3抗体表现出一种或多种以下功能特性:

[0481] (a)结合至可溶的和/或膜结合的人TIM3;

[0482] (b)结合至可溶的和/或膜结合的cyno TIM3;

[0483] (c)诱导或刺激免疫应答;

[0484] (d)诱导或刺激T细胞活化,例如Th1细胞活化(如通过增强的细胞因子分泌和/或增殖所证实的);

[0485] (e)诱导或刺激T细胞增殖(例如,$CD4^+$,$CD8^+$T细胞,Th1细胞或TIL),例如,在例如实施例中所述的共培养测定法中;

[0486] (f)诱导或刺激T细胞,例如,Th1细胞或肿瘤浸润淋巴细胞(TIL),如来自人肾癌、肺癌、胰腺癌或乳腺癌肿瘤的TIL的IFN-γ产生,例如在实施例中描述的测定法中测定的;

[0487] (g)阻断或抑制人TIM3结合至PtdSer,例如在实施例中描述的测定法中测定的;

[0488] (h)当与细胞上的TIM3结合时,不内在化或不下调细胞表面TIM3;

[0489] (i)结合至人TIM3胞外结构域(i)CPVFECG(SEQ ID NO:296);(ii)RIQIPGIMND(SEQ ID NO:298);(iii)CPVFECG和RIQIPGIMND(分别是SEQ ID NO:296和298);或(iv)WTSRYWLNGDFR(SEQ ID NO:297);

[0490] (j)竞争或交叉阻断本文所述的结合TIM3的抗体(例如,13A3,8B9,8C4,3G4,17C3,17C8,9F6,14H7,23B3或任一TIM3.2至TIM3.18,TIM3.24和TIM3.25)结合至人TIM3,例如在实施例中描述的测定法中测定的;

[0491] (k)结合至人TIM3,但不结合至具有一个或多个以下氨基酸残基的氨基酸取代的人TIM3:L48,C58,P59,V60,F61,E62,C63,G64,W78,S80,R81,W83,L84,G86,D87,R89,D104,R111,Q113,G116,M118和D120,如SEQ ID NO:286中编号(图25);和

[0492] (l)结合至人TIM3区域^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62}(SEQ ID NO:367)和^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127}(SEQ ID NO:368),如通过HDX-MS所测定的;

[0493] (m)具有重链可变区和/或轻链可变区与人TIM3的至少5,10,15,20个或全部以下氨基酸相互作用:P50,V51,C52,P59,V60,F61,E62,C63,G64,N65,V66,V67,L68,R69,D71,E72,D74,R111,Q113,G116,I117,M118,D120,和任选地T70和/或I112,如通过X射线晶体学所测定的;和/或

[0494] (n)竞争或交叉阻断13A3或TIM3.18.IgG1.3结合至人TIM3,例如,如实施例中描述的。

[0495] 在一些实施方案中,本文所述的抗TIM3抗体以高亲和力,例如,以K_D 10^{-7}M或更小,10^{-8}M或更小,10^{-9}M或更小,10^{-10}M或更小,10^{-11}M或更小,10^{-12}M或更小,10^{-12}M至10^{-7}M,10^{-11}M至10^{-7}M,10^{-10}M至10^{-7}M或10^{-9}M至10^{-7}M结合至人TIM3。在一些实施方案中,抗TIM3抗体结合可溶的人TIM3,例如,如通过BIACORE(例如,如实施例中描述的)所测定的,以K_D 10^{-7}M或更小,10^{-8}M或更小,10^{-9}M(1nM)或更小,10^{-10}M或更小,10^{-12}M至10^{-7}M,10^{-11}M至10^{-7}M,10^{-10}M至10^{-7}M,10^{-9}M至10^{-7}M或10^{-8}M至10^{-7}M。在一些实施方案中,抗TIM3抗体结合结合的(例如,细胞膜结合的)人TIM3,如在激活的人T细胞上,例如,如通过流式细胞术和Scatchard plot所测定的,以K_D 10^{-7}M或更小,10^{-8}M或更小,10^{-9}M(1nM)或更小,$5x10^{-10}$M或更小,10^{-10}M或更小,10^{-12}M至10^{-7}M,10^{-11}M至10^{-8}M,10^{-10}M至10^{-8}M,10^{-9}M至10^{-8}M,10^{-11}M至10^{-9}M或10^{-10}M至10^{-9}M结合。在一些实施方案中,抗TIM3抗体结合结合的(例如,细胞膜结合的)人TIM3,如在激活的人T细胞上,例如,如通过流式细胞术所测定的,以EC_{50} 10ug/mL或更小,5ug/mL或更小,1ug/mL或更小,0.9ug/mL或更小,0.8ug/mL或更小,0.7ug/mL或更小,0.6ug/mL或更小,0.5ug/mL或更小,0.4ug/mL或更小,0.3ug/mL或更小,0.2ug/mL或更小,0.1ug/mL或更小,0.05ug/mL或更小或0.01ug/mL或更小。在一些实施方案中,本文所述的抗TIM3抗体例如以K_D 10^{-7}M或更小,10^{-8}M或更小,10^{-9}M或更小,10^{-10}M或更小,10^{-11}M或更小,10^{-12}M或更小,10^{-12}M至10^{-7}M,10^{-11}M至10^{-7}M,10^{-10}M至10^{-7}M或10^{-9}M至10^{-7}M结合至cyno TIM3。在一些实施方案中,抗TIM3抗体结合可溶的cyno TIM3,例如,如通过BIACORE(例如,如实施例中描述的)所测定的,以K_D 10^{-7}M或更小,10^{-8}M或更小,10^{-9}M(1nM)或更小,10^{-10}M或更小,10^{-12}M至10^{-7}M,10^{-11}M至10^{-7}M,10^{-10}M至10^{-7}M,10^{-9}M至10^{-7}M或10^{-8}M至10^{-7}M结合。抗TIM3抗体可以结合至膜结合的食蟹猴TIM3,例如,以EC_{50} 100nM或更小,10nM或更小,100nM至0.01nM,100nM至0.1nM,100nM至1nM或10nM至1nM

结合,例如,如通过流式细胞术所测定的(例如,如实施例中描述的)。在一些实施方案中,抗TIM3抗体结合结合的(例如,细胞膜结合的)cyno TIM3,如在激活的人T细胞上,例如,如通过流式细胞术和Scatchard plot所测定的,以K_D 10^{-7}M或更小,10^{-8}M或更小,10^{-9}M(1nM)或更小,$5x10^{-10}$M或更小,10^{-10}M或更小,10^{-12}M至10^{-7}M,10^{-11}M至10^{-8}M,10^{-10}M至10^{-8}M,10^{-9}M至10^{-8}M,10^{-11}M至10^{-9}M或10^{-10}M至10^{-9}M结合。

[0496] 在一些实施方案中,本文所述的抗TIM3抗体例如通过激活例如肿瘤中的T细胞来刺激或增强免疫应答。例如,抗TIM3抗体可以激活或共刺激细胞,这例如通过增强的细胞因子(例如,IFN-γ)分泌和/或增强的增殖证实,其可以由抑制TIM3介导的T细胞抑制活性而引起。在一些实施方案中,由TIM3抗体引起的T细胞激活或共刺激在CD3刺激的存在下发生。在一些实施方案中,抗TIM3抗体使IFN-γ分泌增加的倍数为50%,100%(即2倍),3倍,4倍,5倍或更多倍,任选地最多达10倍,30倍,100倍,这例如在原代人T细胞和/或表达人TIM3的T细胞(例如肿瘤浸润淋巴细胞(TIL))上测定的。

[0497] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体例如以10μg/ml或更小,1μg/ml或更小,0.01μg/mL至10μg/ml,0.1μg/mL至10μg/ml或0.1μg/mL至1μg/ml的EC_{50}抑制磷脂酰丝氨酸与表达人TIM3的细胞例如CHO细胞或活化的T细胞上的人TIM3结合。

[0498] 在一些实施方案中,本文所述的抗TIM3抗体在人TIM3的胞外部分中,例如在胞外区域的Ig样结构域中与表位,例如构象性表位结合,即SEQ ID NO:286的氨基酸22至202(图25)。在一些实施方案中,抗TIM3抗体结合位于人TIM3胞外结构域(SEQ ID NO:286)的氨基酸22至120或成熟人TIM3(SEQ ID NO:290)的1-99内的表位(参见实施例)。在一些实施方案中,抗TIM3抗体结合或针对具有SEQ ID NO:286的人TIM3的氨基酸58-64组成的区域内的表位,该区域对应于成熟人TIM3的氨基酸残基37-43(CPVFECG,SEQ ID NO:296;参见图25)。在一些实施方案中,抗TIM3抗体结合或针对具有SEQ ID NO:286的人TIM3的氨基酸111-120组成的区域内的表位,该区域对应于成熟人TIM3的氨基酸残基90-99(RIQIPGIMND,SEQ ID NO:298;参见图25)。在一些实施方案中,抗TIM3抗体结合或针对具有SEQ ID NO:286的人TIM3的氨基酸58-64组成的区域内的表位(CPVFECG,SEQ ID NO:296);和结合或针对具有SEQ ID NO:286的人TIM3的氨基酸111-120组成的区域内的表位(RIQIPGIMND,SEQ ID NO:298;参见图25)。在一些实施方案中,抗TIM3抗体结合或针对具有SEQ ID NO:286的人TIM3的氨基酸78-89组成的区域内的表位,该区域对应于成熟人TIM3的氨基酸残基57-83(WTSRYWLNGDFR,SEQ ID NO:297;参见图25)。

[0499] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体结合与13A3基本相同的表位,即,包含SEQ ID NO:286的一个或多个氨基酸残基C58,P59,F61,E62,C63,R111和D120的表位(或人TIM3的区域)(图25)。在一些实施方案中,抗TIM3抗体结合包含SEQ ID NO:286的一个或多个氨基酸残基C58,P59,F61,E62,C63,D104,R111,Q113和D120的表位(或人TIM3的区域)(图25)。在一些实施方案中,抗TIM3抗体不显著地结合或仅以显著降低的亲和力结合其中SEQ ID NO:286的一个或多个氨基酸残基C58,P59,F61,E62,C63,R111和D120(例如,以非保守氨基酸取代)变化为另一氨基酸的人TIM3蛋白。在一些实施方案中,抗TIM3抗体不显著地结合或仅以显著降低的亲和力结合其中SEQ ID NO:286的一个或多个氨基酸残基C58,P59,F61,E62,C63,D104,R111,Q113和D120(例如,以非保守氨基酸取代)变化为另一氨基酸的人TIM3蛋白。

[0500] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体结合与3G4基本相同的表位,即,表位(或人TIM3的

区域)包含SEQ ID NO:286的一个或多个氨基酸残基C58,P59,V60,F61,E62,C63,G116和M118(图25)。在一些实施方案中,抗TIM3抗体结合包含SEQ ID NO:286的一个或多个氨基酸残基C58,P59,V60,F61,E62,C63,D104,G116和M118的表位(或人TIM3的区域)(图25)。在一些实施方案中,抗TIM3抗体不显著地结合或仅以显著降低的亲和力结合其中SEQ ID NO:286的一个或多个氨基酸残基C58,P59,V60,F61,E62,C63,G116和M118(例如,以非保守氨基酸取代)变化为另一氨基酸的人TIM3蛋白。在一些实施方案中,抗TIM3抗体不显著地结合或仅以显著降低的亲和力结合其中SEQ ID NO:286的一个或多个氨基酸残基C58,P59,V60,F61,E62,C63,D104,G116和M118(例如,以非保守氨基酸取代)变化为另一氨基酸的人TIM3蛋白。

[0501] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体结合与17C3基本相同的表位,即,包含SEQ ID NO:286的一个或多个氨基酸残基C58,P59,V60,F61,E62,C63,G64和G116的表位(或人TIM3的区域)(图25)。在一些实施方案中,抗TIM3抗体结合包含SEQ ID NO:286的一个或多个氨基酸残基C58,P59,V60,F61,E62,C63,G64,D104和G116的表位(或人TIM3的区域)(图25)。在一些实施方案中,抗TIM3抗体不显著地结合或仅以显著降低的亲和力结合其中SEQ ID NO:286的一个或多个氨基酸残基C58,P59,V60,F61,E62,C63,G64和G116(例如,以非保守氨基酸取代)变化为另一氨基酸的人TIM3蛋白。在一些实施方案中,抗TIM3抗体不显著地结合或仅以显著降低的亲和力结合其中SEQ ID NO:286的一个或多个氨基酸残基C58,P59,V60,F61,E62,C63,G64,D104和G116(例如,以非保守氨基酸取代)变化为另一氨基酸的人TIM3蛋白。

[0502] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体结合与8B9基本相同的表位,即,包含SEQ ID NO:286的一个或多个氨基酸残基L48,W78,S80,R81,W83,G86,D87和R89的表位(或人TIM3的区域)(图25)。在一些实施方案中,抗TIM3抗体结合包含SEQ ID NO:286的一个或多个氨基酸残基L48,W78,S80,R81,W83,L84,G86,D87和R89的表位(或人TIM3的区域)(图25)。在一些实施方案中,抗TIM3抗体结合与8B9基本相同的表位,即,包含SEQ ID NO:286的一个或多个氨基酸残基L48,W78,S80,R81,W83,G86,D87,R89和D104的表位(或人TIM3的区域)(图25)。在一些实施方案中,抗TIM3抗体不显著地结合或仅以显著降低的亲和力结合这样的人TIM3蛋白,其中SEQ ID NO:286的一个或多个氨基酸残基L48,W78,S80,R81,W83,G86,D87和R89(图25)(例如,以非保守氨基酸取代)变化为另一氨基酸的人TIM3蛋白。在一些实施方案中,抗TIM3抗体不显著地结合或仅以显著降低的亲和力结合其中SEQ ID NO:286的一个或多个氨基酸残基L48,W78,S80,R81,W83,L84,G86,D87和R89(图25)(例如,以非保守氨基酸取代)变化为另一氨基酸的人TIM3蛋白。在一些实施方案中,抗TIM3抗体不显著地结合或仅以显著降低的亲和力结合其中SEQ ID NO:286的一个或多个氨基酸残基L48,W78,S80,R81,W83,G86,D87,R89和D104(图25)(例如,以非保守氨基酸取代)变化为另一氨基酸的人TIM3蛋白。

[0503] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体与本文所述的包含CDR或可变区的抗TIM3抗体竞争对人TIM3的结合(或抑制结合),例如,那些抗体13A3,3G4,17C3,17C8,9F6,8B9,8C4,14H7,23B3,和任一TIM3.2至TIM3.18,TIM3.20,TIM3.21,TIM3.22,TIM3.23,TIM3.24和TIM3.25。在一些实施方案中,抗TIM3抗体至少50%,60%,70%,80%,90%或100%抑制抗体13A3,3G4,17C3,17C8,9F6,8B9,8C4,14H7,23B3或任一TIM3.2至TIM3.18,TIM3.20,TIM3.21,TIM3.22,TIM3.23,TIM3.24和TIM3.25结合人TIM3。在一些实施方案中,13A3,3G4,17C3,17C8,9F6,8B9,8C4,14H7,23B3或任一TIM3.2至TIM3.18,TIM3.20,TIM3.21,TIM3.22,

TIM3.23,TIM3.24和TIM3.25至少50％,60％,70％,80％,90％或100％抑制抗TIM3抗体结合人TIM3。在一些实施方案中,抗TIM3抗体至少50％,60％,70％,80％,90％或100％抑制13A3,3G4,17C3,17C8,9F6,8B9,8C4,14H7,23B3或任一TIM3.2至TIM3.18,TIM3.20,TIM3.21,TIM3.22,TIM3.23,TIM3.24和TIM3.25结合人TIM3,且13A3,3G4,17C3,17C8,9F6,8B9,8C4,14H7,23B3或任一TIM3.2至TIM3.18,TIM3.20,TIM3.21,TIM3.22,TIM3.23,TIM3.24和TIM3.25至少50％,60％,70％,80％,90％或100％抑制抗TIM3抗体结合人TIM3(例如,在两个方向均竞争)。

[0504] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体具有1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19或全部以下特征:

[0505] (1)结合至可溶的人TIM3,例如,以K_D 10nM或更小(例如,0.01nM至10nM),例如,如通过Biacore所测定的,例如,如实施例中描述的;

[0506] (2)结合至可溶的食蟹猴TIM3,例如,以K_D 100nM或更小(例如,0.01nM至100nM),例如,如通过Biacore所测定的,例如,如实施例中描述的;

[0507] (3)结合至膜结合的人TIM3,例如,以EC_{50} 1ug/mL或更小(例如,0.01ug/mL至1ug/mL)结合,例如,如通过流式细胞术所测定的(例如,如实施例中描述的);

[0508] (4)结合至膜结合的人TIM3,例如,以K_D 1nM或更小(例如,0.01nM至10nM)结合,例如,如通过Scatchard分析所测定的,例如,如实施例中描述的;

[0509] (5)结合至膜结合的食蟹猴TIM3,例如,以EC_{50} 20ug/mL或更小(例如,0.01ug/mL至20ug/mL)结合,例如,如通过流式细胞术所测定的(例如,如实施例中描述的);

[0510] (6)结合至膜结合的食蟹猴TIM3,例如,以K_D 1nM或更小(例如,0.01nM至10nM),例如,如通过Scatchard分析所测定的,例如,如实施例中描述的;

[0511] (7)(例如,通过阻断或降低TIM3的抑制作用)诱导或增强T细胞活化,如通过(i)在表达TIM3的T细胞(例如,Th1细胞或TIL)中增加的IFN-γ产生和/或(ii)表达TIM3的T细胞(例如,Th1细胞或TIL)增强的增殖所证实的,例如,如实施例中描述的;

[0512] (8)在混合的淋巴细胞反应(MLR)测定法中刺激T细胞增殖,例如,如实施例中描述的;

[0513] (9)抑制磷脂酰丝氨酸与TIM3的结合,例如,如通过PS-hTIM3"串联"阻断测定法所测定的,例如,如实施例中描述的;

[0514] (10)当结合至细胞上的TIM3时不内在化或不下调细胞表面TIM3;

[0515] (11)结合至人TIM3胞外结构域(SEQ ID NO:290)的以下区域之一:(a)CPVFECG(SEQ ID NO:296);(b)RIQIPGIMND(SEQ ID NO:298);(c)CPVFECG和RIQIPGIMND(分别是SEQ ID NO:296和298);和(d)WTSRYWLNGDFR(SEQ ID NO:297),例如,如实施例中描述的;

[0516] (12)相对于与野生型人TIM3的结合,具有减少的与其中一个或多个氨基酸L48,C58,P59,V60,F61,E62,C63,G64,W78,S80,R81,W83,L84,G86,D87,R89,D104,R111,Q113,G116,M118和D120(如SEQ ID NO:286中编号(图25))被另一个氨基酸取代的人TIM3的结合,例如,如实施例中描述的;

[0517] (13)与包含任一13A3,3G4,17C3,17C8,9F6,8B9,8C4,14H7,23B3,TIM3.7,TIM3.8,TIM3.10,TIM3.11,TIM3.12,TIM3.13,TIM3.14,TIM3.15,TIM3.16,TIM3.17,TIM3.18和TIM3.25的VH和VL结构域的抗体在一个方向或两个方向上竞争对人TIM3的结合,例如,如实

施例中描述的;

[0518] (14)结合至人TIM3区域^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62}(SEQ ID NO:367)和^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127}(SEQ ID NO:368),如通过HDX-MS所测定的,例如,如实施例中描述的;

[0519] (15)具有重链可变区和/或轻链可变区与人TIM3的至少5,10,15,20个或全部以下氨基酸相互作用:P50,V51,C52,P59,V60,F61,E62,C63,G64,N65,V66,V67,L68,R69,D71,E72,D74,R111,Q113,G116,I117,M118,D120,和任选地T70和/或I112,如通过X射线晶体学所测定的(例如,在实施例中描述的;根据SEQ ID NO:286编号(图25));和/或

[0520] (16)(a)相对于结合至野生型人TIM3而言,具有减少的结合至其中1,2,3,4,5,6,7,8或9个氨基酸C58,P59,F61,E62,C63,R111,D120,和任选地D104和Q113(根据SEQ ID NO:286编号(图25))被另一氨基酸取代的人TIM3;(b)结合至^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62}(SEQ ID NO:367),^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127}(SEQ ID NO:368)和^{119}NDEKFNLKL^{127}(SEQ ID NO:373),如通过HDX-MS所测定的,如实施例中描述的;和/或(c)竞争或交叉阻断13A3或TIM3.18.IgG1.3结合至人TIM3,例如,如实施例中描述的;

[0521] (17)以K_D $5x10^{-8}$M,$2x10^{-8}$M,10^{-8}M或$5x10^{-9}$M或更小结合hTIM3-IgV,如通过实施例22所述的方法测定的;

[0522] (18)以K_D 10^{-7}M,$2x10^{-8}$M或10^{-8}M或更小结合至hTIM3-IgV,如通过实施例22所述的方法测定的;

[0523] (19)以K_D $5x10^{-7}$M,$2x10^{-8}$M或10^{-8}M或更小结合食蟹猴TIM3-ECD,如通过实施例22所述的方法测定的;和/或

[0524] (20)以K_D $8x10^{-8}$M,$5x10^{-8}$M或10^{-8}M或更小结合hTIM3-ECD,如通过实施例22所述的方法测定的。

[0525] 因此,将根据本领域已知的方法和本文描述的方法测定的、显示出一种或多种这些功能特性(例如,生物化学,免疫化学,细胞学,生理学或其他生物学活性等)的抗体理解为与不存在抗体时(例如,或当存在不相关特异性的对照抗体时)所见相比,在所述特定活性上显示出统计学上的显著不同。在一些实施方案中,在给定测定法中抗TIM3抗体诱导的测量参数(例如,T细胞增殖,细胞因子产生)的增加实现了统计学上显著的测量参数的至少10%的增加,例如,至少20%,30%,40%,50%,60%,70%,80%,90%,95%,100%(即,2倍),3倍,5倍或10倍的增加;且在一些实施方案中,本文所述的抗体可以增加测量参数,例如,相对于不存在抗体的情况下实施的相同测定法而言,增加大于92%,94%,95%,97%,98%,99%,100%(即,2倍),3倍,5倍或10倍。相反地,在给定测定法中抗TIM3抗体诱导的测量参数(例如,肿瘤体积,TIM3-L与人TIM3的结合)的降低实现了统计学上显著的测量参数的至少10%降低,例如至少20%,30%,40%,50%,60%,70%,80%或90%的降低,且在一些实施方案中,本文所述的抗体可降低测量参数,例如,相对于不存在抗体的情况下实施的相同测定法而言,降低大于92%,94%,95%,97%,98%或99%。

[0526] 用于评估抗体对各种物种的TIM3的结合能力的标准测定法是本领域已知的,包括例如ELISA、Western印迹和RIA。合适的测定法在实施例中有详细描述。抗体的结合动力学(例如结合亲和力)也可以通过本领域已知的标准测定法例如通过Biacore分析来评估。下文和实施例中进一步详细描述了评估抗体对TIM3的功能特性(例如,配体结合,T细胞增殖,

细胞因子产生)的影响的测定法。

[0527] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体不是天然抗体或不是天然存在的抗体。例如,抗TIM3抗体具有与天然存在的抗体不同的翻译后修饰,例如具有更多、更少或不同类型的翻译后修饰。

[0528] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体不具有激动剂活性,例如在CHO-OKT3-CD32:T细胞共培养实验中抗TIM3抗体的交联中确定,其中所述抗体不增强活性在仅有抗TIM3时之上。在一些实施方案中,抗TIM3抗体阻断TIM3与其配体的相互作用而不促进激动剂活性。

[0529] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体增强了用LPS处理的单核细胞或树突细胞的IL-12产生。

[0530] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体通过联合治疗复活共表达PD-1和TIM3的肿瘤浸润$CD8^+$T细胞,从而避免了$CD8^+$T细胞的耗竭。

[0531] II.示例的抗TIM3抗体

[0532] 特别地,本文所述的抗TIM3抗体是具有抗体13A3,3G4,17C3,17C8,9F6,8B9,8C4,14H7,23B3或任一TIM3.2至TIM3.18,TIM3.20,TIM3.21,TIM3.22,TIM3.23,TIM3.24和TIM3.25的CDR和/或可变区序列的、分离的和如本文所述的结构上表征的抗体,例如,单克隆的、重组的、和/或人抗体,以及与它们的可变区或CDR序列具有至少80%同一性(例如,至少85%,至少90%,至少95%或至少99%同一性)的抗体。参见PCT/US2017/041946,其在此全部引用作为参考。13A3,8B9,8C4,17C3,9F6,3G4,17C8,14H7和23B3的VH氨基酸序列分别示于SEQ ID NO:34-40、410和411。13A3,8B9,9F6和23B3的突变形式的VH氨基酸序列示于SEQ ID NO:112-121,364和412。TIM3.20,和TIM3.21的VH氨基酸序列示于SEQ ID NO:449。TIM3.22和TIM3.23的VH氨基酸序列示于SEQ ID NO:456。13A3,17C3和3G4的VL氨基酸序列示于SEQ ID NO:60。8B9,8C4和17C8的VL氨基酸序列示于SEQ ID NO:61。9F6的VL氨基酸序列示于SEQ ID NO:61,62和63。14H7的VL氨基酸序列示于SEQ ID NO:417。23B3的VL氨基酸序列示于SEQ ID NO:60和418。13A3,8B9,9F6和23B3的突变形式的VL氨基酸序列是相应的非突变抗体的那些序列。TIM3.20和TIM3.22的VL氨基酸序列示于SEQ ID NO:450。TIM3.21和TIM3.23的VL氨基酸序列示于SEQ ID NO:63。图16中提供了SEQ ID NO身份的总结。

[0533] 因此,本文提供了分离的抗体或其抗原结合部分,包含重链可变区和轻链可变区,其中重链可变区包含选自SEQ ID NO:34-40,112-121,364,410-412,449和456的氨基酸序列。

[0534] 本文还提供了分离的抗体或其抗原结合部分,包含重链可变区和轻链可变区,其中轻链可变区包含选自SEQ ID NO:60-63,417,418和450的氨基酸序列。

[0535] 本文提供了分离的抗人TIM3抗体或其抗原结合部分,包含:

[0536] (a)分别包含SEQ ID NO:34和60的重链可变区和轻链可变区序列;

[0537] (b)分别包含SEQ ID NO:35和61的重链可变区和轻链可变区序列;

[0538] (c)分别包含SEQ ID NO:36和61的重链可变区和轻链可变区序列;

[0539] (d)分别包含SEQ ID NO:37和60的重链可变区和轻链可变区序列;

[0540] (e)分别包含SEQ ID NO:38和61的重链可变区和轻链可变区序列;

[0541] (f)分别包含SEQ ID NO:38和62的重链可变区和轻链可变区序列;

[0542] (g)分别包含SEQ ID NO:38和63的重链可变区和轻链可变区序列;

[0543] (h)分别包含SEQ ID NO:39和60的重链可变区和轻链可变区序列;

[0544] (i)分别包含SEQ ID NO:40和61的重链可变区和轻链可变区序列;

[0545] (j)分别包含SEQ ID NO:121和63的重链可变区和轻链可变区序列;

[0546] (k)分别包含SEQ ID NO:120和61的重链可变区和轻链可变区序列;

[0547] (l)分别包含SEQ ID NO:112和60的重链可变区和轻链可变区序列;

[0548] (m)分别包含SEQ ID NO:113和60的重链可变区和轻链可变区序列;

[0549] (n)分别包含SEQ ID NO:114和60的重链可变区和轻链可变区序列;

[0550] (o)分别包含SEQ ID NO:115和60的重链可变区和轻链可变区序列;

[0551] (p)分别包含SEQ ID NO:116和60的重链可变区和轻链可变区序列;

[0552] (q)分别包含SEQ ID NO:117和60的重链可变区和轻链可变区序列;

[0553] (r)分别包含SEQ ID NO:118和60的重链可变区和轻链可变区序列;

[0554] (s)分别包含SEQ ID NO:119和60的重链可变区和轻链可变区序列;

[0555] (t)分别包含SEQ ID NO:364和60的重链可变区和轻链可变区序列;

[0556] (u)分别包含SEQ ID NO:410和417的重链可变区和轻链可变区序列;

[0557] (v)分别包含SEQ ID NO:411和60的重链可变区和轻链可变区序列;

[0558] (w)分别包含SEQ ID NO:411和418的重链可变区和轻链可变区序列;

[0559] (x)分别包含SEQ ID NO:412和60的重链可变区和轻链可变区序列;

[0560] (y)分别包含SEQ ID NO:449和450的重链可变区和轻链可变区序列;

[0561] (z)分别包含SEQ ID NO:449和63的重链可变区和轻链可变区序列;

[0562] (aa)分别包含SEQ ID NO:456和450的重链可变区和轻链可变区序列;或

[0563] (bb)分别包含SEQ ID NO:456和63的重链可变区和轻链可变区序列。

[0564] 抗TIM3抗体可包含13A3,8B9,8C4,17C3,9F6,3G4,17C8,14H7,23B3或任一TIM3.2至TIM3.18,TIM3.20,TIM3.21,TIM3.22,TIM3.23,TIM3.24或TIM3.25的重链CDR1、CDR2和CDR3以及轻链CDR1、CDR2和CDR3,或其组合。13A3,8B9,8C4和17C3的VH CDR1的氨基酸序列分别示于SEQ ID NO:41-44。9F6,3G4,17C8,14H7和23B3的VH CDR1的氨基酸序列示于SEQ ID NO 45。突变的13A3抗体(即,TIM3.10-TIM3.18)VH CDR1的氨基酸序列与非突变的13A3抗体相同,即,SEQ ID NO:41。突变的8B9抗体(即,TIM3.8)VH CDR1的氨基酸序列与非突变的8B9抗体相同,即,SEQ ID NO:42。突变的9F6抗体(即,TIM3.7)VH CDR1的氨基酸序列与非突变9F6抗体相同,即,SEQ ID NO:45。突变的23B3抗体(即,TIM3.25)VH CDR1的氨基酸序列与非突变23B3抗体相同,即,SEQ ID NO:45。

[0565] 13A3,8B9,8C4,17C3,9F6,3G4,17C8,14H7和23B3 VH CDR2的氨基酸序列分别示于SEQ ID NO:46-52,413和415。突变的13A3抗体TIM3.10,TIM3.17和TIM3.18 VH CDR2的氨基酸序列示于SEQ ID NO:122。突变的13A3抗体TIM3.11和TIM3.12 VH CDR2的氨基酸序列分别示于SEQ ID NO:123和124。突变的13A3抗体TIM3.13和TIM3.16的VH CDR2的氨基酸序列是非突变13A3抗体的VH CDR2的氨基酸序列,即,SEQ ID NO:46。突变的8B9抗体(即,TIM3.8)VH CDR2的氨基酸序列示于SEQ ID NO:125。突变的9F6抗体(即,TIM3.7)VH CDR2的氨基酸序列与非突变的9F6抗体相同,即,SEQ ID NO:50。突变的23B3抗体(即,TIM3.25)VH CDR2的氨基酸序列与非突变的23B3抗体相同,即,SEQ ID NO:415。

[0566] 13A3,8B9,8C4,17C3,9F6,3G4,17C8,14H7和23B3 VH CDR3的氨基酸序列分别示于

SEQ ID NO:53-59,414,和416。突变的13A3抗体TIM3.10至TIM3.12 VH CDR3的氨基酸序列是非突变13A3抗体的序列,即,SEQ ID NO:53。突变的13A3抗体TIM3.13和TIM3.18 VH CDR3的氨基酸序列示于SEQ ID NO:126。突变的13A3抗体TIM3.15和TIM3.17 VH CDR3的氨基酸序列示于SEQ ID NO:128。突变的13A3抗体TIM3.14和TIM3.16 VH CDR3的氨基酸序列分别示于SEQ ID NO:127和129。突变的8B9抗体(即,TIM3.8)VH CDR3的氨基酸序列是非突变的8B9抗体的序列,即,SEQ ID NO:54。突变的9F6抗体(即,TIM3.7)VH CDR3的氨基酸序列与非突变的9F6抗体相同,即,SEQ ID NO:57。突变的23B3抗体(即,TIM3.25)VH CDR3的氨基酸序列与非突变的23B3抗体相同,即,SEQ ID NO:416。

[0567] 13A3,8B9,8C4,17C3,3G4,17C8,14H7和23B3 VL CDR1的氨基酸序列示于SEQ ID NO:64。9F6 VL CDR1的氨基酸序列示于SEQ ID NO:64和65。13A3,8B9,8C4,17C3,3G4,17C8,14H7和23B3 VL CDR2的氨基酸序列示于SEQ ID NO:66。9F6 VL CDR2的氨基酸序列示于SEQ ID NO:66和67。13A3,17C3和3G4 VL CDR3的氨基酸序列示于SEQ ID NO:68。8B9,8C4,17C8和14H7 VL CDR3的氨基酸序列示于SEQ ID NO:69。9F6 VL CDR3的氨基酸序列示于SEQ ID NO:69,70,和71。23B3 VL CDR3的氨基酸序列示于SEQ ID NO:68和419。突变的抗体13A3,8B9,9F6和23B3 VL CDR的氨基酸序列是相应的非突变抗体的那些序列。图16提供了本文所述的抗TIM3抗体CDR的SEQ ID NO表。

[0568] 使用Kabat系统来描述CDR区域(Kabat,E.A.等人(1991)Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版,美国卫生和公共服务部(U.S.Department of Health and Human Services),NIH出版号.91-3242)。Kabat系统是称为EU索引或EU编号系统的方案中最常见的编号系统,该系统基于第一个序列化的人IgG1的顺序编号(EU抗体;Edelman等人,1969)。基于本文公开的Kabat编号方案,可以将抗体编号转换成本领域已知的其他系统,例如Chotia,IMGT,Martin(增强型Chothia)或AHo编号方案。

[0569] 假定这些抗体中的每一个抗体都结合人TIM3,并且抗原结合特异性主要由CDR1、2和3区提供,则可以“混合和匹配”VH CDR1、2和3序列和VL CDR1、2和3序列,例如,图16中的那些序列(即,可以混合和匹配来自不同抗体的CDR,尽管每个抗体必须包含VH CDR1、2和3和VL CDR1、2和3)以创建本文所述的其他抗TIM3结合分子。可以使用上文和实施例中所述的结合测定法(例如ELISA)来测试这类“混合和匹配的”抗体的TIM3结合。在一些实施方案中,当混合并匹配VH CDR序列时,将来自特定VH序列的CDR1、CDR2和/或CDR3序列用结构相似的CDR序列替换。同样地,当混合并匹配VL CDR序列时,将来自特定VL序列的CDR1、CDR2和/或CDR3序列用结构相似的CDR序列替换。对于普通技术人员而言显而易见的是,可以通过将一个或多个VH和/或VL CDR区序列用来自本文公开的单克隆抗体13A3,8B9,8C4,17C3,9F6,3G4,17C8,14H7,23B3,和任一TIM3.2至TIM3.18,TIM3.20,TIM3.21,TIM3.22,TIM3.23,TIM3.24和TIM3.25的CDR序列的结构上相似的序列替换来创建新的VH和VL序列。

[0570] 本文提供了分离的抗人TIM3抗体或其抗原结合部分,包含

[0571] (a)重链可变区CDR1,包含选自SEQ ID NO:41-45和469的氨基酸序列;

[0572] (b)重链可变区CDR2,包含选自SEQ ID NO:46-52、122-125、413、415和470的氨基酸序列;

[0573] (c)重链可变区CDR3,包含选自SEQ ID NO:53-59、126-129、414、416和471的氨基酸序列;

[0574] (d)轻链可变区CDR1,包含选自SEQ ID NO:64-65和472的氨基酸序列;

[0575] (e)轻链可变区CDR2,包含选自SEQ ID NO:66-67和473的氨基酸序列;和

[0576] (f)轻链可变区CDR3,包含选自SEQ ID NO:68-71、419和474的氨基酸序列;

[0577] 其中所述抗体特异性结合人TIM3。

[0578] 在一些实施方案中,抗人TIM3抗体包含重链可变区和轻链可变区,其中重链可变区CDR1、CDR2和CDR3区包含:

[0579] (a)SEQ ID NO:41、46、53;

[0580] (b)SEQ ID NO:42、47、54;

[0581] (c)SEQ ID NO:43、48、55;

[0582] (d)SEQ ID NO:44、49、56;

[0583] (e)SEQ ID NO:45、50、57;

[0584] (f)SEQ ID NO:45、51、58;

[0585] (g)SEQ ID NO:45、52、59;

[0586] (h)SEQ ID NO:41、122、53;

[0587] (i)SEQ ID NO:41、123、53;

[0588] (j)SEQ ID NO:41、124、53;

[0589] (k)SEQ ID NO:41、46、126;

[0590] (l)SEQ ID NO:41、46、127;

[0591] (m)SEQ ID NO:41、46、128;

[0592] (n)SEQ ID NO:41、46、129;

[0593] (o)SEQ ID NO:41、122、128;

[0594] (p)SEQ ID NO:41、122、126;

[0595] (q)SEQ ID NO:45、413、414;

[0596] (r)SEQ ID NO:45、415、416;或

[0597] (s)SEQ ID NO:469、470和471,

[0598] 其中所述抗体特异性结合人TIM3。

[0599] 在一些实施方案中,抗人TIM3抗体包含重链可变区和轻链可变区,其中轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3区包含:

[0600] (a)SEQ ID NO:64、66、68;

[0601] (b)SEQ ID NO:64、66、69;

[0602] (c)SEQ ID NO:65、67、70;

[0603] (d)SEQ ID NO:64、66、71;

[0604] (e)SEQ ID NO:64、66、419;或

[0605] (f)SEQ ID NO:472、473、474,

[0606] 其中所述抗体特异性结合人TIM3。

[0607] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体包含重链可变区和轻链可变区,其中:

[0608] (a1)重链可变区CDR1、CDR2和CDR3分别包含SEQ ID NO:41、46、53,且轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3分别包含SEQ ID NO:64、66、68;

[0609] (a2)重链可变区CDR1、CDR2和CDR3分别包含SEQ ID NO:41、122、53,且轻链可变区

CDR1、CDR2和CDR3分别包含SEQ ID NO:64、66、68；

[0610] (a3)重链可变区CDR1、CDR2和CDR3分别包含SEQ ID NO:41、123、53,且轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3分别包含SEQ ID NO:64、66、68；

[0611] (a4)重链可变区CDR1、CDR2和CDR3分别包含SEQ ID NO:41、124、53,且轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3分别包含SEQ ID NO:64、66、68；

[0612] (a5)重链可变区CDR1、CDR2和CDR3分别包含SEQ ID NO:41、46、126,且轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3分别包含SEQ ID NO:64、66、68；

[0613] (a6)重链可变区CDR1、CDR2和CDR3分别包含SEQ ID NO:41、46、127,且轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3分别包含SEQ ID NO:64、66、68；

[0614] (a7)重链可变区CDR1、CDR2和CDR3分别包含SEQ ID NO:41、46、128,且轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3分别包含SEQ ID NO:64、66、68；

[0615] (a8)重链可变区CDR1、CDR2和CDR3分别包含SEQ ID NO:41、46、129,且轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3分别包含SEQ ID NO:64、66、68；

[0616] (a9)重链可变区CDR1、CDR2和CDR3分别包含SEQ ID NO:41、122、128,且轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3分别包含SEQ ID NO:64、66、68；

[0617] (a10)重链可变区CDR1、CDR2和CDR3分别包含SEQ ID NO:41、122、126,且轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3分别包含SEQ ID NO:64、66、68；

[0618] (b1)重链可变区CDR1、CDR2和CDR3分别包含SEQ ID NO:42、47、54,且轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3分别包含SEQ ID NO:64、66、69；

[0619] (b2)重链可变区CDR1、CDR2和CDR3分别包含SEQ ID NO:42、125、54,且轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3分别包含SEQ ID NO:64、66、69；

[0620] (c)重链可变区CDR1、CDR2和CDR3分别包含SEQ ID NO:43、48、55,且轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3分别包含SEQ ID NO:64、66、69；

[0621] (d)重链可变区CDR1、CDR2和CDR3分别包含SEQ ID NO:44、49、56,且轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3分别包含SEQ ID NO:64、66、68；

[0622] (e1)重链可变区CDR1、CDR2和CDR3分别包含SEQ ID NO:45、50、57,且轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3分别包含SEQ ID NO:64、66、69；

[0623] (e2)重链可变区CDR1、CDR2和CDR3分别包含SEQ ID NO:45、50、57,且轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3分别包含SEQ ID NO:64、66、71；

[0624] (e3)重链可变区CDR1、CDR2和CDR3分别包含SEQ ID NO:45、50、57,且轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3分别包含SEQ ID NO:65、67、70；

[0625] (f)重链可变区CDR1、CDR2和CDR3分别包含SEQ ID NO:45、51、58,且轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3分别包含SEQ ID NO:64、66、68；

[0626] (g)重链可变区CDR1、CDR2和CDR3分别包含SEQ ID NO:45、52、59,且轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3分别包含SEQ ID NO:64、66、69；

[0627] (h)重链可变区CDR1、CDR2和CDR3分别包含SEQ ID NO:45、413、414,且轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3分别包含SEQ ID NO:64、66、69；

[0628] (i1)重链可变区CDR1、CDR2和CDR3分别包含SEQ ID NO:45、415、416,且轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3分别包含SEQ ID NO:64、66、68；

[0629] (i2)重链可变区CDR1、CDR2和CDR3分别包含SEQ ID NO:45、415、416,且轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3分别包含SEQ ID NO:64、66、419;

[0630] (j1)重链可变区CDR1、CDR2和CDR3分别包含SEQ ID NO:469、470、和471,且轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3分别包含SEQ ID NO:472、473、和474;或

[0631] (j2)重链可变区CDR1、CDR2和CDR3分别包含SEQ ID NO:469、470、和471,且轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3分别包含SEQ ID NO:64、66和71,

[0632] 其中所述抗体特异性结合人TIM3。

[0633] 本文所述的VH结构域或其一个或多个CDR可与恒定结构域连接以形成重链,例如全长重链。类似地,本文所述的VL结构域或其一个或多个CDR可与恒定结构域连接以形成轻链,例如全长轻链。全长重链(除C端赖氨酸(K)外,或除C端甘氨酸和赖氨酸(GK)外,其可以不存在)和全长轻链组合形成全长抗体。

[0634] 本文所述的VH结构域可以与天然存在的或修饰的人IgG例如IgG1,IgG2,IgG3或IgG4的恒定结构域融合,例如,如本文进一步所述。例如,VH结构域可包含与人IgG例如IgG1恒定区融合的本文所述的任何VH结构域的氨基酸序列,所述IgG1恒定区是例如以下野生型人IgG1恒定结构域氨基酸序列:

[0635] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:291)

[0636] 或SEQ ID NO:291的同种异型变体,并具有以下氨基酸序列:

[0637] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK**R**VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR**E**E**M**TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO: 277;"IgG1f," 同种异型特异的氨基酸残基为粗体带下划线)

[0638] 抗TIM3抗体的VH结构域可包含与无效应子功能的恒定区融合的本文所述的任何VH结构域的氨基酸序列,例如以下无效应子功能的人IgG1恒定结构域氨基酸序列:

[0639] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK**R**VEPKSCDKTHTCPPCPAPE<u>AE</u>G<u>A</u>PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP<u>SS</u>IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR**E**E**M**TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO: 294;"IgG1.1f," 包含取代 L234A, L235E, G237A, A330S 和 P331S, 它们是带下划线的)

[0640] 或

[0641] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK**R**VEPKSCDKTHTCPPCPAPE<u>AE</u>G<u>A</u>PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP<u>AP</u>IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR**E**E**M**TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO: 295;"IgG1.3f", 包含取代 L234A, L235E 和 G237A, 它们是带下划线的)

[0642] 例如,IgG1同种异型变体包含K97R、D239E和/或L241M(上述的带下划线粗体)且根

据SEQ ID NO:277,294和295编号。在全长重链区中,例如,8C4(SEQ ID NO:3)和根据EU编号,这些氨基酸取代是编号的K214R,D356E和L358M。在一些实施方案中,抗TIM3抗体的恒定区可进一步包含在如SEQ ID NO:277、294和295中编号的氨基酸L117,A118,G120,A213和P214(上述的带下划线)处或在根据EU编号的L234,A235,G237,A330和P331处的一个或多个突变或替换。在一些实施方案中,抗TIM3抗体的恒定区包含在SEQ ID NO:291的氨基酸L117A,A118E,G120A,A213S和P214S处或在根据EU编号的L234A,L235E,G237A,A330S和P331S处的一个或多个突变或替换。抗TIM3抗体的恒定区也可包含SEQ ID NO:291的L117A、A118E和G120A或根据EU编号L234A,L235E和G237A中的一个或多个突变或替换。

[0643] 备选地,抗TIM3抗体的VH结构域可包含与人IgG4恒定区融合的本文所述的任何VH结构域的氨基酸序列,例如,所述人IgG4恒定区是以下人IgG4氨基酸序列或其变体:

[0644] ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK(SEQ ID NO:292,包含S228P)。

[0645] 可将本文所述的VL结构域融合至人κ或λ轻链的恒定结构域。例如,抗TIM3抗体的VL结构域可包含与以下人IgG1κ轻链氨基酸序列融合的本文所述的任何VL结构域的氨基酸序列:

[0646] RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:278)

[0647] 在一些实施方案中,重链恒定区在C末端包含赖氨酸或另一个氨基酸,例如,其在重链中包含以下的最后氨基酸:LSPGK(SEQ ID NO:279)。在一些实施方案中,重链恒定区在C末端缺少一个或多个氨基酸,并且具有例如C末端序列LSPG(SEQ ID NO:280)或LSP(SEQ ID NO:281)。

[0648] 示例性重链和轻链的氨基酸序列对应于重链的SEQ ID NO:1-28,72-111,301-354和对应于轻链的SEQ ID NO:29-30和32-33。

[0649] 本文提供了分离的抗人TIM3抗体或其抗原结合部分,包含:

[0650] (a1)分别含有SEQ ID NO:301(或302)和29的重链和轻链序列;

[0651] (a2)分别含有SEQ ID NO:1(或8)和29的重链和轻链序列;

[0652] (a3)分别含有SEQ ID NO:15(或22)和29的重链和轻链序列;

[0653] (a4)分别含有SEQ ID NO:303(或304)和29的重链和轻链序列;

[0654] (a5)分别含有SEQ ID NO:72(或82)和29的重链和轻链序列;

[0655] (a6)分别含有SEQ ID NO:92(或102)和29的重链和轻链序列;

[0656] (a7)分别含有SEQ ID NO:305(或306)和29的重链和轻链序列;

[0657] (a8)分别含有SEQ ID NO:73(或83)和29的重链和轻链序列;

[0658] (a9)分别含有SEQ ID NO:93(或103)和29的重链和轻链序列;

[0659] (a10)分别含有SEQ ID NO:307(或308)和29的重链和轻链序列;

[0660] (a11)分别含有SEQ ID NO:74(或84)和29的重链和轻链序列;

[0661] (a12)分别含有SEQ ID NO:94(或104)和29的重链和轻链序列;

[0662] (a13)分别含有SEQ ID NO:309(或310)和29的重链和轻链序列;

[0663] (a14)分别含有SEQ ID NO:75(或85)和29的重链和轻链序列;

[0664] (a15)分别含有SEQ ID NO:95(或105)和29的重链和轻链序列;

[0665] (a16)分别含有SEQ ID NO:311(或312)和29的重链和轻链序列;

[0666] (a17)分别含有SEQ ID NO:76(或86)和29的重链和轻链序列;

[0667] (a18)分别含有SEQ ID NO:96(或106)和29的重链和轻链序列;

[0668] (a19)分别含有SEQ ID NO:313(或314)和29的重链和轻链序列;

[0669] (a20)分别含有SEQ ID NO:77(或87)和29的重链和轻链序列;

[0670] (a21)分别含有SEQ ID NO:97(或107)和29的重链和轻链序列;

[0671] (a22)分别含有SEQ ID NO:315(或316)和29的重链和轻链序列;

[0672] (a23)分别含有SEQ ID NO:78(或88)和29的重链和轻链序列;

[0673] (a24)分别含有SEQ ID NO:98(或108)和29的重链和轻链序列;

[0674] (a25)分别含有SEQ ID NO:317(或318)和29的重链和轻链序列;

[0675] (a26)分别含有SEQ ID NO:79(或89)和29的重链和轻链序列;

[0676] (a27)分别含有SEQ ID NO:99(或109)和29的重链和轻链序列;

[0677] (a28)分别含有SEQ ID NO:319(或320)和29的重链和轻链序列;

[0678] (a29)分别含有SEQ ID NO:349(或350)和29的重链和轻链序列;

[0679] (a30)分别含有SEQ ID NO:351(或352)和29的重链和轻链序列;

[0680] (a31)分别含有SEQ ID NO:353(或354)和29的重链和轻链序列;

[0681] (b1)分别含有SEQ ID NO:321(或322)和30的重链和轻链序列;

[0682] (b2)分别含有SEQ ID NO:2(或9)和30的重链和轻链序列;

[0683] (b3)分别含有SEQ ID NO:16(或23)和30的重链和轻链序列;

[0684] (b4)分别含有SEQ ID NO:323(或324)和30的重链和轻链序列;

[0685] (b5)分别含有SEQ ID NO:80(或90)和30的重链和轻链序列;

[0686] (b6)分别含有SEQ ID NO:100(或110)和30的重链和轻链序列;

[0687] (b7)分别含有SEQ ID NO:325(或326)和30的重链和轻链序列;

[0688] (c1)分别含有SEQ ID NO:327(或328)和30的重链和轻链序列;

[0689] (c2)分别含有SEQ ID NO:3(或10)和30的重链和轻链序列;

[0690] (c3)分别含有SEQ ID NO:17(或24)和30的重链和轻链序列;

[0691] (c4)分别含有SEQ ID NO:329(或330)和30的重链和轻链序列;

[0692] (d1)分别含有SEQ ID NO:331(或332)和29的重链和轻链序列;

[0693] (d2)分别含有SEQ ID NO:4(或11)和29的重链和轻链序列;

[0694] (d3)分别含有SEQ ID NO:18(或25)和29的重链和轻链序列;

[0695] (d4)分别含有SEQ ID NO:333(或334)和29的重链和轻链序列;

[0696] (e1.1)分别含有SEQ ID NO:335(或336)和32的重链和轻链序列;

[0697] (e1.2)分别含有SEQ ID NO:335(或336)和33的重链和轻链序列;

[0698] (e1.3)分别含有SEQ ID NO:335(或336)和31的重链和轻链序列;

[0699] (e2)分别含有SEQ ID NO:5(或12)和33的重链和轻链序列;

[0700] (e3)分别含有SEQ ID NO:19(或26)和33的重链和轻链序列;

[0701] (e4)分别含有SEQ ID NO:337(或338)和33的重链和轻链序列;

[0702] (e5)分别含有SEQ ID NO:81(或91)和33的重链和轻链序列;

[0703] (e6)分别含有SEQ ID NO:101(或111)和33的重链和轻链序列;

[0704] (e7)分别含有SEQ ID NO:339(或340)和33的重链和轻链序列;

[0705] (f1)分别含有SEQ ID NO:341(或342)和29的重链和轻链序列;

[0706] (f2)分别含有SEQ ID NO:6(或13)和29的重链和轻链序列;

[0707] (f3)分别含有SEQ ID NO:20(或27)和29的重链和轻链序列;

[0708] (f4)分别含有SEQ ID NO:343(或344)和29的重链和轻链序列;

[0709] (g1)分别含有SEQ ID NO:345(或346)和30的重链和轻链序列;

[0710] (g2)分别含有SEQ ID NO:7(或14)和30的重链和轻链序列;

[0711] (g3)分别含有SEQ ID NO:21(或28)和30的重链和轻链序列;

[0712] (g4)分别含有SEQ ID NO:347(或348)和30的重链和轻链序列;

[0713] (h1)分别含有SEQ ID NO:386(或387)和408的重链和轻链序列;

[0714] (h2)分别含有SEQ ID NO:388(或389)和408的重链和轻链序列;

[0715] (h3)分别含有SEQ ID NO:390(或391)和408的重链和轻链序列;

[0716] (h4)分别含有SEQ ID NO:392(或393)和408的重链和轻链序列;

[0717] (i1.1)分别含有SEQ ID NO:394(或395)和29的重链和轻链序列;

[0718] (i1.2)分别含有SEQ ID NO:394(或395)和409的重链和轻链序列;

[0719] (i2)分别含有SEQ ID NO:396(或397)和29的重链和轻链序列;

[0720] (i3)分别含有SEQ ID NO:398(或399)和29的重链和轻链序列;

[0721] (i4)分别含有SEQ ID NO:400(或401)和29的重链和轻链序列;

[0722] (i5)分别含有SEQ ID NO:402(或403)和29的重链和轻链序列;

[0723] (i6)分别含有SEQ ID NO:404(或405)和29的重链和轻链序列;

[0724] (i7)分别含有SEQ ID NO:406(或407)和29的重链和轻链序列;

[0725] (j1)分别含有SEQ ID NO:451(或461)和453的重链和轻链序列;

[0726] (j2)分别含有SEQ ID NO:452(或462)和453的重链和轻链序列;

[0727] (k1)分别含有SEQ ID NO:454(或463)和33的重链和轻链序列;

[0728] (k2)分别含有SEQ ID NO:455(或464)和33的重链和轻链序列;

[0729] (l1)分别含有SEQ ID NO:457(或465)和453的重链和轻链序列;

[0730] (l2)分别含有SEQ ID NO:458(或466)和453的重链和轻链序列;

[0731] (m1)分别含有SEQ ID NO:459(或467)和33的重链和轻链序列;或

[0732] (m2)分别含有SEQ ID NO:460(或468)和33的重链和轻链序列,

[0733] 其中所述抗体特异性结合人TIM3。

[0734] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体包含本文例如在上文中所述的重链和轻链序列的组合,其中所述抗体包含两条重链和两条轻链,并且可以进一步包含将两条重链连接在一起的至少一个二硫键。抗体还可包含将每条轻链连接到每条重链的二硫键。

[0735] 包含与任一本文所示的重链或轻链,例如,SEQ ID NO:1-33,72-111,301-354,386-409,451,452,453,454,455,457,458,459,460,和461-468至少99%,98%,97%,96%,95%,90%,85%,80%,75%或70%同一的氨基酸序列的重链和轻链可用于形成具有所需

特征的抗人TIM3抗体,例如本文进一步描述的那些抗体。示例性变体是包含例如在恒定结构域中的同种异型变异和/或在可变区或恒定区中的突变(例如本文公开的突变)的那些变体。包含与任一本文所示的重链或轻链(或它们的可变区)最多1-30、1-25、1-20、1-15、1-10、1-5、1-4、1-3、1-2或1个氨基酸(通过取代,添加或缺失)不同的氨基酸序列的重链和轻链可用于形成具有所需特征的抗人TIM3抗体,例如本文进一步描述的那些抗体。

[0736] 在一些实施方案中,上述抗体表现出一个或更多个,两个或更多个,三个或更多个,四个或更多个,五个或更多个,六个或更多个,七个或更多个,八个或更多个,九个或更多个,十个或更多个,十一个或更多个,十二个或更多个,十三个或更多个,十四个或更多个,十五个或更多个,十六个或更多个,十七个或更多个,十八个或更多个,十九个或更多个,或全部以下功能特性:

[0737] (1)结合至可溶的人TIM3,例如,以KD 10nM或更小(例如,0.01nM至10nM),例如,如通过Biacore所测定的,例如,如实施例中描述的;

[0738] (2)结合至可溶的食蟹猴TIM3,例如,以KD 100nM或更小(例如,0.01nM至100nM),例如,如通过Biacore所测定的,例如,如实施例中描述的;

[0739] (3)结合至膜结合的人TIM3,例如,以EC50 1ug/mL或更小(例如,0.01ug/mL至1ug/mL),例如,如通过流式细胞术所测定的(例如,如实施例中描述的);

[0740] (4)结合至膜结合的人TIM3,例如,以K_D 1nM或更小(例如,0.01nM至10nM),例如,如通过Scatchard分析所测定的,例如,如实施例中描述的;

[0741] (5)结合至膜结合的食蟹猴TIM3,例如,以EC50 20ug/mL或更小(例如,0.01ug/mL至20ug/mL),例如,如通过流式细胞术所测定的(例如,如实施例中描述的);

[0742] (6)结合至膜结合的食蟹猴TIM3,例如,以K_D 1nM或更小(例如,0.01nM至10nM),例如,如通过Scatchard分析所测定的,例如,如实施例中描述的;

[0743] (7)(例如,通过阻断或降低TIM3的抑制作用)诱导或增强T细胞活化,如通过(i)在表达TIM3的T细胞(例如,Th1细胞或TIL)中增加的IFN-γ产生和/或(ii)表达TIM3的T细胞(例如,Th1细胞或TIL)增强的增殖所证实的,例如,如实施例中描述的;

[0744] (8)在混合的淋巴细胞反应(MLR)测定法中刺激T细胞增殖,例如,如实施例中描述的;

[0745] (9)抑制磷脂酰丝氨酸与TIM3的结合,例如,如通过PS-hTIM3“串联”阻断测定法所测定的,例如,如实施例中描述的;

[0746] (10)当结合至细胞上的TIM3时不内在化或不下调细胞表面TIM3;

[0747] (11)结合至人TIM3胞外结构域(SEQ ID NO:290)的以下区域之一:(a)CPVFECG(SEQ ID NO:296);(b)RIQIPGIMND(SEQ ID NO:298);(c)CPVFECG和RIQIPGIMND(分别是SEQ ID NO:296和298);和(d)WTSRYWLNGDFR(SEQ ID NO:297),例如,如实施例中描述的;

[0748] (12)相对于与野生型人TIM3的结合,具有减少的与其中一个或多个氨基酸L48,C58,P59,V60,F61,E62,C63,G64,W78,S80,R81,W83,L84,G86,D87,R89,D104,R111,Q113,G116,M118和D120(如SEQ ID NO:286中编号(图25))被另一个氨基酸取代的人TIM3的结合,例如,如实施例中描述的;

[0749] (13)与包含任一13A3,3G4,17C3,17C8,9F6,8B9,8C4,14H7,23B3,TIM3.7,TIM3.8,TIM3.10,TIM3.11,TIM3.12,TIM3.13,TIM3.14,TIM3.15,TIM3.16,TIM3.17,TIM3.18和

TIM3.25的VH和VL结构域的抗体在一个方向或两个方向上竞争对人TIM3的结合,例如,如实施例中描述的;

[0750] (14)结合至人TIM3区域^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62}(SEQ ID NO:367)和^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127}(SEQ ID NO:368),如通过HDX-MS所测定的,例如,如实施例中描述的;

[0751] (15)具有重链可变区和/或轻链可变区与人TIM3的至少5,10,15,20个或全部以下氨基酸相互作用:P50,V51,C52,P59,V60,F61,E62,C63,G64,N65,V66,V67,L68,R69,D71,E72,D74,R111,Q113,G116,I117,M118,D120,和任选地T70和/或I112,如通过X射线晶体学所测定的(例如,在实施例中描述的;根据SEQ ID NO:286编号(图25));

[0752] (16)(a)相对于结合至野生型人TIM3而言,具有减少的结合至其中1,2,3,4,5,6,7,8或9个氨基酸C58,P59,F61,E62,C63,R111,D120,和任选地D104和Q113(根据SEQ ID NO:286编号(图25))被另一氨基酸取代的人TIM3;(b)结合至^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62}(SEQ ID NO:367),^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127}(SEQ ID NO:368)和^{119}NDEKFNLKL^{127}(SEQ ID NO:373),如通过HDX-MS所测定的,如实施例中描述的;和/或(c)竞争或交叉阻断13A3或TIM3.18.IgG1.3结合至人TIM3,例如,如实施例中描述的

[0753] (17)以K_D $5x10^{-8}$M,$2x10^{-8}$M,10^{-8}M或$5x10^{-9}$M或更小结合至hTIM3-IgV,如通过实施例22所述的方法测定的;

[0754] (18)以K_D 10^{-7}M,$2x10^{-8}$M或10^{-8}M或更小结合至hTIM3-IgV,如通过实施例22所述的方法测定的;

[0755] (19)以K_D $5x10^{-7}$M,$2x10^{-8}$M或10^{-8}M或更小结合至食蟹猴TIM3-ECD,如通过实施例22所述的方法测定的;和/或

[0756] (20)以K_D $8x10^{-8}$M,$5x10^{-8}$M或10^{-8}M或更小结合至hTIM3-ECD,如通过实施例22所述的方法测定的。

[0757] 此类抗体包括,例如,人抗体、人源化抗体或嵌合抗体。

[0758] 在一些实施方案中,本文所述的抗TIM3抗体结合至构象表位。

[0759] 在一些实施方案中,本文所述的抗TIM3抗体结合至成熟的人TIM3胞外结构域(SEQ ID NO:290)的以下区域内的氨基酸残基:

[0760] SEVEYRAEVGQNAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFECGNVVLRTDERDVNYWTSRYWLN GDFRKGDVSLTIENVTLADSGIYCCRIQIPGIMND(SEQ ID NO:299),对应于成熟的人TIM3胞外结构域(SEQ ID NO:290)的氨基酸残基1-99或具有SEQ ID NO:286的人TIM3的氨基酸22至120。

[0761] 在一些实施方案中,本文所述的抗TIM3抗体结合至成熟的人TIM3胞外结构域(SEQ ID NO:290)的以下区域内的氨基酸残基:CPVFECG(SEQ ID NO:296),对应于成熟的人TIM3胞外结构域(SEQ ID NO:290)的氨基酸残基37-43。

[0762] 在一些实施方案中,本文所述的抗TIM3抗体结合至成熟的人TIM3胞外结构域(SEQ ID NO:290)的以下区域内的氨基酸残基:WTSRYWLNGDFR(SEQ ID NO:297),对应于成熟的人TIM3胞外结构域(SEQ ID NO:290)的氨基酸残基57-83。

[0763] 在一些实施方案中,本文所述的抗TIM3抗体结合至成熟的人TIM3胞外结构域(SEQ ID NO:290)的以下区域内的氨基酸残基:RIQIPGIMND(SEQ ID NO:298),对应于成熟的人TIM3胞外结构域(SEQ ID NO:290)的氨基酸残基90-99。

[0764] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体与野生型和突变的人TIM3的结合具有一种或多种抗体13A3,3G4,17C3,17C8,9F6,8B9,8C4,14H7,23B3和TIM3.2至TIM3.18相同的模式。在一些实施方案中,抗TIM3抗体与成熟的人TIM3细胞外结构域(SEQ ID NO:290)的以下区域内的氨基酸残基结合:CPVFECG(SEQ ID NO:296),WTSRYWLNGDFRKGDVSLTIENVTLAD(SEQ ID NO:297),和/或RIQIPGIMND(SEQ ID NO:298)。

[0765] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体结合(1)^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62}(SEQ ID NO:367)和^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127}(SEQ ID NO:368)或(2)^{40}YTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFE^{62}(SEQ ID NO:369),^{66}VVLRTDERDVNY^{77}(SEQ ID NO:370),^{78}WTSRYWLNGDFRKGDVSL^{95}(SEQ ID NO:371),^{110}CRIQIPGIMNDEKFNLKL^{127}(SEQ ID NO:372),和^{119}NDEKFNLKL^{127}(SEQ ID NO:373),如通过HDX-MS所测定的,例如,如实施例所述。在一些实施方案中,抗TIM3抗体与hTIM3的氨基酸残基40-62和111-127的区域相互作用,但不与其他区域,例如氨基酸残基Y40的N端的区域、位于氨基酸残基E62和R111之间的区域、和氨基酸残基L127的C端的区域显著相互作用,如通过HDX-MS所测定的,例如,如实施例所述。

[0766] 在一些实施方案中,相对于结合野生型人TIM3,抗TIM3抗体对其中一个或多个氨基酸L48,C58,P59,V60,F61,E62,C63,G64,W78,S80,R81,W83,L84,G86,D87,R89,D104,R111,Q113,G116,M118和D120(如SEQ ID NO:286中编号(图25))被另一氨基酸取代的人TIM3具有减小的结合和该抗体结合(1)^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62}(SEQ ID NO:367)和^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127}(SEQ ID NO:368)或(2)^{40}YTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFE^{62}(SEQ ID NO:369),^{66}VVLRTDERDVNY^{77}(SEQ ID NO:370),^{78}WTSRYWLNGDFRKGDVSL^{95}(SEQ ID NO:371),^{110}CRIQIPGIMNDEKFNLKL^{127}(SEQ ID NO:372),和^{119}NDEKFNLKL^{127}(SEQ ID NO:373),如通过HDX-MS所测定的,例如,如实施例所述。

[0767] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体与野生型和突变的人TIM3的结合具有TIM3.18.IgG1.3或13A3相似的模式,即,所述抗体:

[0768] (i)结合(1)^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62}(SEQ ID NO:367),^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127}(SEQ ID NO:368),和^{119}NDEKFNLKL^{127}(SEQ ID NO:373),和,例如,但不显著地结合(a)具有序列位于氨基酸残基49的N端的肽;(b)具有序列位于氨基酸残基62和111之间的肽(例如,^{78}WTSRYWLNGDFRKGDVSL^{95}(SEQ ID NO:371));和(c)具有序列位于氨基酸残基127的C端的肽,如通过HDX-MS所测定的(例如,如实施例中描述的);

[0769] (ii)不能结合至这样的人TIM3或显著减小地结合至这样的人TIM3,所述人TIM3具有一个或多个以下氨基酸突变,这例如使用酵母表面展示方法确定(例如,如实施例中描述的):C58,P59,F61,E62,C63,R111,D120,和任选地D104和Q113(根据SEQ ID NO:286编号(图25));和/或

[0770] (iii)具有重链可变区和/或轻链可变区与人TIM3的至少5,10,15,20个或全部以下氨基酸相互作用:P50,V51,C52,P59,V60,F61,E62,C63,G64,N65,V66,V67,L68,R69,D71,E72,D74,R111,Q113,G116,I117,M118,D120,和任选地T70和/或I112,如通过X射线晶体学所测定的(例如,如实施例中描述的;根据SEQ ID NO:286编号(图25))。

[0771] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体包含重链和轻链,其中重链选自SEQ ID NO:72-111,305-320,325-326,339-340,349-354,402-407,451,452,454,455,457,458,459,460,和461-468和/或轻链选自SEQ ID NO:29-33和453。

[0772] 如本文进一步讨论的,本文所述的抗TIM3抗体的重链恒定区可以为任一同种型,例如,IgG1,IgG2,IgG3和IgG4或其组合和/或其修饰。抗TIM3抗体可以具有效应子功能或可以具有减小的或无效应子功能。在一些实施方案中,抗TIM3抗体包含修饰的重链恒定区,该重链恒定区对抗体提供增强的特性。

[0773] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体包含重链和轻链,其中重链选自SEQ ID NO:72-111,349-352,402-405,451,452,454,455,457,458,459,460,和461-468,和/或轻链选自SEQ ID NO:29-33和453。

[0774] III.具有特定种系序列的抗体

[0775] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体包含来自特定种系重链免疫球蛋白基因的重链可变区和/或来自特定种系轻链免疫球蛋白基因的轻链可变区。

[0776] 如本文所述,已经制备了对TIM3特异的人抗体,其包含重链可变区,该重链可变区是人种系VH 4-39基因,VH 4-59基因,VH 1-46基因,VH 3-11,VH 4-17基因,VH 3-10基因,VH 6-19基因,VH 6-13基因,VH 4-23,VH JH4b,VH JH5b基因和/或VH JH6b基因的产物或衍生自所述人种系VH 4-39基因,VH 4-59基因,VH 1-46基因,VH 3-11,VH 4-17基因,VH 3-10基因,VH 6-19基因,VH 6-13基因,VH 4-23,VH JH4b,VH JH5b基因和/或VH JH6b基因。因此,本文提供了分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,包含重链可变区,该重链可变区是选自VH 4-39,VH 4-59,VH 1-46,VH 3-11,VH 4-17,VH 3-10,VH6-19,VH 6-13,VH 4-23,VH JH4b,VH JH5b,VH JH6b,和其任何组合的人VH种系基因的产物或衍生自所述人VH种系基因。

[0777] 已经制备了对TIM3特异的人抗体,其包含轻链可变区,该轻链可变区是人种系VK A27基因,VK JK5基因,VK JK4基因,VK JK3,VK L18基因,和/或VK JK1基因的产物或衍生自所述人种系基因。因此,本文提供了分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,包含轻链可变区,该轻链可变区是选自VK A27,VK JK5,VK JK4,VK JK3,VK L18,VK JK1,和其任何组合的人VK种系基因的产物或衍生自所述人VK种系基因。

[0778] 本文所述的抗TIM3抗体包括包含重链可变区且也包含轻链可变区的那些抗体,其中所述重链可变区是上面列出的人种系VH基因之一的产物或衍生自上面列出的人种系VH基因之一,所述轻链可变区是上面列出的人种系VK基因之一的产物或衍生自上面列出的人种系VK基因之一,如图中所示。

[0779] 如本文中所用,人抗体包含重链可变区和轻链可变区,如果该抗体的所述可变区是从使用人种系免疫球蛋白基因的系统获得的,则该重链可变区和轻链可变区是特定种系序列的“产物”或“衍生自”特定种系序列。此类系统包括用目的抗原免疫携带有人免疫球蛋白基因的转基因小鼠或用目的抗原筛选展示在噬菌体上的人免疫球蛋白基因文库。人抗体,其是人种系免疫球蛋白序列的“产物”或“衍生自”人种系免疫球蛋白序列,可以如此鉴定:将该人抗体的氨基酸序列与人种系免疫球蛋白的氨基酸序列进行比较,并选择在序列上与该人抗体的序列最接近(即,最大%同一性)的人种系免疫球蛋白序列。人抗体,其是特定人种系免疫球蛋白序列的“产物”或“衍生自”特定人种系免疫球蛋白序列,可以含有与所比较的种系序列不同的氨基酸,这是由于如天然存在的体细胞突变或有意引入的定点突变。但是,所选的人抗体通常在氨基酸序列上与人种系免疫球蛋白基因编码的氨基酸序列至少90%同一,并且当与其他物种的种系免疫球蛋白氨基酸序列(例如鼠种系序列)相比

较,含有鉴定该人抗体为人的氨基酸残基。在一些情况下,人抗体在氨基酸序列上与由种系免疫球蛋白基因编码的氨基酸序列可以至少95%或甚至至少96%,97%,98%或99%同一的,通常,衍生自特定人种系序列的人抗体与由人种系免疫球蛋白基因编码的氨基酸序列相比的差异不超过10个氨基酸。在某些情况下,该人抗体可显示与由种系免疫球蛋白基因编码的氨基酸序列相比,具有不超过5个,甚至不超过4、3、2或1个氨基酸差异。

[0780] IV.同源抗体

[0781] 本文涵盖具有重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区和轻链可变区包含与本文所述的抗TIM3抗体的氨基酸序列同源的氨基酸序列,并且其中所述抗体保留了本文所述的抗TIM3抗体的所需功能特性。

[0782] 例如,分离的抗TIM3抗体或其抗原结合部分可以包含重链可变区和轻链可变区,其中:

[0783] (a)重链可变区包含与选自SEQ ID NO:34-40,112-121,364,410-412,449和456的氨基酸序列至少80%,85%,90%,95%,96%,97%,98%或99%同一的氨基酸序列,或相对于选自SEQ ID NO:34-40,112-121,364,410-412,449和456的氨基酸序列,包含1,2,3,4,5,1-2,1-3,1-4,1-5,1-10,1-15,1-20,1-25或1-50个氨基酸变化(即,氨基酸取代、添加或缺失),其中任选地所述重链可变区包含本文所述的抗TIM3抗体之一的CDR序列;

[0784] (b)轻链可变区包含与选自SEQ ID NO:60-63,417和418的氨基酸序列至少80%,85%,90%,95%,96%,97%,98%或99%同一的氨基酸序列,或相对于选自SEQ ID NO:60-63,417,418和450的氨基酸序列,包含1,2,3,4,5,1-2,1-3,1-4,1-5,1-10,1-15,1-20,1-25或1-50个氨基酸变化(即,氨基酸取代、添加或缺失),其中任选地所述轻链可变区包含本文所述的抗TIM3抗体之一的CDR序列;

[0785] (c)所述抗体特异性结合人TIM3,和

[0786] (d)所述抗体显示1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,17,18,19个或全部以下功能特性:

[0787] (1)结合至可溶的人TIM3,例如,以K_D 10nM或更小(例如,0.01nM至10nM),例如,如通过Biacore所测定的,例如,如实施例中描述的;

[0788] (2)结合至可溶的食蟹猴TIM3,例如,以K_D 100nM或更小(例如,0.01nM至100nM),例如,如通过Biacore所测定的,例如,如实施例中描述的;

[0789] (3)结合至膜结合的人TIM3,例如,以EC_{50} 1ug/mL或更小(例如,0.01ug/mL至1ug/mL),例如,如通过流式细胞术所测定的(例如,如实施例中描述的);

[0790] (4)结合至膜结合的人TIM3,例如,以K_D 1nM或更小(例如,0.01nM至10nM),例如,如通过Scatchard分析所测定的,例如,如实施例中描述的;

[0791] (5)结合至膜结合的食蟹猴TIM3,例如,以EC50 20ug/mL或更小(例如,0.01ug/mL至20ug/mL),例如,如通过流式细胞术所测定的(例如,如实施例中描述的);

[0792] (6)结合至膜结合的食蟹猴TIM3,例如,以K_D 1nM或更小(例如,0.01nM至10nM),例如,如通过Scatchard分析所测定的,例如,如实施例中描述的;

[0793] (7)(例如,通过阻断或降低TIM3的抑制作用)诱导或增强T细胞活化,如通过(i)在表达TIM3的T细胞(例如,Th1细胞或TIL)中增加的IFN-γ产生和/或(ii)表达TIM3的T细胞(例如,Th1细胞或TIL)增强的增殖所证实的,例如,如实施例中描述的;

[0794] (8)在混合的淋巴细胞反应(MLR)测定法中刺激T细胞增殖,例如,如实施例中描述的;

[0795] (9)抑制磷脂酰丝氨酸与TIM3的结合,例如,如通过PS-hTIM3“串联”阻断测定法所测定的,例如,如实施例中描述的;

[0796] (10)当结合至细胞上的TIM3时不内在化或不下调细胞表面TIM3;

[0797] (11)结合至人TIM3胞外结构域(SEQ ID NO:290)的以下区域之一:(a)CPVFECG(SEQ ID NO:296);(b)RIQIPGIMND(SEQ ID NO:298);(c)CPVFECG和RIQIPGIMND(分别是SEQ ID NO:296和298);和(d)WTSRYWLNGDFR(SEQ ID NO:297),例如,如实施例中描述的;

[0798] (12)相对于与野生型人TIM3的结合,具有减少的与其中一个或多个氨基酸L48,C58,P59,V60,F61,E62,C63,G64,W78,S80,R81,W83,L84,G86,D87,R89,D104,R111,Q113,G116,M118和D120(如SEQ ID NO:286中编号(图25))被另一个氨基酸取代的人TIM3的结合,例如,如实施例中描述的;

[0799] (13)与包含任一13A3,3G4,17C3,17C8,9F6,8B9,8C4,14H7,23B3或TIM3.7,TIM3.8,TIM3.10,TIM3.11,TIM3.12,TIM3.13,TIM3.14,TIM3.15,TIM3.16,TIM3.17,TIM3.18,TIM3.20,TIM3.21,TIM3.22,TIM3.23和TIM3.25的VH和VL结构域的抗体在一个方向或两个方向上竞争对人TIM3的结合,例如,如实施例中描述的;

[0800] (14)结合至人TIM3区域^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62}(SEQ ID NO:367)和^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127}(SEQ ID NO:368),如通过HDX-MS所测定的,例如,如实施例中描述的;

[0801] (15)具有重链可变区和/或轻链可变区与人TIM3的至少5,10,15,20个或全部以下氨基酸相互作用:P50,V51,C52,P59,V60,F61,E62,C63,G64,N65,V66,V67,L68,R69,D71,E72,D74,R111,Q113,G116,I117,M118,D120,和任选地T70和/或I112,如通过X射线晶体学所测定的(例如,在实施例中描述的;根据SEQ ID NO:286编号(图25));

[0802] (16)(a)相对于结合至野生型人TIM3而言,具有减少的结合至其中1,2,3,4,5,6,7,8或9个氨基酸C58,P59,F61,E62,C63,R111,D120,和任选地D104和Q113(根据SEQ ID NO:286编号(图25))被另一氨基酸取代的人TIM3;(b)结合至^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62}(SEQ ID NO:367),^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127}(SEQ ID NO:368)和^{119}NDEKFNLKL^{127}(SEQ ID NO:373),如通过HDX-MS所测定的,如实施例中描述的;和/或(c)竞争或交叉阻断13A3或TIM3.18.IgG1.3结合至人TIM3,例如,如实施例中描述的;

[0803] (17)以K_D $5x10^{-8}$M,$2x10^{-8}$M,10^{-8}M或$5x10^{-9}$M或更小结合hTIM3-IgV,如通过实施例22所述的方法测定的;

[0804] (18)以K_D 10^{-7}M,$2x10^{-8}$M或10^{-8}M或更小结合hTIM3-IgV,如通过实施例22所述的方法测定的;

[0805] (19)以K_D $5x10^{-7}$M,$2x10^{-8}$M或10^{-8}M或更小结合食蟹猴TIM3-ECD,如通过实施例22所述的方法测定的;和/或

[0806] (20)以K_D $8x10^{-8}$M,$5x10^{-8}$M或10^{-8}M或更小结合hTIM3-ECD,如通过实施例22所述的方法测定的。

[0807] 在一些实施方案中,所述抗体表现出一个或更多个,两个或更多个,三个或更多个,四个或更多个,五个或更多个,六个或更多个,七个或更多个,八个或更多个,九个或更

多个,或全部上述(1)至(20)所列的功能特性。抗体可以是例如人抗体、人源化抗体或嵌合抗体.

[0808] 分离的抗TIM3抗体或其抗原结合部分可以包含重链和轻链,其中:

[0809] (a)重链包含这样的氨基酸序列,所述氨基酸序列至少80%,85%,90%,95%,96%,97%,98%或99%同一于选自SEQ ID NO:1-28,72-111,和349-352,388-391(14H7/TIM3.24 HC IgG1.1f和IgG1.3f),396-399(23B3 HC IgG1.1f和IgG1.3f),402-405(TIM3.25 HC IgG1f和IgG1.3f),451,452,461,462(TIM3.20HC IgG1f和IgG1.3f),454,455,463,464(TIM3.21 HC IgG1f和IgG1.3f),457,458,465,466(TIM3.22HC IgG1f和IgG1.3f),和459,460,467,468(TIM3.23 HC IgG1f和IgG1.3f)的氨基酸序列;或相对于选自SEQ ID NO:1-28,72-111,349-352,388-391(14H7/TIM3.24 HC IgG1.1f和IgG1.3f),396-399(23B3 HC IgG1.1f和IgG1.3f),402-405(TIM3.25 HC IgG1.1f和IgG1.3f),451,452,461,462(TIM3.20 HC IgG.1f和IgG1.3f),454,455,463,464(TIM3.21 HC IgG1f和IgG1.3f),457,458,465,466(TIM3.22 HC IgG1f和IgG1.3f),和459,460,467,468(TIM3.23 HC IgG1f和IgG1.3f)的氨基酸序列,包含1,2,3,4,5,1-2,1-3,1-4,1-5,1-10,1-15,1-20,1-25或1-50个氨基酸变化(即,氨基酸取代、添加或缺失),条件是,在一些实施方案中,如果序列是无效应子功能的重链的序列,则对于IgG1.1恒定区,不修饰使得重链无效应子功能的突变(例如,不对R214,A234,E235,A237,S330和S331进行修饰),并且对于IgG1.3恒定区,不修饰R214,A234和E235,其中任选地,所述重链可变区包含本文所述的抗TIM3抗体之一的CDR序列;

[0810] (b)轻链包含这样的氨基酸序列,所述氨基酸序列至少80%,85%,90%,95%,96%,97%,98%或99%同一于选自SEQ ID NO:29-33,408,409和453的氨基酸序列;或相对于选自SEQ ID NO:29-33,408,409和453的氨基酸序列,包含1,2,3,4,5,1-2,1-3,1-4,1-5,1-10,1-15,1-20,1-25或1-50个氨基酸变化(即,氨基酸取代、添加或缺失),其中任选地,所述轻链可变区包含本文所述的抗TIM3抗体之一的CDR序列;

[0811] (c)抗体特异性结合人TIM3,和

[0812] (d)抗体显示1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19或全部以下功能特性:

[0813] (1)结合至可溶的人TIM3,例如,以K_D 10nM或更小(例如,0.01nM至10nM),例如,如通过Biacore所测定的,例如,如实施例中描述的;

[0814] (2)结合至可溶的食蟹猴TIM3,例如,以K_D 100nM或更小(例如,0.01nM至100nM),例如,如通过Biacore所测定的,例如,如实施例中描述的;

[0815] (3)结合至膜结合的人TIM3,例如,以EC_{50} 1ug/mL或更小(例如,0.01ug/mL至1ug/mL),例如,如通过流式细胞术所测定的(例如,如实施例中描述的);

[0816] (4)结合至膜结合的人TIM3,例如,以K_D 1nM或更小(例如,0.01nM至10nM),例如,如通过Scatchard分析所测定的,例如,如实施例中描述的;

[0817] (5)结合至膜结合的食蟹猴TIM3,例如,以EC50 20ug/mL或更小(例如,0.01ug/mL至20ug/mL),例如,如通过流式细胞术所测定的(例如,如实施例中描述的);

[0818] (6)结合至膜结合的食蟹猴TIM3,例如,以K_D 1nM或更小(例如,0.01nM至10nM),例如,如通过Scatchard分析所测定的,例如,如实施例中描述的;

[0819] (7)(例如,通过阻断或降低TIM3的抑制作用)诱导或增强T细胞活化,如通过(i)在表达TIM3的T细胞(例如,Th1细胞或TIL)中增加的IFN-γ产生和/或(ii)表达TIM3的T细胞(例如,Th1细胞或TIL)增强的增殖所证实的,例如,如实施例中描述的;

[0820] (8)在混合的淋巴细胞反应(MLR)测定法中刺激T细胞增殖,例如,如实施例中描述的;

[0821] (9)抑制磷脂酰丝氨酸与TIM3的结合,例如,如通过PS-hTIM3“串联”阻断测定法所测定的,例如,如实施例中描述的;

[0822] (10)当结合至细胞上的TIM3时不内在化或不下调细胞表面TIM3;

[0823] (11)结合至人TIM3胞外结构域(SEQ ID NO:290)的以下区域之一:(a)CPVFECG(SEQ ID NO:296);(b)RIQIPGIMND(SEQ ID NO:298);(c)CPVFECG和RIQIPGIMND(分别是SEQ ID NO:296和298);和(d)WTSRYWLNGDFR(SEQ ID NO:297),例如,如实施例中描述的;

[0824] (12)相对于与野生型人TIM3的结合,具有减少的与其中一个或多个氨基酸L48,C58,P59,V60,F61,E62,C63,G64,W78,S80,R81,W83,L84,G86,D87,R89,D104,R111,Q113,G116,M118和D120(如SEQ ID NO:286中编号(图25))被另一个氨基酸取代的人TIM3的结合,例如,如实施例中描述的;

[0825] (13)与包含任一13A3,3G4,17C3,17C8,9F6,8B9,8C4,14H7,23B3,TIM3.7,TIM3.8,TIM3.10,TIM3.11,TIM3.12,TIM3.13,TIM3.14,TIM3.15,TIM3.16,TIM3.17,TIM3.18和TIM3.25的VH和VL结构域的抗体在一个方向或两个方向上竞争对人TIM3的结合,例如,如实施例中描述的;

[0826] (14)结合至人TIM3区域^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62}(SEQ ID NO:367)和^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127}(SEQ ID NO:368),如通过HDX-MS所测定的,例如,如实施例中描述的;

[0827] (15)具有重链可变区和/或轻链可变区与人TIM3的至少5,10,15,20个或全部以下氨基酸相互作用:P50,V51,C52,P59,V60,F61,E62,C63,G64,N65,V66,V67,L68,R69,D71,E72,D74,R111,Q113,G116,I117,M118,D120,和任选地T70和/或I112,如通过X射线晶体学所测定的(例如,在实施例中描述的;根据SEQ ID NO:286编号(图25));

[0828] (16)(a)相对于结合至野生型人TIM3而言,具有减少的结合至其中1,2,3,4,5,6,7,8或9个氨基酸C58,P59,F61,E62,C63,R111,D120,和任选地D104和Q113(根据SEQ ID NO:286编号(图25))被另一氨基酸取代的人TIM3;(b)结合至^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62}(SEQ ID NO:367),^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127}(SEQ ID NO:368)和^{119}NDEKFNLKL^{127}(SEQ ID NO:373),如通过HDX-MS所测定的,如实施例中描述的;和/或(c)竞争或交叉阻断13A3或TIM3.18.IgG1.3结合至人TIM3,例如,如实施例中描述的;

[0829] (17)以K_D 5x10^{-8}M,2x10^{-8}M,10^{-8}M或5x10^{-9}M或更小结合hTIM3-IgV,如通过实施例22所述的方法测定的;

[0830] (18)以K_D 10^{-7}M,2x10^{-8}M或10^{-8}M或更小结合hTIM3-IgV,如通过实施例22所述的方法测定的;

[0831] (19)以K_D 5x10^{-7}M,2x10^{-8}M或10^{-8}M或更小结合食蟹猴TIM3-ECD,如通过实施例22所述的方法测定的;和/或

[0832] (20)以K_D 8x10^{-8}M,5x10^{-8}M或10^{-8}M或更小结合hTIM3-ECD,如通过实施例22所述的

方法测定的。

[0833] 也提供了这样的抗TIM3抗体,其包含的CDR1,VH CDR2,VH CDR3,VL CDR1,VL CDR2,和/或VL CDR3不同于13A3,3G4,17C3,17C8,9F6,8B9,8C4,14H7,23B3或任一TIM3.2至TIM3.18,TIM3.20,TIM3.21,TIM3.22,TIM3.23,TIM3.24和TIM3.25的相应CDR,所述不同是在1,2,3,4,5,1-2,1-3,1-4或1-5个氨基酸的改变上(即,氨基酸取代、添加或缺失)。在一些实施方案中,相对于13A3,3G4,17C3,17C8,9F6,8B9,8C4,14H7,23B3或任一TIM3.2至TIM3.18,TIM3.20,TIM3.21,TIM3.22,TIM3.23,TIM3.24和TIM3.25的相应序列,抗TIM3抗体包含在1,2,3,4,5或6个CDR的每一CDR中的1-5个氨基酸的改变。在一些实施方案中,相对于13A3,3G4,17C3,17C8,9F6,8B9,8C4,14H7,23B3或任一TIM3.2至TIM3.18,TIM3.20,TIM3.21,TIM3.22,TIM3.23,TIM3.24和TIM3.25中的CDR,抗TIM3抗体包含在所有CDR中总共1-5个氨基酸的改变。

[0834] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体包含由那些13A3组成的VH和VL CDR,其中在一个或多个CDR中的一个或多个氨基酸是本文公开的其他抗TIM3抗体之一。

[0835] 例如,在一些实施方案中,抗TIM3抗体包含相对于SRSYYWG(SEQ ID NO:41)含有一个或多个氨基酸修饰的VH CDR1,且可包含例如以下简并序列:$X_1X_2X_3X_4YX_5X_6$(SEQ ID NO:282),其中X1是任一氨基酸,例如,S或没有;X2是任一氨基酸,例如,R或没有;X3是任一氨基酸,例如,S,R或D;X4是任一氨基酸,例如,Y或H;X5是任一氨基酸,例如,W或M;和X6是任一氨基酸,例如,G,N,S或H。

[0836] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体包含相对于SIYYSGFTYYNPSLKS(SEQ ID NO:46)含有一个或多个氨基酸修饰的VH CDR2,且可包含例如以下简并序列:$X_1IX_2X_3X_4GX_5X_6X_7X_8YX_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$(SEQ ID NO:283),其中X1是任一氨基酸,例如,S,Y,I或F;X2是任一氨基酸,例如,Y,H,N或S;X3是任一氨基酸,例如,Y,P,G,T,S或N;X4是任一氨基酸,例如,S,T,R或G;X5是任一氨基酸,例如,F,S或D;X6是任一氨基酸,例如,S,T或I;X7是任一氨基酸,例如,I或没有;X8是任一氨基酸,例如,Y,N或I;X9是任一氨基酸,例如,N,Q,S或A;X10是任一氨基酸,例如,P,S,Q或D;X11是任一氨基酸,例如,S或K;X12是任一氨基酸,例如,L,F或V;X13是任一氨基酸,例如,K或Q;和X14是任一氨基酸,例如,S或G.

[0837] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体包含相对于GGPYGDYAHWFDP(SEQ ID NO:53)含有一个或多个氨基酸修饰的VH CDR3,且可包含例如以下简并序列:

[0838] $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}X_{18}X_{19}X_{20}$(SEQ ID NO:284),其中X1是任一氨基酸,例如,D,E,G或没有;X2是任一氨基酸,例如,F,G,R或没有;X3是任一氨基酸,例如,Y,M,I或没有;X4是任一氨基酸,例如,G,S,V或没有;X5是任一氨基酸,例如,G,T,R,S或没有;X6是任一氨基酸,例如,G,S或没有;X7是任一氨基酸,例如,M,N,W或没有;X8是任一氨基酸,例如,Y,S,E,N或没有;X9是任一氨基酸,例如,Y或没有;X10是任一氨基酸,例如,F,P或Y;X11是任一氨基酸,例如,Y或F;X12是任一氨基酸,例如,G或没有;X13是任一氨基酸,例如,D或没有;X14是任一氨基酸,例如,Y或没有;X15是任一氨基酸,例如,A或没有;X16是任一氨基酸,例如,H或没有;X17是任一氨基酸,例如,W或没有;X18是任一氨基酸,例如,F,M或没有;X19是任一氨基酸,例如,D或E;和X20是任一氨基酸,例如,P,I,V,Y或L.

[0839] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体包含含有SEQ ID NO:64或SEQ ID NO:65所示氨基酸序列的VL CDR1。

[0840] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体包含含有SEQ ID NO:66或SEQ ID NO:67所示氨基酸序列的VL CDR2。

[0841] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体包含相对于QQYGSSPIT(SEQ ID NO:68)含有一个或多个氨基酸修饰的VL CDR3,且可包含例如以下简并序列:$QQX_1X_2SX_3X_4X_5X_6$(SEQ ID NO:285),其中X1是任一氨基酸,例如,F或Y;X2是任一氨基酸,例如,N或G;X3是任一氨基酸,例如,Y或S;X4是任一氨基酸,例如,P或没有;X5是任一氨基酸,例如,I,R,L或没有;X6是任一氨基酸,例如,T或没有.

[0842] 具有与13A3,8B9,8C4,17C3,9F6,3G4,8C4,14H7,23B3或任一TIM3.2至TIM3.18,TIM3.20,TIM3.21,TIM3.22,TIM3.23,TIM3.24和TIM3.25,例如,分别为SEQ ID NO:34-40,112-121,364和410-412,以及SEQ ID NO:60-63,417和418的VH区和VL区,或分别为SEQ ID NO:1-28,72-111,349-352,388-391,396-399或402-405,和SEQ ID NO:29-33,408或409的重链和轻链,或CDR具有同源性的序列的抗体可以通过诱变(例如,定点诱变或PCR介导的诱变)编码SEQ ID NO:167-173和/或SEQ ID NO:193-196或SEQ ID NO:134-161,430-437和/或SEQ ID NO:162-166和442-444的核酸分子,然后通过使用本文所述的功能测定法测试所编码的改变的抗体保有的功能(即,上述(1)至(16)所示的功能)而获得。

[0843] V.具有保守修饰的抗体

[0844] 抗TIM3抗体可包含含有CDR1、CDR2和CDR3序列的重链可变区和含有CDR1、CDR2和CDR3序列的轻链可变区,其中一个或多个这些CDR序列包含基于本文所述的抗TIM3抗体(例如,13A3,3G4,17C3,17C8,9F6,8B9,8C4,14H7,23B3或任一TIM3.2至TIM3.18,TIM3.20,TIM3.21,TIM3.22,TIM3.23,TIM3.24和TIM3.25)的特定氨基酸序列或其保守修饰,且其中所述抗体保留本文所述的抗TIM3抗体的功能特性。因此,分离的抗TIM3抗体或其抗原结合部分可以包含含有CDR1、CDR2和CDR3序列的重链可变区和含有CDR1、CDR2和CDR3序列的轻链可变区,其中:

[0845] (a)重链可变区CDR3序列包含选自氨基酸序列SEQ ID NO:53-59,126-129,414,416和471和其保守修饰的氨基酸序列,所述保守修饰是例如,1,2,3,4,5,1-2,1-3,1-4或1-5个保守的氨基酸取代,其中任选地所述重链可变区包含本文所述的抗TIM3抗体之一的CDR序列;

[0846] (b)轻链可变区CDR3序列包含选自氨基酸序列SEQ ID NO:68-71,419和474和其保守修饰的氨基酸序列,所述保守修饰是例如,1,2,3,4,5,1-2,1-3,1-4或1-5个保守的氨基酸取代,其中任选地所述轻链可变区包含本文所述的抗TIM3抗体之一的CDR序列;

[0847] (c)所述抗体特异性结合人TIM3,和

[0848] (d)所述抗体显示1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19个或全部以下特征:

[0849] (1)结合至可溶的人TIM3,例如,以K_D 10nM或更小(例如,0.01nM至10nM),例如,如通过Biacore所测定的,例如,如实施例中描述的;

[0850] (2)结合至可溶的食蟹猴TIM3,例如,以K_D 100nM或更小(例如,0.01nM至100nM),例如,如通过Biacore所测定的,例如,如实施例中描述的;

[0851] (3)结合至膜结合的人TIM3,例如,以EC_{50} 1ug/mL或更小(例如,0.01ug/mL至1ug/mL),例如,如通过流式细胞术所测定的(例如,如实施例中描述的);

[0852] (4)结合至膜结合的人TIM3,例如,以K_D 1nM或更小(例如,0.01nM至10nM),例如,如通过Scatchard分析所测定的,例如,如实施例中描述的;

[0853] (5)结合至膜结合的食蟹猴TIM3,例如,以EC_{50} 20ug/mL或更小(例如,0.01ug/mL至20ug/mL),例如,如通过流式细胞术所测定的(例如,如实施例中描述的);

[0854] (6)结合至膜结合的食蟹猴TIM3,例如,以K_D 1nM或更小(例如,0.01nM至10nM),例如,如通过Scatchard分析所测定的,例如,如实施例中描述的;

[0855] (7)(例如,通过阻断或降低TIM3的抑制作用)诱导或增强T细胞活化,如通过(i)在表达TIM3的T细胞(例如,Th1细胞或TIL)中增加的IFN-γ产生和/或(ii)表达TIM3的T细胞(例如,Th1细胞或TIL)增强的增殖所证实的,例如,如实施例中描述的;

[0856] (8)在混合的淋巴细胞反应(MLR)测定法中刺激T细胞增殖,例如,如实施例中描述的;

[0857] (9)抑制磷脂酰丝氨酸与TIM3的结合,例如,如通过PS-hTIM3“串联”阻断测定法所测定的,例如,如实施例中描述的;

[0858] (10)当结合至细胞上的TIM3时不内在化或不下调细胞表面TIM3;

[0859] (11)结合至人TIM3胞外结构域(SEQ ID NO:290)的以下区域之一:(a)CPVFECG(SEQ ID NO:296);(b)RIQIPGIMND(SEQ ID NO:298);(c)CPVFECG和RIQIPGIMND(分别是SEQ ID NO:296和298);和(d)WTSRYWLNGDFR(SEQ ID NO:297),例如,如实施例中描述的;

[0860] (12)相对于与野生型人TIM3的结合,具有减少的与其中一个或多个氨基酸L48,C58,P59,V60,F61,E62,C63,G64,W78,S80,R81,W83,L84,G86,D87,R89,D104,R111,Q113,G116,M118和D120(如SEQ ID NO:286中编号(图25))被另一个氨基酸取代的人TIM3的结合,例如,如实施例中描述的;

[0861] (13)与包含任一13A3,3G4,17C3,17C8,9F6,8B9,8C4,14H7,23B3或TIM3.7,TIM3.8,TIM3.10,TIM3.11,TIM3.12,TIM3.13,TIM3.14,TIM3.15,TIM3.16,TIM3.17,TIM3.18,TIM3.20,TIM3.21,TIM3.22,TIM3.23和TIM3.25的VH和VL结构域的抗体在一个方向或两个方向上竞争对人TIM3的结合,例如,如实施例中描述的;

[0862] (14)结合至人TIM3区域^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62}(SEQ ID NO:367)和^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127}(SEQ ID NO:368),如通过HDX-MS所测定的,例如,如实施例中描述的;

[0863] (15)具有重链可变区和/或轻链可变区与人TIM3的至少5,10,15,20个或全部以下氨基酸相互作用:P50,V51,C52,P59,V60,F61,E62,C63,G64,N65,V66,V67,L68,R69,D71,E72,D74,R111,Q113,G116,I117,M118,D120,和任选地T70和/或I112,如通过X射线晶体学所测定的(例如,在实施例中描述的;根据SEQ ID NO:286编号(图25));

[0864] (16)(a)相对于结合至野生型人TIM3而言,具有减少的结合至其中1,2,3,4,5,6,7,8或9个氨基酸C58,P59,F61,E62,C63,R111,D120,和任选地D104和Q113(根据SEQ ID NO:286编号(图25))被另一氨基酸取代的人TIM3;(b)结合至^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62}(SEQ ID NO:367),^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127}(SEQ ID NO:368)和^{119}NDEKFNLKL^{127}(SEQ ID NO:373),如通过HDX-MS所测定的,如实施例中描述的;和/或(c)竞争或交叉阻断13A3或TIM3.18.IgG1.3结合至人TIM3,例如,如实施例中描述的;

[0865] (17)以K_D $5x10^{-8}$M,$2x10^{-8}$M,10^{-8}M或$5x10^{-9}$M或更小结合hTIM3-IgV,如通过实施例

22所述的方法测定的;

[0866] (18)以K_D 10^{-7}M,2x10^{-8}M或10^{-8}M或更小结合hTIM3-IgV,如通过实施例22所述的方法测定的;

[0867] (19)以K_D 5x10^{-7}M,2x10^{-8}M或10^{-8}M或更小结合食蟹猴TIM3-ECD,如通过实施例22所述的方法测定的;和/或

[0868] (20)以K_D 8x10^{-8}M,5x10^{-8}M或10^{-8}M或更小结合hTIM3-ECD,如通过实施例22所述的方法测定的。

[0869] 在一些实施方案中,重链可变区CDR2序列包含选自氨基酸序列SEQ ID NO:46-52,122-125,413,415和470和其保守修饰的氨基酸序列,所述保守修饰例如,1,2,3,4,5,1-2,1-3,1-4或1-5个保守的氨基酸取代;且轻链可变区CDR2序列包含选自氨基酸序列SEQ ID NO:66-67和473和其保守修饰的氨基酸序列,所述保守修饰例如,1,2,3,4,5,1-2,1-3,1-4或1-5个保守的氨基酸取代。

[0870] 在一些实施方案中,重链可变区CDR1序列包含选自氨基酸序列SEQ ID NO:41-45和469和其保守修饰的氨基酸序列,所述保守修饰例如,1,2,3,4,5,1-2,1-3,1-4或1-5个保守的氨基酸取代;和轻链可变区CDR1序列包含选自氨基酸序列SEQ ID NO:64-65和472和其保守修饰的氨基酸序列,所述保守修饰例如,1,2,3,4,5,1-2,1-3,1-4或1-5个保守的氨基酸取代。

[0871] 在一些实施方案中,所述抗体表现出一个或更多个,两个或更多个,三个或更多个,四个或更多个,五个或更多个,六个或更多个,七个或更多个,八个或更多个,九个或更多个,或全部上述(1)至(20)所列的功能特性。此类抗体可以是例如人抗体、人源化抗体或嵌合抗体.

[0872] 不在CDR或者除了在CDR之外还可以在抗体的部分中进行保守氨基酸取代。例如,可以在构架区或Fc区中进行保守的氨基酸修饰。可变区或重链或轻链可包含1、2、3、4、5、1-2、1-3、1-4、1-5、1-10、1-15、1-20、1-25或1-50个相对于本文提供的抗TIM3抗体序列的保守氨基酸取代。在一些实施方案中,抗TIM3抗体包含保守和非保守氨基酸修饰的组合。

[0873] VI.结合相同表位或竞争结合的抗体

[0874] 还提供了与一种或多种本文所述的特定抗TIM3抗体(例如,抗体13A3,3G4,17C3,17C8,9F6,8B9,8C4,14H7,23B3和/或TIM3.2-TIM3.18,TIM3.20,TIM3.21,TIM3.22,TIM3.23,TIM3.24和TIM3.25)竞争结合人TIM3的抗体。可以在标准TIM3结合测定法基于此类竞争抗体竞争性抑制一种或多种单克隆抗体13A3,3G4,17C3,17C8,9F6,8B9,8C4,14H7,23B3和/或TIM3.2-TIM3.18,TIM3.20,TIM3.21,TIM3.22,TIM3.23,IM3.24和TIM3.25与人TIM3结合的能力来鉴定此类竞争抗体。标准TIM3结合测定中的0.18,TIM3.20,TIM3.21,TIM3.22,TIM3.23,IM3.24和TIM3.25。例如,可以使用标准ELISA测定法或竞争ELISA测定法,其中将重组人TIM3蛋白固定在板上,添加多种浓度的未标记的第一抗体,洗涤板,添加标记的第二抗体,测量标记物的量。如果未标记的(第一)抗体(也称为“封闭抗体”)浓度的增加抑制了标记的(第二)抗体的结合,则可以说第一抗体抑制第二抗体与板上的靶标结合,或可以说与第二抗体竞争对靶标的结合。额外地或备选地,Biacore分析可用于评估抗体竞争的能力。受试抗体抑制本文所述的抗TIM3抗体与TIM3结合的能力证明了受试抗体可以与所述抗体竞争对人TIM3的结合。

[0875] 因此,本文提供了这样的抗TIM3抗体,所述抗TIM3抗体至少50%,55%,60%,65%,70%,75%,80%,85%,90%,91%,92%,93%,94%,95%,96%,97%,98%,99%或100%抑制本文所述的抗TIM3抗体对细胞(例如,活化的T细胞)上的TIM3的结合,和/或至少50%,55%,60%,65%,70%,75%,80%,85%,90%,91%,92%,93%,94%,95%,96%,97%,98%,99%或100%抑制它们对细胞(例如,活化的T细胞)上人TIM3的结合,例如,如通过ELISA或FACS(例如,使用以下段落中描述的测定方法)所测定的。

[0876] 可例如如实施例中所述或如下进行以确定例如第一抗体是否阻断第二抗体的结合(即“与之竞争”)的示例性竞争实验:如下制备活化的人T细胞:使用Ficoll梯度从人全血中分离外周血单个核细胞(PBMC),并用10μg/mL植物血凝素(PHA-L)(USBiol#P3370-30)和200IU/mL重组IL-2(Peprotech#200-02)激活3天。将活化的T细胞重悬于FACS缓冲液(含5%胎牛血清的PBS)中,并以每样品孔10^5个细胞的密度接种在96孔板中。将板置于冰上,然后添加浓度范围为0至50μg/mL的未缀合的第一抗体(从最高浓度50μg/mL开始进行三倍滴定)。无关的IgG可用作第一抗体的同种型对照,并以相同的浓度添加无关的IgG(从最高浓度50μg/mL开始进行三倍滴定)。可以包括用50μg/mL未标记的第二抗体预孵育的样品作为完全阻断(100%抑制)的阳性对照,且可以使用在第一孵育中没有抗体的样品作为阴性对照(无竞争;0%抑制)。温育30分钟后,无需洗涤就以每孔2μg/mL的浓度添加标记的例如生物素化的第二抗体。将样品在冰上再孵育30分钟。通过用FACS缓冲液洗涤细胞来去除未结合的抗体。用检测标记物的试剂检测结合细胞的标记的第二抗体,所述试剂例如用于检测生物素的PE缀合的链亲和素(Invitrogen,目录号S21388)。在FACS Calibur Flow Cytometer(BD,San Jose)上获得样品,并使用FLOWJO®软件(Tree Star,Inc.,Ashland,OR)分析。结果可以表示为%抑制(即,从100%中减去每种浓度下的标记物量除以没有阻断抗体获得的标记物量)。通常,然后相反地进行相同的实验,即,第一抗体是所述第二抗体,第二抗体是所述第一抗体。

[0877] 在一些实施方案中,抗体至少部分地(例如,至少10%,20%,30%,40%,50%,60%,70%,80%或90%)或完全地(100%)阻断另一种抗体与靶标(例如人TIM3或其部分)的结合,并且不管当一种或另一种抗体是第一抗体时是否发生抑制。当抗体以两种方式(即,在首先添加第一抗体的竞争实验中和在首先添加第二抗体的竞争实验中)相互竞争时,则第一抗体和第二抗体彼此“交互阻断”与靶标的结合。

[0878] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体结合与本文所述的抗TIM3抗体(例如,13A3,3G4,17C3,17C8,9F6,8B9,8C4,14H7,23B3和/或TIM3.2-TIM3.18,TIM3.20,TIM3.21,TIM3.22,TIM3.23,TIM3.24和TIM3.25)相同的表位,例如,如通过给定的表位作图技术所测定的。用于确定抗体与本文所述的抗TIM3抗体结合“TIM3上的相同表位”的技术包括例如表位作图方法,例如对抗原:抗体复合物的晶体进行X射线分析,这提供了表位的原子分辨(atomic resolution)。其他方法监测抗体与抗原片段或者抗原的突变变异的结合,通常认为当由于抗原序列内氨基酸残基的修饰而导致的结合丧失是表位成分的指示(参见图25)。另外,也可以使用用于表位作图的计算机组合方法。方法还可以取决于目的抗体从组合的噬菌体展示肽库中亲和分离(处于天然的三维形式或变性形式的)特定短肽的能力。然后将肽视为对应于用于筛选肽文库的抗体的表位定义的引导。对于表位作图,还开发了计算机算法,其已显示出对构象不连续表位进行作图。

[0879] 可以通过使用本领域已知的方法来鉴定与本文所述的抗TIM3抗体竞争结合或结合至相同表位的抗体。例如,可用本文所述的人TIM3免疫小鼠,产生杂交瘤,并筛选所得单克隆抗体与本文所述的抗体竞争结合人TIM3的能力。也可以用较小的包含与抗体结合的表位的TIM3片段免疫小鼠。可以通过例如筛选与跨TIM3的一系列重叠肽的结合来定位该表位或包含该表位的区域。备选地,可以使用Jespers等人,Biotechnology 12:899,1994的方法来指导选择具有相同表位并因此具有与本文所述的抗TIM3抗体相似的性质的抗体。使用噬菌体展示,首先将抗TIM3抗体的重链与(人)轻链库(repertoire)配对以选择TIM3结合抗体,然后将新的轻链与(人)重链库配对选择具有与本文所述的抗TIM3抗体相同的表位或表位区域的(人)TIM3结合抗体。备选地,可以通过诱变编码抗体的重链和轻链的cDNA获得本文所述抗体的变体。

[0880] 如Cunningham和Wells(1989)Science 244:1081-1085所述的丙氨酸扫描诱变或TIM3中氨基酸残基的点诱变的某个其他形式也可用于获得TIM3抗体结合特征。

[0881] 还可以通过评估特定抗体与包含TIM3的片段例如非变性或变性片段的肽的结合来确定该抗体的结合特性。包含TIM3(例如人TIM3)序列的一系列重叠肽可以合成和筛选结合,例如在直接ELISA、竞争性ELISA中(其中评估该肽防止抗体结合至已结合至微量滴定板的孔上的TIM3的能力)或在芯片上筛选结合。

[0882] 也可以通过基于MS的蛋白质足迹获得抗TIM3抗体的结合特征,所述基于MS的蛋白质足迹例如氢/氘交换质谱法(HDX-MS)和蛋白质的快速光化学氧化(FPOP)。可以例如如WO2015/18735和Wei等人(2014)Drug Discovery Today 19:95所述进行HDX-MS,其方法通过引用特别地并入本文作为参考。可以按照例如Hambley和Gross(2005)J.American Soc.Mass Spectrometry 16:2057所述进行FPOP,其方法通过引用特别地并入本文作为参考。

[0883] 也可以通过结构方法获得抗TIM3抗体的结合特征,例如X射线晶体结构测定(例如WO2005/044853)、分子建模和核磁共振(NMR)光谱法,包括TIM3游离时以及与目的抗体结合在复合物中时,TIM3中不稳定的酰胺氢的H-D交换率的NMR测定(Zinn-Justin等人(1992)Biochemistry 31,11335-11347;Zinn-Justin等人(1993)Biochemistry 32,6884-6891)。

[0884] 关于X射线晶体学,可以使用本领域中任何已知的方法来完成结晶(例如,Giege等人(1994)Acta Crystallogr.D50:339-350;McPherson(1990)Eur.J.Biochem.189:1-23),包括微分批(microbatch)(例如,Chayen(1997)Structure 5:1269-1274)、悬滴式蒸汽扩散(例如,McPherson(1976)J.Biol.Chem.251:6300-6303)、种晶和透析。期望使用浓度为至少约1mg/mL或约10mg/mL至约20mg/mL的蛋白质制备物。在含有浓度为约10%至约30%(w/v)的聚乙二醇1000-20000(PEG;平均分子量范围从约1000到约20000Da)、约5000到约7000Da或约6000Da的沉淀溶液(precipitant solution)中可以最好地实现结晶。还希望包括蛋白质稳定剂,例如浓度为约0.5%至约20%的甘油。也可以期望在沉淀溶液中的合适的盐,例如氯化钠、氯化锂或柠檬酸钠,其浓度范围为约1mM至约1000mM。将沉淀缓冲至约3.0至约5.0的pH。在沉淀溶液中有用的特定缓冲剂可以变化并且在本领域中是众所周知的(Scopes,Protein Purification:Principles and Practice,第三版,(1994)Springer-Verlag,纽约)。有用的缓冲液的例子包括但不限于HEPES、Tris、MES和乙酸盐。可以在宽的温度范围内生长晶体,包括2℃,4℃,8℃和26℃。

[0885] 可以使用众所周知的X射线衍射技术研究抗体:抗原晶体,并且可以使用诸如X-PLOR(耶鲁大学,1992,由Molecular Simulations,Inc.发行的)计算机软件精细化;参见例如Blundell&Johnson(1985)Meth.Enzymol.114&115,H.W.Wyckoff等人编著,Academic Press;美国专利申请公开号2004/0014194),和BUSTER(Bricogne(1993)Acta Cryst.D49:37-60;Bricogne(1997)Meth.Enzymol.276A:361-423,Carter&Sweet编著;Roversi等人(2000)Acta Cryst.D56:1313-1323),它们的公开内容通过全部引用并入本文作为参考。

[0886] 抗TIM3抗体可以结合与任何具有本文所述氨基酸序列的抗TIM3抗体相同的表位,如通过表位作图技术例如本文所述的技术确定的。

[0887] 本文包括这样的与人TIM3和任选地与食蟹猴TIM3结合的抗体,所述抗体是具有与本文所述的抗TIM3抗体相似的结合特征、并通过实施例中使用的方法之一确定的抗体。

[0888] 在一些实施方案中,本文所述的抗TIM3抗体结合人TIM3的细胞外部分(例如在细胞外区域的Ig样结构域或IgV结构域中),即,SEQ ID NO:286的氨基酸22至130(图25)中的表位,例如构象表位。在一些实施方案中,抗TIM3抗体结合位于人TIM3细胞外结构域(SEQ ID NO:286)的氨基酸22至120中或成熟人TIM3(SEQ ID NO:290)的1-99中的表位(参见实施例)。在一些实施方案中,抗TIM3抗体结合至或结合由具有SEQ ID NO:286的人TIM3的氨基酸58-64组成的区域中的表位,所述区域对应于成熟人TIM3的氨基酸残基37-43(CPVFECG,SEQ ID NO:296;参见图25)。在一些实施方案中,抗TIM3抗体结合至或结合由具有SEQ ID NO:286的人TIM3的氨基酸111-120组成的区域中的表位,所述区域对应于成熟人TIM3的氨基酸残基90-99(RIQIPGIMND,SEQ ID NO:298;参见图25)。在一些实施方案中,抗TIM3抗体结合至或结合由具有SEQ ID NO:286的人TIM3的氨基酸58-64(CPVFECG,SEQ ID NO:296)组成的区域中的和由具有SEQ ID NO:286的人TIM3的氨基酸111-120(RIQIPGIMND,SEQ ID NO:298;参见图25)组成的区域中的表位。在一些实施方案中,抗TIM3抗体结合至或结合由具有SEQ ID NO:286的人TIM3的氨基酸78-89(WTSRYWLNGDFR,SEQ ID NO:297;参见图25)组成的区域中的表位,其对应于成熟人TIM3的氨基酸残基57-83。

[0889] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体结合与13A3基本相同的表位。在一些实施方案中,抗TIM3抗体结合包含SEQ ID NO:286的一个或多个氨基酸残基C58,P59,F61,E62,C63,R111和D120(图25)的表位(或人TIM3的区域)。在一些实施方案中,抗TIM3抗体结合包含SEQ ID NO:286的一个或多个氨基酸残基C58,P59,F61,E62,C63,D104,R111,Q113和D120(图25)的表位(或人TIM3的区域)。在一些实施方案中,抗TIM3抗体不显著地结合或仅以显著降低的亲和力结合其中SEQ ID NO:286的一个或多个氨基酸残基C58,P59,F61,E62,C63,R111和D120(例如,以非保守氨基酸取代)变化为另一氨基酸的人TIM3蛋白。在一些实施方案中,抗TIM3抗体不显著地结合或仅以显著降低的亲和力结合其中SEQ ID NO:286的一个或多个氨基酸残基C58,P59,F61,E62,C63,D104,R111,Q113和D120(例如,以非保守氨基酸取代)变化为另一氨基酸的人TIM3蛋白。

[0890] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体结合与3G4基本相同的表位。在一些实施方案中,抗TIM3抗体结合包含SEQ ID NO:286的一个或多个氨基酸残基C58,P59,V60,F61,E62,C63,G116和M118(图25)的表位(或人TIM3的区域)。在一些实施方案中,抗TIM3抗体结合包含SEQ ID NO:286的一个或多个氨基酸残基C58,P59,V60,F61,E62,C63,D104,G116和M118(图25)的表位(或人TIM3的区域)。在一些实施方案中,抗TIM3抗体不显著地结合或仅以显著降低

的亲和力结合其中SEQ ID NO:286的一个或多个氨基酸残基C58,P59,V60,F61,E62,C63,G116和M118(例如,以非保守氨基酸取代)变化为另一氨基酸的人TIM3蛋白。在一些实施方案中,抗TIM3抗体不显著地结合或仅以显著降低的亲和力结合其中SEQ ID NO:286的一个或多个氨基酸残基C58,P59,V60,F61,E62,C63,D104,G116和M118(例如,以非保守氨基酸取代)变化为另一氨基酸的人TIM3蛋白.

[0891] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体结合与17C3基本相同的表位。在一些实施方案中,抗TIM3抗体结合包含SEQ ID NO:286的一个或多个氨基酸残基C58,P59,V60,F61,E62,C63,G64和G116(图25)的表位(或人TIM3的区域)。在一些实施方案中,抗TIM3抗体结合包含SEQ ID NO:286的一个或多个氨基酸残基C58,P59,V60,F61,E62,C63,G64,D104和G116(图25)表位(或人TIM3的区域)。在一些实施方案中,抗TIM3抗体不显著地结合或仅以显著降低的亲和力结合其中SEQ ID NO:286的一个或多个氨基酸残基C58,P59,V60,F61,E62,C63,G64和G116(例如,以非保守氨基酸取代)变化为另一氨基酸的人TIM3蛋白。在一些实施方案中,抗TIM3抗体不显著地结合或仅以显著降低的亲和力结合其中SEQ ID NO:286的一个或多个氨基酸残基C58,P59,V60,F61,E62,C63,G64,D104和G116(例如,以非保守氨基酸取代)变化为另一氨基酸的人TIM3蛋白。

[0892] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体结合与8B9基本相同的表位。在一些实施方案中,抗TIM3抗体结合包含SEQ ID NO:286的一个或多个氨基酸残基L48,W78,S80,R81,W83,G86,D87和R89(图25)的表位(或人TIM3的区域)。在一些实施方案中,抗TIM3抗体结合包含SEQ ID NO:286的一个或多个氨基酸残基L48,W78,S80,R81,W83,L84,G86,D87和R89(图25)的表位(或人TIM3的区域)。在一些实施方案中,抗TIM3抗体结合与8B9基本相同的表位。在一些实施方案中,抗TIM3抗体结合包含SEQ ID NO:286的一个或多个氨基酸残基L48,W78,S80,R81,W83,G86,D87,R89和D104(图25)的表位(或人TIM3的区域)。在一些实施方案中,抗TIM3抗体不显著地结合或仅以显著降低的亲和力结合其中SEQ ID NO:286的一个或多个氨基酸残基L48,W78,S80,R81,W83,G86,D87和R89(例如,以非保守氨基酸取代)变化为另一氨基酸的人TIM3蛋白。在一些实施方案中,抗TIM3抗体不显著地结合或仅以显著降低的亲和力结合其中SEQ ID NO:286的一个或多个氨基酸残基L48,W78,S80,R81,W83,L84,G86,D87和R89(例如,以非保守氨基酸取代)变化为另一氨基酸的人TIM3蛋白。在一些实施方案中,抗TIM3抗体不显著地结合或仅以显著降低的亲和力结合其中SEQ ID NO:286的一个或多个氨基酸残基L48,W78,S80,R81,W83,G86,D87,R89和D104(图25)(例如,以非保守氨基酸取代)变化为另一氨基酸的人TIM3蛋白.

[0893] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体与本文所述的包含CDR或可变区的抗TIM3抗体竞争对人TIM3的结合(或抑制结合),其中本文所述的包含CDR或可变区的抗TIM3抗体是例如抗体13A3,3G4,17C3,17C8,9F6,8B9,8C4,14H7,23B3,和任一TIM3.2至TIM3.18,TIM3.20,TIM3.21,TIM3.22,TIM3.23,TIM3.24和TIM3.25。在一些实施方案中,抗TIM3抗体至少50%,60%,70%,80%,90%或100%抑制抗体13A3,3G4,17C3,17C8,9F6,8B9,8C4,14H7,23B3或任一TIM3.2至TIM3.18,TIM3.20,TIM3.21,TIM3.22,TIM3.23,TIM3.24和TIM3.25结合人TIM3。在一些实施方案中,13A3,3G4,17C3,17C8,9F6,8B9,8C4,14H7,23B3或任一TIM3.2至TIM3.18,TIM3.20,TIM3.21,TIM3.22,TIM3.23,TIM3.24和TIM3.25至少50%,60%,70%,80%,90%或100%抑制抗TIM3抗体结合人TIM3。在一些实施方案中,抗TIM3抗体至少50%,

60％,70％,80％,90％或100％抑制13A3,3G4,17C3,17C8,9F6,8B9,8C4,14H7,23B3或任一TIM3.2至TIM3.18,TIM3.20,TIM3.21,TIM3.22,TIM3.23,TIM3.24和TIM3.25结合人TIM3,且13A3,3G4,17C3,17C8,9F6,8B9,8C4,14H7,23B3或任一TIM3.2至TIM3.18,TIM3.20,TIM3.21,TIM3.22,TIM3.23,TIM3.24和TIM3.25至少50％,60％,70％,80％,90％或100％抑制所述抗TIM3抗体结合人TIM3(例如,在两个方向上竞争).

[0894] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体与包含抗TIM3抗体13A3,3G4,17C3,17C8,9F6,14H7和23B3(和其变体)的CDR或可变区的抗TIM3抗体竞争对人TIM3的结合。在一些实施方案中,抗TIM3抗体不与包含抗TIM3抗体8B9和8C4(和其变体)的CDR或可变区的抗TIM3抗体竞争对人TIM3的结合。

[0895] VII.工程化的和修饰的抗体

[0896] 还提供了工程化的和修饰的抗体,其可以使用具有本文公开的一个或多个VH和/或VL序列的抗体作为起始材料来工程化修饰的抗体,该修饰的抗体可以与起始抗体具有改变的特性。可以通过修饰一个或两个可变区(即VH和/或VL)中的,例如一个或多个CDR区中的和/或一个或多个构架区中的一个或多个残基来工程化抗体。额外地或备选地,可以通过修饰恒定区中的残基来工程化抗体,例如以改变抗体的效应子功能。

[0897] 可以实施的一种类型的可变区工程化改造是CDR嫁接。抗体主要通过位于六个重链互补决定区和轻链互补决定区(CDR)中的氨基酸残基与靶抗原相互作用。因此,各个抗体之间CDR中的氨基酸序列比CDR外部的序列差异更大。由于CDR序列负责大多数抗体-抗原相互作用,因此通过构建表达载体来表达模仿特定天然存在抗体特性的重组抗体是可能的,其中所述表达载体包括来自特定天然存在抗体的CDR序列,而该CDR序列被嫁接到来自具有不同特性的不同抗体的构架区序列(参见例如,Riechmann,L.等人(1998)Nature 332:323-327;Jones,P.等人(1986)Nature 321:522-525;Queen,C.等人(1989)Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.86:10029-10033;Winter的美国专利号5,225,539,和Queen等人的美国专利号5,530,101;5,585,089;5,693,762和6,180,370)。

[0898] 因此,本文所述的一些实施方案涉及分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含含有分别选自SEQ ID NO:41-45和469;SEQ ID NO:46-52,122-125,413,415和470;和SEQ ID NO:53-59,126-129,414,416和471的氨基酸序列的CDR1、CDR2和CDR3序列,所述轻链可变区包含含有分别选自SEQ ID NO:64-65和472;SEQ ID NO:66-67和473;和SEQ ID NO:68-71,419和474的氨基酸序列的CDR1、CDR2和CDR3序列。因此,此类抗体包含单克隆抗体13A3,3G4,17C3,17C8,9F6,8B9,8C4,14H7,23B3或任一TIM3.2至TIM3.18,TIM3.20,TIM3.21,TIM3.22,TIM3.23,TIM3.24或TIM3.25的VH CDR序列和VL CDR序列,但可以包含不同于这些抗体的构架区序列。

[0899] 可以从公共DNA数据库或包括种系抗体基因序列的公开参考文献中获得此类框架序列。例如,人重链可变区和轻链可变区基因的种系DNA序列可以在"VBase"人种系序列数据库中找到(可获自互联网www.mrc-cpe.cam.ac.uk/vbase),也可以在Kabat,E.A.等人(1991)Sequences of Proteins of Immunological Interest,第五版,U.S.Department of Health and Human Services,NIH出版号91-3242;Tomlinson,I.M.等人(1992)"The Repertoire of Human Germline V_H Sequences Reveals about Fifty Groups of V_H Segments with Different Hypervariable Loops"/.Mol.Biol.227:776-798;和Cox,

J.P.L.等人(1994)"A Directory of Human Germ-line V_H Segments Reveals a Strong Bias in their Usage"Eur.J.Immunol.24:827-836中找到,它们每一个的内容通过引用明确地并入本文作为参考。

[0900] 在一些实施方案中,用于本文所述的抗TIM3抗体的构架区序列是与本文所述的抗TIM3抗体使用的构架区序列在结构上相似的那些序列。可以将VH CDR1、2和3序列以及VL CDR1、2和3序列嫁接到构架区域上,该构架区域具有与构架区序列所源自的种系免疫球蛋白基因中发现的序列相同的序列,或者可以将CDR序列嫁接到与该种系序列相比包含一个或多个突变的构架区上。例如,已经发现,在某些情况下,使构架区域内的残基突变以维持或增强抗体的抗原结合能力是有益的(参见例如,Queen等人的美国专利号5,530,101;5,585,089;5,693,762;和6,180,370)。

[0901] 本文所述的工程化抗TIM3抗体包括其中已对VH和/或VL内的构架区残基进行了修饰的抗体,例如以改善抗体的特性,例如9F6中氨基酸107的突变。通常,进行此类构架区修饰以降低抗体的免疫原性。例如,一种方法是将一个或多个构架区残基"回复突变"为相应的种系序列。更具体地,经历了体细胞突变的抗体可以包含与该抗体所来源的种系序列不同的构架区残基。可以通过将抗体构架区序列与该抗体所来源的种系序列进行比较来鉴定此类残基。为了使构架区序列回复到其种系构型,可以通过例如定点诱变或PCR介导的诱变将体细胞突变"回复突变"到种系序列。本发明也意图包含此类"回复突变的"抗体。构架区修饰的另一种类型涉及使构架区内的一个或多个残基或甚至一个或多个CDR区域内的一个或多个残基突变,以去除T细胞表位,从而降低抗体的潜在免疫原性。该方法也称为"脱免疫",并在Carr等人的美国专利公开号20030153043中更详细地描述。

[0902] 可变区修饰的另一种类型是使VH和/或VL CDR1、CDR2和/或CDR3区域内的氨基酸残基突变,从而改善目的抗体的一个或多个结合特性(例如亲和力)。可以进行定点诱变或PCR介导的诱变以引入突变,并且可以在如本文所述的和在实施例中提供的体外或体内测定法中评估对抗体结合或其他目的功能的影响。在一些实施方案中,引入保守性修饰(如上所述)。所述突变可以是氨基酸取代、添加或缺失。而且,通常在CDR区中改变不超过1、2、3、4或5个残基。

[0903] 因此,本文还提供了分离的抗TIM3单克隆抗体或其抗原结合部分,包含含有以下的重链可变区:

[0904] (a)VH CDR1区,其含有选自SEQ ID NO:41-45和469的氨基酸序列、或与SEQ ID NO:41-45和469相比较具有1个、2个、3个、4个或5个氨基酸取代、缺失或添加的氨基酸序列;

[0905] (b)VH CDR2区,其含有选自SEQ ID NO:46-52,122-125,413,415和470的氨基酸序列、或与SEQ ID NO:46-52,122-125,413,415和470相比较具有1个、2个、3个、4个或5个氨基酸取代、缺失或添加的氨基酸序列;

[0906] (c)VH CDR3区,其含有选自SEQ ID NO:53-59,126-129,414,416和471的氨基酸序列、或与SEQ ID NO:53-59,126-129,414,416和471相比较具有1个、2个、3个、4个或5个氨基酸取代、缺失或添加的氨基酸序列;

[0907] (d)VL CDR1区,其含有选自SEQ ID NO:64-65和472的氨基酸序列、或与SEQ ID NO:64-65和472相比较具有1个、2个、3个、4个或5个氨基酸取代、缺失或添加的氨基酸序列;

[0908] (e)VL CDR2区,其含有选自SEQ ID NO:66-67和473的氨基酸序列、或与SEQ ID

NO:66-67和473相比较具有1个、2个、3个、4个或5个氨基酸取代、缺失或添加的氨基酸序列;和

[0909] (f)VL CDR3区,其含有选自SEQ ID NO:68-71,419和474的氨基酸序列,或与SEQ ID NO:68-71,419和474相比较具有1个、2个、3个、4个或5个氨基酸取代、缺失或添加的氨基酸序列。

[0910] 可以氧化抗体CDR中的甲硫氨酸残基,导致潜在的化学降解并因此降低抗体的功效。因此,本发明还提供了这样的抗TIM3抗体,其在重链CDR和/或轻链CDR中具有一个或多个甲硫氨酸残基被不经历氧化降解的氨基酸残基取代。在一些实施方案中,将抗体13A3,3G4,17C3,17C8,9F6,8B9,8C4,14H7,23B3或任一TIM3.2至TIM3.18,TIM3.20,TIM3.21,TIM3.22,TIM3.23,TIM3.24和TIM3.25的CDR中的甲硫氨酸残基用不发生氧化降解的氨基酸残基替换。

[0911] 类似地,可以从抗TIM3抗体,特别是在CDR中,去除脱酰胺位点。

[0912] 本文所述的抗TIM3可变区可以与Fc,例如,IgG1,IgG2,IgG3或IgG4 Fc连接(例如,共价连接或融合),其可以是任何同种异型或异同种异型(isoallotype),例如对于IgG1:G1m,G1ml(a),G1m2(x),G1m3(f),G1ml7(z);对于IgG2:G2m,G2m23(n);对于IgG3:G3m,G3m21(g1),G3m28(g5),G3ml 1(b0),G3m5(b1),G3ml3(b3),G3ml4(b4),G3ml0(b5),G3ml5(s),G3ml6(t),G3m6(c3),G3m24(c5),G3m26(u),G3m27(v);和对于K:Km,Km1,Km2,Km3(参见例如,Jefferies等人(2009)mAbs 1:1)。

[0913] 在一些实施方案中,本文所述的抗TIM3可变区连接至无效应子功能的(effectorless)或主要无效应子功能的Fc,例如IgG1。

[0914] 一般而言,本文所述的可变区可与包含一个或多个修饰的Fc连接,所述修饰通常改变抗体的一个或多个功能特性,例如血清半衰期、补体固定、Fc受体结合和/或抗原依赖性细胞毒性。此外,本文所述的抗体可以被化学修饰(例如,一个或多个化学部分可以连接至抗体)或被修饰以改变其糖基化,以改变抗体的一个或多个功能特性。这些实施方案中的每一个实施方案将在下面进一步详细描述。Fc区中的残基编号是Kabat的EU索引的编号。

[0915] Fc区包含衍生自免疫球蛋白恒定区的结构域,包括恒定区的片段、类似物、变体、突变体或衍生物。合适的免疫球蛋白包括IgG1、IgG2、IgG3、IgG4和其他类,例如IgA,IgD,IgE和IgM。免疫球蛋白的恒定区定义为与免疫球蛋白C端区域同源的天然存在或合成地产生的多肽,并且可以单独地或组合地包括CH1结构域、铰链、CH2结构域、CH3结构域或CH4结构域。

[0916] Ig分子与多种类别的细胞受体相互作用。例如,IgG分子与对IgG类抗体特异的三类Fcγ受体(FcγR)相互作用,即FcγRI,FcγRII,和FcγRIII。据报道,IgG与FcγR受体结合的重要序列位于CH2和CH3结构域中。抗体的血清半衰期受该抗体与Fc受体(FcR)结合的能力的影响。

[0917] 在一些实施方案中,Fc区是变体Fc区,例如,相对于亲本Fc序列(例如,未修饰的Fc多肽,其随后被修饰以产生变体)已被修饰(例如,通过氨基酸取代、缺失和/或插入)的Fc序列,以提供所需的结构特征和/或生物学活性。

[0918] 通常,恒定区或其部分(例如CH1,CL,铰链,CH2或CH3结构域)的变体可包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个突变和/或至多10、9、8、7、6、5、4、3、2或1个突变,或1-10个或1-

5个突变,或包含与相应的野生型区域或结构域(分别为CH1,CL,铰链,CH2或CH3结构域)至少约75%,80%,85%,90%,95%,96%,97%,98%或99%同一的氨基酸序列,条件是包含该特定变体的重链恒定区保留了必要的生物活性。

[0919] 例如,人们可以在Fc区进行修饰,以产生Fc变体,其相对于亲本Fc(a)增加或减少抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC),(b)增加或减少补体介导的细胞毒性(CDC),(c)增加或降低对C1q的亲和力,和/或(d)增加或降低的对Fc受体的亲和力。此类Fc区变体通常在Fc区中包含至少一个氨基酸修饰。认为组合的氨基酸修饰是特别期望的。例如,变体Fc区可在其中(例如本文中鉴定的特定Fc区位置)包括两个,三个,四个,五个等取代。

[0920] 变体Fc区还可包含序列改变,其中参与二硫键形成的氨基酸被去除或被其他氨基酸替代。这样的除去可以避免与存在于用于产生本文所述的抗TIM3抗体的宿主细胞中的其他含半胱氨酸的蛋白质反应。即使除去半胱氨酸残基,单链Fc结构域仍可以形成非共价结合在一起的二聚体Fc结构域。在一些实施方案中,可以修饰Fc区以使其与所选宿主细胞更相容。例如,可以去除典型天然Fc区N末端附近的PA序列,该序列可以被大肠杆菌中的消化酶例如脯氨酸亚氨肽酶识别。在一些实施方案中,可以去除Fc结构域中的一个或多个糖基化位点。通常被糖基化的残基(例如天冬酰胺)可以赋予细胞溶解反应。这类残基可以被缺失或被非糖基化的残基(例如丙氨酸)取代。在一些实施方案中,与补体相互作用的位点,例如C1q结合位点,可以从Fc区中去除。例如,可以缺失或替代人IgG1的EKK序列。在一些实施方案中,可以除去影响与Fc受体结合的位点,优选除去挽救受体(salvage receptor)结合位点以外的位点。在一些实施方案中,可以修饰Fc区以去除ADCC位点。ADCC位点是本领域已知的。关于IgG1中的ADCC位点,参见例如Molec.Immunol.29(5):633-9(1992)。变体Fc结构域的具体实例公开于例如WO 97/34631和WO 96/32478。

[0921] 在一些实施方案中,修饰Fc的铰链区,使得铰链区中的半胱氨酸残基的数目改变,例如增加或减少。Bodmer等人的美国专利号5,677,425中进一步描述了该方法。改变Fc的铰链区中的半胱氨酸残基的数量,例如以促进轻链和重链的组装或者以增加或降低抗体的稳定性。在一些实施方案中,突变抗体的Fc铰链区以减少抗体的生物学半衰期。更具体地,将一个或多个氨基酸突变引入Fc-铰链片段的CH2-CH3结构域界面区域,使得相对于天然Fc-铰链结构域SpA结合,抗体具有受损的葡萄球菌蛋白A(SpA)结合。在Ward等人的美国专利6,165,745中进一步详细描述了这种方法。

[0922] 在一些实施方案中,通过用不同的氨基酸残基替换至少一个氨基酸残基来改变Fc区,以改变抗体的效应子功能。例如,可以用不同的氨基酸残基替换选自氨基酸残基234,235,236,237,297,318,320,322,330,和/或331的一个或多个氨基酸,使得抗体具有改变的对效应配体的亲和力,但保留了亲本抗体的抗原结合能力。亲和力改变的效应配体可以是例如Fc受体或补体的C1组分。该方法在Winter等人的两个美国专利号5,624,821和5,648,260中有更详细的描述。

[0923] 在另一个实例中,可以用不同的氨基酸残基替换选自氨基酸残基329、331和322的一个或多个氨基酸,以使抗体改变了C1q结合和/或减少或消除了补体依赖性细胞毒性(CDC)。在Idusogie等人的美国专利号6,194,551中更详细地描述了这种方法。

[0924] 在另一个实例中,改变氨基酸位置231和239中的一个或多个氨基酸残基,从而改变了抗体固定补体的能力。Bodmer等人的PCT公开WO 94/29351中进一步描述了这种方法。

[0925] 在又一个实例中,可以通过修饰以下位置的一个或多个氨基酸来修饰Fc区,以降低抗体依赖性细胞毒性(ADCC)和/或降低对Fcγ受体的亲和力:234,235,236,238,239,240,241,243,244,245,247,248,249,252,254,255,256,258,262,263,264,265,267,268,269,270,272,276,278,280,283,285,286,289,290,292,293,294,295,296,298,299,301,303,305,307,309,312,313,315,320,322,324,325,326,327,329,330,331,332,333,334,335,337,338,340,360,373,376,378,382,388,389,398,414,416,419,430,433,434,435,436,437,438或439。示例的取代包括236A,239D,239E,268D,267E,268E,268F,324T,332D和332E。示例的变体包括239D/332E,236A/332E,236A/239D/332E,268F/324T,267E/268F,267E/324T,和267E/268F7324T。用于增强FcγR和补体相互作用的其他修饰包括但不限于取代298A,333A,334A,326A,2471,339D,339Q,280H,290S,298D,298V,243L,292P,300L,396L,305I,和396L。在Strohl,2009,Current Opinion in Biotechnology 20:685-691中综述了这些和其他修饰。

[0926] 增加与Fcγ受体结合的Fc修饰包括在Fc区的任意一个或多个氨基酸位置238,239,248,249,252,254,255,256,258,265,267,268,269,270,272,279,280,283,285,298,289,290,292,293,294,295,296,298,301,303,305,307,312,315,324,327,329,330,335,337,338,340,360,373,376,379,382,388,389,398,414,416,419,430,434,435,437,438或439处的氨基酸修饰,其中Fc区中残基的编号是EU索引中的编号(WO00/42072)。

[0927] 可以对Fc进行的其他Fc修饰是用于减少或消除与FcγR和/或补体蛋白结合的那些修饰,从而减少或消除Fc介导的效应子功能,例如ADCC、ADCP和CDC。示例性修饰包括但不限于在位置234,235,236,237,267,269,325,328,330,和/或331(例如,330和331)处的取代、插入和缺失,其中编号根据EU索引进行的。示例性取代包括但不限于234A,235E,236R,237A,267R,269R,325L,328R,330S和331S(例如,330S和331S),其中编号是根据EU索引进行的。Fc变体可以包含236R/328R。用于减少FcγR和补体相互作用的其他修饰包括取代297A,234A,235A,237A,318A,228P,236E,268Q,309L,330S,331S,220S,226S,229S,238S,233P和234V,以及通过突变或酶促方法或者通过在生物中例如在不糖基化蛋白质的细菌中产生的方法来去除位置297处的糖基化。在Strohl,2009,Current Opinion in Biotechnology 20:685-691中综述了这些和其他修饰。

[0928] 任选地,Fc区可在本领域技术人员已知的额外的和/或备选的位置处包含非天然存在的氨基酸残基(参见,例如,美国专利号5,624,821;6,277,375;6,737,056;6,194,551;7,317,091;8,101,720;PCX专利公开WO 00/42072;WO 01/58957;WO 02/06919;WO 04/016750;WO 04/029207;WO 04/035752;WO04/074455;WO 04/099249;WO 04/063351;WO 05/070963;WO 05/040217,WO 05/092925和WO 06/020114)。

[0929] 也可以使用增强对抑制性受体FcγRIIb的亲和力的Fc变体。此类变体可以提供具有与FcγRIIb细胞(包括例如B细胞和单核细胞)有关的免疫调节活性的Fc融合蛋白。在一些实施方案中,相对于一种或多种活化受体,Fc变体提供对FcγRIIb的选择性增强的亲和力。用于改变与FcγRIIb的结合的修饰包括在选自根据EU索引的位置234,235,236,237,239,266,267,268,325,326,327,328,330,331,和332处的一个或多个修饰。用于增强FcγRIIb亲和力的示例性取代包括但不限于234A,234D,234E,234F,234W,235D,235E,235F,235R,235Y,236D,236N,237A,237D,237N,239D,239E,266M,267D,267E,268D,268E,327D,

327E,328F,328W,328Y,330S,331S,和332E。示例的取代包括235Y,236D,239D,266M,267E,268D,268E,328F,328W,和328Y。用于增强与Fcγ RIIb结合的其它Fc变体包括235Y/267E,236D/267E,239D/268D,239D/267E,267E/268D,267E/268E,和267E/328F。

[0930] 可以通过本领域已知的多种体外测定法(基于生物化学或免疫学的测定法)来确定Fc区对其配体的亲和力和结合特性,包括但不限于平衡方法(例如酶联免疫吸附测定法(ELISA)或放射免疫测定法(RIA))或动力学方法(例如BIACORE分析),以及其他方法,例如间接结合测定,竞争性抑制测定,荧光共振能量转移(FRET),凝胶电泳和色谱法(例如,凝胶过滤)。这些和其他方法可以在被检查的一个或多个组件上利用标记和/或采用多种检测方法,包括但不限于发色、荧光、发光或同位素标记。可以在Paul,W.E.编著的Fundamental immunology,第四版,Lippincott-Raven,Philadelphia(1999)中找到结合亲和力和动力学的详细描述,其重点描述了抗体-免疫原相互作用。

[0931] 在一些实施方案中,修饰抗体以增加其生物学半衰期。多种方法都是可能的。例如,这可以通过增加Fc区对FcRn的结合亲和力来实施。例如,可以突变一个或多个以下残基:252,254,256,433,435,436,如美国专利号6,277,375中所述。具体的示例性取代包括以下一种或多种:T252L,T254S,和/或T256F。备选地,为了增加生物学半衰期,可以如Presta等人的美国专利号5,869,046和6,121,022中所述,在CH1或CL区中改变抗体,以包含从IgG的Fc区CH2结构域的两个环中取得的挽救受体结合表位。增加与FcRn的结合和/或改善药代动力学性质的其他示例性变体包括在位置259,308,428,和434处的取代,包括例如259I,308F,428L,428M,434S,4341 1.434F,434Y,和434X1。增加Fc与FcRn结合的其他变体包括:250E,250Q,428L,428F,250Q/428L(Hinton等人2004,J.Biol.Chem.279(8):6213-6216,Hinton等人2006Journal of Immunology 176:346-356),256A,272A,286A,305A,307A,307Q,31 1A,312A,376A,378Q,380A,382A,434A(Shields等人,Journal of Biological Chemistry,2001,276(9):6591-6604),252F,252T,252Y,252W,254T,256S,256R,256Q,256E,256D,256T,309P,31 1S,433R,433S,4331,433P,433Q,434H,434F,434Y,252Y/254T/256E,433K/434F/436H,308T/309P/311S(Dall Acqua等人,Journal of Immunology,2002,169:5171-5180,Dall'Acqua等人,2006,Journal of Biological Chemistry 281:23514-23524)。Yeung等人,2010,J Immunol,182:7663-7671中描述了用于调节FcRn结合的其他修饰。

[0932] 在一些实施方案中,可以使用具有特定生物学特征的杂合IgG同种型。例如,通过用两个同种型在位置处不同的来自IgG3的氨基酸取代CH2和/或CH3区域中的IgG1位置可以构建IgG1/IgG3杂合变体。因此,可以构建包含一个或多个取代(例如,274Q,276K,300F,339T,356E,358M,384S,392N,397M,4221,435R,和436F)的杂合变体IgG抗体。在本文所述的一些实施方案中,通过用两个同种型在位置处不同的来自IgG1的氨基酸取代CH2和/或CH3区域中的IgG2位置可以构建IgG1/IgG2杂合变体。因此,可以构建包含一个或多个取代,例如,一个或多个以下氨基酸取代:233E,234L,235L,-236G(指在位置236插入甘氨酸)和327A,可以构建杂合变体IgG抗体。

[0933] 此外,已经绘制了人IgG1上与Fcγ RI,Fcγ RII,Fcγ RIII和FcRn的结合位点,并且描述了具有改善的结合的变体(参见Shields,R.L.等人(2001)J.Biol.Chem.276:6591-6604)。显示了在位置256,290,298,333,334和339处的特定突变改善与Fcγ RIII的结合。此

外,显示了以下组合突变改善Fcγ RIII的结合:T256A/S298A,S298A/E333A,S298A/K224A和S298A/E333A/K334A,其已显示出增强的Fcγ RIIIa结合和ADCC活性(Shields等人,2001)。已鉴定出与Fcγ RIIIa具有强烈增强的结合的其他IgG1变体,包括具有S239D/I332E和S239D/I332E/A330L突变的变体,这些变体显示出对Fcγ RIIIa的亲和力的最大增加,对Fcγ RIIb结合的减少,以及在食蟹猴中的强细胞毒活性(Lazar等人,2006)。将三重突变引入抗体,如阿仑单抗(alemtuzumab)(CD52特异的)、曲妥珠单抗(HER2/neu特异的)、利妥昔单抗(rituximab)(CD20特异的)和西妥昔单抗(cetuximab)(EGFR特异的)转化为体外ADCC活性大大增强,并且S239D/I332E变体显示出增强的消耗猴中B细胞的能力(Lazar等人,2006)。此外,在表达人Fcγ RIIIa的转基因小鼠中,在B细胞恶性肿瘤和乳腺癌模型中,已鉴定出含有L235V,F243L,R292P,Y300L和P396L突变的IgG1突变体显示与Fcγ RIIIa的结合增强,和同时增强的ADCC活性(Stavenhagen等人,2007;Nordstrom等人,2011)。可以使用的其他Fc突变体包括:S298A/E333A/L334A,S239D/I332E,S239D/I332E/A330L,L235V/F243L/R292P/Y300L/P396L,和M428L/N434S。

[0934] 在一些实施方案中,选择与Fcγ R的结合减少的Fc。具有减少的Fcγ R结合的示例性Fc,例如IgG1 Fc,包含以下三个氨基酸取代:L234A,L235E和G237A。

[0935] 在一些实施方案中,选择具有减少的补体固定的Fc。具有减少的补体固定的示例性Fc,例如IgG1 Fc具有以下两个氨基酸取代:A330S和P331S。

[0936] 在一些实施方案中,选择基本上无效应子功能的Fc,即,其与Fcγ R的结合减少和补体固定减少。无效应子功能的示例性Fc,例如IgG1 Fc,包含以下五个突变:L234A,L235E,G237A,A330S和P331S。

[0937] 当使用IgG4恒定结构域时,它可以包括取代S228P,其模拟(mimic)IgG1中的铰链序列,从而稳定IgG4分子。

[0938] 在一些实施方案中,修饰抗体的糖基化。例如,可以制备无糖基化的抗体(即,该抗体缺乏糖基化)。可以改变糖基化以例如增加抗体对抗原的亲和力。这样的碳水化合物修饰可通过例如改变抗体序列中的一个或多个糖基化位点来实现。例如,可以进行导致消除一个或多个可变区构架糖基化位点的一个或多个氨基酸取代,从而消除该位点的糖基化。这种无糖基化可以增加抗体对抗原的亲和力。Co等人在美国专利号5,714,350和6,350,861中进一步详细描述了这种方法。

[0939] 可以通过将N297残基突变为另一个残基例如N297A和/或通过突变相邻的氨基酸例如298以防止N297上的恒定区糖基化,以由此降低N297上的糖基化。

[0940] 额外地或备选地,可以制备具有改变的糖基化类型的抗体,例如具有减少的岩藻糖基残基量的低岩藻糖基化抗体或具有增加的二分GlcNac结构的抗体。已经显示这类改变的糖基化模式增加了抗体的ADCC能力。这样的碳水化合物修饰可通过例如在具有改变的糖基化机制的宿主细胞中表达抗体来实现。已经在本领域中描述了具有改变的糖基化机制的细胞,并且可以用作在其中表达本文所述的重组抗TIM3抗体,从而产生具有改变的糖基化的抗体的宿主细胞。例如,Hanai等人的EP 1,176,195描述了具有功能破坏的FUT8基因的细胞系,所述FUT8基因编码岩藻糖基转移酶,使得在这种细胞系中表达的抗体表现出低岩藻糖基化。Presta的PCT公开WO 03/035835描述了一种变体CHO细胞系,为Led 3细胞,其具有降低的将岩藻糖与Asn(297)连接的碳水化合物连接的能力,还导致该宿主细胞中表达的抗

体的低岩藻糖基(也参见Shields,R.L.等人(2002)J.Biol.Chem.277:26733-26740)。Umana等人的PCT公开WO 99/54342描述了经工程化改造以表达修饰糖蛋白的糖基转移酶(例如,β(1,4)-N-乙酰氨基葡萄糖氨基转移酶III(GnTIII))的细胞系,使得在工程化细胞系中表达的抗体表现出增加的二等分GlcNac结构,从而导致抗体的ADCC活性增加(也参见Umana等人(1999)Nat.Biotech.17:176-180)。

[0941] 本文所述的抗TIM3抗体的另一种修饰是聚乙二醇化。可以将抗体聚乙二醇化以例如增加抗体的生物学(例如血清)半衰期。为了聚乙二醇化抗体,通常在一个或多个PEG基团连接至抗体或抗体片段的条件下,使抗体或其片段与聚乙二醇(PEG)(例如PEG的反应性酯或醛衍生物)反应。在一些实施方案中,通过与反应性PEG分子(或类似的反应性水溶性聚合物)的酰化反应或烷基化反应进行聚乙二醇化。如本文中所用,术语"聚乙二醇"旨在涵盖已用于衍生其他蛋白质的任何形式的PEG,例如单(CI-CIO)烷氧基-或芳氧基-聚乙二醇或聚乙二醇-马来酰亚胺。在一些实施方案中,待聚乙二醇化的抗体是无糖基化的抗体。聚乙二醇化蛋白质的方法是本领域已知的,并且可以应用于本文所述的抗TIM3抗体。参见例如Nishimura等人的EP 0 154 316和Ishikawa等人的EP 0 401 384。

[0942] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体包含重链恒定区和轻链恒定区,其中重链恒定区选自SEQ ID NO:130-133。

[0943] VIII.抗体物理性质

[0944] 抗TIM3抗体,例如本文所述的那些抗TIM3抗体,具有本文所述的特定抗TIM3抗体的一些或全部物理特征,例如实施例中所述的特征。

[0945] 本文所述的抗TIM3抗体可在轻链可变区或重链可变区中包含一个或多个糖基化位点。由于改变的抗原结合,此类糖基化位点可导致抗体的免疫原性增加或抗体的pK改变(Marshall等人,(1972)Annu Rev Biochem 41:673-702;Gala和Morrison(2004)J.Immunol 172:5489-94;Wallick等人,(1988)J Exp Med 168:1099-109;Spiro(2002)Glycobiology 12:43R-56R;Parekh等人,(1985)Nature 316:452-7;Mimura等人,(2000)Mol Immunol 37:697-706)。糖基化已知发生在含有N-X-S/T序列的基序上。在一些情况下,抗TIM3抗体不包含可变区糖基化。这可以通过选择在可变区中不包含糖基化基序的抗体或通过使糖基化区中的残基突变来实现。

[0946] 在一些实施方案中,本文所述的抗TIM3抗体不包含天冬酰胺异构位点。天冬酰胺的脱酰胺作用可发生在N-G或D-G序列上,并导致产生异天冬氨酸残基,该残基将纽结(kink)引入多肽链并降低其稳定性(异天冬氨酸效应)(isoaspartic acid effect)。

[0947] 每种抗体将具有独特的等电点(pi),其通常落在6—9.5之间的pH范围内。IgG1抗体的pi通常落在7-9.5的pH范围内,而IgG4抗体的pi通常落在6-8的pH范围内。据推测pi值在正常范围之外的抗体在体内条件下可发生一些解折叠和不稳定。因此,抗TIM3抗体可以包含落在正常范围内的pi值。这可以通过选择pi在正常范围内的抗体或突变带电荷的表面残基来实现。

[0948] 每种抗体将具有特征性的解链温度,更高的解链温度表明其在体内的整体稳定性更高(Krishnamurthy R和Manning M C(2002)Curr Pharm Biotechnol 3:361-71)。通常,T_Mi(初始解折叠的温度)可以大于60℃,大于65℃或大于70℃。可以使用差示扫描量热法(Chen等人,(2003)Pharm Res 20:1952-60;Ghirlando等人,(1999)Immunol Lett 68:47-

52)或圆二色性(Murray等人,(2002)J.Chromatogr Sci 40:343-9)测定抗体的熔点。

[0949] 在一些实施方案中,选择不迅速降解的抗体。可以使用毛细管电泳(CE)和MALDI-MS(Alexander A J和Hughes D E(1995)Anal Chem 67:3626-32)测量抗体的降解。

[0950] 在一些实施方案中,选择具有最小聚集效应的抗体,所述聚集效应可导致引发不希望的免疫应答和/或引发改变的或引发不利的药代动力学性质。通常,聚集度为25%或更小,20%或更小,15%或更小,10%或更小或5%或更小的抗体是可接受的。可以通过几种技术来测量聚集,包括尺寸排阻柱(SEC),高效液相色谱(HPLC)和光散射。

[0951] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体具有在部分(I),(II),(III),(IV),(V),(VI),(VII),(VIII)和(IX)中描述的结构和性质的组合。在一些实施方案中,抗TIM3抗体如在部分I和/或VI中所述地与抗体13A3,17C3,8B9,8C4,3G4,17C8,9F6,14H7,23B3和/或TIM3.2-TIM3.18,TIM3.20,TIM3.21,TIM3.22,TIM3.23,TIM3.24和TIM3.25交叉竞争,衍生自部分III所述的种系序列,具有部分V所述的保守突变,和/或如部分IV所述的、与部分I和II中的抗TIM3抗体具有同源性,并结合本文任何地方所述的一个或多个功能特性。

[0952] IX.工程化抗体的方法

[0953] 如上所述,具有本文公开的VH和VL序列的抗TIM3抗体可用于通过修饰VH和/或VL序列或与其相连的恒定区来产生新的抗TIM3抗体。因此,在本文所述的另一方面中,使用本文所述的抗TIM3抗体的结构特征来产生结构相关的抗TIM3抗体,其保留本文所述的抗TIM3抗体的至少一个功能特性,例如与人TIM3和食蟹猴TIM3结合。例如,17C3,8B9,8C4,3G4,17C8,9F6,13A3,14H7,23B3或任一TIM3.2至TIM3.18,TIM3.20,TIM3.21,TIM3.22,TIM3.23,TIM3.24和TIM3.25的一个或多个CDR区可以与已知的构架区和/或其他CDR重组组合,以产生另外的本文所述的重组工程化的抗TIM3抗体,如上所讨论。其他类型的修饰包括上一部分中描述的修饰。用于工程化方法的起始材料是一个或多个本文提供的VH和/或VL序列,或其一个或多个CDR区。为了产生工程化抗体,不必实际制备(即,表达为蛋白质)具有本文提供的一个或多个VH和/或VL序列或其一个或多个CDR区的抗体。而是,使用包含在序列中的信息作为起始材料以创建从原始序列衍生的“第二代”序列,然后制备“第二代”序列并表达为蛋白质。

[0954] 因此,本文提供了制备抗TIM3抗体的方法,其包括:

[0955] (a)提供:(i)重链可变区抗体序列,其包含选自SEQ ID NO:41至45和469的CDR1序列,选自SEQ ID NO:46至52,122-125,413,415和470的CDR2序列,和/或选自SEQ ID NO:53至59,126-129,414,416和471的CDR3序列;和(ii)轻链可变区抗体序列,其包含选自SEQ ID NO:64,65,和472的CDR1序列,选自SEQ ID NO:66、67和473的CDR2序列,和/或选自SEQ ID NO:68至71,419和474的CDR3序列;

[0956] (b)改变重链可变区抗体序列和/或轻链可变区抗体序列中的至少一个氨基酸残基,以产生至少一个改变的抗体序列;和

[0957] (c)将改变的抗体序列表达为蛋白质。

[0958] 标准的分子生物学技术可用于制备和表达改变的抗体序列。在一些实施方案中,由改变的抗体序列编码的抗体是保留本文所述的抗TIM3抗体的一种、一些或全部功能特性的抗体,所述功能特性包括:

[0959] (1)结合至可溶的人TIM3,例如,以KD 10nM或更小(例如,0.01nM至10nM),例如,如

通过Biacore所测定的,例如,如实施例中描述的;

[0960] (2)结合至可溶的食蟹猴TIM3,例如,以KD 100nM或更小(例如,0.01nM至100nM),例如,如通过Biacore所测定的,例如,如实施例中描述的;

[0961] (3)结合至膜结合的人TIM3,例如,以EC50 1ug/mL或更小(例如,0.01ug/mL至1ug/mL),例如,如通过流式细胞术所测定的(例如,如实施例中描述的);

[0962] (4)结合至膜结合的人TIM3,例如,以K_D 1nM或更小(例如,0.01nM至10nM),例如,如通过Scatchard分析所测定的,例如,如实施例中描述的;

[0963] (5)结合至膜结合的食蟹猴TIM3,例如,以EC50 20ug/mL或更小(例如,0.01ug/mL至20ug/mL),例如,如通过流式细胞术所测定的(例如,如实施例中描述的);

[0964] (6)结合至膜结合的食蟹猴TIM3,例如,以K_D 1nM或更小(例如,0.01nM至10nM),例如,如通过Scatchard分析所测定的,例如,如实施例中描述的;

[0965] (7)(例如,通过阻断或降低TIM3的抑制作用)诱导或增强T细胞活化,如通过(i)在表达TIM3的T细胞(例如,Th1细胞或TIL)中增加的IFN-γ产生和/或(ii)表达TIM3的T细胞(例如,Th1细胞或TIL)增强的增殖所证实的,例如,如实施例中描述的;

[0966] (8)在混合的淋巴细胞反应(MLR)测定法中刺激T细胞增殖,例如,如实施例中描述的;

[0967] (9)抑制磷脂酰丝氨酸与TIM3的结合,例如,如通过PS-hTIM3“串联”阻断测定法所测定的,例如,如实施例中描述的;

[0968] (10)当结合至细胞上的TIM3时不内在化或不下调细胞表面TIM3;

[0969] (11)结合至人TIM3胞外结构域(SEQ ID NO:290)的以下区域之一:(a)CPVFECG(SEQ ID NO:296);(b)RIQIPGIMND(SEQ ID NO:298);(c)CPVFECG和RIQIPGIMND(分别是SEQ ID NO:296和298);和(d)WTSRYWLNGDFR(SEQ ID NO:297),例如,如实施例中描述的;

[0970] (12)相对于与野生型人TIM3的结合,具有减少的与其中一个或多个氨基酸L48,C58,P59,V60,F61,E62,C63,G64,W78,S80,R81,W83,L84,G86,D87,R89,D104,R111,Q113,G116,M118和D120(如SEQ ID NO:286中编号(图25))被另一个氨基酸取代的人TIM3的结合,例如,如实施例中描述的;

[0971] (13)与包含任一13A3,3G4,17C3,17C8,9F6,8B9,8C4,14H7,23B3或TIM3.7,TIM3.8,TIM3.10,TIM3.11,TIM3.12,TIM3.13,TIM3.14,TIM3.15,TIM3.16,TIM3.17,TIM3.18,TIM3.20,TIM3.21,TIM3.22,TIM3.23和TIM3.25的VH和VL结构域的抗体在一个方向或两个方向上竞争对人TIM3的结合,例如,如实施例中描述的;

[0972] (14)结合至人TIM3区域^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62}(SEQ ID NO:367)和^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127}(SEQ ID NO:368),如通过HDX-MS所测定的,例如,如实施例中描述的;

[0973] (15)具有重链可变区和/或轻链可变区与人TIM3的至少5,10,15,20个或全部以下氨基酸相互作用:P50,V51,C52,P59,V60,F61,E62,C63,G64,N65,V66,V67,L68,R69,D71,E72,D74,R111,Q113,G116,I117,M118,D120,和任选地T70和/或I112,如通过X射线晶体学所测定的(例如,在实施例中描述的;根据SEQ ID NO:286编号(图25));

[0974] (16)(a)相对于结合至野生型人TIM3而言,具有减少的结合至其中1,2,3,4,5,6,7,8或9个氨基酸C58,P59,F61,E62,C63,R111,D120,和任选地D104和Q113(根据SEQ ID NO:

286编号(图25))被另一氨基酸取代的人TIM3;(b)结合至^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62}(SEQ ID NO:367),^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127}(SEQ ID NO:368)和^{119}NDEKFNLKL^{127}(SEQ ID NO:373),如通过HDX-MS所测定的,如实施例中描述的;和/或(c)竞争或交叉阻断13A3或TIM3.18.IgG1.3的结合,例如,如实施例中描述的;

[0975] (17)以K_D $5x10^{-8}$M,$2x10^{-8}$M,10^{-8}M或$5x10^{-9}$M或更小结合hTIM3-IgV,如通过实施例22所述的方法测定的;

[0976] (18)以K_D 10^{-7}M,$2x10^{-8}$M或10^{-8}M或更小结合hTIM3-IgV,如通过实施例22所述的方法测定的;

[0977] (19)以K_D $5x10^{-7}$M,$2x10^{-8}$M或10^{-8}M或更小结合食蟹猴TIM3-ECD,如通过实施例22所述的方法测定的;和/或

[0978] (20)以K_D $8x10^{-8}$M,$5x10^{-8}$M或10^{-8}M或更小结合hTIM3-ECD,如通过实施例22所述的方法测定的。

[0979] 改变的抗体可以表现出一个或更多个,两个或更多个,三个或更多个,四个或更多个,五个或更多个,六个或更多个,七个或更多个,八个或更多个,九个或更多个,或全部上述(1)至(16)所列的功能特性。可以使用本领域可获得的和/或本文描述的标准测定法,例如实施例中所述的那些测定法(例如,ELISA,FACS)来评估改变的抗体的功能特性。

[0980] 在本文所述的工程化抗TIM3抗体的方法的一些实施方案中,可以沿着抗TIM3抗体编码序列的全部或部分随机或选择性地引入突变,并且可以针对所得的修饰的抗TIM3抗体筛选如本文所述的结合活性和/或其他功能特性。突变方法已在本领域中描述。例如,Short的PCT公开WO 02/092780描述了使用饱和诱变、合成连接组装或其组合来产生和筛选抗体突变的方法。备选地,Lazar等人的PCT公开WO 03/074679描述了使用计算机筛选方法来优化抗体的物理化学性质的方法。

[0981] X.核酸分子

[0982] 本文所述的另一方面涉及编码本文所述的抗TIM3抗体的核酸分子。核酸可以在全细胞、细胞裂解物中存在或以部分纯化的或基本上纯的形式存在。当核酸通过标准技术,包括碱/SDS处理、CsCl带、柱层析、限制性酶、琼脂糖凝胶电泳和其他本领域众所周知的方法从其他细胞组分或其他污染物,例如其他细胞核酸(例如,其他染色体DNA,例如,天然与被分离的DNA连接的染色体DNA)或蛋白质中纯化出来时,该核酸是“分离的”或“呈现为基本上纯的”。参见F.Ausubel等人编著,(1987)Current Protocols in Molecular Biology,Greene Publishing and Wiley Interscience,New York。本文所述的核酸可以是例如DNA或RNA,并且可以包含或可以不包含内含子序列。在一些实施方案中,核酸是cDNA分子。

[0983] 本文所述的核酸可使用标准分子生物学技术获得。对于杂交瘤表达的抗体(例如,从携带人免疫球蛋白基因的转基因小鼠制备的杂交瘤,如下文进一步描述),可以通过标准PCR扩增或cDNA克隆技术获得编码由杂交瘤制备的抗体的轻链和重链的cDNA。对于从免疫球蛋白基因文库获得的抗体(例如,使用噬菌体展示技术),可从文库中回收编码抗体的核酸。

[0984] 本文所述的一些核酸分子是编码13A3,8B9,8C4,17C3,9F6,3G4,17C8,14H7,23B3或任一TIM3.2至TIM3.18,TIM3.20,TIM3.21,TIM3.22,TIM3.23,TIM3.24和TIM3.25抗体的VH和VL序列的那些核酸分子。编码13A3,8B9,8C4,17C3,9F6,3G4,17C8,14H7和23B3的VH序

列的示例性DNA序列示于SEQ ID NO:167至173,245至254,359,和420至422。编码13A3,17C3和3G4的VL序列的示例性DNA序列示于SEQ ID NO:193。编码8B9,8C4和17C8的VL序列的示例性DNA序列示于SEQ ID NO:194。编码9F6的VL序列的示例性DNA序列示于SEQ ID NO:194至196。编码14H7的VL序列的示例性DNA序列示于SEQ ID NO:427。编码23B3的VL序列的示例性DNA序列示于SEQ ID NO:193和428。编码13A3,8B9,8C4,17C3,9F6,3G4,17C8,14H7和23B3的重链序列的示例性DNA序列示于SEQ ID NO:134至161,205至244,355至358,和430至441。编码13A3,8B9,8C4,17C3,9F6,3G4,17C8,14H7和23B3的轻链序列的示例性DNA序列示于SEQ ID NO:162至166和442。

[0985] 编码13A3.IgG1.1和13A3.IgG1.3(相同可变区)抗体的成熟VH和VL结构域的示例性核酸分别如SEQ ID NO:167和193所示。编码13A3.IgG1.1和13A3.IgG1.3抗体成熟重链的示例性核酸如SEQ ID NO:134和148所示,且编码13A3.IgG1.1和13A3.IgG1.3抗体成熟轻链的示例性核酸如SEQ ID NO:162所示。

[0986] 编码8B9.IgG1.1和8B9.IgG1.3(相同可变区)抗体成熟VH和VL结构域的示例性核酸分别如SEQ ID NO:168和194所示。编码8B9.IgG1.1和8B9.IgG1.3抗体成熟重链的示例性核酸如SEQ ID NO:135和149所示,和编码8B9.IgG1.1和8B9.IgG1.3抗体成熟轻链的示例性核酸如SEQ ID NO:163所示。

[0987] 编码8C4.IgG1.1和8C4.IgG1.3(相同可变区)抗体成熟VH和VL结构域的示例性核酸分别如SEQ ID NO:169和194所示。编码8C4.IgG1.1和8C4.IgG1.3抗体成熟重链的示例性核酸如SEQ ID NO:136和150所示,和编码8C4.IgG1.1和8C4.IgG1.3抗体成熟轻链的示例性核酸如SEQ ID NO:163所示。

[0988] 编码17C3.IgG1.1和17C3.IgG1.3(相同可变区)抗体成熟VH和VL结构域的示例性核酸分别如SEQ ID NO:170和193所示。编码17C3.IgG1.1和17C3.IgG1.3抗体成熟重链的示例性核酸如SEQ ID NO:137和151所示,和编码17C3.IgG1.1和17C3.IgG1.3抗体成熟轻链的示例性核酸如SEQ ID NO:162所示。

[0989] 编码9F6.IgG1.1和9F6.IgG1.3(相同可变区)抗体成熟VH和VL结构域的示例性核酸分别如SEQ ID NO:171和197所示。编码9F6.IgG1.1和9F6.IgG1.3抗体成熟重链的示例性核酸如SEQ ID NO:138和152所示,和编码9F6.IgG1.1和9F6.IgG1.3抗体成熟轻链的示例性核酸如SEQ ID NO:166所示。

[0990] 编码3G4.IgG1.1和3G4.IgG1.3(相同可变区)抗体成熟VH和VL结构域的示例性核酸分别如SEQ ID NO:172和193所示。编码3G4.IgG1.1和3G4.IgG1.3抗体成熟重链的示例性核酸如SEQ ID NO:139和153所示,和编码3G4.IgG1.1和3G4.IgG1.3抗体成熟轻链的示例性核酸如SEQ ID NO:162所示。

[0991] 编码17C8.IgG1.1和17C8.IgG1.3(相同可变区)抗体成熟VH和VL结构域的示例性核酸分别如SEQ ID NO:173和194所示。编码17C8.IgG1.1和17C8.IgG1.3抗体成熟重链的示例性核酸如SEQ ID NO:140和154所示,和编码17C8.IgG1.1和17C8.IgG1.3抗体成熟轻链的示例性核酸如SEQ ID NO:163所示。

[0992] 编码14H7.IgG1.1和14H7.IgG1.3(相同可变区)抗体成熟VH和VL结构域的示例性核酸分别如SEQ ID NO:420和427所示。编码14H7.IgG1.1和14H7.IgG1.3抗体成熟重链的示例性核酸如SEQ ID NO:430和432所示,和编码14H7.IgG1.1和14H7.IgG1.3抗体成熟轻链的

示例性核酸如SEQ ID NO:442所示。

[0993] 编码23B3.IgG1.1和23B3.IgG1.3(相同可变区)抗体成熟VH和VL结构域的示例性核酸分别如SEQ ID NO:421和193所示。编码23B3.IgG1.1和23B3.IgG1.3抗体成熟重链的示例性核酸如SEQ ID NO:432和434所示,和编码23B3.IgG1.1和23B3.IgG1.3抗体成熟轻链的示例性核酸如SEQ ID NO:162所示。

[0994] 上述示例性核酸可以还包括SEQ ID NO:267至271和361所示的信号肽。编码这些信号肽的核苷酸序列如SEQ ID NO:272至276、362和363所示。

[0995] 可能修饰本文所述的核酸分子,以删除特定的序列,例如,限制性酶识别序列;或以优化密码子。

[0996] 制备13A3 IgG1.1,8B9 IgG1.1,8C4 IgG1.1,17C3 IgG1.1,9F6 IgG1.1,3G4 IgG1.1,17C8 IgG1.1,14H7 IgG1.1,23B3 IgG1.1,和/或TIM3.2至TIM3.18,TIM3.20,TIM3.21,TIM3.22,TIM3.23,TIM3.24和TIM3.25 IgG1.1的方法可包括:在细胞系中表达重链和轻链,所述细胞系包含编码具信号肽的重链和轻链的核苷酸序列,例如,对13A3 IgG1.1,分别表达SEQ ID NO:269和268。制备13A3 IgG1.3,8B9 IgG1.3,8C4 IgG1.3,17C3 IgG1.3,9F6 IgG1.3,3G4 IgG1.3,17C8 IgG1.3,14H7 IgG1.3,23B3 IgG1.3,和/或TIM3.2至TIM3.18,TIM3.20,TIM3.21,TIM3.22,TIM3.23,TIM3.24和TIM3.25 IgG1.3的方法可包括:在细胞系中表达重链和轻链,所述细胞系包含编码具信号肽的重链和轻链的核苷酸序列,例如,对13A3 IgG1.3,分别表达SEQ ID NO:274和273。本文涵盖包含这些核苷酸序列的宿主细胞。

[0997] 一旦获得了编码VH和VL节段的DNA片段,就可以通过标准重组DNA技术进一步操作这些DNA片段,例如将可变区基因转化为全长抗体链基因、转化为Fab片段基因或scFv基因。在这些操作中,将编码VL或VH的DNA片段与编码另一种蛋白质例如抗体恒定区或柔性接头的另一DNA片段有效地连接。在本文中使用的术语“有效地连接”是指将两个DNA片段连接在一起,使得由这两个DNA片段编码的氨基酸序列保持在读框内。

[0998] 通过将编码VH的DNA与编码重链恒定区(铰链,CH1,CH2和/或CH3)的另一DNA分子有效地连接,可以将编码VH区的分离的DNA转化为全长重链基因。人重链恒定区基因的序列是本领域已知的(参见例如,Kabat,E.A.等人(1991)Sequences of Proteins of Immunological Interest,第五版,U.S.Department of Health and Human Services,NIH出版号91-3242)且包含这些区域的DNA片段可以通过标准PCR扩增获得。重链恒定区可以是IgG1,IgG2,IgG3,IgG4,IgA,IgE,IgM或IgD恒定区,例如,IgG1区。对于Fab片段重链基因,可以将编码VH的DNA与仅编码重链CH1恒定区的另一DNA分子有效地连接。

[0999] 通过将编码VL的DNA与编码轻链恒定区CL的另一DNA分子有效地连接,可以将编码VL区的分离的DNA转换为全长轻链基因(以及Fab轻链基因)。人轻链恒定区基因的序列是本领域已知的(参见例如,Kabat,E.A.等人(1991)Sequences of Proteins of Immunological Interest,第五版,U.S.Department of Health and Human Services,NIH出版号91-3242)且包含这些区域的DNA片段可以通过标准PCR扩增获得。轻链恒定区可以是κ或λ恒定区。

[1000] 为了产生scFv基因,将编码VH和VL的DNA片段与编码柔性接头例如编码氨基酸序列$(Gly_4\text{-}Ser)_3$的另一片段有效地连接,使得VH和VL序列可以被表达为一条连续的单链蛋

白,其中VL和VH区通过柔性接头连接(参见例如,Bird等人,(1988)Science 242:423-426;Huston等人,(1988)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 85:5879-5883;McCafferty等人,(1990)Nature 348:552-554)。

[1001] 本文还提供了编码与17C3,8B9,8C4,3G4,17C8,9F6,13A3,14H7,23B3,和任一TIM3.2至TIM3.18,TIM3.20,TIM3.21,TIM3.22,TIM3.23,TIM3.24和TIM3.25抗体的VH和VL序列同源的那些序列的核酸分子。示例性核酸分子编码VH和VL序列,其与编码17C3,8B9,8C4,3G4,17C8,9F6,13A3,14H7,23B3或任一TIM3.2至TIM3.18,TIM3.20,TIM3.21,TIM3.22,TIM3.23,TIM3.24和TIM3.25抗体的VH和VL序列的核酸分子至少70%同一,例如,至少75%,至少80%,至少85%,至少90%,至少95%或至少99%同一。本文还提供了具有保守取代(即,在核酸分子翻译后不改变所得氨基酸序列的取代)的核酸分子,例如,用于密码子优化。

[1002] 还提供了编码抗TIM3抗体(例如本文所述的抗TIM3抗体)的VH和/或VL区的核酸,所述核酸包含这样的核苷酸序列,所述核苷酸序列与任一编码本文所述的抗TIM3抗体的VH和/或VL区的核苷酸序列至少约75%,80%,85%,90%,95%,96%,97%,98%或99%同一。

[1003] 还提供了编码抗TIM3抗体(例如本文所述的抗TIM3抗体)的重链和/或轻链的核酸,所述核酸包含这样的核苷酸序列,所述核苷酸序列与任一编码本文所述的抗TIM3抗体的重链和/或轻链的核苷酸序列至少约75%,80%,85%,90%,95%,96%,97%,98%或99%同一。

[1004] XI.抗体生产

[1005] 本文所述的单克隆抗TIM3抗体可以使用多种已知技术产生,例如由Kohler和Milstein,Nature 256:495(1975)所述的标准体细胞杂交技术。尽管体细胞杂交方法是优选的,但是原则上也可以使用其他产生单克隆抗体的技术,例如,B淋巴细胞的病毒转化或致癌转化、使用人抗体基因文库的噬菌体展示技术。

[1006] 用于制备杂交瘤的优选动物系统是鼠系统。在小鼠中产生杂交瘤是非常成熟的方法。用于分离免疫的脾细胞用来融合的免疫方案和技术是本领域已知的。融合伴侣(例如鼠骨髓瘤细胞)和融合程序也是已知的。

[1007] 本文所述的嵌合或人源化抗TIM3抗体可以基于如上所述制备的鼠单克隆抗体的序列来制备。可以从感兴趣的鼠杂交瘤获得编码重链和轻链免疫球蛋白的DNA,并使用标准分子生物学技术将其工程化为包含非鼠类(例如人)免疫球蛋白序列。例如,为了产生嵌合抗体,可以使用本领域已知的方法将鼠可变区与人恒定区连接(参见,例如,Cabilly等人的美国专利号4,816,567)。为了产生人源化抗体,可以使用本领域已知的方法将鼠CDR区插入人构架中(参见,例如,Winter的美国专利号5,225,539,和Queen等人的美国专利号5,530,101;5,585,089;5,693,762和6,180,370)。

[1008] 在一些实施方案中,本文所述的抗TIM3抗体是人单克隆抗体。可以使用携带部分人免疫系统而非小鼠系统的转基因或转染色体小鼠来产生针对TIM3的此类人单克隆抗体。这些转基因和转染色体小鼠包括在本文中分别称为HuMAb小鼠和KM小鼠的小鼠,并且在本文中统称为“人Ig小鼠”。

[1009] HUMAB-MOUSE®(Medarex,Inc.)包含编码未重排的人重链(μ和γ)和κ轻链免疫球蛋白序列的人免疫球蛋白基因迷你基因座(miniloci),以及使内源性μ和κ链基因座失活

的靶向突变(参见,例如,Lonberg等人,(1994)Nature 368(6474):856-859)。因此,小鼠表现出降低的小鼠IgM或κ表达,并且响应于免疫,引入的人重链和轻链转基因经历类别转换和体细胞突变以产生高亲和力人IgGK单克隆((Lonberg,N.等人(1994),见上文;综述于Lonberg,N.(1994)Handbook of Experimental Pharmacology 113:49-101;Lonberg,N.和Huszar,D.(1995)Intern.Rev.Immunol.13:65-93,和Harding,F.和Lonberg,N.(1995)Ann.N.Y.Acad.Sci.764:536-546)。Taylor,L.等人(1992)Nucleic Acids Research 20:6287-6295;Chen,J.等人(1993)International Immunology 5:647-656;Tuaillon等人(1993)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90:3720-3724;Choi等人(1993)Nature Genetics 4:117-123;Chen,J.等人(1993)EMBO J.12:821-830;Tuaillon等人(1994)Immunol.152:2912-2920;Taylor,L等人(1994)International Immunology 6:579-591;和Fishwild,D.等人(1996)Nature Biotechnology 14:845-851进一步描述了制备和HuMab小鼠的用途、以及由此类小鼠携带的基因组修饰。也参见美国专利号5,545,806;5,569,825;5,625,126;5,633,425;5,789,650;5,877,397;5,661,016;5,814,318;5,874,299;和5,770,429;均授予Lonberg和Kay;Surani等人的美国专利号5,545,807;PCT公开号WO 92/03918,WO 93/12227,WO 94/25585,WO 97/13852,WO 98/24884和WO 99/45962,均授予Lonberg和Kay;和Korman等人的PCT公开号WO 01/14424。

[1010] 在一些实施方案中,使用在转基因和转染色体上携带人免疫球蛋白序列的小鼠,例如携带人重链转基因和人轻链转染色体的小鼠,产生本文所述的抗TIM3抗体。此类小鼠在本文中称为“KM小鼠”,在Ishida等人的PCT公开WO 02/43478中有详细描述。

[1011] 此外,表达人免疫球蛋白基因的替代性转基因动物系统在本领域中是可获得的,并可用于产生本文所述的抗TIM3抗体。例如,可以使用称为Xenomouse(Abgenix,Inc.)的替代转基因系统。这类小鼠在例如Kucherlapati等人的美国专利号5,939,598;6,075,181;6,114,598;6,150,584和6,162,963中描述。

[1012] 此外,表达人免疫球蛋白基因的替代性转染色体动物系统在本领域中是可获得的,并且可用于产生本文所述的抗TIM3抗体。例如,可以使用携带人重链转染色体和人轻链转染色体的小鼠,称为“TC小鼠”;Tomizuka等人(2000)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 97:722-727描述了这种小鼠。此外,本领域描述了携带人重链和轻链转染色体的奶牛(Kuroiwa等人(2002)Nature Biotechnology 20:889-894),并且可以用于产生本文所述的抗TIM3抗体。

[1013] 本领域描述的用于产生人抗体(例如人抗TIM3抗体)的其他小鼠系统包括(i)VELOCLMMUNE®小鼠(Regeneron Pharmaceuticals,Inc.),其中内源性小鼠重链可变区和轻链可变区已通过同源重组被人重链可变区和轻链可变区取代,所述人重链可变区和轻链可变区有效地连接至内源性小鼠恒定区,从而在小鼠中产生嵌合抗体(人V/小鼠C),然后使用标准重组DNA技术转化为完全人抗体;(ii)MEMO®小鼠(Merus Biopharmaceuticals,Inc.),其中所述小鼠包含未重排的人重链可变区,但包含单一重排的人共有轻链可变区。这样的小鼠及其用于产生抗体的用途例如在WO 2009/15777,US 2010/0069614,WO 2011/072204,WO 2011/097603,WO 2011/163311,WO 2011/163314,WO 2012/148873,US 2012/0070861和US 2012/0073004中描述。

[1014] 也可以使用噬菌体展示方法制备本文所述的人单克隆抗TIM3抗体,以筛选人免疫球蛋白基因文库。此类用于分离人抗体的噬菌体展示方法是本领域建立的。参见例如:

Ladner等人的美国专利号5,223,409;5,403,484;和5,571,698;Dower等人的美国专利号5,427,908和5,580,717;McCafferty等人的美国专利号5,969,108和6,172,197;和Griffiths等人的美国专利号5,885,793;6,521,404;6,544,731;6,555,313;6,582,915和6,593,081。

[1015] 也可以使用已将人免疫细胞重构到SCID小鼠的所述小鼠制备本文所述的人单克隆抗TIM3抗体,从而可以在免疫后产生人抗体应答。此类小鼠在例如授予Wilson等人的美国专利号5,476,996和5,698,767中进行了描述。

[1016] XI.A.免疫

[1017] 为了产生针对TIM3的完全人抗体,可以用纯化或富集的TIM3抗原制备物和/或表达TIM3或其片段的细胞对含有人免疫球蛋白基因的转基因或转染色体小鼠(例如,HCo12,HCo7或KM小鼠)进行免疫,如对其他抗原所描述的那样进行,例如,Lonberg等人,(1994)Nature 368(6474):856-859;Fishwild等人,(1996)Nature Biotechnology 14:845-851和WO 98/24884。备选地,可以用编码人TIM3或其片段的DNA免疫小鼠。在一些实施方案中,小鼠在第一次输注时可以是6-16周龄。例如,可以使用重组TIM3抗原的纯化或富集的制备物(5-50μg)腹膜内免疫HuMAb小鼠。如果使用纯化或富集的TIM3抗原制备物免疫未产生抗体,则也可以用表达TIM3的细胞(例如细胞系)免疫小鼠,以促进免疫反应。示例性细胞系包括过量表达TIM3的稳定CHO和Raji细胞系。

[1018] 多种抗原的累积经验表明,在最初使用Ribi佐剂中的抗原进行腹膜内(IP)或皮下(SC)免疫后,每隔一周用Ribi佐剂中的抗原进行IP/SC免疫(高达总共10次),HuMAb转基因小鼠产生最佳应答。可以在免疫方案的过程中监测免疫应答,并通过眼眶后取血获得血浆样品。可通过ELISA和FACS筛选血浆(如下所述),具有足够滴度的抗TIM3人免疫球蛋白的小鼠可用于融合。在处死并去除脾脏和淋巴结之前3天,可以用抗原对小鼠进行静脉内加强免疫。预计每次免疫需要进行2-3次融合。通常针对每种抗原免疫6至24只小鼠。通常,使用HCo7、HCo12和KM品系。另外,HCo7和HCo12转基因都可以一起饲养到具有两种不同人重链转基因(HCo7/HCo12)的单只小鼠中。

[1019] XI.B.生产TIM3单克隆抗体的杂交瘤的产生

[1020] 为了产生生产本文所述的人单克隆抗TIM3抗体的杂交瘤,可以将来自免疫小鼠的脾细胞和/或淋巴结细胞分离并融合至合适的永生化细胞系,例如小鼠骨髓瘤细胞系。可以筛选所得的杂交瘤中抗原特异性抗体的产生。例如,可以用PEG将来自免疫小鼠的脾淋巴细胞的单细胞悬浮液与Sp2/0非分泌性小鼠骨髓瘤细胞(ATCC,CRL 1581)融合。可以将细胞铺在平底微量滴定板中,然后在选择性培养基中孵育。几周后,可以在培养基中培养细胞。然后可以通过ELISA筛选单个孔中的人单克隆IgM和IgG抗体。一旦发生广泛的杂交瘤生长,通常可以在10-14天后在培养基中观察到。可以再铺种分泌抗体的杂交瘤,再次筛选,并且如果仍然对人IgG呈阳性,则可以通过有限稀释将单克隆抗体亚克隆至少两次。然后可以在体外培养稳定的亚克隆,以在组织培养基中生成少量的抗体进行表征。

[1021] 为了纯化人单克隆抗体,可以将所选择的杂交瘤在两升旋转烧瓶中生长以纯化单克隆抗体。可以过滤上清液并浓缩,然后用蛋白A琼脂糖(Pharmacia,Piscataway,N.J.)进行亲和层析。可以通过凝胶电泳和高效液相色谱法检查洗脱的IgG以确保纯度。可以将缓冲液更换为PBS,并可以通过OD280使用1.43消光系数确定浓度。可以等分并储存单克隆抗体。

[1022] XI.C.生产针对TIM3的单克隆抗体的转染瘤(transfectoma)的产生

[1023] 可以使用例如重组DNA技术和基因转染方法的组合在宿主细胞转染瘤中产生抗体,这是本领域众所周知的(Morrison,S.(1985)Science 229:1202)。

[1024] 例如,要表达抗体或其抗体片段,可以通过标准分子生物学技术(例如,使用表达目的抗体的杂交瘤进行PCR扩增或cDNA克隆)获得编码部分或全长轻链和重链的DNA并且可以将所述DNA插入表达载体,从而使基因有效地连接到转录和翻译控制序列上。在本文中,术语"有效地连接"是指将抗体基因连接到载体中,使得载体内的转录和翻译控制序列发挥其预期的调节抗体基因的转录和翻译的功能。选择表达载体和表达控制序列以使其与所使用的表达宿主细胞相容。可以将抗体轻链基因和抗体重链基因插入单独的载体中,或者将这两个基因插入相同的表达载体中。通过标准方法将抗体基因插入表达载体中(例如,将抗体基因片段和载体上的互补限制性位点连接,或如果不存在限制性位点则进行平末端连接)。通过将本文所述的抗TIM3抗体的轻链可变区和重链可变区插入已经编码所需同种型的重链恒定区和轻链恒定区的表达载体中,从而V_H区段与载体内的C_H区段有效地连接,且V_L区段与载体内的C_L区段有效地连接,可以用于创建任何抗体同种型的全长抗体基因。

[1025] 额外地或备选地,重组表达载体可以编码促进从宿主细胞分泌抗体链的信号肽。可以将抗体链基因克隆到载体中,使得信号肽符合读框地连接至抗体链基因的氨基末端。信号肽可以是免疫球蛋白信号肽或异源信号肽(即,来自非免疫球蛋白的信号肽)。

[1026] 在一些实施方案中,可以使用以下来自人抗体重链和轻链的信号肽:

[1027] MDWTWRVFCLLAVAPGAHS(SEQ ID NO:267);METPAQLLFLLLLWLPDTTG(SEQ ID NO:268);

[1028] MKHLWFFLLLVAAPRWVLS(SEQ ID NO:269);MEFGLSWVFLVAIIKGVQC(SEQ ID NO:270);

[1029] MDMRVPAQLLGLLLWLPGARC(SEQ ID NO:271)或MRAWIFFLLCLAGRALA(SEQ ID NO:361)。在一些实施方案中,用于表达本文所述的任何一种抗TIM3抗体的信号序列是SEQ ID NO:361。抗TIM3抗体的重链和轻链可以与各链连接的相应信号序列在它们克隆自的杂交瘤中表达。以下是它们克隆自的杂交瘤中存在的各种抗TIM3抗体的信号序列,这些信号序列可用于表达相同的抗体或另一种抗体:

[1030] (i)13A3 VH信号序列的氨基酸序列:MKHLWFFLLLVAAPRWVLS(SEQ ID NO:269)

[1031] (ii)13A3 VH信号序列的核酸序列:ATGAAGCACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCGGCTCCCAGATGGGTCCTGTCC(SEQ ID NO:274)

[1032] (iii)13A3 VL信号序列的氨基酸序列:METPAQLLFLLLLWLPDTTG(SEQ ID NO:268)

[1033] (iv)13A3 VL信号序列的核酸序列:ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGA(SEQ ID NO:273)

[1034] (v)8B9 VH信号序列的氨基酸序列:MKHLWFFLLLVAAPRWVLS(SEQ ID NO:269)

[1035] (vi)8B9 VH信号序列的核酸序列:ATGAAGCACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCGGCTCCCAGATGGGTCCTGTCC(SEQ ID NO:274)

[1036] (vii)8B9 VL信号序列的氨基酸序列:METPAQLLFLLLLWLPDTTG(SEQ ID NO:268)

[1037] (viii)8B9 VL信号序列的核酸序列:ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGA(SEQ ID NO:273)

[1038] (ix)8C4 VH信号序列的氨基酸序列:MKHLWFFLLLVAAPRWVLS(SEQ ID NO:269)

[1039] (x)8C4 VH信号序列的核酸序列:ATGAAGCACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCGGCTCCCAGATGGGTCCTGTCC(SEQ ID NO:274)

[1040] (xi)8C4 VL信号序列的氨基酸序列:METPAQLLFLLLLWLPDTTG(SEQ ID NO:268)

[1041] (xii)8C4 VL信号序列的核酸序列:ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGA(SEQ ID NO:273)

[1042] (xiii)17C3 VH信号序列的氨基酸序列:MDWTWRVFCLLAVAPGAHS(SEQ ID NO:267)

[1043] (xiv)17C3 VH信号序列的核酸序列:ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGA(SEQ ID NO:272)

[1044] (xv)17C3 VL信号序列的氨基酸序列:METPAQLLFLLLLWLPDTTG(SEQ ID NO:268)

[1045] (xvi)17C3 VL信号序列的核酸序列:ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGA(SEQ ID NO:273)

[1046] (xvii)9F6 VH信号序列的氨基酸序列:MEFGLSWVFLVAIIKGVQC(SEQ ID NO:270)

[1047] (xviii)9F6 VH信号序列的核酸序列:ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGA(SEQ ID NO:275)

[1048] (xix)9F6 VL1信号序列的氨基酸序列:MDMRVPAQLLGLLLLWLPGARC(SEQ ID NO:271)

[1049] (xx)9F6 VL1信号序列的核酸序列:ATGGACATGAGGGTCCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTTCTGCTGCTCTGGCTCCCAGGTGCCAGATGT(SEQ ID NO:276)

[1050] (xxi)9F6 VL2和VL3信号序列的氨基酸序列:METPAQLLFLLLLWLPDTTG(SEQ ID NO:268)

[1051] (xxii)9F6 VL2和VL3信号序列的核酸序列:ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGA(SEQ ID NO:273)

[1052] (xxiii)3G4 VH信号序列的氨基酸序列:MEFGLSWVFLVAIIKGVQC(SEQ ID NO:270)

[1053] (xxiv)3G4 VH信号序列的核酸序列:ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGA(SEQ ID NO:275)

[1054] (xxv)3G4 VL信号序列的氨基酸序列:METPAQLLFLLLLWLPDTTG(SEQ ID NO:268)

[1055] (xxvi)3G4 VL信号序列的核酸序列:ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGA(SEQ ID NO:273)

[1056] (xxvii)17C8 VH信号序列的氨基酸序列:MEFGLSWVFLVAIIKGVQC(SEQ ID NO:270)

[1057] (xxviii)17C8 VH信号序列的核酸序列:ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGA(SEQ ID NO:275)

[1058] (xxix)17C8 VL信号序列的氨基酸序列:METPAQLLFLLLLWLPDTTG(SEQ ID NO:268)

[1059] (xxx)17C8 VL信号序列的核酸序列:ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGA(SEQ ID NO:273)。

[1060] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体(例如,TIM3.2至TIM3.18)的重链和轻链可以用不同于克隆它们的杂交瘤中存在的信号序列进行工程改造。此类序列的例子包括但不限于以下:

[1061] (i)重链信号序列的核酸序列:ATGAGGGCTTGGATCTTCTTTCTGCTCTGCCTGGCCGGGAGAGCGCTCGCA(SEQ ID NO:362)

[1062] (ii)轻链信号序列的核酸序列:ATGAGGGCTTGGATCTTCTTTCTGCTCTGCCTGGCCGGGCGCGCCTTGGCC(SEQ ID NO:363)

[1063] (iii)重链和轻链信号序列的氨基酸序列:MRAWIFFLLCLAGRALA(SEQ ID NO:361).

[1064] 除了抗体链基因之外,重组表达载体还可以带有控制抗体链基因在宿主细胞中的表达的调控序列。术语“调控序列”旨在包括控制抗体链基因的转录或翻译的启动子、增强子和其他表达控制元件(例如,聚腺苷酸化信号)。此类调节序列描述于例如Goeddel(Gene Expression Technology.Methods in Enzymology 185,Academic Press,San Diego,CA(1990))。本领域技术人员将认识到,表达载体的设计,包括调节序列的选择,可以取决于诸如待转化的宿主细胞的选择,所需蛋白质的表达水平等因素。用于哺乳动物宿主细胞表达的优选调控序列包括指导哺乳动物细胞中高水平蛋白质表达的病毒元件,例如衍生自巨细胞病毒(CMV)、猿猴病毒40(SV40)、腺病毒(例如腺病毒主要晚期启动子(AdMLP))和多瘤病毒的启动子和/或增强子。备选地,可以使用非病毒调控序列,例如泛素启动子或β-珠蛋白启动子;此外,调控元件包含来自不同来源的序列,例如SRa启动子系统,其含有来自人1型T细胞白血病病毒SV40早期启动子和长末端重复序列的序列(Takebe,Y.等人(1988)Mol.Cell.Biol.8:466-472)。

[1065] 除了抗体链基因和调控序列之外,重组表达载体还可以携带其他序列,例如调节载体在宿主细胞中复制的序列(例如复制起点)和选择标志基因。选择标志基因有助于选择已引入载体的宿主细胞(参见,例如,均授予Axel等人的美国专利号4,399,216,4,634,665和5,179,017)。例如,通常,选择标志基因在已引入载体的宿主细胞中赋予对药物如G418、潮霉素或氨甲蝶呤的抗性。优选的选择标志基因包括二氢叶酸还原酶(DHFR)基因(用于具有甲氨蝶呤选择/扩增的dhfr-宿主细胞)和neo基因(用于G418选择)。

[1066] 为了表达轻链和重链,通过标准技术将编码重链和轻链的表达载体转染到宿主细胞中。术语“转染”的各种形式旨在涵盖通常用于将外源DNA引入原核或真核宿主细胞中的多种技术,例如电穿孔、磷酸钙沉淀、DEAE-葡聚糖转染等。

[1067] 尽管从理论上讲有可能在原核或真核宿主细胞中表达本文所述的抗TIM3抗体,但是最优选在真核细胞,最优选在哺乳动物宿主细胞中表达抗体,因为这样的真核细胞,且特别是哺乳动物细胞比原核细胞更可能组装并分泌正确折叠的具有免疫活性的抗体。据报道,抗体基因的原核表达对于产生高产率的活性抗体是无效的(Boss,M.A.和Wood,C.R.(1985)Immunology Today 6:12-13)。

[1068] 用于表达本文所述的重组抗TIM3抗体的某些哺乳动物宿主细胞包括中国仓鼠卵巢(CHO细胞)(包括dhfr-CHO细胞,如Urlaub和Chasin,(1980)Proc.Natl.Acad.Sci.USA中所述,其与DHFR选择标志使用,例如,如R.J.Kaufman和P.A.Sharp(1982)Mol.Biol.759:601-621所述)、NSO骨髓瘤细胞、COS细胞和SP2细胞。特别地,对于与NSO骨髓瘤细胞一起使用,另一种表达系统是WO 87/04462,WO 89/01036和EP 338,841中公开的GS基因表达系统。当将编码抗体基因的重组表达载体引入哺乳动物宿主细胞中时,通过将宿主细胞培养足以允许抗体在宿主细胞中表达或更优选地将抗体分泌到宿主细胞在其中生长的培养基中的时间段来产生抗体。可以使用标准蛋白质纯化方法从培养基中回收抗体。

[1069] XII.测定法

[1070] 可以通过例如标准ELISA测试本文所述的抗TIM3抗体与人TIM3的结合。简要地说,

微量滴定板用纯化的TIM3包被,然后用牛血清白蛋白封闭。将抗体的稀释液(例如,来自经TIM3免疫的小鼠的血浆的稀释液)加入每个孔中并孵育。将板洗涤并与缀合至辣根过氧化物酶(HRP)的第二试剂(例如,对于人抗体而言,是山羊抗人IgG Fc特异性多克隆试剂)一起孵育。洗涤后,可将板显色并通过分光光度计进行分析。然后可以通过流式细胞术进一步筛选来自免疫小鼠的血清对表达人TIM3的细胞系的结合,而不与不表达TIM3的对照细胞系结合。简而言之,可以通过将表达TIM3的CHO细胞与抗TIM3抗体一起温育来评估抗TIM3抗体的结合。可以洗涤细胞,并可以用抗人IgG Ab检测结合。可以使用FACScan流式细胞术(Becton Dickinson,San Jose,CA)进行流式细胞术分析。产生最高滴度的小鼠可用于融合。

[1071] 如上所述的ELISA测定法可用于筛选抗体,并因此筛选产生与TIM3免疫原显示阳性反应性的抗体的杂交瘤。然后可以将产生与TIM3高亲和力结合的抗体的杂交瘤亚克隆并进一步鉴定。然后可以从每种杂交瘤中选择一个保留亲本细胞反应性的克隆(通过ELISA),以制备细胞库和用于抗体纯化。

[1072] 为了纯化抗TIM3抗体,可以生长选择的杂交瘤用于单克隆抗体纯化。可以在亲和层析之前将上清液过滤并浓缩。洗脱的IgG可以通过凝胶电泳和高效液相色谱法检查以确保纯度。可以交换缓冲液,并可以确定浓度。可以等分并储存单克隆抗体。

[1073] 为了确定所选择的抗TIM3单克隆抗体是否结合独特的表位,可以使用市售试剂(Pierce,Rockford,IL)对每种抗体进行生物素化。可以用链霉亲和素标记的探针检测生物素化的MAb结合。如上所述,可以使用TIM3包被的ELISA板进行使用未标记的单克隆抗体和生物素化单克隆抗体的竞争研究。

[1074] 为了确定纯化抗体的同种型,可以使用对特定同种型抗体具有特异性的试剂进行同种型ELISA。例如,为了确定人单克隆抗体的同种型,可以在4℃用1μg/ml抗人免疫球蛋白包被微量滴定板的孔过夜。用1%BSA封闭后,将板与1μg/ml或更少的受试单克隆抗体或纯化的同型对照在环境温度下反应一到两个小时。然后可以将孔与人IgG1或人IgM特异的碱性磷酸酶缀合的探针反应。如上所述对板进行显色和分析。

[1075] 如实施例中描述的,为了测试单克隆抗体与表达TIM3的活细胞的结合,可以使用流式细胞术。简而言之,将表达膜结合的TIM3的细胞系(在标准生长条件下生长)与各种浓度的单克隆抗体在含有0.1%BSA的PBS中于4℃混合1小时。洗涤后,将细胞与荧光素标记的抗IgG抗体在与第一抗体染色相同的条件下反应。样品可以通过FACScan仪器使用光和侧向散射特性进行分析,以门控单个细胞,并确定标记抗体的结合。除了或代替流式细胞术测定法,可以使用荧光显微镜的备选测定法。可以完全如上所述将细胞染色,并通过荧光显微镜检查。这种方法允许可视化单个细胞,但取决于抗原的密度,其灵敏度可能会降低。

[1076] 可以通过蛋白质印迹进一步测试抗TIM3抗体与TIM3抗原的反应性。简而言之,可以制备来自表达TIM3的细胞的细胞提取物,并对其进行十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳。电泳后,将分离出的抗原转移到硝酸纤维素膜上,用20%小鼠血清封闭,并用待测试的单克隆抗体进行探测。可以使用抗IgG碱性磷酸酶检测IgG结合,并用BCIP/NBT底物小片(Sigma Chem.Co.,St.Louis,MO)显色。

[1077] 分析各种抗TIM3抗体的结合亲和力、交叉反应性和结合动力学的方法包括本领域已知的标准测定法,例如,使用BIACORETM2000SPR仪器(Biacore AB,Uppsala,瑞典)SPR进行的BIACORETM表面等离子共振(SPR)分析。

[1078] 多种测定法可用于表征抗TIM3抗体的生物学活性(其可用于例如比较不同的抗TIM3抗体),例如本文所述的那些测定法:

[1079] (1)T细胞活化测定法,例如使用从人供体的PBMC获得的纯化T细胞的测定法。可以用总的T细胞或其亚群,例如Th1细胞,T细胞毒性细胞,Treg细胞,CD4+T细胞,CD8+T细胞实施测定法,条件是所述细胞表达TIM3。可以通过确定某些细胞因子例如干扰素-γ或IL-2的分泌水平或T细胞的增殖水平来测量活化。不受限于特定的作用机制,TIM3抗体与T细胞上的TIM3结合可能会阻止TIM3与TIM3配体结合(假定的TIM3配体包括半乳凝素-9、HMGB1、脑信号蛋白-4A、CEACAM-1、ILT-4和磷脂酰丝氨酸),并因此防止TIM3介导的T细胞中信号传导,从而防止TIM3对T细胞的负调控。实施例中提供了示例性的测定法,包括Th1测定法、TIL测定法和混合的淋巴细胞反应(MLR);

[1080] (2)测定刺激巨噬细胞如M1或M2巨噬细胞的测定法;和

[1081] (3)测定从TIM3阳性髓样细胞分泌的髓样相关细胞因子(例如,TNFα,IL-1β,GM-CSF,IL-6,IL-2,IL-10,CCL2,CCL3,CCL4或CCL5)的测定法。在一些实施方案中,抗TIM3抗体刺激TIM3阳性髓样细胞分泌TNFα,IL-1β,GM-CSF,IL-6,和IL-2和/或抑制TIM3阳性髓样细胞分泌IL-10,CCL2,CCL3,CCL4或CCL5。

[1082] 通常,用于测试抑制免疫应答的试剂的生物学活性的任何方法都可以用于表征抗TIM3抗体的生物学活性,例如,有关TIM3的文献(包括专利和专利申请)中所述的那些方法。

[1083] XIII.免疫缀合物、抗体衍生物和诊断

[1084] 本文所述的抗TIM3抗体可用于诊断目的,包括样品测试及体内成像,且出于此目的,可将抗体(或其抗原结合部分)缀合至适宜的可检测试剂,以形成免疫缀合物。出于诊断的目的,适宜的试剂是可检测的标记物,包括用于全身成像的放射性同位素和用于样品测试的放射性同位素、酶、荧光标记及其他适宜抗体标签。

[1085] 可以与本文所述的任何TIM3抗体连接的可检测标记可以是目前用于体外诊断领域中的各种类型中的任一者,包括包含金属溶胶的微粒标记(例如胶体金)、同位素(例如与例如N_2S_2、N_3S或N_4类型的肽螯合剂一起呈现的I^{125}或Tc^{99})、发色团(包括荧光标记物、生物素、发光标记物、磷光标记物及诸如此类)以及将给定底物转换成可检测标记物的酶标记及在例如通过聚合酶链反应扩增后显露的多核苷酸标签。适宜酶标记包括辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶及诸如此类。例如,标记可为碱性磷酸酶,其系通过在转换1,2二氧杂环丁烷底物(例如金刚烷基甲氧基磷酰基氧基苯基二氧杂环丁烷(AMPPD)、3-(4-(甲氧基螺{1,2-二氧杂环丁烷-3,2'-(5'-氯)三环{3.3.1.13,7}癸}-4-基)苯基磷酸二钠(CSPD))以及CDP和CDP-STAR®或本领域技术人员所熟知的其他发光底物(例如适宜镧系(例如铽(III)及铕(III))的螯合物)后测量化学发光的存在或形成进行检测。检测方式系根据所选标记来确定。标记或其反应产物的出现可使用肉眼(在标记为微粒且以适当量积聚的情形下)或使用仪器(例如分光光度计、发光计、荧光计及诸如此类)来达成,所有均符合标准实践。

[1086] 在一些实施方案中,缀合方法产生实质上(或几乎)无免疫原性的连接,例如肽连接(即酰胺键)、硫连接、(空间位阻)、二硫键连接、腙连接和醚连接。这些连接几乎无免疫原性且在血清内显示合理稳定性(参见例如,Senter,P.D.,Curr.Opin.Chem.Biol.13(2009)235-244;WO 2009/059278;WO 95/17886)。

[1087] 取决于该部分及该抗体的生物化学性质,可采用不同的缀合策略。倘若该部分为

介于50至500个氨基酸之间的天然或重组多肽,则采用教科书中阐述合成蛋白质缀合物的化学法的标准程序,其可容易地由本领域技术人员仿效(例如,参见Hackenberger,C.P.R.和Schwarzer,D.,Angew.Chem.Int.Ed.Engl.47(2008)10030-10074)。在一些实施方案中,使用马来酰亚胺基部分与该抗体或该部分内的半胱氨酸残基反应。这在例如使用抗体的Fab或Fab'片段的情形下是尤为适宜的偶联化学法。备选地,在一些实施方案中,实施至该抗体或部分的C末端的偶联。可如所述(Sunbul,M.和Yin,J.,Org.Biomol.Chem.7(2009)3361-3371)实施蛋白质(例如Fab片段)的C末端修饰。

[1088] 一般而言,位点特异性反应和共价偶联是基于将天然氨基酸转化成具有与所存在其他官能基的反应性正交的反应性的氨基酸。例如,处于罕见序列背景内的特定半胱氨酸可以酶方式在醛中转换(参见Frese,M.A.和Dierks,T.,ChemBioChem.10(2009)425-427)。亦可通过利用某些酶与给定序列背景下的天然氨基酸的特异性酶反应性获得期望的氨基酸修饰t(参见例如,Taki,M.等人,Prot.Eng.Des.Sel.17(2004)119-126;Gautier,A.等人Chem.Biol.15(2008)128-136;和Bordusa,F.,Highlights in Bioorganic Chemistry(2004)389-403使用的蛋白酶催化的C--N键形成)。位点特异性反应及共价偶联亦可通过末端氨基酸与适宜修饰试剂的选择性反应来达成。

[1089] 可利用N末端半胱氨酸与苯甲腈的反应性(参见Ren,H.等人,Angew.Chem.Int.Ed.Engl.48(2009)9658-9662)来达成位点特异性共价偶联。

[1090] 天然化学连接亦可取决于C末端半胱氨酸残基(Taylor,E.Vogel;Imperiali,B,Nucleic Acids and Molecular Biology(2009),22(Protein Engineering),65-96)。

[1091] US6437095B1描述了基于一段带负电氨基酸内的半胱氨酸与位于一段带正电氨基酸中的半胱氨酸的较快反应的缀合方法。

[1092] 该部分亦可为合成肽或肽模拟物。在多肽是经化学合成的情形下,在该合成期间可纳入具有正交化学反应性的氨基酸(参见例如,de Graaf,A.J.等人,Bioconjug.Chem.20(2009)1281-1295)。由于众多个正交官能基至关重要且可引入合成肽中,故标准化学法是将该肽缀合至接头。

[1093] 为了获得单标记多肽,可从其他缀合副产物通过层析分离出具有1:1化学计量的缀合物。此程序可通过使用染料标记的结合对成员及带电接头来促进。通过使用此类标记和带高度负电的结合对成员,单缀合多肽容易地与未经标记的多肽和携带一个以上接头的多肽分离,这是因为可利用电荷及分子量的差异来分离。荧光染料可用于自未结合组分(如带标记的单价结合剂)纯化复合物。

[1094] 在一些实施方案中,连接至抗TIM3抗体的部分选自结合部分、标记部分和生物活性部分。

[1095] 本文所述的抗TIM3抗体也可缀合至治疗剂以形成免疫缀合物,例如抗体-药物缀合物(ADC)。适宜治疗剂包括抗代谢物、烷基化剂、DNA小沟结合剂、DNA嵌入剂、DNA交联剂、组蛋白去乙酰酶抑制剂、出核抑制剂、蛋白酶体抑制剂、拓扑异构酶I或II抑制剂、热休克蛋白抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂、抗生素和抗有丝分裂剂。在ADC中,抗体和治疗剂优选是经由可切割接头(例如肽基、二硫化物或腙接头)缀合。在一些实施方案中,接头是肽基接头,例如Val-Cit,Ala-Val,Val-Ala-Val,Lys-Lys,Pro-Val-Gly-Val-Val(SEQ ID NO:300),Ala-Asn-Val,Val-Leu-Lys,Ala-Ala-Asn,Cit-Cit,Val-Lys,Lys,Cit,Ser或Glu。ADC可如以下

专利中所述来制备:美国专利号7,087,600;6,989,452;和7,129,261;PCT公开WO 02/096910;WO 07/038658;WO 07/051081;WO 07/059404;WO 08/083312;和WO 08/103693;美国专利公开20060024317;20060004081;和20060247295.

[1096] 抗TIM3抗体,例如本文所述的那些抗TIM3抗体,也可以用于检测TIM3,例如组织或组织样品中的TIM3,例如人TIM3。该抗体可以用于例如ELISA测定法或流式细胞术中。在一些实施方案中,使抗TIM3抗体与细胞,例如组织中的细胞接触一段适合于发生特异性结合的时间,然后加入试剂,例如检测该抗TIM3抗体的抗体。实施例中提供了示例性测定法。抗TIM3抗体可以是完全人抗体,也可以是嵌合抗体,例如具有人可变区和鼠恒定区或其一部分的抗体。用于检测样品(细胞或组织样品)中的TIM3(例如人TIM3)的示例性方法包括(i)使样品与抗TIM3抗体接触一段足以允许抗TIM3抗体与TIM3特异性结合的时间,和(2)使样品与特异性结合抗TIM3抗体(例如抗TIM3抗体的Fc区)的检测试剂(例如抗体)接触,从而检测与抗TIM3抗体结合的TIM3。与抗体和/或检测试剂孵育后,可包括洗涤步骤。这些方法中使用的抗TIM3抗体不必与标记或检测剂连接,因为可以使用单独的检测剂。

[1097] 本文在别处提供了抗TIM3抗体的其他用途,例如作为单一疗法或例如在与组合治疗相关的章节中的联合疗法。

[1098] XIV.双特异性分子

[1099] 本文所述的抗TIM3抗体可用于形成双特异性分子。抗TIM3抗体或其抗原结合部分可衍生化或连接至另一功能分子,例如另一肽或蛋白质(例如受体的另一抗体或配体),以产生结合至至少两个不同结合位点或靶分子的双特异性分子。例如,抗TIM3抗体可以与特异性结合任何可以用作联合治疗的潜在靶标的蛋白质例如本文所述的蛋白质的抗体或scFv连接(例如,针对PD-1、PD-L1,GITR或LAG-3的抗体)。本文所述抗体事实上可衍生化或连接至一个以上的其他功能分子,以产生结合至两个以上不同结合位点和/或靶分子的多特异性分子;这些多特异性分子亦欲涵盖于如本文所使用的术语“双特异性分子”中。为产生本文所述的双特异性分子,本文所述抗体可功能地连接(例如通过化学偶联、遗传融合、非共价缔合或其他方式)至一个或多个其他结合分子,例如另一抗体、抗体片段、肽或结合模拟物,使得产生双特异性分子。

[1100] 因此,本文提供了包含至少一种针对TIM3的第一结合特异性及针对第二靶表位的第二结合特异性的双特异性分子。在其中双特异性分子是多特异性的本文所述的一些实施方案中,该分子可进一步包括第三结合特异性。

[1101] 在一些实施方案中,本文所述的双特异性分子包含至少一种抗体或其抗体片段(包括例如Fab、Fab’、$F(ab')_2$、Fv或单链Fv(scFv))作为结合特异性。抗体亦可为轻链或重链二聚体或其任何最小片段,例如Fv或单链构建体,如Ladner等人,美国专利号4,946,778中所述。

[1102] 尽管人单克隆抗体是优选的,但本文描述的双特异性分子中可采用的其它抗体是鼠的、嵌合的和人源化单克隆抗体。

[1103] 本文所述的双特异性分子可通过使用所属领域中已知的方法缀合成分结合特异性制备。例如,双特异性分子的各结合特异性可分别产生且然后彼此缀合。当结合特异性是蛋白质或肽时,各种偶联剂或交联剂可用于共价缀合。交联剂的实例包括蛋白A、碳二亚胺、N-琥珀酰亚胺基-S-乙酰基-硫乙酸盐(SATA)、5,5’-二硫基双(2-硝基苯甲酸)(DTNB)、邻苯

二马来酰亚胺(oPDM)、N-琥珀酰亚胺基-3-(2-吡啶基二硫基)丙酸盐(SPDP)和环己烷-1-羧酸磺基琥珀酰亚胺基4-(N-马来酰亚胺甲酯)(磺基-SMCC)(参见例如,Karpovsky等人(1984)J.Exp.Med.160:1686;Liu,MA等人(1985)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 82:8648)。其它方法包括Paulus(1985)Behring Ins.Mitt.No.78,118-132;Brennan等人(1985)Science 229:81-83),和Glennie等人(1987)J.Immunol.139:2367-2375)中所述的那些方法。一些缀合剂是SATA和磺基-SMCC,这两者均可获自Pierce Chemical Co.(Rockford,IL)。

[1104] 当结合特异性是抗体时,其可经由两条重链的C端铰链区的巯基键缀合。在一些实施方案中,铰链区是在缀合前经修饰以含有奇数个(优选一个)巯基残基。

[1105] 备选地,两种结合特异性皆可编码于相同载体中并表达和组装于相同宿主细胞中。此方法是特别适用于其中双特异性分子是mAb x mAb,mAb x Fab,mAb x(scFv)$_2$,Fab x F(ab')$_2$或配体x Fab融合蛋白。双特异性分子可以包含这样的抗体,所述抗体含有每一重链C端的scFv。本文所述的双特异性分子可以是包含一个单链抗体和结合决定子的单链分子或包含两个结合决定子的单链双特异性分子。双特异性分子可包含至少两个单链分子。用于制备双特异性分子的方法描述于例如美国专利号5,260,203;美国专利号5,455,030;美国专利号4,881,175;美国专利号5,132,405;美国专利号5,091,513;美国专利号5,476,786;美国专利号5,013,653;美国专利号5,258,498;和美国专利号5,482,858中。

[1106] 双特异性分子与其特异性靶的结合可使用此领域公认的方法证实,例如,酶联免疫吸附测定法(ELISA)、放射免疫测定法(RIA)、FACS分析、生物测定法(例如,生长抑制)或蛋白质印迹测定法。这些测定法中的每一者通常通过采用对目的复合物具特异性的经标记试剂(例如抗体)检测特别受关注的蛋白质-抗体复合物的存在。

[1107] XV.组合物

[1108] 本发明进一步提供组合物(例如药物组合物),含有如本文描述的与可药用载体一起调配的一种抗TIM3抗体或多种抗TIM3抗体的组合或与针对其他靶标的抗体的组合或所述抗体的抗原结合片段。这类组合物可包括一种或(例如两种或多种不同)的本文描述的抗体或免疫缀合物或双特异性分子的组合。例如,本文描述的药物组合物可包含结合至靶抗原上的不同表位或具有互补活性的抗体(或免疫缀合物或双特异性抗体)的组合。

[1109] 在一些实施方案中,组合物包含浓度为至少1mg/ml,5mg/ml,10mg/ml,50mg/ml,100mg/ml,150mg/ml,200mg/ml,1-300mg/ml或100-300mg/ml的抗TIM3抗体。

[1110] 本文描述的药物组合物也可作为组合疗法(即,与其它药剂的组合)施用。例如,所述组合疗法可包括本文所述的抗TIM3抗体与至少一种其它抗癌和/或免疫调节例如,T细胞刺激(例如活化)剂的组合。可用于组合疗法中的治疗剂的实例在下文中更详细地描述于本文所述的抗TIM3抗体的用途的章节中。

[1111] 在一些实施方案中,本文公开的治疗组合物可包括用于治疗癌症的其它化合物、药物和/或药剂。这类化合物、药物和/或药剂可包括例如刺激针对给定癌症的免疫应答的化学治疗药物、小分子药物或抗体。在一些情形下,治疗组合物可以包括,例如,一个或多个抗CTLA-4抗体,抗PD-1抗体,抗PD-L1抗体,抗OX40(也称为CD134,TNFRSF4,ACT35和/或TXGP1L)抗体,抗CD137抗体,抗LAG-3抗体,抗GITR抗体或它们的任意组合。

[1112] 如本文所使用,“可药用载体”包括任何及所有溶剂、分散介质、包衣、抗细菌和抗真菌剂、等渗剂及吸收延迟剂及生理上相容的类似试剂。在一些实施方案中,载体适于静脉

内、肌内、皮下、胃肠外、脊柱或表皮施用(例如通过注射或输注)。取决于施用途径,可于材料中对活性化合物(即抗体、免疫缀合物或双特异性分子)进行包衣以保护化合物免受酸及可使化合物失活的其他天然条件的作用。

[1113] 本文所述的医药化合物可包括一种或多种可药用的盐。"可药用的盐"指保留亲本化合物的期望生物活性且不赋予任何不期望的毒理学效应的盐(参见例如,Berge,S.M.等人(1977)J.Pharm.Sci.66:1-19)。这些盐的实例包括酸加成盐及碱加成盐。酸加成盐包括衍生自无毒无机酸(例如盐酸、硝酸、磷酸、硫酸、氢溴酸、氢碘酸、亚磷酸及诸如此类)以及衍生自无毒有机酸(例如脂肪族单及二羧酸、经苯基取代的链烷酸、羟基链烷酸、芳香族酸、脂肪族及芳香族磺酸及诸如此类)的那些。碱加成盐包括衍生自碱土金属(例如钠、钾、镁、钙及诸如此类)以及衍生自无毒有机胺(例如N,N'-二苄基乙二胺、N-甲基葡萄糖胺、氯普鲁卡因(chloroprocaine)、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、普鲁卡因及诸如此类)的那些。

[1114] 本文所述的药物组合物亦可包括可药用的抗氧化剂。可药用的抗氧化剂的实例包括:(1)水溶性抗氧化剂,例如抗坏血酸、半胱氨酸盐酸盐、硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠、亚硫酸钠及诸如此类;(2)油溶性抗氧化剂,例如抗坏血酸棕榈酸酯、丁基化羟基苯甲醚(BHA)、丁基化羟基甲苯(BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯、α-生育酚及诸如此类;和(3)金属螯合剂,例如柠檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨醇、酒石酸、磷酸及诸如此类。

[1115] 可用于本文所述药物组合物中的适宜水性及非水性载体的实例包括水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇、聚乙二醇及诸如此类)及其适宜混合物、植物油(例如橄榄油)及可注射有机酯(例如油酸乙酯)。例如,可通过使用诸如卵磷脂等包衣材料、通过维持所需粒径(在分散液的情形下)及通过使用表面活性剂来维持适当流动性。

[1116] 这些组合物亦可含有佐剂,例如防腐剂、润湿剂、乳化剂及分散剂。可通过上述灭菌程序并纳入各种抗细菌剂及抗真菌剂(例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸及诸如此类)二者确保阻止微生物的存在。这些组合物中亦可期望包括等渗剂,例如糖、氯化钠及诸如此类。另外,可通过纳入吸收延迟剂(例如单硬脂酸铝及明胶)来实现可注射药物形式的长效吸收。

[1117] 可药用载体包括无菌水溶液或分散液及用于临时制备无菌可注射溶液或分散液的无菌粉剂。本领域已知用于医药活性物质的这些介质及药剂的使用。除任何与活性化合物不相容的常规介质或药剂外,本发明涵盖其用于本文所述的药物组合物中。药物组合物可包含防腐剂或可不含防腐剂。可以将补充的活性化合物掺入组合物中。

[1118] 通常,治疗组合物必须无菌且在制造及储存条件下稳定。可将组合物配制成溶液、微乳液、脂质体或其他适于高药物浓度的有序结构。载体可为溶剂或分散介质,其含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇及液体聚乙二醇及诸如此类)及其适宜混合物。可例如通过使用诸如卵磷脂等包衣、通过维持所需粒径(在分散液的情形下)及通过使用表面活性剂来维持适当流动性。在许多情形下,组合物可包括等渗剂(例如糖、多元醇(例如甘露醇、山梨醇)或氯化钠)于组合物中。可通过在组合物中纳入延迟吸收剂(例如单硬脂酸盐及明胶)来实现可注射组合物的长效吸收。

[1119] 无菌可注射溶液可通过以下步骤来制备:将所需量的活性化合物纳入含有上文所列举活性成份中之一者或组合(视需要)的适宜溶剂中,然后进行无菌微滤。通常,通过将活性化合物纳入含有基本分散介质及来自那些上文所列举的所需其他成份的无菌溶媒中来

制备分散液。在使用无菌粉末来制备无菌可注射溶液的情形下,一些制备方法是真空干燥和冷冻干燥(冻干),所述方法可自预先经无菌过滤的溶液产生由活性剂加上任意其他期望成份构成的粉末。

[1120] 可与载体材料组合产生单一剂型的活性成份的量将依赖于所治疗受试者及特定施用模式而变化。可与载体材料组合产生单一剂型的活性成份的量通常将为产生治疗效应的组合物的量。通常,以100%计,此量将介于与可药用载体组合的活性成份的约0.01%至约99%范围内,优选活性成份约0.1%至约70%,或约1%至约30%。

[1121] 可对剂量方案进行调整以提供最佳的期望应答(例如治疗应答)。例如,可施用单次推注,可随时间施用若干个分开剂量或可根据治疗状况的紧急程度所指示按比例减少或增加剂量。尤其有利的是将胃肠外组合物配制成剂量单位形式以便于施用及剂量均匀性。如本文所使用的剂量单位形式指适于作为单位剂量供欲治疗受试者使用的物理上离散的单位;各单位含有预定量的活性化合物,该预定量经计算与所需的药用载体一起产生期望治疗效应。本文所述的剂量单位形式的规格取决于且直接依赖于下列因素:(a)活性化合物的独特特征及欲达成的特定治疗效应,及(b)复合此一活性化合物来治疗受试者敏感性的技术中的固有限制条件。

[1122] 对于抗TIM3抗体的施用,剂量介于约0.0001mg/kg至100mg/kg、且更通常0.01mg/kg至5或10mg/kg宿主体重范围内。例如,剂量可为0.3mg/kg体重、1mg/kg体重、3mg/kg体重、5mg/kg体重或10mg/kg体重或在1-10mg/kg范围内。示例性治疗方案需要每周一次、每两周一次、每三周一次、每四周一次、每月一次、每3个月一次或每3至6个月一次施用。本文所述的抗TIM3抗体的示例性剂量方案包括通过静脉内施用的1mg/kg体重或3mg/kg体重,使用以下给药方案之一施用抗体:(i)每四周施用六次剂量,然后每三个月一次;(ii)每三周一次;(iii)3mg/kg体重一次,然后每三周1mg/kg体重。

[1123] 可以平剂量施用抗TIM3抗体(平剂量方案)。在一些实施方案中,可与另一抗体以固定剂量施用抗TIM3抗体。在一些实施方案中,以基于体重的剂量施与抗TIM3抗体。

[1124] 在一些方法中,同时施用两种或更多种具有不同结合特异性的单克隆抗体,在该情形下所施用的每一抗体的剂量在所指示范围内。抗体通常是在多个情况下来施用。单一剂量之间的间隔可为例如每周、每月、每三个月或每年。间隔亦可是不规则的,通过测量患者血液中针对靶抗原的抗体水平所指征。在一些方法中,对剂量进行调整以达成约1-1000μg/ml、且在一些方法中为约25-300μg/ml的血浆抗体浓度。

[1125] 可以按照另一抗体的剂量方案将抗TIM3抗体与另一抗体一起施用。例如,抗TIM3抗体可以每两周与抗PD-1抗体例如纳武单抗(OPDIVO®)一起在60分钟期间静脉内输注施用,直到疾病进展或出现不可接受的毒性。可以每3周将抗TIM3抗体与派姆单抗(pembrolizumab)(KEYTRUDA®)在30分钟期间静脉内输注施用,直到疾病进展或出现不可接受的毒性。可以每3周将抗TIM3抗体与阿妥珠单抗(atezolizumab)(TECENTRIQ™)在60或30分钟期间静脉内输注施用,直到疾病进展或出现不可接受的毒性。

[1126] 抗体可以持续释放制剂形式来施用,在该情形下需要较低频率的施用。剂量及频率依赖于抗体在患者中的半衰期而变化。一般而言,人抗体显示最长的半衰期,其次为人源化抗体、嵌合抗体、和非人抗体。施用剂量及频率可依赖于治疗为预防性或治疗性而变化。在预防性应用中,以相对频率较低的间隔经历一段较长时间施用相对较低的剂量。一些患

者在其余生中持续接受治疗。在治疗性应用中,有时需要以相对较短的间隔给予相对较高的剂量,直至疾病进展减轻或终止,且优选直至患者显示疾病症状的部分或完全改善。此后,可向患者施用预防性方案。

[1127] 可以变化本文所述药物组合物中活性成份的实际剂量水平,以获得对于特定患者、组合物及施用模式可有效地达到期望治疗应答而对患者不具毒性的活性成份量。所选剂量值将依赖于多种药物动力学因素而定,这些因素包括所用本文所述特定组合物或其酯、盐或酰胺的活性、施用途径、施用时间、所用特定化合物的排泄速率、治疗的持续时间、与所用特定组合物组合使用的其他药物、化合物和/或材料、所治疗患者的年龄、性别、体重、身体状况、一般健康情况及先前病史及医学技术中所熟知的类似因素。

[1128] 本文所述抗TIM3抗体的"治疗有效量"优选可降低疾病症状的严重程度,增加无疾病症状期的频率及持续时间或预防由于患病所致的损害或失能。在癌症背景下,治疗有效剂量优选预防与癌症相关的身体症状的进一步劣化。癌症的症状为本领域所熟知且包括例如不常见痣特征、痣外观的变化(包括不对称、边界、色彩和/或直径)、新色素皮肤区域、异常痣、指甲下的暗化区域、乳房肿块、乳头变化、乳房囊肿、乳房疼痛、死亡、体重损失、虚弱、过度疲劳、饮食困难、食欲下降、慢性咳嗽、气喘恶化、咳血、尿中带血、便血、恶心、呕吐、肝转移、肺转移、骨转移、腹满、气胀、体液在腹腔中积聚、阴道出血、便秘、腹胀、结肠穿孔、急性腹膜炎(感染、发热、疼痛)、疼痛、吐血、倒汗、发热、高血压、贫血、腹泻、黄疸、眩晕、寒战、肌肉痉挛、结肠转移、肺转移、膀胱转移、肝转移、骨转移、肾转移及胰脏转移、吞咽困难及诸如此类。

[1129] 治疗有效剂量可预防或延迟癌症的发作,例如可能在出现疾病的早期或初步体征时是合意的。用于诊断癌症的实验室测试包括化学法(包括测量TIM3水平)、血液学、血清学及放射学。因此,可使用监测前述任一者的任何临床或生物化学测定来确定特定治疗是否为治疗癌症的治疗有效剂量。本领域技术人员将能够基于诸如受试者大小、受试者症状的严重程度及所选特定组合物或施用途径等要素来确定这些量。

[1130] 本文所述的组合物可使用本领域已知的多种方法中的一种或多种经由一或多个施用途径来施用。如本领域技术人员应了解,施用途径和/或模式将依赖于期望结果而变化。本文所述抗体的优选施用途径包括静脉内、肌内、皮内、腹膜内、皮下、脊柱或其他胃肠外施用途径,例如通过注射或输注。如本文所使用的片语"胃肠外施用"意指除经肠及局部施用外的施用模式,通常通过注射,且包括(但不限于)静脉内、肌内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内、硬膜外及胸骨内注射及输注。

[1131] 备选地,本文所述抗体可潜在地经由非肠胃外途径来施用,例如局部、表皮或粘膜施用途径,例如经鼻内、经口、经阴道、经直肠、经舌下或经局部。

[1132] 活性化合物可利用保护化合物免于快速释放的载体制备,例如控制释放制剂,包括植入物、经皮贴剂及微囊封递送系统。可使用生物可降解的生物相容性聚合物,例如乙烯基乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯及聚乳酸。用于制备这些制剂的许多方法已获得专利权或通常为本领域技术人员所知。例如,参见Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems,J.R.Robinson编辑,Marcel Dekker,Inc.,New York,1978。

[1133] 治疗组合物可使用本领域已知的医疗器件来施用。例如,在一些实施方案中,本文所述的治疗组合物可使用皮下无针注射器件来施用,例如美国专利号5,399,163;5,383,851;5,312,335;5,064,413;4,941,880;4,790,824;或4,596,556中所公开的器件。与本文所述抗TIM3抗体一起使用的熟知植入物及模组的实例包括:美国专利号4,487,603,其公开用于以可控速率分配药剂的可植入微输注泵;美国专利号4,486,194,其公开用于经由皮肤施用药剂的治疗器件;美国专利号4,447,233,其公开用于以精确输注速率递送药剂的药剂输注泵;美国专利号4,447,224,其公开用于持续药物递送的可变流量可植入输注装置;美国专利号4,439,196,其公开具有多室隔室的渗透药物递送系统;和美国专利号4,475,196,其公开渗透药物递送系统。这些专利皆以引用方式并入本文中。许多其他这些植入物、递送系统及模组是本领域技术人员已知的。

[1134] 在一些实施方案中,本文所述的抗TIM3抗体可经配制以确保体内的适当分布。例如,血脑屏障(BBB)排除许多高度亲水性化合物。为确保本文所述的治疗化合物穿过BBB(若需要,例如,对脑癌),可将其配制于例如脂质体中。关于制造脂质体的方法参见例如美国专利4,522,811;5,374,548;和5,399,331。脂质体可包含一或多个选择性转运至特定细胞或器官中、由此增强靶向药物递送的部分(例如,参见V.V.Ranade(1989)J.Clin.Pharmacol.29:685)。示例性靶向部分包括叶酸或生物素(参见例如,授予Low等人的美国专利5,416,016);甘露糖苷(Umezawa等人,(1988)Biochem.Biophys.Res.Commun.153:1038);抗体(P.G.Bloeman等人(1995)FEBS Lett.357:140;M.Owais等人(1995)Antimicrob.Agents Chemother.39:180);表面活性剂蛋白质A受体(Briscoe等人(1995)Am.J.Physiol.1233:134);p120(Schreier等人(1994)J.Biol.Chem.269:9090);亦参见K.Keinanen;M.L.Laukkanen(1994)FEBS Lett.346:123;J.J.Killion;I.J.Fidler(1994)Immunomethods 4:273。

[1135] XVI.用途和方法

[1136] 本文所述的抗体、抗体组合物及方法具有多种体外及体内应用,例如增强免疫应答,例如通过抑制(或拮抗)TIM3(例如信号传导)或检测TIM3。在一些实施方案中,本文所述的抗TIM3抗体是人抗体。例如,本文所述的抗TIM3抗体可以在体外或离体施用至培养中的细胞,或例如在体内施用给人受试者,以增强在多种疾病中的免疫力。因此,本文提供了在受试者中改变免疫应答的方法,其包括向受试者施用本文所述的抗TIM3抗体或其抗原结合部分,从而改变受试者中的免疫应答。在一些实施方案中,应答被增强、刺激或上调。

[1137] 适用于本发明方法的受试者包括需要增强免疫应答的人患者。所述方法特别适用于治疗患有可以通过增强免疫应答(例如,T细胞介导的免疫应答,例如抗原特异性T细胞应答)治疗的疾病的人患者。在一些实施方案中,该方法特别适合于体内治疗癌症。为了实现免疫的抗原特异性增强,可以将本文所述的抗TIM3抗体与目的抗原一起施用或该抗原可以已经存在于待治疗的受试者(例如,患有肿瘤或带有病毒的受试者)中。当抗TIM3抗体与另一药剂一起施用时,可以分别或同时施用这两者。

[1138] 还涵盖了用于检测样品中人TIM3抗原的存在或测量人TIM3抗原的量的方法,包括使样品和对照样品与特异性结合人TIM3的单克隆抗体(例如人单克隆抗体)或其抗原结合部分在允许该抗体或其部分与人TIM3之间形成复合体的条件下接触。然后检测复合体的形成,其中样品与对照样品之间的复合体形成差异表明样品中存在人TIM3抗原。此外,本文所

述的抗TIM3抗体可用于通过免疫亲和纯化来纯化人TIM3。

[1139] 鉴于本文所述的抗TIM3抗体具有例如通过抑制TIM3的负面作用来刺激或共刺激T细胞应答(例如抗原特异性T细胞应答)的能力,本文提供了使用本文所述的抗TIM3抗体来刺激、增强或上调抗原特异性T细胞应答(例如抗肿瘤T细胞应答)的体外和体内方法。在一些实施方案中,还提供了CD3刺激(例如,通过与表达膜CD3的细胞共孵育),该刺激可以在用抗TIM3抗体刺激的同时、之前或之后提供。例如,本文提供了刺激抗原特异性T细胞应答的方法,其包括使所述T细胞与本文所述的抗TIM3抗体接触,并且任选地与抗CD3抗体接触,从而刺激抗原特异性T细胞应答。

[1140] 抗原特异性T细胞应答的任何合适的指示物可用于测量抗原特异性T细胞应答。这种合适的指示物的非限制性实例包括在抗体存在下增加的T细胞增殖和/或在抗体存在下增加的细胞因子产生。在一些实施方案中,刺激了抗原特异性T细胞产生白介素2和/或干扰素-γ。

[1141] 可以用抗TIM3抗体增强或共刺激的T细胞包括$CD4^+$T细胞和$CD8^+$T细胞。T细胞可以是Teff细胞,例如$CD4^+$Teff细胞,$CD8^+$Teff细胞,T辅助(Th)细胞(例如,Th1细胞)或细胞毒T(Tc)细胞。

[1142] 进一步包括在受试者中刺激免疫应答(例如,抗原特异性T细胞应答)的方法,其包括向受试者施用本文所述的抗TIM3抗体,以刺激受试者中的免疫应答(例如,抗原特异性T细胞应答)。在一些实施方案中,所述受试者是荷瘤受试者,并且刺激了针对所述肿瘤的免疫应答。肿瘤可以是实体瘤或液体肿瘤,例如血液系统恶性肿瘤。在一些实施方案中,肿瘤是免疫原性肿瘤。在一些实施方案中,肿瘤是非免疫原性的。在一些实施方案中,肿瘤是PD-L1阳性。在一些实施方案中,肿瘤是PD-L1阴性的。受试者也可以是携带病毒的受试者,并且刺激针对该病毒的免疫应答。

[1143] 进一步提供了在受试者中抑制肿瘤细胞生长的方法,其包括向受试者施用本文所述的抗TIM3抗体,从而在受试者中抑制肿瘤的生长。还提供了在受试者中治疗病毒感染的方法,该方法包括向受试者施用本文所述的抗TIM3抗体,从而在受试者中治疗病毒感染。

[1144] 在一些实施方案中,将抗TIM3抗体作为辅助疗法给予受试者。用抗TIM3抗体治疗患有癌症的受试者可能导致生存期延长,例如,相对于当前的护理标准,是长期持久的反应;至少3个月,6个月,9个月,1、2、3、4、5、10年或更多年的长期存活,或至少3个月,6个月,9个月,1、2、3、4、5或10年或更多年的无复发存活。在一些实施方案中,用抗TIM3抗体治疗患有癌症的受试者预防癌症的复发或将癌症的复发延迟例如3个月,6个月,9个月,1、2、3、4、5或10年或更多年。抗TIM3治疗可以用作一线,二线或三线治疗。

[1145] 用本文所述的抗TIM3抗体例如TIM3.18.IgG1治疗患有癌症的受试者可以导致例如稳定的疾病,部分反应,增加的总生存期,增加的无病生存期或提高的无进展生存。

[1146] 在一些实施方案中,本文所述的抗TIM3抗体没有明显毒性。例如,如在临床试验中确定的,TIM3抗体对人的器官例如肝,肾,脑,肺和心脏中的一个或多个器官没有明显毒性。在一些实施方案中,TIM3抗体不会显著触发不希望的免疫应答,例如自身免疫或炎症。

[1147] 在一些实施方案中,用抗TIM3拮抗剂(例如本文所述的抗TIM3抗体)对受试者的治疗不会导致免疫系统的过度刺激,以至于受试者的免疫系统随后攻击受试者本身(例如自身免疫应答)或导致例如过敏反应。因此,在一些实施方案中,抗TIM3抗体不引起过敏反应。

[1148] 在一些实施方案中,用本文所述的抗TIM3抗体治疗受试者,例如,包含13A3或其变体(例如,如本文所述)的抗体或其他本文所述的抗TIM3抗体中的CDR或可变区不会引起明显的炎症反应,例如免疫介导的肺炎,免疫介导的结肠炎,免疫介导的肝炎,免疫介导的肾炎或肾功能不全,免疫介导的垂体炎,免疫介导的甲状腺功能减退和甲状腺功能亢进,或其他免疫介导的不良反应。在一些实施方案中,包含13A3或其变体的CDR或可变区(例如,如本文所述)的抗TIM3抗体引起比其他本文所述的抗TIM3抗体少的炎症反应,例如,免疫介导的肺炎,免疫介导的结肠炎,免疫介导的肝炎,免疫介导的肾炎或肾功能不全,免疫介导的垂体炎,免疫介导的甲状腺功能减退症和甲状腺功能亢进症,过敏反应或其他免疫介导的不良反应。在一些实施方案中,用本文所述的抗TIM3抗体,例如包含13A3或其变体(例如,本文所述的)CDR或可变区的抗体或本文所述的其他抗TIM3抗体治疗受试者不会引起严重的心脏疾病,例如室性心律失常;眼部疾病,例如虹膜睫状体炎;输液相关反应;淀粉酶增加,脂肪酶增加;神经系统疾病,例如头晕,周围神经和感觉神经病;皮肤和皮下组织疾病,例如皮疹,瘙痒,剥脱性皮炎,多形性红斑,白癜风或牛皮癣;呼吸系统、胸部和纵隔疾病,例如咳嗽;疲劳;恶心;食欲下降;便秘;关节痛或腹泻。

[1149] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体与另一种癌症疗法(例如刺激免疫系统的化合物(例如,免疫肿瘤剂))组合,例如与本文所述的化合物或调节本文所述靶标的化合物组合,提供协同的抗肿瘤作用。

[1150] 与嵌合或人源化抗体相反,使用人抗体可能导致较低水平的抗药物抗体(ADA)。因此,相对于不是人抗体的抗TIM3抗体(例如,相对于人源化或嵌合的抗TIM3抗体),本文所述的人抗TIM3抗体,例如TIM3.18.IgG1.3,可能具有较低的ADA。

[1151] 下面将进一步详细讨论本文所述的这些和其他方法。

[1152] XVI.A.癌症

[1153] 抗TIM3抗体对TIM3的抑制可增强癌症患者中对癌性细胞的免疫应答。本文提供了用于治疗患有癌症的受试者的方法,其包括向受试者施用本文所述的抗TIM3抗体,使得受试者得到治疗,例如使癌性肿瘤的生长得到抑制或减缓和/或使得肿瘤消退和/或实现延长的存活。可单独使用抗TIM3抗体来抑制癌性肿瘤的生长。备选地,抗TIM3抗体可与另一药剂(例如其他免疫原性剂、标准癌症治疗或其他抗体)结合使用,如下文所述。

[1154] 因此,本文提供了例如通过抑制受试者的肿瘤细胞的生长来治疗癌症的方法,其包括向受试者施用治疗有效量的本文所述的抗TIM3抗体(例如,TIM3.2,TIM3.4,TIM3.5,TIM3.6,9F6,8B9,TIM3.9,TIM3.10,TIM3.11,TIM3.12,TIM3.13,TIM3.14,TIM3.15,TIM3.16,TIM3.17,TIM3.18,TIM3.7,TIM3.8,TIM3.24,23B3和TIM3.25,其具有野生型IgG恒定区或具有减少的效应子功能,例如,IgG1.1或IgG1.3的恒定区)或其抗原结合部分。该抗体可为人抗TIM3抗体(例如本文所述人抗人TIM3抗体中的任一者)。可使用本发明的抗体抑制其生长的癌症包括通常对免疫疗法有反应的癌症和那些通常对免疫疗法没有反应的癌症。可以治疗的癌症还包括TIM3阳性癌症。癌症可以是具有实体瘤或血液恶性肿瘤(液体肿瘤)的癌症。用于治疗的癌症的非限制性实例包括鳞状细胞癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、鳞状非小细胞肺癌(NSCLC)、非NSCLC、神经胶质瘤、胃肠癌、肾癌(例如透明细胞癌)、卵巢癌、肝癌、结直肠癌、子宫内膜癌、肾癌(例如肾细胞癌(RCC))、前列腺癌(例如激素难治性前列腺腺癌)、甲状腺癌、成神经细胞瘤、胰腺癌、神经胶母细胞瘤(多形性神经胶母细胞瘤)、

子宫颈癌、胃癌、膀胱癌、肝癌、乳腺癌、结肠癌及头颈癌(或癌瘤)、胃癌、生殖细胞肿瘤、小儿肉瘤、鼻窦天然杀伤、黑色素瘤(例如转移性恶性黑色素瘤,例如皮肤或眼内恶性黑色素瘤)、骨癌、皮肤癌、子宫癌、肛区癌、睾丸癌、输卵管癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、阴道癌、外阴癌、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌、副甲状腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、儿童实体肿瘤、输尿管癌、肾盂癌、中枢神经系统新生物(CNS)、原发性CNS淋巴瘤、肿瘤血管生成、脊椎肿瘤、脑干神经胶质瘤、垂体腺瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、表皮样癌、鳞状细胞癌、T细胞淋巴瘤、环境诱导的癌症(包括由石棉诱导的那些)、病毒相关的癌症(例如人乳头瘤病毒(HPV)相关肿瘤)及源自两个主要血球谱系(即骨髓样细胞系(其产生颗粒球、红血球、血小板、巨噬细胞及肥大细胞)或淋巴样细胞系(其产生B、T、NK及血浆细胞))中任一者的血液恶性疾病,例如所有类型的白血病、淋巴瘤及骨髓瘤,例如急性、慢性、淋巴细胞性和/或骨髓性白血病,例如急性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)及慢性骨髓性白血病(CML)、未分化AML(M0)、成髓细胞性白血病(M1)、成髓细胞性白血病(M2;具有细胞成熟)、前髓细胞性白血病(M3或M3变体[M3V])、骨髓单核细胞性白血病(M4或具有嗜酸性粒细胞增多症的M4变体[M4E])、单核细胞性白血病(M5)、红白血病(M6)、巨核细胞性白血病(M7)、孤立性粒细胞肉瘤及绿色瘤;淋巴瘤,例如霍奇金氏淋巴瘤(HL)、非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、B细胞恶性血液病(例如,B细胞淋巴瘤)、T细胞淋巴瘤、淋巴浆细胞样淋巴瘤、单核细胞样B细胞淋巴瘤、粘膜相关淋巴样组织(MALT)淋巴瘤、退行性(例如Ki 1+)大细胞淋巴瘤、成人T细胞淋巴瘤/白血病、外套细胞淋巴瘤、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤、血管中心性淋巴瘤、肠道T细胞淋巴瘤、原发性纵膈B细胞淋巴瘤、前体T淋巴母细胞性淋巴瘤、T淋巴母细胞性;及淋巴瘤/白血病(T-Lbly/T-ALL)、外周T细胞淋巴瘤、淋巴母细胞性淋巴瘤、移植后淋巴组织增生性病症、真性组织细胞性淋巴瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、原发性积液淋巴瘤、淋巴母细胞性淋巴瘤(LBL)、淋巴样谱系的造血肿瘤、急性淋巴母细胞性白血病、弥漫性大B细胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、弥漫性组织细胞性淋巴瘤(DHL)、免疫母细胞性大细胞淋巴瘤、前体B淋巴母细胞性淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤(CTLC)(亦称为蕈样霉菌病或Sezary症候群)及淋巴浆细胞样淋巴瘤(LPL)与瓦登斯特伦巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia);骨髓瘤,例如IgG骨髓瘤、轻链骨髓瘤、非分泌性骨髓瘤、郁积型骨髓瘤(亦称为无痛性骨髓瘤)、孤立性浆细胞瘤及多发性骨髓瘤、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、多毛细胞淋巴瘤;骨髓样谱系的造血肿瘤、间叶来源的肿瘤,包括纤维肉瘤及横纹肌肉瘤;精原细胞瘤、畸形癌、中枢及外周神经肿瘤,包括星形细胞瘤、神经鞘瘤;间叶来源的肿瘤,包括纤维肉瘤、横纹肌肉瘤及骨肉瘤;及其他肿瘤,包括黑色素瘤、着色性干皮病、角质棘皮瘤、精原细胞瘤、甲状腺滤泡癌及畸形癌、淋巴样谱系的造血肿瘤,例如T细胞及B细胞肿瘤,包括(但不限于)T细胞病症,例如T前淋巴细胞性白血病(T-PLL),包括小细胞及脑状细胞类型;优选T细胞类型的大颗粒淋巴细胞白血病(LGL);a/d T-NHL肝脾淋巴瘤;外周/胸腺后T细胞淋巴瘤(多形及免疫母细胞性子型);血管中心性(鼻)T细胞淋巴瘤;头颈癌、肾癌、直肠癌、甲状腺癌;急性骨髓样淋巴瘤以及所述癌症的任何组合。本文所述的方法亦可用于治疗转移性癌症、不可切除的癌症、难治性癌症(例如,对例如使用阻断性CTLA-4或PD-1抗体的先前免疫疗法为难治性的癌症)和/或复发性癌症。

[1155] 在一些实施方案中,将抗TIM3抗体施用于患有对先前治疗(例如,免疫肿瘤学或免疫疗法药物的先前治疗)显示不足的应答或显示为癌症进展的患者或患有难治性或耐药性

(本质上是难治性或耐药性的(例如,用PD-1途径拮抗剂难治的))癌症或获得耐药性或难治状态的癌症的患者。例如,可以通过单独施用抗TIM3抗体或与另一种疗法(例如抗PD-1疗法)组合施用抗TIM3抗体来治疗对第一疗法没有反应或没有足够反应的受试者或在诸如抗PD-1疗法的治疗后看到疾病进展的受试者。

[1156] 在一些实施方案中,将抗TIM3抗体施用于先前未接受过免疫肿瘤剂例如PD-1途径拮抗剂(即未用其治疗)的患者。

[1157] 在一些实施方案中,治疗受试者癌症的方法包括首先确定受试者是否为TIM3阳性,例如是否具有表达TIM3的肿瘤细胞或TIL,并且如果受试者患有TIM3阳性的癌症或TIL细胞,则对受试者施用抗TIM3抗体,例如本文所述的抗TIM3抗体。用抗TIM3抗体治疗患有癌症的受试者的方法可以包括向具有表达TIM3的癌细胞或TIL细胞的受试者施用治疗有效量的TIM3抗体。本文还提供了预测受试者是否会对抗TIM3抗体的治疗产生应答的方法,其中所述方法包括确定患者的癌症或TIL细胞中TIM3的水平,并且如果受试者的癌症或TIL细胞为TIM3阳性,则受试者可能对TIM3抗体的治疗应答。

[1158] 在一些实施方案中,治疗受试者的癌症的方法包括首先确定该受试者是否是PD-L1还是PD-1阳性,例如具有表达PD-L1或PD-1的肿瘤细胞或TIL,以及如果所述受试者患有PD-L1或PD-1阳性的癌症或TIL细胞,则向所述受试者施用例如本文所述的抗TIM3抗体(和任选地PD-1或PD-L1拮抗剂)。用抗TIM3抗体(和任选地PD-1或PD-L1拮抗剂)治疗患有癌症的受试者的方法可包括对具有表达PD-L1或PD-1的癌细胞或TIL细胞的受试者施用治疗有效量的TIM3抗体(和任选地PD-1或PD-L1拮抗剂)。本文还提供了预测受试者是否会对抗TIM3抗体(和任选地PD-1或PD-L1拮抗剂)产生应答的方法,其中所述方法包括确定患者的癌症或TIL细胞的PD-L1或PD-1的水平,并且如果受试者的癌症或TIL细胞为PD-L1或PD-1阳性,则受试者可能对TIM3抗体(和任选地PD-1或PD-L1拮抗剂)的治疗应答。

[1159] 抗TIM3抗体可以与标准的护理治疗一起施用。可以将抗TIM3抗体作为维持疗法施用,例如旨在防止肿瘤发生或复发的疗法。

[1160] 抗TIM3抗体可以与另一种治疗一起施用,例如放射线、外科手术或化学疗法。例如,当可能存在微转移的风险和/或为了降低复发的风险时,可以施用抗TIM3抗体辅助治疗。

[1161] 抗TIM3抗体可以作为单一疗法或作为唯一的免疫刺激疗法来施用。针对TIM3的抗体(例如抗TIM3)也可以与免疫原性剂组合,所述免疫原性剂例如癌细胞、纯化的肿瘤抗原(包括重组蛋白、肽和碳水化合物分子)、细胞以及用编码免疫刺激细胞因子的基因转染的细胞(He等人,(2004)J.Immunol.173:4919-28)。可以使用的肿瘤疫苗的非限制性实例包括黑素瘤抗原的肽,例如gp100的肽、MAGE抗原、Trp-2、MART1和/或酪氨酸酶,或转染以表达细胞因子GM-CSF的肿瘤细胞(下面进一步讨论)。

[1162] 在人中,已显示一些肿瘤具有免疫原性,例如黑色素瘤。经由TIM3抑制减小T细胞活化的临限值,可活化宿主中的肿瘤应答,从而允许治疗非免疫原性肿瘤或具有有限免疫原性的那些肿瘤。

[1163] 抗TIM3抗体(例如本文所述的抗TIM3抗体)可与疫苗接种方案组合。本领域已设计出针对肿瘤的疫苗接种的许多实验策略(参见Rosenberg,S.,2000,Development of Cancer Vaccines,ASCO Educational Book Spring:60-62;Logothetis,C.,2000,ASCO

Educational Book Spring:300-302;Khayat,D.2000,ASCO Educational Book Spring:414-428;Foon,K.2000,ASCO Educational Book Spring:730-738;亦参见Restifo,N.及Sznol,M.,Cancer Vaccines,第61章,第3023-3043页,DeVita等人(编辑),1997,Cancer:Principles and Practice of Oncology,第5版)。在这些策略之一者中,使用自体或同种异体肿瘤细胞来制备疫苗。已显示这些细胞疫苗在肿瘤细胞经转导以表达GM-CSF时最有效。已显示GM-CSF是抗原呈递的强效活化剂用于肿瘤疫苗接种(Dranoff等人(1993)Proc.Natl.Acad.Sci U.S.A.90:3539-43)。

[1164] 多种肿瘤中的基因表达及大规模基因表达模式的研究已产生所谓的肿瘤特异性抗原的定义(Rosenberg,S A(1999)Immunity 10:281-7)。在许多情形下,这些肿瘤特异性抗原是在肿瘤及产生肿瘤的细胞中表达的分化抗原,例如黑色素细胞抗原gp100、MAGE抗原和Trp-2。更重要地,可显示出这些抗原中的许多抗原是在宿主中发现的肿瘤特异性T细胞的靶。TIM3抑制可与在肿瘤中表达的重组蛋白和/或肽的集合联合使用以产生针对这些蛋白质的免疫应答。这些蛋白质通常被免疫系统视为自体抗原且因此对它们耐受。肿瘤抗原可包括蛋白质端粒酶,其为合成染色体的端粒所必需且在85%以上的人癌症及仅有限数量的体细胞组织中表达(Kim等人(1994)Science 266:2011-2013)。由于改变蛋白质序列的体细胞突变或在两条不相关序列(即费城染色体(Philadelphia chromosome)中的bcr-abl)之间产生融合蛋白或来自B细胞肿瘤的个体基因型,肿瘤抗原也可以是在癌细胞中表达的“新抗原”。

[1165] 其他肿瘤疫苗可包括来自参与人癌症的病毒(例如人乳头瘤病毒(HPV)、肝炎病毒(HBV及HCV)及卡波西氏疱疹肉瘤病毒(Kaposi’s Herpes Sarcoma Virus,KHSV))的蛋白质。可与TIM3抑制组合使用的另一形式的肿瘤特异性抗原是自肿瘤组织自身分离的经纯化的热休克蛋白(HSP)。这些热休克蛋白含有来自肿瘤细胞的蛋白质的片段,且这些HSP在递送至抗原呈递细胞以引发肿瘤免疫性时高度有效(Suot&Srivastava(1995)Science 269:1585-1588;Tamura等人(1997)Science 278:117-120)。

[1166] 树突状细胞(DC)是可用于引发抗原特异性反应的强效抗原呈递细胞。DC可离体产生且负载有多种蛋白质及肽抗原以及肿瘤细胞提取物(Nestle等人(1998)Nature Medicine 4:328-332)。DC亦可通过遗传方式转导以也表达这些肿瘤抗原。DC也已出于免疫的目的直接融合至肿瘤细胞(Kugler等人(2000)Nature Medicine 6:332-336)。作为疫苗接种的方法,DC免疫可有效地与TIM3抑制组合来活化更强效的抗肿瘤应答。

[1167] TIM3抑制也可与标准癌症治疗(例如手术、辐射及化学疗法)组合。TIM3抑制可有效地与化学治疗方案组合。在这些情况下,可减小所施用化学治疗剂的剂量(Mokyr等人(1998)Cancer Research 58:5301-5304)。此种组合的一个实例是抗TIM3抗体与达卡巴嗪(decarbazine)组合治疗黑色素瘤。此种组合的另一实例是抗TIM3抗体与白介素-2(IL-2)组合治疗黑色素瘤。组合使用TIM3抑制及化学疗法的科学原理在于,细胞死亡(为大部分化学治疗性化合物的细胞毒性作用的结果)应增加抗原呈递路径中肿瘤抗原的含量。可经由细胞死亡引起与TIM3抑制的协同作用的其他组合疗法为辐射、手术及激素剥夺。这些方案中的每一者在宿主中产生肿瘤抗原的来源。血管生成抑制剂亦可与TIM3抑制组合。抑制血管生成导致肿瘤细胞死亡,这可将肿瘤抗原提供给宿主抗原呈递路径中。

[1168] 本文所述的抗TIM3抗体也可与使表达Fcα或Fcγ受体的效应细胞靶向肿瘤细胞的

双特异性抗体组合使用(参见例如,美国专利号5,922,845和5,837,243)。双特异性抗体可用于靶向两种单独抗原。例如,已使用抗Fc受体/抗肿瘤抗原(例如Her-2/neu)双特异性抗体使巨噬细胞靶向肿瘤位点。此靶向可更有效地活化肿瘤特异性应答。抑制TIM3会增强这些应答的T细胞臂。备选地,可通过使用结合至肿瘤抗原及树突状细胞特异性细胞表面标志物的双特异性抗体将抗原直接递送至DC。

[1169] 肿瘤藉助众多种机制避开宿主免疫监督。这些机制中的许多可通过使由肿瘤表达且具有免疫阻抑性的蛋白质失活来克服。这些蛋白质尤其包括TGF-β(Kehrl等人(1986)J.Exp.Med.163:1037-1050)、IL-10(Howard及O'Garra(1992)Immunology Today 13:198-200)和Fas配体(Hahne等人(1996)Science 274:1363-1365)。针对这些实体中每一者的抗体可与抗TIM3抗体组合使用以抵消免疫抑制剂的效应且有利于宿主的肿瘤免疫应答。

[1170] 其他活化宿主免疫应答性的抗体可与抗TIM3抗体组合使用。这些包括树突状细胞表面上的活化DC功能和抗原呈递的分子。抗CD40抗体能够有效地取代T细胞辅助活性(Ridge等人(1998)Nature 393:474-478)且可与抗TIM3抗体结合使用。针对T细胞共刺激分子如CTLA-4(例如,美国专利号5,811,097),OX-40(Weinberg等人(2000)Immunol 164:2160-2169),4-1BB(Melero等人(1997)Nature Medicine 3:682-685(1997),和ICOS(Hutloff等人(1999)Nature 397:262-266)的活化抗体也可提供增加的T细胞活化水平。PD1或PD-L1的抑制剂也可与抗TIM3抗体结合使用。其他组合在本文中的他处提供。

[1171] 骨髓移植目前被用于治疗多种造血来源的肿瘤。尽管移植物抗宿主疾病是该治疗的后果,但是可以从移植物抗肿瘤应答中获得治疗益处。TIM3抑制可用于提高供体移植的肿瘤特异性T细胞的有效性。

[1172] 还有几种实验性治疗方案,涉及离体(ex vivo)活化和扩增抗原特异性T细胞以及将这些细胞过继转移至接受者中,以刺激抗原特异性T细胞抗肿瘤(Greenberg&Riddell(1999)Science 285:546-51)。这些方法也可以用于激活对感染因子如CMV的T细胞应答。在抗TIM3抗体存在下的离体激活可以增加过继转移的T细胞的频率和活性。

[1173] XVI.B.感染性疾病

[1174] 本文所述的方法也可以用于治疗已经暴露于特定毒素或病原体的患者。因此,本文所述的另一方面提供了一种在受试者中治疗感染性疾病的方法,该方法包括向该受试者施用抗TIM3抗体或其抗原结合部分,以使该受试者针对该感染性疾病进行治疗。额外地或备选地,抗体可以是嵌合抗体或人源化抗体。

[1175] 类似于上述在肿瘤中的应用,抗体介导的TIM3抑制可以单独使用,也可以作为佐剂,与疫苗结合使用,以刺激对病原体、毒素和自身抗原的免疫反应。这种治疗方法可能特别有用的病原体的例子包括当前无有效疫苗的病原体或常规疫苗不完全有效的病原体。这些包括但不限于HIV、肝炎(A、B和C)、流感、疱疹、贾第鞭毛虫(Giardia)、疟疾(Malaria)、利什曼原虫(Leishmania)、金黄色葡萄球菌(Staphylococcus aureus)、铜绿假单胞菌(Pseudomonas aeruginosa)。TIM3抑制可用于抵抗诸如HIV的感染因子在感染过程中呈现改变的抗原的既定感染。在施用抗人TIM3抗体时,这些新的表位被认为是外来的,因此引起了强烈的T细胞应答。

[1176] 引起通过本文描述的方法可治疗的感染的病原性病毒的一些实例包括HIV、肝炎(A、B或C)、疱疹病毒(例如VZV、HSV-1、HAV-6、HSV-II和CMV、爱泼斯坦巴尔病毒(Epstein

Barr virus))、腺病毒、流感病毒、黄病毒(flaviviruses)、埃可病毒(echovirus)、鼻病毒、柯萨奇病毒(coxsackie virus)、冠状病毒、呼吸道合胞病毒、腮腺炎病毒、轮状病毒、麻疹病毒、风疹病毒、细小病毒、牛痘病毒、HTLV病毒、革登病毒、乳头瘤病毒、软件动物病毒、小儿麻痹病毒、狂犬病病毒、JC病毒和虫媒病毒脑炎病毒。

[1177] 引起通过本文描述的方法可治疗的感染的病原性细菌的一些实例包括衣原体(chlamydia)、立克次体细菌(rickettsial bacteria)、分支杆菌(mycobacteria)、葡萄球菌(staphylococci)、链球菌(streptococci)、肺炎球菌(pneumonococci)、脑膜炎球菌(meningococci)和淋球菌(gonococci)、克雷伯氏菌(klebsiella)、变形杆菌(proteus)、沙雷菌(serratia)、假单胞菌(pseudomonas)、军团菌(legionella)、白喉(diphtheria)、沙门氏菌(salmonella)、杆菌(bacilli)、霍乱(cholera)、破伤风(tetanus)、肉毒中毒(botulism)、炭疽(anthrax)、瘟疫(plague)、钩端螺旋体病(leptospirosis)和莱姆病的细菌(Lyme disease bacteria)。

[1178] 引起通过本文描述的方法可治疗的感染的病原性真菌的一些实例包括念珠菌属(白色念珠菌(albicans)、克鲁丝酵母(krusei)、光滑念珠菌(glabrata)、热带念珠菌(tropicalis)等)、新型隐球菌(Cryptococcus neoformans)、曲霉菌(烟曲霉菌(fumigatus)、黑曲霉菌(niger)等)、毛霉菌目(毛霉菌(mucor)、犁头霉菌(absidia)、根霉菌(rhizopus))、孢子丝菌(Sporothrix schenkii)、皮炎芽生菌(Blastomyces dermatitidis)、巴西副球孢子菌(Paracoccidioides brasiliensis)、粗球孢子菌(Coccidioides immitis)和荚膜组织胞浆菌(Histoplasma capsulatum)。

[1179] 引起通过本文描述的方法可治疗的感染的病原性寄生虫的一些实例包括溶组织内阿米巴(Entamoeba histolytica)、大肠杆菌(Balantidium coli)、福氏耐格里阿米巴(Naegleriafowleri)、棘阿米巴(Acanthamoeba sp.)、贾第鞭毛虫(Giardia lambia)、隐孢子虫属(Cryptosporidium sp.)、卡氏肺囊虫(Pneumocystis carinii)、间日疟原虫(Plasmodium vivax)、微小巴氏锥虫(Babesia microti)、布氏锥虫(Trypanosoma brucei)、克氏锥虫(Trypanosoma cruzi)、杜氏利什曼原虫(Leishmania donovani)、弓形虫(Toxoplasma gondii)、巴西日圆线虫(Nippostrongylus brasiliensis)。

[1180] 在所有上述方法中,可以将TIM3抑制与其他形式的免疫疗法(例如本文所述的免疫疗法)组合,例如细胞因子治疗(例如干扰素,GM-CSF,G-CSF,IL-2)或双特异性抗体疗法,其提供了增强的肿瘤抗原呈递(参见,例如,Holliger(1993)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90:6444-6448;Poljak(1994)Structure 2:1121-1123)。

[1181] XVI.C.自身免疫反应

[1182] 抗TIM3抗体可以激发和增强自身免疫应答。实际上,使用肿瘤细胞和肽疫苗诱导的抗肿瘤应答揭示了许多抗肿瘤应答涉及抗自身反应性(van Elsas等人(2001)J.Exp.Med.194:481-489;Overwijk等人(1999)Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.96:2982-2987;Hurwitz,(2000),见上文;Rosenberg&White(1996)J.Immunother Emphasis Tumor Immunol 19(1):81-4)。因此,考虑将抗TIM3抗体与多种自身蛋白结合使用来设计疫苗接种方案以有效地产生针对这些自身蛋白的免疫应答来进行疾病治疗是可能的。例如,阿尔茨海默氏病涉及脑中淀粉样蛋白沉积物中Aβ肽的不适当积累;针对淀粉样蛋白的抗体应答能够清除这些淀粉样蛋白沉积物(Schenk等人,(1999)Nature 400:173-177)。

[1183] 其他自身蛋白也可以用作靶标,例如用于治疗过敏和哮喘的IgE,以及用于类风湿性关节炎的TNF-α。最后,可以通过使用抗TIM3抗体来诱导对多种激素的抗体应答。对生殖激素的中和性抗体应答可用于避孕。对特定肿瘤生长所需的激素和其他可溶性因子的中和性抗体应答也可以视为可能的疫苗接种靶标。

[1184] 如上所述的使用抗TIM3抗体的类似方法可用于诱导治疗性自身免疫应答,以治疗具有其他自身抗原不适当积累的患者,所述其他自身抗原例如淀粉样蛋白沉积物,包括阿尔茨海默氏病中的Aβ、细胞因子如TNF-α和IgE。

[1185] XVI.D.疫苗

[1186] 本文所述的抗TIM3抗体可通过将抗TIM3抗体与目的抗原(例如疫苗)共同施用来用于刺激抗原特异性免疫应答。因此,本文提供了增强受试者中对抗原的免疫应答的方法,其包括对受试者施用:(i)抗原;和(ii)抗TIM3抗体或其抗原结合部分,从而增强了受试者对抗原的免疫应答。该抗体可以是抗人TIM3人抗体(例如本文所述的任何抗TIM3人抗体)。额外地或备选地,抗体可以是嵌合抗体或人源化抗体。抗原可以是例如肿瘤抗原,病毒抗原,细菌抗原或来自病原体的抗原。此类抗原的非限制性实例包括以上章节中讨论的抗原,例如以上讨论的肿瘤抗原(或肿瘤疫苗)、或来自上述病毒,细菌或其他病原体的抗原。

[1187] 在一些实施方案中,用包含抗TIM3抗体结合的表位的肽或融合蛋白作为疫苗,以代替抗TIM3抗体或除了抗TIM3抗体之外还使用所述肽或融合蛋白。

[1188] 体内和体外施用本文所述的抗体组合物(例如人单克隆抗体,多特异性和双特异性分子和免疫缀合物)的合适途径是本领域众所周知的,并且可以由普通技术人员选择。例如,可以通过注射(例如静脉内或皮下)施用抗体组合物。所用分子的合适剂量将取决于受试者的年龄和体重以及抗体组合物的浓度和/或制剂。

[1189] 如之前所述,本文所述的抗TIM3抗体可以与一种或多种其他治疗剂例如细胞毒性剂,放射毒性剂或免疫抑制剂共同施用。抗体可以与治疗剂连接(作为免疫复合物)或可以与治疗剂分开施用。在后一种情况下(分开施用),抗体可以在治疗剂之前、之后或同时施用,或者可以与其他已知疗法例如抗癌疗法例如放射线共同施用。这样的治疗剂尤其包括抗肿瘤剂,例如阿霉素(doxorubicin)(亚德里亚霉素(adriamycin))、顺铂博来霉素硫酸盐(cisplatin bleomycin sulfate)、卡莫司汀(carmustine)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、达喀尔巴嗪和环磷酰胺羟基脲,它们本身仅在对患者有毒性或亚毒性水平有效。每四周一次以100mg/ml剂量静脉内施用顺铂,每21天一次以60-75mg/ml剂量静脉内施用阿霉素。本文所述的抗TIM3抗体或其抗原结合片段与化学治疗剂的共同施用提供了两种抗癌剂,其通过不同的机理起作用,从而产生对人肿瘤细胞的细胞毒作用。这种共同施用可以解决由于对药物产生抗性或肿瘤细胞的抗原性改变(这将使它们与该抗体不反应)而导致的问题。

[1190] 也在本文所述范围内的是试剂盒,其包含本文所述的抗体组合物(例如人抗体、双特异性或多特异性分子或免疫缀合物)和使用说明书。试剂盒可进一步包含至少一种另外的试剂,或一种或多种另外的本文所述的抗TIM3人抗体(例如,具有互补活性的人抗体,其与不同于第一人抗体的TIM3抗原中的表位结合)。试剂盒通常包括标明试剂盒内容物预期用途的标签。术语标签包括在试剂盒上提供或随试剂盒提供或试剂盒附带的任何文字或记录材料。

[1191] XVI.E.组合疗法

[1192] 除上文所提供的组合疗法外,抗TIM3抗体,例如本文所述的抗TIM3抗体也可于组合疗法中用于例如治疗癌症,如下文所述。

[1193] 本文提供了组合疗法的方法,其中共施用抗TIM3抗体与一种或多种可有效地刺激免疫应答、由此进一步增强、刺激或上调受试者的免疫应答的其他药剂(例如,小分子药物,抗体或其抗原结合部分)。

[1194] 通常,本文所述的抗TIM3抗体可与以下各项组合:(i)刺激性(例如共刺激性)分子(例如受体或配体)的激动剂和/或(ii)免疫细胞例如T细胞上的抑制性信号或分子(例如受体或配体)的拮抗剂,两者都导致放大的免疫应答,例如抗原特异性T细胞应答。在一些方面,免疫肿瘤剂(immuno-oncology agent)是(i)刺激性(包括共同刺激性)分子(例如,受体或配体)的激动剂或(ii)细胞上例如抑制T细胞活化的细胞或参与先天免疫的细胞例如NK细胞上的抑制性(包括共抑制性)分子(例如,受体或配体)的拮抗剂,并且其中免疫肿瘤剂增强先天免疫。这类免疫肿瘤剂通常称为免疫检查点调节剂,例如免疫检查点抑制剂或免疫检查点刺激剂。

[1195] 在一些实施方案中,将抗TIM3抗体与靶向作为免疫球蛋白超家族(IgSF)的成员的刺激性或抑制性分子的药剂一起施用。例如,抗TIM3抗体(例如,本文所述的抗TIM3抗体)可以与靶向IgSF家族成员以增加免疫应答的药剂一起施用于受试者。例如,可以将抗TIM3抗体与这样的药剂施用,所述药剂靶向(或特异性结合)B7家族的膜结合配体的成员(包括B7-1,B7-2,B7-H1(PD-L1),B7-DC(PD-L2),B7-H2(ICOS-L),B7-H3,B7-H4,B7-H5(VISTA),和B7-H6或共刺激或共抑制受体或配体特异性结合B7家族成员。

[1196] 抗TIM3抗体也可以与靶向TNF和TNFR家族分子(配体或受体)成员的药剂一起使用,所述TNF和TNFR家族分子是如CD40和CD40L,OX-40,OX-40L,CD70,CD27L,CD30,CD30L,4-1BBL,CD137,TRAIL/Apo2-L,TRAILR1/DR4,TRAILR2/DR5,TRAILR3,TRAILR4,OPG,RANK,RANKL,TWEAKR/Fn 14,TWEAK,BAFFR,EDAR,XEDAR,TACI,APRIL,BCMA,LTpR,LIGHT,DcR3,HVEM,VEGI/TL1A,TRAMP/DR3,EDA1,EDA2,TNFR1,淋巴毒素a/TNFp,TNFR2,TNFa,LTpR,淋巴毒素a1β2,FAS,FASL,RELT,DR6,TROY和NGFR(参见例如,Tansey(2009)Drug Discovery Today 00:1)。

[1197] 通过组合具有例如TIM3.2,TIM3.4,TIM3.5,TIM3.6,9F6,8B9,TIM3.9,TIM3.10,TIM3.11,TIM3.12,TIM3.13,TIM3.14,TIM3.15,TIM3.16,TIM3.17,TIM3.18,TIM3.7和TIM3.8的可变区的抗TIM3抗体和一个或多个以下药剂可以刺激T细胞应答:

[1198] (1)抑制T细胞活化的蛋白质(例如免疫检查点抑制物)(如CTLA-4,PD-1,PD-L1,PD-L2,GITR,和LAG-3,半乳凝素9,CEACAM-1,BTLA,CD69,半乳凝素-1,TIGIT,CD113,GPR56,VISTA,B7-H3,B7-H4,2B4,CD48,GARP,PD1H,LAIR1,TIM-1,和TIM-4)的拮抗剂(抑制剂或阻断剂),和/或

[1199] (2)刺激T细胞活化的蛋白质(如B7-1,B7-2,CD28,4-1BB(CD137),4-1BBL,GITR,ICOS,ICOS-L,OX40,OX40L,CD70,CD27,CD40,DR3和CD28H)的激动剂。

[1200] 调节上述蛋白质之一并且可以与抗TIM3抗体(例如本文所述的那些)组合以治疗癌症的示例性药剂包括:YERVOY®(伊匹单抗(ipilimumab))或曲美木单抗(Tremelimumab,针对CTLA-4)、加利昔单抗(galiximab,针对B7.1)、BMS-936558(针对PD-1)、MK-3475(针对PD-1),阿妥珠单抗(atezolizumab)(TECENTRIQ®),AMP224(针对B7DC),BMS-936559(针对

B7-H1),MPDL3280A(针对B7-H1),MEDI-570(针对ICOS),AMG557(针对B7H2),MGA271(针对B7H3),IMP321(针对LAG-3),BMS-663513(针对CD137),PF-05082566(针对CD137),CDX-1127(针对CD27),抗OX40(Providence Health Services),huMAbOX40L(针对OX40L),阿塞西普(Atacicept,针对TACI),CP-870893(针对CD40),鲁卡木单抗(Lucatumumab,针对CD40),达西珠单抗(Dacetuzumab,针对CD40),莫罗单抗(Muromonab)-CD3(针对CD3);抗GITR抗体MK4166,TRX518,Medi1873,INBRX-110,LK2-145,GWN-323,GITRL-Fc或它们的任意组合或其任何组合。

[1201] 可与抗TIM3抗体组合用于治疗癌症的其他分子包括NK细胞上抑制性受体的拮抗剂或NK细胞上活化受体的激动剂。例如,抗TIM3抗体可以与KIR拮抗剂(例如利利单抗(lirilumab))组合。

[1202] T细胞活化也受可溶性细胞因子调节,并且抗TIM3抗体可以与抑制T细胞活化的细胞因子的拮抗剂或刺激T细胞活化的细胞因子的激动剂一起施用于受试者,例如患有癌症的受试者。

[1203] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体可与以下各项组合使用:(i)抑制T细胞活化的IgSF家族或B7家族或TNF家族蛋白质的拮抗剂(或抑制剂或阻断剂)或抑制T细胞活化的细胞因子(例如IL-6、IL-10、TGF-β、VEGF;“免疫抑制性细胞因子”)的拮抗剂,和/或(ii)刺激T细胞活化的IgSF家族、B7家族或TNF家族的刺激性受体或细胞因子的激动剂,用于刺激免疫应答,例如用于治疗增生性疾病,例如癌症。

[1204] 用于组合疗法的其他药剂包括抑制或消耗巨噬细胞或单核细胞的药剂,包括但不限于CSF-1R拮抗剂,例如CSF-1R拮抗剂抗体,包括RG7155(WO11/70024,WO11/107553,WO11/131407,WO13/87699,WO13/119716,WO13/132044)或FPA-008(WO11/140249;WO13169264;WO14/036357)。

[1205] 抗TIM3抗体也可与抑制TGF-β信号传导的药剂一起施用。

[1206] 可与抗TIM3抗体组合的其他药剂包括增强肿瘤抗原呈递的药剂,例如树突状细胞疫苗、GM-CSF分泌细胞疫苗、CpG寡核苷酸和咪喹莫特(imiquimod),或增强肿瘤细胞的免疫原性的疗法(例如蒽环类抗生素(anthracycline))。

[1207] 可与抗TIM3抗体组合的其他疗法包括清除或阻断Treg细胞的疗法,例如特异性结合至CD25的药剂。

[1208] 可与抗TIM3抗体组合的另一疗法是抑制代谢酶(例如吲哚胺双加氧酶(IDO)、双加氧酶、精氨酸酶或一氧化氮合成酶)的疗法。

[1209] 可与抗TIM3抗体一起使用的另一类药剂包括抑制腺苷形成(例如,CD73抑制剂)或抑制腺苷A2A受体的药剂。

[1210] 可与抗TIM3抗体组合治疗癌症的其他疗法包括逆转/预防T细胞无效能或耗竭的疗法和触发肿瘤位点处的固有免疫活化和/或炎症的疗法。

[1211] 可与抗TIM3抗体组合治疗癌症的其他疗法包括阻断IL-8的疗法,例如,用HuMax-IL8阻断IL-8。

[1212] 抗TIM3抗体可与一种以上的免疫肿瘤剂组合,且可例如与靶向免疫路径的多个元件的组合方法组合,该组合方法为例如以下中的一种或多种:增强肿瘤抗原呈递的疗法(例如树突状细胞疫苗、GM-CSF分泌细胞疫苗、CpG寡核苷酸、咪喹莫特);例如通过抑制CTLA-4

和/或PD1/PD-L1/PD-L2路径和/或清除或阻断Treg或其他免疫阻抑细胞抑制负免疫调控的疗法;例如使用刺激CD-137、OX-40和/或GITR路径和/或刺激T细胞效应子功能的激动剂刺激正免疫调控的疗法;以全身性方式增加抗肿瘤T细胞频率的疗法;例如使用CD25拮抗剂(例如达利珠单抗(daclizumab))或通过离体抗CD25珠清除来清除或抑制Treg(例如肿瘤中的Treg)的疗法;影响肿瘤中的阻抑骨髓样细胞的功能的疗法;增强肿瘤细胞的免疫原性的疗法(例如蒽环类抗生素);过继T细胞或NK细胞转移,包括经遗传修饰的细胞,例如由嵌合抗原受体修饰的细胞(CAR-T疗法);抑制代谢酶(例如吲哚胺双加氧酶(IDO)、双加氧酶、精氨酸酶或一氧化氮合成酶)的疗法;逆转/预防T细胞无效能或耗竭的疗法;触发肿瘤位点处的固有免疫活化和/或炎症的疗法;施用免疫刺激性细胞因子;或阻断免疫阻抑性细胞因子。

[1213] 本文所述的抗TIM3抗体可与以下药剂中的一种或多种一起使用:连接阳性共刺激受体的激动剂、减弱通过抑制性受体的信号传导的阻断剂、拮抗剂、和一种或多种以全身性方式增加抗肿瘤T细胞频率的药剂、克服肿瘤微环境内的不同免疫阻抑路径(例如阻断抑制性受体结合(例如PD-L1/PD-1相互作用)、清除或抑制Treg(例如,使用抗CD25单克隆抗体(例如,达利珠单抗)或通过离体抗CD25珠清除)、抑制代谢酶(例如IDO)或逆转/预防T细胞无效能或耗竭)的药剂及触发肿瘤位点处的固有免疫活化和/或炎症的药剂。

[1214] 在一些实施方案中,若受试者呈BRAF V600突变阳性,则将抗TIM3抗体与BRAF抑制剂一起施与受试者。

[1215] 适用于本文所述的组合疗法中的PD-1拮抗剂包括但不限于配体、抗体(例如单克隆抗体及双特异性抗体)和多价药剂。在一些实施方案中,PD-1拮抗剂为融合蛋白,例如Fc融合蛋白,例如AMP-244。在一些实施方案中,PD-1拮抗剂为抗PD-1或抗PD-L1抗体。

[1216] 示例性抗PD-1抗体是纳武单抗(BMS-936558)或包含WO 2006/121168中所述的抗体17D8、2D3、4H1、5C4、7D3、5F4和4A11中之一者的CDR或可变区的抗体。在一些实施方案中,抗PD1抗体是WO2012/145493中所述的MK-3475(拉波里单抗(Lambrolizumab));WO 2012/145493中所述的AMP-514;或PDR001。其他已知的PD-1抗体和其他PD-1抑制剂包括以下专利中所述的那些:WO 2009/014708,WO 03/099196,WO 2009/114335,WO 2011/066389,WO 2011/161699,WO 2012/145493,美国专利号7,635,757和8,217,149,和美国专利公开号2009/0317368。也可使用WO2013/173223中所公开的任一抗PD-1抗体。与这些抗体中之一者竞争结合和/或结合至与这些抗体中之一者相同的PD-1表位的抗PD-1抗体也可用于组合治疗中。

[1217] 在一些实施方案中,可用于组合疗法中的抗PD-L1抗体是BMS-936559(在WO 2007/005874和美国专利号7,943,743中称为12A4)或包含在PCT公开WO 07/005874和美国专利号7,943,743中所述的抗体3G10,12A4,10A5,5F8,10H10,1B12,7H1,11E6,12B7和13G4的CDR或可变区的抗体。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体是MEDI4736(也称为durvalumab和抗B7-H1),MPDL3280A(也称为阿妥珠单抗(atezolizumab)和RG7446),MSB0010718C(也称为avelumab;WO2013/79174)或rHigM12B7。也可使用在WO2013/173223,WO2011/066389,WO2012/145493,美国专利号7,635,757和8,217,149和美国公开号2009/145493中公开的抗PD-L1抗体。与这些抗体中的任一者竞争和/或结合至与这些抗体中的任一者相同的表位的抗PD-L1抗体也可用于组合治疗中。

[1218] 在一些实施方案中,本公开的抗TIM3抗体可与CTLA-4拮抗剂(例如,抗CTLA-4抗体)一起使用。在一些实施方案中,抗CTLA-4抗体是选自以下的抗体:YERVOY®(伊匹单抗(ipilimumab)或抗体10D1,描述于PCT公开WO 01/14424中),曲美木单抗(tremelimumab)(以前称为替西莫单抗(ticilimumab),CP-675,206),以下公开中的任一者所述的单克隆或抗CTLA-4抗体:WO 98/42752;WO 00/37504;美国专利号6,207,156;Hurwitz等人(1998)Pro.Natl.Acad.Sci.USA 95(17):10067-10071;Camacho等人(2004)J.Clin.Oncology 22(145):摘要编号2505(抗体CP-675206);和Mokyr等人(1998)Cancer Res.58:5301-5304。也可使用WO2013/173223中所公开的任一抗CTLA-4抗体。

[1219] 在一些实施方案中,本公开的抗TIM3抗体可与LAG3拮抗剂一起使用。抗LAG3抗体的例子包括包含在美国专利公开号US2011/0150892,WO10/19570和WO2014/008218中描述的抗体25F7,26H10,25E3,8B7,11F2或17E5的CDR或可变区的抗体。在一些实施方案中,抗LAG-3抗体是BMS-986016。其他可以使用的本领域已知的抗LAG-3抗体包括US 2011/007023,WO08/132601,和WO09/44273中描述的IMP731和IMP-321。与这些抗体中的任一者竞争和/或结合至与这些抗体中的任一者相同的表位的抗LAG-3抗体也可用于组合治疗中。

[1220] 在一些实施方案中,本公开的抗TIM3抗体可与CD137(4-1BB)激动剂(例如激动性CD137抗体)组合施用。合适的CD137抗体包括例如乌瑞鲁单抗(urelumab)或PF-05082566(WO12/32433)。

[1221] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体可与OX40激动剂(例如激动性OX40抗体抗体)组合施用。合适的OX40抗体包括例如MEDI-6383,MEDI-6469或MOXR0916(RG7888;WO06/029879)。

[1222] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体与CD40激动剂(例如激动性CD40抗体)组合施用。在一些实施方案中,免疫肿瘤剂是CD40拮抗剂,例如拮抗性CD40抗体。适宜CD40抗体包括例如鲁卡木单抗(lucatumumab)(HCD122)、达西珠单抗(dacetuzumab)(SGN-40)、CP-870,893或Chi Lob 7/4。

[1223] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体与CD27激动剂(例如激动性CD27抗体)组合施用。合适的CD27抗体包括例如瓦利珠单抗(varlilumab,CDX-1127)。

[1224] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体与抗GITR抗体一起施用,所述抗GITR抗体例如具有6C8的CDR序列的抗体,例如在WO2006/105021中描述的例如具有6C8的CDR的人源化抗体;包含在WO2011/028683中描述的抗GITR抗体的CDR的抗体;包含在JP2008278814中描述的抗GITR抗体的CDR的抗体,包含在WO2015/031667,WO2015/187835,WO2015/184099,WO2016/054638,WO2016/057841或WO2016/057846中描述的抗GITR抗体的CDR的抗体,或本文描述或提及的其他抗GITR抗体。

[1225] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体与MGA271(针对B7H3)(WO11/109400)组合施用。

[1226] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体与KIR拮抗剂(例如利利单抗(lirilumab))组合施用。

[1227] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体与IDO拮抗剂组合施用。合适的IDO拮抗剂包括例如INCB-024360(WO2006/122150,WO07/75598,WO08/36653,WO08/36642),因多莫得(indoximod),NLG-919(WO09/73620,WO09/1156652,WO11/56652,WO12/142237)或F001287.

[1228] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体与Toll样受体激动剂组合施用,所述Toll样受体激动剂是例如,TLR2/4激动剂(例如卡介苗);TLR7激动剂(例如Hiltonol或咪喹莫特);

TLR7/8激动剂(例如雷西莫特(Resiquimod));或TLR9激动剂(例如CpG7909)。

[1229] 在一些实施方案中,抗TIM3与TGF-β抑制剂(例如,GC1008,LY2157299,TEW7197或IMC-TR1)组合施用。

[1230] 本文所述的抗TIM3抗体及组合抗体疗法亦可与针对其对所治疗适应症(例如癌症)的特定用途选择的其他熟知疗法结合使用。本文所述抗TIM3抗体的组合可与已知的可药用的药剂依序使用。

[1231] 例如,本文所述的抗TIM3抗体及组合抗体疗法可与诸如以下等其他治疗组合(例如同时或分开)使用:照射和/或化学疗法(例如,使用喜树碱(camptothecin,CPT-11)、5-氟尿嘧啶(5-FU)、顺铂(cisplatin)、多柔比星(doxorubicin)、伊立替康(irinotecan)、紫杉醇(paclitaxel)、吉西他滨(gemcitabine)、顺铂、紫杉醇、卡铂(carboplatin)-紫杉醇(Taxol)、多柔比星、或喜树碱+apo21/TRAIL(6X combo))、一种或多种蛋白酶体抑制剂(例如硼替佐米(bortezomib)或MG132)、一种或多种Bcl-2抑制剂(例如BH3I-2'(bcl-xl抑制剂)、吲哚胺双加氧酶-1(IDO1)抑制剂(例如INCB24360,indoximod,NLG-919或FO01287))、AT-101(R-(-)-棉酚衍生物)、ABT-263(小分子)、GX-15-070(奥巴克拉(obatoclax))或MCL-1(骨髓样白血病细胞分化蛋白-1)拮抗剂)、iAP(细胞凋亡蛋白的抑制剂)拮抗剂(例如smac7、smac4、小分子smac模拟物、合成的smac肽(参见Fulda等人,Nat Med 2002;8:808-15)、ISIS23722(LY2181308)或AEG-35156(GEM-640))、HDAC(组蛋白去乙酰酶)抑制剂、抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)、血管生成抑制剂(例如贝伐珠单抗)、靶向VEGF及VEGFR的抗血管生成剂(例如阿瓦斯汀(Avastin))、合成的三萜(参见Hyer等人,Cancer Research 2005;65:4799-808)、c-FLIP(细胞FLICE抑制蛋白)调节剂(例如PPARγ(过氧化物酶体增殖物活化受体γ)的天然及合成配体、5809354或5569100)、激酶抑制剂(例如索拉菲尼(Sorafenib))、曲妥珠单抗、西妥昔单抗、替西罗莫司(Temsirolimus)、mTOR抑制剂(例如雷帕霉素(rapamycin)和替西罗莫司)、硼替佐米、JAK2抑制剂、HSP90抑制剂、PI3K-AKT抑制剂、来那度胺(Lenalildomide)、GSK3P抑制剂、IAP抑制剂和/或具遗传毒性的药物。

[1232] 本文所述的抗TIM3抗体及组合抗体疗法可进一步与一种或多种抗增生细胞毒性剂组合使用。可用作抗增生细胞毒性剂的化合物的类别包括(但不限于)以下:

[1233] 烷基化剂(包括但不限于氮芥(nitrogen mustards)、乙烯亚胺衍生物、磺酸烷基酯、亚硝基脲及三氮烯):尿嘧啶氮芥、甲川氯(Chlormethine)、环磷酰胺(CYTOXAN™)、异环磷酰胺、美法仑(Melphalan)、苯丁酸氮芥、哌血生(Pipobroman)、三乙烯三聚氰胺、三乙烯硫代磷酰胺、白消安(Busulfan)、卡莫司汀(Carmustine)、洛莫司汀(Lomustine)、链脲霉素(Streptozocin)、达卡巴嗪及替莫唑胺(Temozolomide)。

[1234] 抗代谢物(包括但不限于叶酸拮抗剂、嘧啶类似物、嘌呤类似物及腺苷去胺酶抑制剂):甲氨蝶呤、5-氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷(Cytarabine)、6-巯基嘌呤、6-硫鸟嘌呤、磷酸氟达拉滨(Fludarabine phosphate)、喷司他丁(Pentostatine)及吉西他滨。

[1235] 除本领域已知的其他微小管稳定剂外,还适于与抗TIM3抗体组合的抗增生剂包括但不限于紫杉烷(taxane)、紫杉醇(紫杉醇以TAXOL™在市面上出售)、多西他赛(docetaxel)、海绵内酯(DDM)、迪克他汀(dictyostatin,DCT)、培洛赛德(Peloruside)A、埃博霉素、埃博霉素A、埃博霉素B、埃博霉素C、埃博霉素D、埃博霉素E、埃博霉素F、呋喃埃博霉素D、去氧埃博霉素B1、[17]-去氢去氧埃博霉素B、[18]去氢去氧埃博霉素B、C12,13-环丙

基-埃博霉素A、C6-C8桥接埃博霉素A、反式-9,10-去氢埃博霉素D、顺式-9,10-去氢埃博霉素D、16-去甲基埃博霉素B、埃博霉素BIO、海绵内酯、帕土匹龙(patupilone,EPO-906)、KOS-862、KOS-1584、ZK-EPO、ABJ-789、XAA296A(海绵内酯)、TZT-1027(索利多汀(soblidotin))、ILX-651(盐酸泰丝多汀(tasidotin hydrochloride))、软海绵素(Halichondrin)B、甲磺酸艾日布林(Eribulin mesylate,E-7389)、哈米特林(Hemiasterlin,HTI-286)、E-7974、萨托辛(Cyrptophycin)、LY-355703、类美登素免疫偶联物(DM-1)、MKC-1、ABT-751、T1-38067、T-900607、SB-715992(伊斯平斯(ispinesib))、SB-743921、MK-0731、STA-5312、艾榴塞洛素(eleutherobin)、17β-乙酰氧基-2-乙氧基-6-氧代-B-均-雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-醇、环链汀(cyclostreptin)、异劳力马来(isolaulimalide)、劳力马来、4-表-7-去羟基-14,16-二去甲基-(+)-海绵内酯和克托赛龙(cryptothilone)1。

[1236] 在期望结合使用本文所述的抗TIM3抗体治疗或在使用本文所述的抗TIM3抗体治疗之前使异常增殖细胞静止的情形下,也可向患者施用激素和类固醇(包括合成的类似物),例如17a-炔雌醇、乙烯雌酚、睾固酮、泼尼松(Prednisone)、氟甲睾酮(Fluoxymesterone)、屈他雄酮丙酸酯(Dromostanolone propionate)、睾内酯(Testolactone)、乙酸甲地孕酮(Megestrolacetate)、甲基泼尼松龙(Methylprednisolone)、甲基-睾固酮、泼尼松龙、安西诺隆(Triamcinolone)、氯烯雌醚(Chlorotrianisene)、羟基孕酮、胺鲁米特(Aminoglutethimide)、雌莫司汀(Estramustine)、乙酸甲羟孕酮(Medroxyprogesteroneacetate)、柳菩林(Leuprolide)、氟他胺(Flutamide)、托瑞米芬(Toremifene)、ZOLADEX®。当采用本文所述的方法或组合物时,也可视需要施用用于调节临床环境中的肿瘤生长或转移的其他药剂,例如抗模拟物。

[1237] 在一些实施方案中,本文讨论的抗TIM3抗体和第二药剂的组合可以作为单一组合物在可药用载体中同时施用,或者在可药用载体中的抗TIM3抗体和第二药剂作为单独的组合物同时施用。在一些实施方案中,抗TIM3抗体和第二药剂的组合可以顺序施用。这两种药剂的施用可以在例如30分钟,60分钟,90分钟,120分钟,3小时,6小时,12小时,24小时,36小时,48小时,3天,5天,7天或一周或多周的时间分开开始施用,或在施用第一药剂例如30分钟,60分钟,90分钟,120分钟,3小时,6小时,12小时,24小时,36小时,48小时,3天,5天,7天或一周或多周后开始施用第二药剂。

[1238] 在一些实施方案中,可以与抗TIM3抗体和/或第二药剂组合的抗肿瘤抗体包括RITUXAN®(利妥昔单抗),HERCEPTIN®(曲妥珠单抗),BEXXAR®(托西莫单抗),ZEVALIN®(ibritumomab),CAMPATH®(阿仑单抗),LYMPHOCIDE®(依帕珠单抗(eprtuzumab)),AVASTIN®(贝伐单抗)和TARCEVA®(厄洛替尼)或它们的任意组合。在一些实施方案中,可用于与抗TIM3抗体联合治疗的第二抗体可以是抗体药物缀合物。

[1239] 在一些实施方案中,将抗TIM3抗体单独或与另一种药剂组合,于骨髓移植同时或依次使用,以治疗多种造血源性肿瘤。

[1240] 本文提供了用于改变与用免疫刺激剂治疗过度增生性疾病(例如癌症)相关的不良事件的方法,其包括向受试者施用抗TIM3抗体,所述抗TIM3抗体与或不与第二药剂一起施用。例如,本文所述的方法提供了通过向患者施用不可吸收的类固醇减小由免疫刺激性治疗抗体引起的结肠炎或腹泻的发病率的方法。如本文使用,“不可吸收的类固醇”是糖皮质激素,其表现出广泛的首过代谢,使得在肝脏中代谢后,类固醇的生物利用度低,即小于

约20％。在本文所述的一些实施方案中,不可吸收的类固醇是布地奈德。布地奈德是一种局部作用的糖皮质激素,在口服后主要通过肝脏广泛代谢。ENTOCORT EC®(Astra-Zeneca)是布地奈德的pH和时间依赖性口服制剂,旨在优化向回肠和整个结肠的药物递送。ENTOCORT EC®已在美国获准用于治疗涉及回肠和/或升结肠的轻度至中度克罗恩病。在一些实施方案中,抗TIM3抗体与不可吸收的类固醇的组合可以进一步与水杨酸盐组合。水杨酸盐包括5-ASA剂,例如:柳氮磺胺吡啶(AZULFIDINE®,Pharmacia&Up John);奥色拉嗪(olsalazine)(DJPENTUM®,Pharmacia&Up John);巴柳氮(balsalazide)(COLAZAL®,Salix Pharmaceuticals,Inc.);和美沙明胺(mesalamine)(ASACOL®,Procter&Gamble Pharmaceuticals;PENTASA®,Shire US;CANASA®,Axcan Scandipharm,Inc.;ROWASA®,Solvay).

[1241] 表1.

[1242]

SEQ ID	描述	序列
45	14H7/TIM3.24 VH CDR1	DYYMS
413	14H7/TIM3.24 VH CDR2	YISNSGSIIYYADSVKG
414	14H7/TIM3.24 VH CDR3	GRIGFFDY
64	14H7/TIM3.24 VL CDR1	RASQSVSSSYLA
66	14H7/TIM3.24 VL CDR2	GASSRAT
69	14H7/TIM3.24 VL CDR3	QQYGSSPLT
410	14H7/TIM3.24 VH	QVHLVESGGGLVKPGGSLRLSCTAFSDYYMSWIRQAPGKGLEWLSYISNSGSIIYYA DSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCARGRIGFFDYWGPGTLVTVSS
417	14H7/TIM3.24 VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATG IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGPGTKVDIK
45	23B3 VH CDR1	DYYMS
415	23B3 VH CDR2	FISGSGSIIYYADSVKG
416	23B3 VH CDR3	DGMVRGMNFYGMDV
64	23B3 VL CDR1	RASQSVSSSYLA
66	23B3 VL CDR2	GASSRAT
419	23B3 VL CDR3	QQYGSSP
411	23B3 VH	QVQLVGSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGSGSI IYYADSVKGRFTISRDNAKNSLDLQMNSLRAEDTAVYYCARDGMVRGMNFYGMD VWGQGTTVTVSS
418	23B3 VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATG IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPFGGGTKVEIK
45	TIM3.25 VH CDR1	DYYMS
415	TIM3.25 VH CDR2	FISGSGSIIYYADSVKG
416	TIM3.25 VH CDR3	DGMVRGMNFYGMDV
64	TIM3.25 VL CDR1	RASQSVSSSYLA
66	TIM3.25 VL CDR2	GASSRAT
68	TIM3.25 VL CDR3	QQYGSSPIT
412	TIM3.25 VH	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGSGSII YYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGMVRGMNFYGMDV WGQGTTVTVSS
60	TIM3.25 VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATG IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPITFGQGTRLEIK
1	TIM3.5 (13A3) IgG1.1f 重链	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGF TYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK *
2	8B9 IgG1.1f 重链	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRHYWNWIRQPPGKGLEWIGYIHYSGST NYNSSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDTGYYGMDIWGQGTTV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP CPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
3	TIM3.6 (8C4)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIHYTGSTN YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATDTGYYGMDVWGQGTTV

[1243]

SEQ ID	描述	序列
	IgG1.1f 重链	TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP CPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
4	TIM3.2 (17C3) IgG1.1f 重链	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPRG DSIIYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDFYGSGNYYYGMD VWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK*
5	9F6 IgG1.1f 重链	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGGGS TIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYYGMD VWGQGTAVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK*
6	TIM3.4 (3G4) IgG1.1f 重链	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISTSGSII YYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGYSSSWSYYYGMDV WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK*
7	TIM3.9 (17C8) IgG1.1f 重链	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISSSGSII YYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGYSSGWEYYGMDV WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK*
8	TIM3.5 (13A3) IgG1.1f 重链 (无C末端 K)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGF TYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
9	8B9 IgG1.1f 重链 (无 C 末端 K)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRHYWNWIRQPPGKGLEWIGYIIHYSGST NYNSSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDTGYYGMDIWGQGTTV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP CPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
10	TIM3.6 (8C4) IgG1.1f 重链 (无C末端 K)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIHYTGSTN YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATDTGYYGMDVWGQGTTV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP CPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV

[1244]

SEQ ID	描述	序列
		LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
11	TIM3.2 (17C3) IgG1.1f 重链 (无C末端 K)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPRG DSIIYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDFYGSGNYYYGMD VWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PG*
12	9F6 IgG1.1f 重链 (无 C 末端 K)	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGGGS TIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYYGMD VWGQGTAVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PG*
13	TIM3.4 (3G4) IgG1.1f 重链 (无C末端 K)	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISTSGSII YYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGYSSSWSYYYGMDV WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G*
14	TIM3.9 (17C8) IgG1.1f 重链 (无C末端 K)	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISSSGSII YYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGYSSGWEYYGMDV WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G*
15	TIM3.5 (13A3) IgG1.3f 重链	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGF TYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK *
16	8B9 IgG1.3f 重链	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRHYWNWIRQPPGKGLEWIGYIHYSGST NYNSSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDTGYYGMDIWGQGTTV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP CPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
17	TIM3.6 (8C4) IgG1.3f 重链	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIHYTGSTN YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATDTGYYGMDVWGQGTTV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP CPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
18	TIM3.2 (17C3) IgG1.3f 重链	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPRG DSIIYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDFYGSGNYYYGMD VWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG

[1245]

SEQ ID	描述	序列
		ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK*
19	9F6 IgG1.3f 重链	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGGGS TIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYYGMD VWGQGTAVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK*
20	TIM3.4 (3G4) IgG1.3f 重链	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISTSGSII YYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGYSSSWSYYYGMDV WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK*
21	TIM3.9 (17C8) IgG1.3f 重链	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISSSGSII YYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGYSSGWEYYGMDV WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK*
22	TIM3.5 (13A3) IgG1.3f 重链 (无C末端 K)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGF TYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
23	8B9 IgG1.3f 重链 (无 C 末端 K)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRHYWNWIRQPPGKGLEWIGYIHYSGST NYNSSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDTGYYGMDIWGQGTTV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP CPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
24	TIM3.6 (8C4) IgG1.3f 重链 (无C末端 K)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIHYTGSTN YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATDTGYYGMDVWGQGTTV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP CPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
25	TIM3.2 (17C3) IgG1.3f 重链 (无C末端 K)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPRG DSIIYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDFYGSGNYYYGMD VWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS

[1246]

SEQ ID	描述	序列
		PG*
26	9F6 IgG1.3f 重链 (无 C 末端 K)	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGGGS TIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYYGMD VWGQGTAVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PG*
27	TIM3.4 (3G4) IgG1.3f 重链 (无C末端 K)	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISTSGSII YYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGYSSSWSYYYGMDV WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G*
28	TIM3.9 (17C8) IgG1.3f 重链 (无C末端 K)	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISSSGSII YYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGYSSGWEYYGMDV WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G*
72	TIM3.10 (13A3) IgG1.1f (N60Q) 重链	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGF TYYQPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK *
73	TIM3.11 (13A3) IgG1.1f (N60S) 重链	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGF TYYSPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK *
74	TIM3.12 (13A3) IgG1.1f (N60A) 重链	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGF TYYAPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK *
75	TIM3.13 (13A3) IgG1.1f (D101E) 重链	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGF TYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFEPWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK *
76	TIM3.14 (13A3)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGF

[1247]

SEQ ID	描述	序列
	IgG1.1f (P102V) 重链	TYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDVW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K*
77	TIM3.15 (13A3) IgG1.1f (P102Y) 重链	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGF TYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K*
78	TIM3.16 (13A3) IgG1.1f (P102L) 重链	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGF TYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDLW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K*
79	TIM3.17 (13A3) IgG1.1f (N60Q/P102Y) 重链	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGF TYYQPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K*
349	TIM3.18 (13A3) IgG1.1f (N60Q/D101E) 重链	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGF TYYQPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFEPWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK *
80	TIM3.8 (8B9) IgG1.1f (S61P) 重链	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRHYWNWIRQPPGKGLEWIGYIHYSGST NYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDTGYYGMDIWGQGTTV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP CPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
81	TIM3.7 (9F6) IgG1.1f (A108T) 重链	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGGGS TIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYYGMD VWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK*
388	TIM3.24/14H7 IgG1.1f 重链	QVHLVESGGGLVKPGGSLRLSCTAFSDYYMSWIRQAPGKGLEWLSYISNSGSIIYYA DSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCARGRIGFFDYWGPGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL

[1248]

SEQ ID	描述	序列
		QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAP EAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
396	23B3 IgG1.1f 重链	QVQLVGSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGSGSI IYYADSVKGRFTISRDNAKNSLDLQMNSLRAEDTAVYYCARDGMVRGMNFYGMD VWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK*
402	TIM3.25 (23B3) IgG1.1f (G6E, D79Y) 重链	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGSGSII YYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGMVRGMNFYGMDV WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK*
82	TIM3.10 (13A3) IgG1.1f (N60Q) 重链 (无 C 末端 K)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGF TYYQPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
83	TIM3.11 (13A3) IgG1.1f (N60S) 重链 (无 C 末端 K)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGF TYYSPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
84	TIM3.12 (13A3) IgG1.1f (N60A) 重链 (无 C 末端 K)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGF TYYAPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
85	TIM3.13 (13A3) IgG1.1f (D101E) 重链 (无 C 末端 K)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGF TYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFEPWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
86	TIM3.14 (13A3) IgG1.1f (P102V) 重链 (无 C 末端 K)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGF TYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDVW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[1249]

SEQ ID	描述	序列
		*
87	TIM3.15 (13A3) IgG1.1f (P102Y) 重链 (无 C 末端 K)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGF TYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG *
88	TIM3.16 (13A3) IgG1.1f (P102L) 重链 (无 C 末端 K)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGF TYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDLW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG *
89	TIM3.17 (13A3) IgG1.1f (N60Q/P102Y) 重链 (无 C 末端 K)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGF TYYQPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG *
350	TIM3.18 (13A3) IgG1.1f (N60Q/D101E) 重链 (无 C 末端 K)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGF TYYQPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFEPWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
90	TIM3.8 (8B9) IgG1.1f (S61P) 重链 (无 C 末端 K)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRHYWNWIRQPPGKGLEWIGYIHYSGST NYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDTGYYGMDIWGQGTTV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP CPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
91	TIM3.7 (9F6) IgG1.1f (A108T) 重链 (无 C 末端 K)	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGGGS TIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYYGMD VWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PG*
389	TIM3.24/14H7 IgG1.1f 重链 (无C末端 K)	QVHLVESGGGLVKPGGSLRLSCTAFSDYYMSWIRQAPGKGLEWLSYISNSGSIIYYA DSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCARGRIGFFDYWGPGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAP EAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
397	23B3 IgG1.1f 重链 (无 C 末端 K)	QVQLVGSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGSGSI IYYADSVKGRFTISRDNAKNSLDLQMNSLRAEDTAVYYCARDGMVRGMNFYGMD VWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS

[1250]

SEQ ID	描述	序列
		CDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PG*
403	TIM3.25 (23B3) IgG1.1f (G6E, D79Y) 重链 (无 C 末端 K)	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGSGSII YYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGMVRGMNFYGMDV WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G*
92	TIM3.10 (13A3) IgG1.3f (N60Q) 重链	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGF TYYQPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK *
93	TIM3.11 (13A3) IgG1.3f (N60S) 重链	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGF TYYSPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK *
94	TIM3.12 (13A3) IgG1.3f (N60A) 重链	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGF TYYAPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK *
95	TIM3.13 (13A3) IgG1.3f (D101E) 重链	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGF TYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFEPWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK *
96	TIM3.14 (13A3) IgG1.3f (P102V) 重链	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGF TYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDVW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K*
97	TIM3.15 (13A3) IgG1.3f (P102Y) 重链	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGF TYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE

[1251]

SEQ ID	描述	序列
		KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K*
98	TIM3.16 (13A3) IgG1.3f (P102L) 重链	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGF TYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDLW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K*
99	TIM3.17 (13A3) IgG1.3f (N60Q/P102Y) 重链	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGF TYYQPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K*
351	TIM3.18 (13A3) IgG1.3f (N60Q/D101E) 重链	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGF TYYQPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFEPWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK *
100	TIM3.8 (8B9) IgG1.3f (S61P) 重链	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRHYWNWIRQPPGKGLEWIGYIHYSGST NYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDTGYYGMDIWGQGTTV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP CPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
101	TIM3.7 (9F6) IgG1.3f (A108T) 重链	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGGGS TIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYYGMD VWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK*
390	TIM3.24/14H7 IgG1.3f 重链	QVHLVESGGGLVKPGGSLRLSCTAFSDYYMSWIRQAPGKGLEWLSYISNSGSIIYYA DSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCARGRIGFFDYWGPGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAP EAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
398	23B3 IgG1.3f 重链	QVQLVGSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGSGSI IYYADSVKGRFTISRDNAKNSLDLQMNSLRAEDTAVYYCARDGMVRGMNFYGMD VWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS

[1252]

SEQ ID	描述	序列
		CDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK*
404	TIM3.25 (23B3) IgG1.3f (G6E, D79Y) 重链	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGSGSII YYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGMVRGMNFYGMDV WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK*
102	TIM3.10 (13A3) IgG1.3f (N60Q) 重链 (无 C 末端 K)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGF TYYQPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
103	TIM3.11 (13A3) IgG1.3f (N60S) 重链 (无 C 末端 K)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGF TYYSPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
104	TIM3.12 (13A3) IgG1.3f (N60A) 重链 (无 C 末端 K)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGF TYYAPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
105	TIM3.13 (13A3) IgG1.3f (D101E) 重链 (无 C 末端 K)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGF TYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFEPWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
106	TIM3.14 (13A3) IgG1.3f (P102V) 重链 (无 C 末端 K)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGF TYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDVW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG *
107	TIM3.15 (13A3) IgG1.3f (P102Y) 重链 (无 C 末端 K)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGF TYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[1253]

SEQ ID	描述	序列
		*
108	TIM3.16 (13A3) IgG1.3f (P102L) 重链 (无 C 末端 K)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGF TYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDLW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG *
109	TIM3.17 (13A3) IgG1.3f (N60Q/P102Y) 重链 (无 C 末端 K)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGF TYYQPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG *
352	TIM3.18 (13A3) IgG1.3f (N60Q/D101E) 重链 (无 C 末端 K)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGF TYYQPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFEPWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
110	TIM3.8 (8B9) IgG1.3f (S61P) 重链 (无 C 末端 K)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRHYWNWIRQPPGKGLEWIGYIHYSGST NYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDTGYYGMDIWGQGTTV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP CPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
111	TIM3.7 (9F6) IgG1.3f (A108T) 重链 (无 C 末端 K)	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGGGS TIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYYGMD VWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PG*
391	TIM3.24/14H7 IgG1.3f 重链 (无 C 末端 K)	QVHLVESGGGLVKPGGSLRLSCTAFSDYYMSWIRQAPGKGLEWLSYISNSGSIIYYA DSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCARGRIGFFDYWGPGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAP EAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
399	23B3 IgG1.1f 重链 (无 C 末端 K)	QVQLVGSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGSGSI IYYADSVKGRFTISRDNAKNSLDLQMNSLRAEDTAVYYCARDGMVRGMNFYGMD VWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PG*
405	TIM3.25 (23B3) IgG1.1f (G6E,	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGSGSII YYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGMVRGMNFYGMDV WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC

[1254]

SEQ ID	描述	序列
	D79Y) 重链 (无 C 末端 K)	DKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G*
29	TIM3.5 (13A3), TIM3.2 (17C3), TIM3.4 (3G4), TIM3.25/23B3 (VK1) IgG1 轻链	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATG IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC*
30	8B9, TIM3.6 (8C4), TIM3.9 (17C8) IgG1 轻链	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATG IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC*
32	9F6 VK1 IgG1 轻链	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC*
33	9F6 VK2 IgG1 轻链	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATG IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC*
31	9F6 VK3 IgG1 轻链	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATG IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC*
408	TIM3.24/14H7 IgG1 轻链	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATG IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGPGTKVDIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC*
409	23B3 IgG1 轻链 (VK2)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATG IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
451	TIM3.20 IgG1f 重链	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSINSTNYYWDWIRQPPGKGLEWIGSMYYSG SPYYNPSLRSRVTISIDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARHGGWTTVTWFDPWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
452	TIM3.20 IgG1.3f 重链	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSINSTNYYWDWIRQPPGKGLEWIGSMYYSG SPYYNPSLRSRVTISIDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARHGGWTTVTWFDPWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS

[1255]

SEQ ID	描述	序列
		GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
454	TIM3.21 IgG1f 重链	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSINSTNYYWDWIRQPPGKGLEWIGSMYYSG SPYYNPSLRSRVTISIDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARHGGWTTVTWFDPWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
455	TIM3.21 IgG1.3f 重链	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSINSTNYYWDWIRQPPGKGLEWIGSMYYSG SPYYNPSLRSRVTISIDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARHGGWTTVTWFDPWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
457	TIM3.22 IgG1f 重链	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISSTNYYWDWIRQPPGKGLEWIGSMYYSG SPYYNPSLRSRVTISIDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARHGGWTTVTWFDPWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
458	TIM3.22 IgG1.3f 重链	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISSTNYYWDWIRQPPGKGLEWIGSMYYSG SPYYNPSLRSRVTISIDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARHGGWTTVTWFDPWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
459	TIM3.23 IgG1f 重链	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISSTNYYWDWIRQPPGKGLEWIGSMYYSG SPYYNPSLRSRVTISIDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARHGGWTTVTWFDPWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK

[1256]

SEQ ID	描述	序列
		TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
460	TIM3.23 IgG1.3f 重链	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISSTNYYWDWIRQPPGKGLEWIGSMYYSG SPYYNPSLRSRVTISIDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARHGGWTTVTWFDPWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
461	TIM3.20 IgG1f 重链 (无 C 末端 K)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSINSTNYYWDWIRQPPGKGLEWIGSMYYSG SPYYNPSLRSRVTISIDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARHGGWTTVTWFDPWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
462	TIM3.20 IgG1.3f 重链 (无 C 末端 K)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSINSTNYYWDWIRQPPGKGLEWIGSMYYSG SPYYNPSLRSRVTISIDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARHGGWTTVTWFDPWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
463	TIM3.21 IgG1f 重链 (无 C 末端 K)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSINSTNYYWDWIRQPPGKGLEWIGSMYYSG SPYYNPSLRSRVTISIDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARHGGWTTVTWFDPWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
464	TIM3.21 IgG1.3f 重链 (无 C 末端 K)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSINSTNYYWDWIRQPPGKGLEWIGSMYYSG SPYYNPSLRSRVTISIDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARHGGWTTVTWFDPWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
465	TIM3.22 IgG1 f 重	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISSTNYYWDWIRQPPGKGLEWIGSMYYSG

[1257]

SEQ ID	描述	序列
	链 (无 C 末端 K)	SPYYNPSLRSRVTISIDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARHGGWTTVTWFDPWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
466	TIM3.22 IgG1.3f 重链 (无 C 末端 K)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISSTNYYWDWIRQPPGKGLEWIGSMYYSG SPYYNPSLRSRVTISIDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARHGGWTTVTWFDPWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
467	TIM3.23 IgG1f 重链 (无 C 末端 K)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISSTNYYWDWIRQPPGKGLEWIGSMYYSG SPYYNPSLRSRVTISIDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARHGGWTTVTWFDPWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
468	TIM3.23 IgG1.3f 重链 (无 C 末端 K)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISSTNYYWDWIRQPPGKGLEWIGSMYYSG SPYYNPSLRSRVTISIDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARHGGWTTVTWFDPWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
134	TIM3.5 (13A3) IgG1.1f 重链	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGG GCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATT ATAGTGGGTTCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGT TGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGA CACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTG GTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAA GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG ACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC CAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCA AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACG TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCC

[1258]

SEQ ID	描述	序列
		AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTA CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAG CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCG GGTAAATGA
135	8B9 IgG1.1f 重链	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCGTCACTACTGGAACTGGA TCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACAGTG GAAGCACCAACTACAATTCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACA CGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGG CCGTGTATTACTGTGCGAGAGATACTGGGTACTACGGTATGGACATCTGGGGCC AAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCC CCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCC TGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCC TGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTC CCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACAT CTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGC CCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCG AAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGAT CTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCC TGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGAC AAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCAC CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAA CAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGA ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCG TGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAG CAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCA CAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA
136	TIM3.6 (8C4) IgG1.1f 重链	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCGTTACTACTGGAGCTGGA TCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACACTG GGAGCACCAACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACA CGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCAGCGGACACGG CCGTGTATTACTGTGCGACAGATACGGGCTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCC AAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCC CCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCC TGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCC TGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTC CCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACAT CTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGC CCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCG AAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGAT CTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCC TGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGAC AAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCAC CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAA CAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGA ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCG TGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAG CAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCA CAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA
137	TIM3.2 (17C3) IgG1.1f 重链	CAGGTGCAGTTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTG AAGGTCTCCTGCAAGGCATCTGGATACACTTTCACCAGCTACTATATGCACTGGG TGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCTAGGG GTGATAGCATAATCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGG ACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACA CGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATTTCTATGGTTCGGGAAACTACTACTACGG TATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAA GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG

[1259]

SEQ ID	描述	序列
		TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG ACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC CAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCA AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACG TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTA CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAG CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCG GGTAAATGA
138	9F6 IgG1.1f 重链	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTG AGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGA TCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTGGTGGTG GTAGTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGG ACAACGCCAAGAACTCGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGTCGAGGACA CGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGCTATAGCAGTGGCTGGTACTACTACG GTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCGCGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCA AGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCAC AGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTC GTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACA GTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTG GGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTG GACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGC CCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCC AAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTA CAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTC CAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCG GGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTA TCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACT ACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAA GCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCC GGGTAAATGA
139	TIM3.4 (3G4) IgG1.1f 重链	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTG AGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGA TCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTACTAGTG GTAGTATCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGG ACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACA CGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAAGGGTATAGCAGCAGCTGGTCCTACTACT ACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCA CCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGG CACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGT GTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCT ACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGC TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCG TGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAAC CCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGG ACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGG AGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATC TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCC CGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAA CTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC

[1260]

SEQ ID	描述	序列
		AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCC GTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCC CCGGGTAAATGA
140	TIM3.9 (17C8) IgG1.1f 重链	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTG AGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGA TCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTAGTAGTG GTAGTATCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGG ACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACA CGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGGTATAGCAGTGGCTGGGAGTACTACG GTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCA AGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCAC AGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTC GTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACA GTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTG GGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTG GACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGC CCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCC AAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTA CAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTC CAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCG GGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTA TCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACT ACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAA GCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCC GGGTAAATGA
141	TIM3.5 (13A3) IgG1.1f 重链 (无C末端 K)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGG GCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATT ATAGTGGGTTCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGT TGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGA CACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTG GTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAA GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG ACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC CAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCA AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACG TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTA CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAG CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCG GGTTGA
142	8B9 IgG1.1f 重链 (无 C 末端 K)	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCGTCACTACTGGAACTGGA TCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACAGTG GAAGCACCAACTACAATTCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACA CGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGG CCGTGTATTACTGTGCGAGAGATACTGGGTACTACGGTATGGACATCTGGGGCC AAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCC CCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCC TGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCC TGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTC CCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACAT

[1261]

SEQ ID	描述	序列
		CTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGC CCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCG AAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGAT CTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCC TGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGAC AAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCAC CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAA CAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGA ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCG TGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAG CAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCA CAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
143	TIM3.6 (8C4) IgG1.1f 重链 (无C末端 K)	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCGTTACTACTGGAGCTGGA TCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACACTG GGAGCACCAACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACA CGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCAGCGGACACGG CCGTGTATTACTGTGCGACAGATACGGGCTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCC AAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCC CCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCC TGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCC TGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTC CCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACAT CTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGC CCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCG AAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGAT CTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCC TGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGAC AAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCAC CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAA CAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGA ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCG TGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAG CAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCA CAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
144	TIM3.2 (17C3) IgG1.1f 重链 (无C末端 K)	CAGGTGCAGTTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTG AAGGTCTCCTGCAAGGCATCTGGATACACTTTCACCAGCTACTATATGCACTGGG TGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCTAGGG GTGATAGCATAATCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGG ACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACA CGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATTTCTATGGTTCGGGAAACTACTACTACGG TATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAA GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG ACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC CAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCA AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACG TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTA CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAG CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCG GGTTGA

[1262]

SEQ ID	描述	序列
145	9F6 IgG1.1f 重链 (无 C 末端 K)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTG AGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGA TCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTGGTGGTG GTAGTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGG ACAACGCCAAGAACTCGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGTCGAGGACA CGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGCTATAGCAGTGGCTGGTACTACTACG GTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCGCGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCA AGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCAC AGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTC GTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACA GTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTG GGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTG GACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGC CCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCC AAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTA CAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTC CAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCG GGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTA TCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACT ACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAA GCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCC GGGTTGA
146	TIM3.4 (3G4) IgG1.1f 重链 (无C末端 K)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTG AGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGA TCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTACTAGTG GTAGTATCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGG ACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACA CGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAAGGGTATAGCAGCAGCTGGTCCTACTACT ACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCA CCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGG CACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGT GTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCT ACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGC TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCG TGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAAC CCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGG ACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGG AGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATC TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCC CGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAA CTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCC GTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCC CCGGGTTGA
147	TIM3.9 (17C8) IgG1.1f 重链 (无C末端 K)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTG AGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGA TCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTAGTAGTG GTAGTATCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGG ACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACA CGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGGTATAGCAGTGGCTGGGAGTACTACG GTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCA AGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCAC AGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTC GTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACA GTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTG GGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTG GACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGC CCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCC

[1263]

SEQ ID	描述	序列
		AAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTA CAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTC CAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCG GGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTA TCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACT ACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAA GCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCC GGGTTGA
148	TIM3.5 (13A3) IgG1.3f 重链	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGG GCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATT ATAGTGGGTTCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGT TGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGA CACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTG GTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAA GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG ACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC CAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCA AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACG TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTA CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAG CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCG GGTAAATGA
149	8B9 IgG1.3f 重链	AGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCGTCACTACTGGAACTGGAT CCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACAGTGG AAGCACCAACTACAATTCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACAC GTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGC CGTGTATTACTGTGCGAGAGATACTGGGTACTACGGTATGGACATCTGGGGCCA AGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCC CCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCT GGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCC CTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATC TGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCC CAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGA AGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCT GAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACC GTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAAC AAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAAC CAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGT GCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA
150	TIM3.6 (8C4)	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCGTTACTACTGGAGCTGGA TCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACACTG

[1264]

SEQ ID	描述	序列
	IgG1.3f 重链	GGAGCACCAACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACA CGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCAGCGGACACGG CCGTGTATTACTGTGCGACAGATACGGGCTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCC AAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCC CCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCC TGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCC TGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTC CCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACAT CTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGC CCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCG AAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGAT CTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCC TGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGAC AAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCAC CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAA CAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCC CCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGT GCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA
151	TIM3.2 (17C3) IgG1.3f 重链	CAGGTGCAGTTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTG AAGGTCTCCTGCAAGGCATCTGGATACACTTTCACCAGCTACTATATGCACTGGG TGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCTAGGG GTGATAGCATAATCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGG ACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACA CGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATTTCTATGGTTCGGGAAACTACTACTACGG TATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAA GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG ACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC CAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCA AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACG TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTA CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAG CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCG GGTAAATGA
152	9F6 IgG1.3f 重链	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTG AGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGA TCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTGGTGGTG GTAGTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGG ACAACGCCAAGAACTCGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGTCGAGGACA CGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGCTATAGCAGTGGCTGGTACTACTACG GTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCGCGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCA AGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCAC AGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTC GTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACA GTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTG GGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTG GACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGC CCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCC AAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTA

[1265]

SEQ ID	描述	序列
		CAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTC CAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCG GGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTA TCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACT ACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAA GCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCC GGGTAAATGA
153	TIM3.4 (3G4) IgG1.3f 重链	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTG AGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGA TCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTACTAGTG GTAGTATCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGG ACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACA CGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAAGGGTATAGCAGCAGCTGGTCCTACTACT ACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCA CCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGG CACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGT GTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCT ACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGC TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCG TGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAAC CCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGG ACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGG AGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATC TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCC CGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAA CTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCC GTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCC CCGGGTAAATGA
154	TIM3.9 (17C8) IgG1.3f 重链	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTG AGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGA TCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTAGTAGTG GTAGTATCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGG ACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACA CGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGGTATAGCAGTGGCTGGGAGTACTACG GTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCA AGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCAC AGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTC GTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACA GTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTG GGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTG GACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGC CCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCC AAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTA CAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTC CAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCG GGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTA TCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACT ACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAA GCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCC GGGTAAATGA
155	TIM3.5 (13A3) IgG1.3f 重链 (无C末端 K)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGG GCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATT ATAGTGGGTTCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGT TGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGA CACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTG

[1266]

SEQ ID	描述	序列
		GTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAA GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG ACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC CAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCA AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACG TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTA CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAG CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCG GGTTGA
156	8B9 IgG1.3f 重链 (无 C 末端 K)	AGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCGTCACTACTGGAACTGGAT CCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACAGTGG AAGCACCAACTACAATTCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACAC GTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGC CGTGTATTACTGTGCGAGAGATACTGGGTACTACGGTATGGACATCTGGGGCCA AGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCC CCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCT GGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCC CTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATC TGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCC CAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGA AGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCT GAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACC GTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAAC AAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAAC CAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGT GCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
157	TIM3.6 (8C4) IgG1.3f 重链 (无C末端 K)	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCGTTACTACTGGAGCTGGA TCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACACTG GGAGCACCAACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACA CGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCAGCGGACACGG CCGTGTATTACTGTGCGACAGATACGGGCTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCC AAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCC CCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCC TGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCC TGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTC CCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACAT CTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGC CCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCG AAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGAT CTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCC TGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGAC AAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCAC CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAA CAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCC CCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTG

[1267]

SEQ ID	描述	序列
		GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGT GCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
158	TIM3.2 (17C3) IgG1.3f 重链 (无C末端 K)	CAGGTGCAGTTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTG AAGGTCTCCTGCAAGGCATCTGGATACACTTTCACCAGCTACTATATGCACTGGG TGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCTAGGG GTGATAGCATAATCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGG ACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACA CGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATTTCTATGGTTCGGGAAACTACTACTACGG TATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAA GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG ACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC CAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCA AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACG TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTA CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAG CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCG GGTTGA
159	9F6 IgG1.3f 重链 (无 C 末端 K)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTG AGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGA TCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTGGTGGTG GTAGTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGG ACAACGCCAAGAACTCGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGTCGAGGACA CGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGCTATAGCAGTGGCTGGTACTACTACG GTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCGCGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCA AGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCAC AGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTC GTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACA GTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTG GGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTG GACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGC CCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCC AAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTA CAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTC CAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCG GGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTA TCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACT ACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAA GCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCC GGGTTGA
160	TIM3.4 (3G4) IgG1.3f 重链 (无C末端 K)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTG AGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGA TCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTACTAGTG GTAGTATCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGG ACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACA CGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAAGGGTATAGCAGCAGCTGGTCCTACTACT ACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCA CCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGG CACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGT GTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCT

[1268]

SEQ ID	描述	序列
		ACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGC TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCG TGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAAC CCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGG ACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGG AGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATC TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCC CGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAA CTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCC GTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCC CCGGGTTGA
161	TIM3.9 (17C8) IgG1.3f 重链 (无C末端 K)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTG AGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGA TCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTAGTAGTG GTAGTATCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGG ACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACA CGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGGTATAGCAGTGGCTGGGAGTACTACG GTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCA AGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCAC AGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTC GTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACA GTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTG GGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTG GACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGC CCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCC AAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTA CAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTC CAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCG GGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTA TCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACT ACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAA GCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCC GGGTTGA
205	TIM3.10 (13A3) IgG1.1f (N60Q) 重链	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGG GCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATT ATAGTGGGTTCACCTACTACCAACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGT TGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGA CACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTG GTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAA GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG ACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC CAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCA AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACG TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTA CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAG CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG

[1269]

SEQ ID	描述	序列
		ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCG GGTAAATGA
206	TIM3.11 (13A3) IgG1.1f (N60S) 重链	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGG GCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATT ATAGTGGGTTCACCTACTACTCACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGT TGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGA CACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTG GTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAA GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG ACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC CAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCA AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACG TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTA CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAG CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCG GGTAAATGA
207	TIM3.12 (13A3) IgG1.1f (N60A) 重链	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGG GCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATT ATAGTGGGTTCACCTACTACGCACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGT TGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGA CACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTG GTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAA GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG ACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC CAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCA AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACG TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTA CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAG CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCG GGTAAATGA
208	TIM3.13 (13A3) IgG1.1f (D101E) 重链	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGG GCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATT ATAGTGGGTTCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGT TGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGA CACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTG GTTCGAACCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAA GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG

[1270]

SEQ ID	描述	序列
		ACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC CAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCA AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACG TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTA CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAG CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCG GGTAAATGA
209	TIM3.14 (13A3) IgG1.1f (P102V) 重链	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGG GCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATT ATAGTGGGTTCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGT TGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGA CACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTG GTTCGACGTATGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAA GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG ACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC CAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCA AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACG TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTA CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAG CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCG GGTAAATGA
210	TIM3.15 (13A3) IgG1.1f (P102Y) 重链	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGG GCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATT ATAGTGGGTTCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGT TGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGA CACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTG GTTCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAA GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG ACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC CAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCA AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACG TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTA CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAG CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCG GGTAAATGA

[1271]

SEQ ID	描述	序列
211	TIM3.16 (13A3) IgG1.1f (P102L) 重链	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGG GCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATT ATAGTGGGTTCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGT TGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGA CACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTG GTTCGACCTATGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAA GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG ACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC CAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCA AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACG TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTA CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAG CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCG GGTAAATGA
212	TIM3.17 (13A3) IgG1.1f (N60Q/P102Y) 重链	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGG GCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATT ATAGTGGGTTCACCTACTACAACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGT TGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGA CACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTG GTTCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAA GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG ACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC CAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCA AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACG TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTA CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAG CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCG GGTAAATGA
355	TIM3.18 (13A3) IgG1.1f (N60Q/D101E) 重链	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGG GCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATT ATAGTGGGTTCACCTACTACCAACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGT TGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGA CACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTG GTTCGAACCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAA GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG ACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC CAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCA

[1272]

SEQ ID	描述	序列
		AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACG TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTA CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAG CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCG GGTAAATGA
213	TIM3.8 (8B9) IgG1.1f (S61P) 重链	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCGTCACTACTGGAACTGGA TCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACAGTG GAAGCACCAACTACAATCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACA CGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGG CCGTGTATTACTGTGCGAGAGATACTGGGTACTACGGTATGGACATCTGGGGCC AAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCC CCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCC TGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCC TGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTC CCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACAT CTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGC CCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCG AAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGAT CTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCC TGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGAC AAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCAC CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAA CAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGA ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCG TGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAG CAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCA CAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA
214	TIM3.7 (9F6) IgG1.1f (A108T) 重链	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTG AGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGA TCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTGGTGGTG GTAGTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGG ACAACGCCAAGAACTCGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGTCGAGGACA CGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGCTATAGCAGTGGCTGGTACTACTACG GTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCA AGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCAC AGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTC GTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACA GTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTG GGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTG GACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGC CCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCC AAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTA CAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTC CAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCG GGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTA TCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACT ACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAA GCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCC GGGTAAATGA
430	TIM3.24/14H7	CAGGTGCACCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTG AGACTCTCCTGTACAGCCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTC CAGGGAAGGGGCTGGAGTGGTTATCATACATTAGTAATAGTGGTAGTATCATAT

[1273]

SEQ ID	描述	序列
	IgG1.1f 重链	ACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGA ACTCAGTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATT ACTGTGCGAGAGGGCGAATTGGTTTTTTTGACTACTGGGGCCCGGGAACCCTGG TCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTC CTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTA CTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGT GCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTG GTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGAC AAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCA GTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTG AGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCA ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG GAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCA AGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCT GACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAG CAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGA CGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCA GGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACAC GCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA
434	23B3 IgG1.1f 重链	CAGGTGCAGCTGGTGGGATCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTG AGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGA TCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGGTTTCATTCATTAGTGGTAGTG GTAGTATCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGG ACAACGCCAAGAACTCACTGGATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGACGGTATGGTTCGGGGAATGAACTTCTAC GGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACC AAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGC ACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTG TCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTAC AGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTT GGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTG CCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCC AAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTA CAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTC CAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCG GGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTA TCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACT ACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAA GCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCC GGGTAAATGA
438	TIM3.25 (23B3) IgG1.1f (G6E, D79Y) 重链	CAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTG AGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGA TCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGGTTTCATTCATTAGTGGTAGTG GTAGTATCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGG ACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACA CGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGACGGTATGGTTCGGGGAATGAACTTCTACG GTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCA AGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCAC AGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTC GTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACA GTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTG GGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTG GACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGC CCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCC AAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTA

[1274]

SEQ ID	描述	序列
		CAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTC CAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCG GGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTA TCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACT ACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAA GCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCC GGGTAAATGA
215	TIM3.10 (13A3) IgG1.1f (N60Q) 重链 (无 C 末端 K)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGG GCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATT ATAGTGGGTTCACCTACTACCAACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGT TGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGA CACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTG GTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAA GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG ACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC CAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCA AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACG TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTA CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAG CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCG GGTTGA
216	TIM3.11 (13A3) IgG1.1f (N60S) 重链 (无 C 末端 K)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGG GCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATT ATAGTGGGTTCACCTACTACTCACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGT TGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGA CACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTG GTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAA GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG ACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC CAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCA AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACG TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTA CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAG CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCG GGTTGA
217	TIM3.12 (13A3) IgG1.1f (N60A) 重链 (无 C 末端 K)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGG GCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATT ATAGTGGGTTCACCTACTACGCACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGT TGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGA CACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTG

[1275]

SEQ ID	描述	序列
		GTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAA GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG ACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC CAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCA AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACG TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTA CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAG CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCG GGTTGA
218	TIM3.13 (13A3) IgG1.1f (D101E) 重链 (无 C 末端 K)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGG GCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATT ATAGTGGGTTCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGT TGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGA CACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTG GTTCGAACCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAA GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG ACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC CAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCA AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACG TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTA CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAG CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCG GGTTGA
219	TIM3.14 (13A3) IgG1.1f (P102V) 重链 (无 C 末端 K)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGG GCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATT ATAGTGGGTTCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGT TGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGA CACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTG GTTCGACGTATGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAA GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG ACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC CAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCA AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACG TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG

[1276]

SEQ ID	描述	序列
		GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTA CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAG CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCG GGTTGA
220	TIM3.15 (13A3) IgG1.1f (P102Y) 重链 (无 C 末端 K)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGG GCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATT ATAGTGGGTTCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGT TGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGA CACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTG GTTCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAA GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG ACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC CAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCA AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACG TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTA CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAG CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCG GGTTGA
221	TIM3.16 (13A3) IgG1.1f (P102L) 重链 (无 C 末端 K)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGG GCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATT ATAGTGGGTTCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGT TGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGA CACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTG GTTCGACCTATGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAA GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG ACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC CAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCA AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACG TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTA CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAG CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCG GGTTGA
222	TIM3.17 (13A3) IgG1.1f (N60Q/P102Y) 重链 (无 C 末端 K)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGG GCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATT ATAGTGGGTTCACCTACTACCAACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGT TGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGA CACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTG GTTCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAA GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA

[1277]

SEQ ID	描述	序列
		GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG ACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC CAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCA AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACG TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTA CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAG CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCG GGTTGA
356	TIM3.18 (13A3) IgG1.1f (N60Q/D101E) 重链 (无 C 末端 K)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGG GCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATT ATAGTGGGTTCACCTACTACCAACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGT TGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGA CACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTG GTTCGAACCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAA GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG ACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC CAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCA AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACG TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTA CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAG CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCG GGTTGA
223	TIM3.8 (8B9) IgG1.1f (S61P) 重链 (无 C 末端 K)	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCGTCACTACTGGAACTGGA TCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACAGTG GAAGCACCAACTACAATCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACA CGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGG CCGTGTATTACTGTGCGAGAGATACTGGGTACTACGGTATGGACATCTGGGGCC AAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCC CCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCC TGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCC TGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTC CCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACAT CTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGC CCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCG AAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGAT CTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCC TGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGAC AAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCAC CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAA CAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGA ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCG

[1278]

SEQ ID	描述	序列
		TGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAG CAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCA CAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
224	TIM3.7 (9F6) IgG1.1f (A108T) 重链 (无 C 末端 K)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTG AGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGA TCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTGGTGGTG GTAGTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGG ACAACGCCAAGAACTCGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGTCGAGGACA CGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGCTATAGCAGTGGCTGGTACTACTACG GTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCA AGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCAC AGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTC GTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACA GTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTG GGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTG GACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGC CCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCC AAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTA CAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTC CAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCG GGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTA TCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACT ACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAA GCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCC GGGTTGA
431	TIM3.24/14H7 IgG1.1f 重链 (无C 末端 K)	CAGGTGCACCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTG AGACTCTCCTGTACAGCCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTC CAGGGAAGGGGCTGGAGTGGTTATCATACATTAGTAATAGTGGTAGTATCATAT ACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGA ACTCAGTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATT ACTGTGCGAGAGGGCGAATTGGTTTTTTTGACTACTGGGGCCCGGGAACCCTGG TCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTC CTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTA CTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGT GCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTG GTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGAC AAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCA GTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTG AGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCA ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG GAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCA AGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCT GACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAG CAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGA CGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCA GGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACAC GCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
435	23B3 IgG1.1f 重链 (无 C 末端 K)	CAGGTGCAGCTGGTGGGATCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTG AGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGA TCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGGTTTCATTCATTAGTGGTAGTG GTAGTATCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGG ACAACGCCAAGAACTCACTGGATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGACGGTATGGTTCGGGGAATGAACTTCTAC GGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACC AAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGC ACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTG TCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTAC AGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTT GGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT

[1279]

SEQ ID	描述	序列
		GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTG CCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCC AAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTA CAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTC CAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCG GGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTA TCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACT ACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAA GCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCC GGGTTGA
439	TIM3.25 (23B3) IgG1.1f (G6E, D79Y) 重链 (无 C 末端 K)	CAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTG AGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGA TCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGGTTTCATTCATTAGTGGTAGTG GTAGTATCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGG ACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACA CGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGACGGTATGGTTCGGGGAATGAACTTCTACG GTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCA AGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCAC AGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTC GTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACA GTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTG GGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTG GACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGC CCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCC AAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTA CAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTC CAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCG GGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTA TCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACT ACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAA GCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCC GGGTTGA
225	TIM3.10 (13A3) IgG1.3f (N60Q) 重链	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGG GCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATT ATAGTGGGTTCACCTACTACCAACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGT TGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGA CACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTG GTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAA GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG ACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC CAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCA AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACG TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTA CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAG CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCG GGTAAATGA

[1280]

SEQ ID	描述	序列
226	TIM3.11 (13A3) IgG1.3f (N60S) 重链	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGG GCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATT ATAGTGGGTTCACCTACTACTCACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGT TGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGA CACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTG GTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAA GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG ACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC CAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCA AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACG TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTA CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAG CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCG GGTAAATGA
227	TIM3.12 (13A3) IgG1.3f (N60A) 重链	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGG GCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATT ATAGTGGGTTCACCTACTACGCACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGT TGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGA CACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTG GTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAA GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG ACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC CAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCA AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACG TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTA CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAG CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCG GGTAAATGA
228	TIM3.13 (13A3) IgG1.3f (D101E) 重链	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGG GCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATT ATAGTGGGTTCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGT TGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGA CACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTG GTTCGAACCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAA GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG ACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC CAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCA

[1281]

SEQ ID	描述	序列
		AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACG TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTA CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAG CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCG GGTAAATGA
229	TIM3.14 (13A3) IgG1.3f (P102V) 重链	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGG GCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATT ATAGTGGGTTCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGT TGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGA CACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTG GTTCGACGTATGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAA GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG ACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC CAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCA AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACG TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTA CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAG CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCG GGTAAATGA
230	TIM3.15 (13A3) IgG1.3f (P102Y) 重链	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGG GCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATT ATAGTGGGTTCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGT TGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGA CACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTG GTTCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAA GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG ACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC CAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCA AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACG TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTA CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAG CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCG GGTAAATGA
231	TIM3.16 (13A3)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGG

[1282]

SEQ ID	描述	序列
	IgG1.3f (P102L) 重链	GCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATT ATAGTGGGTTCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGT TGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGA CACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTG GTTCGACCTATGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAA GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG ACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC CAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCA AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACG TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTA CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAG CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCG GGTAAATGA
232	TIM3.17 (13A3) IgG1.3f (N60Q/P102Y) 重链	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGG GCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATT ATAGTGGGTTCACCTACTACCAACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGT TGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGA CACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTG GTTCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAA GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG ACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC CAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCA AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACG TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTA CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAG CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCG GGTAAATGA
357	TIM3.18 (13A3) IgG1.3f (N60Q/D101E) 重链	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGG GCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATT ATAGTGGGTTCACCTACTACCAACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGT TGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGA CACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTG GTTCGAACCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAA GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG ACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC CAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCA AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACG TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG

[1283]

SEQ ID	描述	序列
		TGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTA CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAG CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCG GGTAAATGA
233	TIM3.8 (8B9) IgG1.3f (S61P) 重链	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCGTCACTACTGGAACTGGA TCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACAGTG GAAGCACCAACTACAATCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACA CGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGG CCGTGTATTACTGTGCGAGAGATACTGGGTACTACGGTATGGACATCTGGGGCC AAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCC CCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCC TGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCC TGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTC CCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACAT CTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGC CCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCG AAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGAT CTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCC TGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGAC AAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCAC CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAA CAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCC CCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGT GCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA
234	TIM3.7 (9F6) IgG1.3f (A108T) 重链	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTG AGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGA TCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTGGTGGTG GTAGTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGG ACAACGCCAAGAACTCGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGTCGAGGACA CGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGCTATAGCAGTGGCTGGTACTACTACG GTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCA AGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCAC AGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTC GTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACA GTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTG GGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTG GACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGC CCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCC AAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTA CAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTC CAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCG GGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTA TCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACT ACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAA GCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCC GGGTAAATGA
432	TIM3.24/14H7 IgG1.3f 重链	CAGGTGCACCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTG AGACTCTCCTGTACAGCCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTC CAGGGAAGGGGCTGGAGTGGTTATCATACATTAGTAATAGTGGTAGTATCATAT ACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGA ACTCAGTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATT

[1284]

SEQ ID	描述	序列
		ACTGTGCGAGAGGGCGAATTGGTTTTTTTGACTACTGGGGCCCGGGAACCCTGG TCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTC CTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTA CTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGT GCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTG GTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGAC AAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCA GTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTG AGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCA ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG GAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCA GCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCT GACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAG CAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGA CGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCA GGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACAC GCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA
436	23B3 IgG1.3f 重链	CAGGTGCAGCTGGTGGGATCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTG AGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGA TCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGGTTTCATTCATTAGTGGTAGTG GTAGTATCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGG ACAACGCCAAGAACTCACTGGATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGACGGTATGGTTCGGGGAATGAACTTCTAC GGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACC AAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGC ACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTG TCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTAC AGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTT GGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTG CCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCC AAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTA CAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTC CAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCG GGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTA TCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACT ACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAA GCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCC GGGTAAATGA
440	TIM3.25 (23B3) IgG1.3f (G6E, D79Y) 重链	CAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTG AGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGA TCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGGTTTCATTCATTAGTGGTAGTG GTAGTATCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGG ACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACA CGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGACGGTATGGTTCGGGGAATGAACTTCTACG GTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCA AGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCAC AGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTC GTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACA GTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTG GGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTG GACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGC CCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCC AAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTA CAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTC CAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCG

[1285]

SEQ ID	描述	序列
		GGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTA TCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACT ACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAA GCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCC GGGTAAATGA
235	TIM3.10 (13A3) IgG1.3f (N60Q) 重链 (无 C 末端 K)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGG GCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATT ATAGTGGGTTCACCTACTACCAACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGT TGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGA CACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTG GTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAA GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG ACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC CAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCA AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACG TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTA CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAG CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCG GGTTGA
236	TIM3.11 (13A3) IgG1.3f (N60S) 重链 (无 C 末端 K)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGG GCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATT ATAGTGGGTTCACCTACTACTCACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGT TGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGA CACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTG GTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAA GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG ACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC CAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCA AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACG TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTA CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAG CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCG GGTTGA
237	TIM3.12 (13A3) IgG1.3f (N60A) 重链 (无 C 末端 K)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGG GCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATT ATAGTGGGTTCACCTACTACGCACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGT TGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGA CACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTG GTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAA GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA

[1286]

SEQ ID	描述	序列
		GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG ACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC CAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCA AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACG TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTA CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAG CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCG GGTTGA
238	TIM3.13 (13A3) IgG1.3f (D101E) 重链 (无 C 末端 K)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGG GCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATT ATAGTGGGTTCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGT TGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGA CACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTG GTTCGAACCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAA GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG ACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC CAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCA AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACG TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTA CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAG CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCG GGTTGA
239	TIM3.14 (13A3) IgG1.3f (P102V) 重链 (无 C 末端 K)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGG GCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATT ATAGTGGGTTCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGT TGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGA CACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTG GTTCGACGTATGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAA GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG ACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC CAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCA AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACG TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTA

[1287]

SEQ ID	描述	序列
		CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAG CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCG GGTTGA
240	TIM3.15 (13A3) IgG1.3f (P102Y) 重链 (无 C 末端 K)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGG GCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATT ATAGTGGGTTCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGT TGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGA CACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTG GTTCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAA GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG ACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC CAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCA AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACG TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTA CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAG CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCG GGTTGA
241	TIM3.16 (13A3) IgG1.3f (P102L) 重链 (无 C 末端 K)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGG GCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATT ATAGTGGGTTCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGT TGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGA CACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTG GTTCGACCTATGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAA GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG ACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC CAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCA AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACG TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTA CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAG CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCG GGTTGA
242	TIM3.17 (13A3) IgG1.3f (N60Q/P102Y) 重链 (无 C 末端 K)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGG GCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATT ATAGTGGGTTCACCTACTACCAACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGT TGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGA CACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTG GTTCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAA GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG

[1288]

SEQ ID	描述	序列
		TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG ACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC CAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCA AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACG TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTA CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAG CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCG GGTTGA
358	TIM3.18 (13A3) IgG1.3f (N60Q/D101E) 重链 (无 C 末端 K)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGG GCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATT ATAGTGGGTTCACCTACTACCAACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGT TGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGA CACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTG GTTCGAACCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAA GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG ACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC CAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCA AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACG TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTA CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAG CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCG GGTTGA
374	TIM3.18 (13A3) IgG1.3f (N60Q/D101E) (T168C) 重链 (无 C 末端 K)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGG GCTGGATTCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATT ATAGTGGGTTCACCTACTACCAACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGT TGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGA CACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTG GTTCGAACCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAA GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG ACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC CAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCA AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACG TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTA CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAG CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG

[1289]

SEQ ID	描述	序列
		ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCG GGTTGA
243	TIM3.8 (8B9) IgG1.3f (S61P) 重链 (无 C 末端 K)	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCGTCACTACTGGAACTGGA TCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACAGTG GAAGCACCAACTACAATCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACA CGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGG CCGTGTATTACTGTGCGAGAGATACTGGGTACTACGGTATGGACATCTGGGGCC AAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCC CCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCC TGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCC TGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTC CCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACAT CTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGC CCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCG AAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGAT CTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCC TGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGAC AAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCAC CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAA CAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCC CCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGT GCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
244	TIM3.7 (9F6) IgG1.3f (A108T) 重链 (无 C 末端 K)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTG AGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGA TCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTGGTGGTG GTAGTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGG ACAACGCCAAGAACTCGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGTCGAGGACA CGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGCTATAGCAGTGGCTGGTACTACTACG GTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCA AGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCAC AGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTC GTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACA GTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTG GGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTG GACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGC CCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCC AAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTA CAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTC CAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCG GGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTA TCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACT ACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAA GCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCC GGGTTGA
433	TIM3.24/14H7 IgG1.3f 重链 (无C末端 K)	CAGGTGCACCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTG AGACTCTCCTGTACAGCCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTC CAGGGAAGGGGCTGGAGTGGTTATCATACATTAGTAATAGTGGTAGTATCATAT ACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGA ACTCAGTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATT ACTGTGCGAGAGGGCGAATTGGTTTTTTTGACTACTGGGGCCCGGGAACCCTGG TCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTC CTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTA CTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGT GCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTG GTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGAC AAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCA

[1290]

SEQ ID	描述	序列
		GTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTG AGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCA ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG GAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCA GCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCT GACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAG CAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGA CGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCA GGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACAC GCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
437	23B3 IgG1.3f 重链 (无 C 末端 K)	CAGGTGCAGCTGGTGGGATCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTG AGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGA TCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGGTTTCATTCATTAGTGGTAGTG GTAGTATCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGG ACAACGCCAAGAACTCACTGGATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGACGGTATGGTTCGGGGAATGAACTTCTAC GGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACC AAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGC ACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTG TCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTAC AGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTT GGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTG CCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCC AAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTA CAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTC CAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCG GGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTA TCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACT ACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAA GCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCC GGGTTGA
441	TIM3.25 (23B3) IgG1.3f (G6E, D79Y) 重链 (无 C 末端 K)	CAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTG AGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGA TCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGGTTTCATTCATTAGTGGTAGTG GTAGTATCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGG ACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACA CGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGACGGTATGGTTCGGGGAATGAACTTCTACG GTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCA AGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCAC AGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTC GTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACA GTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTG GGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTG GACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGC CCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCC AAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTA CAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTC CAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCG GGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTA TCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACT ACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAA GCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCC GGGTTGA
162	TIM3.5 (13A3),	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGA GCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGT

[1291]

SEQ ID	描述	序列
	TIM3.2 (17C3), TIM3.4 (3G4), TIM3.25 IgG1 轻链	ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCA GGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCA CTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCA GTATGGTAGCTCACCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAACG TACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCA AAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTG TCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACG CTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCAT CAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
163	8B9, TIM3.6 (8C4), TIM3.9 (17C8) IgG1 轻链	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGA GCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCA GGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCA CTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCA GTATGGTAGCTCACCTCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACG TACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCA AAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTG TCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACG CTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCAT CAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
165	9F6 VK1 IgG1 轻链	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAG TCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGCAGTGCTTTAGCCTGGTATCA GCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCCTCCAGTTTGGA AAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCT CACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAGTTT AATAGTTACCCTCGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACG GTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTG GAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGT ACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCAC AGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGA GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAG GGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
166	9F6 VK2 IgG1 轻链	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGA GCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCA GGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCA CTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCA GTATGGTAGCTCACTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTAC GGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCT GGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAG TACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCA GGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
164	9F6 VK3 IgG1 轻链	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGA GCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCA GGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCA CTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCA GTATGGTAGCTCACCGCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACG TACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCA AAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTG TCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACG CTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCAT CAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
442	TIM3.24 (14H7) IgG1 轻链	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGA GCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCA GGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCA CTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCA GTATGGTAGCTCACCTCTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAACG AACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA

[1292]

SEQ ID	描述	序列
		TCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCA AAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTG TCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACG CTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCAT CAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
443	23B3 IgG1 轻链 (VK1)	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGA GCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCA GGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCA CTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCA GTATGGTAGCTCACCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAACG AACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCA AAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTG TCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACG CTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCAT CAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
444	23B3 IgG1 轻链 (VK2)	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGA GCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCA GGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCA CTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCA GTATGGTAGCTCACCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGAACTGT GGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGA ACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTAC AGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAG AGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGC AAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

[1293] 除非另有说明,否则本公开的实践将采用细胞生物学,细胞培养,分子生物学,转基因生物学,微生物学,重组DNA和免疫学的常规技术,这些在本领域技术范围内。这些技术在文献中有充分的解释。参见,例如,Sambrook等人编著,(1989)Molecular Cloning A Laboratory Manual(第2版;Cold Spring Harbor Laboratory Press);Sambrook等人编著,(1992)Molecular Cloning:A Laboratory Manual,(Cold Springs Harbor Laboratory,NY);D.N.Glover编著,(1985)DNA Cloning,卷I和II;Gait编著,(1984)Oligonucleotide Synthesis;Mullis等人,美国专利号4,683,195;Hames和Higgins编著(1984)Nucleic Acid Hybridization;Hames和Higgins编著(1984)Transcription And Translation;Freshney(1987)Culture Of Animal Cells(Alan R.Liss,Inc.);Immobilized Cells And Enzymes(IRL Press)(1986);Perbal(1984)A Practical Guide To Molecular Cloning;论文,Methods In Enzymology(Academic Press,Inc.,N.Y.);Miller和Calos编著(1987)Gene Transfer Vectors For Mammalian Cells,(Cold Spring Harbor Laboratory);Wu等人编著,Methods In Enzymology,卷154和155;Mayer和Walker编著(1987)Immunochemical Methods In Cell And Molecular Biology(Academic Press,London);Weir和Blackwell编著,(1986)Handbook Of Experimental Immunology,卷I-IV;Manipulating the Mouse Embryo,Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,N.Y.,(1986););Crooks,Antisense drug Technology:Principles,strategies and applications,第2版,CRC Press(2007),以及Ausubel等人(1989)Current Protocols in Molecular Biology(John Wiley and Sons,Baltimore,Md.)。

[1294] 以上引用的所有参考文献以及本文引用的所有参考文献均通过引用全文并入本

文作为参考。

[1295] 通过说明而非限制的方式提供以下实施例。

实施例

[1296] 实施例1:抗TIM3人抗体的鉴定

[1297] 用人TIM3转染的HEK 293人细胞的质膜级分免疫人IgG转基因(KM)小鼠。将来自所有免疫小鼠的淋巴结细胞融合到SP2/0融合配偶体中。首先使用高通量测定法筛选杂交瘤上清液中人IgG抗体的存在。然后通过在人TIM3转染的细胞上的FACS结合来确定抗原特异性。简而言之,进行了47次融合,鉴定了3935个IgG阳性克隆,其中通过ELISA鉴定出448个克隆对hTIM3阳性,且在其中126个克隆通过hTIM3FACS发现为阳性。其中,通过多种方法进一步分析了117个克隆(或抗体),包括:(1)Biacore进行的表位分箱(binning);(2)TIM3与TIM3转染的细胞系(293-TIM3)的结合,以确定EC_{50};(3)Th1测定法(如下文进一步所述);和(4)TIL测定法(如下进一步所述)。在这117个克隆中,选择了9个表达抗人TIM3完全人抗体的杂交瘤,这些杂交瘤具有所需特征:13A3,8B9,8C4,17C3,9F6,3G4,17C8,14H7和23B3。由这些杂交瘤产生的抗体的可变结构域的氨基酸和编码它们的核苷酸序列在图1A-9D中提供,并且CDR、可变区、重链和轻链以及它们的同种型的SEQ ID NOs在图16中提供(参见杂交瘤名称的行)。杂交瘤和由它分泌的抗体具有相同的名称(例如13A3)。

[1298] 也在宿主细胞中重组表达了包含抗体13A3,8B9,8C4,17C3,9F6,3G4,17C8,14H7和23B3的CDR和/或可变结构域的抗体。除非另有说明,否则将VK1用作23B3及其变体(例如,TIM3.25)的轻链。重组抗体在本文中以名称"TIM3.2"至"TIM3.18","TIM3.20","TIM3.21","TIM3.22","TIM3.23","TIM3.24"和"TIM3.25"谈及。当用它们的名称"TIM3.2"至"TIM3.18","TIM3.20","TIM3.21","TIM3.22","TIM3.23","TIM3.24"和"TIM3.25"谈及任一这些重组抗体时,没有谈及特定的恒定区,即,抗体TIM3.2至TIM3.18,TIM3.20,TIM3.21,TIM3.22,TIM3.23,TIM3.24和TIM3.25可以具有任何期望的恒定区,例如,图16中所示的那些恒定区。

[1299] CDR和可变结构域在无效应子功能的(effectorless)IgG1恒定区(同种异型"f")的背景下表达,其包含取代L234A,L235E,G237A,A330S和P331S(“IgG1.1f”)和IgG1.3f,一个无效应子功能的IgG1恒定区(同种异型"f"),其包含取代L234A,L235E,G237A,即,它与IgG1.1f的区别仅在于没有A330S和P331S取代。CDR和可变区也可用于IgG4例如IgG4P(即,具有”S228P”取代的IgG4)的背景下。这些抗体的某些CDR和构架区也已经突变。具体地,13A3和8B9的VH CDR2,13A3的VH CDR3,9F6的VH FR4,和23B3的VH FR1和FR3已经突变。在图16、表1和序列表中提供了已经产生的或可以制造的抗体的列表。重组表达的抗体包括以下实施例中所述的那些抗体,以及已表达为IgG1.1f抗体的抗体3G4、8C4、9F6、8B9、17C8。

[1300] 分别在图10A和11A中提供了抗体13A3,8B9,8C4,17C3,9F6,3G4,17C8,14H7和23B3的重链可变区和轻链可变区的序列比对。在图10B和11B中分别提供了VH和VL区序列指定。图12中提供了野生型和突变的13A3重链的序列比对。图13提供了野生型和突变的9F6重链的序列比对。图14提供了野生型和突变的8B9重链的序列比对。图15提供了野生型和突变的23B3重链的序列比对。

[1301] 实施例2:抗TIM3人抗体的表征

[1302] 使用流式细胞术测定了选择的抗TIM3抗体与表达TIM3的细胞的结合。如图17A和17B所示,抗TIM3抗体13A3、17C3、17C8、3G4、8B9和9F6能够以相似的亲和力结合人TIM3转染的CHO细胞(图17A)和抗CD3/抗CD28活化的人T细胞(图17B)。抗TIM3抗体8C4也与活化的人T细胞结合(图17B)。类似地,抗TIM3抗体14H7和23B3也能够结合至活化的人T细胞(图18)。

[1303] 还测试了抗TIM3抗体与转染至CHO细胞中的食蟹猴TIM3结合的能力。如图19A所示,抗TIM3抗体13A3、17C3和3G4能够与食蟹猴TIM3结合,而抗体9F6、8B9和17C8则不能。在这三种确实与食蟹猴TIM3结合的抗体中,13A3抗体具有最强的亲和力(基于提供的EC_{50}值)。如图20所示,抗TIM3抗体14H7和23B3能够结合人或食蟹猴TIM3转染的CHO细胞。

[1304] 为了评估抗TIM3抗体是否与活化的食蟹猴$CD8^+$T细胞结合,用板结合的抗CD3和可溶的抗CD28刺激食蟹猴血单个核细胞(PBMC)4天。然后,将相关的抗TIM3抗体添加到培养物中,并使用流式细胞术分析与活化的食蟹猴T细胞的结合。尽管几种抗TIM3抗体能够与CHO细胞上表达的食蟹猴TIM3结合(如上所述),但13A3、14H7和23B3抗体是仅有的与活化的食蟹猴T细胞有反应性的抗TIM3抗体(图19B和19C)。

[1305] 实施例3:通过表面等离子体共振确定抗TIM3抗体对人和食蟹猴TIM3的结合亲和力

[1306] 于37℃,在补充有0.05%(v/v)吐温20的PBS pH 7.4中,在Biacore T200仪器上测定抗TIM3 13A3 Fab片段对人和食蟹猴TIM3的动力学和亲和力,如下文进一步描述。所用的人TIM3蛋白由与小鼠Fc连接的人TIM3的胞外结构域(ECD)组成,从而形成二聚的hTIM3 ECD-Fc蛋白("hTIM3-mFc")。从稳定转染的CHO细胞表达该融合蛋白,并使用蛋白A亲和性,然后通过尺寸排阻色谱法从培养基中纯化出该融合蛋白。所使用的重组食蟹猴TIM3蛋白由食蟹猴TIM3的胞外结构域、随后是接头和亲和标签组成,从而形成了单体食蟹猴TIM3 ECD蛋白("食蟹猴TIM3-MycHisAvi")。从瞬时转染的Expi293细胞(Life Tech)表达该融合蛋白,并从培养基中分离出该蛋白,并使用亲和标签(6x His)纯化,然后通过尺寸排阻色谱法纯化。

[1307] hTIM3-mFc的氨基酸序列如下:

[1308] SEVEYRAEVGQNAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFECGNVVLRTDERDVNYWTSRYWLNGDFRKGDVSLTIENVTLADSGIYCCRIQIPGIMNDEKFNLKLVIKPAKVTPAPTRQRDFTAAFPRMLTTRGHGPAETQTLGSLPDINLTQISTLANELRDSRLANDLRDSGATIRIGASVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTPKVTCVVVAISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK(SEQ ID NO:375)

[1309] 食蟹猴TIM3-MycHisAvi的氨基酸序列如下:

[1310] SEVEYRAEVGQNAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFECGNVVLRTDERDVNYWTSRYWLNGDFRKGDVSLTIENVTLADSGIYCCRIQIPGIMNDEKFNLKLVIKPAKSPGGGSGGGSEQKLISEEDLGHHHHHHGLNDIFEAQKIEWHE(SEQ ID NO:376)

[1311] 使用与组氨酸尾连接的13A3和TIM3.18.IgG1.3的Fab。13A3重链(HC)Fab 6xHis的氨基酸序列如下:

[1312] QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG

TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCGGHHHHHH(SEQ ID NO:365)

[1313] 13A3重链(HC)N60Q D101E Fab 6xHis的氨基酸序列如下:

[1314] QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYQPSLKSR VTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFEPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCGGHHHHHH(SEQ ID NO:366)

[1315] 使用瞬时转染Expi293(Life Tech)制备重组的13A3和TIM3.18.IgG1.3 Fab。表达的Fab包含重链可变区,其后是hIgG1的CH1,和包含轻链可变区,其后是hK的CL结构域。表达的Fab被分泌到培养基中并使用亲和标签(6x His)纯化。

[1316] 在Biacore CM4系列S芯片(GE Healthcare Life Sciences目录号BR-1005-34)上使用用于小鼠抗体的Biacore捕获试剂盒(目录号BR-1008-38)制备了抗小鼠抗体捕获芯片。人TIM3小鼠Fc融合蛋白以两种不同的表面密度被捕获在流通池2和3中。食蟹猴TIM3-小鼠Fc融合蛋白被捕获在流通池4上。流通池1(空白捕获表面)用作参考。重组表达的带有His标签的抗体Fab片段作为分析物以3倍、6元稀释系列以1.0μM最高浓度和4.1nM最低浓度流过所有表面。将得到的传感图进行双重参考(使用流通池1和缓冲液空白),并通过质量传输拟合到1:1Langmuir结合模型。全局拟合了来自流通池2和3的数据。

[1317] 表2提供了复合体形成速率(K_a)和解离速率(K_D)以及总解离常数(K_D)。

[1318] 表2:抗TIM3抗体13A3和TIM3.18.IgG1.3与人和食蟹猴TIM3蛋白结合的动力学和亲和力

[1319]

配体	分析物	ka(1/Ms)	kd(1/s)	K_D(nM)
人TIM3	hTIM3Fc/13A3 Fab	$3.2x10^{6}$	$6.9x10^{-3}$	2.2
食蟹猴TIM3	食蟹猴TIM3Fc/13A3 Fab	$2.4x10^{6}$	$5.3x10^{-2}$	22
人TIM3	hTIM3Fc/TIM3.18Fab	$3.2x10^{6}$	$5x10^{-3}$	1.6
食蟹猴TIM3	食蟹猴TIM3Fc/TIM3.18Fab	$3.4x10^{6}$	$5.9x10^{-2}$	17

[1320] 使用13A3的实验与使用TIM3.18的实验不在同一天进行。

[1321] 实施例4:通过Scatchard分析确定的抗TIM3抗体对人和食蟹猴TIM3的结合亲和力

[1322] 使用IODO-GEN®固相碘化试剂(1,3,4,6-四氯-3a-6a-二苯基甘脲(glycouril);Pierce目录号28601)用^{125}I-Na(1mCi;PerkinElmer,目录号NEZ033H001 MC)放射性碘标记TIM3.18.IgG1.3抗体。使用脱盐柱(Pierce,目录号43243)除去过量的碘化物。收集标记抗体的级分,并在Wizard 1470 γ 计数器(PerkinElmer)上分析放射性。用来自Invitrogen的Qubit荧光计计算每个级分中的^{125}I-TIM3.18.IgG1.3抗体浓度。通过峰蛋白和放射性级分的薄层色谱法(Pinestar Technology,目录号151-005)建立了放射纯度。

[1323] 通过用滴定的^{125}I-TIM3.18.IgG1.3抗体孵育表达人或食蟹猴TIM3的CHO细胞,证明了放射性碘标记的TIM3.18.IgG1.3抗体与表达人或食蟹猴TIM3的CHO细胞结合。通过在滴定过量100倍摩尔的未标记抗体的存在下进行结合来确定非特异性结合,并从总CPM中减去来计算特异性结合。使用^{125}I-TIM3.18.IgG1.3抗体浓度相对于CPM的线性标准曲线来外推比活性、最大nM结合的^{125}I-TIM3.18.IgG1.3抗体,从而计算每个细胞的受体数目。

[1324] 结果在图32A和32B中示出。^{125}I-TIM3.18.IgG1.3抗体标准曲线(图32A)显示

1nM^{125}I标记的抗体等于81119.3cpm。通过以下等式计算每个细胞的受体数目:(Bmax)x(阿伏加德罗数)x(测定体积)/每孔细胞数。结果显示,TIM3.18.IgG1.3抗体对CHO细胞上过量表达的人TIM3的亲和力为0.26-0.48nM(每个细胞具有414720个受体),对过量表达的食蟹猴TIM3的亲和力为0.36-0.48nM(每个细胞具有235944个受体)。

[1325] 用^{125}I-TIM3.18.IgG1.3抗体对来自2个供体的活化的人Th1细胞(50,000个细胞/孔)进行的类似分析提供了0.125-0.164nM的亲和力,尽管供体之间每个细胞的受体数目几乎4倍不同(图33)。通过用^{125}I-TIM3.18.IgG1.3的滴定温育活化的原代人Th1细胞(如本文其他实施例中所述制备)显示放射性碘标记的TIM3.18.IgG1.3与人TIM3的结合。通过在滴定过量100倍摩尔的未标记抗体的存在下进行结合来确定非特异性结合,并从总CPM中减去以计算特异性结合。使用^{125}I-TIM3.18.IgG1.3浓度对CPM的线性标准曲线来外推最大nM结合的^{125}I-TIM3.18.IgG1.3,从而计算每个细胞的受体数目。

[1326] 总体而言,以上数据证实了来自较早实施例的结果,并显示抗TIM3抗体13A3(包括其变体TIM3.18)可以强亲和力结合人和食蟹猴TIM3。

[1327] 实施例5:TIM3.18.IgG1.3与人TIM1、人TIM4和小鼠TIM3缺乏交叉反应性

[1328] 针对整个基因库进行TIM3 IgV结构域的blast搜索后,最高的同源分子是TIM1和TIM4(45%同一性)。使用人TIM1或TIM4转染的细胞系通过流式细胞术对TIM3.18.IgG1.3进行选择性分析,结果表明与TIM1或TIM4没有交叉反应性。(数据未显示)。通过在小鼠TIM3转染的细胞上进行的流式细胞术也表明,TIM3.18.IgG1.3与小鼠TIM3转染的细胞没有交叉反应。(数据未显示)。

[1329] 实施例6:抗TIM3抗体增强了肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)产生IFN-γ

[1330] 为了进一步表征抗TIM3抗体并鉴定在体内更可能具有显著的T细胞刺激活性的抗体,开发了特定的T细胞测定法。该测定法测量从肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)分泌的IFN-γ的量,所述肿瘤浸润淋巴细胞是从新鲜肿瘤组织中分离出的,并在存在或缺乏TIM3抗体(或对照)时,在表达CD3的经辐照的CHO细胞(“CHO-OKT3细胞”)的存在下孵育。不希望受到特定作用机制的限制,在给定的抗TIM3抗体存在下IFN-γ的分泌表明该抗体抑制了TIM3通常对TIL提供的负信号传导,并刺激了活化(即,IFN-γ产生)。

[1331] 肾细胞癌(Renal Cell Carcinoma)

[1332] 通过酶消化(Miltenyi,目录号130-095-929)将来自肾细胞癌患者的新鲜肿瘤组织(包括肿瘤浸润淋巴细胞(TIL))制成单细胞悬浮液。通过FACS测定,细胞存活力大于80%。将约1.5x10^{5}个细胞与2.5x10^{4}个辐射的(67,000RAD辐射1小时20分钟;Rad Source Irradiator,RS-2000Biological System)CHO-OKT3细胞在含IL-2的培养基(IL-2(Peprotech,目录号200-02),20IU/ml)中在同种型对照抗体或不同浓度抗TIM3抗体存在下,共培养5天。在培养的第5天,收集细胞上清液,并通过ELISA(BD Opteia hIFNγELISA试剂盒,BD,目录号555152)评估IFN-γ水平。结果示于图21,表明抗TIM3抗体13A3、3G4、17C3、17C8和9F6能够刺激肾细胞癌TIL产生IFN-γ。

[1333] 肺癌

[1334] 用Miltenyi酶消化试剂盒(Miltenyi,目录号130-095-929)消化来自肺癌患者的新鲜肿瘤组织。将单细胞悬液与经辐照的(67,000RAD进行1小时20分钟;Rad Source Irradiator,RS-2000Biological System)CHO-OKT3细胞在含IL-2的培养基(IL-2

(Peprotech,目录号200-02),20IU/ml)中在同种型对照抗体或不同浓度抗TIM3抗体存在下共培养。在培养的第5天,收集细胞上清液,并通过ELISA(BD Opteia hIFNγELISA试剂盒,BD,目录号555152)评估IFN-γ水平。结果示于图22A,测试的抗TIM3抗体(即,13A3和3G4)能够刺激肺癌TIL产生IFN-γ。

[1335] 另外,在来自肺癌肿瘤组织的细胞悬浮液与经辐照的(67,000RAD进行1小时20分钟;Rad Source Irradiator,RS-2000Biological System)CHO-OKT3细胞在IL-2存在下,用同型对照抗体或抗TIM3抗体处理下共培养的第3.5天,将细胞与BD GolgiStop孵育过夜。随后,首先用细胞表面标志物CD45,CD4,CD8,TIM3和PD1染色细胞,然后用BD Cytofix/Cytoperm试剂盒固定并透化,然后进行细胞内IFN-γ染色。结果示于图17B,显示在抗TIM3抗体处理后,$CD8^+$细胞中表达胞内IFN-γ的细胞的百分比增加(图17B中的下图)。

[1336] 其他癌症

[1337] 图23显示了来自(如本实施例中上面所述进行的)应答于抗TIM3抗体13A3或3G4的多个肿瘤TIL实验的合并数据(即,图中的每个点代表来自用13A3或3G4处理的一个患者肿瘤样品的TIL)。与以上提供的数据一致,抗TIM3抗体在分离自所有肾细胞癌(RCC)和肺癌患者中的TIL中诱导了IFN-γ的产生。类似地,来自两个胰腺癌患者的TIL也应答于抗TIM3抗体而产生IFN-γ。相反,来自单个甲状腺肿瘤患者的TIL似乎不产生响应抗TIM3抗体处理的IFN-γ。

[1338] 总之,以上数据表明,本文公开的抗TIM3抗体可以有效结合TIM3并诱导来自不同癌症的TIL(主要是$CD8^+$T细胞)产生IFN-γ。

[1339] 实施例7:基于FACS的抗TIM3抗体的交叉阻断

[1340] 使用Miltenyi T细胞纯化试剂盒从PBMC中分离出总人T细胞,并用板结合的抗CD3(1μg/ml;抗CD3克隆OKT3,eBioscience,目录号16-0037-85)和可溶的抗CD28(1μg/ml;抗CD28克隆CD28.2,BD Biosciences,目录号555725)激活4天。通过FACS测定,TIM3在>80%的T细胞中表达。将T细胞与多种抗TIM3抗体一起孵育30分钟,然后与所选的生物素标记的抗TIM3抗体一起孵育30分钟,并通过PE缀合的链霉亲和素进行检测。结果示于图24A和24B中,表明抗体13A3、3G4、17C3、17C8、9F6、14H7和23B3在同一分箱组(binning group)(组I)中,即,彼此交叉竞争,而抗体8B9和8C4在单独的分箱组(II组)中,即,不与I组中的抗体交叉竞争,而是相互交叉竞争。已显示分箱组I中的抗体具有生物学活性(参见实施例),而分箱组II中的抗体则具有较弱的活性。两种不与组I或组II交叉竞争的抗TIM3抗体似乎没有任何生物学活性。分箱组I的抗体也是干扰TIM3与PS结合的那些抗体(如本文进一步所述)。

[1341] 实施例8:通过酵母表面展示法的表位绘制

[1342] 编码人TIM3(NM_032782)的胞外结构域,即,SEVEYRAEVGQNAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFECGNVVLRTDERDVNYWTSRYWLNGDFRKGDVSLTIENVTLADSGIYCCRIQIPGIMNDEKFNLKLVIKPAKVTPAPTRQRDFTAAFPRMLTTRGHGPAETQTLGSLPDINLTQISTLANELRDSRLANDLRDSGATIRIG,(SEQ ID NO:290)的核苷酸序列通过连接到XhoI和NotI限制性酶位点而克隆入酵母展示质粒PDV0023中。使用来自Agilent Technologies的GeneMorph II随机诱变试剂盒,对该序列进行了低比率随机诱变,以生成跨TIM3编码区的单点突变。在VWK18gal酿酒酵母细胞中生成了$9.8x10^6$个克隆的文库。将$2x10^8$个文库细胞传代并诱导抗体标记和细胞分选。将约$2x10^7$个诱导的细胞与100nM第一靶标抗人TIM3抗体和100nM抗cMyc(9E10)抗体在25℃孵育

1小时。洗涤细胞,然后用荧光标记的山羊抗人IgG-PE和山羊抗小鼠IgG-A633第二抗体4℃孵育45分钟,以检测细胞表面结合的第一抗体。在BD FACSARIA II仪器上分选标记的细胞到酵母培养基中。收集被抗Myc抗体阳性标记和被抗人TIM3阴性标记的细胞。扩增APC^+/PE^-细胞群体,传代并诱导第二轮相同的标记和分选,以富集所需的群体。从未选择的文库和两轮选择的分选的细胞中,从约$2x\ 10^7$个细胞中纯化酵母质粒DNA。对于每个细胞群体,使用人TIM3序列侧翼的载体特异性引物通过PCR从酵母质粒DNA中获取并纯化TIM3靶序列。使用Nextera XT DNA文库试剂盒对靶序列PCR产物进行NGS库制备,用于Illumina的Illumina测序。所制备的文库被送至EA/Q2 Solutions,用于在Illumina的MiSeq平台上以300个循环/流通池进行高通量测序。将每个文库的0.5到1百万个序列读数与野生型TIM3序列进行比较,并将沿序列每个位置的突变列表。计算所选轮次与未选择文库之间在每个残基位置处的突变频率的差异,并将其用于确定抗体结合的关键残基。使用基于小鼠TIM3的已知晶体结构(PDB:2OYP,和PDB:3BIB)的人TIM3结构模型,检查具有高突变频率的位置处的表面暴露情况。认为高突变频率、表面暴露的残基是表位的一部分,而认为高突变频率、掩埋的残基是假阳性。假阳性残基通常是那些破坏蛋白质的局部或核心折叠,并间接改变Ab与其表面表位结合的残基。

[1343] 图25显示了对于所使用的每种抗TIM3抗体(即13A3、3G4、17C3和8B9)而言确定为人TIM3上表位的一部分的残基。另外,在所有作图中,D104显示出阳性的突变评分,并且可以是R81的结构盐桥。对于8B9表位,L84显示出高突变频率,尽管它似乎被埋在支持表位残基的结构中。Q113显示对13A3抗体的低但为正的得分。该残基可能起表位区结构的支撑作用,但似乎具有一定的表面暴露性。

[1344] 实施例9:通过TIM3抗体阻断TIM3-PtdSer相互作用

[1345] 使用图26A中所示的“串联阻断测定法”确定本文公开的抗TIM3抗体是否可以抑制人TIM3和磷脂酰丝氨酸("PtSer"或"PS")之间的相互作用。由于PS不溶于水,因此制备了PS脂质体用于该测定法。简而言之,将脂质与甲醇/氯仿混合,然后在氮气流下真空蒸发氯仿过夜。随后,用微尖端对脂质进行超声处理,以使脂质完全分散以产生脂质体。使它们进一步通过挤出机>10次,以确保均一的尺寸。

[1346] 用悬浮在氯仿中的PS(L-α-磷脂酰丝氨酸(猪脑)Avanti Polar Lipids Cat# 840032C)产生PS脂质体。首先将PS储备液用氯仿稀释至所需量,然后在氮气流下蒸发氯仿,直到看不到液体为止。为了除去痕量的氯仿,将干PS在真空下放置过夜。然后将干PS通过涡旋悬浮在PBS中,并进行短暂超声处理,直到溶液变浑浊。为了产生尺寸确定的PS脂质体,使用具有100nm滤器的挤出机。将悬浮的PS装载到挤出机中并通过滤器至少10次。此时,将PS脂质体在PBS中稀释至所需浓度。

[1347] 在“串联阻断测定法”中,在Octet生物传感器上捕获了TIM3(ECD)-Fc,并且使抗TIM3抗体和PS-脂质体与TIM3蛋白结合。当抗TIM3抗体结合到阻断PS结合的区域时,PS脂质体将显示无结合。

[1348] 结果显示在图26B中,表明抗体3G4、13A3、17C3和17C8能够抑制PtSer与人TIM3的结合。相反,在不同区域结合TIM3的另外两种抗TIM3抗体(即,AbA和AbB)不抑制结合。如实施例中进一步描述的(参见例如实施例6和13),抑制PtSer与TIM3结合的抗体也是具有最强功能活性的那些抗体(如在Th1和TIL测定法中确定的)。

[1349] 实施例10:TIM3抗体的HDX-MS表位作图

[1350] 使用氢/氘交换质谱法(HDX-MS)探测hTIM3与抗体13A3和3G4的结合表位。

[1351] HDX-MS通过监测骨架酰胺氢原子的氘交换速率和程度来探测溶液中的蛋白质构象和构象动力学。HDX的水平取决于骨架酰胺氢原子和蛋白质氢键的溶剂可及性。HDX后的蛋白质的质量增加可以通过MS精确测量。当该技术与酶消化配对使用时,可以解决肽水平的结构特征,从而使表面暴露的肽与折叠在内部的肽或在蛋白质-蛋白质复合体界面处隔离的肽区别开来。通常,进行氘标记和随后的猝灭实验,然后进行酶消化、肽分离和MS分析。

[1352] 在表位作图实验之前,进行非氘化实验以产生His-标签的重组人TIM3((hTIM3-ECD(22-200)的一系列共有肽(参见图30);10μM,Sino Biological Inc.)和hTIM3与抗体13A3和3G4的Fab(1:1摩尔比)的蛋白质复合体,将样品注入Waters Enzymate BEH胃蛋白酶柱(2.1x30mm)中,并在200℃消化3分钟。在整个测量过程中,将装有所有色谱元件的UPLC系统的冷却室保持在0.0±0.1℃。捕获注射的肽并以100μL/分钟脱盐3分钟,然后在6分钟内以65μL/分钟通过5-40%乙腈-水梯度分离。分离柱为1.0mm x 50.0mm ACQUITY UPLC BEH C18柱(Waters)。在Waters HDX-MS系统上使用ProteinLynx Global SERVER 2.5(Waters)通过精确质量分析和MSE的组合进行消化的肽(peptic peptide)的鉴定。

[1353] 在HDX-MS实验中,将5μL的每种样品(hTIM3或具有抗体13A3或3G4的Fab的hTIM3)稀释至55μL D_2O缓冲液(10mM磷酸盐缓冲液,D_2O,pH7.0)中,以开始标记反应。反应进行不同的时间段:1分钟、10分钟和240分钟。在每个标记反应阶段结束时,通过添加猝灭缓冲液(具有4M GdnCl和0.4M TCEP的100mM磷酸盐缓冲液,pH 2.5,1:1,v/v)猝灭反应。使用与非氘化实验相同的条件在线消化50μL猝灭的样品。所有比较实验均在相同的实验条件下进行。所有实验一式两份进行。使用软件程序DynamX 3.0™(Waters)将得到的相对氘水平对交换时间作图。

[1354] 如图30所示,在HDX-MS实验中获得了hTIM3 97.3%的序列覆盖率。如图31所示,hTIM3与抗体13A3和3G4的Fab结合后的HDX-MS数据分析鉴定出以下不连续的表位:

[1355] mAb 13A3:^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62}(SEQ ID NO:367),^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127}(SEQ ID NO:368),和其片段^{119}NDEKFNLKL^{127};和

[1356] mAb 3G4:^{40}YTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFE^{62}(SEQ ID NO:369),^{66}VVLRTDERDVNY^{77}(SEQ ID NO:370),^{78}WTSRYWLNGDFRKGDVSL^{95}(SEQ ID NO:371),和^{11}OCRIQIPGIMNDEKFNLKL^{127}(SEQ ID NO:372).

[1357] 图31显示了抗体13A3和3G4结合的HDX-MS肽,如使用该实施例中所述的HDX-MS方案所确定的。

[1358] 因此,以上数据证明抗体13A3与hTIM3的氨基酸残基49-62和111-127相互作用,但与其他区域(例如在氨基酸残基Y40或V49 N端的区域、位于氨基酸残基E62和R111之间的区域、以及在氨基酸残基L127 C端的区域)没有显著相互作用。数据还显示13A3抗体与TIM3 IgV结构域的磷脂酰丝氨酸结合环结合。

[1359] 实施例11:在人组织交叉反应性中TIM3.18对中靶(On-target)IHC染色

[1360] 用抗TIM3抗体13A3在人和食蟹猴脾脏的冷冻切片上进行免疫组织化学(IHC)。在这两个物种中,13A3抗体(0.5μg/mL)均对静脉窦的内皮染色。(数据未显示)。如所预期的那样,不与食蟹猴TIM3交叉反应的抗体3G4会染色人的脾脏,但不染色食蟹猴的脾脏。(数据未

显示)。

[1361] 在初步的组织交叉反应性分析中,将FITC缀合的TIM3.18.IgG1.3抗体应用于20种不同类型的正常人组织的冷冻切片或涂片,包括大脑,小脑,心脏,肝脏,肺,肾脏,PBMC涂片,脾脏,扁桃体,胸腺,皮肤,结肠,小肠,胃,胰腺,周围神经,垂体,甲状腺,前列腺和胎盘(各一个供体)。在PBMC的单个核细胞(MNC)的子集中、脾和扁桃体、以及在上皮网状细胞中或在胸腺的巨噬细胞中观察到特异性染色。(数据未显示)。在巨噬细胞/DC样细胞中观察到最深刻的染色,这在每个受检查的组织中都观察到了,包括组织特异性巨噬细胞(例如,肝脏中的库普弗(Kupffer)细胞,皮肤中的真皮巨噬细胞/DC,以及胎盘中的霍夫鲍尔细胞)。在器官水平上,在脾脏中发现最强的染色。除了小亚群的MNC,在红髓(red pulp)中的脾内皮细胞中也经常看到强烈的染色。另外,在肾皮质的一小亚群皮质肾小管上皮细胞中观察到阳性染色。(数据未显示)。

[1362] 实施例12:抗TIM3和PD-1组合抗体对小鼠的抗肿瘤活性

[1363] 在CT26结直肠肿瘤模型中评估了大鼠抗小鼠TIM3(RMT3 23)和PD-1(RMP1-14)商业抗体(Bio-X-Cell)。实验设计与先前描述的体内研究Ngiow等人(2011)Cancer Res.71:3540类似。由于TIM3在此肿瘤模型中表达的相对较晚,因此将少量肿瘤细胞($2x10^5$个)植入每只小鼠的腹侧面,以使肿瘤的生长最小,从而为TIM3表达留出时间。当在第8天可触知肿瘤时,将小鼠随机分为4个治疗组,每组10只小鼠,平均肿瘤体积为$40mm^3$。通过腹膜内注射施用RMT3-23(抗TIM3抗体)和RMP1-14(抗PD-1抗体),以单一药剂或组合药剂施用(每种抗体每次注射250μg);同种型对照以每次注射500μg的剂量施用。每只研究动物每次注射接受250μg一种抗体或500μg 2种组合抗体,共3剂。每两周评估一次肿瘤大小。

[1364] 如图29A所示,每组接受单一抗体或组合测试抗体的小鼠表现出一定的抗肿瘤活性,但是在接受抗TIM3抗体和抗PD-1抗体组合的动物中观察到最大的活性。例如,在研究结束时,抗PD-1单药治疗组的2/10小鼠无肿瘤,而抗PD-1和抗TIM3的联合组中有6/10的小鼠无肿瘤(图29A)。先前相同设计的CT26研究产生了相似的结果,抗PD-1单药治疗组中3/10小鼠无肿瘤,抗PD-1和抗TIM3联合治疗组中的7/10小鼠无肿瘤。用抗TIM3作为单一药剂施用几乎没有抗肿瘤活性或没有抗肿瘤活性(图29A,右上小图)。

[1365] 值得注意的是,RMT3-23与活化的小鼠T细胞结合的EC_{50}值为1.7nM,比与人TIM3结合的TIM3.18的EC_{50}弱17倍(参见例如,实施例2和图17A和17B)。交叉阻断RMT3-23的另一种大鼠抗小鼠TIM3抗体(Ab M)与活化的小鼠T细胞结合的EC_{50}为0.1nM,与TIM3.18的EC_{50}相当。与RMT3-23一样,Ab M映射到小鼠TIM3的PS结合环。在CT26肿瘤模型中将该抗体与mIgG1-D265A(Fc-惰性同种型)重链恒定区一起使用证明其增强了抗PD-1的抗肿瘤应答(图29B)。

[1366] 实施例13:用TIM3抗体(全长或Fab)阻断的Th1细胞增殖测定法

[1367] 为了进一步表征抗TIM3抗体,开发了使用体外极化的Th1细胞的特定T细胞增殖测定法。极化的Th1细胞是通过反复重新刺激幼稚的$CD4^+$T细胞获得的。然后在抗TIM3抗体(或对照)存在下,将这些细胞与经辐照(已停止生长)的CHO-OKT3细胞一起孵育,并测量Th1细胞的增殖。

[1368] 幼稚的CD4 T细胞如下极化为Th1记忆样T细胞。使用来自Miltenyi的幼稚CD4 T细胞分离试剂盒从PBMC中纯化幼稚CD4 T细胞。将细胞在IMDM/10％FBS中以$3.6x10^5$个细胞/

ml在存在CD3/CD28(分别为80％/20％)包被的珠子(以1个珠子对1个细胞的比率)、10ng/ml人IL-2;1ng/ml人IL-12和10000ng/ml抗人IL-4抗体下培养3-4天。孵育后,将细胞收集在试管中,用磁铁除去珠子,并将细胞放回新烧瓶中培养。加入重组人IL-2至终浓度4ng/ml,并将细胞再孵育3天。然后收集细胞,并用1X IMDM/10％FBS洗涤。计数细胞,以4.1x10^5个细胞/ml重悬于IMDM/10％FBS中,并在存在CD3/CD28包被的珠子(分别为80％/20％)(以1个珠子对1个细胞的比率)、10ng/ml人IL-2;1ng/ml人IL-12和10000ng/ml抗人IL-4抗体下培养3-4天。孵育后,将细胞收集在管中,用磁铁除去珠子,并将细胞放回新烧瓶中培养。加入重组人IL-2至终浓度4ng/ml,并将细胞再孵育2-3天。然后收获极化的Th1细胞并洗涤3次。在测定的当天,将极化的Th1细胞重新悬浮在完全培养基中。

[1369] 使用了以下试剂:

Dynabeads M-450 Epoxy	Dynal Biotech ASA	140.11
100mM 磷酸钠缓冲液，pH 8.5	Teknova	0214-250
功能级抗 hCD3 克隆 UCHT-1	eBioscience	16-0038-85
功能级抗 hCD28 克隆 CD28.2	eBioscience	16-0289-85

[1370]

重组人 IL-2	PeproTech，Inc.	200-02
重组人 IL-12	PeproTech，Inc.	200-12
抗人 IL-4	eBioscience	16-7048-85
Iscove's DMEM	Mediatech，Inc.	10-016-CM
胎牛血清(热灭活的)	Hyclone	SH30071.03

[1371] 使CHO-OKT3细胞系在摇瓶中生长,并在测定建立的当天进行辐射(67,000RAD进行1小时20分钟;Rad Source Irradiator,RS-2000Biological System)。膜联蛋白V染色证实,受辐照的CHO-OKT3细胞提供了T细胞刺激并暴露了磷脂酰丝氨酸(PS)。

[1372] TIM3.18.IgG1.3或同种型对照通过4倍系列稀释液从20μg/mL滴定,每种条件一式三份。TIM3.18.IgG1.3 Fab也通过4倍系列稀释从53μg/mL滴定。TIM3.18.IgG1.3 Fab片段与晶体学实验中使用的片段相同(参见实施例)。

[1373] 将培养物置于经TC处理的平底96孔板(Costar)中,其中每孔200μL完全培养基,具有1×10^5个极化的Th1细胞和2.5×10^4个经辐射的CHO-OKT3细胞(CHO:T细胞比例为1:4),存在0.1μg/ml抗CD28(克隆CD28.2,BD Biosciences,目录号555725),并在37℃和5％CO_2下孵育3天。然后,每孔用1μCi氚化胸腺嘧啶核苷(Perkin Elmer,目录号NET027001MC)脉冲16小时,然后将细胞收获到滤板(Perkin Elmer)上以分析氚化胸腺嘧啶核苷的掺入来评估增殖。

[1374] 显示在图34A和34B中的结果表明,抗TIM3抗体TIM3.18.IgG1.3在CHO-OKT3/Th1共培养细胞测定法中以剂量依赖性方式增加了Th1细胞增殖。TIM3.18.IgG1.3的总体活性与其亲本抗体13A3(IgG4同种型)的总体活性相当(图34A)。TIM3.18.IgG1.3 Fab片段在CHO-OKT3/Th1细胞测定法中也表现出剂量依赖性的增殖诱导(图34B)。用TIM3.24和TIM3.25抗体观察到相似的结果(图35)。

[1375] 因此,TIM3.18.IgG1.3(全长和Fab)在与经辐射的CHO-OKT3细胞共培养中以剂量依赖性方式增强了Th1细胞活性。用Fab片段存在活性表明TIM3.18.IgG1.3起拮抗性抗体的作用,并证实TIM3为T细胞功能的抑制性受体。TIM3.18.IgG1.3生物学活性不需要Fc交联。

[1376] 实施例14:用TIM 3和PD 1共阻断的Th1细胞增殖测定法

[1377] 这个测定法是在抗CD28存在下,用人PD-L1转染的经辐照的(停止生长;67,000RAD进行1小时20分钟;Rad Source Irradiator,RS-2000Biological System)CHO-OKT3细胞(CHO-OKT3-PD-L1)和Th1细胞之间以CHO:T细胞比率为1:4的共培养。CHO-OKT3-PD-L1细胞系在摇瓶中生长,并在测定法开始当天进行辐照。如本文所述的其他实施例中所述制备极化的Th1细胞。在测定法的当天,将极化的Th1细胞重新悬浮在完全培养基中。

[1378] 抗PD-1抗体纳武单抗用10倍系列稀释液从10μg/mL滴定,每种条件一式三份。抗TIM3抗体TIM3.18.IgG1.3或同种型对照的加入浓度为20μg/mL。

[1379] 将培养物置于经TC处理的平底96孔板(Costar)中,其中每孔200μL完全培养基,具有1×10^5个Th1细胞和2.5×10^4个CHO-OKT3-PD-L1细胞,存在0.1μg/ml抗CD28(克隆CD28.2,BD Biosciences,目录号555725),并在37℃和5%CO_2下孵育3天。然后,每孔用1μCi氚化胸腺嘧啶核苷(Perkin Elmer,目录号NET027001MC)脉冲16小时,然后将细胞收获到滤板(Perkin Elmer)上以分析氚化胸腺嘧啶核苷的掺入来评估增殖。

[1380] 如图36所示的结果表明抗PD-1抗体纳武单抗以剂量依赖性方式增加了CHO-OKT3-PD-L1细胞刺激的Th1 T细胞的增殖,并且与TIM3.18.IgG1.3组合大大增强了该增殖。TIM3途径和PD-1途径的共阻断在该测定法中显示出加和作用,并且与之前的实施例12中所述的抗肿瘤活性数据一致。

[1381] 实施例15:用TIM3.18.IgG1.3阻断的肿瘤浸润淋巴细胞IFN-γ释放测定法

[1382] 对于该测定法,从外科手术去除的人肾细胞癌样品或乳腺癌样品中获得新鲜的肿瘤组织。使用酶离解试剂盒(Miltenyi,目录号130-095-929)分离肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)。对TIL补充20IU/mL IL-2(重组人IL-2,Peprotech,目录号200-02)并与经辐照的(生长停止的;67,000RAD进行1小时20分钟;Rad Source Irradiator,RS-2000Biological System)CHO-OKT3细胞以CHO:T比率1:6共培养。CHO-OKT3细胞系在摇瓶中生长,并在测定法开始之日辐照。

[1383] TIM3抗体TIM3.18.IgG1.3或同种型对照从20μg/mL开始以4倍系列稀释滴定,每种条件一式三份进行。将培养物置于经TC处理的平底96孔板(Costar)中,其中,具有每孔在200μL IMDM+5%FBS和5%人AB血清(Gemini,目录号100-512)中的1.5×10^5个T细胞和2.5×10^4个经辐照的CHO-OKT3细胞,并在37℃和5%CO_2下孵育5天。从每个样品中收集上清液用于通过ELISA进行IFN-γ测量(BD Opteia hIFN-γELISA试剂盒,BD,目录号555152)。

[1384] 对于肾细胞癌TIL在图37中显示的结果和对于乳腺癌TIL在图38中显示的结果表明在CHO-OKT3/TIL共培养测定法中TIM3.18.IgG1.3以剂量依赖的方式增加IFN-γ产生,其中在肾细胞癌TIL测定法中,与阴性对照相比,最高浓度的TIM3.18.IgG1.3增加IFN-γ产生高达4倍。

[1385] 实施例16:在M0:T同种异体MLR测定法中TIM3.18.IgG1.3促进IFN-γ分泌

[1386] 从健康供体分离的$CD14^+$单核细胞在含有M-CSF的培养基中分化至M0期。通过FACS染色,在培养第6天后,显著量的巨噬细胞在细胞表面表达$CD163^+$和$CD206^+$,与抑制性巨噬细胞的特征一致。通过使用抗TIM3抗体的流式细胞术,显示TIM3在M0巨噬细胞中表达(图39)。然后照射这些M0巨噬细胞(5,000RAD辐射7分钟;Rad Source Irradiator,RS-2000Biological System),并与同种异体供体的总T细胞共培养,并在共培养后第6天,对混合细胞用^3H-胸苷过夜脉冲以评估T细胞增殖。

[1387] 结果显示在图40中,表明与同种型对照相比较,TIM3.18.IgG1.3抗体增加了T细胞增殖。

[1388] 实施例17:与hTIM3相互作用的TIM3.18.IgG1.3 Fab的晶体结构

[1389] 如下将hTIM3 IgV区与TIM3.18的Fab片段共结晶。使用的序列如下:

[1390] hTim3_IgV:

[1391] HHHHHHSAALEVLFQGPGSEVEYRAEVGQNAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFECGNVVLRTDERDVNYWTSRYWLNGDFRKGDVSLTIENVTLADSGIYCCRIQIPGIMNDEKFNLKLVIKPA(SEQ ID NO:377;TIM3序列是下划线的)

[1392] Tim3.18_Fab:

[1393] QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYQPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFEPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGHHHHHH(SEQ ID NO:366)

[1394] Tim3.18_κ:

[1395] EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:29)

[1396] 表达和纯化:用pET47b载体在大肠杆菌(BL21 DE3)中表达组氨酸标记的hTim3 IgV结构域。按照已发表的用于mTim3的方案进行纯化和重折叠(DeKruyff等人J.Immunology 2010)。在HEK293细胞中瞬时表达Tim3.18 Fab,并通过重链上的C端His Tag纯化。

[1397] 复合体的结晶和结构测定:hTim3 IgV结构域与Tim3.18 Fab的晶体结构解析为1.5Å。首先使用来自Hampton研究的多种筛选来筛选所述Fab:抗原复合体的结晶条件,并在pH范围6.5至5.5的PEG 3350条件下观察晶体簇。进一步优化晶体生长条件以允许单晶生长。用甘油作为冷冻保护剂收获单晶,并在液氮中快速冷冻。使用Pilatus-6M检测器在IMCA-CAT于APS进行数据收集。Global Phasing软件进行衍射图像处理,并使用Tim3.18的Fab模型定相。使用软件的CCP4套件、Coot、Phenix和Global Phasing套件可以进行多轮优化。

[1398] 解析的hTim3 IgV结构域与已公开的与PS复合中解析的hTim3结构(PDB:5F71;worldwideweb.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?pdbId＝5F71)以及mTim3结构(PDB:3KAA;worldwideweb.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId＝3kaa;Rosemarie等人(2010)J Immunol 184:1918)匹配的很好。从这些结构比对推断出hTim3中的PS结合袋。另外,在人和小鼠的TIM成员中,PS结合袋的位置是保守的(Freemen等人(2010)Immunol Rev.235:172)。

[1399] 通过计算hTIM3:TIM3.18 Fab晶体结构和单独的hTIM3结构之间的可及表面积差异来鉴定hTim3蛋白上TIM3.18的接触残基(“表面掩埋法”)。与TIM3.18 Fab形成复合体后显示掩埋表面积的hTIM3残基定义为接触残基的一部分。蛋白质的溶剂可及表面定义为探针球在蛋白质的范德华表面上滚动时,探针球的中心的轨迹(代表半径为1.4-Å的溶剂分

子)。通过在扩展的球体上围绕每个原子生成表面点(距原子中心的距离等于原子和探针半径的总和),并消除与相邻原子相关的等效球体中的那些,计算出溶剂可及的表面积,这在程序AREAIMOL(worldwideweb.ccp4.ac.uk/newsletters/newsletter38/03_surfarea.html)中实现。

[1400] 在图41和42中显示的结果提供了以下氨基酸是接触残基,这通过上述表面掩埋法鉴定:P29,V30,C31,P38,V39,F40,E41,C42,G43,N44,V45,V46,L47,R48,T49,D50,E51,D53,R90,Q92,G95,I96,M97,D99(根据SEQ ID NO:290编号,其是成熟hTIM3胞外结构域)或P50,V51,C52,P59,V60,F61,E62,C63,G64,N65,V66,V67,L68,R69,T70,D71,E72,D74,R111,Q113,G116,I117,M118,D120(根据SEQ ID NO:286编号(图25),其是具信号肽的hTIM3)。这些结果表明人TIM3上的TIM3.18.IgG1.3接触残基与人TIM3上的PS结合袋重叠。具体而言,TIM3.18的重链CDR2占据了PS结合袋。重链CDR1和CDR3产生与PS结合环的其他接触。此处生成的结构数据证实了在前面实施例9中所述的PS阻断测定法中获得的结果。

[1401] 晶体学结果还显示,hTIM3的以下氨基酸残基具有这样的原子,该原子位于TIM3.18 Fab氨基酸残基的原子的5Å以内(“5Å距离法”):P29,V30,C31,P38,V39,F40,E41,C42,G43,N44,V45,V46,L47,R48,D50,E51,D53,R90,I91,Q92,G95,I96,M97,D99(根据SEQ ID NO:290编号,其是成熟的hTIM3胞外结构域)或P50,V51,C52,P59,V60,F61,E62,C63,G64,N65,V66,V67,L68,R69,D71,E72,D74,R111,I112,Q113,G116,I117,M118,D120(根据SEQ ID NO:286编号(图25),其是具信号肽的hTIM3)。Fab和hTIM3蛋白的特定相互作用残基列于表3。

[1402] 表3.与Fab残基相互作用的人TIM3残基列表

[1403]

Tim3		Tim3.18 抗体		
残基		重链 / 轻链	残基 #	残基 类型
29(PRO)		H/	56	(SER)
		H/	57	(GLY)
		H/	58	(PHE)
30(VAL)		H/	56	(SER)
		H/	58	(PHE)
31(CYS)		H/	58	(PHE)
		H/	55	(TYR)
38(PRO)		H/	106	(TYR)
39(VAL)		H/	60	(TYR)
		H/	106	(TYR)
		L/	92	(TYR)
		L/	93	(GLY)
		L/	94	(SER)
		L/	95	(SER)
40(PHE)		H/	49	(TRP)
		H/	54	(TYR)
		H/	60	(TYR)
		H/	106	(TYR)
		H/	108	(HIS)
		L/	95	(SER)
		L/	97	(ILE)

[1404]

41(GLU)	H/	54	(TYR)
	H/	55	(TYR)
	H/	56	(SER)
	H/	58	(PHE)
	H/	60	(TYR)
	H/	103	(TYR)
42(CYS)	H/	103	(TYR)
	H/	104	(GLY)
43(GLY)	H/	103	(TYR)
	H/	104	(GLY)
	H/	105	(ASP)
	H/	106	(TYR)
44(ASN)	H/	103	(TYR)
	H/	104	(GLY)
	H/	105	(ASP)
45(VAL)	H/	32	(ARG)
	H/	33	(SER)
	H/	55	(TYR)
	H/	103	(TYR)
	H/	104	(GLY)
46(VAL)	H/	32	(ARG)
47(LEU)	H/	32	(ARG)
	H/	55	(TYR)
48(ARG)	H/	30	(SER)
	H/	31	(SER)
	H/	32	(ARG)
	H/	55	(TYR)
50(ASP)	H/	55	(TYR)
	H/	56	(SER)
51(GLU)	H/	30	(SER)
53(ASP)	H/	32	(ARG)
90(ARG)	H/	58	(PHE)
	H/	60	(TYR)
91(ILE)	H/	58	(PHE)
92(GLN)	H/	57	(GLY)
	H/	58	(PHE)
	H/	59	(THR)
	H/	60	(TYR)
95(GLY)	H/	66	(LYS)
96(ILE)	H/	66	(LYS)
97(MET)	H/	66	(LYS)
99(ASP)	H/	58	(PHE)
	H/	60	(TYR)

[1405] 两种方法鉴定的氨基酸残基的比较表明,残基基本相同,但除了仅通过表面掩埋法鉴定的残基T49和仅通过“5Å距离法”鉴定的残基I91之外。

[1406] 实施例18:TIM3.18.IgG1.3的其他特性

[1407] 表4提供了在CHO细胞中表达的TIM3.18.IgG1.3的生物物理特性。

[1408] 表4:TIM3.18.IgG1.3的生物物理特性

[1409]

特性	方法	结果
身份	LC-MS/MS 肽图	去糖基化的(deglycosylated)MW =145,619 Da(如预期的) 去糖基化的、还原的和烷基化的 HC = 50,068 Da 无糖基化的(aglycosylated)、还原的和烷基化的 LC = 23,683 Da > 99 %序列和二硫化物结构是通过肽图和质谱证实的
纯度/均质性	CE-SDS	95.1%单体，杂质包括2.9% HHL，0.9% HL，0.5% HH，0.6% LC； 非糖基化的重链 2.1%
	SEC	98.5%单体
	SE-MALS	99.94%(150 kDa)， 0.06%(322 kDa)
	HIC-HPLC	92%主峰， 1%主峰前， 7%主峰后
	CE(聚糖)	GOF(79.3%)， G1F(12.2%)， G2F(0.7%)，Man5(6.8%)， G0(0.9%).
	cIEF	主峰 pI = 8.6， pI 范围 8.17-8.66
化学修饰	LC-MS/MS 肽图	很低
热稳定性和可逆性	DSC(稀释到储存缓冲液中)	Tm1 = 68.1°C，Tm2 = 80.3°C，Tm3=82.6°C 可逆性在 74°C = 96 %， 在 80°C =26 %

[1410] 在重链的N297处确认了单个N糖基化位点,其聚糖谱与CHO表达的IgG1单克隆抗体的聚糖谱一致。TIM3.18.IgG1.3不结合CD16、CD32或CD64,表明它对任何Fc-FcR介导的效应子功能呈惰性。TIM3.18.IgG1.3具有良好的热稳定性(Tm1＝68.1℃,Tm2＝80.3℃,Tm3＝82.6℃)和热可逆性(在74℃为95.6%,在80℃为25.5%),表明该分子在热胁迫下保留了其结构的整体性,并且在胁迫解除时具有强大的重折叠性能。

[1411] 在表5中提供了TIM3.18.IgG1.3的稳定性特征。

[1412] 表5:TIM3.18.IgG1.3的稳定性

[1413]

特性	方法	结果
冷冻/解冻 (在 -80°C 1 h， 在 RT 1 h × 6)	UV， SEC	显示无冷冻/解冻稳定性风险
溶解性/浓度谱	UV， SEC	至少 60 mg/mL
加速的稳定性 在 4°C、25°C 和 40°C 在平台制剂中 50 mg/mL 12w	SEC， DLS， HIC， cIEF， LC-MS/MS 肽作图	在 40°C 12w = 2%/月 LMW 增加 在 40°C 12w < 1% HMW 增加 在 40°C 12w = 18%/月酸性变体增加

[1414] 在50mg/mL的冻融胁迫(6个周期)期间未观察到物理稳定性问题。在50mg/mL 4、25和40℃进行强制降解研究。在任何测试条件下,在12周内未观察到CDR区的化学修饰。

[1415] 通过计算机方法评估了TIM3.18.IgG1.3的潜在免疫原性风险。TIM3.18.IgG1.3的计算机iDAB分析显示,该mAb的CDR中几乎没有潜在的HLA结合序列,表明诱导人免疫应答的风险低。

[1416] 实施例19:猴子中TIM3.18.IgG1.3的PK/PD

[1417] 在单剂量PK/PD和耐受性研究中,所有猴子均用2.5mg匙孔血蓝蛋白(KLH)和表达猿猴免疫缺陷病毒(SIV)Nef和Gag蛋白的非增殖的重组腺病毒5(Ad5)载体(每个载体3×10^9)进行肌内免疫。免疫后,以0(溶剂)、0.5、10或25mg/kg的剂量向猴子静脉内施用TIM3.18.IgG1.3(N=3只/组;混合性别)。收集血清样品达42天,以评估药代动力学(PK)和抗药物抗体(ADA),收集血液样品达42天,以评估受体的占有率。保留了额外的血清样品用于其他探索性终点,包括可溶性TIM3水平。

[1418] AUC_{0-168h}在0.5至25mg/kg是剂量成比例的。TIM3.18.IgG1.3显示$T_{1/2}$约为2周,且总血清清除率为0.18mL/h/kg。稳态时的分布容积范围为68至84mL/kg,表明TIM3.18.IgG1.3主要位于细胞外空间(表6)。

[1419] 表6:食蟹猴静脉内施用TIM3.18.IgG1.3后的药代动力学参数

[1420]

猴子数目	剂量 (mg/kg)	AUC(0-INF) (μM × h)	$T_{1/2}$ (h)	CLT (mL/h/kg)	Vss (mL/kg)
3	0.5	NC	NC	NC	NC
3	10	358 ± 90*	337± 91	0.19 ± 0.047	84 ± 3.8
3	25	1076 ± 324	321 ± 104	0.17 ± 0.053	68 ± 7.4

[1421] *外推的AUC超过了20%的截止值,且范围从21%到55%。

[1422] 基于食蟹猴的PK和异速生长尺度律(allometric scaling),投射的人总血清清除率为0.10mL/h/kg和Vss为88mL/kg。结果,投射的人半衰期约为26天。

[1423] 实施例20:初步的细胞因子释放测定法

[1424] 为了确定用TIM3.18.IgG1.3进行治疗是否构成细胞因子释放综合征的风险,将16位人供体的全血与20μg/mL TIM3.18.IgG1.3或在溶液中的阳性对照孵育。每个供体检查一组75种血清细胞因子和趋化因子。没有证据表明增强的T细胞衍生的细胞因子或趋化因子释放,表明细胞因子释放综合征的风险低。在一些供体的全血测定法中,IL-1β,IL-6,IL-10,TNF-α,和G-CSF升高,这与上述证据相符,即,TIM3阻断增加单核细胞或巨噬细胞衍生的细胞因子产生。(数据未显示)。

[1425] 实施例21:TIM3.18.IgG1.3不引起受体下调或内在化

[1426] 为了确定当13A3与细胞膜上的人TIM3结合时是否下调或内在化细胞膜上的人TIM3,进行了图43中所示的荧光猝灭研究。处理3小时后的结果示于图44,表明13A3抗体或D101E或N60Q变体均未引起活化的供体$CD8^+$T细胞中胞内TIM3抗体的剂量依赖性积累,表明该抗体未内在化。

[1427] 为了确定潜在的下调,将活化的供体CD8+T细胞在多个量的13A3、13A3.D101.Ig1.1f、13A3.D101E/N60Q.IgG1.1f或对照抗体存在下或无抗体存在下孵育2小时,并确定细胞表面上TIM3的量。结果表明,与抗TIM3抗体孵育不下调细胞表面TIM3表达。

[1428] 实施例22:TIM3.24和TIM3.25抗体对人和食蟹猴TIM3的结合亲和力

[1429] 如下确定TIM3.24(14H7)和TIM3.25(23B3 VH-G6E-D79Y)对人和食蟹猴TIM3的结合亲和力。将人TIM3-IgV(0.63g/L)、食蟹猴TIM3-IgV(0.5g/L)和食蟹猴TIM3-ECD(0.3g/L)用在以下方法中:Biacore T200,37℃,运行缓冲液HBS pH 7.4,补充有0.05%吐温20和1g/L BSA。使用带有EDA封闭的固定化Jackson抗hFc pAb(目录号109-005-098)的CM4芯片。

[1430] 在流通池2、3和4上捕获抗体。流通池1用作参考。使用单循环动力学选项,以5元、5

倍稀释系列注射人和食蟹猴TIM3蛋白,标称最高浓度为250nM。所有数据均经过两次引用,并拟合至转运限制的1:1结合模型。

[1431] 提供结果如下:

[1432] 表7:结合亲和力

[1433]

Biacore, 37C			hTim3-IgV			cyTim3-IgV			cyTim3-ECD			KD 比率
配体	实际的配体名称	样品	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	cy Tim3-IgV / hTim3-IgV
Tim3.18	13A3 VH-N60Q-D101E	hTim3-IgV	6.2E+05	4.4E-03	7.1E-09	1.1E+06	4.0E-02	4.1E-08	5.2E+05	3.5E-02	6.8E-08	5.8
Tim3.24	14H7	hTim3-IgV	7.8E+05	1.1E-02	1.4E-08	1.2E+06	2.7E-03	2.5E-09	6.5E+05	2.7E-03	4.3E-09	0.18
Tim3.25	23B3 VH-G6E-D79Y	hTim3-IgV	6.0E+05	1.3E-03	2.2E-09	8.4E+05	6.2E-02	8.4E-08	3.8E+05	5.1E-02	1.4E-07	39

[1434] 结果表明如下:

[1435] -在此测定法中,TIM3.24(14H7)以比hTIM3高的亲和力与cyTIM3结合。

[1436] -13A3和23B3变体(分别为TIM3.18和TIM3.25)以比cyTIM3高的亲和力与hTIM3结合。TIM3.18的亲和力差异为中等(5x),而TIM3.25的亲和力差异为强(39x)。

[1437] -对于所有三种抗体,与cyno IgV结构域的结合比较,与全长cyno ECD的结合慢约2倍,这可能受大小驱动,也可能受不同的样品活性影响。尽管对cyTim3-IgV观察到一些非特异性结合,但解离率(off-rate)却非常相似。

[1438] 实施例23:不与TIM3.18交叉竞争结合hTIM3且不阻止hTIM3-PS相互作用的抗TIM3抗体

[1439] 鉴定了与hTIM3的一个区域结合的一个抗体,该区域不同于TIM3.18、TIM3.24和TIM3.25结合的区域。此抗体称为5D6,分别包含含有SEQ ID NO:469、470和471的重链CDR1、CDR2和CDR3,以及分别包含含有SEQ ID NO:450、472和474的轻链CDR1、CDR2和CDR3,并且VH和VL分别包含SEQ ID NO:449和450(“TIM3.20”)。还制备了将N30S突变引入重链的抗体,并且突变的VH包含SEQ ID NO:456(“TIM3.22”)。在IgG1f和IgG1.3f同种型的情况下制备了包含含有SEQ ID NO:449或456的VH的抗体。这些抗体也用包含SEQ ID NO:63(VK2)的备选轻链制备,并称为TIM3.21(5D6 VK2)和TIM3.23(5D6VH_N30S VK2),但未发现它们与hTIM3结合。

[1440] 将抗体TIM3.20和TIM3.22用于交叉竞争测定法中,并确定不与TIM3.18竞争与hTIM3的结合。此外,TIM3.20和TIM3.22不阻止hTIM3与磷脂酰丝氨酸(PS)结合,并且具有低的Th1刺激活性(相对于TIM3.18而言)。因此,TIM3.20和TIM3.22结合到hTIM3上的一个表位,该表位不同于TIM3.18所结合的表位,并且在T细胞刺激中的活性较低。

[1441] 该PCT申请要求2018年1月12日提交的美国临时申请号62/616,723的优先权,其全部内容通过引用并入本文作为参考。

[0001]

序列表

<110> 百时美施贵宝公司
<120> 抗TIM3抗体及其用途
<130> 3338.098PC01/ELE/C-K/DKC
<150> US 62/616,723
<151> 2018-01-12
<160> 448
<170> PatentIn版本3.5
<210> 1
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3IgG1.1f HC
<400> 1

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
325 330 335
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 2
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

[0002]

<220>
<223> 8B9IgG1.1f HC
<400> 2
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg His
20 25 30
Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125
Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190
Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205
Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val
225 230 235 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445
<210> 3
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 8C4IgG1.1f HC
<400> 3
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg Tyr
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile His Tyr Thr Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

[0003]

85 90 95
Thr Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125
Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190
Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205
Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val
225 230 235 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 4
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 17C3IgG1.1f HC
<400> 4
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Arg Gly Asp Ser Ile Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Phe Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
325 330 335
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 5
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

[0004] <223> 9F6IgG1.1f HC
<400> 5
Gln 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 Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Ala Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
325 330 335
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 6
<211> 454
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 3G4IgG1.1f HC
<400> 6

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

[0005]

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

385 390 395 400
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 7
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 17C8IgG1.1f HC
<400> 7

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

[0006]

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
325 330 335
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 8
<211> 452
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3IgG1.1f HC (无C端K)
<400> 8
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

[0007]

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
325 330 335
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly
450
<210> 9
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 8B9IgG1.1f HC (无C端K)
<400> 9
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg His
20 25 30
Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ser Leu Lys
50 55 60

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

[0008]

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

<210> 10
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 8C4IgG1.1f HC (无C端K)
<400> 10

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

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

<210> 11
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

[0009]

<220>
<223> 17C3IgG1.1f HC (无C端K)
<400> 11
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Arg Gly Asp Ser Ile Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Phe Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
325 330 335
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly
450

<210> 12
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 9F6IgG1.1f HC (无C端K)
<400> 12

[0010]

Gln 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 Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Ala Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
325 330 335
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly
450

<210> 13
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 3G4IgG1.1f HC (无C端K)
<400> 13

Gln 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 Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Ser Thr Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140
Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190
Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205
Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro
210 215 220
Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240
Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335
Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
355 360 365
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445
Ser Leu Ser Pro Gly
450

<210> 14
<211> 452

[0011]

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 17C8IgG1.1f HC (无C端K)
<400> 14
Gln 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 Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Glu Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
325 330 335
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly
450
<210> 15
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3IgG1.3f HC
<400> 15
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

[0012]

[0013]

```
    50                  55                  60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225                 230                 235                 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            420                 425                 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
        435                 440                 445
Leu Ser Pro Gly Lys
    450
<210>  16
<211>  447
<212>  PRT
<213>  人工序列
<220>
<223>  8B9IgG1.3f HC
<400>  16
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                   10                  15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg His
            20                  25                  30
Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45
Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ser Leu Lys
    50                  55                  60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65                  70                  75                  80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95
Arg Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr
            100                 105                 110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
        115                 120                 125
Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
```

145 150 155 160
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190
Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205
Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val
225 230 235 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

[0014]

<210> 17
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 8C4IgG1.3f HC
<400> 17
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg Tyr
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile His Tyr Thr Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Thr Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125
Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190
Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205
Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val
225 230 235 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

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

<210> 18
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 17C3IgG1.3f HC
<400> 18

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

[0015]

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

370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 19
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 9F6IgG1.3f HC
<400> 19
Gln 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 Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Ala Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
[0016] Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 20

<211> 454
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 3G4IgG1.3f HC
<400> 20

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

[0017]

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
355 360 365
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 21
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 17C8IgG1.3f HC
<400> 21

Gln 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 Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Phe Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Glu Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

[0018]

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 22
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3IgG1.3f HC (无C端K)
<400> 22

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

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

[0019]
Leu Ser Pro Gly
450

<210> 23
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 8B9IgG1.3f HC (无C端K)
<400> 23
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg His
20 25 30
Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125
Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190
Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205
Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 24
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 8C4IgG1.3f HC (无C端K)
<400> 24

[0020]

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg Tyr
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile His Tyr Thr Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Thr Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125
Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190
Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205
Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val
225 230 235 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 25
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 17C3IgG1.3f HC (无C端K)
<400> 25

[0021]

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Arg Gly Asp Ser Ile Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Phe Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly
450

[0022]

<210> 26
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 9F6IgG1.3f HC (无C端K)
<400> 26

Gln 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 Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Ala Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly
450

<210> 27
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 3G4IgG1.3f HC (无C端K)
<400> 27

Gln 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 Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

[0023]

```
        35                  40                  45
Ser Phe Ile Ser Thr Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
            100                 105                 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
        115                 120                 125
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
    130                 135                 140
Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145                 150                 155                 160
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
                165                 170                 175
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
            180                 185                 190
Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
        195                 200                 205
Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro
    210                 215                 220
Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225                 230                 235                 240
Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
                245                 250                 255
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
            260                 265                 270
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
        275                 280                 285
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
    290                 295                 300
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305                 310                 315                 320
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
                325                 330                 335
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
            340                 345                 350
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
        355                 360                 365
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
    370                 375                 380
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385                 390                 395                 400
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
                405                 410                 415
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
            420                 425                 430
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
        435                 440                 445
Ser Leu Ser Pro Gly
    450
<210>  28
<211>  452
<212>  PRT
<213>  人工序列
<220>
<223>  17C8IgG1.3f HC (无C端K)
<400>  28
Gln 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 Asp Tyr
            20                  25                  30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Phe Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Glu Tyr Tyr Gly Met Asp Val
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
```

130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly
450

[0024]

<210> 29
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3, 17C3, 3G4, 23B3, T1M3.25 LC
<400> 29
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95
Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215
<210> 30

<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 8B9, 8C4, 17C8 LC
<400> 30
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95
Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215
<210> 31
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列
[0025] <220>
<223> 9F6 (VK3)LC
<400> 31
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95
Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215
<210> 32
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 9F6 (VK1) LC
<400> 32
Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu 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 Phe Asn Ser Tyr Pro Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val 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> 214
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 9F6 (VK2)LC
<400> 33

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

[0026]

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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> 34
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3VH
<400> 34

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

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 35
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 8B9VH
<400> 35

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

<210> 36
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 8C4VH
<400> 36

[0027]

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

<210> 37
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 17C3VH
<400> 37

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

<210> 38
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 9F6VH
<400> 38
Gln 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 Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Ala Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 39
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 3G4VH
<400> 39
Gln 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 Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Ser Thr Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
[0028] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 40
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 17C8VH
<400> 40
Gln 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 Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Glu Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 41
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3，包括以下13A3变体：N60Q；N60S；N60A；D101E；P102V；P102Y；P102L；N60Q和P102Y；N60Q和D101ECDR1(VH)

<220>
<223> D101E; P102V; P102Y; P102L; N60Q 和 P102Y; N60Q 和 D101ECDR1 (VH)
<400> 41
Ser Arg Ser Tyr Tyr Trp Gly
1 5
<210> 42
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 8B9, 包括 8B9 (S61P)变体 CDR1 (VH)
<400> 42
Arg His Tyr Trp Asn
1 5
<210> 43
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 8C4CDR1 (VH)
<400> 43
Arg Tyr Tyr Trp Ser
1 5
<210> 44
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 17C3CDR1 (VH)
<400> 44
Ser Tyr Tyr Met His
1 5
<210> 45
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

[0029]

<223> 9F6, 包括 9F6 (A108T)变体, 3G4
<220>
<223> 17C8, 14H7, TIM3.24, 23B3, TIM3.25 CDR1 (VH)
<400> 45
Asp Tyr Tyr Met Ser
1 5
<210> 46
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3, 包括以下 13A3 变体: D101E
<220>
<223> P102V, P102Y,和 P102LCDR2 (VH)
<400> 46
Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15
<210> 47
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 8B9CDR2 (VH)
<400> 47
Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15
<210> 48
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 8C4CDR2 (VH)
<400> 48
Tyr Ile His Tyr Thr Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15
<210> 49
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 17C3CDR2 (VH)
<400> 49
Ile Ile Asn Pro Arg Gly Asp Ser Ile Ile Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 50
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 9F6, 包括9F6 (A108T)变体CDR2 (VH)
<400> 50
Phe Ile Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 51
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 3G4CDR2 (VH)
<400> 51
Phe Ile Ser Thr Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 52
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 17C8CDR2 (VH)
<400> 52
Phe Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
[0030] Gly

<210> 53
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3, 包括以下13A3变体: N60Q, N60S, N60ACDR3 (VH)
<400> 53
Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
1 5 10
<210> 54
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 8B9, 包括8B9 (S61P)变体CDR3 (VH)
<400> 54
Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Ile
1 5
<210> 55
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 8C4CDR3 (VH)
<400> 55
Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5
<210> 56
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 17C3CDR3 (VH)
<400> 56
Asp Phe Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 57
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 9F6, 包括9F6 (A108T)变体CDR3 (VH)
<400> 57
Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10
<210> 58
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 3G4CDR3 (VH)
<400> 58
Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15
<210> 59
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 17C8CDR3 (VH)
<400> 59
Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Glu Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10
<210> 60
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3, 17C3, 3G4, 23B3 (VK1), TIM3.25 VL
<400> 60
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

[0031]

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95
Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 61
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 8B9, 8C4, 17C8, 9F6 (VK3) VL
<400> 61
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95
Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 62
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 9F6 (VK1) VL
<400> 62
Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu 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 Phe Asn Ser Tyr Pro Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 63
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 9F6 (VK2)VL
<400> 63
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 64
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
[0032] <220>
<223> 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6 (VK2, VK3), 3G4
<220>
<223> 17C8, 14H7, TIM3.24, 23B3, TIM3.25 CDR1 (VL)
<400> 64
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10
<210> 65
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 9F6 (VK1) CDR1 (VL)
<400> 65
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10
<210> 66
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6 (VK2, VK3), 3G4
<220>
<223> 17C8, 14H7, TIM3.24, 23B3, TIM3.25 CDR2 (VL)
<400> 66
Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5
<210> 67
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 9F6 (VK1) CDR2 (VL)
<400> 67
Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5
<210> 68
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3, 17C3, 3G4, 23B3 (VK1), TIM3.25CDR3 (VL)
<400> 68
Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Ile Thr
1 5
<210> 69
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 8B9, 8C4, 9F6 (VK3), 17C8, 14H7, TIM3.24CDR3 (VL)
<400> 69
Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr
1 5
<210> 70
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 9F6 (VK1)CDR3 (VL)
<400> 70
Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Arg Thr
1 5
<210> 71
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 9F6 (VK2)CDR3 (VL)
<400> 71
Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Leu Thr
1 5
<210> 72
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

[0033]

<223> 13A3 (N60Q)IgG1.1f HC
<400> 72
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
325 330 335
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 73
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (N60S)IgG1.1f HC
<400> 73
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ser Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
[0034] Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
325 330 335
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 74
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (N60A)IgG1.1f HC
<400> 74

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

[0035]

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
325 330 335
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 75
<211> 453
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (D101E)IgG1.1f HC
<400> 75
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu Pro
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
[0036] Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
325 330 335
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450
<210> 76
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (P102V)IgG1.1f HC
<400> 76
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

[0037]

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 77
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (P102Y)IgG1.1f HC
<400> 77

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

```
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225                 230                 235                 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
                325                 330                 335
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            420                 425                 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
        435                 440                 445
Leu Ser Pro Gly Lys
    450
```

[0038]

```
<210>  78
<211>  453
<212>  PRT
<213>  人工序列
<220>
<223>  13A3 (P102L)IgG1.1f HC
<400>  78
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                   10                  15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
            20                  25                  30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Leu
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225                 230                 235                 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255
```

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
325 330 335
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 79
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (N60Q, P102Y)IgG1.1f HC
<400> 79

[0039]

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
325 330 335
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 80
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 8B9 (S61P)IgG1.1f HC
<400> 80

[0040]

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg His
20 25 30
Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125
Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190
Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205
Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val
225 230 235 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

[0041]

<210> 81
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 9F6 (A108T)IgG1.1f HC
<400> 81

```
Gln 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 Asp Tyr
            20                  25                  30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Phe Ile Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225                 230                 235                 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
                325                 330                 335
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            420                 425                 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
        435                 440                 445
Leu Ser Pro Gly Lys
    450
```

<210> 82
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (N60Q)IgG1.1f HC (无C端K)
<400> 82

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

[0042]

35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
325 330 335
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly
450

<210> 83
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (N60S)IgG1.1f HC (无C端K)
<400> 83
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ser Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly

[0043]

```
    130                 135                 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225                 230                 235                 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
                325                 330                 335
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            420                 425                 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
        435                 440                 445
Leu Ser Pro Gly
    450
<210> 84
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (N60A)IgG1.1f HC (无C端K)
<400> 84
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                   10                  15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
            20                  25                  30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ala Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
```

225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
325 330 335
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly
450

<210> 85
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (D101E)IgG1.1f HC (无C端K)
<400> 85

[0044]

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu Pro
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser

325 330 335
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly
450

<210> 86
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (P102V)IgG1.1f HC (无C端K)
<400> 86

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

[0045]

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
325 330 335
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly
450
<210> 87
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (P102Y)IgG1.1f HC (无C端K)
<400> 87
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
[0046] Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
325 330 335
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly
450
<210> 88
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (P102L)IgG1.1f HC (无C端K)
<400> 88

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Leu
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

[0047]

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
325 330 335
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly
450

<210> 89
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (N60Q, P102Y)IgG1.1f HC (无C端K)
<400> 89

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

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
325 330 335
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

[0048]

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly
450

<210> 90
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 8B9 (S61P)IgG1.1f HC (无C端K)
<400> 90

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

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

<210> 91
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 9F6 (A108T)IgG1.1f HC (无C端K)

[0049]
<400> 91
Gln 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 Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
325 330 335
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly
450

<210> 92
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (N60Q)IgG1.3f HC
<400> 92

[0050]

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 93
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (N60S)IgG1.3f HC
<400> 93

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ser Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 94
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

[0051]

<220>
<223> 13A3 (N60A)IgG1.3f HC
<400> 94
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ala Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450
<210> 95
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (D101E)IgG1.3f HC
<400> 95
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

[0052]

[0053]

65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu Pro
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 96
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (P102V)IgG1.3f HC
<400> 96
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

[0054]
<210> 97
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (P102Y)IgG1.3f HC
<400> 97
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 98
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (P102L)IgG1.3f HC
<400> 98

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

[0055]

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Leu
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 99
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (N60Q, P102Y)IgG1.3f HC
<400> 99
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
[0056] Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 100
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 8B9 (S61P)IgG1.3f HC
<400> 100

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

[0057]

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 101
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 9F6 (A108T)IgG1.3f HC
<400> 101

Gln 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 Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Phe Ile Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

[0058]

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 102
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (N60Q)IgG1.3f HC (无C端K)
<400> 102

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

```
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225                 230                 235                 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            420                 425                 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
        435                 440                 445
```

[0059]

```
Leu Ser Pro Gly
    450
<210>  103
<211>  452
<212>  PRT
<213>  人工序列
<220>
<223>  13A3 (N60S)IgG1.3f HC (无C端K)
<400>  103
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                   10                  15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
            20                  25                  30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ser Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225                 230                 235                 240
```

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly
450

<210> 104
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (N60A)IgG1.3f HC (无C端K)
<400> 104

[0060]

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ala Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly
450

<210> 105
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (D101E)IgG1.3f HC (无C端K)
<400> 105

[0061]

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu Pro
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly
450
<210> 106
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (P102V)IgG1.3f HC (无C端K)
<400> 106
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
[0062] 210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly
450
<210> 107
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (P102Y)IgG1.3f HC (无C端K)
<400> 107
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

[0063]

1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly
450

<210> 108
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (P102L)IgG1.3f HC (无C端K)
<400> 108

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

[0064]

```
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225                 230                 235                 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            420                 425                 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
        435                 440                 445
Leu Ser Pro Gly
    450
<210> 109
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (N60Q, P102Y)IgG1.3f HC (无C端K)
<400> 109
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                   10                  15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
            20                  25                  30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Tyr
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
```

```
        195                 200                 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225                 230                 235                 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            420                 425                 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
        435                 440                 445
Leu Ser Pro Gly
    450
<210> 110
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
```

[0065]

```
<223> 8B9 (S61P)IgG1.3f HC (无C端K)
<400> 110
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                   10                  15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg His
            20                  25                  30
Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45
Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
    50                  55                  60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65                  70                  75                  80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95
Arg Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr
            100                 105                 110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
        115                 120                 125
Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190
Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205
Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
    210                 215                 220
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val
225                 230                 235                 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
```

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

<210> 111
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 9F6 (A108T)IgG1.3f HC (无C端K)
<400> 111

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

[0066] Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly
450
<210> 112
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (N60Q)VH
<400> 112
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 113
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (N60S)VH
<400> 113
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
[0067] 1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ser Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 114
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (N60A)VH
<400> 114
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ala Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 115

<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (D101E)VH
<400> 115
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu Pro
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 116
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (P102V)VH
<400> 116
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 117
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (P102Y)VH
<400> 117
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 118
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (P102L)VH
<400> 118
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

[0068]

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Leu
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 119
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (N60Q, P102Y)VH
<400> 119

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

[0069]

<210> 120
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 8B9 (S61P)VH
<400> 120

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

<210> 121
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 9F6 (A108T)VH
<400> 121

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 122
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (N60Q); 13A3 (N60Q, P102Y); 13A3 (N60Q, D101E)CDR2 (VH)
<400> 122
Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15
<210> 123
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (N60S)CDR2 (VH)
<400> 123
Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ser Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15
<210> 124
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (N60A)CDR2 (VH)
<400> 124
Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ala Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15
<210> 125
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

[0070]

<223> 8B9 (S61P)CDR2 (VH)
<400> 125
Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15
<210> 126
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (D101E); 13A3 (N60Q, D101E)CDR3 (VH)
<400> 126
Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu Pro
1 5 10
<210> 127
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (P102V)CDR3 (VH)
<400> 127
Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Val
1 5 10
<210> 128
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (P102Y); 13A3 (N60Q, P102Y)CDR3 (VH)
<400> 128
Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 129
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (P102L)CDR3 (VH)
<400> 129
Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Leu

1 5 10

<210> 130
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 所有抗体HC恒定结构域（IgG1.1f）
<400> 130

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

[0071]

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

<210> 131
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 所有抗体HC恒定结构域（IgG1.1f）（无C端K）
<400> 131

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

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 132
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 所有抗体HC恒定结构域（IgG1.3f）
<400> 132
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 133
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 所有抗体HC恒定结构域（IgG1.3f）（无C端K）

[0072]

[0073]

<400> 133
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 134
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3IgG1.1f HC
<400> 134
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120
cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300
gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362
<210> 135
<211> 1344
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 8B9IgG1.1f HC
<400> 135
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt cgtcactact ggaactggat ccggcagccc 120
ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atccattaca gtggaagcac caactacaat 180
tcctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agatactggg 300
tactacggta tggacatctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc agctagcacc 360
aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420
gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480
ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540
tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600
aacgtgaatc acaagcccag caaccaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 660
gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag ccgaaggggc cccgtcagtc 720
ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780
tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960
tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccaagc agcatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccgggagga gatgaccaag 1080
aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200
gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320
ctctccctgt ccccgggtaa atga 1344
<210> 136
<211> 1344
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 8C4IgG1.1f HC
<400> 136
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt cgttactact ggagctggat ccggcagccc 120
ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atccattaca ctgggagcac caactacaac 180
ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc agcggacacg gccgtgtatt actgtgcgac agatacgggc 300
[0074] tactacggta tggacgtctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc agctagcacc 360
aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420
gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480
ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540
tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600
aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 660
gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag ccgaaggggc cccgtcagtc 720
ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780
tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960
tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccaagc agcatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccgggagga gatgaccaag 1080
aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200
gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320
ctctccctgt ccccgggtaa atga 1344
<210> 137
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 17C3IgG1.1f HC
<400> 137
caggtgcagt tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg catctggata cactttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta ggggtgatag cataatctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatttc 300
tatggttcgg gaaactacta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 138
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 9F6IgG1.1f HC
<400> 138

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtggtg gtggtagtac catatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcgctgttt 240
ctgcaaatga acagcctgag agtcgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
tatagcagtg gctggtacta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cgcggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
[0075] cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 139
<211> 1365
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 3G4IgG1.1f HC
<400> 139

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtacta gtggtagtat catatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagaaggg 300
tatagcagca gctggtccta ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct cagctagcac caagggccca tcggtcttcc ccctggcacc ctcctccaag 420
agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg 480
gtgacggtgt cgtggaactc aggcgccctg accagcggcg tgcacacctt cccggctgtc 540
ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcagcttg 600
ggcacccaga cctacatctg caacgtgaat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 660
agagttgagc ccaaatcttg tgacaaaact cacacatgcc caccgtgccc agcacctgaa 720
gccgaagggg ccccgtcagt cttcctcttc cccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc 780
tcccggaccc ctgaggtcac atgcgtggtg gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc 840
aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag 900
gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg 960
ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc tccaacaaag ccctcccaag cagcatcgag 1020
aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca 1080
tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc agcctgacct gcctggtcaa aggcttctat 1140
cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc 1200
acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc ttcttcctct atagcaagct caccgtggac 1260
aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac 1320
aaccactaca cgcagaagag cctctccctg tccccgggta aatga 1365

<210> 140
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 17C8IgG1.1f HC
<400> 140

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtagta gtggtagtat catatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggg 300
tatagcagtg gctgggagta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362
<210> 141
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3IgG1.1f HC (无C端K)
<400> 141
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120
cagccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300
gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gaccctggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
[0076] cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359
<210> 142
<211> 1341
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 8B9IgG1.1f HC (无C端K)
<400> 142
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt cgtcactact ggaactggat ccggcagccc 120
ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atccattaca gtggaagcac caactacaat 180
tcctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agatactggg 300
tactacggta tggacatctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc agctagcacc 360
aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420
gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480
ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540
tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600
aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 660
gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag ccgaaggggc cccgtcagtc 720
ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780
tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960
tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccaagc agcatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200
gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320
ctctccctgt ccccgggttg a 1341

<210> 143
<211> 1341
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 8C4IgG1.1f HC (无C端K)
<400> 143

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt cgttactact ggagctggat ccggcagccc 120
ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atccattaca ctgggagcac caactacaac 180
ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc agcggacacg gccgtgtatt actgtgcgac agatacgggc 300
tactacggta tggacgtctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc agctagcacc 360
aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420
gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480
ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540
tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600
aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 660
gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag ccgaaggggc cccgtcagtc 720
ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780
tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960
tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccaagc agcatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccgggagga gatgaccaag 1080
aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200
gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320
ctctccctgt ccccgggttg a 1341

<210> 144
<211> 1359
<212> DNA
[0077] <213> 人工序列
<220>
<223> 17C3IgG1.1f HC (无C端K)
<400> 144

caggtgcagt tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg catctggata cactttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta ggggtgatag cataatctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatttc 300
tatggttcgg gaaactacta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggaccccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 145
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 9F6IgG1.1f HC (无C端K)
<400> 145

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtggtg gtggtagtac catatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcgctgttt 240
ctgcaaatga acagcctgag agtcgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300

tatagcagtg gctggtacta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cgcggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggaccccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 146
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 3G4IgG1.1f HC (无C端K)
<400> 146

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtacta gtggtagtat catatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagaaggg 300
tatagcagca gctggtccta ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct cagctagcac caagggccca tcggtcttcc ccctggcacc ctcctccaag 420
agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg 480
gtgacggtgt cgtggaactc aggcgccctg accagcggcg tgcacacctt cccggctgtc 540
ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcagcttg 600
ggcacccaga cctacatctg caacgtgaat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 660
agagttgagc ccaaatcttg tgacaaaact cacacatgcc caccgtgccc agcacctgaa 720
gccgaagggg ccccgtcagt cttcctcttc cccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc 780
[0078] tcccggaccc ctgaggtcac atgcgtggtg gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc 840
aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag 900
gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg 960
ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc tccaacaaag ccctcccaag cagcatcgag 1020
aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca 1080
tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc agcctgacct gcctggtcaa aggcttctat 1140
cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc 1200
acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc ttcttcctct atagcaagct caccgtggac 1260
aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac 1320
aaccactaca cgcagaagag cctctccctg tccccgggtt ga 1362

<210> 147
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 17C8IgG1.1f HC (无C端K)
<400> 147

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtagta gtggtagtat catatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggg 300
tatagcagtg gctgggagta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggaccccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 148
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3IgG1.3f HC
<400> 148

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120
cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300
gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 149
<211> 1343
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 8B9IgG1.3f HC
<400> 149

[0079]
aggtgcagct gcaggagtcg ggcccaggac tggtgaagcc ttcggagacc ctgtccctca 60
cctgcactgt ctctggtggc tccatcagtc gtcactactg gaactggatc cggcagcccc 120
cagggaaggg actggagtgg attgggtata tccattacag tggaagcacc aactacaatt 180
cctccctcaa gagtcgagtc accatatcag tagacacgtc caagaaccag ttctccctga 240
agctgagctc tgtgaccgct gcggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga gatactgggt 300
actacggtat ggacatctgg ggccaaggga ccacggtcac cgtctcctca gctagcacca 360
agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg ggcacagcgg 420
ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg tggaactcag 480
gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca ggactctact 540
ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc tacatctgca 600
acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc aaatcttgtg 660
acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaagc cgaaggggcc ccgtcagtct 720
tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct gaggtcacat 780
gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg tacgtggacg 840
gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac agcacgtacc 900
gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag gagtacaagt 960
gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc aaagccaaag 1020
ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag atgaccaaga 1080
accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc gccgtggagt 1140
gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg ctggactccg 1200
acggctcctt cttcctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg cagcagggga 1260
acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg cagaagagcc 1320
tctccctgtc cccgggtaaa tga 1343

<210> 150
<211> 1344
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 8C4IgG1.3f HC
<400> 150

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt cgttactact ggagctggat ccggcagccc 120
ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atccattaca ctgggagcac caactacaac 180
ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc agcggacacg gccgtgtatt actgtgcgac agatacgggc 300
tactacggta tggacgtctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc agctagcacc 360
aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420
gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480
ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600
aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 660
gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag ccgaaggggc cccgtcagtc 720
ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780
tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960
tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccgggagga gatgaccaag 1080
aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200
gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320
ctctccctgt ccccgggtaa atga 1344
<210> 151
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 17C3IgG1.3f HC
<400> 151
caggtgcagt tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg catctggata cactttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta ggggtgatag cataatctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatttc 300
tatggttcgg gaaactacta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggaccccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020
[0080] accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362
<210> 152
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 9F6IgG1.3f HC
<400> 152
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtggtg gtggtagtac catatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcgctgttt 240
ctgcaaatga acagcctgag agtcgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
tatagcagtg gctggtacta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cgcggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggaccccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362
<210> 153
<211> 1365
<212> DNA

<213> 人工序列
<220>
<223> 3G4IgG1.3f HC
<400> 153
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtacta gtggtagtat catatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagaaggg 300
tatagcagca gctggtccta ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct cagctagcac caagggccca tcggtcttcc ccctggcacc ctcctccaag 420
agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg 480
gtgacggtgt cgtggaactc aggcgccctg accagcggcg tgcacacctt cccggctgtc 540
ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcagcttg 600
ggcacccaga cctacatctg caacgtgaat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 660
agagttgagc ccaaatcttg tgacaaaact cacacatgcc caccgtgccc agcacctgaa 720
gccgaagggg ccccgtcagt cttcctcttc cccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc 780
tcccggaccc ctgaggtcac atgcgtggtg gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc 840
aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag 900
gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg 960
ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag 1020
aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca 1080
tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc agcctgacct gcctggtcaa aggcttctat 1140
cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc 1200
acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc ttcttcctct atagcaagct caccgtggac 1260
aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac 1320
aaccactaca cgcagaagag cctctccctg tccccgggta aatga 1365
<210> 154
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 17C8IgG1.3f HC
<400> 154
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtagta gtggtagtat catatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240
[0081] ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggg 300
tatagcagtg gctgggagta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggaccccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362
<210> 155
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3IgG1.3f HC (无 C 端 K)
<400> 155
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120
cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300
gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359
<210> 156
<211> 1340
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 8B9IgG1.3f HC (无C端K)
<400> 156
aggtgcagct gcaggagtcg ggcccaggac tggtgaagcc ttcggagacc ctgtccctca 60
cctgcactgt ctctggtggc tccatcagtc gtcactactg gaactggatc cggcagcccc 120
cagggaaggg actggagtgg attgggtata tccattacag tggaagcacc aactacaatt 180
cctccctcaa gagtcgagtc accatatcag tagacacgtc caagaaccag ttctccctga 240
agctgagctc tgtgaccgct gcggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga gatactgggt 300
actacggtat ggacatctgg ggccaaggga ccacggtcac cgtctcctca gctagcacca 360
agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg ggcacagcgg 420
ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg tggaactcag 480
gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca ggactctact 540
ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc tacatctgca 600
acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc aaatcttgtg 660
acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaagc cgaaggggcc ccgtcagtct 720
tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct gaggtcacat 780
gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg tacgtggacg 840
gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac agcacgtacc 900
gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag gagtacaagt 960
gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc aaagccaaag 1020
ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag atgaccaaga 1080
accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc gccgtggagt 1140
gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg ctggactccg 1200
acggctcctt cttcctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg cagcagggga 1260
[0082] acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg cagaagagcc 1320
tctccctgtc cccgggttga 1340
<210> 157
<211> 1341
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 8C4IgG1.3f HC (无C端K)
<400> 157
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt cgttactact ggagctggat ccggcagccc 120
ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atccattaca ctgggagcac caactacaac 180
ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc agcggacacg gccgtgtatt actgtgcgac agatacgggc 300
tactacggta tggacgtctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc agctagcacc 360
aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420
gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480
ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540
tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600
aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 660
gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag ccgaaggggc cccgtcagtc 720
ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780
tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960
tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccgggagga gatgaccaag 1080
aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200
gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320
ctctccctgt ccccgggttg a 1341
<210> 158
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 17C3IgG1.3f HC (无C端K)
<400> 158

caggtgcagt tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg catctggata cactttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta ggggtgatag cataatctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatttc 300
tatggttcgg gaaactacta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggaccccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359
<210> 159
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 9F6IgG1.3f HC (无C端K)
<400> 159
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtggtg gtggtagtac catatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcgctgttt 240
ctgcaaatga acagcctgag agtcgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
tatagcagtg gctggtacta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cgcggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
[0083] acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggaccccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359
<210> 160
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 3G4IgG1.3f HC (无C端K)
<400> 160
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtacta gtggtagtat catatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagaaggg 300
tatagcagca gctggtccta ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct cagctagcac caagggccca tcggtcttcc ccctggcacc ctcctccaag 420
agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg 480
gtgacggtgt cgtggaactc aggcgccctg accagcggcg tgcacacctt cccggctgtc 540
ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcagcttg 600
ggcacccaga cctacatctg caacgtgaat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 660
agagttgagc ccaaatcttg tgacaaaact cacacatgcc caccgtgccc agcacctgaa 720
gccgaagggg ccccgtcagt cttcctcttc cccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc 780
tcccggaccc ctgaggtcac atgcgtggtg gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc 840
aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag 900
gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg 960
ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag 1020

aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca 1080
tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc agcctgacct gcctggtcaa aggcttctat 1140
cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc 1200
acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc ttcttcctct atagcaagct caccgtggac 1260
aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac 1320
aaccactaca cgcagaagag cctctccctg tccccgggtt ga 1362
<210> 161
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 17C8IgG1.3f HC (无C端K)
<400> 161
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtagta gtggtagtat catatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggg 300
tatagcagtg gctgggagta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359
<210> 162
<211> 648
[0084] <212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3, 17C3, 3G4, TIM3.25 LC
<400> 162
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcaccgat caccttcggc 300
caagggacac gactggagat taaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgttag 648
<210> 163
<211> 648
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 8B9, 8C4, 17C8 LC
<400> 163
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcacctct cactttcggc 300
ggagggacca aggtggagat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgttag 648
<210> 164
<211> 648
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>

<223> 9F6 (VK3)LC
<400> 164
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcaccgct cactttcggc 300
ggagggacca aggtggagat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgttag 648
<210> 165
<211> 645
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 9F6 (VK1) LC
<400> 165
gccatccagt tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattagc agtgctttag cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagctc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tttaatagtt accctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttag 645
<210> 166
<211> 645
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 9F6 (VK2)LC
<400> 166
[0085] gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcactcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttag 645
<210> 167
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3VH
<400> 167
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120
cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300
gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctca 369
<210> 168
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 8B9VH
<400> 168
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt cgtcactact ggaactggat ccggcagccc 120
ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atccattaca gtggaagcac caactacaat 180
tcctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agatactggg 300
tactacggta tggacatctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc a 351
<210> 169

<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 8C4VH
<400> 169
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt cgttactact ggagctggat ccggcagccc 120
ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atccattaca ctgggagcac caactacaac 180
ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc agcggacacg gccgtgtatt actgtgcgac agatacgggc 300
tactacggta tggacgtctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc a 351
<210> 170
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 17C3VH
<400> 170
caggtgcagt tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg catctggata cactttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta ggggtgatag cataatctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatttc 300
tatggttcgg gaaactacta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360
gtctcctca 369
<210> 171
<211> 375
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 9F6VH
<400> 171
cagtgtcagg tgcagctggt ggagtctggg ggaggcttgg tcaagcctgg agggtccctg 60
agactctcct gtgcagcctc tggattcacc ttcagtgact actacatgag ctggatccgc 120
caggctccag ggaaggggct ggagtgggtt tcattcatta gtggtggtgg tagtaccata 180
tactacgcag actctgtgaa gggccgattc accatctcca gggacaacgc caagaactcg 240
ctgtttctgc aaatgaacag cctgagagtc gaggacacgg ctgtgtatta ctgtgcgaga 300
[0086] gatggctata gcagtggctg gtactactac ggtatggacg tctggggcca agggaccgcg 360
gtcaccgtct cctca 375
<210> 172
<211> 378
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 3G4VH
<400> 172
cagtgtcagg tgcagctggt ggagtctggg ggaggcttgg tcaagcctgg agggtccctg 60
agactctcct gtgcagcctc tggattcacc ttcagtgact actacatgag ctggatccgc 120
caggctccag ggaaggggct ggagtgggtt tcattcatta gtactagtgg tagtatcata 180
tactacgcag actctgtgaa gggccgattc accatctcca gggacaacgc caagaactca 240
ctgtatctgc aaatgaacag cctgagagcc gaggacacgg ctgtgtatta ctgtgcgaga 300
gaagggtata gcagcagctg gtcctactac tacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcaccg tctcctca 378
<210> 173
<211> 375
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 17C8VH
<400> 173
cagtgtcagg tgcagctggt ggagtctggg ggaggcttgg tcaagcctgg agggtccctg 60
agactctcct gtgcagcctc tggattcacc ttcagtgact actacatgag ctggatccgc 120
caggctccag ggaaggggct ggagtgggtt tcattcatta gtagtagtgg tagtatcata 180
tactacgcag actctgtgaa gggccgattc accatctcca gggacaacgc caagaactca 240
ctgtatctgc aaatgaacag cctgagagcc gaggacacgg ctgtgtatta ctgtgcgaga 300
gatgggtata gcagtggctg ggagtactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca 375
<210> 174
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3, 包括以下13A3变体: N60Q; N60S; N60A;
D101E
<220>
<223> P102V; P102Y; P102L; N60Q和P102Y; 13A3 (N60Q, D101E)CDR1

(VH)
<400> 174
agtagaagtt actactgggg c 21
<210> 175
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 8B9, 包括 8B9 (S61P)变体 CDR1 (VH)
<400> 175
cgtcactact ggaac 15
<210> 176
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 8C4CDR1 (VH)
<400> 176
cgttactact ggagc 15
<210> 177
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 17C3CDR1 (VH)
<400> 177
agctactata tgcac 15
<210> 178
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 9F6, 包括 9F6 (A108T)变体
<220>
<223> 3G4, 17C8, 14H7, TIM3.24, 23B3, TIM3.25 CDR1 (VH)
<400> 178
gactactaca tgagc 15
<210> 179
[0087] <211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3, 包括以下 13A3 变体: D101E
<220>
<223> P102V, P102Y,和 P102LCDR2 (VH)
<400> 179
agtatctatt atagtgggtt cacctactac aacccgtccc tcaagagt 48
<210> 180
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 8B9CDR2 (VH)
<400> 180
tatatccatt acagtggaag caccaactac aattcctccc tcaagagt 48
<210> 181
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 8C4CDR2 (VH)
<400> 181
tatatccatt acactgggag caccaactac aacccctccc tcaagagt 48
<210> 182
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 17C3CDR2 (VH)
<400> 182
ataatcaacc ctaggggtga tagcataatc tacgcacaga agttccaggg c 51
<210> 183
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 9F6, 包括 9F6 (A108T)变体 CDR2 (VH)

<400> 183
ttcattagtg gtggtggtag taccatatac tacgcagact ctgtgaaggg c 51
<210> 184
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 3G4CDR2 (VH)
<400> 184
ttcattagta ctagtggtag tatcatatac tacgcagact ctgtgaaggg c 51
<210> 185
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 17C8CDR2 (VH)
<400> 185
ttcattagta gtagtggtag tatcatatac tacgcagact ctgtgaaggg c 51
<210> 186
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3, 包括以下13A3变体: N60Q, N60S, N60ACDR3 (VH)
<400> 186
gggggccct acggtgacta cgcccactgg ttcgacccc 39
<210> 187
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 8B9, 包括8B9 (S61P)变体CDR3 (VH)
<400> 187
gatactgggt actacggtat ggacatc 27
<210> 188
<211> 27
<212> DNA
[0088] <213> 人工序列
<220>
<223> 8C4CDR3 (VH)
<400> 188
gatacgggct actacggtat ggacgtc 27
<210> 189
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 17C3CDR3 (VH)
<400> 189
gatttctatg gttcgggaaa ctactactac ggtatggacg tc 42
<210> 190
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 9F6, 包括9F6 (A108T)变体CDR3 (VH)
<400> 190
gatggctata gcagtggctg gtactactac ggtatggacg tc 42
<210> 191
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 3G4CDR3 (VH)
<400> 191
gaagggtata gcagcagctg gtcctactac tacggtatgg acgtc 45
<210> 192
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 17C8CDR3 (VH)
<400> 192
gatgggtata gcagtggctg ggagtactac ggtatggacg tc 42
<210> 193
<211> 324

<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3, 17C3, 3G4, 23B3 (VK1), TIM3.25 VL
<400> 193
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcaccgat caccttcggc 300
caagggacac gactggagat taaa 324
<210> 194
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 8B9, 8C4, 17C8 , 9F6 (VK3) VL
<400> 194
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcaccgct cactttcggc 300
ggagggacca aggtggagat caaa 324
<210> 195
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 9F6 (VK1) VL
<400> 195
gccatccagt tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattagc agtgctttag cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagctc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tttaatagtt accctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321
<210> 196
[0089] <211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 9F6 (VK2)VL
<400> 196
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcactcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321
<210> 197
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6 (VK2, VK3), 3G4, 17C8
<220>
<223> 14H7, TIM3.24, 23B3 (VK1和VK2), TIM3.25CDR1 (VL)
<400> 197
agggccagtc agagtgttag cagcagctac ttagcc 36
<210> 198
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 9F6 (VK1) CDR1 (VL)
<400> 198
cgggcaagtc agggcattag cagtgcttta gcc 33
<210> 199
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6 (VK2, VK3), 3G4, 17C8
<220>
<223> 14H7, TIM3.24, 23B3 (VK1和VK2), TIM3.25CDR2 (VL)
<400> 199

ggtgcatcca gcagggccac t 21

<210> 200
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 9F6 (VK1) CDR2 (VL)
<400> 200
gatgcctcca gtttggaaag t 21

<210> 201
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3, 17C3, 3G4, 23B3 (VK1), TIM3.25 CDR3 (VL)
<400> 201
cagcagtatg gtagctcacc gatcacc 27

<210> 202
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 8B9, 8C4, 9F6 (VK3), 17C8, 14H7, TIM3.24CDR3 (VL)
<400> 202
cagcagtatg gtagctcacc gctcact 27

<210> 203
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 9F6 (VK1) CDR3 (VL)
<400> 203
caacagttta atagttaccc tcggacg 27

<210> 204
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>

[0090]

<223> CDR3 (VL)
<400> 204
cagcagtatg gtagctcact cact 24

<210> 205
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> IgG1.1f HC
<400> 205
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120
cagccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180
taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300
gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 206
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> IgG1.1f HC

<400> 206
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120
cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180
tactcaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300
gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggaccccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362
<210> 207
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> IgG1.1f HC
<400> 207
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120
cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180
tacgcaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300
gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gaccctggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
[0091] acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggaccccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362
<210> 208
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> IgG1.1f HC
<400> 208
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120
cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300
gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gaaccctggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggaccccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 209
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (P102V) IgG1.1f HC
<400> 209

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120
cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300
gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacgtatggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

[0092]

<210> 210
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (P102Y)IgG1.1f HC
<400> 210

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120
cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300
gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 211
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (P102L)IgG1.1f HC
<400> 211

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120
cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300
gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacctatggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 212
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (N60Q, P102Y)IgG1.1f HC
<400> 212

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120
cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180
taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300
gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
[0093] gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 213
<211> 1344
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 8B9 (S61P)IgG1.1f HC
<400> 213

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt cgtcactact ggaactggat ccggcagccc 120
ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atccattaca gtggaagcac caactacaat 180
ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agatactggg 300
tactacggta tggacatctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc agctagcacc 360
aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420
gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480
ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540
tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600
aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 660
gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag ccgaaggggc cccgtcagtc 720
ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780
tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960
tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc agcatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccca cccgggagga gatgaccaag 1080
aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320
ctctccctgt ccccgggtaa atga 1344
<210> 214
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 9F6 (A108T)IgG1.1f HC
<400> 214
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtggtg gtggtagtac catatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcgctgttt 240
ctgcaaatga acagcctgag agtcgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
tatagcagtg gctggtacta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362
<210> 215
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
[0094] <223> 13A3 (N60Q)IgG1.1f HC (无C端K)
<400> 215
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120
cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180
taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300
gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359
<210> 216
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (N60S)IgG1.1f HC (无C端K)
<400> 216
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120
cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180
tactcaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300
gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359
<210> 217
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (N60A)IgG1.1f HC (无C端K)
<400> 217
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120
cagccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180
tacgcaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300
gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gaccctggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
[0095] cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359
<210> 218
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (D101E)IgG1.1f HC (无C端K)
<400> 218
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120
cagccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300
gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gaaccctggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359
<210> 219

<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (P102V)IgG1.1f HC (无C端K)
<400> 219
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120
cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300
gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacgtatggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359
<210> 220
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (P102Y)IgG1.1f HC (无C端K)
<400> 220
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120
[0096] cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300
gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359
<210> 221
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (P102L)IgG1.1f HC (无C端K)
<400> 221
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120
cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300
gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacctatggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359
<210> 222
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (N60Q, P102Y)IgG1.1f HC (无C端K)
<400> 222
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120
cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180
taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300
gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
[0097] agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359
<210> 223
<211> 1341
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 8B9 (S61P)IgG1.1f HC (无C端K)
<400> 223
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt cgtcactact ggaactggat ccggcagccc 120
ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atccattaca gtggaagcac caactacaat 180
ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agatactggg 300
tactacggta tggacatctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc agctagcacc 360
aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420
gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480
ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540
tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600
aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 660
gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag ccgaaggggc cccgtcagtc 720
ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780
tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960
tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccaagc agcatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccca cccgggagga gatgaccaag 1080
aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200
gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320
ctctccctgt ccccgggttg a 1341
<210> 224
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>

<223> 9F6 (A108T)IgG1.1f HC (无C端K)
<400> 224
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtggtg gtggtagtac catatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcgctgttt 240
ctgcaaatga acagcctgag agtcgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
tatagcagtg gctggtacta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359
<210> 225
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (N60Q)IgG1.3f HC
<400> 225
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120
cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180
taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300
gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360
[0098] gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362
<210> 226
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (N60S)IgG1.3f HC
<400> 226
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120
cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180
tactcaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300
gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 227
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (N60A)IgG1.3f HC
<400> 227

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120
cagccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180
tacgcaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300
gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gaccctggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

[0099]

<210> 228
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (D101E)IgG1.3f HC
<400> 228

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120
cagccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300
gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gaaccctggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 229
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (P102V)IgG1.3f HC
<400> 229

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300
gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacgtatggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362
<210> 230
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (P102Y)IgG1.3f HC
<400> 230
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120
cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300
gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
[0100] acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362
<210> 231
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (P102L)IgG1.3f HC
<400> 231
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120
cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300
gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacctatggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 232
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (N60Q, P102Y)IgG1.3f HC
<400> 232

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120
cagccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180
taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300
gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 233
<211> 1344
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 8B9 (S61P)IgG1.3f HC
<400> 233

[0101]

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt cgtcactact ggaactggat ccggcagccc 120
ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atccattaca gtggaagcac caactacaat 180
ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agatactggg 300
tactacggta tggacatctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc agctagcacc 360
aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420
gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480
ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540
tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600
aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 660
gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag ccgaaggggc cccgtcagtc 720
ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780
tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960
tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080
aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200
gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320
ctctccctgt ccccgggtaa atga 1344

<210> 234
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 9F6 (A108T)IgG1.3f HC
<400> 234

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtggtg gtggtagtac catatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcgctgttt 240
ctgcaaatga acagcctgag agtcgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
tatagcagtg gctggtacta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 235
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (N60Q)IgG1.3f HC (无C端K)
<400> 235

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120
cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180
taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300
gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
[0102] ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 236
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (N60S)IgG1.3f HC (无C端K)
<400> 236

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120
cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180
tactcaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300
gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 237
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (N60A)IgG1.3f HC (无C端K)
<400> 237
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120
cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180
tacgcaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300
gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gaccctggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359
<210> 238
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (D101E)IgG1.3f HC (无C端K)
<400> 238
[0103]
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120
cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300
gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gaaccctggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359
<210> 239
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (P102V)IgG1.3f HC (无C端K)
<400> 239
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120
cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300
gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacgtatggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 240
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (P102Y)IgG1.3f HC (无C端K)
<400> 240

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120
cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300
gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 1080
[0104] cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 241
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (P102L)IgG1.3f HC (无C端K)
<400> 241

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120
cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300
gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacctatggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 242
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 13A3 (N60Q, P102Y)IgG1.3f HC (无C端K)
<400> 242
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120
cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180
taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300
gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359
<210> 243
<211> 1341
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 8B9 (S61P)IgG1.3f HC (无C端K)
<400> 243
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt cgtcactact ggaactggat ccggcagccc 120
ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atccattaca gtggaagcac caactacaat 180
ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agatactggg 300
[0105] tactacggta tggacatctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc agctagcacc 360
aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420
gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480
ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540
tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600
aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 660
gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag ccgaaggggc cccgtcagtc 720
ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780
tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960
tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccccat cccgggagga gatgaccaag 1080
aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200
gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320
ctctccctgt ccccgggttg a 1341
<210> 244
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 9F6 (A108T)IgG1.3f HC (无C端K)
<400> 244
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtggtg gtggtagtac catatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcgctgttt 240
ctgcaaatga acagcctgag agtcgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
tatagcagtg gctggtacta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 245
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (N60Q)VH
<400> 245

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120
cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180
taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300
gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctca 369

<210> 246
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (N60S)VH
<400> 246

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120
cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180
tactcaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300
gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctca 369

[0106]

<210> 247
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (N60A)VH
<400> 247

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120
cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180
tacgcaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300
gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctca 369

<210> 248
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (D101E)VH
<400> 248

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120
cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300
gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gaaccctggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctca 369

<210> 249
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (P102V)VH
<400> 249

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120
cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacgtatggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctca 369
<210> 250
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (P102Y)VH
<400> 250
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120
cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300
gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctca 369
<210> 251
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 25113A3 (P102L)VH
<400> 251
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120
cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300
gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacctatggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctca 369
<210> 252
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (N60Q, P102Y)VH
<400> 252
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
[0107] acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120
cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180
taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300
gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctca 369
<210> 253
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 8B9 (S61P)VH
<400> 253
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt cgtcactact ggaactggat ccggcagccc 120
ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atccattaca gtggaagcac caactacaat 180
ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agatactggg 300
tactacggta tggacatctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc a 351
<210> 254
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 9F6 (A108T)VH
<400> 254
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120
cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180
tactcaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300
gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctca 369
<210> 255
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (N60Q); 13A3 (N60Q, P102Y); 13A3 (N60Q, D101E)CDR2 (VH)

<400> 255
agtatctatt atagtgggtt cacctactac caaccgtccc tcaagagt 48
<210> 256
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (N60S)CDR2 (VH)
<400> 256
agtatctatt atagtgggtt cacctactac tcaccgtccc tcaagagt 48
<210> 257
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (N60A)CDR2 (VH)
<400> 257
agtatctatt atagtgggtt cacctactac gcaccgtccc tcaagagt 48
<210> 258
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 8B9 (S61P)CDR2 (VH)
<400> 258
tatatccatt acagtggaag caccaactac aatccctccc tcaagagt 48
<210> 259
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (D101E)CDR3 (VH)
<400> 259
gggggccct acggtgacta cgcccactgg ttcgaaccc 39
<210> 260
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列
[0108] <220>
<223> 13A3 (P102V)CDR3 (VH)
<400> 260
gggggccct acggtgacta cgcccactgg ttcgacgta 39
<210> 261
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (P102Y); 13A3 (N60Q, P102Y); 13A3 (N60Q, D101E)CDR3 (VH)
<400> 261
gggggccct acggtgacta cgcccactgg ttcgactac 39
<210> 262
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (P102L)CDR3 (VH)
<400> 262
gggggccct acggtgacta cgcccactgg ttcgaccta 39
<210> 263
<211> 994
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 所有抗体HC恒定结构域 (IgG1.1f)
<400> 263
agctagcacc aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg 60
gggcacagcg gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc 120
gtggaactca ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc 180
aggactctac tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac 240
ctacatctgc aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc 300
caaatcttgt gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag ccgaaggggc 360
cccgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc 420
tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg 480
gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa 540
cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa 600
ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccaagc agcatcgaga aaaccatctc 660
caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccgggagga 720

gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat 780
cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt 840
gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg 900
gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac 960
gcagaagagc ctctccctgt ccccgggtaa atga 994

<210> 264
<211> 991
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 所有抗体HC恒定结构域（IgG1.1f）（无C端K）
<400> 264

agctagcacc aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg 60
gggcacagcg gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc 120
gtggaactca ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc 180
aggactctac tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac 240
ctacatctgc aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc 300
caaatcttgt gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag ccgaaggggc 360
cccgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc 420
tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg 480
gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa 540
cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa 600
ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccaagc agcatcgaga aaaccatctc 660
caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccgat cccgggagga 720
gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat 780
cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt 840
gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg 900
gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac 960
gcagaagagc ctctccctgt ccccgggttg a 991

<210> 265
<211> 994
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 所有抗体HC恒定结构域（IgG1.3f）
<400> 265

agctagcacc aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg 60
gggcacagcg gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc 120
[0109] gtggaactca ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc 180
aggactctac tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac 240
ctacatctgc aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc 300
caaatcttgt gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag ccgaaggggc 360
cccgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc 420
tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg 480
gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa 540
cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa 600
ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc 660
caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccgat cccgggagga 720
gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat 780
cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt 840
gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg 900
gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac 960
gcagaagagc ctctccctgt ccccgggtaa atga 994

<210> 266
<211> 991
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 所有抗体HC恒定结构域（IgG1.3f）（无C端K）
<400> 266

agctagcacc aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg 60
gggcacagcg gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc 120
gtggaactca ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc 180
aggactctac tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac 240
ctacatctgc aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc 300
caaatcttgt gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag ccgaaggggc 360
cccgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc 420
tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg 480
gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa 540
cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa 600
ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc 660
caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccgat cccgggagga 720
gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat 780
cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt 840
gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg 900
gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac 960
gcagaagagc ctctccctgt ccccgggttg a 991

<210> 267
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 信号肽
<400> 267
Met Asp Trp Thr Trp Arg Val Phe Cys Leu Leu Ala Val Ala Pro Gly
1 5 10 15
Ala His Ser

<210> 268
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 信号肽
<400> 268
Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15
Asp Thr Thr Gly
20
<210> 269
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 信号肽
<400> 269
Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15
Val Leu Ser

<210> 270
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
[0110] <223> 信号肽
<400> 270
Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Ile Lys Gly
1 5 10 15
Val Gln Cys

<210> 271
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 信号肽
<400> 271
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp Leu
1 5 10 15
Pro Gly Ala Arg Cys
20
<210> 272
<211> 43
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 信号肽
<400> 272
atggactgga cctggagggt cttctgcttg ctggctgtag ctc 43
<210> 273
<211> 60
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 信号肽
<400> 273
atggaaaccc cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccgga 60
<210> 274
<211> 57
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 信号肽

<400> 274
atgaagcacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcggctc ccagatgggt cctgtcc 57
<210> 275
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 信号肽
<400> 275
atggagtttg ggctgagctg ggttttcctt gttgctatta taaaaggtgt c 51
<210> 276
<211> 66
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 信号肽
<400> 276
atggacatga gggtccccgc tcagctcctg gggcttctgc tgctctggct cccaggtgcc 60
agatgt 66
<210> 277
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人 IgG1（同种异型变体）
<400> 277
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
[0111] Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 278
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人 IgG1 κ 轻链
<400> 278
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

<210> 279
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LSPGK (重链的C末端)
<400> 279
Leu Ser Pro Gly Lys
1 5

<210> 280
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LSPG (重链的C末端)
<400> 280
Leu Ser Pro Gly
1

<210> 281
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LSP (重链的C末端)
<400> 281
Leu Ser Pro
1

[0112]

<210> 282
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> X1X2X3X4YX5X6 (VH CDR1 简并的)
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(4)
<223> Xaa 可以是任一天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(7)
<223> Xaa 可以是任一天然存在的氨基酸
<400> 282
Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa
1 5

<210> 283
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> X1IX2X3X4GX5X6X7X8YX9X10X11X12X13X14 (VH CDR2 简并的)
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是任一天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(5)
<223> Xaa 可以是任一天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(10)
<223> Xaa 可以是任一天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(17)

<223> Xaa 可以是任一天然存在的氨基酸
<400> 283
Xaa Ile Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15
Xaa

<210> 284
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> X1X2X3X4X5X6X7X8X9X10X11X12X13X14X15X16X17X18X19X20 (VH CDR3 简并的)
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(20)
<223> Xaa 可以是任一天然存在的氨基酸
<400> 284
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15
Xaa Xaa Xaa Xaa
20
<210> 285
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> QQX1X2SX3X4X5T (VL CDR1 简并的)
<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(4)
<223> Xaa 可以是任一天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(9)
<223> Xaa 可以是任一天然存在的氨基酸
<400> 285
Gln Gln Xaa Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

[0113]

<210> 286
<211> 300
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TIM3 同工型 1 (aa)
<400> 286
Met Phe Ser His Leu Pro Phe Asp Cys Val Leu Leu Leu Leu Leu Leu
1 5 10 15
Leu Leu Thr Arg Ser Ser Glu Val Glu Tyr Arg Ala Glu Val Gly Gln
20 25 30
Asn Ala Tyr Leu Pro Cys Phe Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu
35 40 45
Val Pro Val Cys Trp Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu Cys Gly
50 55 60
Asn Val Val Leu Arg Thr Asp Glu Arg Asp Val Asn Tyr Trp Thr Ser
65 70 75 80
Arg Tyr Trp Leu Asn Gly Asp Phe Arg Lys Gly Asp Val Ser Leu Thr
85 90 95
Ile Glu Asn Val Thr Leu Ala Asp Ser Gly Ile Tyr Cys Cys Arg Ile
100 105 110
Gln Ile Pro Gly Ile Met Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu Lys Leu Val
115 120 125
Ile Lys Pro Ala Lys Val Thr Pro Ala Pro Thr Arg Gln Arg Asp Phe
130 135 140
Thr Ala Ala Phe Pro Arg Met Leu Thr Thr Arg Gly His Gly Pro Ala
145 150 155 160
Glu Thr Gln Thr Leu Gly Ser Leu Pro Asp Ile Asn Leu Thr Gln Ile
165 170 175
Ser Thr Leu Ala Asn Glu Leu Arg Asp Ser Arg Leu Ala Asn Asp Leu
180 185 190
Arg Asp Ser Gly Ala Thr Ile Arg Ile Gly Ile Tyr Ile Gly Ala Gly
195 200 205
Ile Cys Ala Gly Leu Ala Leu Ala Leu Ile Phe Gly Ala Leu Ile Phe
210 215 220
Lys Trp Tyr Ser His Ser Lys Glu Lys Ile Gln Asn Leu Ser Leu Ile
225 230 235 240
Ser Leu Ala Asn Leu Pro Pro Ser Gly Leu Ala Asn Ala Val Ala Glu

245 250 255
Gly Ile Arg Ser Glu Glu Asn Ile Tyr Thr Ile Glu Glu Asn Val Tyr
260 265 270
Glu Val Glu Glu Pro Asn Glu Tyr Tyr Cys Tyr Val Ser Ser Arg Gln
275 280 285
Gln Pro Ser Gln Pro Leu Gly Cys Arg Phe Ala Met
290 295 300

<210> 287
<211> 142
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 287

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

<210> 288
<211> 2448
<212> DNA
<213> 智人
<400> 288

[0114]

agaacactta caggatgtgt gtagtgtggc atgacagaga actttggttt cctttaatgt 60
gactgtagac ctggcagtgt tactataaga atcactggca atcagacacc cgggtgtgct 120
gagctagcac tcagtggggg cggctactgc tcatgtgatt gtggagtaga cagttggaag 180
aagtacccag tccatttgga gagttaaaac tgtgcctaac agaggtgtcc tctgactttt 240
cttctgcaag ctccatgttt tcacatcttc cctttgactg tgtcctgctg ctgctgctgc 300
tactacttac aaggtcctca gaagtggaat acagagcgga ggtcggtcag aatgcctatc 360
tgccctgctt ctacacccca gccgccccag ggaacctcgt gcccgtctgc tggggcaaag 420
gagcctgtcc tgtgtttgaa tgtggcaacg tggtgctcag gactgatgaa agggatgtga 480
attattggac atccagatac tggctaaatg gggatttccg caaaggagat gtgtccctga 540
ccatagagaa tgtgactcta gcagacagtg ggatctactg ctgccggatc caaatcccag 600
gcataatgaa tgatgaaaaa tttaacctga agttggtcat caaaccagcc aaggtcaccc 660
ctgcaccgac tcggcagaga gacttcactg cagcctttcc aaggatgctt accaccaggg 720
gacatggccc agcagagaca cagacactgg ggagcctccc tgatataaat ctaacacaaa 780
tatccacatt ggccaatgag ttacgggact ctagattggc caatgactta cgggactctg 840
gagcaaccat cagaataggc atctacatcg gagcagggat ctgtgctggg ctggctctgg 900
ctcttatctt cggcgcttta attttcaaat ggtattctca tagcaaagag aagatacaga 960
atttaagcct catctctttg gccaacctcc ctccctcagg attggcaaat gcagtagcag 1020
agggaattcg ctcagaagaa aacatctata ccattgaaga gaacgtatat gaagtggagg 1080
agcccaatga gtattattgc tatgtcagca gcaggcagca accctcacaa cctttgggtt 1140
gtcgctttgc aatgccatag atccaaccac cttatttttg agcttggtgt tttgtctttt 1200
tcagaaacta tgagctgtgt cacctgactg gttttggagg ttctgtccac tgctatggag 1260
cagagttttc ccattttcag aagataatga ctcacatggg aattgaactg ggacctgcac 1320
tgaacttaaa caggcatgtc attgcctctg tatttaagcc aacagagtta cccaacccag 1380
agactgttaa tcatggatgt tagagctcaa acgggctttt atatacacta ggaattcttg 1440
acgtggggtc tctggagctc caggaaattc gggcacatca tatgtccatg aaacttcaga 1500
taaactaggg aaaactgggt gctgaggtga aagcataact tttttggcac agaaagtcta 1560
aaggggccac tgattttcaa agagatctgt gatccctttt tgtttttgt ttttgagatg 1620
gagtcttgct ctgttgccca ggctggagtg caatggcaca atctcggctc actgcaagct 1680
ccgcctcctg ggttcaagcg attctcctgc ctcagcctcc tgagtggctg ggattacagg 1740
catgcaccac catgcccagc taatttgttg tatttttagt agagacaggg tttcaccatg 1800
ttggccagtg tggtctcaaa ctcctgacct catgatttgc ctgcctcggc ctcccaaagc 1860
actgggatta caggcgtgag ccaccacatc cagccagtga tccttaaaag attaagagat 1920
gactggacca ggtctacctt gatcttgaag attcccttgg aatgttgaga tttaggctta 1980
tttgagcact gcctgcccaa ctgtcagtgc cagtgcatag cccttctttt gtctccctta 2040
tgaagactgc cctgcagggc tgagatgtgg caggagctcc cagggaaaaa cgaagtgcat 2100
ttgattggtg tgtattggcc aagttttgct tgttgtgtgc ttgaaagaaa atatctctga 2160
ccaacttctg tattcgtgga ccaaactgaa gctatatttt tcacagaaga agaagcagtg 2220
acggggacac aaattctgtt gcctggtgga aagaaggcaa aggccttcag caatctatat 2280
taccagcgct ggatcctttg acagagagtg gtccctaaac ttaaatttca agacggtata 2340
ggcttgatct gtcttgctta ttgttgcccc ctgcgcctag cacaattctg acacacaatt 2400
ggaacttact aaaaattttt ttttactgtt aaaaaaaaaa aaaaaaaa 2448

<210> 289

<211> 1012
<212> DNA
<213> 智人
<400> 289
actgctcatg tgattgtgga gtagacagtt ggaagaagta cccagtccat ttggagagtt 60
aaaactgtgc ctaacagagg tgtcctctga cttttcttct gcaagctcca tgttttcaca 120
tcttcccttt gactgtgtcc tgctgctgct gctgctacta cttacaaggt cctcagaagt 180
ggaatacaga gcggaggtcg gtcagaatgc ctatctgccc tgcttctaca ccccagccgc 240
cccagggaac ctcgtgcccg tctgctgggg caaaggagcc tgtcctgtgt ttgaatgtgg 300
caacgtggtg ctcaggactg atgaaaggga tgtgaattat tggacatcca gatactggct 360
aaatggggat ttccgcaaag gagatgtgtc cctgaccata gagaatgtga ctctagcaga 420
cagtgggatc tactgctgcc ggatccaaat cccaggcata atgaatgatg aaaaatttaa 480
cctgaagttg gtcatcaaac caggtgagtg gacatttgca tgccatcttt atgaataaga 540
tttatctgtg gatcatatta aaggtactga ttgttctcat ctctgacttc cctaattata 600
gccctggagg agggccacta agacctaaag tttaacaggc cccattggtg atgctcagtg 660
atatttaaca ccttctctct gttttaaaac tcatgggtgt gcctgggcgt ggtggctcgc 720
gcctctggtc ccagcacttt gggaggctga ggccggtgga tcatgaggtc aggaattcga 780
gaccagcctg gccaacatgg taaaaccttg tctccactaa aaatacaaaa aattagccag 840
gcatggttac gggagcctgt aattctagct acttgggggg ctgaagcagg agaatcactt 900
gaacctggaa gtcggaggtt gcggtaagcc aagatctcgc cattgtactc cagcctggct 960
gacaagagtg aaactctgtc ccaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aa 1012
<210> 290
<211> 181
<212> PRT
<213> 智人
<400> 290
Ser Glu Val Glu Tyr Arg Ala Glu Val Gly Gln Asn Ala Tyr Leu Pro
1 5 10 15
Cys Phe Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu Val Pro Val Cys Trp
20 25 30
Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu Cys Gly Asn Val Val Leu Arg
35 40 45
Thr Asp Glu Arg Asp Val Asn Tyr Trp Thr Ser Arg Tyr Trp Leu Asn
50 55 60
Gly Asp Phe Arg Lys Gly Asp Val Ser Leu Thr Ile Glu Asn Val Thr
65 70 75 80
Leu Ala Asp Ser Gly Ile Tyr Cys Cys Arg Ile Gln Ile Pro Gly Ile
85 90 95
[0115] Met Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu Lys Leu Val Ile Lys Pro Ala Lys
100 105 110
Val Thr Pro Ala Pro Thr Arg Gln Arg Asp Phe Thr Ala Ala Phe Pro
115 120 125
Arg Met Leu Thr Thr Arg Gly His Gly Pro Ala Glu Thr Gln Thr Leu
130 135 140
Gly Ser Leu Pro Asp Ile Asn Leu Thr Gln Ile Ser Thr Leu Ala Asn
145 150 155 160
Glu Leu Arg Asp Ser Arg Leu Ala Asn Asp Leu Arg Asp Ser Gly Ala
165 170 175
Thr Ile Arg Ile Gly
180
<210> 291
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人
<400> 291
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 292
<211> 327
<212> PRT
<213> 智人
<400> 292

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
100 105 110
Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320
Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 293
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人
<400> 293

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

[0116]

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

<210> 294
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人
<400> 294
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

[0117]

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 295
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人
<400> 295
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 296
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人
<400> 296
Cys Pro Val Phe Glu Cys Gly
1 5

<210> 297
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人
<400> 297

[0118]

Trp Thr Ser Arg Tyr Trp Leu Asn Gly Asp Phe Arg
1 5 10

<210> 298
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人
<400> 298
Arg Ile Gln Ile Pro Gly Ile Met Asn Asp
1 5 10

<210> 299
<211> 99
<212> PRT
<213> 智人
<400> 299
Ser Glu Val Glu Tyr Arg Ala Glu Val Gly Gln Asn Ala Tyr Leu Pro
1 5 10 15
Cys Phe Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu Val Pro Val Cys Trp
20 25 30
Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu Cys Gly Asn Val Val Leu Arg
35 40 45
Thr Asp Glu Arg Asp Val Asn Tyr Trp Thr Ser Arg Tyr Trp Leu Asn
50 55 60
Gly Asp Phe Arg Lys Gly Asp Val Ser Leu Thr Ile Glu Asn Val Thr
65 70 75 80
Leu Ala Asp Ser Gly Ile Tyr Cys Cys Arg Ile Gln Ile Pro Gly Ile
85 90 95
Met Asn Asp

<210> 300
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头
<400> 300
Pro Val Gly Val Val
1 5

<210> 301
<211> 450

[0119]

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3hIgG4 HC
<400> 301

```
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                  10                  15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
            20                  25                  30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445
Gly Lys
    450
```

<210> 302
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3hIgG4 HC (无C端K)
<400> 302

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

[0120]

```
    50                  55                  60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445
Gly
```

<210> 303
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TIM3 13A3IgG4P HC
<400> 303

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

```
145                 150                 155                 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445
Gly Lys
    450
```

[0121]

<210> 304
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TIM3.5 13A3IgG4P HC (无C端K)
<400> 304

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

245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Gly

<210> 305
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TIM3.10 13A3 (N60Q)IgG4P HC
<400> 305
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

[0122]

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Gly Lys
450

<210> 306
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TIM3.10 13A3 (N60Q)IgG4P HC (无C端K)
<400> 306
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
[0123] Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu

435 440 445
Gly

<210> 307
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TIM3.11 13A3 (N60S)IgG4P HC
<400> 307
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ser Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220
[0124] Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Gly Lys
450
<210> 308
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TIM3.11 13A3 (N60S)IgG4P HC (无C端K)
<400> 308
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ser Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
[0125] Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Gly

<210> 309
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TIM3.12 13A3 (N60A)IgG4P HC
<400> 309
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ala Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

[0126]

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Gly Lys
450

<210> 310
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TIM3.12 13A3 (N60A)IgG4P HC (无C端K)
<400> 310
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ala Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

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

<210> 311
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TIM3.13 13A3 (D101E)IgG4P HC

[0127]

<400> 311

```
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                   10                  15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
            20                  25                  30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu Pro
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
```

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Gly Lys
450

<210> 312
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TIM3.13 13A3 (D101E)IgG4P HC (无C端K)
<400> 312

[0128]

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu Pro
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Gly

<210> 313
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TIM 3.14 13A3 (P102V)IgG4P HC
<400> 313
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Gly Lys
450
<210> 314
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

[0129]

<220>
<223> TIM 3.14 13A3 (P102V)IgG4P HC (无C端K)
<400> 314
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Gly

[0130]

<210> 315
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TIM3.15 13A3 (P102Y)IgG4P HC
<400> 315
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

[0131]

65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Gly Lys
450

<210> 316
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TIM3.15 13A3 (P102Y)IgG4P HC (无C端K)
<400> 316
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

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

[0132]

```
<210>  317
<211>  450
<212>  PRT
<213>  人工序列
<220>
<223>  TIM3.16  13A3 (P102L)IgG4P HC
<400>  317
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                   10                  15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
            20                  25                  30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Leu
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
```

260 265 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Gly Lys
450

<210> 318
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TIM3.16 13A3 (P102L)IgG4P HC (无C端K)
<400> 318

[0133]

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Leu
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

```
        355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445
Gly
```

<210> 319
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TIM3.17 13A3 (N60Q, P102Y)IgG4P HC
<400> 319

```
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                   10                  15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
            20                  25                  30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Tyr
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445
Gly Lys
```

[0134]

450

<210> 320
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TIM3.17 13A3 (N60Q, P102Y)IgG4P HC (无C端K)
<400> 320

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

[0135]

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Gly

<210> 321
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 8B9IgG1za HC
<400> 321

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg His
20 25 30

Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125
Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190
Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205
Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
[0136] Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445
<210> 322
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 8B9IgG1za HC (无C端K)
<400> 322
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg His
20 25 30
Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125
Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

```
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190
Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205
Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
    210                 215                 220
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
    290                 295                 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350
Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445
```

[0137]

<210> 323
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 8B9IgG4P HC
<400> 323

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

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

<210> 324
<211> 443
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 8B9IgG4P HC (无C端K)
<400> 324

[0138]

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg His
20 25 30
Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125
Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190
Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205
Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285
Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320
Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350
Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

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

<210> 325
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TIM3.8 8B9 (S61P)IgG4P HC
<400> 325

[0139]

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg His
20 25 30
Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125
Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190
Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205
Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285
Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320
Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350
Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400
Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 326
<211> 443
<212> PRT
<213> 人工序列

[0140]

<220>
<223> TIM3.8 8B9 (S61P)IgG4P HC (无C端K)
<400> 326
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg His
20 25 30
Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125
Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190
Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205
Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285
Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320
Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350
Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400
Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440
<210> 327
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 8C4IgG1za HC
<400> 327
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg Tyr
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile His Tyr Thr Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

[0141]

85 90 95
Thr Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125
Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190
Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205
Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 328
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 8C4IgG1za HC (无C端K)
<400> 328
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg Tyr
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile His Tyr Thr Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Thr Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125
Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190
Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn

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

<210> 329
<211> 367
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TIM3.6 8C4IgG4P HC
<400> 329

[0142]
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg Tyr
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile His Tyr Thr Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Thr Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
115 120 125
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
130 135 140
Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
145 150 155 160
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
165 170 175
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
180 185 190
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
195 200 205
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
210 215 220
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
225 230 235 240
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
245 250 255
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
260 265 270
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
275 280 285
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
290 295 300
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

305 310 315 320
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
325 330 335
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
340 345 350
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
355 360 365

<210> 330
<211> 366
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TIM3.6 8C4IgG4P HC (无C端K)
<400> 330

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

[0143] Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
195 200 205
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
210 215 220
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
225 230 235 240
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
245 250 255
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
260 265 270
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
275 280 285
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
290 295 300
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
305 310 315 320
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
325 330 335
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
340 345 350
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
355 360 365

<210> 331
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 17C3IgG1za HC
<400> 331

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

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

[0144]

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 332
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 17C3IgG1za HC (无C端K)
<400> 332

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

```
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225                 230                 235                 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            420                 425                 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
        435                 440                 445
Leu Ser Pro Gly
    450
```

[0145]

```
<210>  333
<211>  450
<212>  PRT
<213>  人工序列
<220>
<223>  TIM3.2 17C3IgG4P HC
<400>  333
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Ile Ile Asn Pro Arg Gly Asp Ser Ile Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Asp Phe Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270
```

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Gly Lys
450

<210> 334
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TIM3.2 17C3IgG4P HC (无C端K)
<400> 334

[0146]

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Arg Gly Asp Ser Ile Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Phe Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

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

<210> 335
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 9F6IgG1za HC
<400> 335
Gln 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 Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Ala Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

[0147]

[0148]

<210> 336
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 9F6IgG1za HC (无C端K)
<400> 336

```
Gln 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 Asp Tyr
            20                  25                  30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Phe Ile Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Ala Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225                 230                 235                 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            420                 425                 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
        435                 440                 445
Leu Ser Pro Gly
    450
```

<210> 337
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 9F6IgG4P HC
<400> 337

```
Gln 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 Asp Tyr
            20                  25                  30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
```

[0149]

35 40 45
Ser Phe Ile Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Ala Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Gly Lys
450

<210> 338
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 9F6IgG4P HC (无C端K)
<400> 338

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

[0150]

```
    130                 135                 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445
Gly
```

<210> 339
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TIM3.7 9F6 (A108T)IgG4P HC
<400> 339

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

225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Gly Lys
450

<210> 340
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TIM3.7 9F6 (A108T)IgG4P HC (无C端K)
<400> 340

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

[0151]

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Gly

<210> 341
<211> 454
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 3G4IgG1za HC
<400> 341
Gln 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 Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Ser Thr Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110
[0152] Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140
Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190
Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205
Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
210 215 220
Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240
Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
355 360 365
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

420 425 430
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450
<210> 342
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 3G4IgG1za HC (无C端K)
<400> 342
Gln 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 Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Ser Thr Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140
Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190
Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205
[0153] Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
210 215 220
Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240
Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
355 360 365
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445
Ser Leu Ser Pro Gly
450
<210> 343
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TIM3.4 3G4IgG4P HC
<400> 343

Gln 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 Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Ser Thr Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
130 135 140
Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190
Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn
195 200 205
Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser
210 215 220
Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly
225 230 235 240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln
260 265 270
Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

[0154]

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile
325 330 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val
405 410 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Gly Lys
450

<210> 344
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TIM3.4 3G4IgG4P HC (无C端K)
<400> 344

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
130 135 140
Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190
Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn
195 200 205
Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser
210 215 220
Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly
225 230 235 240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln
260 265 270
Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr
290 295 300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile
325 330 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

[0155]

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val
405 410 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Gly
450

<210> 345
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 17C8IgG4 HC
<400> 345

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

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Gly Lys
450

<210> 346
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

[0156]

<220>
<223> 17C8IgG4 HC (无C端K)
<400> 346

Gln 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 Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Glu Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

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

<210> 347
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TIM3.9 17C8IgG4P HC
<400> 347

[0157]

Gln 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 Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Glu Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Gly Lys
450

<210> 348
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TIM3.9 17C8IgG4P HC (无C端K)
<400> 348

[0158]

Gln 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 Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Glu Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Gly

<210> 349
<211> 453

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (N60Q, D101E)IgG1.1f HC
<400> 349

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu Pro
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
325 330 335
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 350
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (N60Q, D101E)IgG1.1f HC (无C端K)
<400> 350

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

[0159]

[0160]

50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu Pro
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
325 330 335
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly
450

<210> 351
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (N60Q, D101E)IgG1.3f HC
<400> 351
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu Pro
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

[0161]

<210> 352
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (N60Q, D101E)IgG1.3f HC (无C端K)
<400> 352
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu Pro
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly
450

<210> 353
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TIM3.18 13A3 (N60Q, D101E)IgG4P HC
<400> 353
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

[0162]

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu Pro
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Gly Lys
450

<210> 354
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TIM3.18 13A3 (N60Q, D101E)IgG4P HC (无C端K)
<400> 354
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu Pro
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
[0163] Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Gly

<210> 355
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (N60Q, D101E)IgG1.1f HC
<400> 355

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120
cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180
taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300
gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gaaccctggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 356
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
[0164] <223> 13A3 (N60Q, D101E)IgG1.1f HC (无C端K)
<400> 356

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120
cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180
taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300
gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gaaccctggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 357
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (N60Q, D101E)IgG1.3f HC
<400> 357

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120
cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180
taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300
gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gaaccctggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 358
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (N60Q, D101E)IgG1.3f HC (无C端K)
<400> 358

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120
cagccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180
taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300
gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gaaccctggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
[0165] cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 359
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (N60Q, D101E)VH
<400> 359

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120
cagccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180
taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300
gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gaaccctggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctca 369

<210> 360
<211> 294
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 信号肽 (TIM3.2-TIM3.18)
<400> 360

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

Gly Arg Tyr Trp Leu Lys Gly Asp Phe His Lys Gly Asp Val Ser Leu
85 90 95
Thr Ile Glu Asn Val Thr Leu Ala Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys Arg
100 105 110
Ile Gln Ile Pro Gly Ile Met Asn Asp Glu Lys His Asn Leu Lys Leu
115 120 125
Val Val Ile Lys Pro Ala Lys Val Thr Pro Ala Pro Thr Leu Gln Arg
130 135 140
Asp Leu Thr Ser Ala Phe Pro Arg Met Leu Thr Thr Gly Glu His Gly
145 150 155 160
Pro Ala Glu Thr Gln Thr Pro Gly Ser Leu Pro Asp Val Asn Leu Thr
165 170 175
Gln Ile Phe Thr Leu Thr Asn Glu Leu Arg Asp Ser Gly Ala Thr Ile
180 185 190
Arg Thr Ala Ile Tyr Ile Ala Ala Gly Ile Ser Ala Gly Leu Ala Leu
195 200 205
Ala Leu Ile Phe Gly Ala Leu Ile Phe Lys Trp Tyr Ser His Ser Lys
210 215 220
Glu Lys Thr Gln Asn Leu Ser Leu Ile Ser Leu Ala Asn Ile Pro Pro
225 230 235 240
Ser Gly Leu Ala Asn Ala Val Ala Glu Gly Ile Arg Ser Glu Glu Asn
245 250 255
Ile Tyr Thr Ile Glu Glu Asp Val Tyr Glu Val Glu Glu Pro Asn Glu
260 265 270
Tyr Tyr Cys Tyr Val Ser Ser Gly Gln Gln Pro Ser Gln Pro Leu Gly
275 280 285
Cys Arg Phe Ala Met Pro
290

<210> 361
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 信号肽 (TIM3.2-TIM3.18)
<400> 361
Met Arg Ala Trp Ile Phe Phe Leu Leu Cys Leu Ala Gly Arg Ala Leu
1 5 10 15
Ala

[0166]

<210> 362
<211> 51
<212> DNA
<213> 智人
<400> 362
atgagggctt ggatcttctt tctgctctgc ctggccggga gagcgctcgc a 51
<210> 363
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 信号肽 (TIM3.2-TIM3.18 LC)
<400> 363
atgagggctt ggatcttctt tctgctctgc ctggccgggc gcgccttggc c 51
<210> 364
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (N60Q, D101E)VH
<400> 364
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu Pro
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 365

<211> 234
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3HC Fab
<400> 365
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Gly Gly His His His His His His
225 230
<210> 366
<211> 234
[0167] <212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TIM3.18 13A3 (N60Q, D101E)HCFab
<400> 366
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu Pro
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Gly Gly His His His His His His
225 230
<210> 367
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 367
Val Pro Val Cys Trp Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu
1 5 10
<210> 368
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人
<400> 368
Arg Ile Gln Ile Pro Gly Ile Met Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu Lys
1 5 10 15
Leu

<210> 369
<211> 23
<212> PRT
<213> 智人
<400> 369
Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu Val Pro Val Cys Trp Gly Lys
1 5 10 15
Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu
20
<210> 370
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人
<400> 370
Val Val Leu Arg Thr Asp Glu Arg Asp Val Asn Tyr
1 5 10
<210> 371
<211> 18
<212> PRT
<213> 智人
<400> 371
Trp Thr Ser Arg Tyr Trp Leu Asn Gly Asp Phe Arg Lys Gly Asp Val
1 5 10 15
Ser Leu

[0168]

<210> 372
<211> 18
<212> PRT
<213> 智人
<400> 372
Cys Arg Ile Gln Ile Pro Gly Ile Met Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu
1 5 10 15
Lys Leu

<210> 373
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人
<400> 373
Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu Lys Leu
1 5
<210> 374
<211> 1359
<212> DNA
<213> 智人
<400> 374
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggattcgc 120
cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180
taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300
gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gaaccctggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 375
<211> 410
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> hTIM3-mFc
<400> 375

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

[0169]

Val Val Val Ala Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp
225 230 235 240
Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu
245 250 255
Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met
260 265 270
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser
275 280 285
Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
290 295 300
Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln
305 310 315 320
Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe
325 330 335
Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu
340 345 350
Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe
355 360 365
Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn
370 375 380
Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr
385 390 395 400
Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
405 410

<210> 376
<211> 154
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> cynoTIM3-MycHisAvi
<400> 376

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

50 55 60
Gly Asp Phe Arg Lys Gly Asp Val Ser Leu Thr Ile Glu Asn Val Thr
65 70 75 80
Leu Ala Asp Ser Gly Ile Tyr Cys Cys Arg Ile Gln Ile Pro Gly Ile
85 90 95
Met Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu Lys Leu Val Ile Lys Pro Ala Lys
100 105 110
Ser Pro Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Gln Lys Leu Ile Ser
115 120 125
Glu Glu Asp Leu Gly His His His His His His Gly Leu Asn Asp Ile
130 135 140
Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu
145 150

<210> 377
<211> 129
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> hTIM3_IgV
<400> 377
His His His His His His Ser Ala Ala Leu Glu Val Leu Phe Gln Gly
1 5 10 15
Pro Gly Ser Glu Val Glu Tyr Arg Ala Glu Val Gly Gln Asn Ala Tyr
20 25 30
Leu Pro Cys Phe Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu Val Pro Val
35 40 45
Cys Trp Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu Cys Gly Asn Val Val
50 55 60
Leu Arg Thr Asp Glu Arg Asp Val Asn Tyr Trp Thr Ser Arg Tyr Trp
65 70 75 80
Leu Asn Gly Asp Phe Arg Lys Gly Asp Val Ser Leu Thr Ile Glu Asn
85 90 95
Val Thr Leu Ala Asp Ser Gly Ile Tyr Cys Cys Arg Ile Gln Ile Pro
100 105 110
Gly Ile Met Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu Lys Leu Val Ile Lys Pro
115 120 125
Ala

[0170]

<210> 378
<211> 470
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (N60Q, D101E) (TIM3.18)IgG1.3f HC，具有信号肽
<400> 378
Met Arg Ala Trp Ile Phe Phe Leu Leu Cys Leu Ala Gly Arg Ala Leu
1 5 10 15
Ala Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser
20 25 30
Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser
35 40 45
Arg Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60
Glu Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro
65 70 75 80
Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln
85 90 95
Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr
100 105 110
Tyr Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu
115 120 125
Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
130 135 140
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
145 150 155 160
Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
165 170 175
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
180 185 190
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
195 200 205
Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
210 215 220
Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro
225 230 235 240
Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
245 250 255

Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
260 265 270
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
275 280 285
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
290 295 300
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
305 310 315 320
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
325 330 335
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
340 345 350
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
355 360 365
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
370 375 380
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
385 390 395 400
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
405 410 415
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
420 425 430
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
435 440 445
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
450 455 460
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 379
<211> 469
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (N60Q, D101E) (TIM3.18)IgG1.3f HC (无C端K)，具有信号肽
<400> 379

Met Arg Ala Trp Ile Phe Phe Leu Leu Cys Leu Ala Gly Arg Ala Leu
1 5 10 15

[0171]

Ala Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser
20 25 30
Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser
35 40 45
Arg Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60
Glu Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro
65 70 75 80
Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln
85 90 95
Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr
100 105 110
Tyr Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu
115 120 125
Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
130 135 140
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
145 150 155 160
Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
165 170 175
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
180 185 190
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
195 200 205
Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
210 215 220
Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro
225 230 235 240
Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
245 250 255
Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
260 265 270
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
275 280 285
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
290 295 300
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
305 310 315 320
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

325 330 335
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
340 345 350
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
355 360 365
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
370 375 380
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
385 390 395 400
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
405 410 415
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
420 425 430
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
435 440 445
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
450 455 460
Ser Leu Ser Pro Gly
465

<210> 380
<211> 1413
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (N60Q, D101E) (TIM3.18)IgG1.3f HC，具有信号肽
<400> 380

atgagggctt ggatcttctt tctgctctgc ctggccggga gagcgctcgc acagctgcag 60
ctgcaggagt cgggcccagg actggtgaag ccttcggaga ccctgtccct cacctgcact 120
gtctctggtg gctccatcag cagtagaagt tactactggg gctggatccg ccagcccccа 180
gggaaggggc tggagtggat tgggagtatc tattatagtg ggttcaccta ctaccaaccg 240
tccctcaaga gtcgagtcac catatccgtt gacacgtcca agaaccagtt ctccctgaag 300
ctgagctctg tgaccgccgc agacacggct gtgtattatt gtgcgacagg ggggccctac 360
ggtgactacg cccactggtt cgaaccctgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 420
gctagcacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 480
ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 540
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 600
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 660
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 720
[0172] aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaagc cgaaggggcc 780
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccт 840
gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 900
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 960
agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 1020
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1080
aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 1140
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1200
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1260
ctggactccg acggctcctt cttcctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1320
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1380
cagaagagcc tctccctgtc cccgggtaaa tga 1413

<210> 381
<211> 1410
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (N60Q, D101E) (TIM3.18)IgG1.3f HC (无C端K)，具有信号肽
<400> 381

atgagggctt ggatcttctt tctgctctgc ctggccggga gagcgctcgc acagctgcag 60
ctgcaggagt cgggcccagg actggtgaag ccttcggaga ccctgtccct cacctgcact 120
gtctctggtg gctccatcag cagtagaagt tactactggg gctggatccg ccagcccccа 180
gggaaggggc tggagtggat tgggagtatc tattatagtg ggttcaccta ctaccaaccg 240
tccctcaaga gtcgagtcac catatccgtt gacacgtcca agaaccagtt ctccctgaag 300
ctgagctctg tgaccgccgc agacacggct gtgtattatt gtgcgacagg ggggccctac 360
ggtgactacg cccactggtt cgaaccctgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 420
gctagcacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 480
ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 540
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 600
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 660
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 720
aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaagc cgaaggggcc 780
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccт 840
gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 900
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 960
agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 1020
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1080
aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 1140

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1200
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1260
ctggactccg acggctcctt cttcctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1320
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1380
cagaagagcc tctccctgtc cccgggttga 1410

<210> 382
<211> 1413
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (N60Q, D101E) (TIM3.18)IgG1.3f HC (T168C), 具有信号序列
<400> 382

atgagggctt ggatcttctt tctgctctgc ctggccggga gagcgctcgc acagctgcag 60
ctgcaggagt cgggcccagg actggtgaag ccttcggaga ccctgtccct cacctgcact 120
gtctctggtg gctccatcag cagtagaagt tactactggg gctggattcg ccagccccca 180
gggaaggggc tggagtggat tgggagtatc tattatagtg ggttcaccta ctaccaaccg 240
tccctcaaga gtcgagtcac catatccgtt gacacgtcca agaaccagtt ctccctgaag 300
ctgagctctg tgaccgccgc agacacggct gtgtattatt gtgcgacagg ggggccctac 360
ggtgactacg cccactggtt cgaaccctgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 420
gctagcacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 480
ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 540
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 600
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 660
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 720
aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaagc cgaaggggcc 780
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 840
gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 900
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 960
agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 1020
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1080
aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 1140
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1200
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1260
ctggactccg acggctcctt cttcctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1320
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1380
cagaagagcc tctccctgtc cccgggtaaa tga 1413

[0173]

<210> 383
<211> 1410
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (N60Q, D101E) (TIM3.18)IgG1.3f HC (T168C) (无C端K)具有信号序列
<400> 383

atgagggctt ggatcttctt tctgctctgc ctggccggga gagcgctcgc acagctgcag 60
ctgcaggagt cgggcccagg actggtgaag ccttcggaga ccctgtccct cacctgcact 120
gtctctggtg gctccatcag cagtagaagt tactactggg gctggattcg ccagccccca 180
gggaaggggc tggagtggat tgggagtatc tattatagtg ggttcaccta ctaccaaccg 240
tccctcaaga gtcgagtcac catatccgtt gacacgtcca agaaccagtt ctccctgaag 300
ctgagctctg tgaccgccgc agacacggct gtgtattatt gtgcgacagg ggggccctac 360
ggtgactacg cccactggtt cgaaccctgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 420
gctagcacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 480
ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 540
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 600
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 660
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 720
aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaagc cgaaggggcc 780
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 840
gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 900
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 960
agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 1020
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1080
aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 1140
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1200
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1260
ctggactccg acggctcctt cttcctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1320
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1380
cagaagagcc tctccctgtc cccgggttga 1410

<210> 384
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (N60Q, D101E) (TIM3.18)LC , 具有信号序列
<400> 384

Met Arg Ala Trp Ile Phe Phe Leu Leu Cys Leu Ala Gly Arg Ala Leu

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

<210> 385
<211> 699
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 13A3 (N60Q, D101E) (TIM3.18)LC，具有信号序列
<400> 385

[0174]

atgagggctt ggatcttctt tctgctctgc ctggccgggc gcgccttggc cgaaattgtg 60
ttgacgcagt ctccaggcac cctgtctttg tctccagggg aaagagccac cctctcctgc 120
agggccagtc agagtgttag cagcagctac ttagcctggt accagcagaa acctggccag 180
gctcccaggc tcctcatcta tggtgcatcc agcagggcca ctggcatccc agacaggttc 240
agtggcagtg ggtctgggac agacttcact ctcaccatca gcagactgga gcctgaagat 300
tttgcagtgt attactgtca gcagtatggt agctcaccga tcaccttcgg ccaagggaca 360
cgactggaga ttaaacgtac ggtggctgca ccatctgtct tcatcttccc gccatctgat 420
gagcagttga aatctggaac tgcctctgtt gtgtgcctgc tgaataactt ctatcccaga 480
gaggccaaag tacagtggaa ggtggataac gccctccaat cgggtaactc ccaggagagt 540
gtcacagagc aggacagcaa ggacagcacc tacagcctca gcagcaccct gacgctgagc 600
aaagcagact acgagaaaca caaagtctac gcctgcgaag tcacccatca gggcctgagc 660
tcgcccgtca caaagagctt caacagggga gagtgttag 699

<210> 386
<211> 440
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 14H7hIgG4 HC
<400> 386

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

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

<210> 387
<211> 439
<212> PRT
<213> 人工序列

[0175]

<220>
<223> 14H7hIgG4 HC (无C端K)
<400> 387

Gln Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp
20 25 30
Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Ser Tyr Ile Ser
35 40 45
Asn Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
50 55 60
Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Val Tyr Leu Gln Met Asn
65 70 75 80
Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Arg
85 90 95
Ile Gly Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110
Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser
115 120 125
Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
130 135 140
Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
145 150 155 160
Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
165 170 175
Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys
180 185 190
Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
195 200 205
Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala
210 215 220
Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
225 230 235 240
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
245 250 255
Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
260 265 270
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
275 280 285

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

<210> 388
<211> 443
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TIM3.24 14H7IgG1.1f HC
<400> 388

[0176]

Gln Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp
20 25 30
Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Ser Tyr Ile Ser
35 40 45
Asn Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
50 55 60
Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Val Tyr Leu Gln Met Asn
65 70 75 80
Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Arg
85 90 95
Ile Gly Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110
Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
115 120 125
Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
130 135 140
Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
145 150 155 160
Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
165 170 175
Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
180 185 190
Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
195 200 205
Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
210 215 220
Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
225 230 235 240
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
245 250 255
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
260 265 270
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
275 280 285
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
290 295 300
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
305 310 315 320
Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
325 330 335
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
340 345 350
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
355 360 365
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
370 375 380
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
385 390 395 400

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
405 410 415
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
420 425 430
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 389
<211> 442
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TIM3.24 14H7IgG1.1 HC (无C端K)
<400> 389
Gln Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp
20 25 30
Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Ser Tyr Ile Ser
35 40 45
Asn Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
50 55 60
Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Val Tyr Leu Gln Met Asn
65 70 75 80
Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Arg
85 90 95
Ile Gly Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110
Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
115 120 125
Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
130 135 140
Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
145 150 155 160
Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
165 170 175
Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
180 185 190
Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
195 200 205
Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
210 215 220
Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
225 230 235 240
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
245 250 255
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
260 265 270
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
275 280 285
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
290 295 300
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
305 310 315 320
Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
325 330 335
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
340 345 350
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
355 360 365
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
370 375 380
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
385 390 395 400
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
405 410 415
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
420 425 430
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440

<210> 390
<211> 443
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TIM3.24 14H7IgG1.3f HC
<400> 390
Gln Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

[0177]

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp
20 25 30
Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Ser Tyr Ile Ser
35 40 45
Asn Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
50 55 60
Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Val Tyr Leu Gln Met Asn
65 70 75 80
Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Arg
85 90 95
Ile Gly Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110
Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
115 120 125
Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
130 135 140
Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
145 150 155 160
Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
165 170 175
Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
180 185 190
Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
195 200 205
Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
210 215 220
Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
225 230 235 240
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
245 250 255
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
260 265 270
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
275 280 285
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
290 295 300
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
[0178] 305 310 315 320
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
325 330 335
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
340 345 350
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
355 360 365
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
370 375 380
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
385 390 395 400
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
405 410 415
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
420 425 430
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 391
<211> 442
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TIM3.24 14H7IgG1.3f HC (无C端K)
<400> 391

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

[0179]

```
        115                 120                 125
Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
    130                 135                 140
Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
145                 150                 155                 160
Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
                165                 170                 175
Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
            180                 185                 190
Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
        195                 200                 205
Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
    210                 215                 220
Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
225                 230                 235                 240
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
                245                 250                 255
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
            260                 265                 270
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
        275                 280                 285
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
    290                 295                 300
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
305                 310                 315                 320
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
                325                 330                 335
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
            340                 345                 350
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
        355                 360                 365
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
    370                 375                 380
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
385                 390                 395                 400
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
                405                 410                 415
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
            420                 425                 430
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440
<210>  392
<211>  440
<212>  PRT
<213>  人工序列
<220>
<223>  TIM3.24 14H7IgG4P HC
<400>  392
Gln Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1               5                   10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp
            20                  25                  30
Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Ser Tyr Ile Ser
        35                  40                  45
Asn Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
    50                  55                  60
Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Val Tyr Leu Gln Met Asn
65                  70                  75                  80
Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Arg
                85                  90                  95
Ile Gly Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
            100                 105                 110
Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser
        115                 120                 125
Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
    130                 135                 140
Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
145                 150                 155                 160
Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
                165                 170                 175
Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys
            180                 185                 190
Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
        195                 200                 205
Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
    210                 215                 220
Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
```

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

<210> 393
<211> 439
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TIM3.24 14H7IgG4P HC (无C端K)
<400> 393

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

[0180] Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Ser Tyr Ile Ser
35 40 45
Asn Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
50 55 60
Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Val Tyr Leu Gln Met Asn
65 70 75 80
Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Arg
85 90 95
Ile Gly Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110
Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser
115 120 125
Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
130 135 140
Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
145 150 155 160
Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
165 170 175
Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys
180 185 190
Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
195 200 205
Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
210 215 220
Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
225 230 235 240
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
245 250 255
Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
260 265 270
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
275 280 285
Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
290 295 300
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
305 310 315 320
Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
325 330 335
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr

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

<210> 394
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 23B3hIgG4 HC
<400> 394

Gln Val Gln Leu Val Gly 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 Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Ser Gly Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Asp
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Met Val Arg Gly Met Asn Phe Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140
[0181] Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Gly Lys

450

<210> 395
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 23B3hIgG4 HC (无C端K)
<400> 395

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

[0182]

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Gly

<210> 396
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 23B3IgG1.1f HC
<400> 396

Gln Val Gln Leu Val Gly 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 Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Ser Gly Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Asp
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Met Val Arg Gly Met Asn Phe Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
325 330 335

[0183]

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 397
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 23B3IgG1.1 HC (无C端K)
<400> 397
Gln Val Gln Leu Val Gly 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 Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Ser Gly Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Asp
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Met Val Arg Gly Met Asn Phe Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
325 330 335
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

[0184]

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly
450

<210> 398
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 23B3IgG1.3f HC
<400> 398

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

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 399
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 23B3IgG1.3f HC (无C端K)
<400> 399

[0185]

Gln Val Gln Leu Val Gly 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 Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Ser Gly Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Asp
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Met Val Arg Gly Met Asn Phe Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly
450

<210> 400
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 23B3IgG4P HC
<400> 400

Gln Val Gln Leu Val Gly 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 Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Ser Gly Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Asp
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Met Val Arg Gly Met Asn Phe Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

[0186]

[0187]

```
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445
Gly Lys
    450
<210>  401
<211>  449
<212>  PRT
<213>  人工序列
<220>
<223>  23B3IgG4P HC (无C端K)
<400>  401
Gln Val Gln Leu Val Gly 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 Asp Tyr
            20                  25                  30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Phe Ile Ser Gly Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Asp
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Asp Gly Met Val Arg Gly Met Asn Phe Tyr Gly Met Asp Val
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445
Gly

<210>  402
<211>  453
<212>  PRT
<213>  人工序列
<220>
<223>  TIM3.25 (23B3-VH-G6E-D79Y)IgG1.1f HC
```

<400> 402
Gln 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 Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Ser Gly Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Met Val Arg Gly Met Asn Phe Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
[0188]
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
325 330 335
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450
<210> 403
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TIM3.25 (23B3-VH-G6E-D79Y)IgG1.1 HC (无C端K)
<400> 403
Gln 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 Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Ser Gly Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Asp Gly Met Val Arg Gly Met Asn Phe Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
325 330 335
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
[0189] 385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly
450

<210> 404
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TIM3.25 (23B3-VH-G6E-D79Y)IgG1.3f HC
<400> 404
Gln 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 Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Ser Gly Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Met Val Arg Gly Met Asn Phe Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 405
<211> 452
<212> PRT
[0190] <213> 人工序列
<220>
<223> TIM3.25 (23B3-VH-G6E-D79Y)IgG1.3f HC (无C端K)
<400> 405
Gln 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 Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Ser Gly Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Met Val Arg Gly Met Asn Phe Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly
450

<210> 406
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TIM3.25 (23B3-VH-G6E-D79Y)IgG4P HC
<400> 406

[0191]

Gln 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 Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Ser Gly Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Met Val Arg Gly Met Asn Phe Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Gly Lys
450

<210> 407
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TIM3.25 (23B3-VH-G6E-D79Y)IgG4P HC (无C端K)
<400> 407
Gln 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 Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Ser Gly Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Met Val Arg Gly Met Asn Phe Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
[0192] Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Gly

<210> 408

<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 14H7 (TIM3.24)LC
<400> 408
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95
Leu Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215
<210> 409
<211> 213
<212> PRT
<213> 人工序列
[0193] <220>
<223> 23B3LC (VK2)
<400> 409
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205
Asn Arg Gly Glu Cys
210
<210> 410
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 14H7/TIM3.24VH
<400> 410
Gln Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

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

<210> 411
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 23B3VH
<400> 411
Gln Val Gln Leu Val Gly 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 Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Ser Gly Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Asp
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Met Val Arg Gly Met Asn Phe Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

[0194]
<210> 412
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TIM3.25 (23B3-VH-G6E-D79Y)VH
<400> 412
Gln 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 Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Ser Gly Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Met Val Arg Gly Met Asn Phe Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 413
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 14H7/TIM3.24CDR2 (VH)
<400> 413
Tyr Ile Ser Asn Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 414
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 14H7/T1M3.24CDR3 (VH)
<400> 414
Gly Arg Ile Gly Phe Phe Asp Tyr
1 5
<210> 415
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 23B3/T1M3.25CDR2 (VH)
<400> 415
Phe Ile Ser Gly Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 416
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 23B3/T1M3.25CDR3 (VH)
<400> 416
Asp Gly Met Val Arg Gly Met Asn Phe Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10
<210> 417
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 14H7VL
<400> 417
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95
Leu Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105
<210> 418
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 23B3VL (VK2)
<400> 418
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 419
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 23B3CDR3 (VL) (VK2)
<400> 419
Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
1 5
<210> 420
<211> 339

[0195]

<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 14H7/TIM3.24VH
<400> 420
caggtgcacc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtacag ccttcagtga ctactacatg agctggatcc gccaggctcc agggaagggg 120
ctggagtggt tatcatacat tagtaatagt ggtagtatca tatactacgc agactctgtg 180
aagggccgat tcaccatctc cagggacaac gccaagaact cagtgtatct gcaaatgaac 240
agcctgagag ccgaggcac ggctgtgtat tactgtgcga gagggcgaat tggttttttt 300
gactactggg gcccgggaac cctggtcacc gtctcctca 339
<210> 421
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 23B3VH
<400> 421
caggtgcagc tggtgggatc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggaatg ggtttcattc attagtggta gtggtagtat catatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactggat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagacggt 300
atggttcggg gaatgaactt ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360
gtctcctca 369
<210> 422
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> TIM3.25 (23B3-VH-G6E-D79Y)VH
<400> 422
caggtgcagc tggtggaatc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggaatg ggtttcattc attagtggta gtggtagtat catatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagacggt 300
atggttcggg gaatgaactt ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360
[0196] gtctcctca 369
<210> 423
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 14H7/TIM3.24CDR2 (VH)
<400> 423
tacattagta atagtggtag tatcatatac tacgcagact ctgtgaaggg c 51
<210> 424
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 14H7/TIM3.24CDR3 (VH)
<400> 424
gggcgaattg gttttttga ctac 24
<210> 425
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 23B3/TIM3.25CDR2 (VH)
<400> 425
ttcattagtg gtagtggtag tatcatatac tacgcagact ctgtgaaggg c 51
<210> 426
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 23B3/TIM3.25CDR3 (VH)
<400> 426
gacggtatgg ttcggggaat gaacttctac ggtatggacg tc 42
<210> 427
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 14H7VL

<400> 427
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcacctct cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaa 324
<210> 428
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 23B3VL (VK2)
<400> 428
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcaccttt cggcggaggg 300
accaaggtgg agatcaaa 318
<210> 429
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 23B3CDR3 (VL) (VK2)
<400> 429
cagcagtatg gtagctcacc t 21
<210> 430
<211> 1332
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> TIM3.24 14H7hIgG4
<400> 430
caggtgcacc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtacag ccttcagtga ctactacatg agctggatcc gccaggctcc agggaagggg 120
ctggagtggt tatcatacat tagtaatagt ggtagtatca tatactacgc agactctgtg 180
[0197] aagggccgat tcaccatctc cagggacaac gccaagaact cagtgtatct gcaaatgaac 240
agcctgagag ccgaggacac ggctgtgtat tactgtgcga gagggcgaat tggttttttt 300
gactactggg gcccgggaac cctggtcacc gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg 360
gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc 420
ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc 480
agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta cagtcctcag gactctactc cctcagcagc 540
gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac 600
aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga gttgagccca aatcttgtga caaaactcac 660
acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc 720
ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg 780
gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 840
cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 900
gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc 960
aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1020
gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc 1080
ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1140
gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggctccttc 1200
ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1260
tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc 1320
ccgggtaaat ga 1332
<210> 431
<211> 1329
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> TIM3.24 14H7IgG1.1 HC (无C端K)
<400> 431
caggtgcacc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtacag ccttcagtga ctactacatg agctggatcc gccaggctcc agggaagggg 120
ctggagtggt tatcatacat tagtaatagt ggtagtatca tatactacgc agactctgtg 180
aagggccgat tcaccatctc cagggacaac gccaagaact cagtgtatct gcaaatgaac 240
agcctgagag ccgaggacac ggctgtgtat tactgtgcga gagggcgaat tggttttttt 300
gactactggg gcccgggaac cctggtcacc gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg 360
gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc 420
ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc 480
agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta cagtcctcag gactctactc cctcagcagc 540
gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac 600
aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga gttgagccca aatcttgtga caaaactcac 660
acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc 720

ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg 780
gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 840
cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 900
gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc 960
aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1020
gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc 1080
ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1140
gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggctccttc 1200
ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1260
tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc 1320
ccgggttga 1329
<210> 432
<211> 1332
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> TIM3.24 14H7IgG1.3f HC
<400> 432
caggtgcacc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtacag ccttcagtga ctactacatg agctggatcc gccaggctcc agggaagggg 120
ctggagtggt tatcatacat tagtaatagt ggtagtatca tatactacgc agactctgtg 180
aagggccgat tcaccatctc cagggacaac gccaagaact cagtgtatct gcaaatgaac 240
agcctgagag ccgaggacac ggctgtgtat tactgtgcga gagggcgaat tggttttttt 300
gactactggg gcccgggaac cctggtcacc gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg 360
gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc 420
ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc 480
agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta cagtcctcag gactctactc cctcagcagc 540
gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac 600
aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga gttgagccca aatcttgtga caaaactcac 660
acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc 720
ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg 780
gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 840
cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 900
gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc 960
aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1020
gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc 1080
ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1140
gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggctccttc 1200
[0198] ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1260
tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc 1320
ccgggtaaat ga 1332
<210> 433
<211> 1329
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> TIM3.24 14H7IgG1.3f HC (无C端K)
<400> 433
caggtgcacc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtacag ccttcagtga ctactacatg agctggatcc gccaggctcc agggaagggg 120
ctggagtggt tatcatacat tagtaatagt ggtagtatca tatactacgc agactctgtg 180
aagggccgat tcaccatctc cagggacaac gccaagaact cagtgtatct gcaaatgaac 240
agcctgagag ccgaggacac ggctgtgtat tactgtgcga gagggcgaat tggttttttt 300
gactactggg gcccgggaac cctggtcacc gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg 360
gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc 420
ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc 480
agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta cagtcctcag gactctactc cctcagcagc 540
gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac 600
aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga gttgagccca aatcttgtga caaaactcac 660
acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc 720
ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg 780
gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 840
cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 900
gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc 960
aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1020
gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc 1080
ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1140
gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggctccttc 1200
ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1260
tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc 1320
ccgggttga 1329
<210> 434
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 23B3IgG1.1f HC

<400> 434
caggtgcagc tggtgggatc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggaatg ggtttcattc attagtggta gtggtagtat catatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactggat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagacggt 300
atggttcggg gaatgaactt ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcag catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362
<210> 435
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 23B3IgG1.1 HC (无C端K)
<400> 435
caggtgcagc tggtgggatc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggaatg ggtttcattc attagtggta gtggtagtat catatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactggat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagacggt 300
atggttcggg gaatgaactt ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
[0199] acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcag catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359
<210> 436
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 23B3IgG1.3f HC
<400> 436
caggtgcagc tggtgggatc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggaatg ggtttcattc attagtggta gtggtagtat catatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactggat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagacggt 300
atggttcggg gaatgaactt ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 437
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 23B3IgG1.3f HC (无C端K)
<400> 437

caggtgcagc tggtgggatc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggaatg ggtttcattc attagtggta gtggtagtat catatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactggat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagacggt 300
atggttcggg gaatgaactt ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

[0200]

<210> 438
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> TIM3.25 (23B3-VH-G6E-D79Y)IgG1.1f HC
<400> 438

caggtgcagc tggtggaatc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggaatg ggtttcattc attagtggta gtggtagtat catatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagacggt 300
atggttcggg gaatgaactt ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 439
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> TIM3.25 (23B3-VH-G6E-D79Y)IgG1.1 HC (无C端K)
<400> 439

caggtgcagc tggtggaatc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggaatg ggtttcattc attagtggta gtggtagtat catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagacggt 300
atggttcggg gaatgaactt ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcag catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 440
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> TIM3.25 (23B3-VH-G6E-D79Y)IgG1.3f HC
<400> 440

caggtgcagc tggtggaatc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggaatg ggtttcattc attagtggta gtggtagtat catatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagacggt 300
atggttcggg gaatgaactt ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
[0201] gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 441
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> TIM3.25 (23B3-VH-G6E-D79Y)IgG1.3f HC (无C端K)
<400> 441

caggtgcagc tggtggaatc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggaatg ggtttcattc attagtggta gtggtagtat catatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagacggt 300
atggttcggg gaatgaactt ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359
<210> 442
<211> 645
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 14H7 (TIM3.24)LC
<400> 442
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcacctct cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaacgaact gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645
<210> 443
<211> 645
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 23B3LC(VK1)
<400> 443
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcaccgat caccttcggc 300
caagggacac gactggagat taaacgaact gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600
[0202] ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645
<210> 444
<211> 639
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 23B3LC (VK2)
<400> 444
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcaccttt cggcggaggg 300
accaaggtgg agatcaaacg aactgtggct gcaccatctg tcttcatctt cccgccatct 360
gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc 420
agaggaggca aagtacagtg gaaggtggat aacgccctcc aatcgggtaa ctcccaggag 480
agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg 540
agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcaccca tcagggcctg 600
agctcgcccg tcacaaagag cttcaacagg ggagagtgt 639
<210> 445
<211> 1470
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 14H7hIgG4 HC
<400> 445
caggtgcacc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtacag ccttcagtga ctactacatg agctggatcc gccaggctcc agggaagggg 120
ctggagtggt tatcatacat tagtaatagt ggtagtatca tatactacgc agactctgtg 180
aagggccgat tcaccatctc cagggacaac gccaagaact cagtgtatct gcaaatgaac 240
agcctgagag ccgaggacac ggctgtgtat tactgtgcga gagggcgaat tggttttttt 300
gactactggg gccagggaac cctggtcacc gtctcctcag cttccaccaa gggcccatcg 360
gtcttccccc tggcgccctg ctccaggagc acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc 420
ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc 480
agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta cagtcctcag gactctactc cctcagcagc 540
gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc acccagacct acacctgcaa cgtgaatcac 600
aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga gttgagctca aaaccccact tggtgacaca 660
actcacacat gcccacggtg cccagagccc aaatcttgtg acacacctcc cccgtgccca 720
cggtgcccag agcccaaatc ttgtgacaca cctcccccat gcccacggtg cccagagccc 780

aaatcttgtg acacacctcc cccgtgccca aggtgcccag cacctgaact cctgggagga 840
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggataccc ttatgatttc ccggaccccct 900
gaggtcacgt gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ccgaggtcca gttcaagtgg 960
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc tgcgggagga gcagtacaac 1020
agcacgttcc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaacggcaag 1080
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1140
aaaaccaaag gacagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 1200
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctaccc cagcgacatc 1260
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaacaccac gcctcccatg 1320
ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1380
cagcagggga acatcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccgctacacg 1440
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1470

<210> 446
<211> 1467
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 14H7hIgG4 HC (无C端K)
<400> 446

caggtgcacc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtacag ccttcagtga ctactacatg agctggatcc gccaggctcc agggaagggg 120
ctggagtggt tatcatacat tagtaatagt ggtagtatca tatactacgc agactctgtg 180
aagggccgat tcaccatctc cagggacaac gccaagaact cagtgtatct gcaaatgaac 240
agcctgagag ccgaggacac ggctgtgtat tactgtgcga gagggcgaat tggttttttt 300
gactactggg gcccgggaac cctggtcacc gtctcctcag cttccaccaa gggcccatcg 360
gtcttccccc tggcgccctg ctccaggagc acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc 420
ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc 480
agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta cagtcctcag gactctactc cctcagcagc 540
gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc acccagacct acacctgcaa cgtgaatcac 600
aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga gttgagctca aaaccccact tggtgacaca 660
actcacacat gcccacggtg cccagagccc aaatcttgtg acacacctcc cccgtgccca 720
cggtgcccag agcccaaatc ttgtgacaca cctcccccat gcccacggtg cccagagccc 780
aaatcttgtg acacacctcc cccgtgccca aggtgcccag cacctgaact cctgggagga 840
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggataccc ttatgatttc ccggaccccct 900
gaggtcacgt gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ccgaggtcca gttcaagtgg 960
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc tgcgggagga gcagtacaac 1020
agcacgttcc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaacggcaag 1080
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1140
[0203] aaaaccaaag gacagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 1200
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctaccc cagcgacatc 1260
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaacaccac gcctcccatg 1320
ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1380
cagcagggga acatcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccgctacacg 1440
cagaagagcc tctccctgtc tccgggt 1467

<210> 447
<211> 1500
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 23B3hIgG4 HC
<400> 447

caggtgcagc tggtgggatc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggaatg ggtttcattc attagtggta gtggtagtat catatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactggat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagacggt 300
atggttcggg gaatgaactt ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360
gtctcctcag cttccaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcgccctg ctccaggagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acacctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagctca aaaccccact tggtgacaca actcacacat gcccacggtg cccagagccc 720
aaatcttgtg acacacctcc cccgtgccca cggtgcccag agcccaaatc ttgtgacaca 780
cctcccccat gcccacggtg cccagagccc aaatcttgtg acacacctcc cccgtgccca 840
aggtgcccag cacctgaact cctgggagga ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc 900
aaggataccc ttatgatttc ccggaccccct gaggtcacgt gcgtggtggt ggacgtgagc 960
cacgaagacc ccgaggtcca gttcaagtgg tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc 1020
aagacaaagc tgcgggagga gcagtacaac agcacgttcc gtgtggtcag cgtcctcacc 1080
gtcctgcacc aggactggct gaacggcaag gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc 1140
ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc aaaaccaaag gacagccccg agaaccacag 1200
gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc 1260
ctggtcaaag gcttctaccc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg 1320
gagaacaact acaacaccac gcctcccatg ctggactccg acggctcctt cttcctctac 1380
agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg cagcagggga acatcttctc atgctccgtg 1440
atgcatgagg ctctgcacaa ccgctacacg cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1500

<210> 448

<211> 1497
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 23B3hIgG4 HC (无C端K)
<400> 448

[0204]

```
caggtgcagc tggtgggatc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc      60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct     120
ccagggaagg ggctggaatg ggtttcattc attagtggta gtggtagtat catatactac     180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactggat     240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagacggt     300
atggttcggg gaatgaactt ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc     360
gtctcctcag cttccaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcgccctg ctccaggagc     420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg     480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta     540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc     600
acccagacct acacctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga     660
gttgagctca aaaccccact tggtgacaca actcacacat gcccacggtg cccagagccc     720
aaatcttgtg acacacctcc cccgtgccca cggtgcccag agcccaaatc ttgtgacaca     780
cctccccat gcccacggtg cccagagccc aaatcttgtg acacacctcc cccgtgccca      840
aggtgcccag cacctgaact cctgggagga ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc     900
aaggataccc ttatgatttc ccggaccccct gaggtcacgt gcgtggtggt ggacgtgagc    960
cacgaagacc ccgaggtcca gttcaagtgg tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc    1020
aagacaaagc tgcgggagga gcagtacaac agcacgttcc gtgtggtcag cgtcctcacc    1080
gtcctgcacc aggactggct gaacggcaag gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc    1140
ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc aaaaccaaag gacagccccg agaaccacag    1200
gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc    1260
ctggtcaaag gcttctaccc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg    1320
gagaacaact acaacaccac gcctcccatg ctggactccg acggctcctt cttcctctac    1380
agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg cagcagggga acatcttctc atgctccgtg    1440
atgcatgagg ctctgcacaa ccgctacacg cagaagagcc tctccctgtc tccgggt       1497
```

抗TIM-3 13A3 VH1

V区段: 4-39

D区段: 4-17

J区段: JH5b

```
          Q   L   Q   L   Q   E   S   G   P   G   L   V   K   P   S   E   T
1       CAG CTG CAG CTG CAG GAG TCG GGC CCA GGA CTG GTG AAG CCT TCG GAG ACC

                                                        _CDR1___________
          L   S   L   T   C   T   V   S   G   G   S   I   S   S   R   S   Y
52      CTG TCC CTC ACC TGC ACT GTC TCT GGT GGC TCC ATC AGC AGT AGA AGT TAC

          _____________
          Y   W   G   W   I   R   Q   P   P   G   K   G   L   E   W   I   G
103     TAC TGG GGC TGG ATC CGC CAG CCC CCA GGG AAG GGG CTG GAG TGG ATT GGG

          _CDR2___________________________________________________________
          S   I   Y   Y   S   G   F   T   Y   Y   N   P   S   L   K   S   R
154     AGT ATC TAT TAT AGT GGG TTC ACC TAC TAC AAC CCG TCC CTC AAG AGT CGA

          V   T   I   S   V   D   T   S   K   N   Q   F   S   L   K   L   S
205     GTC ACC ATA TCC GTT GAC ACG TCC AAG AAC CAG TTC TCC CTG AAG CTG AGC

                                                            _CDR3_______
          S   V   T   A   A   D   T   A   V   Y   Y   C   A   T   G   G   P
256     TCT GTG ACC GCC GCA GAC ACG GCT GTG TAT TAT TGT GCG ACA GGG GGG CCC

          _____________________________________   W   G   Q   G   T   L   V
          Y   G   D   Y   A   H   W   F   D   P
307     TAC GGT GAC TAC GCC CAC TGG TTC GAC CCC TGG GGC CAG GGA ACC CTG GTC

          T   V   S   S
358     ACC GTC TCC TCA
```

图1A

抗TIM-3 13A3 VK1

V区段: A27

J区段: JK5

```
          E   I   V   L   T   Q   S   P   G   T   L   S   L   S   P   G   E
1       GAA ATT GTG TTG ACG CAG TCT CCA GGC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA

                                  _CDR1_____________________________________
          R   A   T   L   S   C   R   A   S   Q   S   V   S   S   S   Y   L
52      AGA GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC AGC TAC TTA

          A   W   Y   Q   Q   K   P   G   Q   A   P   R   L   L   I   Y   G
103     GCC TGG TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GGT

        __CDR2_____________________
          A   S   S   R   A   T   G   I   P   D   R   F   S   G   S   G   S
154     GCA TCC AGC AGG GCC ACT GGC ATC CCA GAC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT

          G   T   D   F   T   L   T   I   S   R   L   E   P   E   D   F   A
205     GGG ACA GAC TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTT GCA

                        _CDR3_____________________________
          V   Y   Y   C   Q   Q   Y   G   S   S   P   I   T   F   G   Q   G
256     GTG TAT TAC TGT CAG CAG TAT GGT AGC TCA CCG ATC ACC TTC GGC CAA GGG

          T   R   L   E   I   K
307     ACA CGA CTG GAG ATT AAA
```

图1B

13A3 _NT_VH1
ATGAAGCACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCGGCTCCCAGATGGGTCCTGTCCCAGCTGCAGCTGCAGGAG
TCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGT
AGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGT
GGGTTCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCC
CTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTAC
GCCCACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

13A3 _AA_VH1
MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYS
GFTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTLVTVSS

13A3 _NT_VK1
ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGAGAAATTGTGTTGACG
CAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGC
AGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGG
GCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG
CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTG
GAGATTAAA

13A3_AA_VK1
METPAQLLFLLLLWLPDTTGEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSR
ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPITFGQGTRLEIK

图1C

抗TIM-3 8B9 VH1

V区段: 4-59

D区段: 4-17

J区段: JH6b

```
          Q   V   Q   L   Q   E   S   G   P   G   L   V   K   P   S   E   T
1       CAG GTG CAG CTG CAG GAG TCG GGC CCA GGA CTG GTG AAG CCT TCG GAG ACC

                                                        _CDR1_____________
          L   S   L   T   C   T   V   S   G   G   S   I   S   R   H   Y   W
52      CTG TCC CTC ACC TGC ACT GTC TCT GGT GGC TCC ATC AGT CGT CAC TAC TGG

          ___                                                       _CDR2__
          N   W   I   R   Q   P   P   G   K   G   L   E   W   I   G   Y   I
103     AAC TGG ATC CGG CAG CCC CCA GGG AAG GGA CTG GAG TGG ATT GGG TAT ATC

          _____________________________________________________________
          H   Y   S   G   S   T   N   Y   N   S   S   L   K   S   R   V   T
154     CAT TAC AGT GGA AGC ACC AAC TAC AAT TCC TCC CTC AAG AGT CGA GTC ACC

          I   S   V   D   T   S   K   N   Q   F   S   L   K   L   S   S   V
205     ATA TCA GTA GAC ACG TCC AAG AAC CAG TTC TCC CTG AAG CTG AGC TCT GTG

                                                        _CDR3_____________
          T   A   A   D   T   A   V   Y   Y   C   A   R   D   T   G   Y   Y
256     ACC GCT GCG GAC ACG GCC GTG TAT TAC TGT GCG AGA GAT ACT GGG TAC TAC

          _____________
          G   M   D   I   W   G   Q   G   T   T   V   T   V   S   S
307     GGT ATG GAC ATC TGG GGC CAA GGG ACC ACG GTC ACC GTC TCC TCA
```

图2A

抗TIM-3 8B9 VK1 (hκ)

V区段: A27

J区段: JK4

```
        E   I   V   L   T   Q   S   P   G   T   L   S   L   S   P   G   E
1       GAA ATT GTG TTG ACG CAG TCT CCA GGC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA

                            _CDR1_____________________________________
         R   A   T   L   S   C   R   A   S   Q   S   V   S   S   S   Y   L
52      AGA GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC AGC TAC TTA

        ____                                                        ____
         A   W   Y   Q   Q   K   P   G   Q   A   P   R   L   L   I   Y   G
103     GCC TGG TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GGT

        _CDR2_____________
        A   S   S   R   A   T   G   I   P   D   R   F   S   G   S   G   S
154     GCA TCC AGC AGG GCC ACT GGC ATC CCA GAC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT

         G   T   D   F   T   L   T   I   S   R   L   E   P   E   D   F   A
205     GGG ACA GAC TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTT GCA

                        _CDR3_____________________________
         V   Y   Y   C   Q   Q   Y   G   S   S   P   L   T   F   G   G   G
256     GTG TAT TAC TGT CAG CAG TAT GGT AGC TCA CCT CTC ACT TTC GGC GGA GGG

         T   K   V   E   I   K
307     ACC AAG GTG GAG ATC AAA
```

图2B

8B9 NT_VH1

ATGAAACATCTGTGGTTCTTCCTTCTCCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTCCTGTCCCAGGTGCAGCTGCAGGAG
TCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCGT
CACTACTGGAACTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACAGTGGAAGC
ACCAACTACAATTCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAG
CTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATACTGGGTACTACGGTATGGACATC
TGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

8B9 _AA_VH1

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRHYWNWIRQPPGKGLEWIGYIHYSGS
TNYNSSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDTGYYGMDIWGQGTTVTVSS

8B9 _NT_VK1

ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGAGAAATTGTGTTGACG
CAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGC
AGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGG
GCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG
CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCTCTCACTTTCGG
CGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

8B9 _AA_VK1

METPAQLLFLLLLWLPDTTGEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSR
ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGGGTKVEIK

图2C

抗TIM-3 8C4 VH1

V区段: 4-59

D区段: 4-17

J区段: JH6b

```
          Q   V   Q   L   Q   E   S   G   P   G   L   V   K   P   S   E   T
1         CAG GTG CAG CTG CAG GAG TCG GGC CCA GGA CTG GTG AAG CCT TCG GAG ACC

                                                        _CDR1___________
          L   S   L   T   C   T   V   S   G   G   S   I   S   R   Y   Y   W
52        CTG TCC CTC ACC TGC ACT GTC TCT GGT GGC TCC ATC AGT CGT TAC TAC TGG

          ___                                                       _CDR2__
          S   W   I   R   Q   P   P   G   K   G   L   E   W   I   G   Y   I
103       AGC TGG ATC CGG CAG CCC CCA GGG AAG GGA CTG GAG TGG ATT GGG TAT ATC

          ____________________________________________________________
          H   Y   T   G   S   T   N   Y   N   P   S   L   K   S   R   V   T
154       CAT TAC ACT GGG AGC ACC AAC TAC AAC CCC TCC CTC AAG AGT CGA GTC ACC

          I   S   V   D   T   S   K   N   Q   F   S   L   K   L   S   S   V
205       ATA TCA GTA GAC ACG TCC AAG AAC CAG TTC TCC CTG AAG CTG AGC TCT GTG

                                                    _CDR3_______________
          T   A   A   D   T   A   V   Y   Y   C   A   T   D   T   G   Y
256       ACC GCA GCG GAC ACG GCC GTG TAT TAC TGT GCG ACA GAT ACG GGC TAC

          ____________________
          Y   G   M   D   V   W   G   Q   G   T   T   V   T   V   S   S
307       TAC GGT ATG GAC GTC TGG GGC CAA GGG ACC ACG GTC ACC GTC TCC TCA
```

图3A

抗TIM-3 8C4 VK1

V区段: A27

J区段: JK4

```
          E   I   V   L   T   Q   S   P   G   T   L   S   L   S   P   G   E
1     GAA ATT GTG TTG ACG CAG TCT CCA GGC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA

                                _CDR1_____________________________________
          R   A   T   L   S   C   R   A   S   Q   S   V   S   S   S   Y   L
52    AGA GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC AGC TAC TTA

          A   W   Y   Q   Q   K   P   G   Q   A   P   R   L   L   I   Y   G
103   GCC TGG TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GGT

      ___CDR2_____________
          A   S   S   R   A   T   G   I   P   D   R   F   S   G   S   G   S
154   GCA TCC AGC AGG GCC ACT GGC ATC CCA GAC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT

          G   T   D   F   T   L   T   I   S   R   L   E   P   E   D   F   A
205   GGG ACA GAC TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTT GCA

                        _CDR3_____________________________
          V   Y   Y   C   Q   Q   Y   G   S   S   P   L   T   F   G   G   G
256   GTG TAT TAC TGT CAG CAG TAT GGT AGC TCA CCG CTC ACT TTC GGC GGA GGG

          T   K   V   E   I   K
307   ACC AAG GTG GAG ATC AAA
```

图3B

8C4_NT_VH1

ATGAAACATCTGTGGTTCTTCCTTCTCCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTCCTGTCCCAGGTGCAGCTGCAGGAG
TCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCGT
TACTACTGGAGCTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACACTGGGAGC
ACCAACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAG
CTGAGCTCTGTGACCGCAGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGACAGATACGGGCTACTACGGTATGGACGTC
TGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

8C4_AA_VH1

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIHYTGS
TNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATDTGYYGMDVWGQGTTVTVSS

8C4_NT_VK1

ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGAGAAATTGTGTTGACG
CAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGC
AGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGG
GCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG
CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCGCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTG
GAGATCAAA

8C4_AA_VK1

METPAQLLFLLLLWLPDTTGEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSR
ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGGGTKVEIK

图3C

抗TIM-3 17C3 VH1

V区段: 1-46

D区段: 3-10

J区段: JH6b

```
          Q   V   Q   L   V   Q   S   G   A   E   V   K   K   P   G   A   S
1         CAG GTG CAG TTG GTG CAG TCT GGG GCT GAG GTG AAG AAG CCT GGG GCC TCA

                                                          _CDR1___________
          V   K   V   S   C   K   A   S   G   Y   T   F   T   S   Y   Y   M
52        GTG AAG GTC TCC TGC AAG GCA TCT GGA TAC ACT TTC ACC AGC TAC TAT ATG

          ____                                                        _CDR2__
          H   W   V   R   Q   A   P   G   Q   G   L   E   W   M   G   I   I
103       CAC TGG GTG CGA CAG GCC CCT GGA CAA GGG CTT GAG TGG ATG GGA ATA ATC

          ____________________________________________________________
          N   P   R   G   D   S   I   I   Y   A   Q   K   F   Q   G   R   V
154       AAC CCT AGG GGT GAT AGC ATA ATC TAC GCA CAG AAG TTC CAG GGC AGA GTC

          T   M   T   R   D   T   S   T   S   T   V   Y   M   E   L   S   S
205       ACC ATG ACC AGG GAC ACG TCC ACG AGC ACA GTC TAC ATG GAG CTG AGC AGC

                                                          _CDR3___________
          L   R   S   E   D   T   A   V   Y   Y   C   A   R   D   F   Y   G
256       CTG AGA TCT GAG GAC ACG GCC GTG TAT TAC TGT GCG AGA GAT TTC TAT GGT

          ____________________________________________
          S   G   N   Y   Y   Y   G   M   D   V   W   G   Q   G   T   T   V
307       TCG GGA AAC TAC TAC TAC GGT ATG GAC GTC TGG GGC CAA GGG ACC ACG GTC

          T   V   S   S
358       ACC GTC TCC TCA
```

图4A

抗TIM-3 17C3 VK1

V区段: A27

J区段: JK5

```
          E   I   V   L   T   Q   S   P   G   T   L   S   L   S   P   G   E
1       GAA ATT GTG TTG ACG CAG TCT CCA GGC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA

                                  _CDR1_____________________________________
          R   A   T   L   S   C   R   A   S   Q   S   V   S   S   S   Y   L
52      AGA GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC AGC TAC TTA

          A   W   Y   Q   Q   K   P   G   Q   A   P   R   L   L   I   Y   G
103     GCC TGG TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GGT

        ___CDR2_____________
          A   S   S   R   A   T   G   I   P   D   R   F   S   G   S   G   S
154     GCA TCC AGC AGG GCC ACT GGC ATC CCA GAC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT

          G   T   D   F   T   L   T   I   S   R   L   E   P   E   D   F   A
205     GGG ACA GAC TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTT GCA

                      _CDR3_____________________________
          V   Y   Y   C   Q   Q   Y   G   S   S   P   I   T   F   G   Q   G
256     GTG TAT TAC TGT CAG CAG TAT GGT AGC TCA CCG ATC ACC TTC GGC CAA GGG

          T   R   L   E   I   K
307     ACA CGA CTG GAG ATT AAA
```

图4B

17C3_NT_VH1

ATGGACTGGACCTGGAGGGTCTTCTGCTTGCTGGCTGTAGCTCCAGGTGCTCACTCCCAGGTGCAGTTGGTGCAG
TCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCATCTGGATACACTTTCACCAGC
TACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCTAGGGGTGAT
AGCATAATCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATG
GAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATTTCTATGGTTCGGGAAACTAC
TACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

17C3_AA_VH1

MDWTWRVFCLLAVAPGAHSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPRGD
SIIYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDFYGSGNYYYGMDVWGQGTTVTVSS

17C3_NT_VK1

ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGAGAAATTGTGTTGACG
CAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGC
AGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGG
GCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG
CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTG
GAGATTAAA

17C3_AA_VK1

METPAQLLFLLLLWLPDTTGEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSR
ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPITFGQGTRLEIK

图4C

抗TIM-3 9F6 VH1

V区段: 3-11

D区段: 6-19

J区段: JH6b

```
          Q   V   Q   L   V   E   S   G   G   G   L   V   K   P   G   G   S
1         CAG GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC TTG GTC AAG CCT GGA GGG TCC

                                                        _CDR1___________
          L   R   L   S   C   A   A   S   G   F   T   F   S   D   Y   Y   M
52        CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACC TTC AGT GAC TAC TAC ATG

          ___                                                   _CDR2__
          S   W   I   R   Q   A   P   G   K   G   L   E   W   V   S   F   I
103       AGC TGG ATC CGC CAG GCT CCA GGG AAG GGG CTG GAG TGG GTT TCA TTC ATT

          _____________________________________________________________
          S   G   G   G   S   T   I   Y   Y   A   D   S   V   K   G   R   F
154       AGT GGT GGT GGT AGT ACC ATA TAC TAC GCA GAC TCT GTG AAG GGC CGA TTC

          T   I   S   R   D   N   A   K   N   S   L   F   L   Q   M   N   S
205       ACC ATC TCC AGG GAC AAC GCC AAG AAC TCG CTG TTT CTG CAA ATG AAC AGC

                                                        _CDR3___________
          L   R   V   E   D   T   A   V   Y   Y   C   A   R   D   G   Y   S
256       CTG AGA GTC GAG GAC ACG GCT GTG TAT TAC TGT GCG AGA GAT GGC TAT AGC

          _____________________________________
          S   G   W   Y   Y   Y   G   M   D   V   W   G   Q   G   T   A   V
307       AGT GGC TGG TAC TAC TAC GGT ATG GAC GTC TGG GGC CAA GGG ACC GCG GTC

          T   V   S   S
358       ACC GTC TCC TCA
```

图5A

抗TIM-3 9F6 VK1

V区段: L18

J区段: JK1

```
          A   I   Q   L   T   Q   S   P   S   S   L   S   A   S   V   G   D
1       GCC ATC CAG TTG ACC CAG TCT CCA TCC TCC CTG TCT GCA TCT GTA GGA GAC

                                  _CDR1_____________________________________
          R   V   T   I   T   C   R   A   S   Q   G   I   S   S   A   L   A
52      AGA GTC ACC ATC ACT TGC CGG GCA AGT CAG GGC ATT AGC AGT GCT TTA GCC

                                                                  _CDR2__
          W   Y   Q   Q   K   P   G   K   A   P   K   L   L   I   Y   D   A
103     TGG TAT CAG CAG AAA CCA GGG AAA GCT CCT AAG CTC CTG ATC TAT GAT GCC

          _____________________
          S   S   L   E   S   G   V   P   S   R   F   S   G   S   G   S   G
154     TCC AGT TTG GAA AGT GGG GTC CCA TCA AGG TTC AGC GGC AGT GGA TCT GGG

          T   D   F   T   L   T   I   S   S   L   Q   P   E   D   F   A   T
205     ACA GAT TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGC CTG CAG CCT GAA GAT TTT GCA ACT

                  _CDR3_____________________________________
          Y   Y   C   Q   Q   F   N   S   Y   P   R   T   F   G   Q   G   T
256     TAT TAC TGT CAA CAG TTT AAT AGT TAC CCT CGG ACG TTC GGC CAA GGG ACC

          K   V   E   I   K
307     AAG GTG GAA ATC AAA
```

图5B

抗TIM-3 9F6 VK2

V区段: A27

J区段: JK4

```
          E   I   V   L   T   Q   S   P   G   T   L   S   L   S   P   G   E
1     GAA ATT GTG TTG ACG CAG TCT CCA GGC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA

                                _CDR1_____________________________________
          R   A   T   L   S   C   R   A   S   Q   S   V   S   S   S   Y   L
52    AGA GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC AGC TAC TTA

          A   W   Y   Q   Q   K   P   G   Q   A   P   R   L   L   I   Y   G
103   GCC TGG TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GGT

      ___CDR2_____________
          A   S   S   R   A   T   G   I   P   D   R   F   S   G   S   G   S
154   GCA TCC AGC AGG GCC ACT GGC ATC CCA GAC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT

          G   T   D   F   T   L   T   I   S   R   L   E   P   E   D   F   A
205   GGG ACA GAC TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTT GCA

                        _CDR3_____________________
          V   Y   Y   C   Q   Q   Y   G   S   S   L   T   F   G   G   G   T
256   GTG TAT TAC TGT CAG CAG TAT GGT AGC TCA CTC ACT TTC GGC GGA GGG ACC

          K   V   E   I   K
307   AAG GTG GAG ATC AAA
```

图5C

抗TIM-3 9F6 VK3

V区段: A27

J区段: JK4

```
          E   I   V   L   T   Q   S   P   G   T   L   S   L   S   P   G   E
1       GAA ATT GTG TTG ACG CAG TCT CCA GGC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA

                                  _CDR1_____________________________________
          R   A   T   L   S   C   R   A   S   Q   S   V   S   S   S   Y   L
52      AGA GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC AGC TAC TTA

          A   W   Y   Q   Q   K   P   G   Q   A   P   R   L   L   I   Y   G
103     GCC TGG TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GGT

        _____CDR2_____________
          A   S   S   R   A   T   G   I   P   D   R   F   S   G   S   G   S
154     GCA TCC AGC AGG GCC ACT GGC ATC CCA GAC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT

          G   T   D   F   T   L   T   I   S   R   L   E   P   E   D   F   A
205     GGG ACA GAC TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTT GCA

                      _CDR3_____________________________
          V   Y   Y   C   Q   Q   Y   G   S   S   P   L   T   F   G   G   G
256     GTG TAT TAC TGT CAG CAG TAT GGT AGC TCA CCG CTC ACT TTC GGC GGA GGG

          T   K   V   E   I   K
307     ACC AAG GTG GAG ATC AAA
```

图5D

9F6_NT_VH1

TGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCCTTGTTGCTATTATAAAAGGTGTCCAGTGTCAGGTGCAGCTGGTGGAGT
CTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACT
ACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTGGTGGTGGTAGTA
CCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCGCTGTTTCTGC
AAATGAACAGCCTGAGAGTCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGCTATAGCAGTGGCTGGTACT
ACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCGCGGTCACCGTCTCCTCA

9F6_AA_VH1

MEFGLSWVFLVAIIKGVQCQVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGGGS
TIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYYGMDVWGQGTAVTVSS

9F6_NT_VK1

ATGGACATGAGGGTCCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTTCTGCTGCTCTGGCTCCCAGGTGCCAGATGTGCCATCCAG
TTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGC
ATTAGCAGTGCTTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCCTCCAGT
TTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG
CAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAGTTTAATAGTTACCCTCGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAG
GTGGAAATCAAA

9F6_AA_VK1

MDMRVPAQLLGLLLLWLPGARCAIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLLIYDASS
LESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPRTFGQGTKVEIK

9F6_NT_VK2

ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGAGAAATTGTGTTGACG
CAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGC
AGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGG
GCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG
CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAG
ATCAAA

9F6_AA_VK2

METPAQLLFLLLLWLPDTTGEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSR
ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSLTFGGGTKVEIK

9F6_NT_VK3

ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGAGAAATTGTGTTGACG
CAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGC
AGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGG
GCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG
CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCGCTCACTTTCGG
CGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

9F6_AA_VK3

METPAQLLFLLLLWLPDTTGEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSR
ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGGGTKVEIK

图5E

抗TIM-3 3G4 VH1

V区段: 3-11

D区段: 6-13

J区段: JH6b

```
          Q   V   Q   L   V   E   S   G   G   G   L   V   K   P   G   G   S
1         CAG GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC TTG GTC AAG CCT GGA GGG TCC

                                                        _CDR1_____________
          L   R   L   S   C   A   A   S   G   F   T   F   S   D   Y   Y   M
52        CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACC TTC AGT GAC TAC TAC ATG

          ___                                                       _CDR2__
          S   W   I   R   Q   A   P   G   K   G   L   E   W   V   S   F   I
103       AGC TGG ATC CGC CAG GCT CCA GGG AAG GGG CTG GAG TGG GTT TCA TTC ATT

          _____________________________________________________________
          S   T   S   G   S   I   I   Y   Y   A   D   S   V   K   G   R   F
154       AGT ACT AGT GGT AGT ATC ATA TAC TAC GCA GAC TCT GTG AAG GGC CGA TTC

          T   I   S   R   D   N   A   K   N   S   L   Y   L   Q   M   N   S
205       ACC ATC TCC AGG GAC AAC GCC AAG AAC TCA CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGC

                                                        _CDR3_____________
          L   R   A   E   D   T   A   V   Y   Y   C   A   R   E   G   Y   S
256       CTG AGA GCC GAG GAC ACG GCT GTG TAT TAC TGT GCG AGA GAA GGG TAT AGC

          _____________________________________________
          S   S   W   S   Y   Y   Y   G   M   D   V   W   G   Q   G   T   T
307       AGC AGC TGG TCC TAC TAC TAC GGT ATG GAC GTC TGG GGC CAA GGG ACC ACG

          V   T   V   S   S
358       GTC ACC GTC TCC TCA
```

图6A

抗TIM-3 3G4 VK1

V区段: A27

J区段: JK5

```
          E   I   V   L   T   Q   S   P   G   T   L   S   L   S   P   G   E
1       GAA ATT GTG TTG ACG CAG TCT CCA GGC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA

                                  _CDR1_____________________________________
          R   A   T   L   S   C   R   A   S   Q   S   V   S   S   S   Y   L
52      AGA GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC AGC TAC TTA

          ___                                                           ____
          A   W   Y   Q   Q   K   P   G   Q   A   P   R   L   L   I   Y   G
103     GCC TGG TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GGT

          ____CDR2__________________
          A   S   S   R   A   T   G   I   P   D   R   F   S   G   S   G   S
154     GCA TCC AGC AGG GCC ACT GGC ATC CCA GAC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT

          G   T   D   F   T   L   T   I   S   R   L   E   P   E   D   F   A
205     GGG ACA GAC TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTT GCA

                      _CDR3_____________________________
          V   Y   Y   C   Q   Q   Y   G   S   S   P   I   T   F   G   Q   G
256     GTG TAT TAC TGT CAG CAG TAT GGT AGC TCA CCG ATC ACC TTC GGC CAA GGG

          T   R   L   E   I   K
307     ACA CGA CTG GAG ATT AAA
```

图6B

3G4_NT_VH1

ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCCTTGTTGCTATTATAAAAGGTGTCCAGTGTCAGGTGCAGCTGGTGGAG
TCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGAC
TACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTACTAGTGGTAGT
ATCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTG
CAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAAGGGTATAGCAGCAGCTGGTCC
TACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

3G4_AA_VH1

MEFGLSWVFLVAIIKGVQCQVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISTSGS
IIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGYSSSWSYYYGMDVWGQGTTVTVSS

3G4_NT_VK1

ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGAGAAATTGTGTTGACG
CAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGC
AGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGG
GCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG
CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTG
GAGATTAAA

3G4_AA_VK1

METPAQLLFLLLLWLPDTTGEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSR
ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPITFGQGTRLEIK

图6C

抗TIM-3 17C8 VH1

V区段: 3-11

D区段: 6-19

J区段: JH6b

```
          Q   V   Q   L   V   E   S   G   G   G   L   V   K   P   G   G   S
1         CAG GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC TTG GTC AAG CCT GGA GGG TCC

                                                        _CDR1___________
          L   R   L   S   C   A   A   S   G   F   T   F   S   D   Y   Y   M
52        CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACC TTC AGT GAC TAC TAC ATG

          ___                                                   ________
          S   W   I   R   Q   A   P   G   K   G   L   E   W   V   S   F   I
103       AGC TGG ATC CGC CAG GCT CCA GGG AAG GGG CTG GAG TGG GTT TCA TTC ATT

          _________CDR2_____________________________________________________
          S   S   S   G   S   I   I   Y   Y   A   D   S   V   K   G   R   F
154       AGT AGT AGT GGT AGT ATC ATA TAC TAC GCA GAC TCT GTG AAG GGC CGA TTC

          T   I   S   R   D   N   A   K   N   S   L   Y   L   Q   M   N   S
205       ACC ATC TCC AGG GAC AAC GCC AAG AAC TCA CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGC

                                                        _CDR3___________
          L   R   A   E   D   T   A   V   Y   Y   C   A   R   D   G   Y   S
256       CTG AGA GCC GAG GAC ACG GCT GTG TAT TAC TGT GCG AGA GAT GGG TAT AGC

          _____________________________________________       W   G   Q   G   T   T   V
          S   G   W   E   Y   Y   G   M   D   V
307       AGT GGC TGG GAG TAC TAC GGT ATG GAC GTC TGG GGC CAA GGG ACC ACG GTC

          T   V   S   S
358       ACC GTC TCC TCA
```

图7A

抗TIM-3 17C8 VK1

V区段: A27

J区段: JK4

```
          E   I   V   L   T   Q   S   P   G   T   L   S   L   S   P   G   E
1       GAA ATT GTG TTG ACG CAG TCT CCA GGC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA

                                _CDR1_____________________________________
          R   A   T   L   S   C   R   A   S   Q   S   V   S   S   S   Y   L
52      AGA GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC AGC TAC TTA

          ___                                                           ____
          A   W   Y   Q   Q   K   P   G   Q   A   P   R   L   L   I   Y   G
103     GCC TGG TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GGT

          ____CDR2_________________
          A   S   S   R   A   T   G   I   P   D   R   F   S   G   S   G   S
154     GCA TCC AGC AGG GCC ACT GGC ATC CCA GAC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT

          G   T   D   F   T   L   T   I   S   R   L   E   P   E   D   F   A
205     GGG ACA GAC TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTT GCA

                        _CDR3_____________________________
          V   Y   Y   C   Q   Q   Y   G   S   S   P   L   T   F   G   G   G
256     GTG TAT TAC TGT CAG CAG TAT GGT AGC TCA CCG CTC ACT TTC GGC GGA GGG

          T   K   V   E   I   K
307     ACC AAG GTG GAG ATC AAA
```

图7B

17C8_NT_VH1

ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCCTTGTTGCTATTATAAAAGGTGTCCAGTGTCAGGTGCAGCTGGTGGAG
TCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGAC
TACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTAGTAGTGGTAGT
ATCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTG
CAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGGTATAGCAGTGGCTGGGAG
TACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

17C8_AA_VH1

MEFGLSWVFLVAIIKGVQCQVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISSSGS
IIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGYSSGWEYYGMDVWGQGTTVTVSS

17C8_NT_VK1

ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGAGAAATTGTGTTGACG
CAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGC
AGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGG
GCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG
CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCGCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTG
GAGATCAAA

17C8_AA_VK1

METPAQLLFLLLLWLPDTTGEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSR
ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGGGTKVEIK

图7C

抗TIM-3 14H7 VH1

V区段: 3-11

D区段: 4-23

J区段: JH4b

```
          Q   V   H   L   V   E   S   G   G   G   L   V   K   P   G   G   S
1       CAG GTG CAC CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC TTG GTC AAG CCT GGA GGG TCC

                                            _CDR1_____________
          L   R   L   S   C   T   A   F   S   D   Y   Y   M   S   W   I   R
52      CTG AGA CTC TCC TGT ACA GCC TTC AGT GAC TAC TAC ATG AGC TGG ATC CGC

                                                _CDR2_____________________
          Q   A   P   G   K   G   L   E   W   L   S   Y   I   S   N   S   G
103     CAG GCT CCA GGG AAG GGG CTG GAG TGG TTA TCA TAC ATT AGT AAT AGT GGT

          ____________________________________________
          S   I   I   Y   Y   A   D   S   V   K   G   R   F   T   I   S   R
154     AGT ATC ATA TAC TAC GCA GAC TCT GTG AAG GGC CGA TTC ACC ATC TCC AGG

          D   N   A   K   N   S   V   Y   L   Q   M   N   S   L   R   A   E
205     GAC AAC GCC AAG AAC TCA GTG TAT CTG CAA ATG AAC AGC CTG AGA GCC GAG

                                            _CDR3_____________________________
          D   T   A   V   Y   Y   C   A   R   G   R   I   G   F   F   D   Y
256     GAC ACG GCT GTG TAT TAC TGT GCG AGA GGG CGA ATT GGT TTT TTT GAC TAC

          W   G   P   G   T   L   V   T   V   S   S
307     TGG GGC CCG GGA ACC CTG GTC ACC GTC TCC TCA
```

图8A

抗TIM-3 14H7 VK1

V区段: A27

J区段: JK3

```
          E   I   V   L   T   Q   S   P   G   T   L   S   L   S   P   G   E
1       GAA ATT GTG TTG ACG CAG TCT CCA GGC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA

                                  _CDR1_____________________________________
          R   A   T   L   S   C   R   A   S   Q   S   V   S   S   S   Y   L
52      AGA GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC AGC TAC TTA

          A   W   Y   Q   Q   K   P   G   Q   A   P   R   L   L   I   Y   G
103     GCC TGG TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GGT

        __CDR2_____________________
          A   S   S   R   A   T   G   I   P   D   R   F   S   G   S   G   S
154     GCA TCC AGC AGG GCC ACT GGC ATC CCA GAC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT

          G   T   D   F   T   L   T   I   S   R   L   E   P   E   D   F   A
205     GGG ACA GAC TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTT GCA

                        _CDR3_____________________________
          V   Y   Y   C   Q   Q   Y   G   S   S   P   L   T   F   G   P   G
256     GTG TAT TAC TGT CAG CAG TAT GGT AGC TCA CCT CTC ACT TTC GGC CCT GGG

          T   K   V   D   I   K
307     ACC AAA GTG GAT ATC AAA
```

图8B

14H7_NT_VH1
ATGAGGGCTTGGATCTTCTTTCTGCTCTGCCTGGCCGGGAGAGCGCTCGCACAGGTGCACCTGGTGGAGTCTGGG
GGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTACAGCCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATC
CGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGTTATCATACATTAGTAATAGTGGTAGTATCATATACTACGCAGAC
TCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCAGTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGA
GCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGGCGAATTGGTTTTTTTGACTACTGGGGCCCGGGAACCCTG
GTCACCGTCTCCTCA

14H7_AA_VH1
MRAWIFFLLCLAGRALAQVHLVESGGGLVKPGGSLRLSCTAFSDYYMSWIRQAPGKGLEWLSYISNSGSIIYYAD
SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCARGRIGFFDYWGPGTLVTVSS

14H7_NT_VK1
ATGAGGGCTTGGATCTTCTTTCTGCTCTGCCTGGCCGGGCGCGCCTTGGCCGAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCA
GGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTAC
TTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGC
ATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGAT
TTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCTCTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA

14H7_AA_VK1
MRAWIFFLLCLAGRALAEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATG
IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGPGTKVDIK

图8C

抗TIM-3 23B3 VH1

V区段: 3-11

D区段: 3-10

J区段: JH6b

```
          Q   V   Q   L   V   G   S   G   G   G   L   V   K   P   G   G   S
1       CAG GTG CAG CTG GTG GGA TCT GGG GGA GGC TTG GTC AAG CCT GGA GGG TCC

                                                        _CDR1_________
          L   R   L   S   C   A   A   S   G   F   T   F   S   D   Y   Y   M
52      CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACC TTC AGT GAC TAC TAC ATG

        ___                                                     _CDR2__
          S   W   I   R   Q   A   P   G   K   G   L   E   W   V   S   F   I
103     AGC TGG ATC CGC CAG GCT CCA GGG AAG GGG CTG GAA TGG GTT TCA TTC ATT

        _____________________________________________________________
          S   G   S   G   S   I   I   Y   Y   A   D   S   V   K   G   R   F
154     AGT GGT AGT GGT AGT ATC ATA TAC TAC GCA GAC TCT GTG AAG GGC CGA TTC

          T   I   S   R   D   N   A   K   N   S   L   D   L   Q   M   N   S
205     ACC ATC TCC AGG GAC AAC GCC AAG AAC TCA CTG GAT CTG CAA ATG AAC AGC

                                                        _CDR3_________
          L   R   A   E   D   T   A   V   Y   Y   C   A   R   D   G   M   V
256     CTG AGA GCC GAG GAC ACG GCT GTG TAT TAC TGT GCG AGA GAC GGT ATG GTT

        _____________________________________
          R   G   M   N   F   Y   G   M   D   V   W   G   Q   G   T   T   V
307     CGG GGA ATG AAC TTC TAC GGT ATG GAC GTC TGG GGC CAA GGG ACC ACG GTC

          T   V   S   S
358     ACC GTC TCC TCA
```

图9A

抗TIM-3 23B3 VK1

V区段: A27

J区段: JK5

```
          E   I   V   L   T   Q   S   P   G   T   L   S   L   S   P   G   E
1       GAA ATT GTG TTG ACG CAG TCT CCA GGC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA

                                  _CDR1_____________________________________
          R   A   T   L   S   C   R   A   S   Q   S   V   S   S   S   Y   L
52      AGA GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC AGC TAC TTA

          A   W   Y   Q   Q   K   P   G   Q   A   P   R   L   L   I   Y   G
103     GCC TGG TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GGT

        __CDR2____________________
          A   S   S   R   A   T   G   I   P   D   R   F   S   G   S   G   S
154     GCA TCC AGC AGG GCC ACT GGC ATC CCA GAC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT

          G   T   D   F   T   L   T   I   S   R   L   E   P   E   D   F   A
205     GGG ACA GAC TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTT GCA

                        _CDR3_____________________________
          V   Y   Y   C   Q   Q   Y   G   S   S   P   I   T   F   G   Q   G
256     GTG TAT TAC TGT CAG CAG TAT GGT AGC TCA CCG ATC ACC TTC GGC CAA GGG

          T   R   L   E   I   K
307     ACA CGA CTG GAG ATT AAA
```

图9B

抗TIM-3 23B3 VK2

V区段: A27

J区段: JK4

```
          E   I   V   L   T   Q   S   P   G   T   L   S   L   S   P   G   E
1       GAA ATT GTG TTG ACG CAG TCT CCA GGC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA

                                  _CDR1_____________________________________
          R   A   T   L   S   C   R   A   S   Q   S   V   S   S   S   Y   L
52      AGA GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC AGC TAC TTA

          A   W   Y   Q   Q   K   P   G   Q   A   P   R   L   L   I   Y   G
103     GCC TGG TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GGT

        ___CDR2_____________
          A   S   S   R   A   T   G   I   P   D   R   F   S   G   S   G   S
154     GCA TCC AGC AGG GCC ACT GGC ATC CCA GAC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT

          G   T   D   F   T   L   T   I   S   R   L   E   P   E   D   F   A
205     GGG ACA GAC TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTT GCA

                      _CDR3_____________________
          V   Y   Y   C   Q   Q   Y   G   S   S   P   F   G   G   G   T   K
256     GTG TAT TAC TGT CAG CAG TAT GGT AGC TCA CCT TTC GGC GGA GGG ACC AAG

          V   E   I   K
307     GTG GAG ATC AAA
```

图9C

23B3_NT_VH1
ATGAGGGCTTGGATCTTCTTTCTGCTCTGCCTGGCCGGGGAGAGCGCTCGCACAGGTGCAGCTGGTGGGATCTGGG
GGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTAC
ATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGGTTTCATTCATTAGTGGTAGTGGTAGTATCATA
TACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACTGGATCTGCAAATG
AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGACGGTATGGTTCGGGGAATGAACTTCTAC
GGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

23B3_AA_VH1
MRAWIFFLLCLAGRALAQVQLVGSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGSGSII
YYADSVKGRFTISRDNAKNSLDLQMNSLRAEDTAVYYCARDGMVRGMNFYGMDVWGQGTTVTVSS

23B3_NT_VK1
ATGAGGGCTTGGATCTTCTTTCTGCTCTGCCTGGCCGGGCGCGCCTTGGCCGAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCA
GGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTAC
TTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGC
ATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGAT
TTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAA

23B3_AA_VK1
MRAWIFFLLCLAGRALAEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATG
IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPITFGQGTRLEIK

23B3_NT_VK2
ATGAGGGCTTGGATCTTCTTTCTGCTCTGCCTGGCCGGGCGCGCCTTGGCCGAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCA
GGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTAC
TTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGC
ATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGAT
TTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

23B3_AA_VK2
MRAWIFFLLCLAGRALAEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATG
IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPFGGGTKVEIK

图9D

重链可变区的序列比对

```
                                FR1                                 CDR1          FR2           CDR2
13A3        QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFT-      59
8B9         QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIS--RHYWNWIRQPPGKGLEWIGYIHYSGST-      57
8C4         QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIS--RYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIHYTGST-      57
17C3        QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT--SYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPRGDSI      58
9F6         QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS--DYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGGGSTI      58
3G4         QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS--DYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISTSGSII      58
17C8        QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS--DYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISSSGSII      58
23B3        QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS--DYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGSGSII      58
14H7        QVHLVESGGGLVKPGGSLRLSCTA-----FS--DYYMSWIRQAPGKGLEWLSYISNSGSII      54
            *::*  **  : **. :: ::* .    ::   :*  *:**.**:****:. *   *

                    CDR2                        FR3                                 CDR3
13A3        YYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAT----GG---PYGDYAHWFDP      112
8B9         NYNSSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARD---TG---YYG-----MDI      106
8C4         NYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATD---TG---YYG-----MDV      106
17C3        IYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDFYGSGNY-YYG-----MDV      112
9F6         YYADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWY-YYG-----MDV      112
3G4         YYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGYSSSWSYYYG-----MDV      113
17C8        YYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGYSSGWE-YYG-----MDV      112
23B3        YYADSVKGRFTISRDNAKNSLDLQMNSLRAEDTAVYYCARDGMVRGMN-FYG-----MDV      112
14H7        YYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCARGRIG-----FF--------DY      102
             *  ..:.*.*:: *.:.. . :::.*:   ********          :       *

                FR4
13A3        WGQGTLVTVSS     123
8B9         WGQGTTVTVSS     117
8C4         WGQGTTVTVSS     117
17C3        WGQGTTVTVSS     123
9F6         WGQGTAVTVSS     123
3G4         WGQGTTVTVSS     124
17C8        WGQGTTVTVSS     123
23B3        WGQGTTVTVSS     123
14H7        WGPGTLVTVSS     113
            ** ** *****
```

图10A

VH区序列编号

SEQ ID NO:									
	VH	CDR1	CDR2	CDR3	VH变体				
13A3.	34	41	46	53	112 (N60Q)	113 (N60S)	114 (N60A)	115 (D101E)	116 (P102V)
					117 (P102Y)	118 (P102L)	119 (N60Q, P102Y)	364 (N60Q, D101E)	
8B9.	35	42	47	54	120 (S61P)				
8C4.	36	43	48	55					
17C3.	37	44	49	56					
9F6.	38	45	50	57	121 (A108T)				
3G4.	39	45	51	58					
17C8.	40	45	52	59					
14H7	410	45	413	414					
23B3	411	45	415	416	412 (G6E, D79Y)				

图10B

轻链可变区的序列比对



图11A

轻链序列编号

	SEQ ID NO:			
	VL	CDR1	CDR2	CDR3
13A3	60	64	66	68
8B9	61	64	66	69
8C4	61	64	66	69
17C3	60	64	66	68
9F6 (VK1)	62	65	67	70
9F6 (VK2)	63	64	66	71
9F6 (VK3)	61	64	66	69
3G4	60	64	66	68
17C8.	61	64	66	69
23B3 (VK1)	60	64	66	68
23B3 (VK2)	418	64	66	419
14H7	417	64	66	69

图11B

13A3.IgG1.3f和变体的重链的序列比对

```
TIM3.5          QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTY
TIM3.11         QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTY
TIM3.12         QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTY
TIM3.13         QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTY
TIM3.10         QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTY
TIM3.18         QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTY
TIM3.14         QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTY
TIM3.16         QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTY
TIM3.15         QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTY
TIM3.17         QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTY
                ************************************************************

TIM3.5          YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTLVT
TIM3.11         YSPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTLVT
TIM3.12         YAPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTLVT
TIM3.13         YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFEPWGQGTLVT
TIM3.10         YQPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTLVT
TIM3.18         YQPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFEPWGQGTLVT
TIM3.14         YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDVWGQGTLVT
TIM3.16         YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDLWGQGTLVT
TIM3.15         YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDYWGQGTLVT
TIM3.17         YQPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDYWGQGTLVT
                * ************************************************: ********

TIM3.5          VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
TIM3.11         VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
TIM3.12         VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
TIM3.13         VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
TIM3.10         VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
TIM3.18         VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
TIM3.14         VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
TIM3.16         VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
TIM3.15         VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
TIM3.17         VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
                ************************************************************

TIM3.5          QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA
TIM3.11         QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA
TIM3.12         QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA
TIM3.13         QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA
TIM3.10         QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA
TIM3.18         QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA
TIM3.14         QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA
TIM3.16         QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA
TIM3.15         QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA
TIM3.17         QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA
                ************************************************************

TIM3.5          EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
TIM3.11         EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
TIM3.12         EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
TIM3.13         EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
TIM3.10         EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
TIM3.18         EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
TIM3.14         EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
TIM3.16         EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
TIM3.15         EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
TIM3.17         EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
                ************************************************************
```

图12

```
TIM3.5          QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
TIM3.11         QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
TIM3.12         QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
TIM3.13         QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
TIM3.10         QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
TIM3.18         QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
TIM3.14         QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
TIM3.16         QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
TIM3.15         QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
TIM3.17         QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
                ************************************************************

TIM3.5          REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
TIM3.11         REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
TIM3.12         REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
TIM3.13         REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
TIM3.10         REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
TIM3.18         REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
TIM3.14         REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
TIM3.16         REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
TIM3.15         REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
TIM3.17         REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
                ************************************************************

TIM3.5           SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TIM3.11          SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TIM3.12          SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TIM3.13          SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TIM3.10          SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TIM3.18          SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TIM3.14          SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TIM3.16          SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TIM3.15          SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TIM3.17          SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
                 ********************************
```

图12(续)

9F6.IgG1.3f和变体(A108T)的重链的序列比对

```
9F6             QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGGGSTIYY
TIM3.7          QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGGGSTIYY
                ************************************************************

9F6             ADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYYGMDVWGQGTAVT
TIM3.7          ADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYYGMDVWGQGTTVT
                ************************************************************:**

9F6             VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
TIM3.7          VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
                ************************************************************

9F6             QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA
TIM3.7          QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA
                ************************************************************

9F6             EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
TIM3.7          EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
                ************************************************************

9F6             QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
TIM3.7          QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
                ************************************************************

9F6             REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
TIM3.7          REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
                ************************************************************

9F6             SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TIM3.7          SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
                ********************************
```

图13

8B9.IgG1.3f和变体(S61P)的重链的序列比对

```
8B9             QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRHYWNWIRQPPGKGLEWIGYIHYSGSTNYN
TIM3.8          QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRHYWNWIRQPPGKGLEWIGYIHYSGSTNYN
                ************************************************************

8B9             SSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDTGYYGMDIWGQGTTVTVSSAST
TIM3.8          PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDTGYYGMDIWGQGTTVTVSSAST
                .************************************************************

8B9             KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
TIM3.8          KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
                ************************************************************

8B9             SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSV
TIM3.8          SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSV
                ************************************************************

8B9             FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
TIM3.8          FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
                ************************************************************

8B9             RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK
TIM3.8          RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK
                ************************************************************

8B9             NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
TIM3.8          NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
                ************************************************************

8B9             NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TIM3.8          NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
                ***************************
```

图14

23B3.IgG1.3f和变体(G6E和D79Y)的重链的序列比对

```
23B3          QVQLVGSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGSGSIIYY
TIM3.25       QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGSGSIIYY
              ***** ************************************************************

23B3          ADSVKGRFTISRDNAKNSLDLQMNSLRAEDTAVYYCARDGMVRGMNFYGMDVWGQGTTVT
TIM3.25       ADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGMVRGMNFYGMDVWGQGTTVT
              ******************* ************************************************

23B3          VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
TIM3.25       VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
              ************************************************************

23B3          QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA
TIM3.25       QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA
              ************************************************************

23B3          EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
TIM3.25       EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
              ************************************************************

23B3          QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
TIM3.25       QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
              ************************************************************

23B3          REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
TIM3.25       REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
              ************************************************************

23B3          SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TIM3.25       SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
              ********************************
```

图15

H.n.*	重组抗体名称	重链							轻链						
				VH			HC同种型			VL					LC同种型
		HC	VH	CDR1	CDR2	CDR3		LC	VL	VL	CDR1	CDR2	CDR3	
13A3	-	301, 302	34	41	46	53	hIgG4	29	VK1	60	64	66	68	h κ
-	TIM3.5-IgG1.1f 13A3-IgG1.1f	1, 8*					IgG1.1f							
	13A3-IgG1.3f	15,22					IgG1.3f							
	13A3-IgG4P	303, 304					IgG4							
	TIM3.10-IgG1.1f (13A3 VH-N60Q)	72, 82	112		122		IgG1.1f							
	TIM3.10-IgG1.3f	92, 102					IgG1.3f							
	TIM3.10-IgG4P	305, 306					IgG4P							
	TIM3.11-IgG1.1f (13A3 VH-N60S)	73, 83	113		123		IgG1.1f							
	TIM3.11-IgG1.3f	93, 103					IgG1.3f							
	TIM3.11-IgG4P	307, 308					IgG4P							
	TIM3.12-IgG1.1f (13A3 VH-N60A)	74, 84	114		124		IgG1.1f							
	TIM3.12-IgG1.3f	94, 104					IgG1.3f							
	TIM3.12-IgG4P	309, 310					IgG4P							
	TIM3.13-IgG1.1f (13A3 VH-D101E)	75, 85	115		46	126	IgG1.1f							
	TIM3.13-IgG1.3f	95, 105					IgG1.3f							
	TIM3.13-IgG4P	311, 312					IgG4P							
	TIM3.14-IgG1.1 (13A3 VH-P102V)	76, 86	116			127	IgG1.1f							
	TIM3.14-IgG1.3f	96, 106					IgG1.3f							
	TIM3.14-IgG4P	313, 314					IgG4P							
	TIM3.15-IgG1.1f (13A3 VH-P102Y)	77, 87	117			128	IgG1.1f							
	TIM3.15-IgG1.3f	97, 107					IgG1.3f							
	TIM3.15-IgG4P	315, 316					IgG4P							

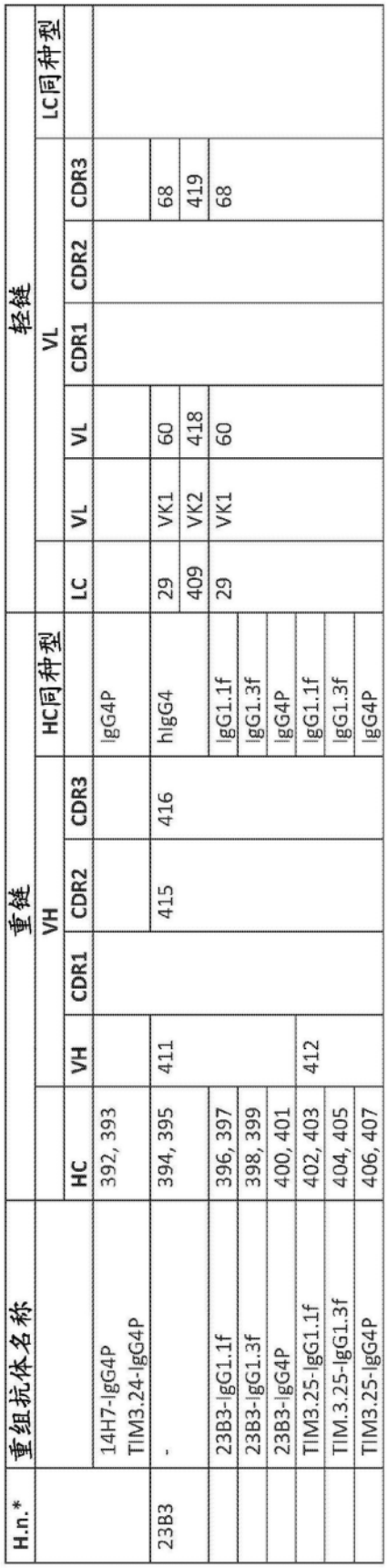
图16

H.n.*	重组抗体名称	重链						HC同种型	轻链					LC同种型
				VH						VL				
		HC	VH	CDR1	CDR2	CDR3		LC	VL	VL	CDR1	CDR2	CDR3	
	TIM3.16-IgG1.1f (13A3 VH-P102L)	78, 88	118			129	IgG1.1f							
	TIM3.16-IgG1.3f	98, 108					IgG1.3f							
	TIM3.16-IgG4P	317, 318					IgG4P							
	TIM3.17-IgG1.1f (13A3 VH-N60Q.P102Y)	79, 89	119		122	128	IgG1.1f							
	TIM3.17-IgG1.3f	99, 109					IgG1.3f							
	TIM3.17-IgG4P	319, 320					IgG4P							
	TIM3.18-IgG1.1f (13A3-VH-N60Q, D101E)	349, 350	364			126	IgG1.1f							
	TIM3.18-IgG1.3f (13A3-VH-N60Q, D101E)	351, 352					IgG1.3f							
	TIM3.18-IgG4P (13A3-VH-N60Q, D101E)	353, 354					IgG4P							
8B9	-	321, 322	35	42	47	54	IgG1za	30	VK1	61			69	
	8B9-IgG1.1f	2,9					IgG1.1f							
	8B9-IgG1.3f	16,23					IgG1.3f							
	8B9-IgG4P	323, 324					IgG4P							
	TIM3.8-IgG1.1f (8B9 VH S61P)	80,90	120		125		IgG1.1f							
	TIM3.8-IgG1.3f	100,110					IgG1.3f							
	TIM3.8-IgG4P	325, 326					IgG4P							
8C4	-	327, 328	36	43	48	55	IgG1za							
	TIM3.6-IgG1.1f (8C4)	3,10					IgG1.1f							
	TIM3.6-IgG1.3f	17,24					IgG1.3f							
	TIM3.6-Ig4P	329, 330					IgG4P							
17C3	-	331, 332	37	44	49	56	IgG1za	29	VK1	60			68	

图16(续)

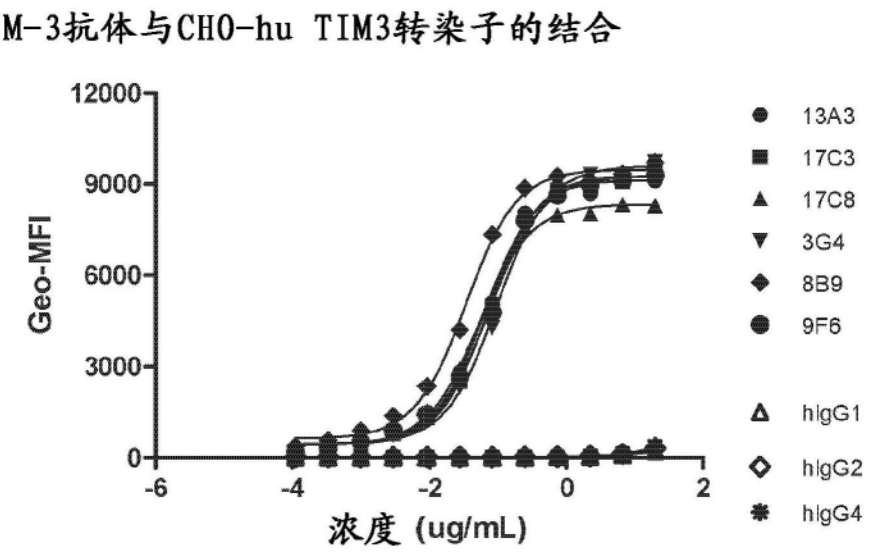
H.n.*	重组抗体名称	重链					HC同种型	轻链						LC同种型
			VH							VL				
		HC	VH	CDR1	CDR2	CDR3		LC	VL	VL	CDR1	CDR2	CDR3	
	TIM3.2-IgG1.1f (17C3-IgG1.1f)	4,11					IgG1.1f							
	TIM3.2-IgG1.3f	18,25					IgG1.3f							
	TIM3.2-IgG4P	333, 334					IgG4P							
9F6	-	335, 336	38	45	50	57	IgG1za	32	VK1	62	65	67	70	
								33	VK2	63	64	66	71	
								31	VK3	61			69	
-	9F6-IgG1.1f	5,12					IgG1.1f	33	VK2	63			71	
	9F6-IgG1.3f	19,26					IgG1.3f							
	9F6-Ig4P	337, 338					IgG4P							
	TIM3.7-IgG1.1f (9F6 VK2 VH-A108T)	81,91	121				IgG1.1f							
	TIM3.7-IgG1.3f	101,111					IgG1.3f							
	TIM3.7-IgG4P	339, 340					IgG4P							
3G4	-	341, 342	39		51	58	IgG1za	29	VK1	60			68	
-	TIM3.4-IgG1.1f 3G4-IgG1.1f	6,13					IgG1.1f							
	TIM3.4-IgG1.3f	20,27					IgG1.3f							
	TIM3.4-IgG4P	343, 344					IgG4P							
17C8	-	345, 346	40		52	59	IgG4	30	VK1	61			69	
-	TIM3.9-IgG1.1f (17C8)	7,14					IgG1.1f							
	TIM3.9-IgG1.3f	21,28					IgG1.3f							
	TIM3.9-IgG4P	347, 348					IgG4P							
14H7	-	386, 387	410		413	414	hIgG4	408	VK1	417			69	
	14H7-IgG1.1f TIM3.24-IgG1.1f	388, 389					IgG1.1f							
	14H7-IgG1.3f TIM3.24-IgG1.3f	390, 391					IgG1.3f							

图16(续)



H.n.*	重组抗体名称	重链							轻链						
			VH				HC同种型			VL					LC同种型
		HC	VH	CDR1	CDR2	CDR3			LC	VL	VL	CDR1	CDR2	CDR3	
	14H7-IgG4P TIM3.24-IgG4P	392, 393					IgG4P								
23B3	-	394, 395	411		415	416	hIgG4		29	VK1	60			68	
									409	VK2	418			419	
	23B3-IgG1.1f	396, 397					IgG1.1f		29	VK1	60			68	
	23B3-IgG1.3f	398, 399					IgG1.3f								
	23B3-IgG4P	400, 401					IgG4P								
	TIM3.25-IgG1.1f	402, 403	412				IgG1.1f								
	TIM.3.25-IgG1.3f	404, 405					IgG1.3f								
	TIM3.25-IgG4P	406, 407					IgG4P								

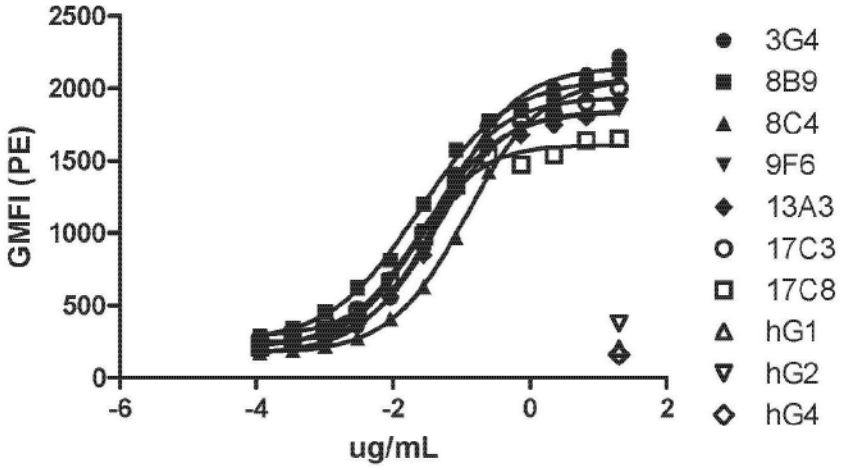
图16(续)



	EC50
13A3	0.06358
17C3	0.07208
17C8	0.05160
3G4	0.09602
8B9	0.03371
9F6	0.07401
hIgG1	39740
hIgG2	42256
hIgG4	29319

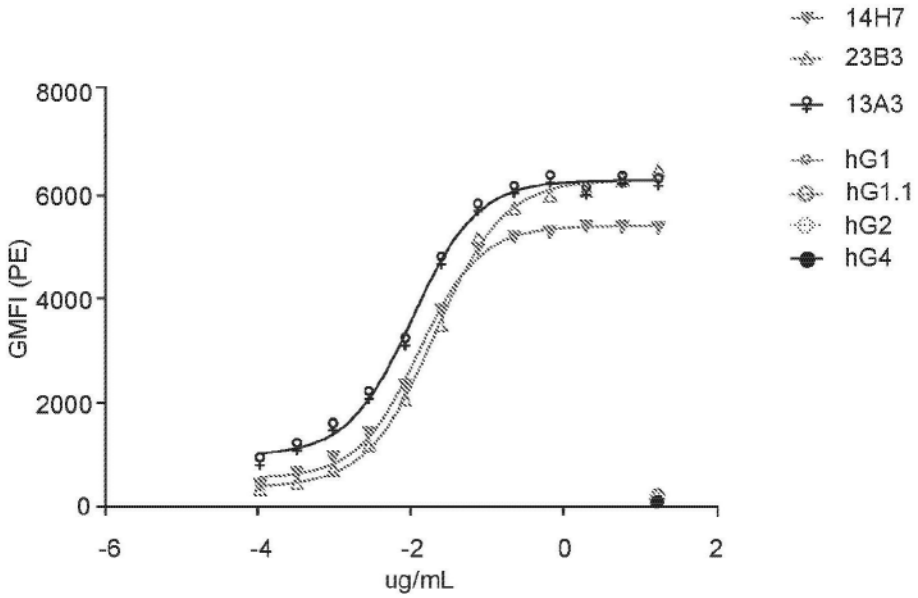
图17A

抗TIM-3抗体与活化的人T细胞的结合



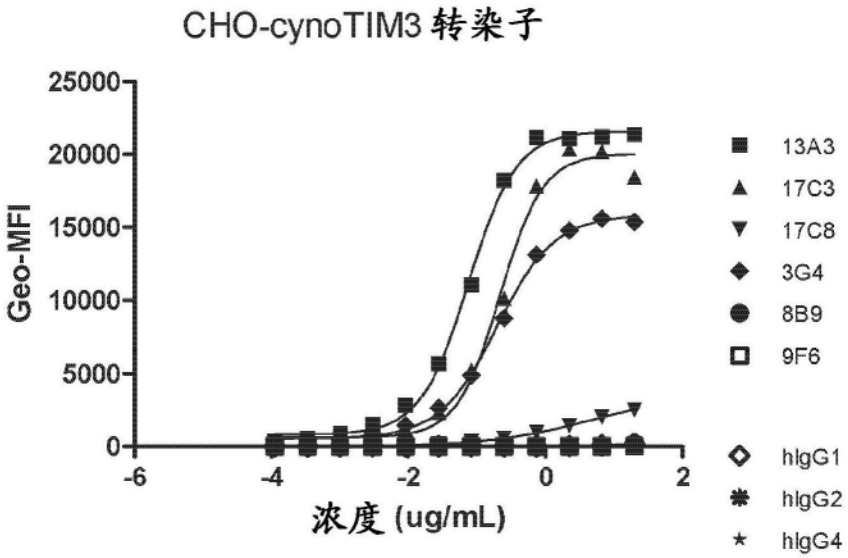
	EC50
3G4	0.05043
8B9	0.02392
8C4	0.1149
9F6	0.02660
13A3	0.04274
17C3	0.03621
17C8	0.02083

图17B



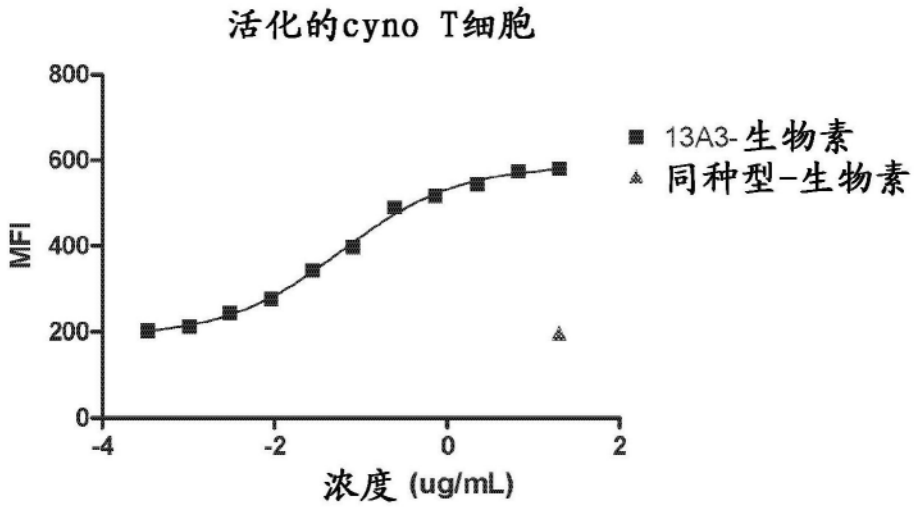
	EC50
14H7	0.01389
23B3	0.02291
13A3	0.01157

图18



	EC50
13A3	0.07486
17C3	0.2159
17C8	4.709
3G4	0.1952
8B9	~ 2.532
9F6	~ 7.465
hIgG1	75731
hIgG2	44504
hIgG4	54134

图19A



	13A3-生物素
EC50	0.06018

图19B

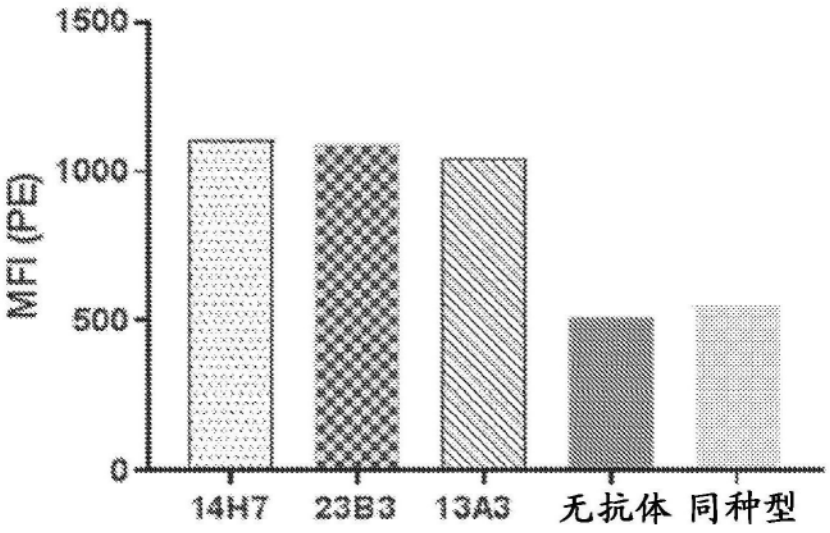


图19C

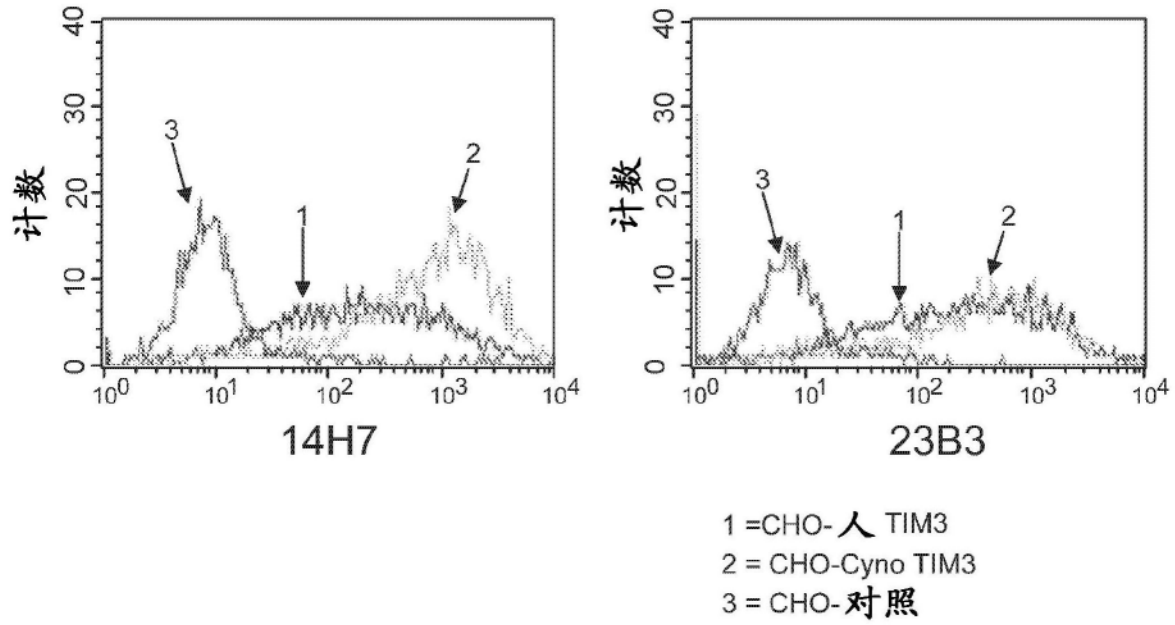

计数
14H7
23B3
1 =CHO-人 TIM3
2 = CHO-Cyno TIM3
3 = CHO-对照

图20

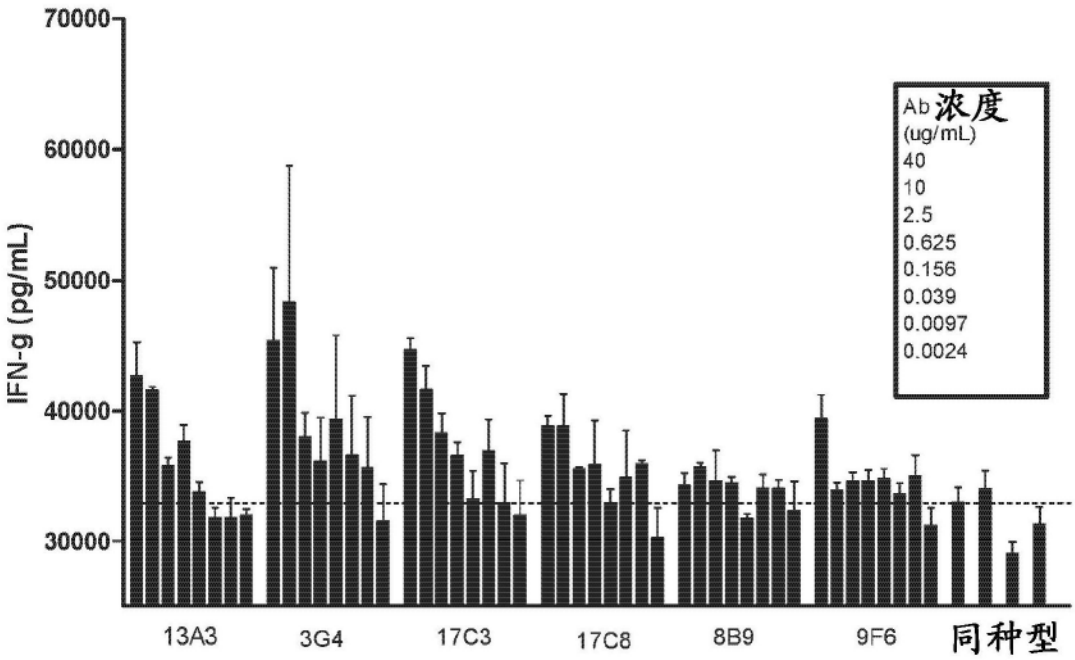

IFN-g (pg/mL)
Ab浓度
(ug/mL)
40
10
2.5
0.625
0.156
0.039
0.0097
0.0024
13A3
3G4
17C3
17C8
8B9
9F6
同种型

图21

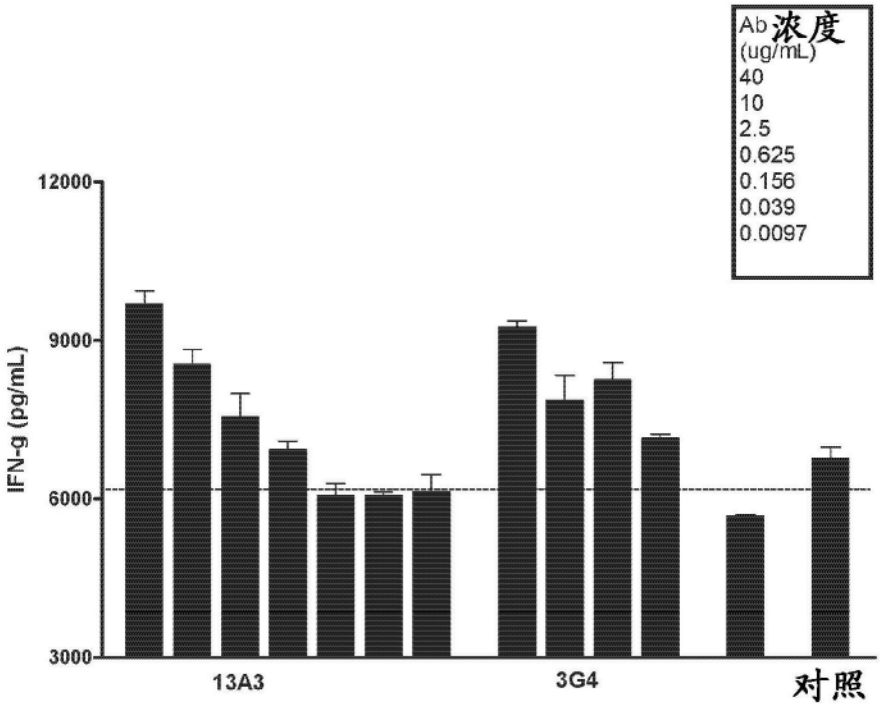

Ab浓度
(ug/mL)
40
10
2.5
0.625
0.156
0.039
0.0097
12000
9000
6000
3000
IFN-g (pg/mL)
13A3
3G4
对照

图22A

抗体处理

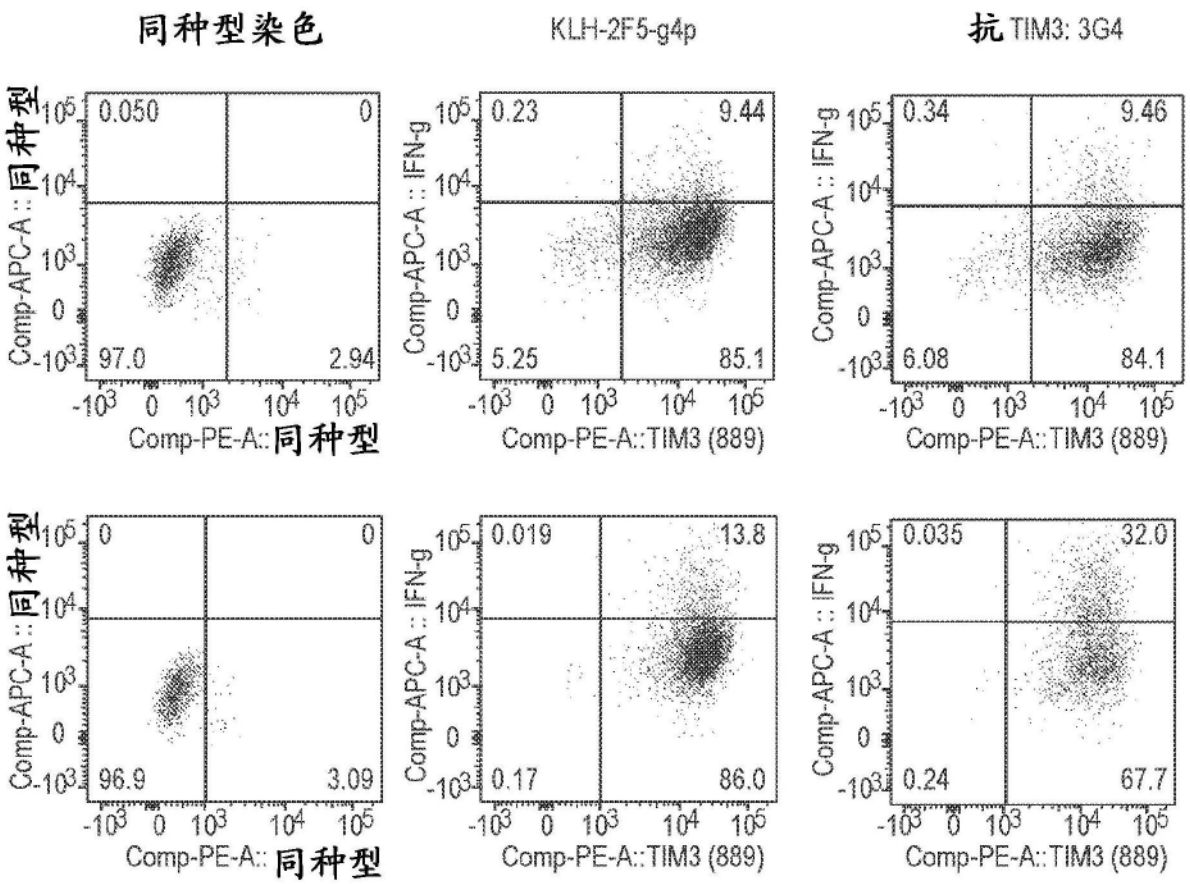

同种型染色
KLH-2F5-g4p
抗 TIM3: 3G4
Comp-APC-A :: 同种型
Comp-APC-A :: IFN-g
Comp-PE-A:: 同种型
Comp-PE-A::TIM3 (889)
0.050
0
97.0
2.94
0.23
9.44
5.25
85.1
0.34
9.46
6.08
84.1
0
0
96.9
3.09
0.019
13.8
0.17
86.0
0.035
32.0
0.24
67.7

图22B

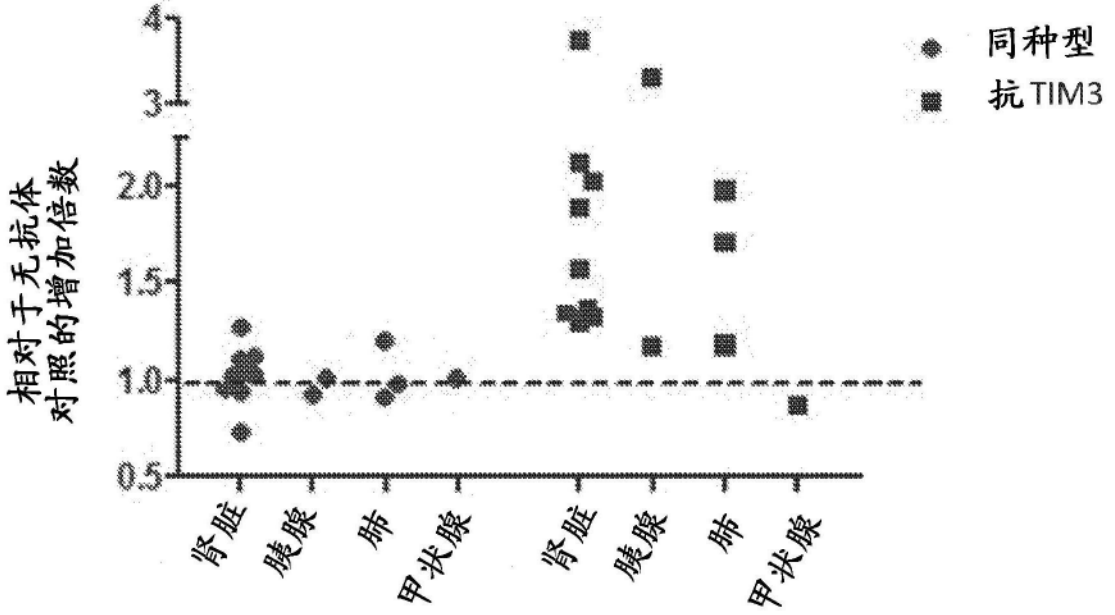

同种型
抗TIM3
相对于无抗体对照的增加倍数
0.5
1.0
1.5
2.0
3
4
肾脏
胰腺
肺
甲状腺
肾脏
胰腺
肺
甲状腺

图23

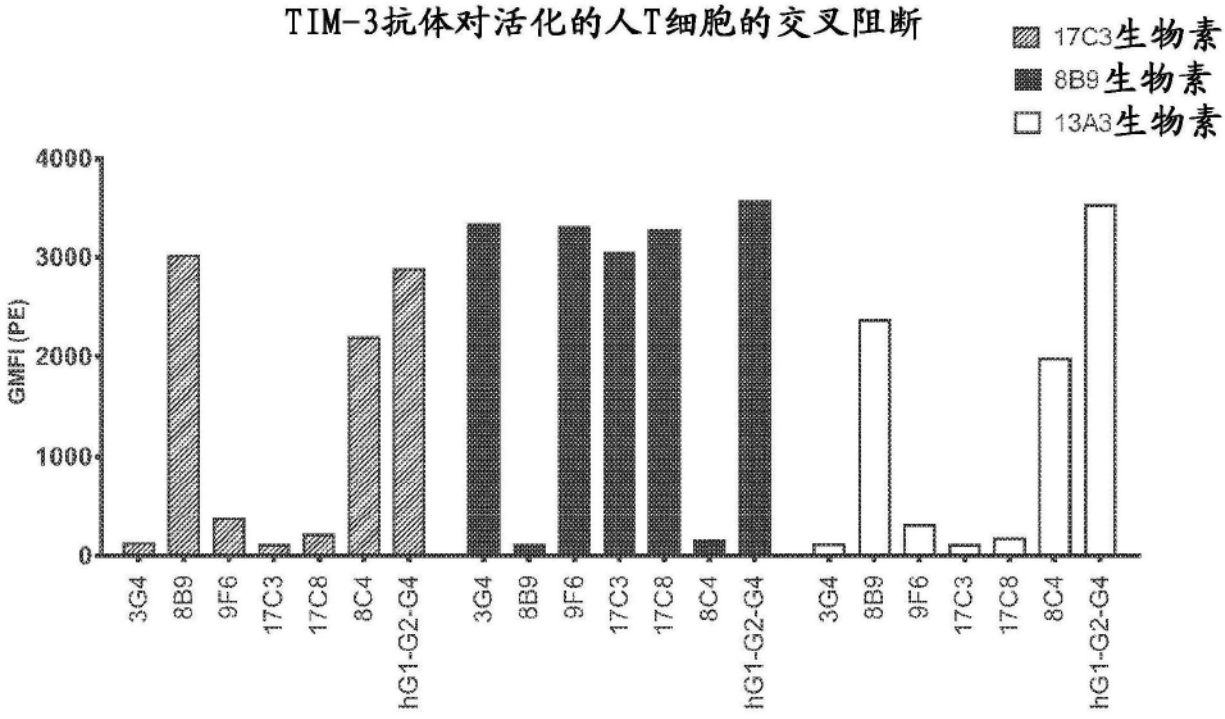

TIM-3抗体对活化的人T细胞的交叉阻断
17C3生物素
8B9生物素
13A3生物素
GMFI (PE)
0
1000
2000
3000
4000
3G4
8B9
9F6
17C3
17C8
8C4
hG1-G2-G4
3G4
8B9
9F6
17C3
17C8
8C4
hG1-G2-G4
3G4
8B9
9F6
17C3
17C8
8C4
hG1-G2-G4

图24A

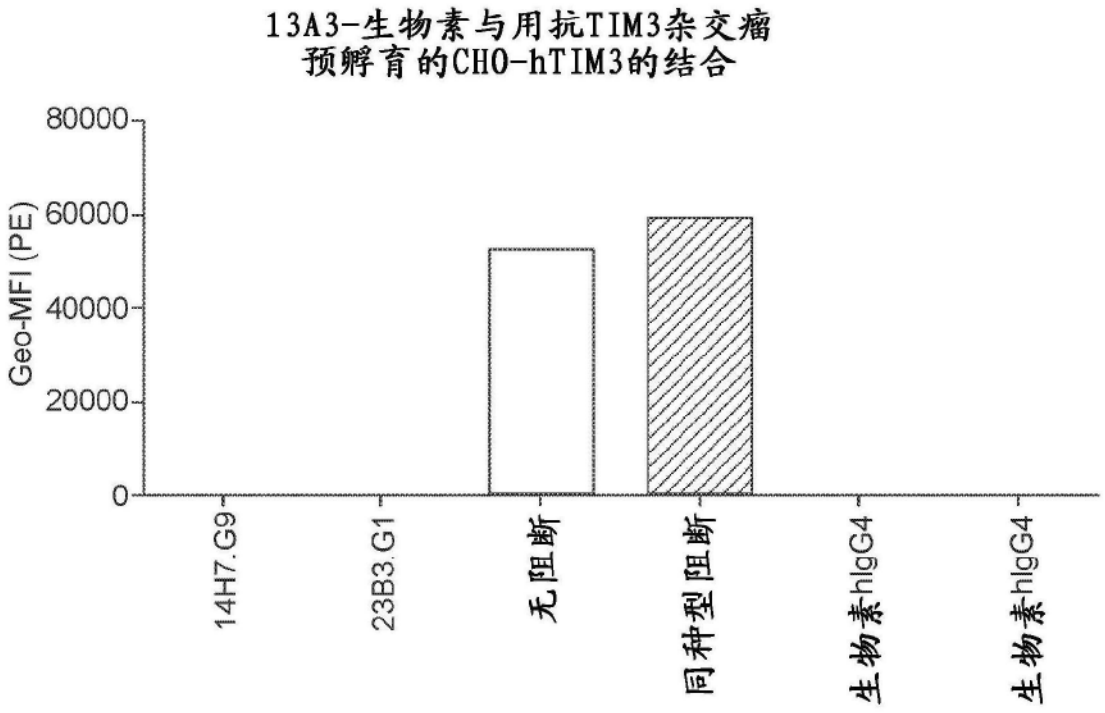

13A3-生物素与用抗TIM3杂交瘤
预孵育的CHO-hTIM3的结合
Geo-MFI (PE)
80000
60000
40000
20000
0
14H7.G9
23B3.G1
无阻断
同种型阻断
生物素hIgG4
生物素hIgG4

图24B

TIM3蛋白上的表位残基

```
                10        20        30        40        50        60
TIM3    MFSHLPFDCV LLLLLLLTR SSEVEYRAEV GQNAYLPCFY TPAAPGNLVP VCWGKGACPV
13A3                                                          CP
3G4                                                           CPV
17C3                                                          CPV
8B9                                   L
                70        80        90       100       110       120
TIM3    FECGNVVLRT DERDVNYWTS RYWLNGDFRK GDVSLTIENV TLADSGIYCC RIQIPGIMND
13A3    FEC                                D                      D
3G4     FEC                                D            G M
17C3    FECG                               D             G
8B9                   W S R WL GD R        D
              130       140       150       160       170       180
TIM3    EKFNLKLVIK PAKVTPAPTR QRDFTAAFPR MLTTRGHGPA ETQTLGSLPD INLTQISTLA
13A3
3G4
17C3
8B9
              190       200       210       220       230       240
TIM3    NELRDSRLAN DLRDSGATIR IGIYIGAGIC AGLALALIFG ALIFKWYSHS KEKIQNLSLI
              250       260       270       280       290       300
TIM3    SLANLPPSGL ANAVAEGIRS EENIYTIEEN VYEVEEPNEY YCYVSSRQQP SQPLGCRFAMP
```

图25

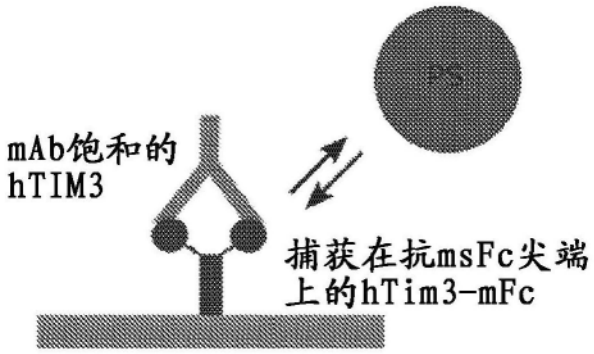


图26A

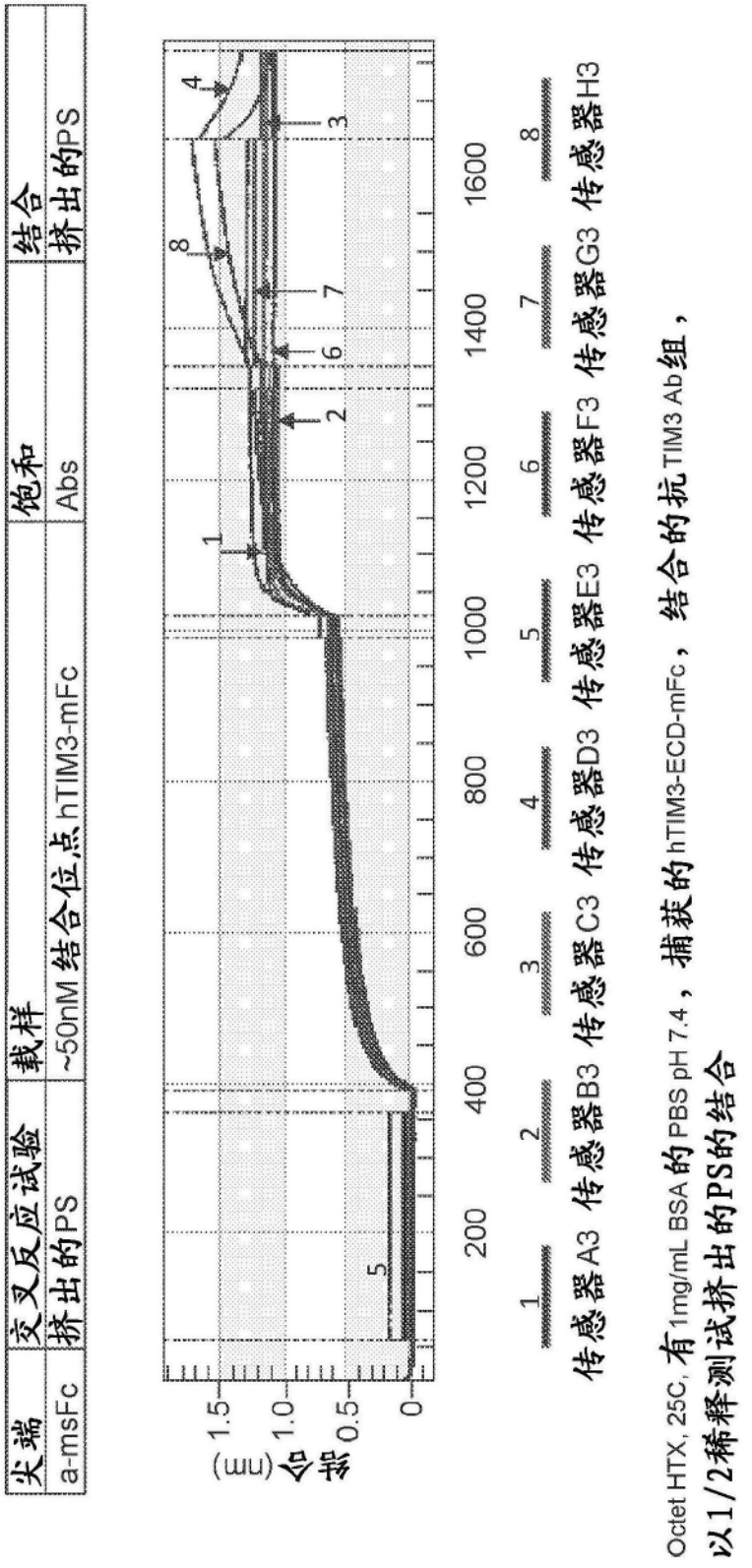
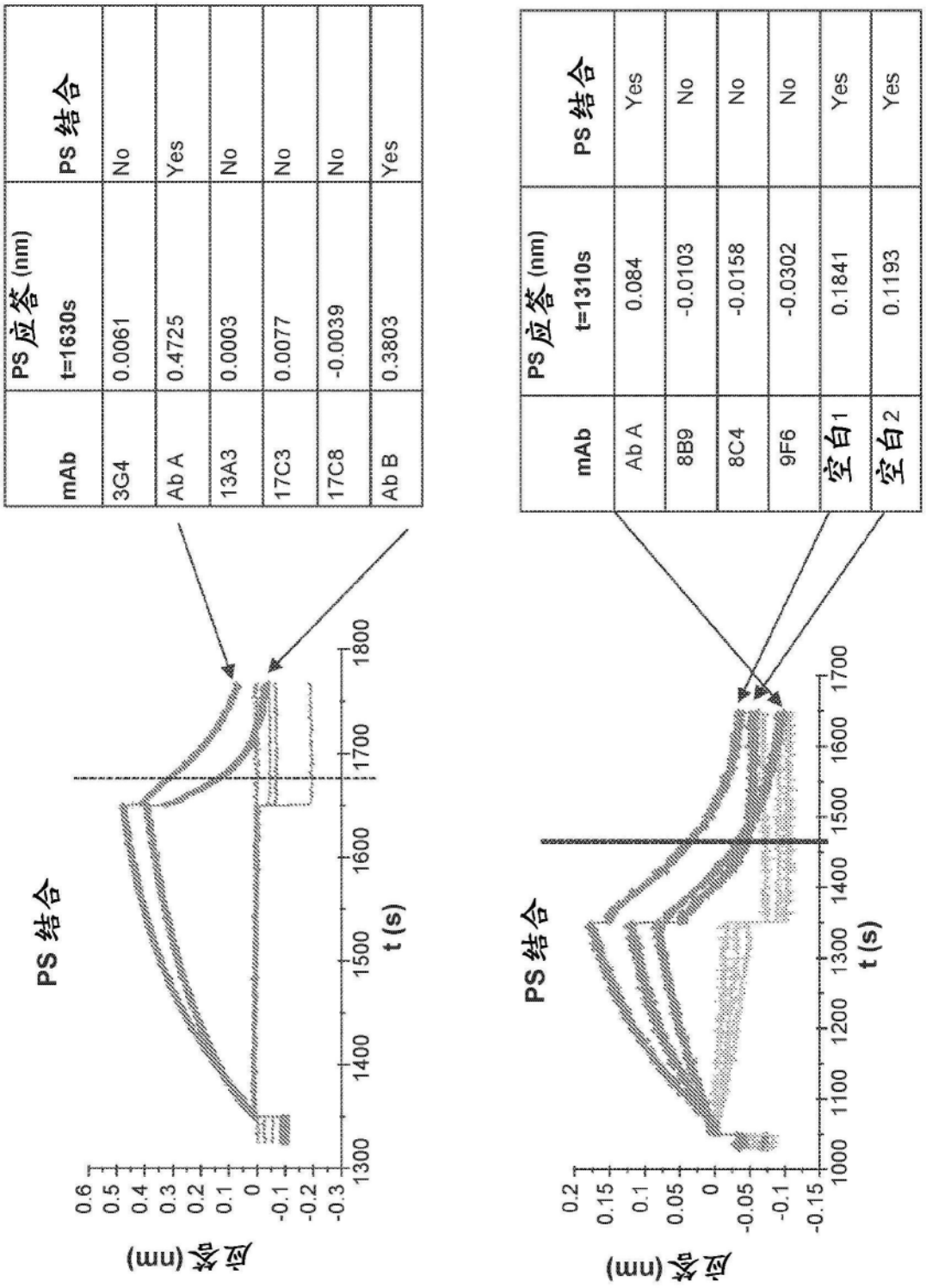

尖端
a-msFc
交叉反应试验
挤出的PS
载样
~50nM 结合位点 hTIM3-mFc
饱和
Abs
结合
挤出的PS
仰角 (nm)
1.5
1.0
0.5
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
传感器A3
传感器B3
传感器C3
传感器D3
传感器E3
传感器F3
传感器G3
传感器H3
Octet HTX, 25C, 有1mg/mL BSA的PBS pH 7.4，捕获的hTIM3-ECD-mFc，结合的抗TIM3 Ab组，
以1/2稀释测试挤出的PS的结合

图26B



mAb	PS 应答 (nm) t=1630s	PS 结合
3G4	0.0061	No
Ab A	0.4725	Yes
13A3	0.0003	No
17C3	0.0077	No
17C8	-0.0039	No
Ab B	0.3803	Yes

mAb	PS 应答 (nm) t=1310s	PS 结合
Ab A	0.084	Yes
8B9	-0.0103	No
8C4	-0.0158	No
9F6	-0.0302	No
空白1	0.1841	Yes
空白2	0.1193	Yes

图26B(续)

抗TIM3抗体的功能活性的总结

克隆	结合测定法(EC50 nM)				T细胞测定法	TIL测定法	PS-TIM3阻断
	人T细胞(nM)	Cyno T细胞(nM)	CHO-huTIM (nM)	CHO-cynoTIM3 (nM)			
13A3 (IgG4)	0.27	0.4	0.4	0.47	N/A	剂量依赖的	是
3G4 (IgG2)	0.3	无-C	0.67	1.3	剂量依赖的	剂量依赖的	是
17C3 (IgG1)	0.24	无-C	0.47	1.4	剂量依赖的	剂量依赖的	是
17C8 (IgG1)	0.13	无-C	0.33	无-C	剂量依赖的	剂量依赖的	是
9F6 (IgG1)	0.13	无-C	0.47	无-C	弱的	无活性	是
8B9 (IgG4)	0.13	无-C	0.2	无-C	弱的	无活性	是
8C4 (IgG1)	0.73	无-C	N/A	无-C	弱的	无活性	是

图27

SEQ ID NOs所示序列的描述

SEQ ID NO.	抗体	描述	AA/NT
1	13A3	IgG1.1f HC	氨基酸
2	8B9	IgG1.1f HC	氨基酸
3	8C4	IgG1.1f HC	氨基酸
4	17C3	IgG1.1f HC	氨基酸
5	9F6	IgG1.1f HC	氨基酸
6	3G4	IgG1.1f HC	氨基酸
7	17C8	IgG1.1f HC	氨基酸
8	13A3	IgG1.1f HC(无C端K)	氨基酸
9	8B9	IgG1.1f HC(无C端K)	氨基酸
10	8C4	IgG1.1f HC(无C端K)	氨基酸
11	17C3	IgG1.1f HC(无C端K)	氨基酸
12	9F6	IgG1.1f HC(无C端K)	氨基酸
13	3G4	IgG1.1f HC(无C端K)	氨基酸
14	17C8	IgG1.1f HC(无C端K)	氨基酸
15	13A3	IgG1.3f HC	氨基酸
16	8B9	IgG1.3f HC	氨基酸
17	8C4	IgG1.3f HC	氨基酸
18	17C3	IgG1.3f HC	氨基酸
19	9F6	IgG1.3f HC	氨基酸
20	3G4	IgG1.3f HC	氨基酸
21	17C8	IgG1.3f HC	氨基酸
22	13A3	IgG1.3f HC(无C端K)	氨基酸
23	8B9	IgG1.3f HC(无C端K)	氨基酸
24	8C4	IgG1.3f HC(无C端K)	氨基酸
25	17C3	IgG1.3f HC(无C端K)	氨基酸
26	9F6	IgG1.3f HC(无C端K)	氨基酸
27	3G4	IgG1.3f HC(无C端K)	氨基酸
28	17C8	IgG1.3f HC(无C端K)	氨基酸
29	13A3, 17C3, 3G4, 23B3 和 TIM3.25 (23B3-VH-G6E-D79Y)	LC	氨基酸
30	8B9, 8C4, 17C8	LC	氨基酸
31	9F6 (VK3)	LC	氨基酸
32	9F6 (VK1)	LC	氨基酸
33	9F6 (VK2)	LC	氨基酸
34	13A3	VH	氨基酸
35	8B9	VH	氨基酸
36	8C4	VH	氨基酸

图28

SEQ ID NO.	抗体	描述	AA/NT
37	17C3	VH	氨基酸
38	9F6	VH	氨基酸
39	3G4	VH	氨基酸
40	17C8	VH	氨基酸
41	13A3, 包括以下13A3变体: N60Q; N60S; N60A; D101E; P102V; P102Y; P102L; N60Q 和 P102Y; N60Q 和 D101E	CDR1 (VH)	氨基酸
42	8B9, 包括 8B9 (S61P)变体	CDR1 (VH)	氨基酸
43	8C4	CDR1 (VH)	氨基酸
44	17C3	CDR1 (VH)	氨基酸
45	9F6, 包括 9F6 (A108T) 变体 ; 3G4; 17C8; 14H7 和 TIM3.24; 23B3 和 TIM3.25 (23B3-VH-G6E-D79Y)	CDR1 (VH)	氨基酸
46	13A3, 包括以下13A3变体: D101E, P102V, P102Y, 和 P102L	CDR2 (VH)	氨基酸
47	8B9	CDR2 (VH)	氨基酸
48	8C4	CDR2 (VH)	氨基酸
49	17C3	CDR2 (VH)	氨基酸
50	9F6, 包括 9F6 (A108T)变体	CDR2 (VH)	氨基酸
51	3G4	CDR2 (VH)	氨基酸
52	17C8	CDR2 (VH)	氨基酸
53	13A3, 包括以下13A3变体: N60Q, N60S, N60A	CDR3 (VH)	氨基酸
54	8B9, 包括 8B9 (S61P)变体	CDR3 (VH)	氨基酸
55	8C4	CDR3 (VH)	氨基酸
56	17C3	CDR3 (VH)	氨基酸
57	9F6, 包括 9F6 (A108T)变体	CDR3 (VH)	氨基酸
58	3G4	CDR3 (VH)	氨基酸

图28(续)

SEQ ID NO.	抗体	描述	AA/NT
59	17C8	CDR3 (VH)	氨基酸
60	13A3, 17C3, 3G4; 23B3 (VK1) 和 TIM3.25 (23B3-VH-G6E-D79Y)	VL	氨基酸
61	8B9, 8C4, 17C8 , 9F6 (VK3)	VL	氨基酸
62	9F6 (VK1)	VL	氨基酸
63	9F6 (VK2)	VL	氨基酸
64	13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6 (VK2, VK3), 3G4, 17C8; 14H7; TIM3.24; 23B3 (VK1 和 VK2); TIM3.25	CDR1 (VL)	氨基酸
65	9F6 (VK1)	CDR1 (VL)	氨基酸
66	13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6 (VK2, VK3), 3G4, 17C8; 14H7; TIM3.24; 23B3 (VK1 和 VK2); TIM3.25	CDR2 (VL)	氨基酸
67	9F6 (VK1)	CDR2 (VL)	氨基酸
68	13A3, 17C3, 3G4; 23B3 (VK1); TIM3.25	CDR3 (VL)	氨基酸
69	8B9, 8C4, 9F6 (VK3), 17C8; 14H7; TIM3.24	CDR3 (VL)	氨基酸
70	9F6 (VK1)	CDR3 (VL)	氨基酸
71	9F6 (VK2)	CDR3 (VL)	氨基酸
72	13A3 (N60Q)	IgG1.1f HC	氨基酸
73	13A3 (N60S)	IgG1.1f HC	氨基酸
74	13A3 (N60A)	IgG1.1f HC	氨基酸
75	13A3 (D101E)	IgG1.1f HC	氨基酸
76	13A3 (P102V)	IgG1.1f HC	氨基酸
77	13A3 (P102Y)	IgG1.1f HC	氨基酸
78	13A3 (P102L)	IgG1.1f HC	氨基酸
79	13A3 (N60Q, P102Y)	IgG1.1f HC	氨基酸
349	13A3 (N60Q, D101E)	IgG1.1f HC	氨基酸
80	8B9 (S61P)	IgG1.1f HC	氨基酸
81	9F6 (A108T)	IgG1.1f HC	氨基酸
82	13A3 (N60Q)	IgG1.1f HC (无C端K)	氨基酸
83	13A3 (N60S)	IgG1.1f HC (无C端K)	氨基酸

图28 (续)

SEQ ID NO.	抗体	描述	AA/NT
84	13A3 (N60A)	IgG1.1f HC (无C端K)	氨基酸
85	13A3 (D101E)	IgG1.1f HC (无C端K)	氨基酸
86	13A3 (P102V)	IgG1.1f HC (无C端K)	氨基酸
87	13A3 (P102Y)	IgG1.1f HC (无C端K)	氨基酸
88	13A3 (P102L)	IgG1.1f HC (无C端K)	氨基酸
89	13A3 (N60Q, P102Y)	IgG1.1f HC (无C端K)	氨基酸
350	13A3 (N60Q, D101E)	IgG1.1f HC (无C端K)	氨基酸
90	8B9 (S61P)	IgG1.1f HC (无C端K)	氨基酸
91	9F6 (A108T)	IgG1.1f HC (无C端K)	氨基酸
92	13A3 (N60Q)	IgG1.3f HC	氨基酸
93	13A3 (N60S)	IgG1.3f HC	氨基酸
94	13A3 (N60A)	IgG1.3f HC	氨基酸
95	13A3 (D101E)	IgG1.3f HC	氨基酸
96	13A3 (P102V)	IgG1.3f HC	氨基酸
97	13A3 (P102Y)	IgG1.3f HC	氨基酸
98	13A3 (P102L)	IgG1.3f HC	氨基酸
99	13A3 (N60Q, P102Y)	IgG1.3f HC	氨基酸
351	13A3 (N60Q, D101E)	IgG1.3f HC	氨基酸
100	8B9 (S61P)	IgG1.3f HC	氨基酸
101	9F6 (A108T)	IgG1.3f HC	氨基酸
102	13A3 (N60Q)	IgG1.3f HC (无C端K)	氨基酸
103	13A3 (N60S)	IgG1.3f HC (无C端K)	氨基酸
104	13A3 (N60A)	IgG1.3f HC (无C端K)	氨基酸
105	13A3 (D101E)	IgG1.3f HC (无C端K)	氨基酸
106	13A3 (P102V)	IgG1.3f HC (无C端K)	氨基酸
107	13A3 (P102Y)	IgG1.3f HC (无C端K)	氨基酸
108	13A3 (P102L)	IgG1.3f HC (无C端K)	氨基酸
109	13A3 (N60Q, P102Y)	IgG1.3f HC (无C端K)	氨基酸
352	13A3 (N60Q, D101E)	IgG1.3f HC (无C端K)	氨基酸
110	8B9 (S61P)	IgG1.3f HC (无C端K)	氨基酸
111	9F6 (A108T)	IgG1.3f HC (无C端K)	氨基酸
112	13A3 (N60Q)	VH	氨基酸
113	13A3 (N60S)	VH	氨基酸
114	13A3 (N60A)	VH	氨基酸
115	13A3 (D101E)	VH	氨基酸
116	13A3 (P102V)	VH	氨基酸
117	13A3 (P102Y)	VH	氨基酸

图28(续)

SEQ ID NO.	抗体	描述	AA/NT
118	13A3 (P102L)	VH	氨基酸
119	13A3 (N60Q, P102Y)	VH	氨基酸
364	13A3 (N60Q, D101E)	VH	氨基酸
120	8B9 (S61P)	VH	氨基酸
121	9F6 (A108T)	VH	氨基酸
122	13A3 (N60Q); 13A3 (N60Q, P102Y); 13A3 (N60Q, D101E)	CDR2 (VH)	氨基酸
123	13A3 (N60S)	CDR2 (VH)	氨基酸
124	13A3 (N60A)	CDR2 (VH)	氨基酸
125	8B9 (S61P)	CDR2 (VH)	氨基酸
126	13A3 (D101E); 13A3 (N60Q, D101E)	CDR3 (VH)	氨基酸
127	13A3 (P102V)	CDR3 (VH)	氨基酸
128	13A3 (P102Y); 13A3 (N60Q, P102Y)	CDR3 (VH)	氨基酸
129	13A3 (P102L)	CDR3 (VH)	氨基酸
130	所有抗体	HC 恒定结构域 (IgG1.1f)	氨基酸
131	所有抗体	HC 恒定结构域 (IgG1.1f) (无C端K)	氨基酸
132	所有抗体	HC 恒定结构域 (IgG1.3f)	氨基酸
133	所有抗体	HC 恒定结构域 (IgG1.3f) (无C端K)	氨基酸
134	13A3	IgG1.1f HC	核苷酸
135	8B9	IgG1.1f HC	核苷酸
136	8C4	IgG1.1f HC	核苷酸
137	17C3	IgG1.1f HC	核苷酸
138	9F6	IgG1.1f HC	核苷酸
139	3G4	IgG1.1f HC	核苷酸
140	17C8	IgG1.1f HC	核苷酸
141	13A3	IgG1.1f HC (无C端K)	核苷酸
142	8B9	IgG1.1f HC (无C端K)	核苷酸
143	8C4	IgG1.1f HC (无C端K)	核苷酸
144	17C3	IgG1.1f HC (无C端K)	核苷酸
145	9F6	IgG1.1f HC (无C端K)	核苷酸
146	3G4	IgG1.1f HC (无C端K)	核苷酸
147	17C8	IgG1.1f HC (无C端K)	核苷酸
148	13A3	IgG1.3f HC	核苷酸
149	8B9	IgG1.3f HC	核苷酸
150	8C4	IgG1.3f HC	核苷酸

图28(续)

SEQ ID NO.	抗体	描述	AA/NT
151	17C3	IgG1.3f HC	核苷酸
152	9F6	IgG1.3f HC	核苷酸
153	3G4	IgG1.3f HC	核苷酸
154	17C8	IgG1.3f HC	核苷酸
155	13A3	IgG1.3f HC (无C端K)	核苷酸
156	8B9	IgG1.3f HC (无C端K)	核苷酸
157	8C4	IgG1.3f HC (无C端K)	核苷酸
158	17C3	IgG1.3f HC (无C端K)	核苷酸
159	9F6	IgG1.3f HC (无C端K)	核苷酸
160	3G4	IgG1.3f HC (无C端K)	核苷酸
161	17C8	IgG1.3f HC (无C端K)	核苷酸
162	13A3, 17C3, 3G4; TIM3.25	LC	核苷酸
163	8B9, 8C4, 17C8	LC	核苷酸
164	9F6 (VK3)	LC	核苷酸
165	9F6 (VK1)	LC	核苷酸
166	9F6 (VK2)	LC	核苷酸
167	13A3	VH	核苷酸
168	8B9	VH	核苷酸
169	8C4	VH	核苷酸
170	17C3	VH	核苷酸
171	9F6	VH	核苷酸
172	3G4	VH	核苷酸
173	17C8	VH	核苷酸
174	13A3, 包括以下13A3变体:N60Q; N60S; N60A; D101E; P102V; P102Y; P102L; N60Q 和 P102Y; 13A3 (N60Q, D101E)	CDR1 (VH)	核苷酸
175	8B9, 包括 8B9 (S61P) 变体	CDR1 (VH)	核苷酸
176	8C4	CDR1 (VH)	核苷酸
177	17C3	CDR1 (VH)	核苷酸
178	9F6, 包括 9F6 (A108T) 变体; 3G4; 17C8; 14H7; TIM3.24; 23B3; TIM3.25	CDR1 (VH)	核苷酸

图28(续)

SEQ ID NO.	抗体	描述	AA/NT
179	13A3, 包括以下13A3变体:D101E, P102V, P102Y, 和 P102L	CDR2 (VH)	核苷酸
180	8B9	CDR2 (VH)	核苷酸
181	8C4	CDR2 (VH)	核苷酸
182	17C3	CDR2 (VH)	核苷酸
183	9F6, 包括 9F6 (A108T) 变体	CDR2 (VH)	核苷酸
184	3G4	CDR2 (VH)	核苷酸
185	17C8	CDR2 (VH)	核苷酸
186	13A3, 包括以下13A3变体:N60Q, N60S, N60A	CDR3 (VH)	核苷酸
187	8B9, 包括 8B9 (S61P) 变体	CDR3 (VH)	核苷酸
188	8C4	CDR3 (VH)	核苷酸
189	17C3	CDR3 (VH)	核苷酸
190	9F6, 包括 9F6 (A108T)变体	CDR3 (VH)	核苷酸
191	3G4	CDR3 (VH)	核苷酸
192	17C8	CDR3 (VH)	核苷酸
193	13A3, 17C3, 3G4; 23B3 (VK1); TIM3.25	VL	核苷酸
194	8B9, 8C4, 17C8 , 9F6 (VK3)	VL	核苷酸
195	9F6 (VK1)	VL	核苷酸
196	9F6 (VK2)	VL	核苷酸
197	13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6 (VK2, VK3), 3G4, 17C8; 14H7; TIM3.24; 23B3 (VK1 和 VK2); TIM3.25	CDR1 (VL)	核苷酸
198	9F6 (VK1)	CDR1 (VL)	核苷酸
199	13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6 (VK2, VK3), 3G4, 17C8; 14H7; TIM3.24; 23B3 (VK1 和 VK2); TIM3.25	CDR2 (VL)	核苷酸
200	9F6 (VK1)	CDR2 (VL)	核苷酸
201	13A3, 17C3, 3G4; 23B3 (VK1); TIM3.25	CDR3 (VL)	核苷酸

图28(续)

SEQ ID NO.	抗体	描述	AA/NT
202	8B9, 8C4, 9F6 (VK3), 17C8; 14H7; TIM3.24	CDR3 (VL)	核苷酸
203	9F6 (VK1)	CDR3 (VL)	核苷酸
204	9F6 (VK2)	CDR3 (VL)	核苷酸
205	13A3 (N60Q)	IgG1.1f HC	核苷酸
206	13A3 (N60S)	IgG1.1f HC	核苷酸
207	13A3 (N60A)	IgG1.1f HC	核苷酸
208	13A3 (D101E)	IgG1.1f HC	核苷酸
209	13A3 (P102V)	IgG1.1f HC	核苷酸
210	13A3 (P102Y)	IgG1.1f HC	核苷酸
211	13A3 (P102L)	IgG1.1f HC	核苷酸
212	13A3 (N60Q, P102Y)	IgG1.1f HC	核苷酸
355	13A3 (N60Q, D101E)	IgG1.1f HC	核苷酸
213	8B9 (S61P)	IgG1.1f HC	核苷酸
214	9F6 (A108T)	IgG1.1f HC	核苷酸
215	13A3 (N60Q)	IgG1.1f HC(无C端K)	核苷酸
216	13A3 (N60S)	IgG1.1f HC(无C端K)	核苷酸
217	13A3 (N60A)	IgG1.1f HC(无C端K)	核苷酸
218	13A3 (D101E)	IgG1.1f HC(无C端K)	核苷酸
219	13A3 (P102V)	IgG1.1f HC(无C端K)	核苷酸
220	13A3 (P102Y)	IgG1.1f HC(无C端K)	核苷酸
221	13A3 (P102L)	IgG1.1f HC(无C端K)	核苷酸
222	13A3 (N60Q, P102Y)	IgG1.1f HC(无C端K)	核苷酸
356	13A3 (N60Q, D101E)	IgG1.1f HC(无C端K)	核苷酸
223	8B9 (S61P)	IgG1.1f HC(无C端K)	核苷酸
224	9F6 (A108T)	IgG1.1f HC(无C端K)	核苷酸
225	13A3 (N60Q)	IgG1.3f HC	核苷酸
226	13A3 (N60S)	IgG1.3f HC	核苷酸
227	13A3 (N60A)	IgG1.3f HC	核苷酸
228	13A3 (D101E)	IgG1.3f HC	核苷酸
229	13A3 (P102V)	IgG1.3f HC	核苷酸
230	13A3 (P102Y)	IgG1.3f HC	核苷酸
231	13A3 (P102L)	IgG1.3f HC	核苷酸
232	13A3 (N60Q, P102Y)	IgG1.3f HC	核苷酸
357	13A3 (N60Q, D101E)	IgG1.3f HC	核苷酸
233	8B9 (S61P)	IgG1.3f HC	核苷酸

图28(续)

SEQ ID NO.	抗体	描述	AA/NT
234	9F6 (A108T)	IgG1.3f HC	核苷酸
235	13A3 (N60Q)	IgG1.3f HC(无C端K)	核苷酸
236	13A3 (N60S)	IgG1.3f HC(无C端K)	核苷酸
237	13A3 (N60A)	IgG1.3f HC(无C端K)	核苷酸
238	13A3 (D101E)	IgG1.3f HC(无C端K)	核苷酸
239	13A3 (P102V)	IgG1.3f HC(无C端K)	核苷酸
240	13A3 (P102Y)	IgG1.3f HC(无C端K)	核苷酸
241	13A3 (P102L)	IgG1.3f HC(无C端K)	核苷酸
242	13A3 (N60Q, P102Y)	IgG1.3f HC(无C端K)	核苷酸
358	13A3 (N60Q, D101E)	IgG1.3f HC(无C端K)	核苷酸
374	13A3 (N60Q, D101E) (TIM3.18) (T168C)	IgG1.3f HC(无C端K)	核苷酸
243	8B9 (S61P)	IgG1.3f HC(无C端K)	核苷酸
244	9F6 (A108T)	IgG1.3f HC(无C端K)	核苷酸
245	13A3 (N60Q)	VH	核苷酸
246	13A3 (N60S)	VH	核苷酸
247	13A3 (N60A)	VH	核苷酸
248	13A3 (D101E)	VH	核苷酸
249	13A3 (P102V)	VH	核苷酸
250	13A3 (P102Y)	VH	核苷酸
251	13A3 (P102L)	VH	核苷酸
252	13A3 (N60Q, P102Y)	VH	核苷酸
359	13A3 (N60Q, D101E)	VH	核苷酸
253	8B9 (S61P)	VH	核苷酸
254	9F6 (A108T)	VH	核苷酸
255	13A3 (N60Q); 13A3 (N60Q, P102Y); 13A3 (N60Q, D101E)	CDR2 (VH)	核苷酸
256	13A3 (N60S)	CDR2 (VH)	核苷酸
257	13A3 (N60A)	CDR2 (VH)	核苷酸
258	8B9 (S61P)	CDR2 (VH)	核苷酸
259	13A3 (D101E)	CDR3 (VH)	核苷酸
260	13A3 (P102V)	CDR3 (VH)	核苷酸
261	13A3 (P102Y); 13A3 (N60Q, P102Y); 13A3 (N60Q, D101E)	CDR3 (VH)	核苷酸
262	13A3 (P102L)	CDR3 (VH)	核苷酸

图28(续)

SEQ ID NO.	抗体	描述	AA/NT
263	所有抗体	HC恒定结构域(IgG1.1f)	核苷酸
264	所有抗体	HC恒定结构域(IgG1.1f)(无C端K)	核苷酸
265	所有抗体	HC恒定结构域(IgG1.3f)	核苷酸
266	所有抗体	HC恒定结构域(IgG1.3f)(无C端K)	核苷酸
267		信号肽	氨基酸
268		信号肽	氨基酸
269		信号肽	氨基酸
270		信号肽	氨基酸
271		信号肽	氨基酸
361		信号肽(TIM3.2-TIM3.18)	氨基酸
272		信号肽	核苷酸
273		信号肽	核苷酸
274		信号肽	核苷酸
275		信号肽	核苷酸
276		信号肽	核苷酸
362		信号肽(TIM3.2-TIM3.18 HC)	核苷酸
363		信号肽(TIM3.2-TIM3.18 LC)	核苷酸
277		人IgG1(同种异型变体)	氨基酸
278		人IgG1 K轻链	氨基酸
279		LSPGK(重链的C末端)	氨基酸
280		LSPG(重链的C末端)	氨基酸
281		LSP(重链的C末端)	氨基酸
282		X1X2X3X4YX5X6(VH CDR1简并的)	氨基酸
283		X1IX2X3X4GX5X6X7X8YX9X10X11X12X13X14(VH CDR2简并的)	氨基酸
284		X1X2X3X4X5X6YGX7X8X9X10YGX11X12DX13X14X15X16X17X18(VH CDR3简并的)	氨基酸
285		QQX1X2SX3X4X5T(VL CDR1简并的)	氨基酸
286		TIM3同工型1(aa)	氨基酸
287		TIM3同工型2(aa)	氨基酸
288		TIM3同工型1(nt)	核苷酸
289		TIM3同工型2(nt)	核苷酸
290		TIM3的胞外结构域	氨基酸
291		WT人IgG1恒定结构域(与IgG1za同样)	氨基酸
292		人IgG4恒定结构域	氨基酸
293		9F6 VK2 IgG1轻链	氨基酸
294		IgG1.1恒定结构域(用于抗TIM3抗体中)	氨基酸
295		IgG1.3恒定结构域(用于抗TIM3抗体中)	氨基酸
296		成熟TIM3 ECD的残基37－43	氨基酸
297		成熟TIM3 ECD的残基57－83	氨基酸
298		成熟TIM3 ECD的残基90－99	氨基酸

图28(续)

SEQ ID NO.	抗体	描述	AA/NT
299		成熟TIM3 ECD的残基1－99	氨基酸
300		接头	氨基酸
360		食蟹猴TIM3蛋白	氨基酸
301	13A3	hIgG4 HC	氨基酸
302	13A3	hIgG4 HC（无C端K）	氨基酸
303	TIM3.5－13A3	IgG4P HC	氨基酸
304	TIM3.5－13A3	IgG4P HC（无C端K）	氨基酸
305	TIM3.10－13A3 (N60Q)	IgG4P HC	氨基酸
306	TIM3.10－13A3 (N60Q)	IgG4P HC（无C端K）	氨基酸
307	TIM3.11－13A3 (N60S)	IgG4P HC	氨基酸
308	TIM3.11－13A3 (N60S)	IgG4P HC（无C端K）	氨基酸
309	TIM3.12－13A3 (N60A)	IgG4P HC	氨基酸
310	TIM3.12－13A3 (N60A)	IgG4P HC（无C端K）	氨基酸
311	TIM3.13－13A3 (D101E)	IgG4P HC	氨基酸
312	TIM3.13－13A3 (D101E)	IgG4P HC（无C端K）	氨基酸
313	TIM 3.14－13A3 (P102V)	IgG4P HC	氨基酸
314	TIM 3.14－13A3 (P102V)	IgG4P HC（无C端K）	氨基酸
315	TIM3.15－13A3 (P102Y)	IgG4P HC	氨基酸
316	TIM3.15－13A3 (P102Y)	IgG4P HC（无C端K）	氨基酸
317	TIM3.16－13A3 (P102L)	IgG4P HC	氨基酸
318	TIM3.16－13A3 (P102L)	IgG4P HC（无C端K）	氨基酸
319	TIM3.17－13A3 (N60Q, P102Y)	IgG4P HC	氨基酸
320	TIM3.17－13A3 (N60Q, P102Y)	IgG4P HC（无C端K）	氨基酸
353	TIM3.18－13A3 (N60Q, D101E)	IgG4P HC	氨基酸
354	TIM3.18－13A3 (N60Q, D101E)	IgG4P HC（无C端K）	氨基酸
321	8B9	IgG1za HC	氨基酸
322	8B9	IgG1za HC（无C端K）	氨基酸
323	8B9	IgG4P HC	氨基酸
324	8B9	IgG4P HC（无C端K）	氨基酸
325	TIM3.8－8B9	IgG4P HC	氨基酸

图28(续)

SEQ ID NO.	抗体	描述	AA/NT
	(S61P)		
326	TIM3.8 – 8B9 (S61P)	IgG4P HC (无C端K)	氨基酸
327	8C4	IgG1za HC	氨基酸
328	8C4	IgG1za HC (无C端K)	氨基酸
329	TIM3.6 – 8C4	IgG4P HC	氨基酸
330	TIM3.6 – 8C4	IgG4P HC (无C端K)	氨基酸
331	17C3	IgG1za HC	氨基酸
332	17C3	IgG1za HC (无C端K)	氨基酸
333	TIM3.2 – 17C3	IgG4P HC	氨基酸
334	TIM3.2 – 17C3	IgG4P HC (无C端K)	氨基酸
335	9F6	IgG1za HC	氨基酸
336	9F6	IgG1za HC (无C端K)	氨基酸
337	9F6	IgG4P HC	氨基酸
338	9F6	IgG4P HC (无C端K)	氨基酸
339	TIM3.7 – 9F6 (A108T)	IgG4P HC	氨基酸
340	TIM3.7 – 9F6 (A108T)	IgG4P HC (无C端K)	氨基酸
341	3G4	IgG1za HC	氨基酸
342	3G4	IgG1za HC (无C端K)	氨基酸
343	TIM3.4 – 3G4	IgG4P HC	氨基酸
344	TIM3.4 – 3G4	IgG4P HC (无C端K)	氨基酸
345	17C8	IgG4 HC	氨基酸
346	17C8	IgG4 HC	氨基酸
347	TIM3.9 – 17C8	IgG4P HC	氨基酸
348	TIM3.9 – 17C8	IgG4P HC (无C端K)	氨基酸
365	13A3	重链Fab 6X His	氨基酸
366	TIM3.18 – 13A3 (N60Q, D101E)	重链ab 6X His	氨基酸
367		成熟人TIM3胞外结构域的残基49 – 62	氨基酸
368		成熟人TIM3胞外结构域的残基111 – 127	氨基酸
369		成熟人TIM3胞外结构域的残基40 – 62	氨基酸
370		成熟人TIM3胞外结构域的残基66 – 77	氨基酸
371		成熟人TIM3胞外结构域的残基78 – 95	氨基酸
372		成熟人TIM3胞外结构域的残基110 – 127	氨基酸
373		成熟人TIM3胞外结构域的残基119 – 127	氨基酸
375		hTIM3-mFc	氨基酸
376		Cyno TIM3-MycHisAvi	氨基酸
377		hTIM3_IgV	氨基酸

图28(续)

SEQ ID NO.	抗体	描述	AA/NT
378	TIM3.18 – 13A3 (N60Q, D101E)	IgG1.3f HC，具有信号肽	氨基酸
379	TIM3.18 – 13A3 (N60Q, D101E)	IgG1.3f HC (无C端K)，具有信号肽	氨基酸
380	TIM3.18 – 13A3 (N60Q, D101E)	IgG1.3f HC，具有信号肽	核苷酸
381	TIM3.18 – 13A3 (N60Q, D101E)	IgG1.3f HC (无C端K)，具有信号肽	核苷酸
382	TIM3.18 – 13A3 (N60Q, D101E)	IgG1.3f HC (T168C)，具有信号肽	核苷酸
383	TIM3.18 – 13A3 (N60Q, D101E)	IgG1.3f HC (T168C) (无C端K)，具有信号肽	核苷酸
384	TIM3.18 – 13A3 (N60Q, D101E)	LC 具有信号肽	氨基酸
385	TIM3.18 – 13A3 (N60Q, D101E)	LC 具有信号肽	核苷酸
386	14H7	hIgG4 HC	氨基酸
387	14H7	hIgG4 HC (无C端K)	氨基酸
388	TIM3.24 – 14H7	IgG1.1f HC	氨基酸
389	TIM3.24 – 14H7	IgG1.1 HC (无C端K)	氨基酸
390	TIM3.24 – 14H7	IgG1.3f HC	氨基酸
391	TIM3.24 – 14H7	IgG1.3f HC (无C端K)	氨基酸
392	TIM3.24 – 14H7	IgG4P HC	氨基酸
393	TIM3.24 – 14H7	IgG4P HC (无C端K)	氨基酸
394	23B3	hIgG4 HC	氨基酸
395	23B3	hIgG4 HC (无C端K)	氨基酸
396	23B3	IgG1.1f HC	氨基酸
397	23B3	IgG1.1 HC (无C端K)	氨基酸
398	23B3	IgG1.3f HC	氨基酸
399	23B3	IgG1.3f HC (无C端K)	氨基酸
400	23B3	IgG4P HC	氨基酸
401	23B3	IgG4P HC (无C端K)	氨基酸
402	TIM3.25 – (23B3-VH-G6E-D79Y)	IgG1.1f HC	氨基酸
403	TIM3.25 – (23B3-VH-G6E-D79Y)	IgG1.1 HC (无C端K)	氨基酸
404	TIM3.25 – (23B3-VH-G6E-D79Y)	IgG1.3f HC	氨基酸
405	TIM3.25 – (23B3-VH-G6E-D79Y)	IgG1.3f HC (无C端K)	氨基酸
406	TIM3.25 – (23B3-VH-G6E-D79Y)	IgG4P HC	氨基酸
407	TIM3.25 – (23B3-VH-G6E-D79Y)	IgG4P HC (无C端K)	氨基酸
408	TIM3.24 – 14H7	LC	氨基酸
409	23B3	LC (VK2)	氨基酸

图28(续)

SEQ ID NO.	抗体	描述	AA/NT
410	14H7 和 TIM3.24	VH	氨基酸
411	23B3	VH	氨基酸
412	TIM3.25 – (23B3-VH-G6E-D79Y)	VH	氨基酸
413	14H7 和 TIM3.24	CDR2 (VH)	氨基酸
414	14H7 和 TIM3.24	CDR3 (VH)	氨基酸
415	23B3 和 TIM3.25 – (23B3-VH-G6E-D79Y)	CDR2 (VH)	氨基酸
416	23B3 和 TIM3.25 – (23B3-VH-G6E-D79Y)	CDR3 (VH)	氨基酸
417	14H7	VL	氨基酸
418	23B3	VL (VK2)	氨基酸
419	23B3	CDR3 (VL) (VK2)	氨基酸
445	14H7	hIgG4 HC	核苷酸
446	14H7	hIgG4 HC (无C端K)	核苷酸
430	TIM3.24 – 14H7	IgG1.1f HC	核苷酸
431	TIM3.24 – 14H7	IgG1.1 HC (无C端K)	核苷酸
432	TIM3.24 – 14H7	IgG1.3f HC	核苷酸
433	TIM3.24 – 14H7	IgG1.3f HC (无C端K)	核苷酸
xx	TIM3.24 – 14H7	IgG4P HC	核苷酸
xx	TIM3.24 – 14H7	IgG4P HC (无C端K)	核苷酸
447	23B3	hIgG4 HC	核苷酸
448	23B3	hIgG4 HC (无C端K)	核苷酸
434	23B3	IgG1.1f HC	核苷酸
435	23B3	IgG1.1 HC (无C端K)	核苷酸
436	23B3	IgG1.3f HC	核苷酸
437	23B3	IgG1.3f HC (无C端K)	核苷酸
xx	23B3	IgG4P HC	核苷酸
xx	23B3	IgG4P HC (无C端K)	核苷酸
438	TIM3.25 – (23B3-VH-G6E-D79Y)	IgG1.1f HC	核苷酸
439	TIM3.25 – (23B3-VH-G6E-D79Y)	IgG1.1 HC (无C端K)	核苷酸
440	TIM3.25 – (23B3-VH-G6E-D79Y)	IgG1.3f HC	核苷酸
441	TIM3.25 – (23B3-VH-G6E-D79Y)	IgG1.3f HC (无C端K)	核苷酸
xx	TIM3.25 – (23B3-VH-G6E-D79Y)	IgG4P HC	核苷酸
xx	TIM3.25 – (23B3-VH-G6E-D79Y)	IgG4P HC (无C端K)	核苷酸
442	TIM3.24 – 14H7	LC	核苷酸

图28(续)

SEQ ID NO.	抗体	描述	AA/NT
443	23B3	LC (VK1)	核苷酸
444	23B3	LC (VK2)	核苷酸
420	14H7 和 TIM3.24	VH	核苷酸
421	23B3	VH	核苷酸
422	TIM3.25 – (23B3-VH-G6E-D79Y)	VH	核苷酸
423	14H7 和 TIM3.24	CDR2 (VH)	核苷酸
424	14H7 和 TIM3.24	CDR3 (VH)	核苷酸
425	23B3 和 TIM3.25 – (23B3-VH-G6E-D79Y)	CDR2 (VH)	核苷酸
426	23B3 和 TIM3.25 – (23B3-VH-G6E-D79Y)	CDR3 (VH)	核苷酸
427	14H7	VL	核苷酸
428	23B3	VL (VK2)	核苷酸
429	23B3	CDR3 (VL) (VK2)	核苷酸

图28(续)

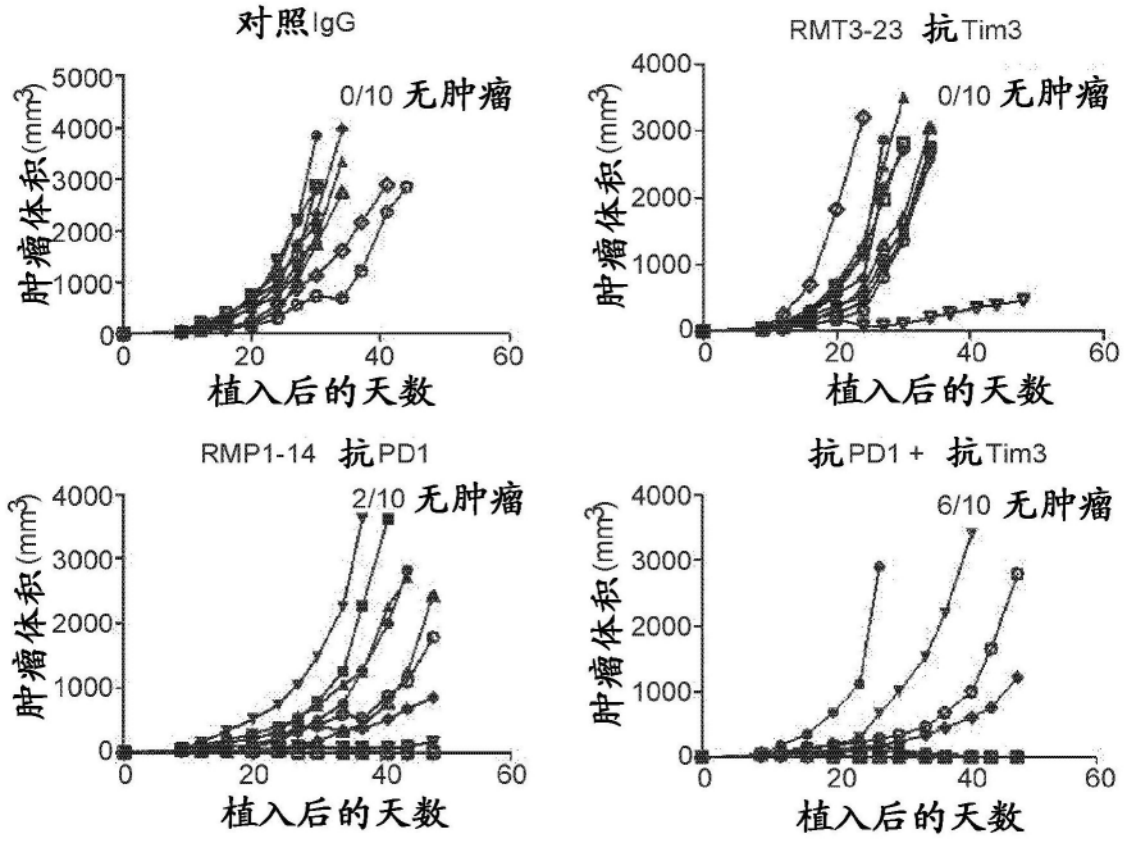


图29A

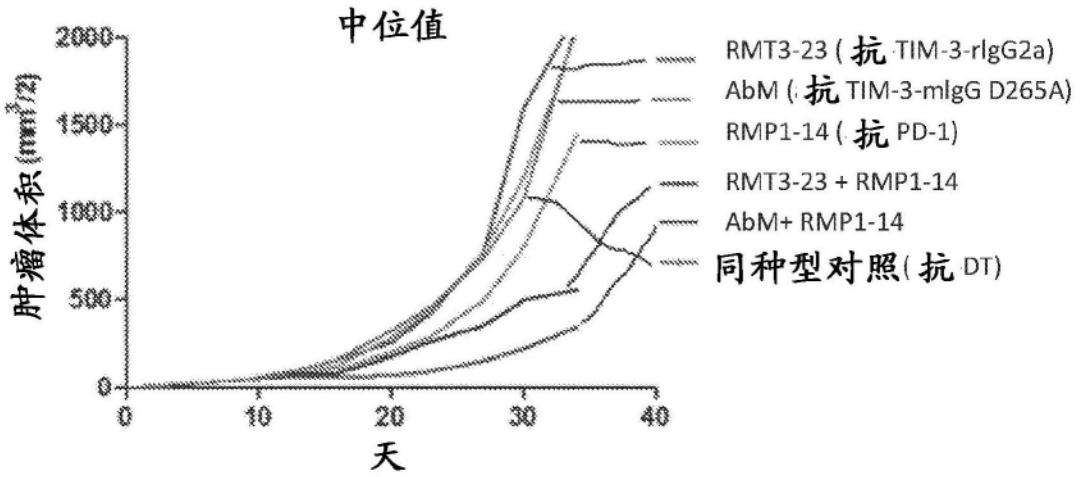

中位值
肿瘤体积(mm³/2)
2000
1500
1000
500
0
0
10
20
30
40
天
RMT3-23 (抗 TIM-3-rIgG2a)
AbM (抗 TIM-3-mIgG D265A)
RMP1-14 (抗 PD-1)
RMT3-23 + RMP1-14
AbM+ RMP1-14
同种型对照(抗 DT)

图29B

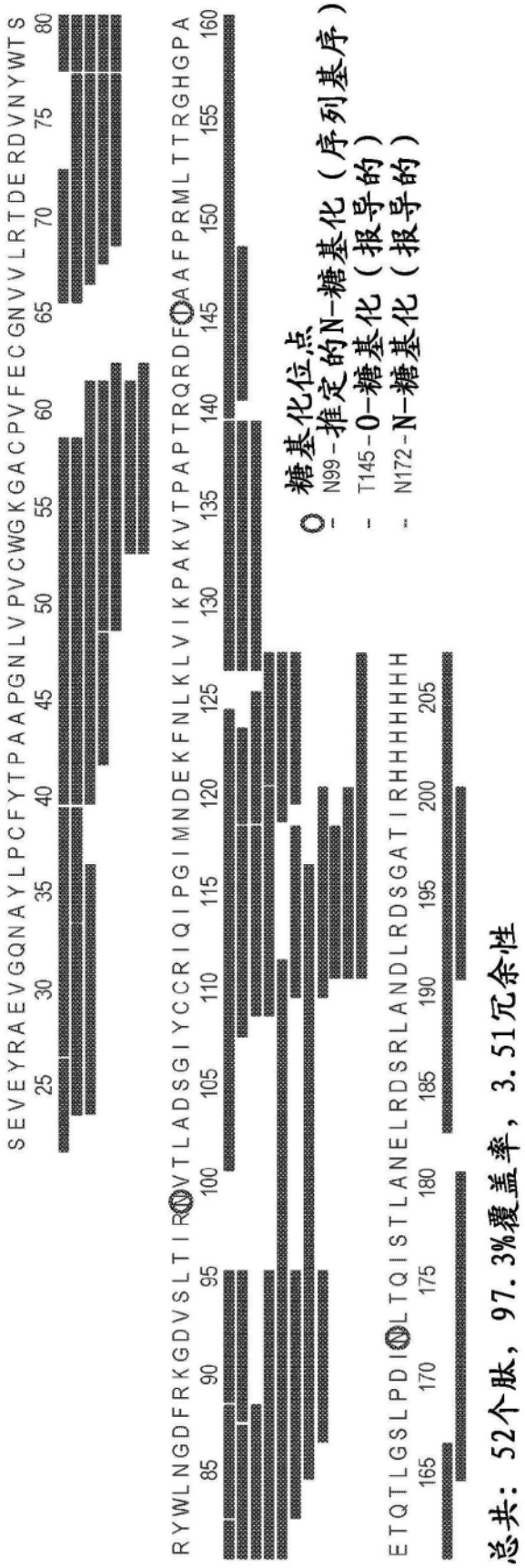

糖基化位点
N99-推定的N-糖基化（序列基序）
T145-O-糖基化（报导的）
N172-N-糖基化（报导的）
总共：52个肽，97.3%覆盖率，3.51冗余性

图30

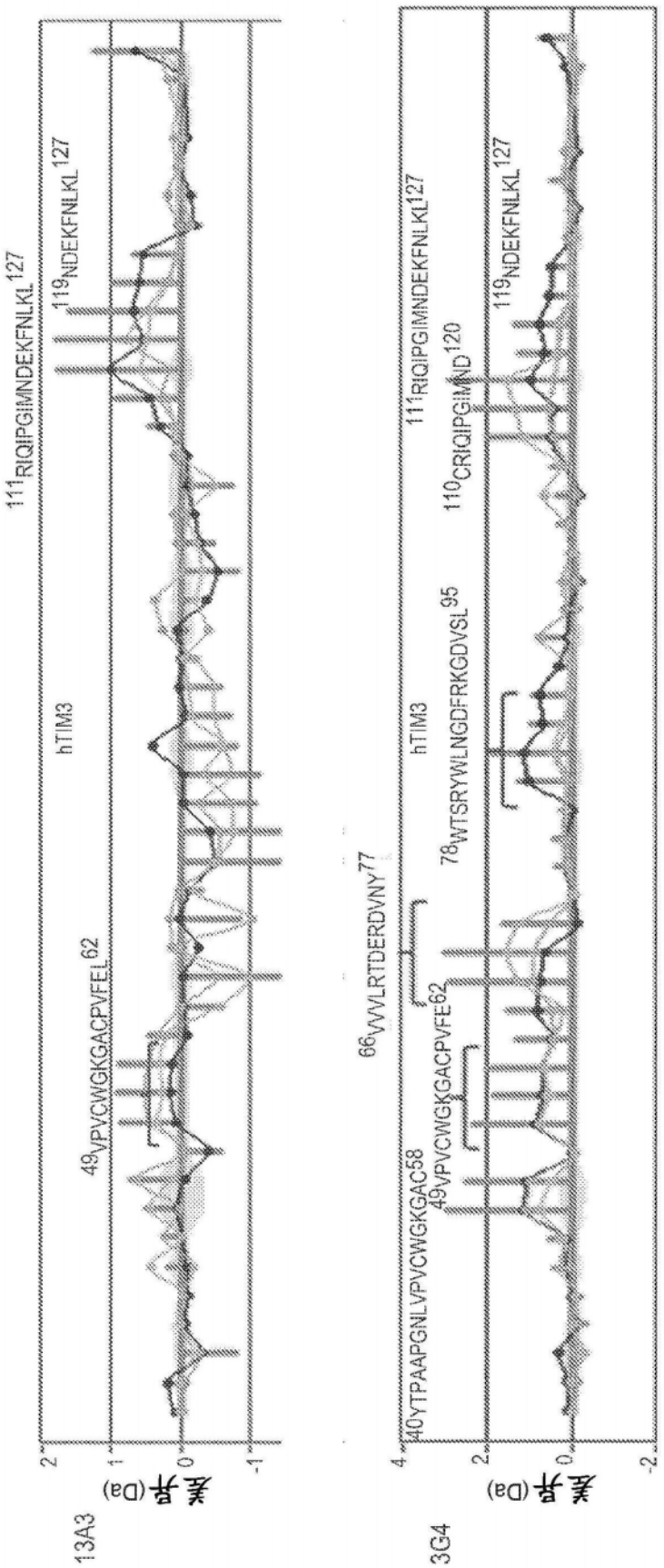
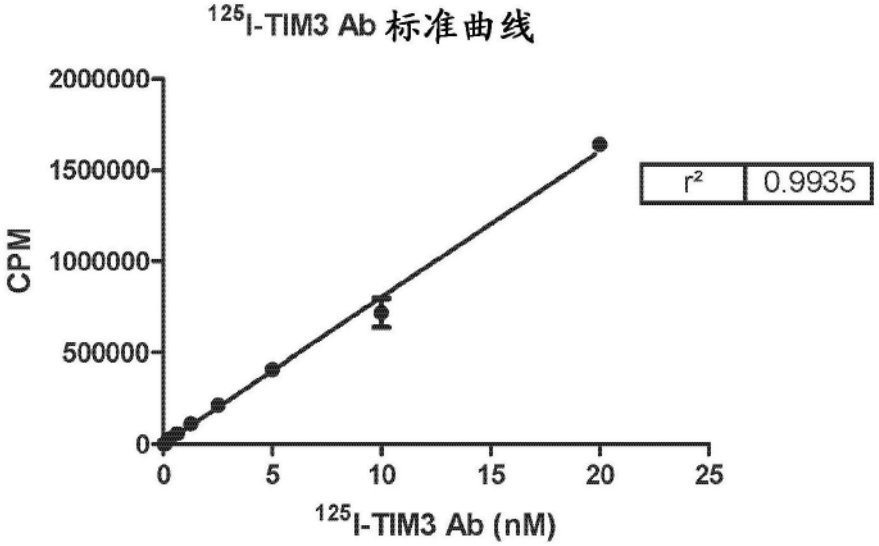

13A3
差异(Da)
2
1
0
-1
111RIQIPGIMNDEKFNLKL127
hTIM3
119NDEKFNLKL127
49VPVCWGKGACPVFEL62
3G4
差异(Da)
4
2
0
-2
111RIQIPGIMNDEKFNLKL127
110CRIQIPGIMND120
119NDEKFNLKL127
78WTSRYWLNGDFRKGDVSL95
hTIM3
66VWLRTDERDVNY77
40YTPAAPGNLVPVCWGKGAC58
49VPVCWGKGACPVFE62

图31



Y = mX + b
Y = 80220(1nM) + 899.3
Y = 81119.3

1nM 125I-Ab = 81119.3 cpm

斜率	80220 ± 1526
当X = 0.0时Y-截距	899.3 ± 11140

图32A

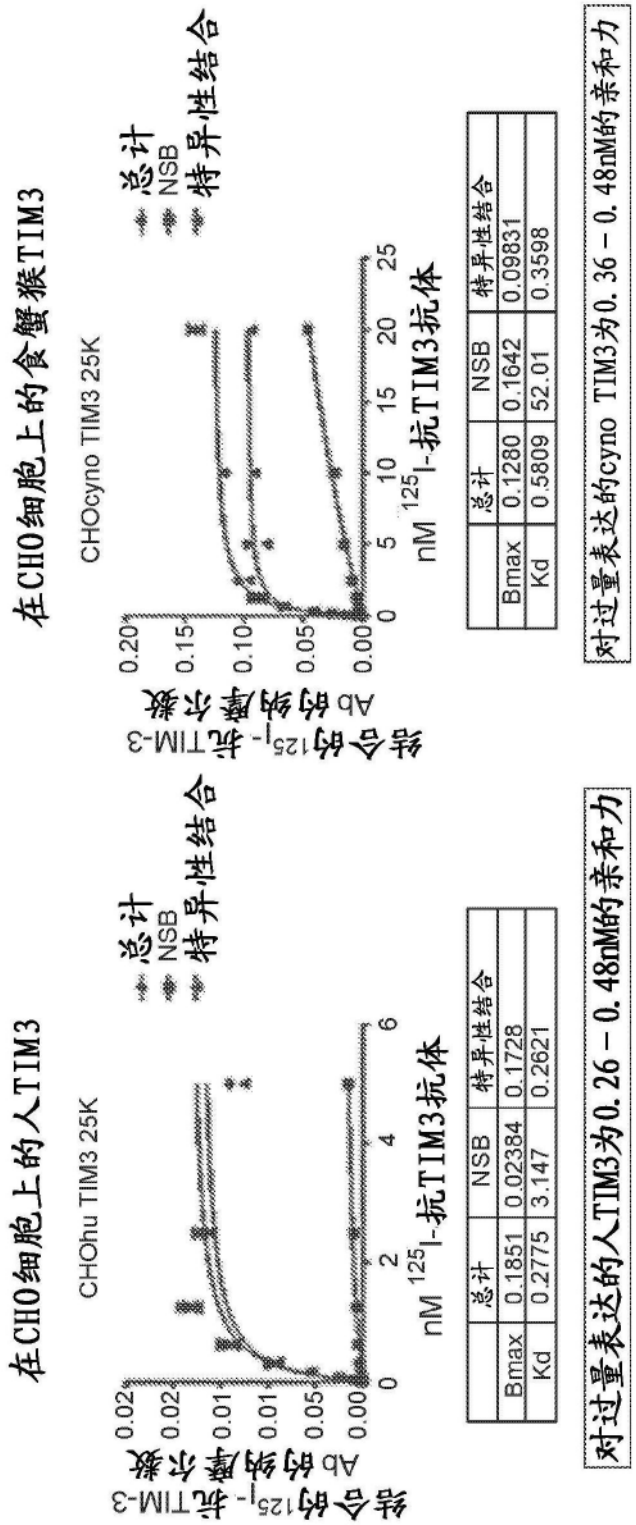
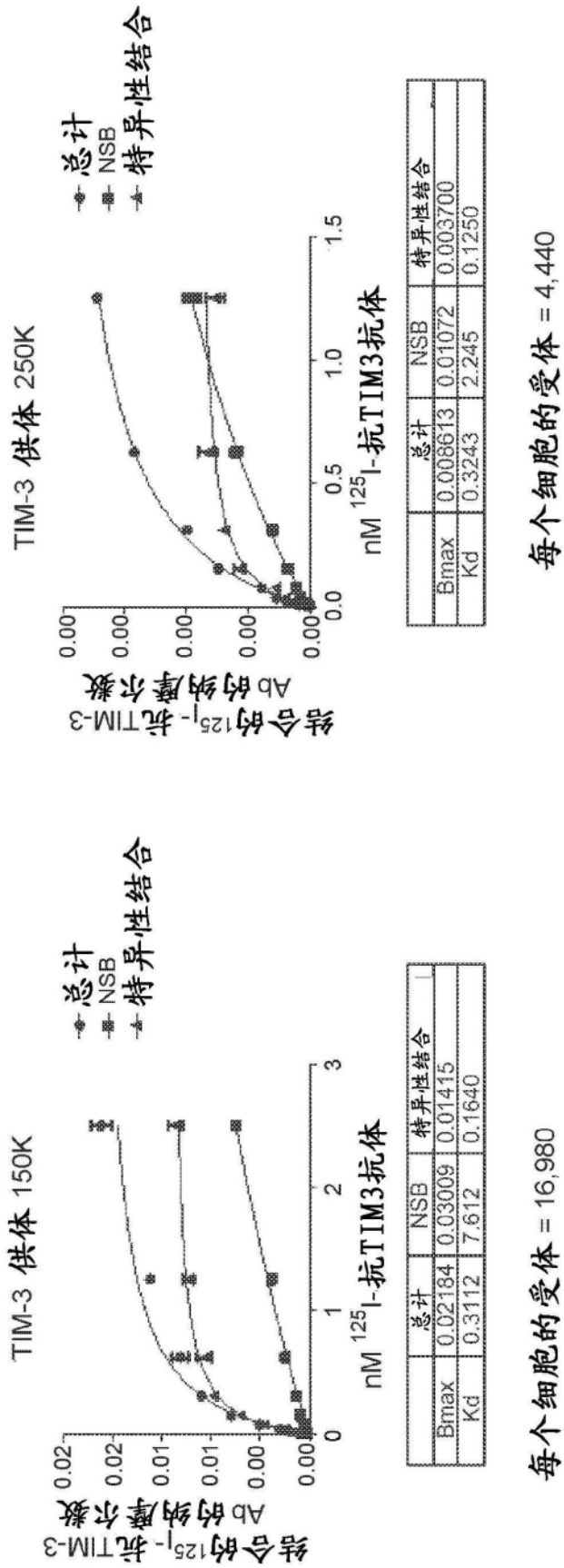

在CHO细胞上的人TIM3
CHOhu TIM3 25K
结合的125I-抗TIM-3 Ab的纳摩尔数
总计
NSB
特异性结合
nM 125I-抗TIM3抗体
总计 NSB 特异性结合
Bmax 0.1851 0.02384 0.1728
Kd 0.2775 3.147 0.2621
对过量表达的人TIM3为0.26 – 0.48nM的亲和力
每个细胞414720个受体
在CHO细胞上的食蟹猴TIM3
CHOcyno TIM3 25K
结合的125I-抗TIM-3 Ab的纳摩尔数
总计
NSB
特异性结合
nM 125I-抗TIM3抗体
总计 NSB 特异性结合
Bmax 0.1280 0.1642 0.09831
Kd 0.5809 52.01 0.3598
对过量表达的cyno TIM3为0.36 – 0.48nM的亲和力
每个细胞235944个受体

图32B



	总计	NSB	特异性结合
Bmax	0.02184	0.03009	0.01415
Kd	0.3112	7.612	0.1640

	总计	NSB	特异性结合
Bmax	0.008613	0.01072	0.003700
Kd	0.3243	2.245	0.1250

图33

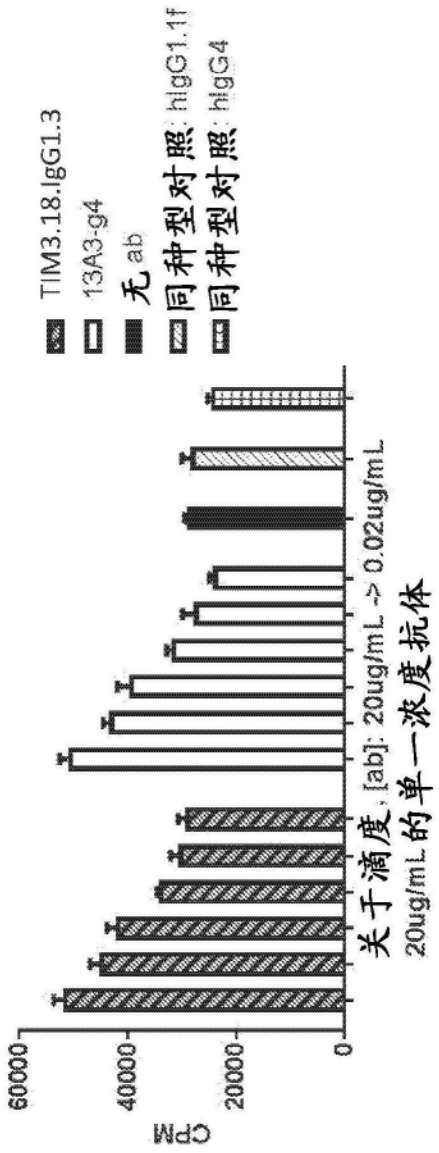

TIM3.18.IgG1.3
13A3-g4
无ab
同种型对照: hIgG1.1f
同种型对照: hIgG4
CPS
60000
40000
20000
0
关于滴度, [ab]: 20ug/mL -> 0.02ug/mL
20ug/mL的单一浓度抗体

图34A

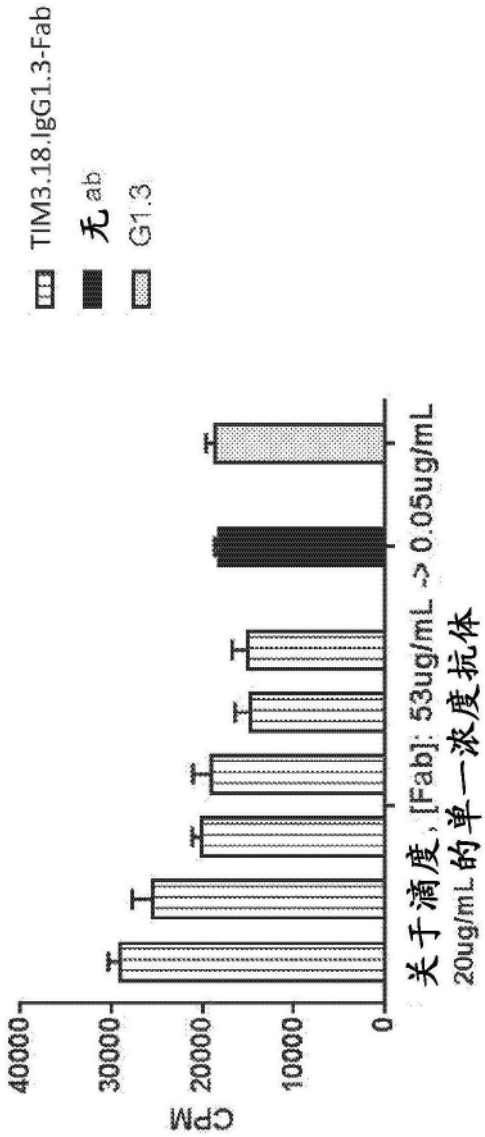

TIM3.18.IgG1.3-Fab
无ab
G1.3
40000
30000
20000
10000
0
MFI
关于滴度，[Fab]: 53ug/mL -> 0.05ug/mL
20ug/mL的单一浓度抗体

图34B

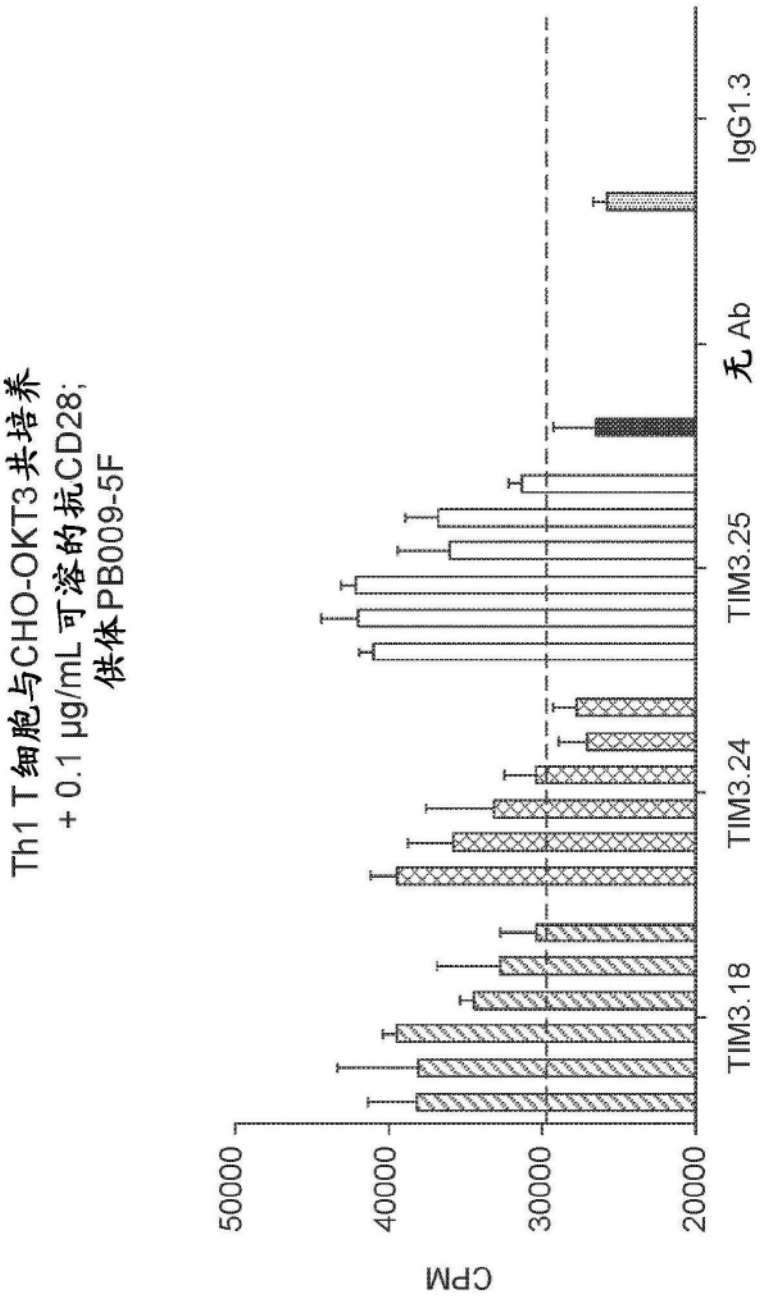

Th1 T细胞与CHO-OKT3共培养
+ 0.1 μg/mL 可溶的抗CD28;
供体PB009-5F
CPM
50000
40000
30000
20000
TIM3.18
TIM3.24
TIM3.25
无 Ab
IgG1.3

图35

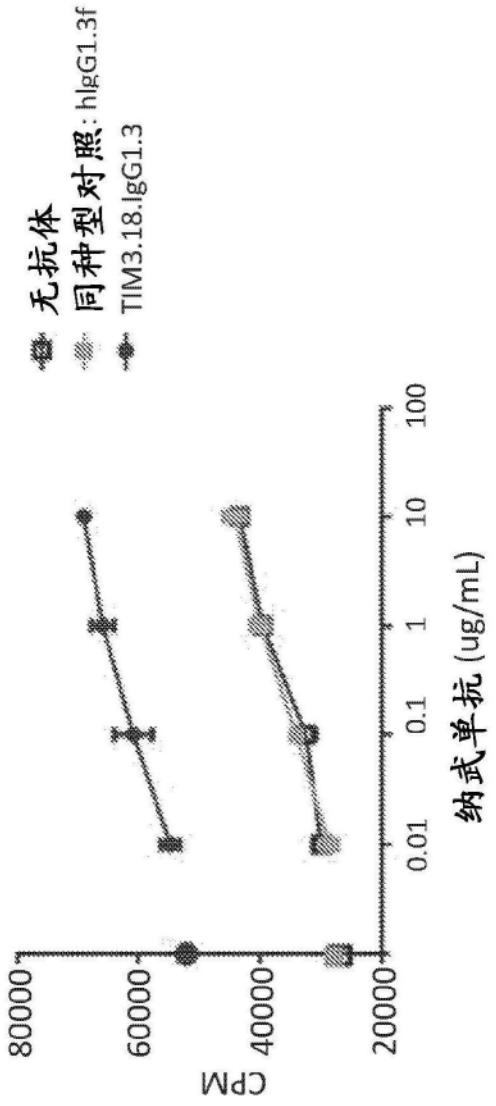

无抗体
同种型对照: hIgG1.3f
TIM3.18.IgG1.3
CPM
80000
60000
40000
20000
0.01
0.1
1
10
100
纳武单抗 (ug/mL)

图36

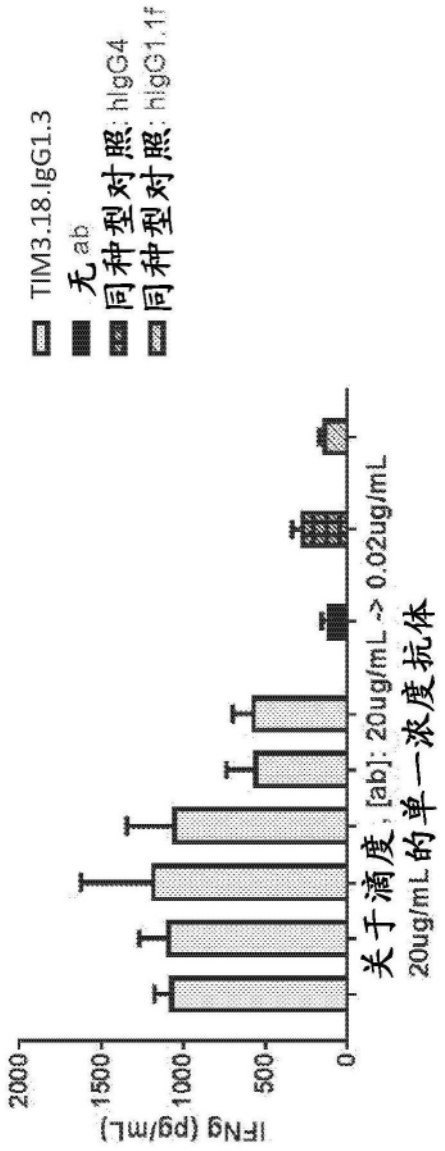

TIM3.18.IgG1.3
无ab
同种型对照: hIgG4
同种型对照: hIgG1.1f
IFNg (pg/mL)
2000
1500
1000
500
0
关于滴度, [ab]: 20ug/mL -> 0.02ug/mL
20ug/mL的单一浓度抗体

图37

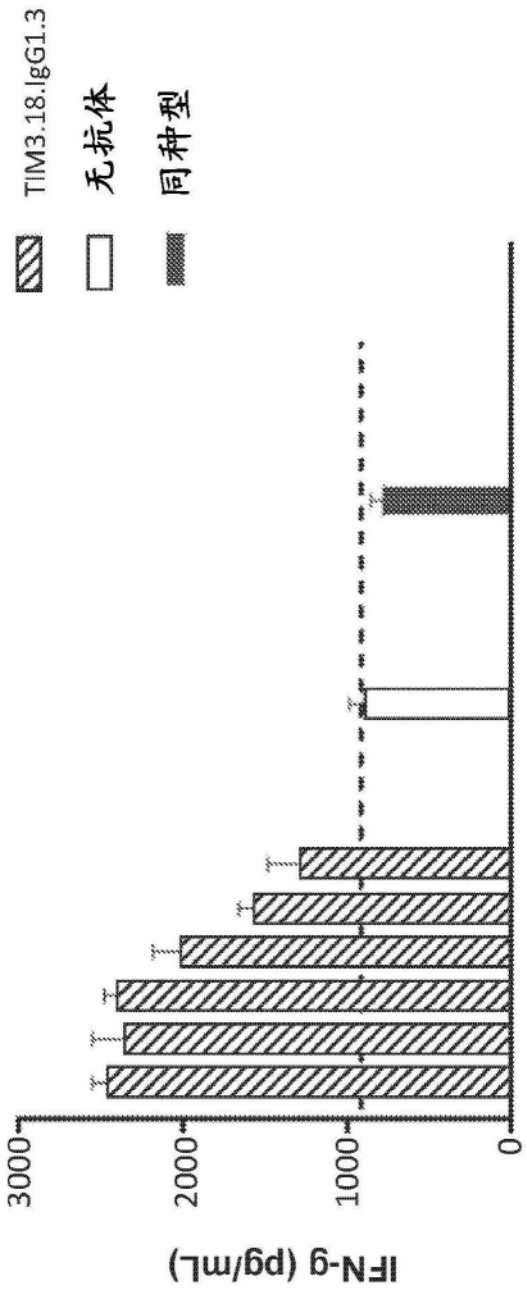


图38

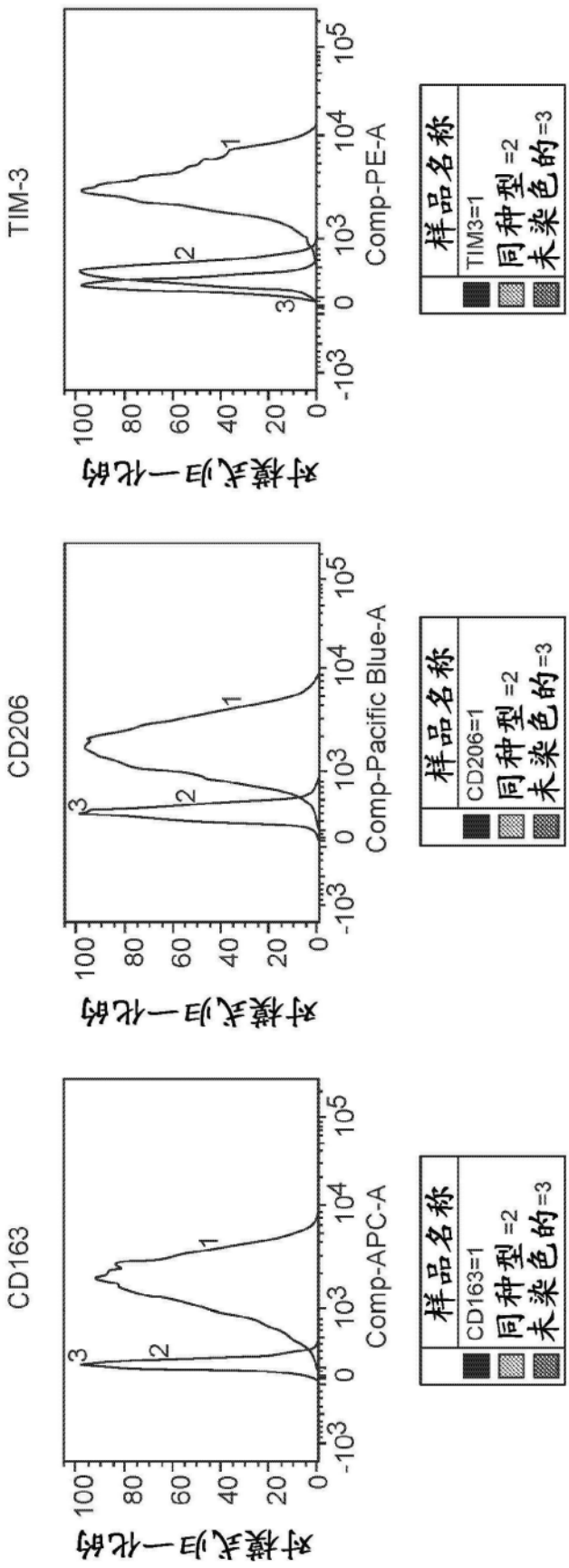

CD163
对模式归一化的
Comp-APC-A
样品名称
CD163=1
同种型 =2
未染色的=3
CD206
对模式归一化的
Comp-Pacific Blue-A
样品名称
CD206=1
同种型 =2
未染色的=3
TIM-3
对模式归一化的
Comp-PE-A
样品名称
TIM3=1
同种型 =2
未染色的=3

图39

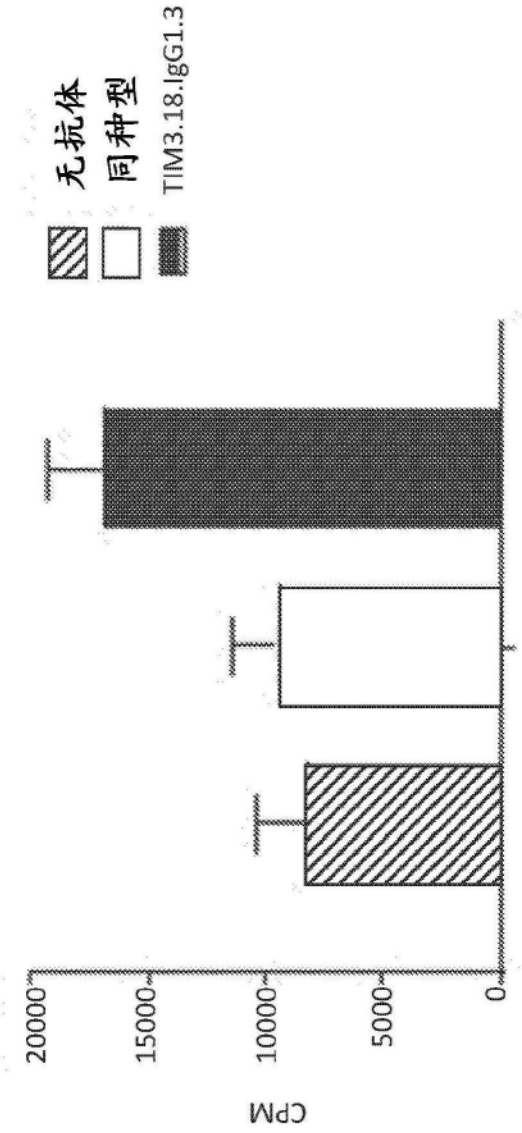


图40



图41



图42

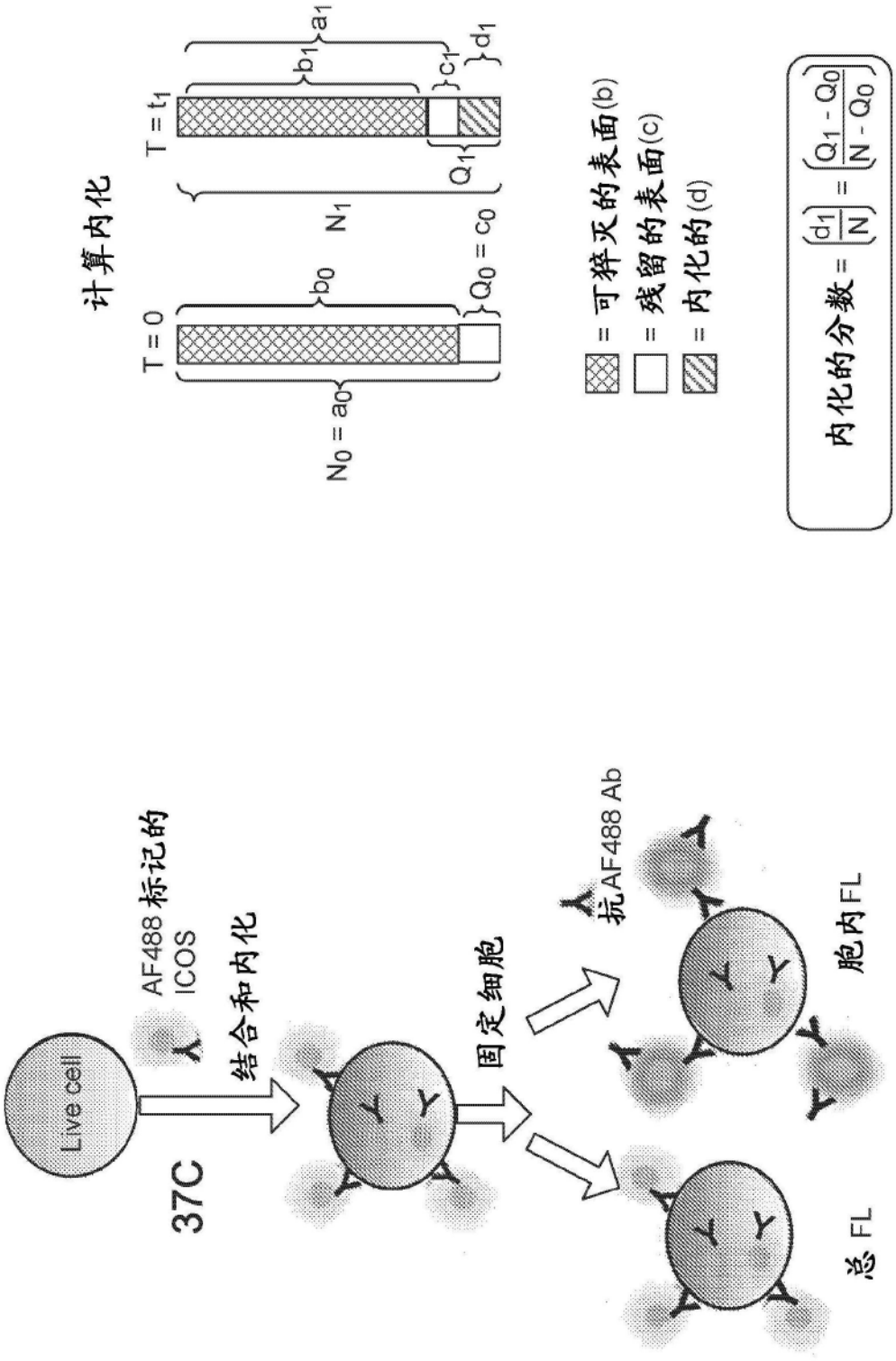

计算内化
T = 0
T = t1
N0 = a0
b0
Q0 = c0
N1
Q1
b1
a1
c1
d1
= 可粹灭的表面(b)
= 残留的表面(c)
= 内化的(d)
内化的分数 = (d1/N) = ((Q1 - Q0)/(N - Q0))
Live cell
AF488 标记的 ICOS
结合和内化
37C
固定细胞
抗AF488 Ab
胞内FL
总 FL

图43

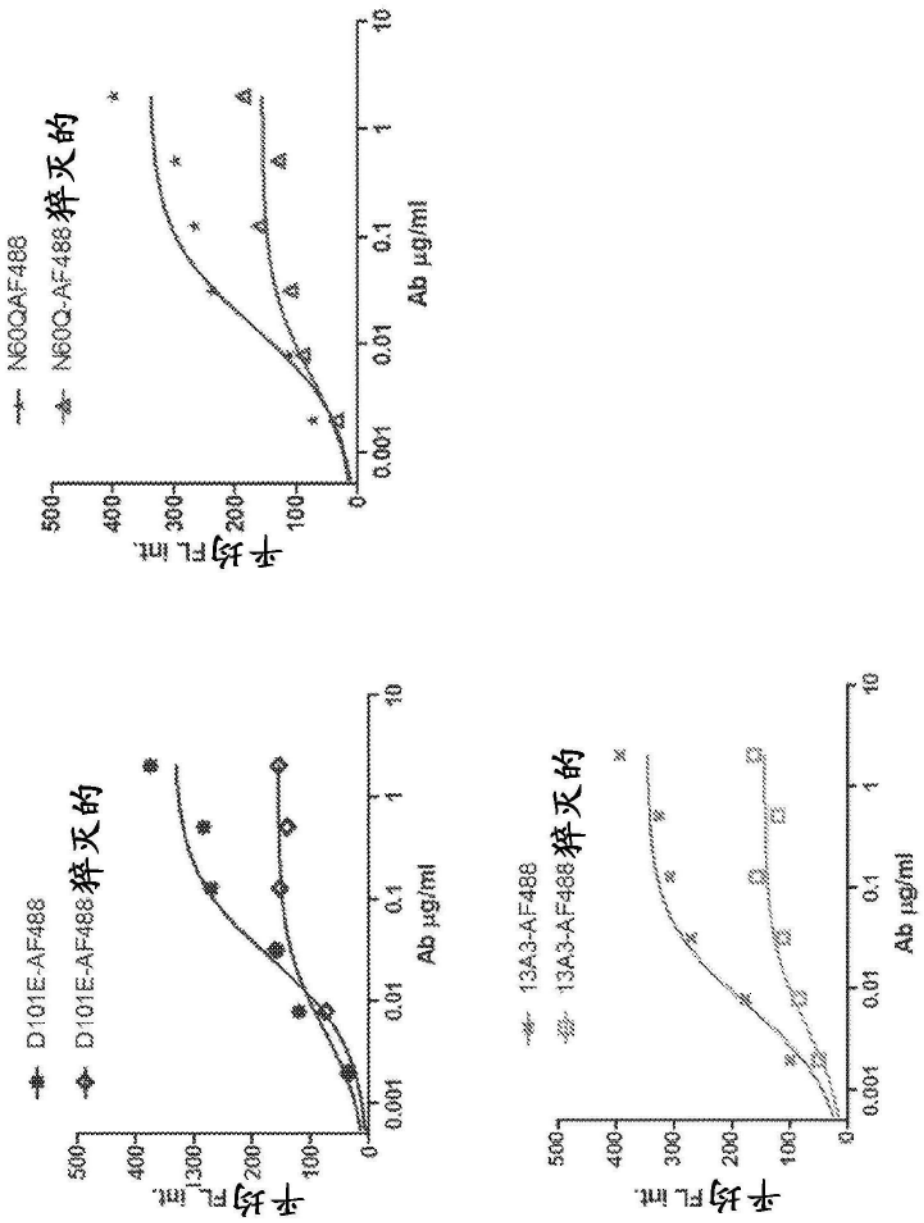

N60QAF488
N60Q-AF488猝灭的
平均FL int.
Ab μg/ml
D101E-AF488
D101E-AF488猝灭的
平均FL int.
Ab μg/ml
13A3-AF488
13A3-AF488猝灭的
平均FL int.
Ab μg/ml

图44

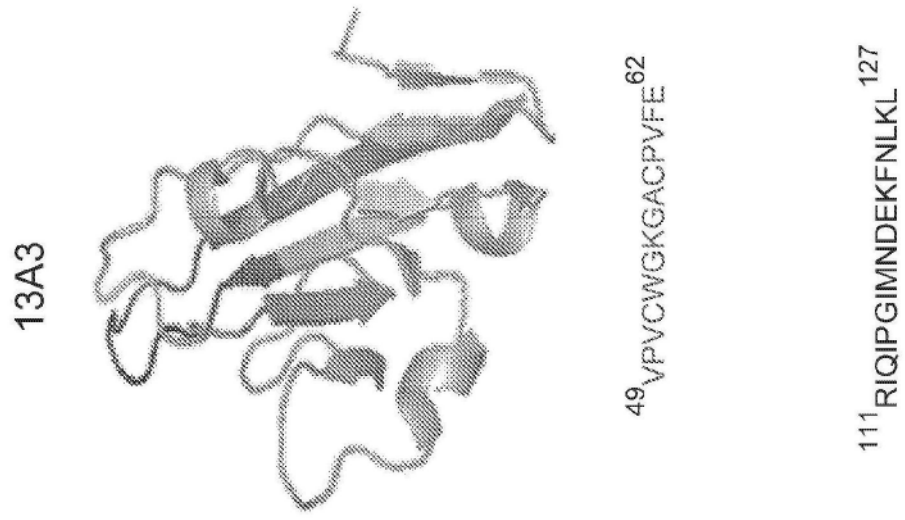

13A3
49VPVCWGKGACPVFE62
111RIQIPGIMNDEKFNLKL127

图45A

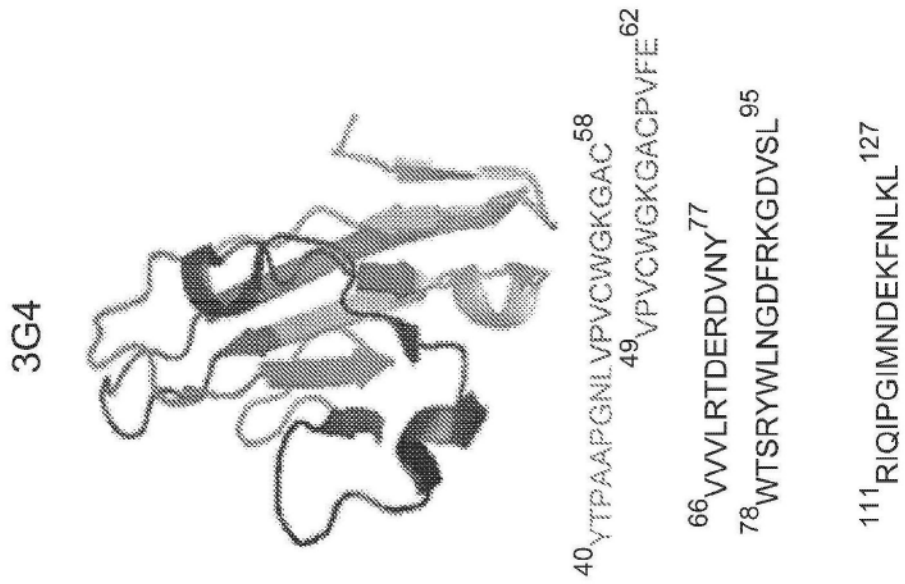

3G4
40YTPAAPGNLVPVCWGKGAC58
49VPVCWGKGACPVFE62
66VVLRTDERDVNY77
78WTSRYWLNGDFRKGDVSL95
111RIQIPGIMNDEKFNLKL127

图45B