(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110139873 A
(43)申请公布日 2019.08.16

(21)申请号 201780065335.3

(22)申请日 2017.10.03

(30)优先权数据
62/403,661 2016.10.03 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2019.04.22

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2017/055005 2017.10.03

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2018/067618 EN 2018.04.12

(71)申请人 朱诺治疗学股份有限公司
地址 美国华盛顿州

(72)发明人 J•萨松 C•勃兰特 A•克罗夫特 A•艾宾斯 H•佩珀 D•Y•托伊 B•贝尔蒙特 S•戈德弗利斯 Y•江 T•约翰斯通 D•科普斯坦 H•阮 B•萨瑟 S•蒂姆伯莱克

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
代理人 封新琴

(51)Int.Cl.
C07K 14/725(2006.01)

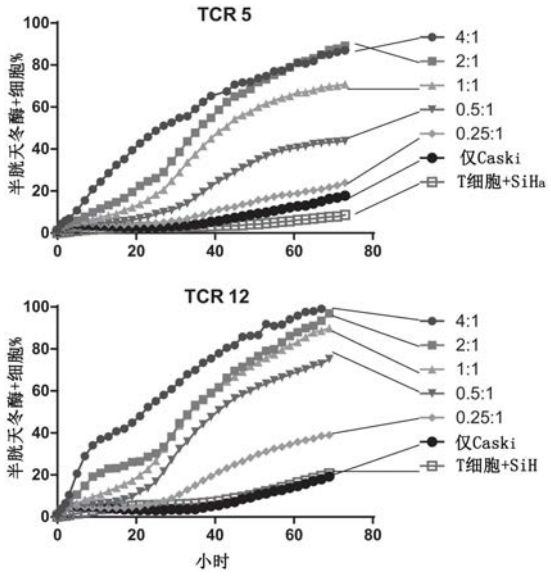
权利要求书15页 说明书344页
序列表（电子公布） 附图31页

(54)发明名称

HPV特异性结合分子

(57)摘要

提供了诸如TCR或其抗原结合片段和抗体及其抗原结合片段的结合分子，比如识别或结合包括HPV16 E6和HPV16 E7在内的人乳头瘤病毒(HPV)16的那些结合分子。还提供了含有这样的结合分子的工程化细胞、含有所述结合分子或工程化细胞的组合物、以及治疗方法，所述治疗方法例如施用所述结合分子、工程化细胞或组合物。



CN 110139873 A

1.一种T细胞受体(TCR)或其抗原结合片段,其含有包含可变α(Vα)区的α链和包含可变β(Vβ)区的β链,其中:

所述Vα区包含在SEQ ID NO:117、119或295任一者中列出的氨基酸序列或与其具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列;并且/或者

所述Vβ区包含在SEQ ID NO:118、120或296任一者中列出的氨基酸序列或与其具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。

2.权利要求1的TCR或其抗原结合片段,其中:

所述Vα区含有包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$(SEQ ID NO:1183)的互补决定区3(CDR-3),其中X_1是A或V;X_2是V、A、G、Q、M或E;X_3是S、G、A、N、Y、R、T或P;X_4是E、A、S、G、R、F、N、D、V、P、L、I或M;X_5是R、N、H、T、D、G、S、A、P、L、Q或F;X_6是G、H、N、A、S、L或T;X_7是T、S、G或空值;X_8是G或空值;X_9是G、Y、N、S或空值;X_{10}是T、G、S、D、F、Y、A、N或空值;X_{11}是Y、F、Y、Q、N或R;X_{12}是N、K、Q或D;X_{13}是Y、L、T、F、M或V;并且X_{14}是I、T、S、V、R或Y;并且/或者

所述Vβ区含有包含氨基酸序列$AX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$(SEQ ID NO:1193)的互补决定区3(CDR-3),其中X_2是S、M、I、K或V;X_3是S、T、N或A;X_4是R、V、P、S、T、G、L、A、I或D;X_5是F、G、R、Y、S、L、V或T;X_6是L、G、D、A、S、T、V、R或空值;X_7是G、D、R、S、T或空值;X_8是S或空值;X_9是S、H、G、R、V、T、D、L或空值;X_{10}是T、S、A、Y、N、G或P;X_{11}是D、Y、N、E、K或G;X_{12}是T、E、G或K;X_{13}是Q、Y、A或L;并且X_{14}是Y、F、T或I。

3.一种T细胞受体(TCR)或其抗原结合片段,其含有包含可变α(Vα)区的α链和包含可变β(Vβ)区的β链,其中:

所述Vα区含有包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$(SEQ ID NO:1183)的互补决定区3(CDR-3),其中X_1是A或V;X_2是V、A、G、Q、M或E;X_3是S、G、A、N、Y、R、T或P;X_4是E、A、S、G、R、F、N、D、V、P、L、I或M;X_5是R、N、H、T、D、G、S、A、P、L、Q或F;X_6是G、H、N、A、S、L或T;X_7是T、S、G或空值;X_8是G或空值;X_9是G、Y、N、S或空值;X_{10}是T、G、S、D、F、Y、A、N或空值;X_{11}是Y、F、Y、Q、N或R;X_{12}是N、K、Q或D;X_{13}是Y、L、T、F、M或V;并且X_{14}是I、T、S、V、R或Y;并且/或者

所述Vβ区含有包含氨基酸序列$AX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$(SEQ ID NO:1193)的互补决定区3(CDR-3),其中X_2是S、M、I、K或V;X_3是S、T、N或A;X_4是R、V、P、S、T、G、L、A、I或D;X_5是F、G、R、Y、S、L、V或T;X_6是L、G、D、A、S、T、V、R或空值;X_7是G、D、R、S、T或空值;X_8是S或空值;X_9是S、H、G、R、V、T、D、L或空值;X_{10}是T、S、A、Y、N、G或P;X_{11}是D、Y、N、E、K或G;X_{12}是T、E、G或K;X_{13}是Q、Y、A或L;并且X_{14}是Y、F、T或I。

4.权利要求2或权利要求3的TCR或其抗原结合片段,其中所述Vα区含有包含氨基酸序列$VVX_3X_4X_5X_6X_7X_8GX_{10}X_{11}X_{12}X_{13}$(SEQ ID NO:1184)的互补决定区3(CDR-3),其中X_3是S、N或T;X_4是R或F;X_5是D或A;X_6是N或L;X_7是T或空值;X_8是Y或G;X_{10}是Q或F;X_{11}是N或K;X_{12}是F或T;并且X_{13}是V或I。

5.权利要求2-4中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中:

所述Vβ区含有包含氨基酸序列$AX_2TX_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}$(SEQ ID NO:1194)的互补决定区3(CDR-3),其中X_2是S、M、I或K;X_4是P、T、G、A、S或D;X_5是R或S;X_6是D、G、S、T或V;X_7是R、S或空值;X_8是T、Y、G、N或S;X_9是Y、N或K;X_{10}是E或G;X_{11}是Q、A或Y;并且X_{12}是Y、F或T;

所述Vβ区含有包含氨基酸序列$AX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$(SEQ ID NO:1195)的互

补决定区3(CDR-3)，其中X_2是S、M、I或K；X_3是S、T、A或N；X_4是R、V、S、P、T、G、L或A；X_5是F、G、R、Y、S、V或T；X_6是L、G、D、A、S、T、V或空值；X_7是G、D、R、T或空值；X_8是S或空值；X_9是S、H、G、R、V、T、L或空值；X_{10}是T、S、Y、A、N、G或P；X_{11}是D、Y、N、K、E或G；X_{12}是T或E；X_{13}是Q、A或L；并且X_{14}是Y或F；

所述Vβ区含有包含氨基酸序列$AX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}QY$(SEQ ID NO:1196)的互补决定区3(CDR-3)，其中X_2是S、M、I或K；X_3是S、T、A或N；X_4是R、P、S、G、L、A或T；X_5是F、R、Y、V或T；X_6是L、D、A、S、T、V或空值；X_7是G、R或空值；X_8是S、G、V或空值；X_9是T、A、G、N、S或P；X_{10}是D、Y或E；并且X_{11}是T或E；

所述Vβ区含有包含氨基酸序列$AX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9YEQY$(SEQ ID NO:1197)的互补决定区3(CDR-3)，其中X_2是S、M、I或K；X_3是S、T、A或N；X_4是P、S、G、T或A；X_5是R或Y；X_6是D、A、S、T或V；X_7是R或空值；X_8是G、V或空值；并且X_9是S、T、A或N；

所述Vβ区含有包含氨基酸序列$ASTX_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}EX_{13}X_{14}$(SEQ ID NO:1198)的互补决定区3(CDR-3)，其中X_4是T、P或G；X_5是R或S；X_6是S、D、G或V；X_7是D或空值；X_8是S或空值；X_9是S、R或空值；X_{10}是S、T、Y或G；X_{11}是Y、N或K；X_{13}是Q或A；并且X_{14}是Y或F；

所述Vβ区含有包含氨基酸序列$AX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8YGYT$(SEQ ID NO:1199)的互补决定区3(CDR-3)，其中X_2是S或I；X_3是S或T；X_4是L、A或D；X_5是L、T或R；X_6是L、T或R；X_7是G、D或空值；并且X_8是A或N；或者

所述Vβ区含有包含氨基酸序列$AX_2TX_4RX_6X_7YX_9X_{10}X_{11}$(SEQ ID NO:259)的互补决定区3(CDR-3)，其中X_2是S或I；X_4是T或D；X_6是S或T；X_7是S或N；X_9是E或G；X_{10}是Q或Y；并且X_{11}是Y或T。

6.权利要求1-5中任一项的TCR或其抗原结合片段，其中所述Vα区包含：

包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6$(SEQ ID NO:1191)的互补决定区1(CDR-1)，其中X_1是N、S、D、T或V；X_2是S、V、R、T或I；X_3是M、F、G、S、N、A、L、V或P；X_4是F、S、N、A或空值；X_5是D、S、Q、Y、N、V、T或P；并且X_6是Y、S、R、N、G或T；和/或

包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8$(SEQ ID NO:1192)的互补决定区2(CDR-2)，其中X_1是I、V、L、G、N、T、Y或M；X_2是S、V、Y、L、P、F、I或T；X_3是S、Y、K、L、T或F；X_4是I、G、N、A、S或空值；X_5是S、D或空值；X_6是K、G、N、S、D、T或E；X_7是D、E、G、A、K、L或N；并且X_8是K、V、D、P、N、T、L或M。

7.权利要求1-6中任一项的TCR或其抗原结合片段，其中所述Vβ区包含：

包含氨基酸序列$SX_2X_3X_4X_5$(SEQ ID No:1203)的互补决定区1(CDR-1)，其中X_2是G或N；X_3是H或D；X_4是T、L、N或V；X_5是A、S、Y或T；和/或

包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6$的互补决定区2(CDR-2)，其中X_1是F或Y；X_2是Q、Y或N；X_3是G、N、R或Y；X_4是N、G、E或T；X_5是S、E、A或G；并且X_6是A、E、I或Q。

8.权利要求1-7中任一项的TCR或其抗原结合片段，其中：

所述Vα区包含：包含氨基酸序列$X_1SX_3X_4X_5X_6$(SEQ ID NO:241)的互补决定区1(CDR-1)，其中X_1是D或V；X_3是S或P；X_4是S或F；X_5是T或S；并且X_6是Y或N；或包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7$(SEQ ID NO:245)的互补决定区2(CDR-2)，其中X_1是I或M；X_2是F或T；X_3是S或F；X_4是N或S；X_5是M或E；X_6是D或N；并且X_7是M或T；并且/或者

所述Vβ区包含：包含在SEQ ID NO:154中列出的氨基酸序列的互补决定区1(CDR-1)；或包含在SEQ ID NO:155中列出的氨基酸序列的互补决定区2(CDR-2)。

9.权利要求1-8中任一项的TCR或其抗原结合片段，其中所述TCR或其抗原结合片段结合或识别在MHC分子背景下的人乳头瘤病毒(HPV)16 E7的肽表位，所述肽表位是或包含E7(11-19)YMLDLQPET(SEQ ID NO:236)。

10.权利要求1-9中任一项的TCR或抗原结合片段，其中：

所述Vα含有包含在SEQ ID NO:153、159或301任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区3(CDR-3)，或在SEQ ID NO:117、119或295任一者中列出的氨基酸序列内包含的CDR3；并且/或者

所述Vβ区含有包含在SEQ ID NO:156或160任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区3(CDR-3)，或在SEQ ID NO:118、120或296任一者中列出的氨基酸序列内包含的CDR3。

11.权利要求1-10中任一项的TCR或其抗原结合片段，其中所述Vα区进一步包含：

互补决定区1(CDR-1)，其包含在SEQ ID NO:151或157任一者中列出的氨基酸序列；和/或

互补决定区2(CDR-2)，其包含在SEQ ID NO:152或158任一者中列出的氨基酸序列。

12.权利要求1-11中任一项的TCR或其抗原结合片段，其中所述Vβ区包含：

互补决定区1(CDR-1)，其包含在SEQ ID NO:154中列出的氨基酸序列；和/或

互补决定区2(CDR-2)，其包含在SEQ ID NO:155中列出的氨基酸序列。

13.权利要求1-12中任一项的TCR或其抗原结合片段，其中：

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:151、152和153的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:154、155和156的CDR-1、CDR-2和CDR-3；

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:157、158和159的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:154、155和160的CDR-1、CDR-2和CDR-3；或者

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:151、152和301的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:154、155和156的CDR-1、CDR-2和CDR-3。

14.权利要求1-13中任一项的TCR或其抗原结合片段，其中：

所述Vα区包含互补决定区1(CDR-1)、CDR-2和CDR-3，所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含在SEQ ID NO:117、119或295任一者中列出的Vα区氨基酸序列内包含的CDR-1、CDR-2和CDR-3氨基酸序列；并且/或者

所述Vβ区包含互补决定区1(CDR-1)、CDR-2和CDR-3，所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含在SEQ ID NO:118、120或296任一者中列出的Vβ区氨基酸序列内包含的CDR-1、CDR-2和CDR-3氨基酸序列。

15.权利要求1-14中任一项的TCR或其抗原结合片段，其中：

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:117和118或296的任一者；

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:119和120；或者

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:295和118或296的任一者。

16.权利要求1-15中任一项的TCR或其抗原结合片段，其中α链进一步包含α恒定(Cα)区并且/或者β链进一步包含β恒定(Cβ)区。

17.权利要求16的TCR或其抗原结合片段，其中所述Cα区和Cβ区是小鼠恒定区。

18.权利要求16或权利要求17的TCR或其抗原结合片段，其中：

所述Cα区包含在SEQ ID NO:262、833、1012、1014、1015、1017、1018中列出的氨基酸序列或与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列;并且/或者

所述Cβ区包含在SEQ ID NO:263、1013或1016中列出的氨基酸序列或与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列。

19.权利要求16的TCR或其抗原结合片段,其中所述Cα区和Cβ区是人恒定区。

20.权利要求16或权利要求19的TCR或其抗原结合片段,其中:

所述Cα区包含在SEQ ID NO:212、213、215、217、218、220或524任一者中列出的氨基酸序列或与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列;并且/或者

所述Cβ区包含在SEQ ID NO:214、216、631或889任一者中列出的氨基酸序列或与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列。

21.权利要求1-20中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中:

a)所述α链包含:

在SEQ ID NO:48、58或283中列出的氨基酸序列、与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列;或由SEQ ID NO:50、60、183、1093或1095任一者中列出的核苷酸序列或与其具有至少90％序列同一性的核苷酸序列编码的氨基酸序列;并且/或者

所述β链包含:

在SEQ ID NO:52、62或285中列出的氨基酸序列、与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列;或由SEQ ID NO:55、64、108或1094中列出的核苷酸序列或与其具有至少90％序列同一性的核苷酸序列编码的氨基酸序列;或者

b)所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:48和52或285的任一者;所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:58和62;或者所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:283和52或285的任一者。

22.权利要求1-19中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中所述TCR或抗原结合片段包含在α链和/或β链中的一个或多个修饰,使得当TCR或其抗原结合片段在细胞中表达时,在TCRα链和β链以及内源性TCRα链和β链之间的错配频率降低,TCRα链和β链的表达增加和/或TCRα链和β链的稳定性增加,其各自与TCR或其抗原结合片段在不含一个或多个修饰的细胞中的表达比较。

23.权利要求22的TCR或其抗原结合片段,其中所述一个或多个修饰是Cα区和/或Cβ区中的一个或多个氨基酸的置换、缺失或插入。

24.权利要求22或权利要求23的TCR或其抗原结合片段,其中所述一个或多个修饰包括引入一个或多个能够在α链和β链之间形成一个或多个非天然二硫桥的半胱氨酸残基的置换。

25.权利要求1-16、19和22-24中任一项的TCR或其抗原结合片段,其包含Cα区或/或Cβ区,所述Cα区包含在对应于如SEQ ID NO:212、213、217、218或524中列出的编号的位置48的位置处或在对应于如SEQ ID NO:215或220中列出的编号的位置49的位置处的半胱氨酸,所述Cβ区包含在对应于如SEQ ID NO:214或216中列出的编号的位置57的位置处或在对应于如SEQ ID NO:631或889中列出的编号的位置58的位置处的半胱氨酸。

26.权利要求16、19和22-24中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中:

所述Cα区包含在SEQ ID NO:196、198、200、201、203或525任一者中列出的氨基酸序列,

或与其具有至少90％序列同一性的包含一个或多个能够与β链形成非天然二硫键的半胱氨酸残基的氨基酸序列;并且/或者

所述Cβ区包含在SEQ ID NO:197、199、632或890任一者中列出的氨基酸序列,或与其具有至少90％序列同一性的含有一个或多个能够与α链形成非天然二硫键的半胱氨酸残基的氨基酸序列。

27.权利要求1-26中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中所述TCR或其抗原结合片段由经密码子优化的核苷酸序列编码。

28.权利要求1-26中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中:

a)所述α链包含:

在SEQ ID NO:49、59或284中列出的氨基酸序列、与其具有至少90％序列同一性的含有一个或多个能够与β链形成非天然二硫键的半胱氨酸残基的氨基酸序列;或由SEQ ID NO:51、61、12、1175或1177任一者中列出的核苷酸序列或与其具有至少90％序列同一性并且编码含有一个或多个能够与β链形成非天然二硫键的半胱氨酸残基的α链的核苷酸序列编码的氨基酸序列;并且/或者

所述β链包含:

在SEQ ID NO:53、63或286中列出的氨基酸序列、与其具有至少90％序列同一性的含有一个或多个能够与α链形成非天然二硫键的半胱氨酸残基的氨基酸序列;或由SEQ ID NO:54、65、9、1176或1178中列出的核苷酸序列或与其具有至少90％序列同一性并且编码含有一个或多个能够与α链形成非天然二硫键的半胱氨酸残基的β链的核苷酸序列编码的氨基酸序列;或者

b)所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:49和53;所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:59和63;或者所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:284和286。

29.权利要求1-28中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中所述α链和/或β链进一步包含信号肽。

30.权利要求29的TCR或其抗原结合片段,其中:

所述α链含有包含在SEQ ID NO:181、184、187、189、190、192、193、310、311任一者中列出的氨基酸序列的信号肽;并且/或者

所述β链含有包含在SEQ ID NO:182、185、186、188、191或194任一者中列出的氨基酸序列的信号肽。

31.权利要求1-30中任一项的TCR或其抗原结合片段,其是分离或纯化的或是重组的。

32.权利要求1-31中任一项的TCR或其抗原结合片段,其是人的。

33.权利要求1-32中任一项的TCR或其抗原结合片段,其是单克隆的。

34.权利要求1-33中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中所述TCR或其抗原结合片段是单链。

35.权利要求1-33中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中所述TCR或其抗原结合片段包含两条链。

36.权利要求1-35中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中所述抗原特异性至少部分地是CD8非依赖性的。

37.权利要求9-36中任一项的TCR或抗原结合片段,其中所述MHC分子是HLA-A2分子。

38.一种编码权利要求1-37中任一项的TCR或其抗原结合片段或其α链或β链的核酸分子。

39.权利要求38的核酸分子,其包含编码α链的核苷酸序列和/或编码β链的核苷酸序列,其中:

编码α链的核苷酸序列包含SEQ ID NO:50的残基64-813、SEQ ID NO:60的残基64-816、或SEQ ID NO:183的残基64-810、或与其具有至少90%序列同一性的序列;或包含在SEQ ID NO:50、60、183、1093或1095任一者中列出的序列,或与其具有至少90%序列同一性的序列;并且/或者

编码β链的核苷酸序列包含SEQ ID NO:55的残基58-933、SEQ ID NO:64的残基58-927、SEQ ID NO:108的残基58-933、或与其具有至少90%序列同一性的序列;或包含在SEQ ID NO:55、64、108或1094任一者中列出的序列,或与其具有至少90%序列同一性的序列。

40.权利要求38的核酸分子,其中所述核苷酸序列是密码子优化的。

41.权利要求38或权利要求40的核酸分子,其包含编码α链的核苷酸序列和/或编码β链的核苷酸序列,其中:

编码α链的核苷酸序列包含SEQ ID NO:12的残基64-822、SEQ ID NO:51的残基63-822、SEQ ID NO:61的残基64-825、或与其具有至少90%序列同一性的序列;或包含在SEQ ID NO:12、51、61、1175或1177任一者中列出的序列,或与其具有至少90%序列同一性的序列;并且/或者

编码β链的核苷酸序列包含SEQ ID NO:9的残基58-933、SEQ ID NO:54的残基58-933、SEQ ID NO:65的残基58-927、或与其具有至少90%序列同一性的序列;或包含在SEQ ID NO:9、54、65、1176或1178任一者中列出的序列,或与其具有至少90%序列同一性的序列。

42.权利要求38-41中任一项的核酸分子,其中编码α链的核苷酸序列和编码β链的核苷酸序列由引起核糖体跳跃的肽序列分开。

43.权利要求42的核酸分子,其中引起核糖体跳跃的肽是P2A或T2A肽和/或包含在SEQ ID NO:204或211中列出的氨基酸序列。

44.权利要求38-43中任一项的核酸,其包含在SEQ ID NO:15、56、66、471或472任一者中列出的核苷酸序列或与其具有至少90%序列同一性的核苷酸序列。

45.一种T细胞受体(TCR)或其抗原结合片段,其含有包含可变α(Vα)区的α链和包含可变β(Vβ)区的β链,其中:

所述Vα区包含在SEQ ID NO:111、113、115、121、123、125、297或299任一者中列出的氨基酸序列或与其具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列;并且/或者

所述Vβ区包含在SEQ ID NO:112、114、116、122、124、126、298或300任一者中列出的氨基酸序列或与其具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。

46.权利要求1的TCR或其抗原结合片段,其中:

所述Vα区含有包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}X_{18}$(SEQ ID NO:1220)的互补决定区3(CDR-3),其中X_1是A、I或V;X_2是M、L、A、V、S或E;X_3是R、L、N、S、Q、K、G或W;X_4是E、V、P、T、F、A、G、N、D或L;X_5是G、I、D、L、A、P、N、R、T或空值;X_6是G、N、R、T、M、S、P或空

值;X_7是G、V、D、L、Q、T、R或空值;X_8是T、D、S、L、G或空值;X_9是A、G、Q或空值;X_{10}是G或空值;X_{11}是G或空值;X_{12}是T或空值;X_{13}是S、A、T、G或空值;X_{14}是G、Y、T、N、A、W或空值;X_{15}是F、G、N、T、Y、D、S、R、Q或E;X_{16}是K、P、N、D或Q;X_{17}是L、M、I、V或T;并且X_{18}是I、T、V、F、R或Q;并且/或者

所述Vβ区含有包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}$(SEQ ID NO:1222)的互补决定区3(CDR-3),其中X_1是A、S或V;X_2是S、A或V;X_3是S、R或Q;X_4是H、P、Q、L、Y、G、T、F、S、R或E;X_5是L、G、R、W、F、S、V、T、Y、Q或空值;X_6是A、G、L、E、P或空值;X_7是G、T、A、R、Q、N、S或空值;X_8是G、S或空值;X_9是G或空值;X_{10}是F、G、A、S、T、R、Q、L或空值;X_{11}是T、N、F、A、R、S、G或空值;X_{12}是G、T、L、D、Y、N、Q、S或E;X_{13}是E、W、T、G、K、N或P;X_{14}是L、A、K、Q、Y或I;并且X_{15}是F、H、Y、T或I。

47.一种T细胞受体(TCR)或其抗原结合片段,其含有包含可变α(Vα)区的α链和包含可变β(Vβ)区的β链,其中:

所述Vα区含有包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}X_{18}$(SEQ ID NO:1220)的互补决定区3(CDR-3),其中X_1是A、I或V;X_2是M、L、A、V、S或E;X_3是R、L、N、S、Q、K、G或W;X_4是E、V、P、T、F、A、G、N、D或L;X_5是G、I、D、L、A、P、N、R、T或空值;X_6是G、N、R、T、M、S、P或空值;X_7是G、V、D、L、Q、T、R或空值;X_8是T、D、S、L、G或空值;X_9是A、G、Q或空值;X_{10}是G或空值;X_{11}是G或空值;X_{12}是T或空值;X_{13}是S、A、T、G或空值;X_{14}是G、Y、T、N、A、W或空值;X_{15}是F、G、N、T、Y、D、S、R、Q或E;X_{16}是K、P、N、D或Q;X_{17}是L、M、I、V或T;并且X_{18}是I、T、V、F、R或Q;并且/或者

所述Vβ区含有包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}$(SEQ ID NO:1222)的互补决定区3(CDR-3),其中X_1是A、S或V;X_2是S、A或V;X_3是S、R或Q;X_4是H、P、Q、L、Y、G、T、F、S、R或E;X_5是L、G、R、W、F、S、V、T、Y、Q或空值;X_6是A、G、L、E、P或空值;X_7是G、T、A、R、Q、N、S或空值;X_8是G、S或空值;X_9是G或空值;X_{10}是F、G、A、S、T、R、Q、L或空值;X_{11}是T、N、F、A、R、S、G或空值;X_{12}是G、T、L、D、Y、N、Q、S或E;X_{13}是E、W、T、G、K、N或P;X_{14}是L、A、K、Q、Y或I;并且X_{15}是F、H、Y、T或I。

48.权利要求46或权利要求47的TCR或其抗原结合片段,其中所述Vα区含有包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}$LT(SEQ ID NO:1206)的互补决定区3(CDR-3),其中X_1是A、I或V;X_2是L、M、V或E;X_3是L、R、N、G或S;X_4是V、T、F、N、E、P、G或L;X_5是I、A、P、N、G或T;X_6是R、G、S或T;X_7是G、R、L、V或T;X_8是T、G、L或空值;X_9是A、G、Q或空值;X_{10}是G或空值;X_{11}是G或空值;X_{12}是T或空值;X_{13}是S、T或G;X_{14}是Y、A、G或N;X_{15}是G、S、N、R或E;并且X_{16}是K或Q;

所述Vα区含有包含氨基酸序列AMR$X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}$(SEQ ID NO:1207)的互补决定区3(CDR-3),其中X_4是E、T、A、D或L;X_5是G、A、N或R;X_6是R、G、R、T、M或S;X_7是G、V、D、L或空值;X_8是T、D或空值;X_9是G或空值;X_{10}是S、T、G或空值;X_{11}是G、Y、N、A或W;X_{12}是F、G、N、D、S或Y;X_{13}是K、D或Q;X_{14}是T、L、M或I;并且X_{15}是I、T、R或Q;

所述Vα区含有包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}KX_{17}X_{18}$(SEQ ID NO:1208)的互补决定区3(CDR-3),其中X_1是I或V;X_2是L或V;X_3是L、N或R;X_4是V、F或G;X_5是I、P、G或T;X_6是R、S、P或G;X_7是G、R、Q、T或V;X_8是T、G、S或L;X_9是A、G、Q或空值;X_{10}是G或空值;X_{11}是G或空值;X_{12}是T或空值;X_{13}是G或S;X_{14}是Y或N;X_{15}是G、Q或E;X_{17}是V或L;并且X_{18}是I或T;或者

所述Vα区含有包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}X_{18}$(SEQ ID NO:248)的互补决定区3(CDR-3),其中X_1是A、I或V;X_2是M、L或V;X_3是R、L或N;X_4是E、V、T、P或F;X_5是G、I、L、A或P;X_6是R、T、G或S;X_7是G、R或空值;X_8是T、G或空值;X_9是空值或A;X_{10}是空值或G;

X_{11}是空值或G;X_{12}是空值或T;X_{13}是空值或S;X_{14}是G、Y或N;X_{15}是F、G或T;X_{16}是K或P;X_{17}是T或L;并且X_{18}是I、V或T。

49.权利要求45-48中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中:

所述Vβ区含有包含氨基酸序列ASS$X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$(SEQ ID NO:1212)的互补决定区3(CDR-3),其中X_4是H、P、Q、L、Y、F、R或E;X_5是L、G、R、W、F、S、V、T、Y或Q;X_6是A、G、L、E或P;X_7是G、T、A、R、Q、S或空值;X_8是G、S或空值;X_9是F、G、A、S、T、R、L或空值;X_{10}是T、N、A、F、R、S或G;X_{11}是G、T、L、D、Y、Q、S、E或N;X_{12}是E、W、T、G、P或K;X_{13}是L、A、K、Q、Y或I;并且X_{14}是F、H、Y或T;

所述Vβ区含有包含氨基酸序列X_1X_2S$X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}$QY(SEQ ID NO:1223)的互补决定区3(CDR-3),其中X_1是A或S;X_2是S、V或A;X_4是L、Y、P或S;X_5是W、F、V、L或Y;X_6是G或A;X_7是A、R、Q、S或空值;X_8是G或空值;X_9是G或空值;X_{10}是S、T、R或G;X_{11}是T、A、R、S或N;X_{12}是D、Y、T或G;并且X_{13}是T或E;

所述Vβ区含有包含氨基酸序列AS$X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}$F(SEQ ID NO:1214)的互补决定区3(CDR-3),其中X_3是S、Q或R;X_4是H、P、T或E;X_5是L、G、W或F;X_6是A、G或空值;X_7是G、N、S、R或空值;X_8是F、G、Q、L、A或空值;X_9是T、N或A;X_{10}是G、T、N或E;X_{11}是E、N或K;并且X_{12}是L、A或Q;

所述Vβ区含有包含氨基酸序列ASS$X_4X_5X_6X_7X_8$NYX_{11}YT(SEQ ID NO:1215)的互补决定区3(CDR-3),其中X_4是L或R;X_5是S或T;X_6是G、T或A;X_7是T或空值;X_8是G或空值;并且X_{11}是G或空值;或者

所述Vβ区含有包含氨基酸序列ASS$X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}$(SEQ ID NO:258)的互补决定区3(CDR-3),其中X_4是H、P、L或Y;X_5是L、G、W、F或S;X_6是A、G或L;X_7是G、E、A、T或空值;X_8是F、G、T或S;X_9是T、N、H或A;X_{10}是G、T、Q、D或Y;X_{11}是E、P、T或G;X_{12}是L、A、Q或Y;并且X_{13}是F、H、Y或T。

50.权利要求45-49中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中所述Vα区包含互补决定区1(CDR-1),所述互补决定区1包含:

氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7$(SEQ ID NO:1209),其中X_1是T、N、D或S;X_2是S、I或R;X_3是D、S、M、A、Y、N或G;X_4是Q、G、P或空值;X_5是S、T、F、I或N;X_6是Y、D、Q、P、N或E;并且X_7是G、Y、N、S或A;或

氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7$(SEQ ID NO:240),其中X_1是T、D或N;X_2是I或S;X_3是S、D或A;X_4是G、Q、P或空值;X_5是T、S或I;X_6是D、Y或Q;并且X_7是Y、G、N或Q。

51.权利要求45-50中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中所述Vα区包含互补决定区2(CDR-2),所述互补决定区2包含:

氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8$(SEQ ID NO:1210),其中X_1是Q、G、I、V、Y、M、R或N;X_2是G、L、S、Q、Y、T、N或V;X_3是S、T、L或K;X_4是Y、I、S、A、N、F或空值;X_5是D、A或空值;X_6是E、K、Q、S、T、G、D或空值;X_7是Q、S、N、R、G、L或D;并且X_8是N、K、E、V或L;或

氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8$(SEQ ID NO:244),其中X_1是G、Q、I或V;X_2是L、S、Q或Y;X_3是T、G或S;X_4是Y、S或空值;X_5是空值或D;X_6是空值、E、Q或S;X_7是S、Q、R或G;并且X_8是N或E。

52.权利要求45-51中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中所述Vβ区包含互补决定区1(CDR-1),所述互补决定区1包含:

氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6$(SEQ ID NO:1218),其中X_1是S、M、D或L;X_2是G、E、D、N、Q、S或F;

X_3是H、V、Y、N或Q;X_4是A、S、F或空值;X_5是W、V、N、E、T、P、Y、K、D或L;并且X_6是S、R、A、N、Y、M或T;或

氨基酸序列$X_1X_2HX_4X_5$(SEQ ID NO:252),其中X_1是S或M;X_2是G、E、D或N;X_4是V、N或E;并且X_5是S、R、N或Y。

53.权利要求45-52中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中所述Vβ区包含互补决定区2(CDR-2),所述互补决定区2包含:

氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7$(SEQ ID NO:1219),其中X_1是F、Y、S、A或M;X_2是N、Q、V、T、Y或A;X_3是N、D、E、S、G、I、F、Q或L;X_4是G、A、N或空值;X_5是E、K、V、E、S、T、G或N;X_6是A、E、K、G、L、D、V或N;并且X_7是Q、M、T、A、V、E、P、D或I;或

氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6$(SEQ ID NO:255),其中X_1是F或S;X_2是Q、Y或V;X_3是N、D或G;X_4是E或V;X_5是A、K或G;并且X_6是Q、M或T。

54.权利要求45-53中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中所述TCR或其抗原结合片段结合或识别在MHC分子背景下的人乳头瘤病毒(HPV)16E6的肽表位,所述肽表位是或包含E6(29-38)TIHDIILECV(SEQ ID NO:233)。

55.权利要求45-54中任一项的TCR或抗原结合片段,其中:

所述Vα含有包含在SEQ ID NO:138、144、147、163、167、173、304或308任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区3(CDR-3),或在SEQ ID NO:111、113、115、121、123、125、297或299任一者中列出的氨基酸序列内包含的CDR3;并且/或者

所述Vβ区含有包含在SEQ ID NO:141、146、150、164、170、174、305或309任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区3(CDR-3),或在SEQ ID NO:112、114、116、122、124、126、298或300任一者中列出的氨基酸序列内包含的CDR3。

56.权利要求45-55中任一项的TCR或抗原结合片段,其中所述Vα区进一步包含:

包含在SEQ ID NO:136、142、161、165、171、302或306任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区1(CDR-1),或在SEQ ID NO:111、113、115、121、123、125、297或299任一者中列出的氨基酸序列内包含的CDR-1;和/或

包含在SEQ ID NO:137、143、162、166、172、303或307任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区2(CDR-2),或在SEQ ID NO:111、113、115、121、123、125、297或299任一者中列出的氨基酸序列内包含的CDR-2。

57.权利要求45-46中任一项的TCR或抗原结合片段,其中所述Vβ区包含:

包含在SEQ ID NO:139、145、148、168任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区1(CDR-1),或在SEQ ID NO:112、114、116、122、124、126、298或300任一者中列出的氨基酸序列内包含的CDR-1;和/或

包含在SEQ ID NO:140、149或169任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区2(CDR-2),或在SEQ ID NO:112、114、116、122、124、126、298或300任一者中列出的氨基酸序列内包含的CDR-2。

58.权利要求45-57中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中:

所述Vα区包含:包含在SEQ ID NO:136、142、161、165、171、302或306任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区1(CDR-1);包含在SEQ ID NO:137、143、162、166、172、303或307任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区2(CDR-2);和/或包含在SEQ ID NO:138、144、147、

163、167、173、304、308任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区3(CDR-3)；并且/或者

所述Vβ区包含：包含在SEQ ID NO:139、145、148或168任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区1(CDR-1)；包含在SEQ ID NO:140、149或169任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区2(CDR-2)；和/或包含在SEQ ID NO:141、146、150、164、170、174、305或309任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区3(CDR-3)。

59.权利要求45-58中任一项的TCR或其抗原结合片段，其中：

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:136、137和138的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:139、140和141的CDR-1、CDR-2和CDR-3；

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:142、143和144的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:145、140和146的CDR-1、CDR-2和CDR-3；

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:136、137和147的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:148、149和150的CDR-1、CDR-2和CDR-3；

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:161、162和163的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:148、149和164的CDR-1、CDR-2和CDR-3；

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:165、166和167的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:168、169和170的CDR-1、CDR-2和CDR-3；

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:171、172和173的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:148、149和174的CDR-1、CDR-2和CDR-3；

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:302、303和304的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:139、140和305的CDR-1、CDR-2和CDR-3；

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:306、307和308的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:148、149和309的CDR-1、CDR-2和CDR-3。

60.权利要求45-59中任一项的TCR或其抗原结合片段，其中：

所述Vα区包含互补决定区1(CDR-1)、CDR-2和CDR-3，所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含在SEQ ID NO:111、113、115、121、123、125、297或299任一者中列出的Vα区氨基酸序列内包含的CDR-1、CDR-2和CDR-3氨基酸序列；并且/或者

所述Vβ区包含互补决定区1(CDR-1)、CDR-2和CDR-3，所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含在SEQ ID NO:112、114、116、122、124、126、298或300任一者中列出的Vβ区氨基酸序列内包含的CDR-1、CDR-2和CDR-3氨基酸序列。

61.权利要求45-60中任一项的TCR或其抗原结合片段，其中：

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:111和112；

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:113和114；

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:115和116；

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:121和122；

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:123和124；

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:125和126；

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:297和298；

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:299和300。

62.权利要求45-61中任一项的TCR或其抗原结合片段，其中α链进一步包含α恒定(Cα)

区并且/或者β链进一步包含β恒定(Cβ)区。

63.权利要求62的TCR或其抗原结合片段,其中所述Cα区和Cβ区是小鼠恒定区。

64.权利要求62或权利要求63的TCR或其抗原结合片段,其中:

所述Cα区包含在SEQ ID NO:262、833、1012、1014、1015、1017、1018中列出的氨基酸序列或与其具有至少90%序列同一性的氨基酸序列;并且/或者

所述Cβ区包含在SEQ ID NO:263、1013或1016中列出的氨基酸序列或与其具有至少90%序列同一性的氨基酸序列。

65.权利要求62的TCR或其抗原结合片段,其中所述Cα区和Cβ区是人恒定区。

66.权利要求62或权利要求65的TCR或其抗原结合片段,其中:

所述Cα区包含在SEQ ID NO:212、213、215、217、218、220或524任一者中列出的氨基酸序列或与其具有至少90%序列同一性的氨基酸序列;并且/或者

所述Cβ区包含在SEQ ID NO:214、216、631或889任一者中列出的氨基酸序列或与其具有至少90%序列同一性的氨基酸序列。

67.权利要求45-66中任一项的TCR或其抗原结合片段,其包含在α链和/或β链中的一个或多个修饰,使得当TCR或其抗原结合片段在细胞中表达时,在TCRα链和β链以及内源性TCRα链和β链之间的错配频率降低,TCRα链和β链的表达增加和/或TCRα链和β链的稳定性增加,其各自与TCR或其抗原结合片段在不含一个或多个修饰的细胞中的表达比较。

68.权利要求67的TCR或其抗原结合片段,其中所述一个或多个修饰是Cα区和/或Cβ区中的一个或多个氨基酸的置换、缺失或插入。

69.权利要求67或权利要求68的TCR或其抗原结合片段,其中所述一个或多个修饰包括引入一个或多个能够在α链和β链之间形成一个或多个非天然二硫桥的半胱氨酸残基的置换。

70.权利要求45-62和65-69中任一项的TCR或其抗原结合片段,其包含Cα区或/或Cβ区,所述Cα区包含在对应于如SEQ ID NO:212、213、217、218或524中列出的编号的位置48的位置处或在对应于如SEQ ID NO:215或220中列出的编号的位置49的位置处的半胱氨酸,所述Cβ区包含在对应于如SEQ ID NO:214或216中列出的编号的位置57的位置处或在对应于如SEQ ID NO:631或889中列出的编号的位置58的位置处的半胱氨酸。

71.权利要求62、65和67-70中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中:

所述Cα区包含在SEQ ID NO:196、198、200、201、203或525任一者中列出的氨基酸序列,或与其具有至少90%序列同一性的包含一个或多个能够与β链形成非天然二硫键的半胱氨酸残基的氨基酸序列;并且/或者

所述Cβ区包含在SEQ ID NO:197、199、632或890任一者中列出的氨基酸序列,或与其具有至少90%序列同一性的含有一个或多个能够与α链形成非天然二硫键的半胱氨酸残基的氨基酸序列。

72.权利要求45-71中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中所述TCR或其抗原结合片段由经密码子优化的核苷酸序列编码。

73.权利要求45-72中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中:

a)所述α链包含:

在SEQ ID NO:18、28、38、68、78、88、287或291任一者中列出的氨基酸序列、与其具有至

少90％序列同一性的氨基酸序列;或由SEQ ID NO:20、30、40、70、80、90、202或219任一者中列出的核苷酸序列或与其具有至少90％序列同一性的核苷酸序列编码的氨基酸序列;并且/或者

所述β链包含:

在SEQ ID NO:22、32、42、72、82、92、289或293任一者中列出的氨基酸序列、与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列;或由SEQ ID NO:16、17、24、34、44、74、84、94任一者中列出的核苷酸序列或与其具有至少90％序列同一性的核苷酸序列编码的氨基酸序列;或者

b)所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:18和22;所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:28和32;所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:38和42;所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:68和72;所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:78和82;所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:88和92;所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:287和289;或者所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:291和293。

74.权利要求45-72中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中:

a)所述α链包含:

在SEQ ID NO:19、29、39、69、79、89、288或292任一者中列出的氨基酸序列、与其具有至少90％序列同一性的含有一个或多个能够与β链形成非天然二硫键的半胱氨酸残基的氨基酸序列;或由SEQ ID NO:10、11、21、31、41、71、81、91任一者中列出的核苷酸序列或与其具有至少90％序列同一性并且编码含有一个或多个能够与β链形成非天然二硫键的半胱氨酸残基的α链的核苷酸序列编码的氨基酸序列;并且/或者

所述β链包含

在SEQ ID NO:23、33、43、73、83、93、290或294任一者中列出的氨基酸序列、与其具有至少90％序列同一性的含有一个或多个能够与α链形成非天然二硫键的半胱氨酸残基的氨基酸序列;或由SEQ ID NO:7、8、25、35、45、75、85、95任一者中列出的核苷酸序列或与其具有至少90％序列同一性并且编码含有一个或多个能够与α链形成非天然二硫键的半胱氨酸残基的β链的核苷酸序列编码的氨基酸序列;或者

b)所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:19和23;所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:29和33;所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:39和43;所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:69和73;所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:79和83;所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:89和93;所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:288和290;所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:292和294。

75.权利要求45-74中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中所述α链和/或β链进一步包含信号肽。

76.权利要求75的TCR或其抗原结合片段,其中:

所述α链含有包含在SEQ ID NO:181、184、187、189、190、192、193、310、311任一者中列出的氨基酸序列的信号肽;并且/或者

所述β链含有包含在SEQ ID NO:182、185、186、188、191或194任一者中列出的氨基酸序列的信号肽。

77.权利要求45-76中任一项的TCR或其抗原结合片段,其是分离或纯化的或是重组的。

78.权利要求45-77中任一项的TCR或其抗原结合片段,其是人的。

79.权利要求45-78中任一项的TCR或其抗原结合片段,其是单克隆的。

80.权利要求45-79中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中所述TCR或其抗原结合片段是单链。

81.权利要求45-79中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中所述TCR或其抗原结合片段包含两条链。

82.权利要求45-81中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中所述抗原特异性至少部分地是CD8非依赖性的。

83.权利要求54-82中任一项的TCR或抗原结合片段,其中所述MHC分子是HLA-A2分子。

84.一种编码权利要求45-83中任一项的TCR或其抗原结合片段或其α链或β链的核酸分子。

85.权利要求84的核酸分子,其包含编码α链的核苷酸序列和/或编码β链的核苷酸序列,其中:

所述编码α链的核苷酸序列包含选自下组的序列,该组的组成为:SEQ ID NO:20的残基61-816、SEQ ID NO:30的残基58-804、SEQ ID NO:40的残基61-825、SEQ ID NO:70的残基58-807、SEQ ID NO:80的残基61-825、SEQ ID NO:90的残基67-831、SEQ ID NO:202的残基58-801、SEQ ID NO:219的残基67-813,或与其具有至少90%序列同一性的序列;并且/或者

所述编码β链的核苷酸序列包含选自下组的序列,该组的组成为:SEQ ID NO:16的残基58-930、SEQ ID NO:17的残基58-936、SEQ ID NO:24的残基58-939、SEQ ID NO:34或44的残基64-930、SEQ ID NO:74的残基64-936、SEQ ID NO:84的残基58-933、SEQ ID NO:94的残基63-930,或与其具有至少90%序列同一性的序列。

86.权利要求84的核酸分子,其中所述核苷酸序列是密码子优化的。

87.权利要求84或权利要求86的核酸分子,其包含编码α链的核苷酸序列和/或编码β链的核苷酸序列,其中:

所述编码α链的核苷酸序列包含选自下组的序列,该组的组成为:SEQ ID NO:10的残基67-825、SEQ ID NO:11的残基58-813、SEQ ID NO:21的残基61-825、SEQ ID NO:31的残基58-813、SEQ ID NO:41的残基61-834、SEQ ID NO:71的残基58-816、SEQ ID NO:81的残基61-834、SEQ ID NO:91的残基67-840,或与其具有至少90%序列同一性的序列;并且/或者

所述编码β链的核苷酸序列包含选自下组的序列,该组的组成为:SEQ ID NO:7的残基58-930、SEQ ID NO:8的残基58-936、SEQ ID NO:25的残基58-939、SEQ ID NO:35、45或95的残基64-930、SEQ ID NO:85的残基58-933、SEQ ID NO:75的残基64-936,或与其具有至少90%序列同一性的序列。

88.权利要求84-87中任一项的核酸分子,其中编码α链的核苷酸序列和编码β链的核苷酸序列由引起核糖体跳跃的肽序列分开。

89.权利要求88的核酸分子,其中引起核糖体跳跃的肽是P2A或T2A肽和/或包含在SEQ ID NO:204或211中列出的氨基酸序列。

90.权利要求84-89中任一项的核酸,其包含在SEQ ID NO:13、14、26、36、46、76、86、96任一者中列出的核苷酸序列或与其具有至少90%序列同一性的核苷酸序列。

91.权利要求38-44和84-90中任一项的核酸,其中所述核酸是合成的。

92.权利要求38-44和84-91中任一项的核酸,其中所述核酸是cDNA。

93.一种载体,其包含权利要求38-44和84-92中任一项的核酸。

94.权利要求93的载体,其中所述载体是表达载体。

95.权利要求93或权利要求94的载体,其中所述载体是病毒载体。

96.权利要求95的载体,其中所述病毒载体是逆转录病毒载体。

97.权利要求95或权利要求96的载体,其中所述病毒载体是慢病毒载体。

98.权利要求97的载体,其中所述慢病毒载体衍生自HIV-1。

99.一种工程化细胞,其包含权利要求38-44和84-92中任一项的核酸分子或权利要求93-98中任一项的载体。

100.一种工程化细胞,其包含权利要求1-37和45-83中任一项的TCR或其抗原结合片段。

101.权利要求99或权利要求100的工程化细胞,其中所述TCR或其抗原结合片段对所述细胞是异源的。

102.权利要求99-101中任一项的工程化细胞,其中所述工程化细胞是细胞系。

103.权利要求99-101中任一项的工程化细胞,其中所述工程化细胞是从受试者获得的原代细胞。

104.权利要求103的工程化细胞,其中所述受试者是哺乳动物受试者。

105.权利要求103或权利要求104的工程化细胞,其中所述受试者是人。

106.权利要求99-105中任一项的工程化细胞,其中所述工程化细胞是T细胞。

107.权利要求106的工程化细胞,其中所述T细胞是CD8+的。

108.权利要求106的工程化细胞,其中所述T细胞是CD4+的。

109.权利要求99-108中任一项的工程化细胞,其包含T细胞受体α恒定区(TRAC)基因和/或T细胞受体β恒定区(TRBC)基因的遗传破坏。

110.权利要求109的工程化细胞,其中所述TRBC基因是T细胞受体β恒定区1(TRBC1)或T细胞受体β恒定区2(TRBC2)基因的一者或两者。

111.一种产生权利要求99-110中任一项的细胞的方法,其包括将权利要求93-98中任一项的载体引入体外或离体细胞中。

112.权利要求111的方法,其中所述载体是病毒载体,并且通过转导进行引入。

113.权利要求111或权利要求112的方法,进一步包括向细胞中引入一种或多种药剂,其中所述一种或多种药剂中的每一种能够独立地诱导T细胞受体α恒定区(TRAC)基因和/或T细胞受体β恒定区(TRBC)基因的遗传破坏。

114.权利要求113中任一项的方法,其中所述能够诱导遗传破坏的一种或多种药剂包括与靶位点特异性地结合或杂交的DNA结合蛋白或DNA结合核酸。

115.权利要求114的方法,其中所述能够诱导遗传破坏的一种或多种药剂包括(a)含有DNA靶向蛋白和核酸酶的融合蛋白或(b)RNA引导的核酸酶。

116.权利要求115的方法,其中所述DNA靶向蛋白或RNA引导的核酸酶包括对TRAC和/或TRBC基因内的靶位点特异的锌指蛋白(ZFP)、TAL蛋白或成簇的规律间隔的短回文核酸(CRISPR)相关核酸酶(Cas)。

117.权利要求116的方法,其中所述一种或多种药剂包括特异性地结合、识别靶位点或与其杂交的锌指核酸酶(ZFN)、TAL效应核酸酶(TALEN)或和CRISPR-Cas9组合。

118.权利要求116或权利要求117的方法,其中所述一种或多种药剂中的每一种包含引导RNA(gRNA),所述引导RNA具有与所述至少一个靶位点互补的靶向结构域。

119.权利要求118的方法,其中将所述一种或多种药剂以包含gRNA和Cas9蛋白的核糖核蛋白(RNP)复合物的形式引入。

120.权利要求119的方法,其中通过电穿孔、粒子枪、磷酸钙转染、细胞压缩或挤压引入RNP。

121.权利要求119或权利要求120的方法,其中通过电穿孔引入RNP。

122.权利要求118-121中任一项的方法,其中将所述一种或多种药剂以编码gRNA和/或Cas9蛋白的一个或多个多核苷酸的形式引入。

123.一种组合物,其包含权利要求99-110中任一项的工程化细胞。

124.权利要求123的组合物,其中所述工程化细胞包括CD4+和/或CD8+T细胞。

125.权利要求123或权利要求124的组合物,其中所述工程化细胞包括CD4+和CD8+T细胞。

126.一种组合物,其包含权利要求107的工程化CD8+细胞和权利要求108的工程化CD4+细胞。

127.权利要求123-126中任一项的组合物,其中所述TCR或其抗原结合片段至少部分地CD8非依赖性地结合或识别在MHC分子背景下的HPV16的肽表位。

128.权利要求124-127中任一项的组合物,其中将CD8+细胞和CD4+细胞用相同的TCR或其抗原结合片段工程化和/或各自用结合或识别在MHC分子背景下的HPV16的相同肽表位的TCR或其抗原结合片段工程化。

129.权利要求123-128中任一项的组合物,其进一步包含药学上可接受的赋形剂。

130.一种治疗方法,其包括向患有与HPV相关的疾病或疾患的受试者施用权利要求99-110中任一项的工程化细胞。

131.一种治疗方法,其包括向患有与HPV相关的疾病或疾患的受试者施用权利要求123-129中任一项的组合物。

132.权利要求130或权利要求131的方法,其中所述疾病或疾患与HPV16相关。

133.权利要求130-131中任一项的方法,其中所述疾病或疾患是癌症。

134.权利要求130-133中任一项的方法,其中所述受试者是人。

135.权利要求123-129中任一项的组合物,其用于治疗与HPV相关的疾病或疾患。

136.权利要求123-129中任一项的组合物在制造用于治疗与HPV相关的疾病或疾患的药物中的用途。

137.权利要求135的组合物或权利要求136的用途,其中所述疾病或疾患与HPV16相关。

138.权利要求135-137中任一项的组合物或用途,其中所述疾病或疾患是癌症。

139.权利要求135-138中任一项的组合物或用途,其中所述受试者是人。

HPV特异性结合分子

相关申请的交叉引用

[0001] 本申请要求2016年10月3日提交的名称为“HPV特异性结合分子”的美国临时申请号62/403,661的优先权,将其内容通过提述完整并入本文。

通过提述并入序列表

[0002] 本申请与电子格式的序列表一起提交。提供的序列表为2017年10月3日创建的名为735042003840SeqList.txt的文件,其大小为2,108,353字节。将序列表电子格式信息通过提述完整并入。

领域

[0003] 本公开在一些方面涉及结合分子,比如在主要组织相容性复合体(MHC)分子的背景下识别或结合人乳头瘤病毒(HPV)16 E6或E7的肽表位的结合分子。具体而言,本公开涉及结合或识别HPV16 E6或E7的肽表位的T细胞受体(TCR)或抗体,包括其抗原结合片段。本公开进一步涉及包含这样的结合分子例如TCR或抗体(和含有所述抗体的嵌合抗原受体)的工程化细胞、及其在过继细胞疗法中的用途。

背景

[0004] 人乳头瘤病毒(HPV)是人类受试者中的常见病毒,在一些情况下,其可通过皮肤与皮肤接触传播并且是常见的性传播病毒。某些HPV亚型,比如HPV 16,可导致某些癌症,比如宫颈癌和其他癌症。在一些情况下,癌症可能与HPV癌蛋白E6和/或E7的表达相关。例如,HPV E6和/或E7可通过靶向参与细胞生长控制的肿瘤抑制信号传导途径而促进癌症进展。可得到某些靶向表达HPV16的细胞或癌症的治疗剂,但尚需要改进的针对HPV16的药剂。提供了满足这种需要的实施方案。

概述

[0005] 本文中提供了含有第一可变区和/或第二可变区的结合分子,所述第一可变区含有包含在SEQ ID NO:138、144、147、153、159、163、167、173、175、301、304、308、478、493、505、511、523、539、555、572、588、600、612、624、638、650、662、679、694、712、729、744、762、776、788、802、818、832、846、858、870、882、896、911、926、940、952、964、976、988或1002任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区3(CDR-3)、或在SEQ ID NO:111、113、115、117、119、121、123、125、127、295、297、299、477、492、504、510、522、536、554、569、587、599、611、623、637、649、661、676、691、709、726、741、759、775、787、799、815、830、845、857、869、881、895、908、925、937、951、963、975、987或999任一者中列出的氨基酸序列内包含的CDR3;所述第二可变区含有包含在SEQ ID NO:141、146、150、156、160、164、170、174、178、305、309、486、499、517、531、548、563、581、594、606、618、630、644、656、670、686、703、721、736、753、769、782、794、809、825、840、852、864、876、888、902、919、932、946、958、970、982、994或1010任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区3(CDR-3)、或在SEQ ID NO:112、114、116、118、120、122、124、126、128、296、298、300、483、498、498、516、530、545、560、578、593、605、617、629、643、655、667、685、700、718、735、750、768、781、793、808、824、839、851、863、875、887、901、917、931、945、957、969、981、993或1008任一者中列出的氨基酸序列内包含的CDR3。在一些

实施方案中，结合分子结合或识别HPV16 E6或E7的肽表位。

[0006] 在一些实施方案中，第一可变区进一步含有包含在SEQ ID NO:136、142、151、157、161、165、171、302、306、537、570、677、692、710、727、742、760、800、816、909、938或1000任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区1(CDR-1)、或在SEQ ID NO:111、113、115、117、119、121、123、125、127、295、297、299、477、492、504、510、522、536、554、569、587、599、611、623、637、649、661、676、691、709、726、741、759、775、787、799、815、830、845、857、869、881、895、908、925、937、951、963、975、987或999任一者中列出的氨基酸序列内包含的CDR1；和/或包含在SEQ ID NO:137、143、152、158、162、166、172、303、307、538、571、678、693、711、728、743、761、801、817、831、833、910、939或1001任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区2(CDR-2)、或在SEQ ID NO:111、113、115、117、119、121、123、125、127、295、297、299、477、492、504、510、522、536、554、569、587、599、611、623、637、649、661、676、691、709、726、741、759、775、787、799、815、830、845、857、869、881、895、908、925、937、951、963、975、987或999任一者中列出的氨基酸序列内包含的CDR2。

[0007] 在任何这样的实施方案的一些中，第二可变区含有包含在SEQ ID NO:139、145、148、154、168、176、484、546、561、579、668、701、719或751任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区1(CDR-1)、或在SEQ ID NO:112、114、116、118、120、122、124、126、128、296、298、300、483、498、498、516、530、545、560、578、593、605、617、629、643、655、667、685、700、718、735、750、768、781、793、808、824、839、851、863、875、887、901、917、931、945、957、969、981、993或1008任一者中列出的氨基酸序列内包含的CDR1；和/或包含在SEQ ID NO:140、149、155、169、177、485、547、562、580、669、702、720、752、918或1009任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区2(CDR-2)、或在SEQ ID NO:112、114、116、118、120、122、124、126、128、296、298、300、483、498、498、516、530、545、560、578、593、605、617、629、643、655、667、685、700、718、735、750、768、781、793、808、824、839、851、863、875、887、901、917、931、945、957、969、981、993或1008任一者中列出的氨基酸序列内包含的CDR2。

[0008] 在任何这样的实施方案的一些中，结合分子是抗体或其抗原结合片段。在任何这样的实施方案的一些中，结合分子是T细胞受体(TCR)或其抗原结合片段。

[0009] 本文中提供了T细胞受体(TCR)或其抗原结合片段，其含有包含可变α(Vα)区的α链和包含可变β(Vβ)区的β链，其中所述Vα区含有在SEQ ID NO:111、113、115、117、119、121、123、125、127、295、297、299、477、492、504、510、522、536、554、569、587、599、611、623、637、649、661、676、691、709、726、741、759、775、787、799、815、830、845、857、869、881、895、908、925、937、951、963、975、987或999任一者中列出的氨基酸序列、或与其具有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列；并且/或者所述Vβ区含有在SEQ ID NO:112、114、116、118、120、122、124、126、128、296、298、300、483、498、498、516、530、545、560、578、593、605、617、629、643、655、667、685、700、718、735、750、768、781、793、808、824、839、851、863、875、887、901、917、931、945、957、969、981、993或1008任一者中列出的氨基酸序列、或与其具有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列。

[0010] 在一些实施方案中，所述Vα区含有包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}X_{18}$(SEQ ID NO:251)的互补决定区3(CDR-3)，其中X_1是A、I或V；X_2是M、L、V、E或

A;X_3是R、L、N或S;X_4是E、V、P、T、F、I、R或A;X_5是G、I、L、A、P、R、D或H;X_6是R、T、G、S、N或H;X_7是G、R、A、N或空值;X_8是T、G或空值;X_9是空值、A或G;X_{10}是空值或G;X_{11}是空值或G;X_{12}是空值或T;X_{13}是F、Y、A、S或空值;X_{14}是G、Y或N;X_{15}是F、G、T、N、Q或Y;X_{16}是K、P、V、N或A;X_{17}是T、L或F;并且X_{18}是I、V、T、H或N;并且/或者所述Vβ区含有包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}$(SEQ ID NO:261)的互补决定区3(CDR-3),其中X_1是A或S;X_2是S、I或V;X_3是S、T或V;X_4是H、P、L、Y、T、D或Q;X_5是L、G、W、F、S或R;X_6是A、G、L、S或T;X_7是G、E、A、T、R或空值;X_8是空值或G;X_9是空值或G;X_{10}是空值、F、G、T、S或A;X_{11}是T、N、H、A、S或F;X_{12}是G、T、Q、D、Y或L;X_{13}是E、P、T、G或W;X_{14}是L、A、Q、Y或K;并且X_{15}是F、H、Y或T。

[0011] 在任何这样的实施方案的一些中,所述Vα区含有包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7$(SEQ ID NO:243)的互补决定区1(CDR-1),其中X_1是T、D、N或V;X_2是I或S;X_3是S、D、A、P或M;X_4是G、Q、P或空值;X_5是T、S、I或F;X_6是D、Y、Q、T或S;并且X_7是Y、G、N或Q;或包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8$(SEQ ID NO:247)的互补决定区2(CDR-2),其中X_1是G、Q、I、V或M;X_2是L、S、Q、Y、F、T或G;X_3是T、G、S或F;X_4是Y、S、N、I或空值;X_5是空值或D;X_6是空值、E、Q、S、M或K;X_7是S、Q、R、G、D或N;并且X_8是N、E、M、T或K;并且/或者所述Vβ区含有包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5$(SEQ ID NO:254)的互补决定区1(CDR-1),其中X_1是S、M或L;X_2是G、E、D、N或Q;X_3是H或V;X_4是V、N、E、L或T;并且X_5是S、R、N、Y、A或M;或包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7$(SEQ ID NO:257)的互补决定区2(CDR-2),其中X_1是F、Y、S或A;X_2是Q、Y、V或N;X_3是N、D、G、F或Q;X_4是空值或G;X_5是E、V、N、K或S;X_6是A、K、G或E;并且X_7是Q、M、T、I或A。

[0012] 在任何这样的实施方案的一些中,结合分子或TCR或其抗原结合片段结合或识别在MHC分子背景下的人乳头瘤病毒(HPV)16 E6或E7的肽表位。在一些方面,结合分子或TCR或其抗原结合片段结合或识别在MHC分子背景下的人乳头瘤病毒(HPV)16 E6的肽表位。

[0013] 在任何这样的实施方案的一些中,衍生自HPV16 E6的肽表位是或含有在SEQ ID NO:232-234任一者中列出的氨基酸序列。在一些实施方案中,衍生自HPV16 E6的肽表位是或含有E6(29-38)TIHDIILECV(SEQ ID NO:233)。

[0014] 在任何这样的实施方案的一些中,所述Vα区含有包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}X_{18}$(SEQ ID NO:248)的互补决定区3(CDR-3),其中X_1是A、I或V;X_2是M、L或V;X_3是R、L或N;X_4是E、V、T、P或F;X_5是G、I、L、A或P;X_6是R、T、G或S;X_7是G、R或空值;X_8是T、G或空值;X_9是空值或A;X_{10}是空值或G;X_{11}是空值或G;X_{12}是空值或T;X_{13}是空值或S;X_{14}是G、Y或N;X_{15}是F、G或T;X_{16}是K或P;X_{17}是T或L;并且X_{18}是I、V或T;并且/或者所述Vβ区含有包含氨基酸序列$ASSX_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}$(SEQ ID NO:258)的互补决定区3(CDR-3),其中X_4是H、P、L或Y;X_5是L、G、W、F或S;X_6是A、G或L;X_7是G、E、A、T或空值;X_8是F、G、T或S;X_9是T、N、H或A;X_{10}是G、T、Q、D或Y;X_{11}是E、P、T或G;X_{12}是L、A、Q或Y;并且X_{13}是F、H、Y或T。

[0015] 在任何这样的实施方案的一些中,所述Vα区含有包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7$(SEQ ID NO:240)的互补决定区1(CDR-1),其中X_1是T、D或N;X_2是I或S;X_3是S、D或A;X_4是G、Q、P或空值;X_5是T、S或I;X_6是D、Y或Q;并且X_7是Y、G、N或Q;或包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8$(SEQ ID NO:244)的互补决定区2(CDR-2),其中X_1是G、Q、I或V;X_2是L、S、Q或Y;X_3是T、G或S;X_4是Y、S或空值;X_5是空值或D;X_6是空值、E、Q或S;X_7是S、Q、R或G;并且X_8是N或E;并且/或者所述Vβ区含有包含氨基酸序列$X_1X_2HX_4X_5$(SEQ ID NO:252)的互补决定区1(CDR-1),其中X_1是S或M;X_2是G、E、D或N;X_4是V、N或E;并且X_5是S、R、N或Y;或包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6$(SEQ ID

NO:255)的互补决定区2(CDR-2)，其中X_1是F或S；X_2是Q、Y或V；X_3是N、D或G；X_4是E或V；X_5是A、K或G；并且X_6是Q、M或T。

[0016] 在任何这样的实施方案的一些中，所述Vα区含有包含在SEQ ID NO:138、144、147、163、167 173、304、308、478、493、505、511、523、539、555、572、588、600、612、624、638、650、662或679任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区3(CDR-3)、或在SEQ ID NO:111、113、115、121、123 125、297、299、477、492、504、510、522、536、554、569、587、599、611、623、637、649、661或676任一者中列出的氨基酸序列内包含的CDR3；并且/或者所述Vβ含有包含在SEQ ID NO:141、146、150、164、170、174、305、309、486、499、517、531、548、563、581、594、606、618、630、644、656、670或686任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区3(CDR-3)、或在SEQ ID NO:112、114、116、122、124 126、298、300、483、498、498、516、530、545、560、578、593、605、617、629、643、655、667或685任一者中列出的氨基酸序列内包含的CDR3。在一些方面，所述Vα区进一步含有包含在SEQ ID NO:136、142、161、165、171、302、306、537、570或677任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区1(CDR-1)、或在SEQ ID NO:111、113、115、121、123、125、297、299、477、492、504、510、522、536、554、569、587、599、611、623、637、649、661或676任一者中列出的氨基酸序列内包含的CDR1；和/或包含在SEQ ID NO:137、143、162、166、172、303、307、538、571或678任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区2(CDR-2)、或在SEQ ID NO:111、113、115、121、123、125、297、299、477、492、504、510、522、536、554、569、587、599、611、623、637、649、661或676任一者中列出的氨基酸序列内包含的CDR2。

[0017] 在任何这样的实施方案的一些中，所述Vβ区含有包含在SEQ ID NO:139、145、148、168、484、546、561、579或668任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区1(CDR-1)、或在SEQ ID NO:112、114、116、122、124、126、298、300、483、498、498、516、530、545、560、578、593、605、617、629、643、655、667或685任一者中列出的氨基酸序列内包含的CDR1；和/或包含在SEQ ID NO:140、149、169、485、547、562、580或669任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区2(CDR-2)、或在SEQ ID NO:112、114、116、122、124、126、298、300、483、498、498、516、530、545、560、578、593、605、617、629、643、655、667或685任一者中列出的氨基酸序列内包含的CDR2。

[0018] 在任何这样的实施方案的一些中，所述Vα区含有包含SEQ ID NO:136、142、161、165、171、302、306、537、570或677任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区1(CDR-1)；包含在SEQ ID NO:137、143、162、166、172、303、307、538、571或678任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区2(CDR-2)；和/或包含在SEQ ID NO:138、144、147、163、167、173、304、308、478、493、505、511、523、539、555、572、588、600、612、624、638、650、662、679任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区3(CDR-3)；并且/或者所述Vβ区含有包含在SEQ ID NO:139、145、148、168、484、546、561、579或668任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区1(CDR-1)；包含在SEQ ID NO:140、149或169任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区2(CDR-2)；和/或包含在SEQ ID NO:141、146、150、164、170、174、305、309、486、499、517、531、548、563、581、594、606、618、630、644、656、670或686任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区3(CDR-3)。

[0019] 在任何这样的实施方案的一些中，所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:136、137和138的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:139、140和141的CDR-1、CDR-2和CDR-3；所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:142、

143和144的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:145、140和146的CDR-1、CDR-2和CDR-3；所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:136、137和147的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:148、149和150的CDR-1、CDR-2和CDR-3；所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:161、162和163的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:148、149和164的CDR-1、CDR-2和CDR-3；所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:165、166和167的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:168、169和170的CDR-1、CDR-2和CDR-3；所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:171、172和173的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:148、149和174的CDR-1、CDR-2和CDR-3；所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:302、303和304的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:139、140和305的CDR-1、CDR-2和CDR-3；或者，所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:306、307和308的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:148、149和309的CDR-1、CDR-2和CDR-3。

[0020] 在任何这样的实施方案的一些中，所述Vα区含有互补决定区1(CDR-1)、CDR-2和CDR-3，其分别包含在SEQ ID NO:111、113、115、121、123、125、297、299、477、492、504、510、522、536、554、569、587、599、611、623、637、649、661或676任一者中列出的Vα区氨基酸序列内包含的CDR-1、CDR-2和CDR-3氨基酸序列；并且/或者所述Vβ区含有互补决定区1(CDR-1)、CDR-2和CDR-3，其分别包含在SEQ ID NO:112、114、116、122、124、126、298、300、483、498、498、516、530、545、560、578、593、605、617、629、643、655、667或685任一者中列出的Vβ区氨基酸序列内包含的CDR-1、CDR-2和CDR-3氨基酸序列。

[0021] 在任何这样的实施方案的一些中，Vα区和Vβ区分别包括氨基酸序列SEQ ID NO:111和112；Vα区和Vβ区分别包括氨基酸序列SEQ ID NO:113和114；Vα区和Vβ区分别包括氨基酸序列SEQ ID NO:115和116；Vα区和Vβ区分别包括氨基酸序列SEQ ID NO:121和122；Vα区和Vβ区分别包括氨基酸序列SEQ ID NO:123和124；Vα区和Vβ区分别包括氨基酸序列SEQ ID NO:125和126；Vα区和Vβ区分别包括氨基酸序列SEQ ID NO:297和298；Vα区和Vβ区分别包括氨基酸序列SEQ ID NO:299和300。

[0022] 在任何这样的实施方案的一些中，结合分子或TCR或其抗原结合片段结合或识别在MHC分子背景下的人乳头瘤病毒(HPV)16 E7的肽表位。

[0023] 本文中提供了T细胞受体(TCR)或其抗原结合片段，其含有包含可变α(Vα)区的α链和包含可变β(Vβ)区的β链，其中所述TCR或其抗原结合片段结合或识别在MHC分子背景下的人乳头瘤病毒(HPV)16 E7的肽表位。在一些实施方案中，衍生自HPV16 E7的肽表位是或含有在SEQ ID NO:235-239任一者中列出的氨基酸序列。在一些方面，衍生自HPV16 E7的肽表位是或含有E7(11-19)YMLDLQPET(SEQ ID NO:236)。

[0024] 在任何这样的实施方案的一些中，所述Vα区含有包含氨基酸序列$X_1X_2SX_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}$(SEQ ID NO:249)的互补决定区3(CDR-3)，其中X_1是A或V；X_2是E或V；X_4是I或R；X_5是R或D；X_6是G或N；X_7是F或Y；X_8是N或Q；X_9是V或N；X_{10}是L或F；并且X_{11}是H或V；并且/或者所述Vβ区含有包含氨基酸序列$AX_2TX_4RX_6X_7YX_9X_{10}X_{11}$(SEQ ID NO:259)的互补决定区3(CDR-3)，其中X_2是S或I；X_4是T或D；X_6是S或T；X_7是S或N；X_9是E或G；X_{10}是Q或Y；并且X_{11}是Y或

T。

[0025] 在任何这样的实施方案的一些中，所述Vα区含有包含氨基酸序列$X_1SX_3X_4X_5X_6$(SEQ ID NO:241)的互补决定区1(CDR-1)，其中X_1是D或V；X_3是S或P；X_4是S或F；X_5是T或S；并且X_6是Y或N；或包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7$(SEQ ID NO:245)的互补决定区2(CDR-2)，其中X_1是I或M；X_2是F或T；X_3是S或F；X_4是N或S；X_5是M或E；X_6是D或N；并且X_7是M或T；并且/或者所述Vβ区含有包含在SEQ ID NO:154中列出的氨基酸序列的互补决定区1(CDR-1)；或包含在SEQ ID NO:155中列出的氨基酸序列的互补决定区2(CDR-2)。

[0026] 在任何这样的实施方案的一些中，所述Vα区含有包含在SEQ ID NO:153、159、301、694、712 729、744、762、776、788、802、818、832、846、858、870、882、896、911、926、940、952、964、976、988或1002任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区3(CDR-3)、或在SEQ ID NO:117、119或295任一者中列出的氨基酸序列内包含的CDR3；并且/或者所述Vβ含有包含在SEQ ID NO:156、160、703、721、736、753、769、782、794、809、825、840、852、864、876、888、902、919、932、946、958、970、982、994或1010任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区3(CDR-3)、或在SEQ ID NO:118、120、296、700、718、735、750 768、781、793、808、824、839、851、863、875、887、901、917、931、945、957、969、981、993或1008任一者中列出的氨基酸序列内包含的CDR3。在一些实施方案中，所述Vα区进一步含有包含在SEQ ID NO:151、157、692、710、727、742、760、800、816、909、938或1000任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区1(CDR-1)；和/或包含在SEQ ID NO:152、158、693、711、728、743、761、801、817、831、833、910、939或1001任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区2(CDR-2)。

[0027] 在任何这样的实施方案的一些中，所述Vβ区含有包含在SEQ ID NO:154中列出的氨基酸序列的互补决定区1(CDR-1)；和/或包含在SEQ ID NO:155中列出的氨基酸序列的互补决定区2(CDR-2)。

[0028] 在任何这样的实施方案的一些中，所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:151、152和153的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:154、155和156的CDR-1、CDR-2和CDR-3；所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:157、158和159的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:154、155和160的CDR-1、CDR-2和CDR-3；或者，所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:151、152和301的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:154、155和156的CDR-1、CDR-2和CDR-3。

[0029] 在任何这样的实施方案的一些中，所述Vα区含有互补决定区1(CDR-1)、CDR-2和CDR-3，其分别包含在SEQ ID NO:117、119或295任一者中列出的Vα区氨基酸序列内包含的CDR-1、CDR-2和CDR-3氨基酸序列；并且/或者所述Vβ区含有互补决定区1(CDR-1)、CDR-2和CDR-3，其分别包含在SEQ ID NO:118、120、296、700、718、735、750、768、781、793、808、824、839、851、863、875、887、901、917、931、945、957、969、981、993或1008任一者中列出的Vβ区氨基酸序列内包含的CDR-1、CDR-2和CDR-3氨基酸序列。

[0030] 在任何这样的实施方案的一些中，所述Vα区和Vβ区分别包括氨基酸序列SEQ ID NO:117和118或296；所述Vα区和Vβ区分别包括氨基酸序列SEQ ID NO:119和120；或者所述Vα区和Vβ区分别包括氨基酸序列SEQ ID NO:295和118或296。

[0031] 在任何这样的实施方案的一些中，衍生自HPV16 E7的肽表位是或含有E7(86-93)

TLGIVCPI(SEQ ID NO:235)。

[0032] 在任何这样的实施方案的一些中,所述Vα区含有包含在SEQ ID NO:175中列出的氨基酸序列的互补决定区3(CDR-3);并且/或者所述Vβ区含有包含在SEQ ID NO:178中列出的氨基酸序列的互补决定区3(CDR-3)。在一些实施方案中,所述Vα区含有包含在SEQ ID NO:142中列出的氨基酸序列的互补决定区1(CDR-1);和/或包含在SEQ ID NO:143中列出的氨基酸序列的互补决定区2(CDR-2)。

[0033] 在一些实施方案中,所述Vβ区含有包含在SEQ ID NO:176中列出的氨基酸序列的互补决定区1(CDR-1);和/或包含在SEQ ID NO:177中列出的氨基酸序列的互补决定区2(CDR-2),所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:142、143和175的CDR-1、CDR-2和CDR-3,并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:176、177和178的CDR-1、CDR-2和CDR-3。

[0034] 在任何这样的实施方案的一些中,所述Vα区含有互补决定区1(CDR-1)、CDR-2和CDR-3,其分别包含在SEQ ID NO:127中列出的Vα区氨基酸序列内包含的CDR-1、CDR-2和CDR-3氨基酸序列;并且/或者所述Vβ区含有互补决定区1(CDR-1)、CDR-2和CDR-3,其分别包含在SEQ ID NO:128中列出的Vβ区氨基酸序列内包含的CDR-1、CDR-2和CDR-3氨基酸序列。

[0035] 在任何这样的实施方案的一些中,所述Vα区和Vβ区分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:127和128。

[0036] 在任何这样的实施方案的一些中,α链进一步含有α恒定(Cα)区,并且/或者β链进一步含有β恒定(Cβ)区。在一些方面,所述Cα区和Cβ区是小鼠恒定区。在一些实施方案中,所述Cα区含有在SEQ ID NO:262中列出的氨基酸序列或与其具有至少90%序列同一性的氨基酸序列,并且/或者所述Cβ区含有在SEQ ID NO:263中列出的氨基酸序列或与其具有至少90%序列同一性的氨基酸序列。在一些情况下,所述Cα区和Cβ区是人恒定区。

[0037] 在任何这样的实施方案的一些中,所述Cα区含有在SEQ ID NO:212、213、215、217、218、220或524任一者中列出的氨基酸序列或与其具有至少90%序列同一性的氨基酸序列,并且/或者所述Cβ区含有在SEQ ID NO:214、216、631或889任一者中列出的氨基酸序列或与其具有至少90%序列同一性的氨基酸序列。

[0038] 在任何这样的实施方案的一些中,TCR或其抗原结合片段在α链和/或β链中含有一个或多个修饰,使得当TCR或其抗原结合片段在细胞中表达时,在TCRα链和β链以及内源性TCRα链和β链之间的错配频率降低,TCRα链和β链的表达增加和/或TCRα链和β链的稳定性增加。在一些实施方案中,一个或多个修饰是Cα区和/或Cβ区中的一个或多个氨基酸的置换、缺失或插入。在一些方面,一个或多个修饰包括引入一个或多个能够在α链和β链之间形成一个或多个非天然二硫桥的半胱氨酸残基的置换。

[0039] 在任何这样的实施方案的一些中,TCR或其抗原结合片段含有Cα区或/或Cβ区,所述Cα区包含在对应于如SEQ ID NO:212、213、215、217、218、220或524中列出的编号的位置48的位置处的半胱氨酸,所述Cβ区包含在对应于如SEQ ID NO:214、216、631或889中列出的编号的位置57的位置处的半胱氨酸。在一些实施方案中,所述Cα区含有在SEQ ID NO:196、198、200、201、203或525任一者中列出的氨基酸序列,或与其具有至少90%序列同一性的含有一个或多个能够与β链形成非天然二硫键的半胱氨酸残基的氨基酸序列;并且/或者所述Cβ区含有在SEQ ID NO:197、199、632或890任一者中列出的氨基酸序列,或与其具有至少

90％序列同一性的含有一个或多个能够与α链形成非天然二硫键的半胱氨酸残基的氨基酸序列。

[0040] 在任何这样的实施方案的一些中，TCR或其抗原结合片段由经密码子优化的核苷酸序列编码。

[0041] 在任何这样的实施方案的一些中，a)所述α链含有在SEQ ID NO:18、28、38、68、78、88、287、291、473、488、500、506、518、532、550、565、583、595、607、619、633、645、657或672任一者中列出的氨基酸序列，与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列；或由SEQ ID NO:20、30、40、70、80、90、100、202、219、389、430、1019、1021、1023、1025、1027、1029、1031、1033、1035、1037、1039、1041、1043、1045任一者中列出的核苷酸序列或与其具有至少90％序列同一性的核苷酸序列编码的氨基酸序列；并且/或者所述β链含有在SEQ ID NO:22、32、42、72、82、92、289、293、479、494、512、526、541、556、574、589、601、613、625、639、651、663或681任一者中列出的氨基酸序列，与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列；或由SEQ ID NO:16、17、24、34、44、74、84、94、104、390、431、1020、1022、1024、1026、1028、1030、1032、1034、1036、1038、1040、1042、1044、1046任一者中列出的核苷酸序列或与其具有至少90％序列同一性的核苷酸序列编码的氨基酸序列；或b)α链和β链分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:18和22；α链和β链分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:28和32；α链和β链分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:38和42；α链和β链分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:68和72；α链和β链分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:78和82；α链和β链分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:88和92；α链和β链分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:287和289；或者α和β链分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:291和293。

[0042] 在任何这样的实施方案的一些中，a)所述α链含有在SEQ ID NO:19、29、39、69、89、288、292、474、489、501、507、519、533、551、566、584、596、608、620、634、646、658或673任一者中列出的氨基酸序列，与其具有至少90％序列同一性的含有一个或多个能够与β链形成非天然二硫键的半胱氨酸残基的氨基酸序列；或由SEQ ID NO:10、11、21、31、41、71、81、91、101、1097、1099、1101、1103、1105、1107、1109、1111、1113、1115、1117、1119、1121、1123、1125、1127任一者中列出的核苷酸序列或与其具有至少90％序列同一性并且编码含有一个或多个能够与β链形成非天然二硫键的半胱氨酸残基的α链的核苷酸序列编码的氨基酸序列；并且/或者所述β链含有在SEQ ID NO:23、33、43、73、83、93、290、294、480、495、513、527、542、557、575、590、602、614、626、640、652、664或682任一者中列出的氨基酸序列，与其具有至少90％序列同一性的含有一个或多个能够与α链形成非天然二硫键的半胱氨酸残基的氨基酸序列；或由SEQ ID NO:7、8、25、35、45、75、85、95、105、1098、1100、1102、1104、1106、1108、1110、1112、1114、1116、1118、1120、1122、1124、1126、1128任一者中列出的核苷酸序列或与其具有至少90％序列同一性并且编码含有一个或多个能够与α链形成非天然二硫键的半胱氨酸残基的β链的核苷酸序列编码的氨基酸序列；或b)α链和β链分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:19和23；α链和β链分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:29和33；α链和β链分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:39和43；α链和β链分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:69和73；α链和β链分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:79和83；α链和β链分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:89和93，α链和β链含有氨基酸序列SEQ ID NO:288和290，或者α和β链含有氨基酸序列SEQ ID NO:292和294。

[0043] 在任何这样的实施方案的一些中，a)所述α链含有在SEQ ID NO:48、58、283、687、705、722、737、755、771、783、795、811、826、841、853、865、877、891、904、921、933、947、959、971、983或995中列出的氨基酸序列，与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列；或由SEQ ID NO:50、60、183、1049、1051、1055、1057、1059、1061、1063、1065、1067、1069、1071、1073、1075、1077、1079、1081、1083、1085、1087、1089、1091、1093、1095、1225、1226任一者中列出的核苷酸序列或与其具有至少90％序列同一性的核苷酸序列编码的氨基酸序列；并且/或者所述β链含有在SEQ ID NO:52、62、285、696、714、731、746、764、777、789、804、820、835、847、859、871、883、897、913、927、941、953、965、977、989或1004中列出的氨基酸序列，与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列；或由SEQ ID NO:55、64、108、1050、1052、1056、1058、1060、1062、1064、1066、1068、1070、1072、1074、1076、1078、1080、1082、1084、1086、1088、1090、1092、1094、1224、1227、1228中列出的核苷酸序列或与其具有至少90％序列同一性的核苷酸序列编码的氨基酸序列；或b)α链和β链分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:48和52或285；α链和β链分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:58和62；或者α和β链分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:283和52或285。

[0044] 在任何这样的实施方案的一些中，a)所述α链含有在SEQ ID NO:49、59、284、688、706、723、738、756、772、784、796、812、827、842、854、866、878、892、905、922、934、948、960、972、984或996中列出的氨基酸序列，与其具有至少90％序列同一性的含有一个或多个能够与β链形成非天然二硫键的半胱氨酸残基的氨基酸序列；或由SEQ ID NO:12、51、61、1129、1131、1133、1135、1137、1139、1141、1143、1145、1147、1149、1151、1153、1155、1157、1159、1161、1163、1165、1167、1169、1171、1173、1175、1177任一者中列出的核苷酸序列或与其具有至少90％序列同一性并且编码含有一个或多个能够与β链形成非天然二硫键的半胱氨酸残基的α链的核苷酸序列编码的氨基酸序列；并且/或者所述β链含有在SEQ ID NO:53、63、286、697、715、732、747、765、778、790、805、821、836、848、860、872、884、898、914、928、942、954、966、978、990或1005中列出的氨基酸序列，与其具有至少90％序列同一性的含有一个或多个能够与α链形成非天然二硫键的半胱氨酸残基的氨基酸序列；或由SEQ ID NO:9、54、65、1130、1132、1134、1136、1138、1140、1142、1144、1146、1148、1150、1152、1154、1156、1158、1160、1162、1164、1166、1168、1170、1172、1174、1176、1178中列出的核苷酸序列或与其具有至少90％序列同一性并且编码含有一个或多个能够与α链形成非天然二硫键的半胱氨酸残基的β链的核苷酸序列编码的氨基酸序列；或b)α链和β链分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:49和53；α链和β链分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:59和63；或者α和β链分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:284和286。

[0045] 在任何这样的实施方案的一些中，a)所述α链含有在SEQ ID NO:98中列出的氨基酸序列，与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列；或由SEQ ID NO:100中列出的核苷酸序列或与其具有至少90％序列同一性的核苷酸序列编码的氨基酸序列；并且/或者所述β链含有在SEQ ID NO:102中列出的氨基酸序列，与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列；或由SEQ ID NO:104中列出的核苷酸序列或与其具有至少90％序列同一性的核苷酸序列编码的氨基酸序列；或b)α链和β链分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:98和102。

[0046] 在任何这样的实施方案的一些中，a)所述α链含有在SEQ ID NO:99中列出的氨基酸序列，与其具有至少90％序列同一性的含有一个或多个能够与β链形成非天然二硫键的

半胱氨酸残基的氨基酸序列;或由SEQ ID NO:101中列出的核苷酸序列或与其具有至少90%序列同一性并且编码含有一个或多个能够与β链形成非天然二硫键的半胱氨酸残基的α链的核苷酸序列编码的氨基酸序列;并且/或者所述β链含有在SEQ ID NO:103中列出的氨基酸序列,与其具有至少90%序列同一性的含有一个或多个能够与α链形成非天然二硫键的半胱氨酸残基的氨基酸序列;或由SEQ ID NO:105中列出的核苷酸序列或与其具有至少90%序列同一性并且编码含有一个或多个能够与α链形成非天然二硫键的半胱氨酸残基的β链的核苷酸序列编码的氨基酸序列;或b)α链和β链分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:99和103。

[0047] 在任何这样的实施方案的一些中,TCR或其抗原结合片段进一步含有信号肽。在一些实施方案中,信号肽含有在SEQ ID NO:181、184、187、189、190、192、193、310、311、182、185、186、188、191、194、487、540、549、564、573、582、671、680、695、704、713、730、745、754、763、770、803、810、819、834、903、912、920、1003或1011任一者中列出的氨基酸序列。

[0048] 在任何这样的实施方案的一些中,结合分子或TCR或其抗原结合片段是分离或纯化的或者是重组的。在任何这样的实施方案的一些中,结合分子或TCR或其抗原结合片段是人的。

[0049] 在任何这样的实施方案的一些中,结合分子或TCR或其抗原结合片段是单克隆的。在任何这样的实施方案的一些中,结合分子或TCR或其抗原结合片段是单链。在任何这样的实施方案的一些中,结合分子或TCR或其抗原结合片段含有两条链。

[0050] 在任何这样的实施方案的一些中,抗原特异性至少部分地是CD8非依赖性的。在任何这样的实施方案的一些中,MHC分子是HLA-A2分子。

[0051] 本文中提供了编码根据上述任一实施方案的结合分子或TCR或其抗原结合片段的核酸分子。在一些实施方案中,所述核酸分子含有编码α链的核苷酸序列和/或编码β链的核苷酸序列,其中所述编码α链的核苷酸序列含有选自下组的序列,该组的组成为:SEQ ID NO:20的残基61-816、SEQ ID NO:30的残基58-804、SEQ ID NO:40的残基61-825、SEQ ID NO:50的残基64-813、SEQ ID NO:60的残基64-816、SEQ ID NO:70的残基58-807、SEQ ID NO:80的残基61-825、SEQ ID NO:90的残基67-831、SEQ ID NO:100的残基58-801,或与其具有至少90%序列同一性的序列;并且/或者所述编码β链的核苷酸序列含有选自下组的序列,该组的组成为:SEQ ID NO:17的残基58-936、SEQ ID NO:16的残基58-930、SEQ ID NO:24的残基58-939、SEQ ID NO:34或44的残基64-930、SEQ ID NO:55的残基58-933、SEQ ID NO:64的残基58-927、SEQ ID NO:74的残基64-936、SEQ ID NO:84的残基58-933、SEQ ID NO:94的残基63-930、SEQ ID NO:104的残基46-936、SEQ ID NO:108的残基58-933,或与其具有至少90%序列同一性的序列。在一些情况下,所述核苷酸序列是密码子优化的。

[0052] 在任何这样的实施方案的一些中,所述核酸分子含有编码α链的核苷酸序列和/或编码β链的核苷酸序列,其中所述编码α链的核苷酸序列含有选自下组的序列,该组的组成为:SEQ ID NO:10的残基67-825、SEQ ID NO:11的残基58-813、SEQ ID NO:12的残基64-822、SEQ ID NO:21的残基61-825、SEQ ID NO:31的残基58-813、SEQ ID NO:41的残基61-834、SEQ ID NO:51的残基63-822、SEQ ID NO:61的残基64-825、SEQ ID NO:71的残基58-816、SEQ ID NO:81残基61-834、SEQ ID NO:91的残基67-840、SEQ ID NO:101的残基58-810,或与其具有至少90%序列同一性的序列;并且/或者所述编码β链的核苷酸序列含有选

自下组的序列，该组的组成为：SEQ ID NO:25的残基58-939、SEQ ID NO:35、45或95的残基64-930、SEQ ID NO:54或85的残基58-933、SEQ ID NO:65的残基58-927、SEQ ID NO:75的残基64-936、SEQ ID NO:105的残基46-936，或与其具有至少90％序列同一性的序列。

[0053] 在任何这样的实施方案的一些中，编码α链的核苷酸序列和编码β链的核苷酸序列由编码内部核糖体进入位点(IRES)的核苷酸序列或引起核糖体跳跃的肽序列分开。在一些方面，编码α链的核苷酸序列和编码β链的核苷酸序列由引起核糖体跳跃的肽序列分开。在一些实施方案中，引起核糖体跳跃的肽是P2A或T2A肽和/或含有在SEQ ID NO:204或211中列出的氨基酸序列。

[0054] 在任何这样的实施方案的一些中，本文中提供了含有在SEQ ID NO:13、14、15、26、36、46、56、66、76、86、96、106、432-472任一者中列出的核苷酸序列或与其具有至少90％序列同一性的核苷酸序列的核酸。在任何这样的实施方案的一些中，所述核酸是合成的。在任何这样的实施方案的一些中，所述核酸是cDNA。

[0055] 本文中提供了含有根据上文所述任一实施方案的核酸的载体。在一些情况下，载体是表达载体。在一些实施方案中，载体是病毒载体。在一些实施方案中，病毒载体是逆转录病毒载体。在一些实施方案中，病毒载体是慢病毒载体。在一些方面，慢病毒载体衍生自HIV-1。

[0056] 本文中提供了含有根据上述任一实施方案的载体的工程化细胞。本文中提供了含有根据上述任一实施方案的结合分子或TCR或其抗原结合片段的工程化细胞。在一些实施方案中，结合分子或TCR或其抗原结合片段对所述细胞是异源的。

[0057] 本文中提供了含有结合或识别在MHC分子背景下的人乳头瘤病毒(HPV)16 E6的肽表位的异源TCR或其抗原结合片段的工程化细胞，其中TCR或其抗原结合片段不结合或识别含有氨基酸序列TIHDIILECV(SEQ ID NO:233)的表位E6(29-38)。在一些方面，结合或识别在MHC分子背景下的人乳头瘤病毒(HPV)16 E6的肽表位的TCR或其抗原结合片段是或含有在SEQ ID NO:232或SEQ ID NO:234中列出的序列。

[0058] 本文中提供了含有结合或识别在MHC分子背景下的人乳头瘤病毒(HPV)16 E7的肽表位的异源TCR或其抗原结合片段的工程化细胞。在一些实施方案中，衍生自HPV16 E7的肽是或含有在SEQ ID NO:235-239任一者中列出的序列。在一些方面，衍生自HPV16 E7的肽是或含有在SEQ ID NO:236中列出的序列。

[0059] 在一些实施方案中，TCR或其抗原结合片段是根据上述任一实施方案的TCR或其抗原结合片段。在一些方面，衍生自HPV16 E7的肽是或含有在SEQ ID NO:235中列出的序列。在一些实施方案中，TCR或其抗原结合片段是根据上述任一实施方案的TCR或其抗原结合片段。

[0060] 在任何这样的实施方案的一些中，工程化细胞是T细胞。在一些实施方案中，T细胞是CD8+的。在一些方面，T细胞是CD4+的。

[0061] 在一些实施方案中，工程化细胞是细胞系。在一些实施方案中，工程化细胞是从受试者获得的原代细胞。在一些实施方案中，受试者是哺乳动物受试者。在一些实施方案中，受试者是人。

[0062] 在一些实施方案中，所提供的工程化细胞含有T细胞受体α恒定区(TRAC)基因和/或T细胞受体β恒定区(TRBC)基因的遗传破坏。在一些实施方案中，TRBC基因是T细胞受体β

恒定区1(TRBC1)或T细胞受体β恒定区2(TRBC2)基因的一者或两者。

[0063] 本文中还提供了用于产生本文所述的任何工程化细胞的方法,其包括将任何本文所述的载体引入体外或离体细胞中。在一些实施方案中,载体是病毒载体,并且通过转导进行引入。

[0064] 在一些实施方案中,本文中提供的方法包括向细胞中引入一种或多种药剂,其中所述一种或多种药剂中的每一种能够独立地诱导T细胞受体α恒定区(TRAC)基因和/或T细胞受体β恒定区(TRBC)基因的遗传破坏。在一些实施方案中,能够诱导遗传破坏的一种或多种药剂包括与靶位点特异性地结合或杂交的DNA结合蛋白或DNA结合核酸。在一些实施方案中,能够诱导遗传破坏的一种或多种药剂包括(a)含有DNA靶向蛋白和核酸酶的融合蛋白或(b)RNA引导的核酸酶。在一些实施方案中,DNA靶向蛋白或RNA引导的核酸酶包括对TRAC和/或TRBC基因内的靶位点特异的锌指蛋白(ZFP)、TAL蛋白或成簇的规律间隔的短回文核酸(CRISPR)相关核酸酶(Cas)。在一些实施方案中,所述一种或多种药剂包括特异性地结合、识别靶位点或与其杂交的锌指核酸酶(ZFN)、TAL效应核酸酶(TALEN)或和CRISPR-Cas9组合。在一些实施方案中,所述一种或多种药剂中的每一种包含引导RNA(gRNA),所述引导RNA具有与所述至少一个靶位点互补的靶向结构域。

[0065] 在一些实施方案中,将一种或多种药剂以含有gRNA和Cas9蛋白的核糖核蛋白(RNP)复合物的形式引入。在一些实施方案中,通过电穿孔、粒子枪、磷酸钙转染、细胞压缩或挤压引入RNP。在一些实施方案中,通过电穿孔引入RNP。

[0066] 在一些实施方案中,将一种或多种药剂以编码gRNA和/或Cas9蛋白的一个或多个多核苷酸的形式引入。

[0067] 本文中提供了用于产生根据上述任一实施方案的细胞的方法,其包括用根据上述任一实施方案的载体转导体外或离体细胞。

[0068] 本文中还提供了含有根据上述任一实施方案的结合分子或TCR或其抗原结合片段、或根据上述任一实施方案的工程化细胞的组合物。本文中提供了含有根据上述任一实施方案的工程化CD8+细胞和和根据上述任一实施方案的工程化CD4+细胞的组合物。

[0069] 在一些实施方案中,TCR或其抗原结合片段至少部分地CD8非依赖性地结合或识别在MHC分子背景下的HPV16的肽表位。

[0070] 在一些方面,将CD8+细胞和CD4+细胞用相同的TCR或其抗原结合片段工程化和/或各自用结合或识别在MHC分子背景下的HPV16的相同肽表位的TCR或其抗原结合片段工程化。

[0071] 在一些方面,还提供了根据上述任一实施方案的组合物,所述组合物进一步含有药学上可接受的赋形剂。

[0072] 本文中还提供了治疗方法。本文中提供了一种治疗方法,其包括向患有与HPV相关的疾病或疾患的受试者施用根据上述任一实施方案的工程化细胞。本文中提供了一种治疗方法,其包括向患有与HPV相关的疾病或疾患的受试者施用根据上述任一实施方案的组合物。在一些方面,疾病或疾患与HPV16相关。在某些情况下,疾病或疾患是癌症。在一些实施方案中,受试者是人。

[0073] 本文中还提供了用于治疗与HPV相关的疾病或疾患的组合物,比如本文所述的任何组合物。

[0074] 本文中还提供了组合物(比如本文中提供的任何组合物)用于制造用于治疗与HPV相关的疾病或疾患的药物的用途。在一些实施方案中,所述疾病或疾患与HPV16相关。在一些实施方案中,疾病或疾患是癌症。在一些实施方案中,受试者是人。

附图简述

[0075] 图1显示了表达示例性TCR的单克隆T细胞系与SiHa细胞或Caski靶细胞一起温育的溶解活性,其基于在各个评估时间点的半胱天冬酶阳性靶细胞的百分比。具体地,显示了表达TCR 5的修饰形式和TCR 12的修饰形式的T细胞系的结果。

[0076] 图2A和图2B显示了CD4+ Jurkat衍生细胞系(阴性对照CD4+)、表达各种E6(29-38)特异性TCR的CD4+ Jurkat衍生细胞系(CD4+ TCR-E6(29))、还表达外源性CD8的CD4+ Jurkat衍生细胞系(CD8)、或还表达外源性CD8和各种E6(29-38)特异性TCR的CD4+ Jurkat衍生细胞系(CD8+ TCR-E6(29))的四聚体结合的流式细胞术结果。具体地,显示了参考TCR、TCR 5的修饰形式、TCR 4的修饰形式、TCR 3的修饰形式和TCR 8的修饰形式的结果。

[0077] 图3显示了CD4+ Jurkat衍生细胞系(阴性对照CD4+)、表达各种E7(11-19)特异性TCR的CD4+ Jurkat衍生细胞系(CD4+ TCR-E7(11-19))、还表达外源性CD8的CD4+ Jurkat衍生细胞系(CD8)、或还表达外源性CD8和各种E7(11-19)特异性TCR的CD4+ Jurkat衍生细胞系(CD8+ TCR-E7(11-19))的四聚体结合的流式细胞术结果。具体地,显示了TCR 7的修饰形式和TCR 12的修饰形式的结果。

[0078] 图4显示了CD4+ Jurkat衍生细胞系(阴性对照CD4+)、表达各种E7(86-93)特异性TCR的CD4+ Jurkat衍生细胞系(CD4+ TCR-E7(86-93))、还表达外源性CD8的CD4+ Jurkat衍生细胞系(CD8)、或还表达外源性CD8和各种E7(86-93)特异性TCR的CD4+ Jurkat衍生细胞系(CD8+TCR-E7(86-93))的四聚体结合的流式细胞术结果。具体地,显示了TCR 11的修饰形式的结果。

[0079] 图5A-5C显示了四聚体结合和Jurkat衍生细胞系的流式细胞术结果,所述Jurkat衍生细胞系也表达外源CD8和CD8+细胞中的各种E6(29-38)特异性TCR。显示结果针对TCR 9、TCR 13、TCR 14、能够结合HLA-A2/E6(29-38)(参考TCR)和经模拟转染的细胞(模拟)的参考TCR(图5A);TCR 17、TCR 21、TCR 22、参考TCR和模拟(图5B);以及TCR 18、TCR 23、TCR 24和TCR 27(图5C)。

[0080] 图5D-5F显示了四聚体结合和Jurkat衍生细胞系的流式细胞术结果,所述Jurkat衍生细胞系也表达外源CD8和各种E6(29-38)特异性TCR。显示结果针对TCR 15、TCR 16、TCR 17、TCR 19、TCR 20和TCR 21(图5D);TCR 18、TCR 23、TCR 24、TCR 27和TCR 28(图5E);和TCR 25、TCR 26、TCR 29和TCR 30(图5F)。

[0081] 图6A-6F显示了四聚体结合和Jurkat衍生细胞系的流式细胞术结果,所述Jurkat衍生细胞系也表达外源CD8和各种E7(11-19)特异性TCR。显示结果针对TCR 12和经模拟转染的细胞(模拟)(图6A);TCR 31、TCR 32、TCR 33和TCR 34(图6B);TCR 12、TCR 49、TCR 50和TCR 51(图6C);TCR 35、TCR 36、TCR 37、TCR 38、TCR 53和TCR 54(图6D);TCR 39、TCR 40、TCR 41、TCR 42、TCR 43和TCR 44(图6E);和TCR 45、TCR 46、TCR 47、TCR 48、TCR 54和TCR 55(图6F)。

详细说明

T细胞受体和其他HPV特异性结合分子

[0082] 本文中提供了结合分子,比如结合或识别在MHC分子背景下的人乳头瘤病毒(HPV)16的肽表位(例如HPV 16 E6或E7的肽表位)的那些结合分子。这样的结合分子包括T细胞受体(TCR)及其抗原结合片段和抗体及其抗原结合片段,其表现出结合或识别HPV 16 E6或HPV 16 E7的肽表位的抗原特异性。在一些实施方案中还提供了编码所述结合分子的核酸分子,含有所述结合分子的工程化细胞、组合物,以及涉及施用这样的结合分子、工程化细胞或组合物的治疗方法。

[0083] HPV是大多数宫颈癌病例中的致病生物,并且牵涉肛门、阴道、外阴、阴茎和口咽癌以及其他癌症。通常,HPV基因组含有早期区和晚期区,所述早期区包含编码参与细胞转化和复制的蛋白质的六个开放阅读框(E1、E2、E4、E5、E6和E7),所述晚期区包含编码病毒衣壳的蛋白质的两个开放阅读框(L1和L2)。一般而言,E6和E7是癌基因,其可影响细胞周期调节并且有助于癌症的形成。例如,E6基因产物可引起p53降解,E7基因产物可引起视网膜母细胞瘤(Rb)失活。

[0084] 在一些方面,所提供的HPV16结合分子(包括TCR或其抗原结合片段或抗HPV 16抗体,例如其抗体片段)和蛋白质(比如含有前述一者或多者的嵌合分子,比如嵌合受体,例如TCR样CAR)和/或表达TCR或CAR的工程化细胞与衍生自HPV 16 E6蛋白的肽表位结合。在一些方面,所提供的HPV16结合分子(包括TCR或其抗原结合片段或抗HPV 16抗体,例如其抗体片段)和含有它们的蛋白质(比如嵌合分子,比如嵌合受体,例如TCR样CAR)和/或表达TCR或CAR的工程化细胞与衍生自HPV 16 E7蛋白的肽表位结合。

[0085] 在一些方面,结合分子识别或结合在MHC分子(比如MHC I类分子)背景下的HPV 16 E6或E7表位。在一些方面,MHC I类分子是HLA-A2分子,包括其任何一种或多种亚型,例如,HLA-A*0201、*0202、*0203、*0206或*0207。在一些情况下,不同人群之间的亚型频率可能存在差异。例如,在一些实施方案中,超过95%的HLA-A2阳性高加索人群是HLA-A*0201,而在中国人群中,据报道频率为约23%HLA-A*0201、45%HLA-A*0207、8%HLA-A*0206和23%HLA-A*0203。在一些实施方案中,MHC分子是HLA-A*0201。

[0086] 在一些实施方案中,TCR或其抗原结合片段识别或结合HPV16 E6或HPV 16 E7的表位或区域,比如含有在SEQ ID NO:232-239任一者中列出的氨基酸序列的肽表位,如下表1中所示。

表1：HPV-16表位		
表位描述	表位名称	SEQ ID NO.
KLPQLCTEL	E6(18-26)	232
TIHDIILECV	E6(29-38)	233
FAFRDLCIV	E6(52-60)	234
TLGIVCPI	E7(86-93)	235
YMLDLQPET	E7(11-19)	236
GTLGIVCPI	E7(85-93)	237
LLMGTLGIV	E7(82-90)	238
TLHEYMLDL	E7(7-15)	239

[0087] 在一些实施方案中，结合分子，例如TCR或其抗原结合片段或抗体或其抗原结合片段是分离或纯化的或者是重组的。在一些方面，结合分子，例如TCR或其抗原结合片段或抗体或其抗原结合片段是人的。在一些实施方案中，结合分子是单克隆的。在一些方面，结合分子是单链。在其他实施方案中，结合分子含有两条链。在一些实施方案中，结合分子，例如TCR或其抗原结合片段或抗体或其抗原结合片段在细胞表面上表达。

[0088] 在一些方面，所提供的结合分子具有一个或多个特定的功能特征，比如结合特性，包括与特定表位的结合、和/或如所述的特定结合亲和力。

T细胞受体(TCR)

[0089] 在一些实施方案中，识别或结合HPV16的表位或区域的结合分子是T细胞受体(TCR)或其抗原结合片段。

[0090] 在一些实施方案中，“T细胞受体”或“TCR”是含有可变α和β链(也分别称为TCRα和TCRβ)或可变γ和δ链(也分别称为TCRγ和TCRδ)的分子或其抗原结合部分，其能够与结合MHC分子的肽特异性地结合。在一些实施方案中，TCR呈αβ形式。通常，以αβ和γδ形式存在的TCR通常在结构上相似，但表达它们的T细胞可具有不同的解剖位置或功能。TCR可见于细胞表面上或呈可溶形式。通常，TCR见于T细胞(或T淋巴细胞)表面上，它在这里通常负责识别与主要组织相容性复合体(MHC)分子结合的抗原。

[0091] 除非另外说明，否则术语“TCR”应理解为涵盖完整的TCR以及其抗原结合部分或其抗原结合片段。在一些实施方案中，TCR是完整或全长TCR，比如含有α链和β链的TCR。在一些实施方案中，TCR是抗原结合部分，其小于全长TCR但与MHC分子中结合的特异性肽结合，例如与MHC-肽复合物结合。在一些情况下，TCR的抗原结合部分或片段可仅含全长或完整TCR的结构域的一部分，但仍然能够结合肽表位，比如完整TCR所结合的MHC-肽复合物。在一些情况下，抗原结合部分含有TCR的可变结构域，比如TCR的可变α(V_α)链和可变β(V_β)链，或其抗原结合片段，其足以形成与特异性MHC-肽复合物结合的结合位点。

[0092] 在一些实施方案中，TCR的可变结构域含有互补决定区(CDR)，CDR通常是肽、MHC

和/或MHC-肽复合物的抗原识别和结合能力及特异性的主要贡献者。在一些实施方案中，TCR的CDR或其组合形成了给定TCR分子的全部或基本上全部的抗原结合位点。TCR链的可变区内的各个CDR通常被框架区(FR)分开，框架区(FR)与CDR相比通常在TCR分子中展示较小的变异性(参见，例如Jores等人，Proc.Nat'l Acad.Sci.U.S.A.87:9138,1990;Chothia等人，EMBO J.7:3745,1988;还参见Lefranc等人，Dev.Comp.Immunol.27:55,2003)。在一些实施方案中，CDR3是负责抗原结合或特异性的主要CDR，或者是在用于抗原识别和/或与肽-MHC复合物的加工肽部分相互作用的给定TCR可变区的三个CDR中最重要的CDR。在一些情况下，α链的CDR1可与某些抗原肽的N端部分相互作用。在一些情况下，β链的CDR1可与肽的C端部分相互作用。在一些情况下，CDR2对与MHC-肽复合物的MHC部分的相互作用或对其识别起作用最强，或是主要负责的CDR。在一些实施方案中，β链的可变区可含有另外的高变区(CDR4或HVR4)，其通常参与超抗原结合而不是抗原识别(Kotb(1995)Clinical Microbiology Reviews,8:411-42)。

[0093] 在一些实施方案中，TCR的α链和/或β链还可含有恒定结构域、跨膜结构域和/或短胞质尾(参见，例如，Janeway等人，Immunobiology:The Immune System in Health and Disease,3rd Ed.,Current Biology Publications,p.4:33,1997)。在一些方面，TCR的每条链(例如α或β)可具有一个N末端免疫球蛋白可变结构域、一个免疫球蛋白恒定结构域、跨膜区和在C末端的短胞质尾。在一些实施方案中，TCR例如经由胞质尾与涉及介导信号转导的CD3复合物的不变蛋白质结合。在一些情况下，该结构允许TCR与CD3及其亚基等其他分子结合。例如，含有具有跨膜区的恒定结构域的TCR可以将蛋白质锚定在细胞膜中并与CD3信号传导装置或复合物的不变亚基结合。CD3信号传导亚基的胞内尾(例如CD3γ、CD3δ、CD3ε和CD3ζ链)含有一个或多个免疫受体酪氨酸活化基序或ITAM，并且通常涉及TCR复合物的信号传导能力。

[0094] TCR的各个结构域或区域的确定或鉴定在技术人员的水平内。在一些情况下，结构域或区域的确切基因座可以根据特定结构或同源性建模或用于描述特定结构域的其他特征而变化。应当理解的是，关于氨基酸，包括用于描述TCR的结构域组织的如SEQ ID NO列出的特定序列，是出于说明的目的，并不意味着限制所提供的实施方案的范围。在一些情况下，特定结构域(例如可变或恒定)可具有大约几个氨基酸(例如一个、两个、三个或四个)。在一些方面，TCR的残基是已知的或可以根据国际免疫遗传学信息系统(IMGT)编号系统进行鉴定(参见例如www.imgt.org;还参见Lefranc等人(2003)Developmental and Comparative Immunology,2&;55-77;和The T Cell Factsbook 2nd Edition,Lefranc and LeFranc Academic Press 2001)。使用这个系统，TCR Vα链和/或Vβ链内的CDR1序列对应于残基编号27-38之间(包括端值)存在的氨基酸，TCR Vα链和/或Vβ链内的CDR2序列对应于残基编号56-65之间(包括端值)存在的氨基酸，并且TCR Vα链和/或Vβ链内的CDR3序列对应于残基编号105-117之间(包括端值)存在的氨基酸。

[0095] 在一些实施方案中，TCR的α链和β链各自进一步含有恒定结构域。在一些实施方案中，α链恒定结构域(Cα)和β链恒定结构域(Cβ)各自是哺乳动物的，比如为人或鼠恒定结构域。在一些实施方案中，恒定结构域邻近细胞膜。例如，在一些情况下，由两条链形成的TCR的细胞外部分含有两个膜近端恒定结构域和两个膜远端可变结构域，所述可变结构域各自含有CDR。

[0096] 在一些实施方案中,Cα和Cβ结构域中各自是人的。在一些实施方案中,Cα由TRAC基因(IMGT命名法)编码或是其变体。在一些实施方案中,Cα具有或包含在SEQ ID NO:213或220中列出的氨基酸序列或表现出与SEQ ID NO:213或220具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,Cα具有或包含在SEQ ID NO:212、215或217中列出的氨基酸序列或表现出与SEQ ID NO:212、215或217具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,Cα具有或包含在SEQ ID NO:212、213、215、217、220或524任一者中列出的氨基酸序列。在一些实施方案中,Cβ由TRBC1或TRBC2基因(IMGT命名法)编码或是其变体。在一些实施方案中,Cβ具有或包含在SEQ ID NO:214、216、631或889中列出的氨基酸序列或表现出与SEQ ID NO:214、216、631或889具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,Cβ具有或包含在SEQ ID NO:214、216、631或889中列出的氨基酸序列。

[0097] 在一些实施方案中,所提供的任何TCR或其抗原结合片段可以是人/小鼠嵌合TCR。在一些情况下,TCR或其抗原结合片段包含包括小鼠恒定区的α链和/或β链。在一些实施方案中,Cα是小鼠恒定区,其是或包含在SEQ ID NO:262、317、833、1012、1014、1015、1017或1018中列出的氨基酸序列或表现出与SEQ ID NO:262、317、833、1012、1014、1015、1017或1018具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,Cα是或包含在SEQ ID NO:262、317、833、1012、1014、1015、1017或1018中列出的氨基酸序列。在一些实施方案中,Cβ是小鼠恒定区,其是或包含在SEQ ID NO:263、109、1013或1016中列出的氨基酸序列或表现出与SEQ ID NO:263、109、1013或1016具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,Cβ是或包含在SEQ ID NO:263、109、1013或1016中列出的氨基酸序列。在一些实施方案中,Cα是或包含在SEQ ID NO:262或1014中列出的氨基酸序列或表现出与SEQ ID NO:262或1014具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多序列同一性的氨基酸序列,并且/或者Cβ是或包含在SEQ ID NO:263中列出的氨基酸序列或表现出与SEQ ID NO:263具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,Cα和/或Cβ是或包含在WO 2015/184228、WO 2015/009604和WO 2015/009606中描述的任何Cα和/或Cβ。

[0098] 在一些实施方案中,本文中的TCR或其抗原结合片段包含α链和/或β链的变体,例如包含小鼠恒定区的α和/或β链。在一些实施方案中,变体包含在α或β链的恒定区中具有一个、两个、三个或四个或更多个氨基酸取代的本文所述的任何TCR的氨基酸序列。在一些实施方案中,变体包含在恒定区中具有一个、两个、三个或四个或更多个氨基酸取代的本文所述的任何恒定区的氨基酸序列。在一些实施方案中,与包含未取代氨基酸序列的亲本TCR比较,包含取代的氨基酸序列的TCR(或其功能部分)有利地提供了HPV16靶标的识别增加、被宿主细胞表达增加和抗肿瘤活性增加中的一者或多者。

[0099] 在一些实施方案中,TCRα链和β链的小鼠恒定区的取代氨基酸序列SEQ ID NO:

1015和1016分别对应于未取代的小鼠恒定区氨基酸序列SEQ ID NO:1014和263的全部或部分,对应地,其中SEQ ID NO:1015与SEQ ID NO:1014相比具有一个、两个、三个或四个氨基酸取代,并且SEQ ID NO:1016与SEQ ID NO:263相比具有一个氨基酸取代。在一些实施方案中,TCR的变体包含氨基酸序列(a)SEQ ID NO:1015(α链的恒定区),其中(i)48位的X是Thr或Cys;(ii)112位的X是Ser、Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;(iii)114位的X是Met、Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;并且(iv)115位的X是Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;和(b)SEQ ID NO:1016(β链的恒定区),其中第56位的X是Ser或Cys。在一些实施方案中,Cα是或包含在SEQ ID NO:1015中列出的氨基酸序列或表现出与SEQ ID NO:1015具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多序列同一性的氨基酸序列,并且/或者Cβ是或包含在SEQ ID NO:1016中列出的氨基酸序列或表现出与SEQ ID NO:1016具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多序列同一性的氨基酸序列。

[0100] 在一些实施方案中,TCR可以是比如通过一个或多个二硫键连接的两条链α和β的异二聚体。在一些实施方案中,TCR的恒定结构域可以含有短连接序列,其中半胱氨酸残基形成二硫键,从而连接TCR的两条链。在一些实施方案中,TCR可以在α链和β链中各自具有另一个半胱氨酸残基,使得TCR在恒定结构域中含有两个二硫键。在一些实施方案中,恒定结构域和可变结构域中各自含有由半胱氨酸残基形成的二硫键。

[0101] 在一些实施方案中,TCR可含有一个或多个引入的二硫键。在一些实施方案中,不存在天然二硫键。在一些实施方案中,形成天然链间二硫键的一个或多个天然半胱氨酸(例如在α链和β链的恒定结构域中)被另一个残基取代,例如被丝氨酸或丙氨酸取代。在一些实施方案中,可以通过将α链和β链上(比如α链和β链的恒定结构域中)的非半胱氨酸残基突变为半胱氨酸来形成引入的二硫键。在TCRα和β链中相对的半胱氨酸提供了二硫键,所述二硫键将取代的TCR的TCRα和β链的恒定区彼此连接,并且其在包含未取代的人恒定区或未取代的小鼠恒定区的TCR中不存在。在一些实施方案中,重组TCR中非天然半胱氨酸残基的存在(例如,其产生一个或多个非天然二硫键)有利于在引入它的细胞中产生期望的重组TCR,而不是表达含有天然TCR链的错配的TCR对。

[0102] TCR的示例性非天然二硫键描述于公开的国际PCT号WO2006/000830和WO2006/037960中。在一些实施方案中,参考在SEQ ID NO:212、213、217或524任一者中列出的Cα或在SEQ ID NO:214或216中列出的Cβ的编号,可以在对应于Cα链的Thr48和Cβ链的Ser57残基处、在Cα链的Thr45和Cβ链的Ser77残基处、在Cα链的Tyr10和Cβ链的Ser17残基处、在Cα链的Thr45和Cβ链的Asp59残基处和/或在Cα链的Ser15和Cβ链的Glu15残基处进行半胱氨酸引入或取代。在一些实施方案中,TCR的变体是半胱氨酸取代的嵌合TCR,其中SEQ ID NO:1014的天然Thr48和SEQ ID NO:263的天然Ser56中的一者或两者被Cys取代。在一些实施方案中,Cα是或包含在SEQ ID NO:1017中列出的氨基酸序列或表现出与SEQ ID NO:1017具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多序列同一性的氨基酸序列,并且/或者Cβ是或包含在SEQ ID NO:1016中列出的氨基酸序列或表现出与SEQ ID NO:1013具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多序列同一性的氨基酸序列。

[0103] 在一些实施方案中,可以在另外的序列中(例如在上述小鼠Cα和Cβ序列中)的对应位置进行所提供的任何半胱氨酸突变。关于蛋白质的位置的术语“对应”,比如叙述氨基酸位置“对应于”公开序列中(比如在序列表中列出)的氨基酸位置,是指基于结构序列比对或使用标准比对算法(比如GAP算法)在与公开序列比对时鉴定的氨基酸位置。例如,通过如本文所述的结构比对方法,可以通过将参考序列与SEQ ID NO:212、213、215、217、220或524任一者中列出的Cα序列或SEQ ID NO:214、216、631或889中列出的Cβ序列比对来确定对应的残基。通过比对序列,本领域技术人员可以鉴定对应的残基,例如,使用保守和相同的氨基酸残基作为引导。

[0104] 在一些实施方案中,变体包括用疏水性氨基酸取代在α链和β链的一者或两者的恒定区的跨膜(TM)结构域中的一个、两个或三个氨基酸,从而提供疏水性氨基酸取代的TCR。与TM结构域中缺乏疏水性氨基酸取代的TCR相比,TCR的TM结构域中的疏水性氨基酸取代可以增加TCR的TM结构域的疏水性。在一些实施方案中,TCR的变体包括可独立地用Gly、Ala、Val、Leu、He、Pro、Phe、Met或Trp取代,例如用Leu、Ile或Val取代SEQ ID NO:1014的天然Ser 112、Met 114和Gly 115中的一者、两者或三者。在一些实施方案中,Cα是或包含在SEQ ID NO:1018中列出的氨基酸序列或表现出与SEQ ID NO:1018具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多序列同一性的氨基酸序列,并且/或者Cβ是或包含在SEQ ID NO:263中列出的氨基酸序列或表现出与SEQ ID NO:263具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多序列同一性的氨基酸序列。

[0105] 在一些实施方案中,所述变体包括在α链和β链的一者或两者的恒定区中的取代(半胱氨酸取代),其与在具有疏水性氨基酸的α链和β链的一者或两者的恒定区的跨膜(TM)结构域中的一个、两个或三个氨基酸的取代的相组合。在一些实施方案中,变体为用Cys取代SEQ ID NO:1014的天然Thr48;独立地用Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp取代,例如用Leu、Ile或Val取代SEQ ID NO:1014的天然Ser 112、Met 114和Gly115中的一者、两者或三者;以及用Cys取代SEQ ID NO:19的天然Ser56。在一些实施方案中,Cα是或包含在SEQ ID NO:833中列出的氨基酸序列或表现出与SEQ ID NO:833具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多序列同一性的氨基酸序列,并且/或者Cβ是或包含在SEQ ID NO:1013中列出的氨基酸序列或表现出与SEQ ID NO:1013具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多序列同一性的氨基酸序列。

[0106] 提供的TCR的示例性序列(例如CDR,V_α和/或V_β和恒定区序列)描述如下。

[0107] 在一些实施方案中,TCR是全长TCR。在一些实施方案中,TCR是抗原结合部分。在一些实施方案中,TCR是二聚体TCR(dTCR)。在一些实施方案中,TCR是单链TCR(sc-TCR)。TCR可以是细胞结合形式或呈可溶形式。在一些实施方案中,TCR是在细胞表面上表达的细胞结合形式。

[0108] 在一些实施方案中,dTCR含有第一多肽和第二多肽,其中对应于提供的TCRα链可变区序列的序列与对应于TCRα链恒定区细胞外序列的序列的N末端融合,其中对应于提供的TCRβ链可变区序列的序列与对应于TCRβ链恒定区细胞外序列的序列的N末端融合,所述第一和第二多肽通过二硫键连接。在一些实施方案中,所述键可以对应于天然二聚体αβTCR

中存在的天然链间二硫键。在一些实施方案中，在天然TCR中不存在链间二硫键。例如，在一些实施方案中，可以将一个或多个半胱氨酸掺入dTCR多肽对的恒定区细胞外序列中。在一些情况下，天然和非天然二硫键两者都可能是期望的。在一些实施方案中，TCR含有锚定到膜上的跨膜序列。

[0109] 在一些实施方案中，dTCR含有提供的TCRα链和提供的TCRβ链，所述TCRα链含有可变α结构域、恒定α结构域和附接至恒定α结构域的C末端的第一二聚化基序，所述TCRβ链包含可变β结构域、恒定β结构域和附接至恒定β结构域的C末端的第二二聚化基序，其中所述第一和第二二聚化基序容易相互作用而在第一二聚化基序中的氨基酸和第二二聚化基序中的氨基酸之间形成共价键，所述共价键将TCRα链和TCRβ链连接在一起。

[0110] 在一些实施方案中，TCR是scTCR，其为含有α链和β链的能够与MHC-肽复合物结合的单个氨基酸链。通常，可以使用本领域技术人员已知的方法产生scTCR，参见例如国际公开PCT号WO 96/13593、WO 96/18105、WO99/18129、WO 04/033685、WO2006/037960、WO2011/044186;美国专利号7,569,664;和Schlueter,C.J.等人J.Mol.Biol.256,859(1996)。

[0111] 在一些实施方案中，scTCR含有由对应于提供的TCRα链可变区序列的氨基酸序列构成的第一区段、由对应于提供的TCRβ链可变区序列的氨基酸序列(与对应于TCRβ链恒定域细胞外序列的氨基酸序列的N末端融合)构成的第二区段、和连接所述第一区段的C末端与所述第二区段的N末端的接头序列。

[0112] 在一些实施方案中，scTCR含有由对应于提供的TCRβ链可变区的氨基酸序列构成的第一区段、由对应于提供的TCRα链可变区序列的氨基酸序列(与对应于TCRα链恒定域细胞外序列的氨基酸序列的N末端融合)构成的第二区段、和连接所述第一区段的C末端与所述第二区段的N末端的接头序列。

[0113] 在一些实施方案中，scTCR含有由与α链细胞外恒定区序列的N末端融合的所提供的α链可变区序列构成的第一区段、和由与β链细胞外恒定区序列的N末端和跨膜序列融合的所提供的β链可变区序列构成的第二区段，以及任选地，连接所述第一区段的C末端与所述第二区段的N末端的接头序列。

[0114] 在一些实施方案中，scTCR含有由与β链细胞外恒定区序列的N末端融合的所提供的β链可变区序列构成的第一区段、和由与α链细胞外恒定区序列的N末端和跨膜序列融合的所提供的α链可变区序列构成的第二区段，以及任选地，连接所述第一区段的C末端与所述第二区段的N末端的接头序列。

[0115] 在一些实施方案中，为了scTCR结合MHC-肽复合物，α和β链必须配对，使得其可变区序列被定向为用于这种结合。促进scTCR中α和β配对的各种方法是本领域熟知的。在一些实施方案中，包括连接α和β链以形成单个多肽链的接头序列。在一些实施方案中，接头应该具有足够的长度以跨越α链的C末端和β链的N末端之间的距离，或反之亦然，同时还确保接头长度不那么长以至于其阻断或降低scTCR与靶肽-MHC复合物的结合。

[0116] 在一些实施方案中，连接第一和第二TCR区段的scTCR的接头可以是能够形成单个多肽链同时保留TCR结合特异性的任何接头。在一些实施方案中，接头序列可以例如具有式-P-AA-P-，其中P是脯氨酸，AA代表氨基酸序列，其中氨基酸是甘氨酸和丝氨酸。在一些实施方案中，第一和第二区段配对，使得其可变区序列被定向为用于这种结合。因此，在一些情况下，接头具有足够的长度以跨越第一区段的C末端和第二区段的N末端之间的距离，或

反之亦然，但是不能太长以至于阻断或减少scTCR与靶配体的结合。在一些实施方案中，接头可含有或含有约10至45个氨基酸，比如10至30个氨基酸或26至41个氨基酸残基，例如29、30、31或32个氨基酸。在一些实施方案中，接头具有式-PGGG-(SGGGG)$_n$-P-，其中n是5或6，P是脯氨酸，G是甘氨酸，并且S是丝氨酸(SEQ ID NO:266)。在一些实施方案中，接头具有序列GSADDAKKDAAKKDGKS(SEQ ID NO:267)。

[0117] 在一些实施方案中，scTCR含有在单个氨基酸链的残基之间的二硫键，在一些情况下，所述二硫键可以促进单链分子的α和β区之间配对的稳定性(参见例如美国专利号7,569,664)。在一些实施方案中，scTCR含有共价二硫键，其将单链分子的α链恒定结构域的免疫球蛋白区的残基与β链恒定结构域的免疫球蛋白区的残基连接。在一些实施方案中，所述二硫键对应于天然dTCR中存在的天然二硫键。在一些实施方案中，在天然TCR中不存在二硫键。在一些实施方案中，二硫键是引入的非天然二硫键，例如，通过将一个或多个半胱氨酸掺入到scTCR多肽的第一和第二链区的恒定区细胞外序列中。示例性半胱氨酸突变包括如上所述的任何突变。在一些情况下，天然和非天然二硫键两者都可存在。

[0118] 在一些实施方案中，scTCR是非二硫键连接的截短的TCR，其中与其C末端融合的异源亮氨酸拉链促进链结合(参见例如国际公开的PCT号WO99/60120)。在一些实施方案中，scTCR含有通过肽接头与TCRβ可变结构域共价连接的TCRα可变结构域(参见例如国际公开的PCT号WO99/18129)。

[0119] 在一些实施方案中，任何提供的TCR(包括dTCR或scTCR)可以与在T细胞表面上产生活性TCR的信号传导结构域连接。在一些实施方案中，TCR在细胞表面上表达。在一些实施方案中，TCR确实含有对应于跨膜序列的序列。在一些实施方案中，跨膜结构域带正电荷。在一些实施方案中，跨膜结构域可以是Cα或Cβ跨膜结构域。在一些实施方案中，跨膜结构域可以来自非TCR来源，例如来自CD3z、CD28或B7.1的跨膜区。在一些实施方案中，TCR确实含有对应于细胞质序列的序列。在一些实施方案中，TCR含有CD3z信号传导结构域。在一些实施方案中，TCR能够与CD3形成TCR复合物。

[0120] 在一些实施方案中，TCR是可溶性TCR。在一些实施方案中，可溶性TCR具有如WO99/60120或WO 03/020763中所述的结构。在一些实施方案中，TCR不含允许膜锚定到表达它的细胞中的对应于跨膜序列的序列。在一些实施方案中，TCR不含对应于细胞质序列的序列。

示例性TCR

[0121] 在一些实施方案中，其中结合或识别在MHC背景下的HPV 16的肽表位(例如HPV 16 E6的肽表位或HPV 16 E7的肽表位)的所提供的TCR或其抗原结合片段是这样的TCR或其抗原结合片段，其单独地含有如所述的任何α和/或β链可变(V_α或V_β)区序列、或这些链的足够的抗原结合部分。在一些实施方案中，所提供的抗HPV 16 TCR或其抗原结合片段(例如抗HPV 16 E6或抗HPV 16 E7 TCR)含有包含如所述CDR-1、CDR-2和/或CDR-3的V_α区序列或其足够的抗原结合部分。在一些实施方案中，所提供的抗HPV 16TCR或其抗原结合片段(例如，抗HPV 16 E6或抗HPV 16 E7 TCR)含有包含如所述CDR-1、CDR-2和/或CDR-3的V_β区序列或足够的抗原结合部分。在一些实施方案中，抗HPV 16 TCR或其抗原结合片段(例如抗HPV 16 E6 或抗HPV 16 E7 TCR)含有包含如所述的CDR-1、CDR-2和/或CDR的V_α区序列，并且含有包含如所述的CDR-1、CDR-2和/或CDR-3的V_β区序列。其中所提供的TCR还有具有与这样的序列至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的那

些TCR。

[0122] 在一些实施方案中，TCR含有包含互补决定区3(CDR-3)的Vα区，所述互补决定区3包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}X_{18}$(SEQ ID NO:251)，其中$X_1$是A、I或V；$X_2$是M、L、V、E或A；$X_3$是R、L、N或S；$X_4$是E、V、P、T、F、I、R或A；$X_5$是G、I、L、A、P、R、D或H；$X_6$是R、T、G、S、N或H；$X_7$是G、R、A、N或空值；$X_8$是T、G或空值；$X_9$是空值、A或G；$X_{10}$是空值或G；$X_{11}$是空值或G；$X_{12}$是空值或T；$X_{13}$是F、Y、A、S或空值；$X_{14}$是G、Y或N；$X_{15}$是F、G、T、N、Q或Y；$X_{16}$是K、P、V、N或A；$X_{17}$是T、L或F；并且$X_{18}$是I、V、T、H或N。

[0123] 在一些实施方案中，TCR或其抗原结合片段含有包含互补决定区3(CDR-3)的V_α区，所述互补决定区3包含在SEQ ID NO:138、144、147、153、159、163、167、173、175、301、304、308、478、493、505、511、523、539、555、572、588、600、612、624、638、650、662、679、694、712、729、744、762、776、788、802、818、832、846、858、870、882、896、911、926、940、952、964、976、988或1002任一者中列出的氨基酸序列，或与这样的序列具有至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列。在一些方面，TCR或其抗原结合片段含有包含CDR3的V_α区，所述CDR3被包含在SEQ ID NO:111、113、115、117、119、121、123、125、127、295、297、299、477、492、504、510、522、536、554、569、587、599、611、623、637、649、661、676、691、709、726、741、759、775、787、799、815、830、845、857、869、881、895、908、925、937、951、963、975、987或999任一者中列出的氨基酸序列或与这样的序列至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列内。

[0124] 在一些实施方案中，TCR含有包含互补决定区3(CDR-3)的Vβ区，所述互补决定区3包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}$(SEQ ID NO:261)，其中$X_1$是A或S；$X_2$是S、I或V；$X_3$是S、T或V；$X_4$是H、P、L、Y、T、D或Q；$X_5$是L、G、W、F、S或R；$X_6$是A、G、L、S或T；$X_7$是G、E、A、T、R或空值；$X_8$是空值或G；$X_9$是空值或G；$X_{10}$是空值、F、G、T、S或A；$X_{11}$是T、N、H、A、S或F；$X_{12}$是G、T、Q、D、Y或L；$X_{13}$是E、P、T、G或W；$X_{14}$是L、A、Q、Y或K；并且$X_{15}$是F、H、Y或T。

[0125] 在一些情况下，TCR含有包含互补决定区3(CDR-3)的V_β区，所述互补决定区3包含在SEQ ID NO:141、146、150、156、160、164、170、174、178、305、309、486、499、517、531、548、563、581、594、606、618、630、644、656、670、686、703、721、736、753、769、782、794、809、825、840、852、864、876、888、902、919、932、946、958、970、982、994或1010任一者中列出的氨基酸序列，或与这样的序列具有至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列。在一些实施方案中，TCR含有包含CDR3的V_β区，所述CDR3被包含在SEQ ID NO:112、114、116、118、120、122、124、126、128、296、298、300、483、498、498、516、530、545、560、578、593、605、617、629、643、655、667、685、700、718、735、750、768、781、793、808、824、839、851、863、875、887、901、917、931、945、957、969、981、993或1008任一者中列出的氨基酸序列或与这样的序列至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列内。

[0126] 在一些方面，Vα区进一步含有互补决定区1(CDR-1)，所述互补决定区1包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7$(SEQ ID NO:243)，其中X_1是T、D、N或V；X_2是I或S；X_3是S、D、A、P或M；X_4是G、Q、P或空值；X_5是T、S、I或F；X_6是D、Y、Q、T或S；并且X_7是Y、G、N或Q。在一些实施方案中，Vα区进一步含有互补决定区2(CDR-2)，所述互补决定区2包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8$(SEQ ID NO:247)，其中X_1是G、Q、I、V或M；X_2是L、S、Q、Y、F、T或G；X_3是T、G、S或F；X_4是Y、S、N、I或空值；X_5

是空值或D;X_6是空值、E、Q、S、M或K;X_7是S、Q、R、G、D或N;并且X_8是N、E、M、T或K。

[0127] 在一些实施方案中,V_α区含有互补决定区1(CDR-1),所述互补决定区1包含在SEQ ID NO:136、142、151、157、161、165、171、302、306、537、570、677、692、710、727、742、760、800、816、909、938或1000任一者中列出的氨基酸序列,或与这样的序列具有至少或至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列。在一些方面,V_α区含有CDR1,所述CDR1被包含在SEQ ID NO:111、113、115、117、119、121、123、125、127、295、297、299、477、492、504、510、522、536、554、569、587、599、611、623、637、649、661、676、691、709、726、741、759、775、787、799、815、830、845、857、869、881、895、908、925、937、951、963、975、987或999任一者中列出的氨基酸序列或与这样的序列具有至少或至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列内。在一些实施方案中,V_α区含有互补决定区2(CDR-2),所述互补决定区2包含在SEQ ID NO:137、143、152、158、162、166、172、303、307、538、571、678、693、711、728、743、761、801、817、831、833、910、939或1001任一者中列出的氨基酸序列,或与这样的序列具有至少或至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列。在一些实施方案中,V_α区含有CDR-2,所述CDR-2被包含在SEQ ID NO:111、113、115、117、119、121、123、125、127、295、297、299、477、492、504、510、522、536、554、569、587、599、611、623、637、649、661、676、691、709、726、741、759、775、787、799、815、830、845、857、869、881、895、908、925、937、951、963、975、987或999任一者中列出的氨基酸序列或与这样的序列具有至少或至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列内。

[0128] 在一些方面,Vβ区进一步含有包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5$(SEQ ID NO:254)的互补决定区1(CDR-1),其中X_1是S、M或L;X_2是G、E、D、N或Q;X_3是H或V;X_4是V、N、E、L或T;并且X_5是S、R、N、Y、A或M。在一些实施方案中,Vβ区进一步含有包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7$(SEQ ID NO:257)的互补决定区2(CDR-2),其中X_1是F、Y、S或A;X_2是Q、Y、V或N;X_3是N、D、G、F或Q;X_4是空值或G;X_5是E、V、N、K或S;X_6是A、K、G或E;并且X_7是Q、M、T、I或A。

[0129] 在一些情况下,V_β区含有互补决定区1(CDR-1),所述互补决定区1包含在SEQ ID NO:139、145、148、154、168、176、484、546、561、579、668、701、719、或751任一者中列出的氨基酸序列,或与这样的序列具有至少或至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列。在一些方面,V_β区含有CDR-1,所述CDR-1被包含在SEQ ID NO:112、114、116、118、120、122、124、126、128、296、298、300、483、498、498、516、530、545、560、578、593、605、617、629、643、655、667、685、700、718、735、750、768、781、793、808、824、839、851、863、875、887、901、917、931、945、957、969、981、993或1008任一者中列出的氨基酸序列或与这样的序列具有至少或至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列内。在一些实施方案中,V_β区含有互补决定区2(CDR-2),所述互补决定区2包含在SEQ ID NO:140、149、155、169、177、485、547、562、580、669、702、720、752、918或1009任一者中列出的氨基酸序列,或与这样的序列具有至少或至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列。在一些实施方案中,V_β区含有CDR-2,所述CDR-2被包含在SEQ ID NO:112、114、116、118、120、122、124、126、128、296、298、300、483、498、498、516、530、545、560、578、593、605、617、629、643、655、667、685、700、718、735、750、768、781、793、808、824、839、851、863、875、887、901、917、931、945、957、969、

981、993或1008任一者中列出的氨基酸序列或与这样的序列具有至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列内。

[0130] 在一些实施方案中，Vα区含有在SEQ ID NO:111、113、115、117、119、121、123、125、127、295、297、299、477、492、504、510、522、536、554、569、587、599、611、623、637、649、661、676、691、709、726、741、759、775、787、799、815、830、845、857、869、881、895、908、925、937、951、963、975、987或999任一者中列出的氨基酸序列或与其具有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列。在一些情况下，Vβ区含有在SEQ ID NO:112、114、116、118、120、122、124、126、128、296、298、300、483、498、498、516、530、545、560、578、593、605、617、629、643、655、667、685、700、718、735、750、768、781、793、808、824、839、851、863、875、887、901、917、931、945、957、969、981、993或1008任一者中列出的氨基酸序列或与其具有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中，TCR含有包含任何这样的Vα链序列和任何这样的Vβ链序列的α链。

[0131] 在一些实施方案中，TCR的α链或其抗原结合片段进一步含有α恒定(Cα)区或其部分。在一些方面，β链进一步含有β恒定(Cβ)区或其部分。因此，在一些实施方案中，TCR(例如HPV 16 E6或E7 TCR或其抗原结合片段)含有包含可变α(Vα)区和α恒定(Cα)区或其部分的α链和/或或包含可变β(Vβ)区和β恒定区(Cβ)或其部分的β链。

[0132] 在一些情况下，所述Cα区和Cβ区是小鼠恒定区。在一些实施方案中，Cα区含有在SEQ ID NO:262或317中列出的氨基酸序列，或与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列，比如与这样的序列具有至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列。在一些情况下，Cβ区含有在SEQ ID NO:263或109中列出的氨基酸序列，或与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列，比如与这样的序列具有至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列。

[0133] 在一些实施方案中，所述Cα区和Cβ区是人恒定区。在一些这样的实施方案中，Cα区包含在SEQ ID NO:212、213、215、217、218、220或524任一者中列出的氨基酸序列，或与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列，比如与这样的序列具有至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列。在一些方面，Cβ区含有在SEQ ID NO:214、216、631或889中列出的氨基酸序列，或与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列，比如与这样的序列具有至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列。

[0134] 在一些实施方案中，Cα和/或Cβ区被修饰，例如，通过掺入一个或多个非天然半胱氨酸残基。在一些实施方案中，恒定区是人恒定区的修饰形式(例如与SEQ ID NO:212、213、215、217、218、220或524任一者中列出的Cα区和/或SEQ ID NO:214、216、631或889中列出的Cβ区相比被修饰)。在一些实施方案中，参考在SEQ ID NO:212、213、217、218或524任一者中列出的Cα或在SEQ ID NO:214或216中列出的Cβ的编号，可以通过在Cα链的Thr48和/或Cβ链的Ser57残基处、在Cα链的Thr45和/或Cβ链的Ser77残基处、在Cα链的Tyr10和/或Cβ链的Ser17残基处、在Cα链的Thr45和Cβ链的Asp59残基处和/或在Cα链的Ser15和Cβ链的Glu15残基处引入半胱氨酸进行修饰。可以通过将参考序列与SEQ ID NO:212、213、217、218或524或214或216任一者比对来鉴定相应的残基。例如，Cα链中的Thr48与SEQ ID NO:215或220列出

序列中的Thr49对齐或对应，并且Cβ链中的Ser57与SEQ ID NO:631或889列出序列中的Ser58对齐或对应。在一些这样的实施方案中，Cα区含有在残基48处(或在相应的残基，例如残基49处)的非天然半胱氨酸并且包含在SEQ ID NO:196、198、200、201、203或525任一者中列出的氨基酸序列，或与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列，比如与这样的序列具有至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一性并且含有一个或多个引入的非天然半胱氨酸残基的序列。在一些方面，Cβ区含有在残基57处(或在相应的残基，例如残基58处)的非天然半胱氨酸并且含有在SEQ ID NO:197、199、632或890中列出的氨基酸序列，或与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列，比如与这样的序列具有至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一性并且含有一个或多个非天然半胱氨酸残基的序列。

[0135] 在一些实施方案中，TCR或其抗原结合片段包含α链和/或β链，所述α链包含在SEQ ID NO:18、28、38、48、58、68、78、88、98、287或291中列出的氨基酸序列，或与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列，比如与这样的序列具有至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列，所述β链包含在SEQ ID NO:22、32、42、52、62、72、82、92、102、285、289、293、479、494、512、526、541、556、574、589、601、613、625、639、651、663、681、696、714、731、746、764、777、789、804、820、835、847、859、871、883、897、913、927、941、953、965、977、989或1004中列出的氨基酸序列或与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列，比如与这样的序列具有至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列。

[0136] 在一些实施方案中，TCR或其抗原结合片段包含α链和/或β链，所述α链包含在SEQ ID NO:19、29、39、49、59、69、79、89、99、284、288、292、474、489、501、507、519、533、551、566、584、596、608、620、634、646、658、673、688、706、723、738、756、772、784、796、812、827、842、854、866、878、892、905、922、934、948、960、972、984或996中列出的氨基酸序列，或与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列，比如与这样的序列具有至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列，所述β链包含在SEQ ID NO:23、33、43、53、63、73、83、93、103、286、290、294、480、495、513、527、542、557、575、590、602、614、626、640、652、664、682、697、715、732、747、765、778、790、805、821、836、848、860、872、884、898、914、928、942、954、966、978、990或1005中列出的氨基酸序列或与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列，比如与这样的序列具有至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列。

[0137] 在一些实施方案中，TCR的α链和/或β链由包含信号肽(也称为前导序列)的核苷酸序列编码。这种信号肽的非限制性实例是具有或包含SEQ ID NO:180-182、184-194、310、311、487、540、549、564、573、582、671、680、695、704、713、730、745、754、763、770、803、810、819、834、903、912、920、1003或1011任一者中列出的氨基酸序列的信号肽。在一些实施方案中，TCR或其抗原结合片段由编码a)α链和/或b)β链的核苷酸序列编码，所述α链包含在SEQ ID NO:318、319、322、323、326、327、330、331、334、335、338、339、130、131、134、135、195、205、222、242、253、256、313、314、475、476、490、491、502、503、508、509、520、521、534、535、552、553、567、568、585、586、597、598、609、610、621、622、635、636、647、648、659、660、674、675、689、690、707、708、724、725、739、740、757、758、773、774、785、786、797、798、813、814、

828、829、843、844、855、856、867、868、879、880、893、894、906、907、923、924、935、936、949、950、961、962、973、974、985、986、997、998中列出的氨基酸序列，或与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列，比如与这样的序列具有至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列，所述β链包含在SEQ ID NO:320、321、324、325、328、329、332、333、336、337、110、129、132、133、179、180、206、221、246、250、260、312、315、316、481、482、496、497、514、515、616、528、529、543、544、558、559、576、577、591、592、603、604、615、627、628、641、642、653、654、665、666、683、684、698、699、716、717、733、734、748、749、766、767、779、780、791、792、806、807、822、823、837、838、849、850、861、862、873、874、885、886、899、900、915、916、929、930、943、944、955、956、967、968、979、980、991、992、1006或1007中列出的氨基酸序列或与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列，比如与这样的序列具有至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列。在一些实施方案中，α链和β链可以通过接头连接，比如本文其他地方所述的任何接头。

[0138] 在一些实施方案中，TCR或其抗原结合片段识别或结合HPV 16 E6的表位或区域，比如含有在SEQ ID NO:232-234任一者中列出的氨基酸序列的肽表位。在一些情况下，TCR或其抗原结合片段不识别或结合包含氨基酸序列TIHDIILECV(SEQ ID NO.233)的表位E6(29-38)。在一些情况下，识别或结合衍生自HPV16 E6的肽表位的TCR或其抗原结合片段是或包含在SEQ ID NO:232或SEQ ID NO:234中列出的序列。

[0139] 在一些方面，TCR或抗原结合片段识别或结合HPV16 E7蛋白的表位或区域，比如含有在SEQ ID NO:235-239任一者中列出的氨基酸序列的肽表位。在一些实施方案中，TCR或其抗原结合片段不识别或结合包含氨基酸序列YMLDLQPET(SEQ ID NO.236)的表位E7(11-19)。在一些情况下，衍生自HPV16 E7的肽是或含有在SEQ ID NO:235中列出的序列。

a.HPV 16 E6(29-38)

[0140] 在一些情况下，TCR识别或结合衍生自HPV16 E6的肽表位，所述肽表位是或含有E6(29-38)TIHDIILECV(SEQ ID NO:233)。在一些实施方案中，TCR识别或结合在诸如MHC I类(例如HLA-A2)的MHC的背景下的HPV16 E6(29-38)。

[0141] 在一些实施方案中，TCR或其抗原结合片段含有包含互补决定区3(CDR-3)的Vα区，所述互补决定区3包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}X_{18}$(SEQ ID NO:248)，其中$X_1$是A、I或V；$X_2$是M、L或V；$X_3$是R、L或N；$X_4$是E、V、T、P或F；$X_5$是G、I、L、A或P；$X_6$是R、T、G或S；$X_7$是G、R或空值；$X_8$是T、G或空值；$X_9$是空值或A；$X_{10}$是空值或G；$X_{11}$是空值或G；$X_{12}$是空值或T；$X_{13}$是空值或S；$X_{14}$是G、Y或N；$X_{15}$是F、G或T；$X_{16}$是K或P；$X_{17}$是T或L；并且$X_{18}$是I、V或T。

[0142] 在一些实施方案中，TCR或其抗原结合片段含有包含互补决定区3(CDR-3)的Vα区，所述互补决定区3包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}X_{18}$(SEQ ID NO:1205)，其中$X_1$是A、I或V；$X_2$是M、L、A、V、S或E；$X_3$是R、L、N、S、Q、K、G或W；$X_4$是E、V、P、T、F、A、G、N、D或L；$X_5$是G、I、D、L、A、P、H、N、R、T或空值；$X_6$是G、N、R、T、M、S、P或空值；$X_7$是G、V、D、L、Q、T、R、N或空值；$X_8$是T、D、S、L、G或空值；$X_9$是A、G、Q或空值；$X_{10}$是G或空值；$X_{11}$是G或空值；$X_{12}$是T或空值；$X_{13}$是S、A、T、G或空值；$X_{14}$是G、Y、T、N、A、W或空值；$X_{15}$是F、G、N、T、Y、D、S、R、Q或E；$X_{16}$是K、P、A、N、D或Q；$X_{17}$是L、M、I、V或T；并且$X_{18}$是I、T、V、N、F、R或Q。

[0143] 在一些实施方案中，TCR或其抗原结合片段含有包含互补决定区3(CDR-3)的Vα区，

所述互补决定区3包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}X_{18}$(SEQ ID NO:1220)，其中$X_1$是A、I或V；$X_2$是M、L、A、V、S或E；$X_3$是R、L、N、S、Q、K、G或W；$X_4$是E、V、P、T、F、A、G、N、D或L；$X_5$是G、I、D、L、A、P、N、R、T或空值；$X_6$是G、N、R、T、M、S、P或空值；$X_7$是G、V、D、L、Q、T、R或空值；$X_8$是T、D、S、L、G或空值；$X_9$是A、G、Q或空值；$X_{10}$是G或空值；$X_{11}$是G或空值；$X_{12}$是T或空值；$X_{13}$是S、A、T、G或空值；$X_{14}$是G、Y、T、N、A、W或空值；$X_{15}$是F、G、N、T、Y、D、S、R、Q或E；$X_{16}$是K、P、A、D或Q；$X_{17}$是L、M、I、V或T；并且$X_{18}$是I、T、V、F、R或Q。

[0144] 在一些实施方案中，TCR或其抗原结合片段含有包含互补决定区3(CDR-3)的Vα区，所述互补决定区3包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}$LT(SEQ ID NO:1206)，其中$X_1$是A、I或V；$X_2$是L、M、V或E；$X_3$是L、R、N、G或S；$X_4$是V、T、F、N、E、P、G或L；$X_5$是I、A、P、N、G或T；$X_6$是R、G、S或T；$X_7$是G、R、L、V或T；$X_8$是T、G、L或空值；$X_9$是A、G、Q或空值；$X_{10}$是G或空值；$X_{11}$是G或空值；$X_{12}$是T或空值；$X_{13}$是S、T或G；$X_{14}$是Y、A、G或N；$X_{15}$是G、S、N、R或E；并且$X_{16}$是K或Q。

[0145] 在一些实施方案中，TCR或其抗原结合片段含有包含互补决定区3(CDR-3)的Vα区，所述互补决定区3包含氨基酸序列AMR$X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}$(SEQ ID NO:1207)，其中$X_4$是E、T、A、D或L；$X_5$是G、A、N或R；$X_6$是R、G、R、T、M或S；$X_7$是G、V、D、L或空值；$X_8$是T、D或空值；$X_9$是G或空值；$X_{10}$是S、T、G或空值；$X_{11}$是G、Y、N、A或W；$X_{12}$是F、G、N、D、S或Y；$X_{13}$是K、D、Q；$X_{14}$是T、L、M或I；并且$X_{15}$是I、T、R或Q。

[0146] 在一些实施方案中，TCR或其抗原结合片段含有包含互补决定区3(CDR-3)的Vα区，所述互补决定区3包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}KX_{17}X_{18}$(SEQ ID NO:1208)，其中$X_1$是I或V；$X_2$是L或V；$X_3$是L、N或R；$X_4$是V、F或G；$X_5$是I、P、G或T；$X_6$是R、S、P或G；$X_7$是G、R、Q、T或V；$X_8$是T、G、S或L；$X_9$是A、G、Q或空值；$X_{10}$是G或空值；$X_{11}$是G或空值；$X_{12}$是T或空值；$X_{13}$是G或S；$X_{14}$是Y或N；$X_{15}$是G、Q或E；$X_{17}$是V或L；并且$X_{18}$是I或T。

[0147] 在一些实施方案中，TCR或其抗原结合片段含有包含互补决定区3(CDR-3)的Vα区，所述互补决定区3包含氨基酸序列AX_2RX_4AX_6NNDMR(SEQ ID NO:1221)，其中X_2是V或M；X_4是P或D；X_6是N或R。

[0148] 在一些实施方案中，Vα区含有互补决定区1(CDR-1)，所述互补决定区1包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7$(SEQ ID NO:240)，其中X_1是T、D或N；X_2是I或S；X_3是S、D或A；X_4是G、Q、P或空值；X_5是T、S或I；X_6是D、Y或Q；并且X_7是Y、G、N或Q。在一些实施方案中，Vα区含有互补决定区1(CDR-1)，所述互补决定区1包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7$(SEQ ID NO:1209)，其中X_1是T、N、D或S；X_2是S、I或R；X_3是D、S、M、A、Y、N或G；X_4是Q、G、P或空值；X_5是S、T、F、I或N；X_6是Y、D、Q、P、N或E；并且X_7是G、Y、N、S或A。

[0149] 在一些实例中，Vα区含有互补决定区2(CDR-2)，所述互补决定区2包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8$(SEQ ID NO:244)，其中X_1是G、Q、I或V；X_2是L、S、Q或Y；X_3是T、G或S；X_4是Y、S或空值；X_5是空值或D；X_6是空值、E、Q或S；X_7是S、Q、R或G；并且X_8是N或E。在一些实例中，Vα区含有互补决定区2(CDR-2)，所述互补决定区2包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8$(SEQ ID NO:1210)，其中X_1是Q、G、I、V、Y、M、R或N；X_2是G、L、S、Q、Y、T、N或V；X_3是S、T、L或K；X_4是Y、I、S、A、N、F或空值；X_5是D、A或空值；X_6是E、K、Q、S、T、G、D或空值；X_7是Q、S、N、R、G、L或D；并且X_8是N、K、E、V或L。

[0150] 在一些方面，TCR或其抗原结合片段含有包含互补决定区3(CDR-3)的Vβ区，所述互

补决定区3包含氨基酸序列ASS$X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}$(SEQ ID NO:258)，其中$X_4$是H、P、L或Y；$X_5$是L、G、W、F或S；$X_6$是A、G或L；$X_7$是G、E、A、T或空值；$X_8$是F、G、T或S；$X_9$是T、N、H或A；$X_{10}$是G、T、Q、D或Y；$X_{11}$是E、P、T或G；$X_{12}$是L、A、Q或Y；并且$X_{13}$是F、H、Y或T。

[0151] 在一些方面，TCR或其抗原结合片段含有包含互补决定区3(CDR-3)的Vβ区，所述互补决定区3包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}$(SEQ ID NO:1211)，其中$X_1$是A、S或V；$X_2$是S、A或V；$X_3$是S、V、R或Q；$X_4$是H、P、Q、L、Y、G、T、F、S、R或E；$X_5$是L、G、R、W、F、S、V、T、Y、Q或空值；$X_6$是A、G、L、T、E、P或空值；$X_7$是G、T、A、R、Q、N、S或空值；$X_8$是G、S或空值；$X_9$是G或空值；$X_{10}$是F、G、A、S、T、R、Q、L或空值；$X_{11}$是T、N、F、A、R、S、G或空值；$X_{12}$是G、T、L D、Y、N、Q、S或E；$X_{13}$是E、W、T、G、K、N或P；$X_{14}$是L、A、K、Q、Y或I；并且$X_{15}$是F、H、Y、T或I。

[0152] 在一些方面，TCR或其抗原结合片段含有包含互补决定区3(CDR-3)的Vβ区，所述互补决定区3包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}$(SEQ ID NO:1222)，其中$X_1$是A、S或V；$X_2$是S、A或V；$X_3$是S、R或Q；$X_4$是H、P、Q、L、Y、G、T、F、S、R或E；$X_5$是L、G、R、W、F、S、V、T、Y、Q或空值；$X_6$是A、G、L、E、P或空值；$X_7$是G、T、A、R、Q、N、S或空值；$X_8$是G、S或空值；$X_9$是G或空值；$X_{10}$是F、G、A、S、T、R、Q、L或空值；$X_{11}$是T、N、F、A、R、S、G或空值；$X_{12}$是G、T、L D、Y、N、Q、S或E；$X_{13}$是E、W、T、G、K、N或P；$X_{14}$是L、A、K、Q、Y或I；并且$X_{15}$是F、H、Y、T或I。

[0153] 在一些方面，TCR或其抗原结合片段含有包含互补决定区3(CDR-3)的Vβ区，所述互补决定区3包含氨基酸序列ASS$X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$(SEQ ID NO:1212)，其中$X_4$是H、P、Q、L、Y、F、R或E；$X_5$是L、G、R、W、F、S、V、T、Y或Q；$X_6$是A、G、L、E、P；$X_7$是G、T、A、R、Q、S或空值；$X_8$是G、S或空值；$X_9$是F、G、A、S、T、R、L或空值；$X_{10}$是T、N、A、F、R、S或G；$X_{11}$是G、T、L、D、Y、Q、S、E或N；$X_{12}$是E、W、T、G、P、K；$X_{13}$是L、A、K、Q、Y或I；并且$X_{14}$是F、H、Y或T。

[0154] 在一些方面，TCR或其抗原结合片段含有包含互补决定区3(CDR-3)的Vβ区，所述互补决定区3包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}$QY(SEQ ID NO:1213)，其中$X_1$是A或S；$X_2$是S、V或A；$X_3$是S或V；$X_4$是L、Y、P或S；$X_5$是W、F、V、L或Y；$X_6$是G、T或A；$X_7$是A、R、Q、S或空值；$X_8$是G或空值；$X_9$是G或空值；$X_{10}$是S、T、R或G；$X_{11}$是T、A、R、S或N；$X_{12}$是D、Y、T或G；并且$X_{13}$是T或E。

[0155] 在一些方面，TCR或其抗原结合片段含有包含互补决定区3(CDR-3)的Vβ区，所述互补决定区3包含氨基酸序列$X_1X_2SX_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}$QY(SEQ ID NO:1223)，其中$X_1$是A或S；$X_2$是S或A；$X_4$是L、Y、P或S；$X_5$是W、F、V、L或Y；$X_6$是G或A；$X_7$是A、R、Q、S或空值；$X_8$是G或空值；$X_9$是G或空值；$X_{10}$是S、T、R或G；$X_{11}$是T、A、R、S或N；$X_{12}$是D、Y、T或G；并且$X_{13}$是T或E。

[0156] 在一些方面，TCR或其抗原结合片段含有包含互补决定区3(CDR-3)的Vβ区，所述互补决定区3包含氨基酸序列AS$X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}$F(SEQ ID NO:1214)，其中$X_3$是S、Q或R；$X_4$是H、P、T或E；$X_5$是L、G、W或F；$X_6$是A、G或空值；$X_7$是G、N、S、R或空值；$X_8$是F、G、Q、L、A或空值；$X_9$是T、N或A；$X_{10}$是G、T、N或E；$X_{11}$是E、N或K；并且$X_{12}$是L、A或Q。

[0157] 在一些方面，TCR或其抗原结合片段含有包含互补决定区3(CDR-3)的Vβ区，所述互补决定区3包含氨基酸序列氨基酸序列ASS$X_4X_5X_6X_7X_8$NYX_{11}YT(SEQ ID NO:1215)，其中X_4是L或R；X_5是S或T；X_6是G、T或A；X_7是T或空值；X_8是G或空值；并且X_{11}是G或空值。

[0158] 在一些方面，TCR或其抗原结合片段含有包含互补决定区3(CDR-3)的Vβ区，所述互补决定区3包含氨基酸序列ASSX_4WGX_7SNQPX_{12}H(SEQ ID NO:1216)，其中X_4是L、F或P；X_7是R或Q；并且X_{12}是Q或L。

[0159] 在一些方面,TCR或其抗原结合片段含有包含互补决定区3(CDR-3)的Vβ区,所述互补决定区3包含氨基酸序列ASS$X_4X_5X_6X_7X_8$SGNTIY(SEQ ID NO:1217),其中X_4是L或R;X_5是W或Q;X_6是G或P;X_7是R或S;并且X_8是S或空值。

[0160] 在一些情况下,Vβ区含有包含氨基酸序列$X_1X_2HX_4X_5$(SEQ ID NO:252)的互补决定区1(CDR-1),其中X_1是S或M;X_2是G、E、D或N;X_4是V、N或E;并且X_5是S、R、N或Y。在一些情况下,Vβ区含有包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6$(SEQ ID NO:1218)的互补决定区1(CDR-1),其中X_1是S、M、D或L;X_2是G、E、D、N、Q、S或F;X_3是H、V、Y、N或Q;X_4是A、S、F或空值;X_5是W V、N、E、T、P、Y、K、D或L;并且X_6是S、R、A、N、Y、M或T。

[0161] 在一些情况下,Vβ区含有包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6$(SEQ ID NO:255)的互补决定区2(CDR-2),其中X_1是F或S;X_2是Q、Y或V;X_3是N、D或G;X_4是E或V;X_5是A、K或G;并且X_6是Q、M或T。在一些情况下,Vβ区含有包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7$(SEQ ID NO:1219)的互补决定区2(CDR-2),其中X_1是F、Y、S、A、M;X_2是N、Q、V、T、Y或A;X_3是N、D、E、S、G、I、F、Q或L;X_4是G、A、N或空值;X_5是E、K、V、E、S、T、G或N;X_6是A、E、K、G、L、D、V或N;并且X_7是Q、M、T、A、V、E、P、D或I。

[0162] 在一些实施方案中,Vα区含有互补决定区3(CDR-3),所述互补决定区3包含在SEQ ID NO:138、144、147、163、167、173、304、308、478、493、505、511、523、539、555、572、588、600、612、624、638、650、662或679任一者中列出的氨基酸序列,或与这样的序列具有至少或至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列。在一些实例中,Vα区含有CDR3,所述CDR3被包含在SEQ ID NO:111、113、115、121、123、125、297、299、477、492、504、510、522、536、554、569、587、599、611、623、637、649、661或676任一者中列出的氨基酸序列或与这样的序列具有至少或至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列内。在一些实施方案中,Vα区进一步含有互补决定区1(CDR-1),所述互补决定区1包含在SEQ ID NO:136、142、161、165、171、302、306、537、570或677任一者中列出的氨基酸序列,或与这样的序列具有至少或至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列。在一些方面,Vα区含有CDR-1,所述CDR-1被包含在SEQ ID NO:111、113、115、121、123、125、297、299、477、492、504、510、522、536、554、569、587、599、611、623、637、649、661或676任一者中列出的氨基酸序列或与这样的序列具有至少或至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列内。在一些实施方案中,Vα区进一步含有互补决定区2(CDR-2),所述互补决定区2包含在SEQ ID NO:137、143、162、166、172、303、307、538、571或678任一者中列出的氨基酸序列,或与这样的序列具有至少或至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列。在一些情况下,Vα区含有CDR-2,所述CDR-2被包含在SEQ ID NO:111、113、115、121、123、125、297、299、477、492、504、510、522、536、554、569、587、599、611、623、637、649、661或676任一者中列出的氨基酸序列或与这样的序列具有至少或至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列内。

[0163] 在一些实施方案中,Vβ区含有包含在SEQ ID NO:141、146、150、164、170 174、305、309、486、499、517、531、548、563、581、594、606、618、630、644、656、670和686任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区3(CDR-3)或包含在SEQ ID NO:112、114、116、122、124 126、298、300、483、498、498、516、530、545、560、578、593、605、617、629、643、655、667或685任一者中列出的氨基酸序列或与这样的序列具有至少或至少约90%、91%、92%、93%、94%、

95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列内的CDR3。在一些实施方案中，Vβ区含有互补决定区1(CDR-1)，所述互补决定区1包含在SEQ ID NO:139、145、148、168、484、546、561、579或668任一者中列出的氨基酸序列，或与这样的序列具有至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列。在一些情况下，Vβ区含有CDR-1，所述CDR-1被包含在SEQ ID NO:112、114、116、122、124、126、298、300、483、498、498、516、530、545、560、578、593、605、617、629、643、655、667或685任一者中列出的氨基酸序列或与这样的序列具有至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列内。在一些实施方案中，Vβ区进一步含有互补决定区2(CDR-2)，所述互补决定区2包含在SEQ ID NO:140、149、169、485、547、562、580或669任一者中列出的氨基酸序列，或与这样的序列具有至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列。在一些实例中，Vβ区含有CDR-2，所述CDR-2被包含在SEQ ID NO:112、114、116、122、124、126、298、300、483、498、498、516、530、545、560、578、593、605、617、629、643、655、667或685任一者中列出的氨基酸序列或与这样的序列具有至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列内。

[0164] 在一些实施方案中，TCR或其抗原结合片段含有Vα区，所述Vα区含有包含在SEQ ID NO:136、142、161、165、171、302、306、537、570或677任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区1(CDR-1)，包含在SEQ ID NO:137、143、162、166、172、303、307、538、571或678任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区2(CDR-2)，和/或包含在SEQ ID NO:138、144、147、163、167 173、304、308、478、493、505、511、523、539、555、572、588、600、612、624、638、650、662或679任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区3(CDR-3)。其中所提供的TCR还有具有与这样的序列至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的那些TCR。在一些方面，TCR或其抗原结合片段含有Vβ区，所述Vβ区含有包含在SEQ ID NO:139、145、148、168、484、546、561、579或668任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区1(CDR-1)，包含在SEQ ID NO:140、149、169、485、547、562、580或669任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区2(CDR-2)，和/或包含在SEQ ID NO:141、146、150、164、170、174、305、309、486、499、517、531、548、563、581、594、606、618、630、644、656、670或686任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区3(CDR-3)。其中所提供的TCR还有具有与这样的序列至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的那些TCR。

[0165] 在一些实施方案中，TCR或其抗原结合片段含有包含CDR-1、CDR-2和CDR-3的Vα区，所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:136、137和138。在一些这样的实施方案中，Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:139、140和141的CDR-1、CDR-2和CDR-3。其中所提供的TCR还有具有与这样的序列至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的那些TCR。

[0166] 在一些实施方案中，Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:142、143和144的CDR-1、CDR-2和CDR-3。在一些这样的实施方案中，Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:145、140和146的CDR-1、CDR-2和CDR-3。其中所提供的TCR还有具有与这样的序列至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的那些TCR。

[0167] 在一些实施方案中，Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:136、137和147的CDR-1、CDR-2和CDR-3。在一些这样的实施方案中，Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID

NO:148、149和150的CDR-1、CDR-2和CDR-3。其中所提供的TCR还有包含与这样的序列至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的那些TCR。

[0168] 在一些实施方案中，Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:161、162和163的CDR-1、CDR-2和CDR-3。在一些这样的实施方案中，Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:148、149和164的CDR-1、CDR-2和CDR-3。其中所提供的TCR还有包含与这样的序列至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的那些TCR。

[0169] 在一些实施方案中，Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:165、166和167的CDR-1、CDR-2和CDR-3。在一些这样的实施方案中，Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:168、169和170的CDR-1、CDR-2和CDR-3。其中所提供的TCR还有包含与这样的序列至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的那些TCR。

[0170] 在一些实施方案中，Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:171、172和173的CDR-1、CDR-2和CDR-3。在一些这样的实施方案中，Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:148、149和174的CDR-1、CDR-2和CDR-3。其中所提供的TCR还有包含与这样的序列至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的那些TCR。

[0171] 在一些实施方案中，Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:302、303和304的CDR-1、CDR-2和CDR-3。在一些这样的实施方案中，Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:139、140和305的CDR-1、CDR-2和CDR-3。其中所提供的TCR还有包含与这样的序列至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的那些TCR。

[0172] 在一些实施方案中，Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:306、307和308的CDR-1、CDR-2和CDR-3。在一些这样的实施方案中，Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:148、149和309的CDR-1、CDR-2和CDR-3。其中所提供的TCR还有包含与这样的序列至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的那些TCR。

[0173] 在一些实施方案中，TCR或其抗原结合片段含有包含CDR-1、CDR-2和CDR-3的Vα区，所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:136、137和478。在一些这样的实施方案中，Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:484、485和486的CDR-1、CDR-2和CDR-3。其中所提供的TCR还有具有与这样的序列至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的那些TCR。

[0174] 在一些实施方案中，TCR或其抗原结合片段含有包含CDR-1、CDR-2和CDR-3的Vα区，所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:161、162和493。在一些这样的实施方案中，Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:148、149和499的CDR-1、CDR-2和CDR-3。其中所提供的TCR还有具有与这样的序列至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的那些TCR。

[0175] 在一些实施方案中，TCR或其抗原结合片段含有包含CDR-1、CDR-2和CDR-3的Vα区，所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:165、166和505。在一些这样的实施方案中，Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:148、149和499的CDR-1、CDR-2和CDR-3。其中所提供的TCR还有具有与这样的序列至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的那些TCR。

[0176] 在一些实施方案中，TCR或其抗原结合片段含有包含CDR-1、CDR-2和CDR-3的Vα区，所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:161、162和511。在一些这样的实

施方案中,Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:148、149和517的CDR-1、CDR-2和CDR-3。其中所提供的TCR还有具有与这样的序列至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的那些TCR。

[0177] 在一些实施方案中,TCR或其抗原结合片段含有包含CDR-1、CDR-2和CDR-3的Vα区,所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:136、137和523。在一些这样的实施方案中,Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:148、149和531的CDR-1、CDR-2和CDR-3。其中所提供的TCR还有具有与这样的序列至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的那些TCR。

[0178] 在一些实施方案中,TCR或其抗原结合片段含有包含CDR-1、CDR-2和CDR-3的Vα区,所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:537、538和539。在一些这样的实施方案中,Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:546、547和548的CDR-1、CDR-2和CDR-3。其中所提供的TCR还有具有与这样的序列至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的那些TCR。

[0179] 在一些实施方案中,TCR或其抗原结合片段含有包含CDR-1、CDR-2和CDR-3的Vα区,所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:136、137和555。在一些这样的实施方案中,Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:561、562和563的CDR-1、CDR-2和CDR-3。其中所提供的TCR还有具有与这样的序列至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的那些TCR。

[0180] 在一些实施方案中,TCR或其抗原结合片段含有包含CDR-1、CDR-2和CDR-3的Vα区,所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:570、571和572。在一些这样的实施方案中,Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:579、580和581的CDR-1、CDR-2和CDR-3。其中所提供的TCR还有具有与这样的序列至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的那些TCR。

[0181] 在一些实施方案中,TCR或其抗原结合片段含有包含CDR-1、CDR-2和CDR-3的Vα区,所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:136、137和588。在一些这样的实施方案中,Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:148、149和594的CDR-1、CDR-2和CDR-3。其中所提供的TCR还有具有与这样的序列至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的那些TCR。

[0182] 在一些实施方案中,TCR或其抗原结合片段含有包含CDR-1、CDR-2和CDR-3的Vα区,所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:136、137和600。在一些这样的实施方案中,Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:148、149和606的CDR-1、CDR-2和CDR-3。其中所提供的TCR还有具有与这样的序列至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的那些TCR。

[0183] 在一些实施方案中,TCR或其抗原结合片段含有包含CDR-1、CDR-2和CDR-3的Vα区,所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:136、137和612。在一些这样的实施方案中,Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:148、149和618的CDR-1、CDR-2和CDR-3。其中所提供的TCR还有具有与这样的序列至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的那些TCR。

[0184] 在一些实施方案中,TCR或其抗原结合片段含有包含CDR-1、CDR-2和CDR-3的Vα区,

所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:136、137和624。在一些这样的实施方案中,Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:168、169和630的CDR-1、CDR-2和CDR-3。其中所提供的TCR还有具有与这样的序列至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的那些TCR。

[0185] 在一些实施方案中,TCR或其抗原结合片段含有包含CDR-1、CDR-2和CDR-3的Vα区,所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:142、143和638。在一些这样的实施方案中,Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:561、562和644的CDR-1、CDR-2和CDR-3。其中所提供的TCR还有具有与这样的序列至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的那些TCR。

[0186] 在一些实施方案中,TCR或其抗原结合片段含有包含CDR-1、CDR-2和CDR-3的Vα区,所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:171、172和650。在一些这样的实施方案中,Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:148、149和656的CDR-1、CDR-2和CDR-3。其中所提供的TCR还有具有与这样的序列至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的那些TCR。

[0187] 在一些实施方案中,TCR或其抗原结合片段含有包含CDR-1、CDR-2和CDR-3的Vα区,所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:136、137和662。在一些这样的实施方案中,Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:668、669和670的CDR-1、CDR-2和CDR-3。其中所提供的TCR还有具有与这样的序列至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的那些TCR。

[0188] 在一些实施方案中,TCR或其抗原结合片段含有包含CDR-1、CDR-2和CDR-3的Vα区,所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:677、678和679。在一些这样的实施方案中,Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:154、155和686的CDR-1、CDR-2和CDR-3。其中所提供的TCR还有具有与这样的序列至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的那些TCR。

[0189] 在一些实施方案中,Vα区含有互补决定区1(CDR-1)、CDR-2和CDR-3,所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含在SEQ ID NO:111、113、115、121、123 125、297、299、477、492、504、510、522、536、554、569、587、599、611、623、637、649、661或676任一者中列出的Vα区氨基酸序列内包含的CDR-1、CDR-2和CDR-3氨基酸序列。在一些方面,Vβ区含有互补决定区1(CDR-1)、CDR-2和CDR-3,所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含在SEQ ID NO:112、114、116、122、124 126、298、300、483、498、498、516、530、545、560、578、593、605、617、629、643、655、667或685任一者中列出的Vβ区氨基酸序列内包含的CDR-1、CDR-2和CDR-3氨基酸序列。其中所提供的TCR还有包含与这样的序列至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的那些TCR。

[0190] 在一些实施方案中,TCR或抗原结合片段包括Vα区和Vβ区,所述Vα区含有分别包含在表2中列出的CDR-1、CDR-2和CDR-3氨基酸序列的互补决定区1(CDR-1)、CDR-2和CDR-3;所述Vβ区含有分别包含在表2中列出的CDR-1、CDR-2和CDR-3氨基酸序列的互补决定区1(CDR-1)、CDR-2和CDR-3。其中所提供的TCR还有包含与这样的序列至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的那些TCR。含有这样的CDR的示例性TCR或其如本文其他地方所述的修饰形式也在表2中列出。

表 2：HPV16 E6(29-38) TCR CDR SEQ ID NO.						
示 例 性 TCR	α			β		
	CDR1	CDR2	CDR3	CDR1	CDR2	CDR3
TCR 3	136	137	138	139	140	141

表 2：HPV16 E6(29-38) TCR CDR SEQ ID NO.						
示 例 性 TCR	α			β		
	CDR1	CDR2	CDR3	CDR1	CDR2	CDR3
TCR 4	142	143	144	145	140	146
TCR 5	136	137	147	148	149	150
TCR 8	161	162	163	148	149	164
TCR 9	165	166	167	168	169	170
TCR 10	171	172	173	148	149	174
TCR 13	302	303	304	139	140	305
TCR 14	306	307	308	148	149	309
TCR 15	136	137	478	484	485	486
TCR 16	161	162	493	148	149	499
TCR 17	165	166	505	148	149	499
TCR 18	161	162	511	148	149	517
TCR 19	136	137	523	148	149	531
TCR 20	537	538	539	546	547	548
TCR 21	136	137	555	561	562	563
TCR 22	570	571	572	579	580	581

表 2：HPV16 E6(29-38) TCR CDR SEQ ID NO.						
示例性 TCR	α			β		
	CDR1	CDR2	CDR3	CDR1	CDR2	CDR3
TCR 23	136	137	588	148	149	594
TCR 24	136	137	600	148	149	606
TCR 25	136	137	612	148	149	618
TCR 26	136	137	624	168	169	630
TCR 27	142	143	638	561	562	644
TCR 28	171	172	650	148	149	656
TCR 29	136	137	662	668	669	670
TCR 30	677	678	679	154	155	686

[0191] 在一些情况下,TCR或其抗原结合片段含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:111和112的Vα区和Vβ区。在一些实施方案中,所述Vα区和Vβ区分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:113和114。在一些情况下,所述Vα区和Vβ区分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:115和116。在一些实施方案中,所述Vα区和Vβ区分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:121和122。在一些方面,所述Vα区和Vβ区分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:123和124。在一些实例中,所述Vα区和Vβ区分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:125和126。在一些实例中,所述Vα区和Vβ区分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:297和298。在一些实例中,所述Vα区和Vβ区分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:299和300。在一些实施方案中,所述Vα区和Vβ区分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:477和483。在一些实例中,所述Vα区和Vβ区分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:492和498。在一些情况下,所述Vα区和Vβ区分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:504和498。在一些情况下,TCR或其抗原结合片段含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:510和516的Vα区和Vβ区。在一些实施方案中,所述Vα区和Vβ区分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:522和530。在一些实例中,所述Vα区和Vβ区分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:536和545。在一些情况下,所述Vα区和Vβ区分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:554和560。在一些情况下,TCR或其抗原结合片段含有分别包含氨

基酸序列SEQ ID NO:569和578的Vα区和Vβ区。在一些实施方案中,所述Vα区和Vβ区分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:587和593。在一些实例中,所述Vα区和Vβ区分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:599和605。在一些实施方案中,所述Vα区和Vβ区分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:611和617。在一些情况下,所述Vα区和Vβ区分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:623和629。在一些情况下,所述Vα区和Vβ区分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:637和643。在一些情况下,所述Vα区和Vβ区分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:649和655。在一些实例中,所述Vα区和Vβ区分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:661和667。在一些情况下,所述Vα区和Vβ区分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:676和685。其中所提供的TCR还有包含与这样的序列至少或至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列的那些TCR。

[0192] 在一些实施方案中,TCR的α链或其抗原结合片段进一步含有Cα区或其部分并且/或者β链进一步含有Cβ区或其部分。在一些实施方案中,Cα区或其部分包含在SEQ ID NO:212、213、215、218或524任一者中列出的氨基酸序列,或与其具有至少90%序列同一性的氨基酸序列,比如与这样的序列具有至少或至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列。在一些方面,Cβ区含有在SEQ ID NO:214、216或631中列出的氨基酸序列,或与其具有至少90%序列同一性的氨基酸序列,比如与这样的序列具有至少或至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列。在一些实施方案中,Cα和/或Cβ区被修饰,例如,通过掺入比如本文所述的任何一个或多个非天然半胱氨酸残基。在一些实施方案中,Cα区或其部分含有在残基48处的非天然半胱氨酸并且包含在SEQ ID NO:196、198、201、203或525任一者中列出的氨基酸序列,或与其具有至少90%序列同一性的氨基酸序列,比如与这样的序列具有至少或至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性并且含有引入的非天然半胱氨酸残基(例如Cys48)的序列。在一些方面,Cβ区含有在残基57处的非天然半胱氨酸并且含有在SEQ ID NO:197、199或632中列出的氨基酸序列,或与其具有至少90%序列同一性的氨基酸序列,比如与这样的序列具有至少或至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列。

[0193] 在一些实施方案中,TCR或其抗原结合片段包含α链和/或β链,所述α链包含在SEQ ID NO:18、28、38、68、78、88、287、291、473、488、500、506、518、532、550、565、583、595、607、619、633、645、657或672中列出的氨基酸序列,或与其具有至少90%序列同一性的氨基酸序列,比如与这样的序列具有至少或至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列,所述β链包含在SEQ ID NO:22、32、42、72、82、92、289、293、479、494、512、526、541、556、574、589、601、613、625、639、651、663或681中列出的氨基酸序列或与其具有至少90%序列同一性的氨基酸序列,比如与这样的序列具有至少或至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列。

[0194] 在一些实施方案中,TCR或其抗原结合片段包含α链和/或β链,所述α链包含在SEQ ID NO:19、29、39、69、79、89、288、292、474、489、501、507、519、533、551、566、584、596、608、620、634、646、658或673中列出的氨基酸序列,或与其具有至少90%序列同一性的氨基酸序列,比如与这样的序列具有至少或至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列,所述β链包含在SEQ ID NO:23、33、43、73、83、93、290、294、480、495、513、527、542、557、575、590、602、614、626、640、652、664或682中列出的氨基酸序列或

与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列，比如与这样的序列具有至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列。

[0195] 在一些实施方案中，Vα和Vβ区含有对应于表3或表4中列出的SEQ ID NO的氨基酸序列。在一些方面，TCR含有恒定α区序列和恒定β区序列，比如对应于表3或表4中列出的SEQ ID NO的那些。在一些情况下，TCR含有包含可变链和恒定链的全序列，比如对应于表3或表4中列出的SEQ ID NO的序列(“全”)。在一些实施方案中，含有可变区和恒定区的全序列还包括信号序列，并且因此包含对应于表3或表4中列出的SEQ ID NO的序列(“全+信号”)。其中所提供的TCR还有包含与这样的序列至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的那些TCR。含有这样的序列的示例性TCR或其如本文其他地方所述的修饰形式也分别在表3和表4中列出。

表 3：天然的 HPV16 E6(29-38)TCR SEQ ID NO.

示例性TCR	α				β			
	可变(Vα)	恒定	全	全+信号	可变(Vβ)	恒定	全	全+信号
TCR 3	111	215	18	318	112	216	22	320
TCR 4	113	213	28	322	114	214	32	324
TCR 5	115	213	38	326	116	214	42	328
TCR 8	121	213	68	338	122	216	72	110
TCR 9	123	213	78	130	124	216	82	132
TCR 10	125	212	88	134	126	214	92	179
TCR 13	297	213	287	253	298	216	289	260
TCR 14	299	218	291	313	300	214	293	315
TCR 15	477	218	473	475	483	216	479	481
TCR 16	492	213	488	490	498	214	494	496
TCR 17	504	213	500	502	498	214	494	496
TCR 18	510	213	506	508	516	214	512	514
TCR 19	522	524	518	520	530	216	526	528
TCR 20	536	218	532	534	545	216	541	543
TCR 21	554	213	550	552	560	214	556	558
TCR 22	569	524	565	567	578	214	574	576

表 3：天然的 HPV16 E6(29-38)TCR SEQ ID NO.								
示例性 TCR	α				β			
	可变 (Vα)	恒定	全	全+信号	可变 (Vβ)	恒定	全	全+信号
TCR 23	587	524	583	585	593	214	589	591
TCR 24	599	524	595	597	605	216	601	603
TCR 25	611	524	607	609	617	214	613	615
TCR 26	623	213	619	621	629	631	625	627
TCR 27	637	213	633	635	643	214	639	641
TCR 28	649	213	645	647	655	214	651	653
TCR 29	661	524	657	659	667	216	663	665
TCR 30	676	213	672	674	685	214	681	683

表 4：修饰的 HPV16 E6(29-38)TCR SEQ ID NO.								
TCR 的示例性修饰形式	α				β			
	可变(Vα)	恒定	全	全+信号	可变(Vβ)	恒定	全	全+信号
TCR 3	111	198	19	319	112	199	23	321
TCR 4	113	196	29	323	114	197	33	325
TCR 5	115	196	39	327	116	197	43	329
TCR 8	121	203	69	339	122	199	73	129
TCR 9	123	203	79	131	124	199	83	133
TCR 10	125	198	89	135	126	197	93	180
TCR 13	297	203	288	256	298	199	290	312
TCR 14	299	201	292	314	300	197	294	316
TCR 15	477	201	474	476	483	199	480	482
TCR 16	492	203	489	491	498	197	495	497
TCR 17	504	203	501	503	498	197	495	497
TCR 18	510	203	507	509	516	197	513	515
TCR 19	522	525	519	521	530	199	527	529

表 4：修饰的 HPV16 E6(29-38)TCR SEQ ID NO.								
TCR 的示例性修饰形式	α				β			
	可变(Vα)	恒定	全	全+信号	可变(Vβ)	恒定	全	全+信号
TCR 20	536	201	533	535	545	199	542	544
TCR 21	554	203	551	553	560	197	557	559
TCR 22	569	525	566	568	578	197	575	577
TCR 23	587	525	584	586	593	197	590	592
TCR 24	599	525	596	598	605	199	602	604
TCR 25	611	525	608	610	617	197	614	616
TCR 26	623	203	620	622	629	632	626	628
TCR 27	637	203	634	636	643	197	640	642
TCR 28	649	203	646	648	655	197	652	654
TCR 29	661	525	658	660	667	199	664	666
TCR 30	676	203	673	675	685	197	682	684

b.HPV 16 E7(11-19)

[0196] 在一些情况下,TCR识别或结合衍生自HPV 16 E7的肽表位,所述肽表位是或含有E7(11-19)YMLDLQPET(SEQ ID NO:236)。在一些实施方案中,TCR识别或结合在诸如MHC I类(例如HLA-A2)的MHC的背景下的HPV16 E7(11-19)。

[0197] 在一些实施方案中,TCR或其抗原结合片段含有包含互补决定区3(CDR-3)的Vα区,所述互补决定区3包含氨基酸序列$X_1X_2SX_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}$(SEQ ID NO:249),其中$X_1$是A或V;$X_2$是E或V;$X_4$是I或R;$X_5$是R或D;$X_6$是G或N;$X_7$是F或Y;$X_8$是N或Q;$X_9$是V或N;$X_{10}$是L或F;并且$X_{11}$是H或V。

[0198] 在一些实施方案中,TCR或其抗原结合片段含有包含互补决定区3(CDR-3)的Vα区,所述互补决定区3包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$(SEQ ID NO:1183),其中$X_1$是V或A;$X_2$是V、A、G、Q、M或E;$X_3$是S、G、A、N、Y、R、T或P;$X_4$是E、A、S、G、R、F、N、D、V、P、L、I或M;X_5是R、N、H、T、D、G、S、A、P、L、Q或F;X_6是G、H、N、A、S、L、T或空值;X_7是T、S、G或空值;X_8是G或空值;X_9是G、Y、N、S或空值;X_{10}是T、G、S、D、F、Y、A、N或空值;X_{11}是Y、F、Y、Q、N或R;X_{12}是N、K、Q或D;X_{13}是Y、L、T、F、M或V;并且X_{14}是I、T、S、V、R或Y。

[0199] 在一些实施方案中,TCR或其抗原结合片段含有包含互补决定区3(CDR-3)的Vα区,所述互补决定区3包含氨基酸序列$VVX_3X_4X_5X_6X_7X_8GX_{10}X_{11}X_{12}X_{13}$(SEQ ID NO:1184),其中$X_3$是S、N或T;$X_4$是R或F;$X_5$是D或A;$X_6$是N或L;$X_7$是T或空值;$X_8$是Y或G;$X_{10}$是Q或F;$X_{11}$是N或K;$X_{12}$是F或T;并且$X_{13}$是V或I。

[0200] 在一些实施方案中,TCR或其抗原结合片段含有包含互补决定区3(CDR-3)的Vα区,

所述互补决定区3包含氨基酸序列$AX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$(SEQ ID NO:1185)，其中$X_2$是A、G、V、Q、M或E；$X_3$是S、G、N、A、Y、R或P；$X_4$是E、S、A、G、F、N、D、V、P、L、I、M或R；X_5是R、N、H、T、D、G、S、P、L、Q或F；X_6是G、H、A、S、T或空值；X_7是T、S、G或空值；X_8是G或空值；X_9是G、N、S或空值；X_{10}是T、G、S、D、F、Y、A或N；X_{11}是Y、F、Q、R或N；X_{12}是K、Q或D；X_{13}是Y、L、T、M、F或V；并且X_{14}是I、T、S、R、Y或V。

[0201] 在一些实施方案中，TCR或其抗原结合片段含有包含互补决定区3(CDR-3)的Vα区，所述互补决定区3包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}KX_{12}I$(SEQ ID NO:1186)，其中$X_1$是A或V；$X_2$是A、V或E；$X_3$是S、N、T、R或P；$X_4$是E、A、G、F、V、P、I、D或S；$X_5$是R、H、T、A P、S、G或F；$X_6$是G、H、L、T、S、A或空值；$X_7$是S、T或空值；$X_8$是G或空值；$X_9$是G、T或空值；$X_{10}$是F、Y或N；并且$X_{12}$是Y、T或L。

[0202] 在一些实施方案中，TCR或其抗原结合片段含有包含互补决定区3(CDR-3)的Vα区，所述互补决定区3包含氨基酸序列$AX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9YKYI$(SEQ ID NO:1187)，其中$X_2$是A、V或E；$X_3$是S、N或R；$X_4$是E、G、V、P、I或D；$X_5$是R、T、P、S、G或F；$X_6$是G、T、S或空值；$X_7$是S或空值；$X_8$是G或空值；并且$X_9$是T或空值。

[0203] 在一些实施方案中，TCR或其抗原结合片段含有包含互补决定区3(CDR-3)的Vα区，所述互补决定区3包含氨基酸序列$AX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$(SEQ ID NO:1188)，其中$X_2$是G、V、Q，或M；$X_3$是G、A、Y、S、N或R；$X_4$是S、G、L、I、M或R；$X_5$是N、D、G、S、L、Q或R；$X_6$是A、S、G或空值；$X_7$是G或空值；$X_8$是G或空值；$X_9$是G、N、S或空值；$X_{10}$是S、D、Y、A、N或空值；$X_{11}$是Y、Q或R；$X_{12}$是K或Q；$X_{13}$是L或V；并且$X_{14}$是S、T或V。

[0204] 在一些实施方案中，TCR或其抗原结合片段含有包含互补决定区3(CDR-3)的Vα区，所述互补决定区3包含氨基酸序列$AX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}T$(SEQ ID NO:1189)，其中$X_2$是G、V或Q；$X_3$是G、Y、S或N；$X_4$是S、L或M；$X_5$是N、G、L或R；$X_6$是A、S、G或空值；$X_7$是G或空值；$X_8$是G或空值；$X_9$是G、S或空值；$X_{10}$是S、Y、A、N或空值；$X_{11}$是Y、Q或R；$X_{12}$是K或Q；并且$X_{13}$是L或V。

[0205] 在一些实施方案中，TCR或其抗原结合片段含有包含互补决定区3(CDR-3)的Vβ区，所述互补决定区3包含氨基酸序列氨基酸序列$AX_2X_3X_4X_5X_6X_7YKLS$(SEQ ID NO:1190)，其中X_2是G或V；X_3是A或Y；X_4是G、S或R；X_5是D或S；X_6是N或空值；并且X_7是D或空值。

[0206] 在一些施方案中，Vα区含有包含氨基酸序列$X_1SX_3X_4X_5X_6$(SEQ ID NO:241)的互补决定区1(CDR-1)，其中X_1是D或V；X_3是S或P；X_4是S或F；X_5是T或S；并且X_6是Y或N。在一些实施方案中，Vα区含有包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6$(SEQ ID NO:1191)的互补决定区1(CDR-1)，其中X_1是N、S、D、T或V；X_2是S、V、R、T或I；X_3是M、F、G、S、N、A、L、V或P；X_4是F、S、N、A或空值；X_5是D、S、Q、Y、N、V、T或P；并且X_6是Y、S、R、N、G或T。

[0207] 在一些情况下，Vα区含有包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7$(SEQ ID NO:245)的互补决定区2(CDR-2)，其中X_1是I或M；X_2是F或T；X_3是S或F；X_4是N或S；X_5是M或E；X_6是D或N；并且X_7是M或T。在一些实施方案中，Vα区含有包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8$(SEQ ID NO:1192)的互补决定区2(CDR-2)，其中X_1是I、V、L、G、N、T、Y或M；X_2是S、V、Y、L、P、F、I或T；X_3是S、Y、K、L、T或F；X_4是I、G、N、A、S或空值；X_5是S、D或空值；X_6是K、G、N、S、D、T或E；X_7是D、E、G、A、K、L或N；并且X_8是K、V、D、P、N、T、L或M。

[0208] 在一些方面，TCR或其抗原结合片段含有包含互补决定区3(CDR-3)的Vβ区，所述互补决定区3包含氨基酸序列$AX_2TX_4RX_6X_7YX_9X_{10}X_{11}$(SEQ ID NO:259)，其中$X_2$是S或I；$X_4$是T或D；

X_6是S或T;X_7是S或N;X_9是E或G;X_{10}是Q或Y;并且X_{11}是Y或T。

[0209] 在一些实施方案中,TCR或其抗原结合片段含有包含互补决定区3(CDR-3)的Vβ区,所述互补决定区3包含氨基酸序列$AX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$(SEQ ID NO:1193),其中$X_2$是S、M、I、K或V;$X_3$是S、T、N或A;$X_4$是R、V、P、S、T、G、L、A、I或D;$X_5$是F、G、R、Y、S、L、V或T;$X_6$是L、G、D、A、S、T、V、R或空值;$X_7$是G、D、R、S、T或空值;$X_8$是S或空值;$X_9$是S、H、G、R、V、T、D、L或空值;$X_{10}$是T、S、A、Y、N、G或P;$X_{11}$是D、Y、N、E、K或G;$X_{12}$是T、E、G或K;$X_{13}$是Q、Y、A或L;并且$X_{14}$是Y、F、T或I。

[0210] 在一些实施方案中,TCR或其抗原结合片段含有包含互补决定区3(CDR-3)的Vβ区,所述互补决定区3包含氨基酸序列$AX_2TX_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}$(SEQ ID NO:1194),其中$X_2$是S、M、I或K;$X_4$是P、T、G、A、S或D;$X_5$是R或S;$X_6$是D、G、S、T或V;$X_7$是R、S或空值;$X_8$是T、Y、G、N或S;$X_9$是Y、N或K;$X_{10}$是E或G;$X_{11}$是Q、A或Y;并且$X_{12}$是Y、F或T。

[0211] 在一些实施方案中,TCR或其抗原结合片段含有包含互补决定区3(CDR-3)的Vβ区,所述互补决定区3包含氨基酸序列$AX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$(SEQ ID NO:1195),其中$X_2$是S、M、I或K;$X_3$是S、T、A或N;$X_4$是R、V、S、P、T、G、L或A;$X_5$是F、G、R、Y、S、V或T;$X_6$是L、G、D、A、S、T、V或空值;$X_7$是G、D、R、T或空值;$X_8$是S或空值;$X_9$是S、H、G、R、V、T、L或空值;$X_{10}$是T、S、Y、A、N、G或P;$X_{11}$是D、Y、N、K、E或G;$X_{12}$是T或E;$X_{13}$是Q、A或L;并且$X_{14}$是Y或F。

[0212] 在一些实施方案中,TCR或其抗原结合片段含有包含互补决定区3(CDR-3)的Vβ区,所述互补决定区3包含氨基酸序列$AX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}$QY(SEQ ID NO:1196),其中$X_2$是S、M、I或K;$X_3$是S、T、A或N;$X_4$是R、P、S、G、L、A或T;$X_5$是F、R、Y、V或T;$X_6$是L、D、A、S、T、V或空值;$X_7$是G、R或空值;$X_8$是S、G、V或空值;$X_9$是T、A、G、N、S或P;$X_{10}$是D、Y或E;并且$X_{11}$是T或E。

[0213] 在一些实施方案中,TCR或其抗原结合片段含有包含互补决定区3(CDR-3)的Vβ区,所述互补决定区3包含氨基酸序列$AX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9$1YEQY(SEQ ID NO:1197),其中$X_2$是S、M、I或K;$X_3$是S、T、A或N;$X_4$是P、S、G、T或A;$X_5$是R或Y;$X_6$是D、A、S、T或V;$X_7$是R或空值;$X_8$是G、V或空值;并且$X_9$是S、T、A或N。

[0214] 在一些实施方案中,TCR或其抗原结合片段含有包含互补决定区3(CDR-3)的Vβ区,所述互补决定区3包含氨基酸序列$ASTX_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}EX_{13}X_{14}$(SEQ ID NO:1198),其中$X_4$是T、P或G;$X_5$是R或S;$X_6$是S、D、G或V;$X_7$是D或空值;$X_8$是S或空值;$X_9$是S、R或空值;$X_{10}$是S、T、Y或G;$X_{11}$是Y、N或K;$X_{13}$是Q或A;并且$X_{14}$是Y或F。

[0215] 在一些实施方案中,TCR或其抗原结合片段含有包含互补决定区3(CDR-3)的Vβ区,所述互补决定区3包含氨基酸序列$AX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8$YGYT(SEQ ID NO:1199),其中X_2是S或I;X_3是S或T;X_4是L、A或D;X_5是L、T或R;X_6是L、T或R;X_7是G、D或空值;并且X_8是A或N。

[0216] 在一些实施方案中,TCR或其抗原结合片段含有包含互补决定区3(CDR-3)的Vβ区,所述互补决定区3包含氨基酸序列$AX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$(SEQ ID NO:1200),其中$X_2$是S、V或I;$X_3$是S、N或A;$X_4$是R、V、S、L、P、G、I或A;$X_5$是F、G、Y、L、V、R、T或S;$X_6$是L、G、A、D、R、V或空值;$X_7$是G、D、R、S、T或空值;$X_8$是S或空值;$X_9$是S、H、G、V、T、D、L或空值;$X_{10}$是T、S、A、G、P、N或Y;$X_{11}$是D、Y、E、G或N;$X_{12}$是T、E、G或K;$X_{13}$是Q、Y或L;并且$X_{14}$是Y、F、T或I。

[0217] 在一些实施方案中,TCR或其抗原结合片段含有包含互补决定区3(CDR-3)的Vβ区,所述互补决定区3包含氨基酸序列$ASSX_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$(SEQ ID NO:1201),其中$X_4$是R、V、S、L、G或A;$X_5$是F、G、Y、L、V、T或S;$X_6$是A、L、R、D、G或空值;$X_7$是G、D、T或空值;$X_8$是S或

空值;X_9是S、H、G、T、D、L或空值;X_{10}是T、S、A、G、P、N或Y;X_{11}是D、Y、E、G或N;X_{12}是T、E、G或T;X_{13}是Q、Y或L;并且X_{14}是Y、F或T。

[0218] 在一些实施方案中,TCR或其抗原结合片段含有包含互补决定区3(CDR-3)的Vβ区,所述互补决定区3包含氨基酸序列ASS$X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}$TQY(SEQ ID NO:1202),其中X_4是R、L或G;X_5是F、V、T或Y;X_6是L、A或空值;X_7是G或空值;X_8是S、G或空值;X_9是T、G、P或S;并且X_{10}是D或E。

[0219] 在一些实施方案中,Vβ区含有包含氨基酸序列S$X_2X_3X_4X_5$(SEQ ID No:1203)的互补决定区1(CDR-1),其中X_2是G或N;X_3是H或D;X_4是T、L、N或V;并且X_5是A、S、Y或T。

[0220] 在一些实施方案中,Vβ区含有包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6$(SEQ ID NO:1204)的互补决定区2(CDR-2),其中X_1是F或Y;X_2是Q、Y或N;X_3是G、N、R或Y;X_4是N、G、E或T;X_5是S、E、A或G;并且X_6是A、E、I或Q。

[0221] 在一些方面,Vβ区含有包含在SEQ ID NO:154、701、719或751中列出的氨基酸序列的互补决定区1(CDR-1)。在一些实施方案中,Vβ区含有包含在SEQ ID NO:155、702、720、752、918或1009中列出的氨基酸序列的互补决定区2(CDR-2)。

[0222] 在一些实施方案中,Vα区含有包含在SEQ ID NO:153、159、301、694、712、729、744、762、776、788、802、818、832、846、858、870、882、896、911、926、940、952、964、976、988或1002任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区3(CDR-3),或在SEQ ID NO:117、119、295、691、709、726、741、759、775、787、799、815、830、845、857、869、881、895、908、925、937、951、963、975、987或999任一者中列出的氨基酸序列内包含的CDR3。在一些实施方案中,Vα区含有与这样的序列至少或至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的CDR3序列。

[0223] 在一些实施方案中,Vα区进一步含有互补决定区1(CDR-1),所述互补决定区1包含在SEQ ID NO:151、157、692、710、727、742、760、800、816、909、938或1000任一者中列出的氨基酸序列,或与这样的序列具有至少或至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列。在一些方面,Vα区进一步含有互补决定区2(CDR-2),所述互补决定区2包含在SEQ ID NO:152、158、693、711、728、743、761、801、817、831、833、910、939或1001任一者中列出的氨基酸序列,或与这样的序列具有至少或至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列。

[0224] 在一些方面,Vβ区含有包含在SEQ ID NO:156、160、703、721、736、753、769、782、794、809、825、840、852、864、876、888、902、919、932、946、958、970、982、994或1010任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区3(CDR-3),或在SEQ ID NO:118、120、296、700、718、735、750、768、781、793、808、824、839、851、863、875、887、901、917、931、945、957、969、981、993或1008任一者中列出的氨基酸序列内包含的CDR3。在一些实施方案中,Vβ区含有与这样的序列至少或至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的CDR3序列。在一些实施方案中,Vβ区含有互补决定区1(CDR-1),所述互补决定区1包含在SEQ ID NO:154、701、719或751中列出的氨基酸序列,或与这样的序列具有至少或至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列。在一些情况下,Vβ区含有互补决定区2(CDR-2),所述互补决定区2包含在SEQ ID NO:155、702、720、752、918或1009中列出的氨基酸序列,或与这样的序列具有至少或至少约90%、91%、92%、93%、94%、

95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列。

[0225] 在一些实施方案中，TCR或其抗原结合片段含有包含CDR-1、CDR-2和CDR-3的Vα区，所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:151、152和153。在一些这样的实施方案中，Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:154、155和156的CDR-1、CDR-2和CDR-3。其中所提供的TCR还有具有与这样的序列至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的那些TCR。

[0226] 在一些方面，Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:157、158和159的CDR-1、CDR-2和CDR-3。在一些这样的方面，Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:154、155和160的CDR-1、CDR-2和CDR-3。其中所提供的TCR还有具有与这样的序列至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的那些TCR。

[0227] 在一些实施方案中，Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:151、152和301的CDR-1、CDR-2和CDR-3。在一些这样的实施方案中，Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:154、155和156的CDR-1、CDR-2和CDR-3。其中所提供的TCR还有具有与这样的序列至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的那些TCR。

[0228] 在一些实施方案中，TCR或其抗原结合片段含有包含CDR-1、CDR-2和CDR-3的Vα区，所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:692、693和694。在一些这样的实施方案中，Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:701、702和703的CDR-1、CDR-2和CDR-3。其中所提供的TCR还有具有与这样的序列至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的那些TCR。

[0229] 在一些实施方案中，TCR或其抗原结合片段含有包含CDR-1、CDR-2和CDR-3的Vα区，所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:710、711和712。在一些这样的实施方案中，Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:719、720和721的CDR-1、CDR-2和CDR-3。其中所提供的TCR还有具有与这样的序列至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的那些TCR。

[0230] 在一些实施方案中，TCR或其抗原结合片段含有包含CDR-1、CDR-2和CDR-3的Vα区，所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:727、728和729。在一些这样的实施方案中，Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:154、155和736的CDR-1、CDR-2和CDR-3。其中所提供的TCR还有具有与这样的序列至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的那些TCR。

[0231] 在一些实施方案中，TCR或其抗原结合片段含有包含CDR-1、CDR-2和CDR-3的Vα区，所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:742、743和744。在一些这样的实施方案中，Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:751、752和753的CDR-1、CDR-2和CDR-3。其中所提供的TCR还有具有与这样的序列至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的那些TCR。

[0232] 在一些实施方案中，TCR或其抗原结合片段含有包含CDR-1、CDR-2和CDR-3的Vα区，所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:760、761和762。在一些这样的实施方案中，Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:719、720和769的CDR-1、CDR-2和CDR-3。其中所提供的TCR还有具有与这样的序列至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的那些TCR。

[0233] 在一些实施方案中,TCR或其抗原结合片段含有包含CDR-1、CDR-2和CDR-3的Vα区,所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:171、172和776。在一些这样的实施方案中,Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:154、155和782的CDR-1、CDR-2和CDR-3。其中所提供的TCR还有具有与这样的序列至少或至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列的那些TCR。

[0234] 在一些实施方案中,TCR或其抗原结合片段含有包含CDR-1、CDR-2和CDR-3的Vα区,所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:742、743和788。在一些这样的实施方案中,Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:139、140和794的CDR-1、CDR-2和CDR-3。其中所提供的TCR还有具有与这样的序列至少或至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列的那些TCR。

[0235] 在一些实施方案中,TCR或其抗原结合片段含有包含CDR-1、CDR-2和CDR-3的Vα区,所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:800、801和802。在一些这样的实施方案中,Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:751、752和809的CDR-1、CDR-2和CDR-3。其中所提供的TCR还有具有与这样的序列至少或至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列的那些TCR。

[0236] 在一些实施方案中,TCR或其抗原结合片段含有包含CDR-1、CDR-2和CDR-3的Vα区,所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:816、817和818。在一些这样的实施方案中,Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:154、155和825的CDR-1、CDR-2和CDR-3。其中所提供的TCR还有具有与这样的序列至少或至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列的那些TCR。

[0237] 在一些实施方案中,TCR或其抗原结合片段含有包含CDR-1、CDR-2和CDR-3的Vα区,所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:816、831和832。在一些这样的实施方案中,Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:154、155和840的CDR-1、CDR-2和CDR-3。其中所提供的TCR还有具有与这样的序列至少或至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列的那些TCR。

[0238] 在一些实施方案中,TCR或其抗原结合片段含有包含CDR-1、CDR-2和CDR-3的Vα区,所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:171、172和846。在一些这样的实施方案中,Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:154、155和852的CDR-1、CDR-2和CDR-3。其中所提供的TCR还有具有与这样的序列至少或至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列的那些TCR。

[0239] 在一些实施方案中,TCR或其抗原结合片段含有包含CDR-1、CDR-2和CDR-3的Vα区,所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:816、833和858。在一些这样的实施方案中,Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:154、155和864的CDR-1、CDR-2和CDR-3。其中所提供的TCR还有具有与这样的序列至少或至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列的那些TCR。

[0240] 在一些实施方案中,TCR或其抗原结合片段含有包含CDR-1、CDR-2和CDR-3的Vα区,所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:727、728和870。在一些这样的实施方案中,Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:154、155和876的CDR-1、CDR-2和CDR-3。其中所提供的TCR还有具有与这样的序列至少或至少约90%、91%、92%、93%、94%、

95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的那些TCR。

[0241] 在一些实施方案中，TCR或其抗原结合片段含有包含CDR-1、CDR-2和CDR-3的Vα区，所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:570、571和882。在一些这样的实施方案中，Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:719、720和888的CDR-1、CDR-2和CDR-3。其中所提供的TCR还有具有与这样的序列至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的那些TCR。

[0242] 在一些实施方案中，TCR或其抗原结合片段含有包含CDR-1、CDR-2和CDR-3的Vα区，所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:816、817和896。在一些这样的实施方案中，Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:701、702和902的CDR-1、CDR-2和CDR-3。其中所提供的TCR还有具有与这样的序列至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的那些TCR。

[0243] 在一些实施方案中，TCR或其抗原结合片段含有包含CDR-1、CDR-2和CDR-3的Vα区，所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:909、910和911。在一些这样的实施方案中，Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:701、918和919的CDR-1、CDR-2和CDR-3。其中所提供的TCR还有具有与这样的序列至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的那些TCR。

[0244] 在一些实施方案中，TCR或其抗原结合片段含有包含CDR-1、CDR-2和CDR-3的Vα区，所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:727、728和926。在一些这样的实施方案中，Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:154、155和932的CDR-1、CDR-2和CDR-3。其中所提供的TCR还有具有与这样的序列至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的那些TCR。

[0245] 在一些实施方案中，TCR或其抗原结合片段含有包含CDR-1、CDR-2和CDR-3的Vα区，所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:938、939和940。在一些这样的实施方案中，Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:154、155和946的CDR-1、CDR-2和CDR-3。其中所提供的TCR还有具有与这样的序列至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的那些TCR。

[0246] 在一些实施方案中，TCR或其抗原结合片段含有包含CDR-1、CDR-2和CDR-3的Vα区，所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:727、728和952。在一些这样的实施方案中，Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:154、155和958的CDR-1、CDR-2和CDR-3。其中所提供的TCR还有具有与这样的序列至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的那些TCR。

[0247] 在一些实施方案中，TCR或其抗原结合片段含有包含CDR-1、CDR-2和CDR-3的Vα区，所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:151、152和964。在一些这样的实施方案中，Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:719、720和970的CDR-1、CDR-2和CDR-3。其中所提供的TCR还有具有与这样的序列至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的那些TCR。

[0248] 在一些实施方案中，TCR或其抗原结合片段含有包含CDR-1、CDR-2和CDR-3的Vα区，所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:727、728和976。在一些这样的实施方案中，Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:154、155和982的CDR-1、CDR-2和CDR-

3。其中所提供的TCR还有具有与这样的序列至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的那些TCR。

[0249] 在一些实施方案中，TCR或其抗原结合片段含有包含CDR-1、CDR-2和CDR-3的Vα区，所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:710、711和988。在一些这样的实施方案中，Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:719、720和994的CDR-1、CDR-2和CDR-3。其中所提供的TCR还有具有与这样的序列至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的那些TCR。

[0250] 在一些实施方案中，TCR或其抗原结合片段含有包含CDR-1、CDR-2和CDR-3的Vα区，所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:1000、1001和1002。在一些这样的实施方案中，Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:139、1009和1010的CDR-1、CDR-2和CDR-3。其中所提供的TCR还有具有与这样的序列至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的那些TCR。

[0251] 在一些情况下，Vα区含有互补决定区1(CDR-1)、CDR-2和CDR-3，所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含在SEQ ID NO:117、119、295、691、709 726、741、759、775、787、799、815、830、845、857、869、881、895、908、925、937、951、963、975、987或999任一者中列出的Vα区氨基酸序列内包含的CDR-1、CDR-2和CDR-3氨基酸序列。在一些情况下，Vβ区含有互补决定区1(CDR-1)、CDR-2和CDR-3，所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含在SEQ ID NO:118、120、296、700、718 735、750、768、781、793、808、824、839、851、863、875、887、901、917、931、945、957、969、981、993或1008任一者中列出的Vβ区氨基酸序列内包含的CDR-1、CDR-2和CDR-3氨基酸序列。其中所提供的TCR还有包含与这样的序列至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的那些TCR。

[0252] 在一些实施方案中，TCR或抗原结合片段包括Vα区和Vβ区，所述Vα区含有分别包含在表5中列出的CDR-1、CDR-2和CDR-3氨基酸序列的互补决定区1(CDR-1)、CDR-2和CDR-3；所述Vβ区含有分别包含在表5中列出的CDR-1、CDR-2和CDR-3氨基酸序列的互补决定区1(CDR-1)、CDR-2和CDR-3。其中所提供的TCR还有包含与这样的序列至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的那些TCR。含有这样的CDR的示例性TCR或其如本文其他地方所述的修饰形式也在表5中列出。

表 5：HPV16 E7(11-19) TCR CDR SEQ ID NO.						
示例性 TCR	α			β		
	CDR1	CDR2	CDR3	CDR1	CDR2	CDR3
TCR 6	151	152	153	154	155	156
TCR 7	157	158	159	154	155	160
TCR 12	151	152	301	154	155	156
TCR 31	692	693	694	701	702	703
TCR 32	710	711	712	719	720	721
TCR 33	727	728	729	154	155	736
TCR 34	742	743	744	751	752	753

表 5：HPV16 E7(11-19) TCR CDR SEQ ID NO.						
示例性 TCR	α			β		
	CDR1	CDR2	CDR3	CDR1	CDR2	CDR3
TCR 35	760	761	762	719	720	769
TCR 36	171	172	776	154	155	782
TCR 37	742	743	788	139	140	794
TCR 38	800	801	802	751	752	809
TCR 39	816	817	818	154	155	825
TCR 40	816	831	832	154	155	840
TCR 41	171	172	846	154	155	852
TCR 42	816	833	858	154	155	864
TCR 43	727	728	870	154	155	876
TCR 44	570	571	882	719	720	888
TCR 45	816	817	896	701	702	902
TCR 46	909	910	911	701	918	919
TCR 47	727	728	926	154	155	932

表 5：HPV16 E7(11-19) TCR CDR SEQ ID NO.

示例性TCR	α			β		
	CDR1	CDR2	CDR3	CDR1	CDR2	CDR3
TCR 48	938	939	940	154	155	946
TCR 49	727	728	952	154	155	958
TCR 50	151	152	964	719	720	970
TCR 51	727	728	976	154	155	982
TCR 52	710	711	988	719	720	994
TCR 53	1000	1001	1002	139	1009	1010
TCR 54	157	158	159	154	155	160
TCR 55	151	152	301	154	155	156

[0253] 在一些实施方案中，TCR或其抗原结合片段含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:117和118或296的Vα区和Vβ区。在一些方面，所述Vα区和Vβ区分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:119和120。在一些方面，所述Vα区和Vβ区分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:295和118或296。其中所提供的TCR还有包含与这样的序列至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的那些TCR。在一些情况下，所述Vα区和Vβ区分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:691和700。在一些情况下，所述Vα区和Vβ区分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:709和718。在一些方面，所述Vα区和Vβ区分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:726和735。在一些实施方案中，所述Vα区和Vβ区分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:741和750。在一些情况下，所述Vα区和Vβ区分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:759和768。在一些方面，所述Vα区和Vβ区分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:775和781。在一些实施方案中，所述Vα区和Vβ区分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:787和793。在一些实例中，所述Vα区和Vβ区分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:799和808。在一些情况下，所述Vα区和Vβ区分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:815和824。在一些情况下，所述Vα区和Vβ区分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:830和839。在一些实施方案中，所述Vα区和Vβ区分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:845和851。在一

些方面,所述Vα区和Vβ区分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:857和863。在一些情况下,所述Vα区和Vβ区分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:869和875。在一些情况下,所述Vα区和Vβ区分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:881和887。在一些实施方案中,所述Vα区和Vβ区分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:895和901。在一些方面,所述Vα区和Vβ区分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:908和917。在一些情况下,所述Vα区和Vβ区分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:925和931。在一些情况下,所述Vα区和Vβ区分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:937和945。在一些实例中,所述Vα区和Vβ区分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:951和957。在一些情况下,所述Vα区和Vβ区分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:963和969。在一些情况下,所述Vα区和Vβ区分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:975和981。在一些情况下,所述Vα区和Vβ区分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:987和993。在一些实施方案中,所述Vα区和Vβ区分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:999和1008。

[0254] 在一些实施方案中,TCR的α链或其抗原结合片段进一步含有Cα区或其部分并且/或者β链进一步含有Cβ区或其部分。在一些实施方案中,Cα区或其部分包含在SEQ ID NO:213、217、218或524任一者中列出的氨基酸序列,或与其具有至少90%序列同一性的氨基酸序列,比如与这样的序列具有至少或至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列。在一些方面,Cβ区含有在SEQ ID NO:214、216、631或889中列出的氨基酸序列,或与其具有至少90%序列同一性的氨基酸序列,比如与这样的序列具有至少或至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列。在一些实施方案中,Cα和/或Cβ区被修饰,例如,通过掺入比如本文所述的任何一个或多个非天然半胱氨酸残基。在一些实施方案中,Cα区或其部分含有在残基48处的非天然半胱氨酸并且包含在SEQ ID NO:196、200、201、203或525任一者中列出的氨基酸序列,或与其具有至少90%序列同一性的氨基酸序列,比如与这样的序列具有至少或至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性并且含有引入的非天然半胱氨酸残基(例如Cys48)的序列。在一些方面,Cβ区含有在残基57处的非天然半胱氨酸并且含有在SEQ ID NO:197、199或890中列出的氨基酸序列,或与其具有至少90%序列同一性的氨基酸序列,比如与这样的序列具有至少或至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列。

[0255] 在一些实施方案中,TCR或其抗原结合片段包含α链和/或β链,所述α链包含在SEQ ID NO:48、58、283、687、705、722、737、755、771、783、795、811、826、841、853、865、877、891、904、921、933、947、959、971、983或995中列出的氨基酸序列,或与其具有至少90%序列同一性的氨基酸序列,比如与这样的序列具有至少或至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列,所述β链包含在SEQ ID NO:52、285、62、696、714、731、746、764、777、789、804、820、835、847、859、871、883、897、913、927、941、953、965、977、989或1004中列出的氨基酸序列或与其具有至少90%序列同一性的氨基酸序列,比如与这样的序列具有至少或至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列。

[0256] 在一些实施方案中,TCR或其抗原结合片段包含α链和/或β链,所述α链包含在SEQ ID NO:49、59、284、688、706、723、738、756、772、784、796、812、827、842、854、866、878、892、905、922、934、948、960、972、984或996中列出的氨基酸序列,或与其具有至少90%序列同一

性的氨基酸序列,比如与这样的序列具有至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列,所述β链包含在SEQ ID NO:53、63、286、697、715、732、747、765、778、790、805、821、836、848、860、872、884、898、914、928、942、954、966、978、990或1005中列出的氨基酸序列或与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列,比如与这样的序列具有至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列。

[0257] 在一些实施方案中,Vα和Vβ区含有对应于表6或表7中列出的SEQ ID NO的氨基酸序列。在一些方面,TCR含有恒定α区序列和恒定β区序列,比如对应于表6或表7中列出的SEQ ID NO的那些。在一些情况下,TCR含有包含可变链和恒定链的全序列,比如对应于表6或表7中列出的SEQ ID NO的序列(“全”)。在一些实施方案中,含有可变区和恒定区的全序列还包括信号序列,并且因此包含对应于表6或表7中列出的SEQ ID NO的序列(“全+信号”)。其中所提供的TCR还有包含与这样的序列至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的那些TCR。含有这样的序列的示例性TCR或其如本文其他地方所述的修饰形式也分别在表6和表7中列出。

表 6：天然的 HPV16 E7(11-19)TCR SEQ ID NO.								
示例性 TCR	α				β			
	可变 (Vα)	恒定	全	全+信号	可变 (Vβ)	恒定	全	全+信号
TCR 6	117	217	48	330	118, 296	216	52, 285	332, 246
TCR 7	119	218	58	334	120	214	62	336
TCR 12	295	213	283	222	118, 296	216	52, 285	332, 246
TCR 31	691	213	687	689	700	216	696	698
TCR 32	709	213	705	707	718	216	714	716
TCR 33	726	213	722	724	735	216	731	733
TCR 34	741	213	737	739	750	216	746	748
TCR 35	759	213	755	757	768	216	764	766
TCR 36	775	218	771	773	781	216	777	779
TCR 37	787	213	783	785	793	214	789	791
TCR 38	799	213	795	797	808	216	804	806
TCR 39	815	213	811	813	824	214	820	822
TCR 40	830	213	826	828	839	216	835	837
TCR 41	845	213	841	843	851	216	847	849

表 6：天然的 HPV16 E7(11-19)TCR SEQ ID NO.								
示例性 TCR	α				β			
	可变 (Vα)	恒定	全	全+信号	可变 (Vβ)	恒定	全	全+信号
TCR 42	857	213	853	855	863	216	859	861
TCR 43	869	213	865	867	875	216	871	873
TCR 44	881	213	877	879	887	889	883	885
TCR 45	895	213	891	893	901	216	897	899
TCR 46	908	213	904	906	917	216	913	915
TCR 47	925	524	921	923	931	216	927	929
TCR 48	937	213	933	935	945	216	941	943
TCR 49	951	213	947	949	957	216	953	955
TCR 50	963	213	959	961	969	214	965	967
TCR 51	975	213	971	973	981	214	977	979
TCR 52	987	213	983	985	993	214	989	991
TCR 53	999	213	995	997	1008	216	1004	1006
TCR 54	119	218	58	334	120	214	62	336
TCR 55	295	213	283	222	118, 296	216	52, 285	332, 246

表 7：修饰的 HPV16 E7(11-19)TCR SEQ ID NO.								
TCR 的示例性修饰形式	α				β			
	可变 (Vα)	恒定	全	全+信号	可变 (Vβ)	恒定	全	全+信号
TCR 6	117	200	49	331	118, 296	199	53, 286	333, 250
TCR 7	119	201	59	335	120	197	63	337
TCR 12	295	196	284	242	118, 296	199	53, 286	333, 250
TCR 31	691	203	688	690	700	199	697	699

表 7：修饰的 HPV16 E7(11-19)TCR SEQ ID NO.								
TCR 的示例性修饰形式	α				β			
	可变(Vα)	恒定	全	全+信号	可变(Vβ)	恒定	全	全+信号
TCR 32	709	203	706	708	718	199	715	717
TCR 33	726	203	723	725	735	199	732	734
TCR 34	741	203	738	740	750	199	747	749
TCR 35	759	203	756	758	768	199	765	767
TCR 36	775	201	772	774	781	199	778	780
TCR 37	787	203	784	786	793	197	790	792
TCR 38	799	203	796	798	808	199	805	807
TCR 39	815	203	812	814	824	197	821	823
TCR 40	830	203	827	829	839	199	836	838
TCR 41	845	203	842	844	851	199	848	850
TCR 42	857	203	854	856	863	199	860	862
TCR 43	869	203	866	868	875	199	872	874
TCR 44	881	203	878	880	887	890	884	886
TCR 45	895	203	892	894	901	199	898	900
TCR 46	908	203	905	907	917	199	914	916
TCR 47	925	525	922	924	931	199	928	930
TCR 48	937	203	934	936	945	199	942	944
TCR 49	951	203	948	950	957	199	954	956
TCR 50	963	203	960	962	969	197	966	968
TCR 51	975	203	972	974	981	199	978	980
TCR 52	987	203	984	986	993	199	990	992
TCR 53	999	203	996	998	1008	199	1005	1007
TCR 54	119	201	59	335	120	197	63	337
TCR 55	295	196	284	242	118, 296	199	53, 286	333, 250

c.HPV 16 E7(86-93)

[0258] 在一些情况下,TCR识别或结合衍生自HPV16 E7的肽表位,所述肽表位是或含有E7

(86-93)TLGIVCPI(SEQ ID NO:235)。在一些实施方案中,TCR识别或结合在诸如MHC I类(例如HLA-A2)的MHC的背景下的HPV16 E7(86-93)。

[0259] 在一些实施方案中,Vα区含有包含在SEQ ID NO:175中列出的氨基酸序列的互补决定区3(CDR-3)。在一些实施方案中,Vα区含有与这样的序列至少或至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的CDR3序列。在一些方面,Vα区含有互补决定区1(CDR-1),所述互补决定区1包含在SEQ ID NO:142中列出的氨基酸序列,或与这样的序列具有至少或至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列。在一些方面,Vα区包含互补决定区2(CDR-2),所述互补决定区2包含在SEQ ID NO:143中列出的氨基酸序列,或与这样的序列具有至少或至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列。

[0260] 在一些实施方案中,Vβ区含有互补决定区3(CDR-3),所述互补决定区3包含在SEQ ID NO:178中列出的氨基酸序列,或与这样的序列具有至少或至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列。在一些情况下,Vβ区含有互补决定区1(CDR-1),所述互补决定区1包含在SEQ ID NO:176中列出的氨基酸序列,或与这样的序列具有至少或至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列。在一些方面,Vβ区含有互补决定区2(CDR-2),所述互补决定区2包含在SEQ ID NO:177中列出的氨基酸序列,或与这样的序列具有至少或至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列。

[0261] 在一些实施方案中,Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:142、143和175的CDR-1、CDR-2和CDR-3。在一些这样的实施方案中,Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:176、177和178的CDR-1、CDR-2和CDR-3。其中所提供的TCR还有具有与这样的序列至少或至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列的那些TCR。

[0262] 在一些方面,Vα区含有互补决定区1(CDR-1)、CDR-2和CDR-3,所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含在SEQ ID NO:127中列出的Vα区氨基酸序列内包含的CDR-1、CDR-2和CDR-3氨基酸序列。在一些实施方案中,Vβ区含有CDR-1、CDR-2和CDR-3,所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含在SEQ ID NO:128中列出的Vβ区氨基酸序列内包含的CDR-1、CDR-2和CDR-3氨基酸序列。其中所提供的TCR还有包含与这样的序列至少或至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列的那些TCR。

[0263] 在一些实施方案中,TCR或抗原结合片段包括包含互补决定区1(CDR-1)、CDR-2和CDR-3的Vα区,所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含在表8中列出的CDR-1、CDR-2和CDR-3氨基酸序列;并且包括包含互补决定区1(CDR-1)、CDR-2和CDR-3的Vβ区,所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含在表8中列出的CDR-1、CDR-2和CDR-3氨基酸序列。其中所提供的TCR还有包含与这样的序列至少或至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列的那些TCR。含有这样的CDR的示例性TCR或其如本文其他地方所述的修饰形式也在表8中列出。

表 8：HPV16 E7(86-93) TCR CDR SEQ ID NO.						
示例性 TCR	α			β		
	CDR1	CDR2	CDR3	CDR1	CDR2	CDR3
TCR 11	142	143	175	176	177	178

[0264] 在一些实施方案中，TCR或其抗原结合片段含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:127和128的Vα区和Vβ区。其中所提供的TCR还有包含与这样的序列至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的那些TCR。

[0265] 在一些实施方案中，TCR的α链或其抗原结合片段进一步含有Cα区或其部分并且/或者β链进一步含有Cβ区或其部分。在一些实施方案中，Cα区或其部分包含在SEQ ID NO:212、213或217任一者中列出的氨基酸序列，或与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列，比如与这样的序列具有至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列。在一些方面，Cβ区含有在SEQ ID NO:214或216中列出的氨基酸序列，或与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列，比如与这样的序列具有至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列。在一些实施方案中，Cα和/或Cβ区被修饰，例如，通过掺入比如本文所述的任何一个或多个非天然半胱氨酸残基。在一些实施方案中，Cα区或其部分含有在残基48处的非天然半胱氨酸并且包含在SEQ ID NO:200中列出的氨基酸序列，或与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列，比如与这样的序列具有至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一性并且含有引入的非天然半胱氨酸残基(例如Cys48)的序列。在一些方面，Cβ区含有在残基57处的非天然半胱氨酸并且含有在SEQ ID NO:197或199中列出的氨基酸序列，或与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列，比如与这样的序列具有至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列。

[0266] 在一些实施方案中，TCR或其抗原结合片段包含α链和/或β链，所述α链包含在SEQ ID NO:98中列出的氨基酸序列，或与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列，比如与这样的序列具有至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列，所述β链包含在SEQ ID NO:102中列出的氨基酸序列或与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列，比如与这样的序列具有至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列。

[0267] 在一些实施方案中，TCR或其抗原结合片段包含α链和/或β链，所述α链包含在SEQ ID NO:99中列出的氨基酸序列，或与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列，比如与这样的序列具有至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列，所述β链包含在SEQ ID NO:103中列出的氨基酸序列或与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列，比如与这样的序列具有至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列。

[0268] 在一些实施方案中，Vα和Vβ区含有对应于表9或表10中列出的SEQ ID NO的氨基酸

序列。在一些方面，TCR含有恒定α区序列和恒定β区序列，比如对应于表9或表10中列出的SEQ ID NO的那些。在一些情况下，TCR含有包含可变链和恒定链的全序列，比如对应于表9或表10中列出的SEQ ID NO的序列(“全”)。在一些实施方案中，含有可变区和恒定区的全序列还包括信号序列，并且因此包含对应于表9或表10中列出的SEQ ID NO的序列(“全+信号”)。其中所提供的TCR还有包含与这样的序列至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的那些TCR。含有这样的序列的示例性TCR或其如本文其他地方所述的修饰形式也分别在表9和表10中列出。

表 9：天然的 HPV16 E7(86-93)TCR SEQ ID NO.

示例性TCR	α				β			
	可变(Vα)	恒定		全+信号	可变(Vβ)	恒定		全+信号
TCR 11	127	217	8	195	128	216	02	352

表 10：修饰的 HPV16 E7(86-93)TCR SEQ ID NO.

TCR的示例性修饰形式	α				β			
	可变(Vα)	恒定		全+信号	可变(Vβ)	恒定		全+信号
TCR 11	127	200	9	205	128	199	03	221

变体和修饰

[0269] 在一些实施方案中，结合分子(例如TCR或其抗原结合片段)被修饰或已经被修饰。在某些实施方案中，与本文所述结合分子例如TCR的序列相比，结合分子(例如TCR或其抗原结合片段)包括一个或多个氨基酸变异，例如取代、缺失、插入和/或突变。示例性变体包括设计为改善结合分子的结合亲和力和/或其他生物学特性的变体。可通过将适当的修饰引入到编码结合分子的核苷酸序列中或通过肽合成来制备结合分子的氨基酸序列变体。这样的修饰包括，例如，结合分子的氨基酸序列中的残基的缺失和/或插入和/或取代。可以进行缺失、插入和取代的任何组合以得到最终的构建体，条件是最终构建体具有期望的特征，例如抗原结合。

[0270] 在一些实施方案中，使用定向进化方法来产生具有改变的性质的TCR，比如对MHC

分子背景下的特异性肽具有更高的亲和力。在一些实施方案中，通过展示方法实现定向进化，所述展示方法包括但不限于酵母展示(Holler等人(2003)Nat Immunol,4,55-62；Holler等人(2000)Proc Natl Acad Sci U S A,97,5387-92)、噬菌体展示(Li等人(2005)Nat Biotechnol,23,349-54)、或T细胞展示(Chervin等人(2008)J Immunol Methods,339,175-84)。在一些实施方案中，展示方法涉及工程改造或修饰已知的亲本或参考TCR。例如，在一些情况下，参考TCR(比如本文中提供的任何参考TCR)可以用作模板，用于产生其中CDR的一个或多个残基被突变的诱变TCR和具有期望的改变的性质的突变体，所述改变的性质比如对MHC分子背景下的肽表位具有更高的亲和力。

[0271] 在某些实施方案中，例如，与本文所述的结合分子(例如TCR)相比和/或与天然库(例如人库)的序列相比，结合分子(例如TCR或其抗原结合片段)包括一个或多个氨基酸取代。取代型诱变的感兴趣位点包括CDR和FR和/或恒定区。可以将氨基酸取代引入到感兴趣的结合分子中，并针对期望活性筛选产物，所述期望活性例如保留/改善的抗原亲和力或亲合力、降低的免疫原性、改善的半衰期、CD8非依赖性结合或活性、表面表达、促进TCR链配对和/或其他改善的性质或功能。

[0272] 在一些实施方案中，亲本结合分子(例如TCR)的CDR内的一个或多个残基被取代。在一些实施方案中，进行取代以将序列或序列中的位置恢复为种系序列，比如在种系(例如，人种系)中发现的结合分子序列，以便例如在施用于人类受试者时降低免疫原性的可能性。

[0273] 在某些实施方案中，可以在一个或多个CDR内进行取代、插入或缺失，只要这样的改变基本上不降低结合分子(例如TCR)或其抗原结合片段结合抗原的能力即可。例如，可以在CDR中进行基本上不降低结合亲和力的保守改变(例如本文中提供的保守取代)。这样的改变可以例如在CDR中的抗原接触残基之外。在本文中提供的可变序列的某些实施方案中，每个CDR未改变，或者含有不超过一个、二个或三个氨基酸取代。

[0274] 氨基酸序列插入包括长度范围从一个残基到含有一百个或更多个残基的多肽的氨基和/或羧基末端融合，以及单个或多个氨基酸残基的序列间插入。

[0275] 在一些方面，TCR或其抗原结合片段可以在α链和/或β链中含有一个或多个修饰，使得当TCR或其抗原结合片段在细胞中表达时，在TCRα链和β链以及内源性TCRα链和β链之间的错配频率降低，TCRα链和β链的表达增加和/或TCRα链和β链的稳定性增加。

[0276] 在一些实施方案中，TCR含有一个或多个用于引入共价二硫键的非天然半胱氨酸残基，所述二硫键将α链恒定结构域的免疫球蛋白区的残基与β链恒定结构域的免疫球蛋白区的残基连接。在一些实施方案中，可以将一个或多个半胱氨酸掺入到TCR多肽的第一和第二区段的恒定区细胞外序列中。本文中描述了用于引入非天然半胱氨酸残基的TCR中的示例性非限制性修饰(还参见国际PCT号WO2006/000830和WO2006037960)。在一些情况下，天然和非天然二硫键两者都可能是期望的。在一些实施方案中，修饰TCR或抗原结合片段，使得天然TCR中的链间二硫键不存在。

[0277] 在一些实施方案中，可以将TCR恒定区的跨膜结构域修饰为含有更多数量的疏水残基(参见例如Haga-Friedman等人(2012)Journal of Immunology,188:5538-5546)。在一些实施方案中，参考SEQ ID NO:212、213、215、217、220或524任一者中列出的Cα的编号，TCRα链的跨膜区含有一个或多个对应于S116L、G119V或F120L的突变。

[0278] 在一些实施方案中，表达TCR的细胞进一步包括标志物，比如细胞表面标志物，所述标志物可用于证实表达TCR的细胞转导或工程化，所述TCR比如截短形式的细胞表面受体，比如截短的EGFR(tEGFR)。在一些方面，标志物包括CD34、NGFR或表皮生长因子受体(例如，tEGFR)的全部或部分(例如，截短形式)。在一些实施方案中，编码标志物的核酸与编码接头序列的多核苷酸可操作连接，所述接头序列比如可切割的接头序列，例如T2A。参见WO2014031687。在一些实施方案中，引入编码由T2A、P2A或其他核糖体开关分离的TCR和EGFRt的构建体可以从同一个构建体表达两种蛋白质，使得EGFRt可以用作检测表达这种构建体的细胞的标志物。可以使用的这种标志物的示例描述如下。

[0279] 在一些实施方案中，TCR或其抗原结合片段由密码子优化或已经密码子优化的核苷酸序列编码。在本文其他地方描述示例性密码子优化变体。

抗体

[0280] 在一些实施方案中，结合分子是含有如上文关于TCR所述的任何一个或多个CDR的抗体或其抗原结合片段。

[0281] 在一些实施方案中，抗体或抗原结合片段含有可变重链和轻链，其含有如表2、表5或表8中列出的α链中包含的CDR1、CDR2和/或CDR3以及β链中包含的CDR1、CDR2和/或CDR3。其中所提供的抗体或抗原结合片段还有包含与这样的序列至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的那些。

[0282] 在一些实施方案中，抗体或抗原结合片段含有包含互补决定区1(CDR-1)、CDR-2和CDR-3的可变区，所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含在SEQ ID NO:111、113、115、121、123 125、297、299、477、492、504、510、522、536、554、569、587、599、611、623、637、649、661或676任一者中列出的Vα区氨基酸序列内包含的CDR-1、CDR-2和CDR-3氨基酸序列。在一些方面，抗体或抗原结合片段含有包含互补决定区1(CDR-1)、CDR-2和CDR-3的可变区，所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含在SEQ ID NO:112、114、116、122、124 126、298、300、483、498、498、516、530、545、560、578、593、605、617、629、643、655、667或685任一者中列出的Vβ区氨基酸序列内包含的CDR-1、CDR-2和CDR-3氨基酸序列。其中所提供的抗体或抗原结合片段还有包含与这样的序列至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的那些。

[0283] 在一些实施方案中，所提供的抗体或抗体片段是人抗体。在一些实施方案中，所提供的抗体或抗体片段含有V_H区，所述V_H区含有与由种系核苷酸人重链V区段编码的氨基酸序列具有至少95％、96％、97％、98％、99％或100％序列同一性的部分，与由种系核苷酸人重链D区段编码的氨基酸序列具有至少95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性的部分，和/或与由种系核苷酸人重链J区段编码的氨基酸序列具有至少95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性的部分；并且/或者含有V_L区，所述V_L区含有与由种系核苷酸人κ或λ链V区段编码的氨基酸序列具有至少95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性的部分，和/或与由种系核苷酸人κ或λ链J区段编码的氨基酸序列具有至少95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性的部分。在一些实施方案中，V_H区的所述部分对应于CDR-H1、CDR-H2和/或CDR-H3。在一些实施方案中，V_H区的所述部分对应于框架区1(FR1)、FR2、FR3和/或FR4。在一些实施方案中，V_L区的所述部分对应于CDR-L1、CDR-L2和/或CDR-L3。在一些实施方案中，V_L区的所述部分对应于FR1、FR2、FR3和/或FR4。

[0284] 在一些实施方案中，抗体或抗原结合片段含有包含人种系基因区段序列的框架区。例如，在一些实施方案中，抗体或抗原结合片段含有V_H区，其中框架区例如框架区FR1、FR2、FR3和FR4与由人种系抗体区段(比如V和/或J区段)编码的框架区具有至少95％、96％、97％、98％、99％或100％序列同一性。在一些实施方案中，人抗体含有V_L区，其中框架区例如框架区FR1、FR2、FR3和FR4与由人种系抗体区段(比如V和/或J区段)编码的框架区具有至少95％、96％、97％、98％、99％或100％序列同一性。例如，在一些这样的实施方案中，V_H和/或V_L序列的框架序列与由人种系抗体区段编码的框架区相比相差不超过10个氨基酸，比如不超过9个、8个、7个、6个、5个、4个、3个、2个或1个氨基酸。在一些实施方案中，抗体及其抗原结合片段(例如，TCR样抗体)特异性地识别在诸如MHC I类的MHC分子背景下的肽表位。在一些情况下，MHC I类分子是HLA-A2分子，例如HLA-A2*01。

[0285] 在一些实施方案中，抗体或其抗原结合片段识别或结合HPV 16 E6的表位或区域，比如含有在SEQ ID NO:232-234任一者中列出的氨基酸序列的肽表位。在一些情况下，识别或结合衍生自HPV16 E6的肽表位的TCR或其抗原结合片段是或包含在SEQ ID NO:233中列出的序列。

[0286] 在一些方面，TCR或抗原结合片段识别或结合HPV16 E7蛋白的表位或区域，比如含有在SEQ ID NO:235-239任一者中列出的氨基酸序列的肽表位。在一些实施方案中，TCR或其抗原结合片段不识别或结合包含氨基酸序列YMLDLQPET(SEQ ID NO.236)的表位E7(11-19)。在一些情况下，衍生自HPV16 E7的肽是或含有在SEQ ID NO:235中列出的序列。

[0287] 因此，在一些实施方案中提供了抗HPV抗体，包括功能性抗体片段。在一些实施方案中，抗体V_H和/或V_L结构域或其抗原结合位点能够特异性地与HPV16的肽表位结合。在一些实施方案中，抗体包含可变重链和可变轻链，比如scFv。抗体包括特异性地与HPV(例如HPV 16 E6或HPV 16 E7)结合的抗体。其中提供的抗HPV抗体是人抗体。所述抗体包括分离的抗体。还提供了含有这样的抗体的分子，例如单链蛋白、融合蛋白和/或重组受体，比如嵌合受体，包括抗原受体。

[0288] 本文中的术语“抗体”以最广义的方式加以使用，包括多克隆和单克隆抗体，包括完整抗体和功能性(抗原结合)抗体片段，包括片段抗原结合(Fab)片段、$F(ab')_2$片段、Fab'片段、Fv片段、重组IgG(rIgG)片段、能够特异性结合抗原的可变重链(V_H)区、单链抗体片段，包括单链可变片段(scFv)和单结构域抗体(例如sdAb、sdFv、纳米抗体)片段。该术语涵盖基因工程和/或其他修饰形式的免疫球蛋白，比如胞内抗体、肽体、嵌合抗体、全人抗体、人源化抗体和异源偶联抗体、多特异性(例如双特异性)抗体、双抗体、三抗体和四抗体、串联di-scFv、串联tri-scFv。除非另外说明，否则术语“抗体”应理解为涵盖其功能性抗体片段。该术语还涵盖完整或全长抗体，包括任何类型或亚型的抗体，包括IgG及其亚型、IgM、IgE、IgA和IgD。

[0289] 在一些实施方案中，抗体的重链和轻链可以是全长的或者可以是抗原结合部分(Fab、F(ab')2、Fv或单链Fv片段(scFv))。在其他实施方案中，抗体重链恒定区选自例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgD和IgE，特别是选自例如IgG1、IgG2、IgG3和IgG4，更特别地为IgG1(例如，人IgG1)。在另一个实施方案中，抗体轻链恒定区选自例如κ或λ，特别是κ。

[0290] 其中提供的抗体为抗体片段。“抗体片段”指的是除了完整抗体之外的分子，其包

含与完整抗体所结合的抗原结合的所述完整抗体的一部分。抗体片段的实例包括但不限于Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')$_2$;双抗体;线性抗体;可变重链(V_H)区、单链抗体分子如scFv和单结构域V_H单一抗体;和由抗体片段形成的多特异性抗体。在具体的实施方案中,抗体是包含可变重链区和/或可变轻链区的单链抗体片段,比如scFv。

[0291] 当用于提及抗体比如抗体片段时,术语"可变区"或"可变结构域"是指涉及抗体与抗原结合的抗体重链或轻链的结构域。天然抗体的重链和轻链的可变结构域(分别为V_H和V_L)通常具有相似的结构,每个结构域包含四个保守的框架区(FR)和三个CDR。(参见例如Kindt等人,Kuby Immunology,6th ed.,W.H.Freeman和Co.,第91页(2007)。单个V_H或V_L结构域可足以赋予抗原结合特异性。此外,可以使用来自结合抗原的抗体的V_H或V_L结构域来分离结合特定抗原的抗体,以分别筛选互补的V_L或V_H结构域的文库。参见,例如,Portolano等人,J.Immunol.150:880-887(1993);Clarkson等人,Nature 352:624-628(1991)。

[0292] 单结构域抗体是包含抗体的全部或部分重链可变结构域或全部或部分轻链可变结构域的抗体片段。在某些实施方案中,单结构域抗体是人单结构域抗体。

[0293] 可以通过各种技术制造抗体片段,包括但不限于完整抗体的蛋白水解消化以及通过重组宿主细胞产生。在一些实施方案中,抗体是重组产生的片段,比如包含非天然存在的排列的片段,比如具有通过合成接头(例如肽接头)连接的两个或更多个抗体区或链的片段,和/或不能通过酶消化天然存在的完整抗体来产生的片段。在一些方面,抗体片段是scFv。

[0294] 其中提供的抗HPV抗体是人抗体。"人抗体"是具有这样的氨基酸序列的抗体,所述氨基酸序列对应于人或人细胞产生的抗体、或利用人抗体谱或其他的人抗体编码序列的非人来源(包括人抗体文库)产生的抗体的氨基酸序列。该术语排除了包含非人抗原结合区的非人抗体的人源化形式,比如其中所有或基本上所有CDR都是非人的那些抗体。该术语包括人抗体的抗原结合片段。

[0295] "人源化"抗体是其中所有或基本上所有CDR氨基酸残基衍生自非人CDR并且所有或基本上所有FR氨基酸残基衍生自人FR的抗体。人源化抗体任选地可以包括衍生自人抗体的抗体恒定区的至少一部分。非人抗体的"人源化形式"是指经历了人源化的非人抗体的变体,通常为了降低对人的免疫原性,同时保留亲本非人抗体的特异性和亲和力。在一些实施方案中,用来自非人抗体(例如,自其衍生CDR残基的抗体)的相应残基取代人源化抗体中的一些FR残基,例如,用于恢复或提高抗体特异性或亲和力。

[0296] 人抗体可以通过向转基因动物施用免疫原加以制备,所述转基因动物已经被修饰以产生完整人抗体或具有应答于抗原攻击的人可变区的完整抗体。这样的动物一般含有人免疫球蛋白基因座的全部或部分,其代替内源性免疫球蛋白基因座,或者在染色体外存在或随机整合到动物染色体中。在这样的转基因动物中,内源性免疫球蛋白基因座通常已经失活。人抗体也可以衍生自人抗体文库,包括噬菌体展示文库和无细胞文库,其含有衍生自人谱的抗体编码序列。

[0297] 其中所提供的抗体是单克隆抗体,包括单克隆抗体片段。如本文中使用的术语"单克隆抗体"是指从基本上同质的抗体的群获得或在所述群之内的抗体,即构成该群的单独的抗体是相同的,例外情况是可能存在变体,其含有天然存在的突变或在单克隆抗体制剂生产过程中产生,这样的变体通常以少量存在。与通常包括针对不同表位的不同抗体的多

克隆抗体制剂相反，单克隆抗体制剂的每种单克隆抗体针对抗原上的单一表位。该术语不应解释为需要通过任何特定的方法产生抗体。可以通过多种技术制造单克隆抗体，包括但不限于从杂交瘤产生、重组DNA方法、噬菌体展示和其他抗体展示方法。

[0298] 如本文中使用的，关于抗体的“相应形式”表示当比较两种抗体的性质或活性时，所述性质是使用相同形式的抗体比较的。例如，如果陈述抗体与第一抗体的相应形式的活性相比具有更高的活性，这表示该抗体的特定形式比如scFv与第一抗体的scFv形式相比具有更高的活性。

[0299] “效应子功能”是指可归因于抗体Fc区的那些生物活性，其随抗体同种型而变化。抗体效应子功能的实例包括：C1q结合和补体依赖性细胞毒性(CDC)；Fc受体结合；抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)；吞噬作用；细胞表面受体(例如B细胞受体)的下调；和B细胞活化。

[0300] 在一些实施方案中，抗体(例如抗体片段)可以含有免疫球蛋白恒定区的至少一部分，比如一个或多个恒定区结构域。在一些实施方案中，恒定区包括轻链恒定区和/或重链恒定区1(CH1)。在一些实施方案中，抗体包括CH2和/或CH3结构域，比如Fc区。在一些实施方案中，Fc区是人IgG(比如IgG1或IgG4)的Fc区。

[0301] 本文中的术语“Fc区”用于定义含有恒定区的至少一部分的免疫球蛋白重链的C末端区。该术语包括天然序列Fc区和变体Fc区。在一个实施方案中，人IgG重链Fc区从Cys226或从Pro230延伸到重链的羧基末端。然而，Fc区的C末端赖氨酸(Lys447)可存在或可不存在。除非在本文中另外说明，Fc区或恒定区中氨基酸残基的编号是根据EU编号系统(也称为EU索引)进行的，如Kabat等人在Sequences of Proteins of Immunological Interest，5th Ed.Public Health Service，National Institutes of Health，Bethesda，MD，1991中描述。

[0302] 术语“全长抗体”、“完整抗体”和“全抗体”在本文中可互换使用，指的是具有与天然抗体结构基本相似的结构或具有包含如本文中定义的Fc区的重链的抗体。

[0303] “分离的”抗体是已经从其天然环境的组分中分离的抗体。在一些实施方案中，正如通过例如电泳(例如，SDS-PAGE、等电聚焦(IEF)、毛细管电泳)或色谱法(例如，离子交换或反相HPLC)测定的，将抗体纯化至大于95％或99％的纯度。关于评估抗体纯度的方法的评述，参见例如，Flatman等人，J.Chromatogr.B 848:79-87(2007)。

变体和修饰

[0304] 在某些实施方案中，与本文所述抗体的序列相比，抗体或其抗原结合片段包括一个或多个氨基酸变异，例如取代、缺失、插入和/或突变。示例性变体包括设计为改善抗体的结合亲和力和/或其他生物学特性的变体。可通过将适当的修饰引入编码抗体的核苷酸序列中或通过肽合成来制备抗体的氨基酸序列变体。这样的修饰包括，例如，抗体氨基酸序列中的残基的缺失和/或插入和/或取代。可以进行缺失、插入和取代的任何组合以得到最终的构建体，条件是最终构建体具有期望的特征，例如抗原结合。

[0305] 在某些实施方案中，例如，与本文所述的抗体序列相比和/或与天然库(例如人库)的序列相比，抗体包括一个或多个氨基酸取代。取代型诱变的感兴趣位点包括CDR和FR。可以将氨基酸取代引入到感兴趣的抗体中，并针对期望活性筛选产物，所述期望活性例如保留/改善的抗原结合、降低的免疫原性、改善的半衰期和/或改善的效应子功能，所述效应子

功能比如促进抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)或补体依赖性细胞毒性(CDC)的能力。

[0306] 在一些实施方案中,亲本抗体(例如人源化抗体或人抗体)的CDR内的一个或多个残基被取代。在一些实施方案中,进行取代以将序列或序列中的位置恢复为种系序列,比如在种系(例如,人种系)中发现的抗体序列,以便例如在施用于人类受试者时降低免疫原性的可能性。

[0307] 在一些实施方案中,可以在CDR"热点"中进行改变,所述"热点"即由在体细胞成熟过程中以高频率发生突变的密码子编码的残基(参见,例如,Chowdhury,Methods Mol.Biol.207:179-196(2008))、和/或接触抗原的残基,其中测试了所得变体V_H或V_L的结合亲和力。通过从次级文库构建和重新选择的亲和力成熟例如已经描述于Hoogenboom等人,引自Methods in Molecular Biology 178:1-37(O'Brien等人编辑,Human Press,Totowa,NJ,(2001))中。在亲和力成熟的一些实施方案中,通过多种方法的任一种(例如易错PCR、链改组或寡核苷酸定向诱变)将多样性引入到经选择用于成熟的可变基因中。然后可以建立和筛选次级文库以鉴定具有期望亲和力的任何抗体变体。另一种引入多样性的方法涉及CDR指导的方法,其中将几个CDR残基(例如一次4-6个残基)随机化。例如使用丙氨酸扫描诱变或建模,可以特异性地鉴定参与抗原结合的CDR残基。特别地,常常靶向CDR-H3和CDR-L3。

[0308] 在某些实施方案中,取代、插入或缺失可以在一个或多个CDR内进行,只要这样的改变基本上不降低抗体结合抗原的能力即可。例如,可以在CDR中进行基本上不降低结合亲和力的保守改变(例如本文中提供的保守取代)。这样的改变可以例如在CDR中的抗原接触残基之外。在上文提供的变体V_H和V_L序列的某些实施方案中,每个CDR未改变,或含有不超过一个、二个或三个氨基酸取代。

[0309] 氨基酸序列插入包括长度范围从一个残基到含有一百个或更多个残基的多肽的氨基和/或羧基末端融合,以及单个或多个氨基酸残基的序列间插入。末端插入的实例包括具有N末端甲硫氨酰残基的抗体。抗体分子的其他插入变体包括所述抗体的N或C末端与酶或增加所述抗体的血清半衰期的多肽的融合物。

[0310] 在某些实施方案中,例如,使用某些细胞系,例如,通过经由改变氨基酸序列去除或插入一个或多个糖基化位点和/或通过修饰附着于糖基化位点的寡糖改变抗体或其抗原结合片段,以增加或降低抗体糖基化的程度。

[0311] 示例性修饰、变体和细胞系描述于例如专利公开号US 2003/0157108、US 2004/0093621、US 2003/0157108;WO 2000/61739;WO 2001/29246;US 2003/0115614;US 2002/0164328;US 2004/0093621;US2004/0132140;US 2004/0110704;US 2004/0110282;US 2004/0109865;WO 2003/085119;WO 2003/084570;WO 2005/035586;WO 2005/035778;WO2005/053742;WO2002/031140;Okazaki等人,J.Mol.Biol.336:1239-1249(2004);Yamane-Ohnuki等人,Biotech.Bioeng.87:614(2004).Ripka等人,Arch.Biochem.Biophys.249:533-545(1986);美国专利申请号US 2003/0157108 A1,Presta,L;和WO 2004/056312A1,Yamane-Ohnuki等人,Biotech.Bioeng.87:614(2004);Kanda,Y.等人,Biotechnol.Bioeng.,94(4):680-688(2006);和WO2003/085107);WO 2003/011878(Jean-Mairet等人);美国专利No.6,602,684(Umana等人);和US 2005/0123546(Umana等人);WO 1997/30087(Patel等人);WO 1998/58964(Raju,S.);和WO 1999/22764

(Raju,S.)。

[0312] 其中修饰的抗体是具有在Fc区中的一个或多个氨基酸修饰的抗体,比如具有包含在一个或多个氨基酸位置的氨基酸修饰(例如取代)的人Fc区序列或恒定区的其他部分(例如,人IgG1、IgG2、IgG3或IgG4Fc区)的那些抗体。

[0313] 例如,可以进行这样的修饰以改善半衰期、改变与一种或多种类型的Fc受体的结合、和/或改变效应子功能。

[0314] 并且,其中变体是半胱氨酸工程化抗体,例如"thioMAbs"和其他半胱氨酸工程化变体,其中抗体的一个或多个残基被半胱氨酸残基取代,以在可接近的位点生成反应性硫醇基团,例如用于药剂和接头剂的缀合,以产生免疫缀合物。半胱氨酸工程化抗体描述于例如美国专利No.7,855,275和7,521,541中。

[0315] 在一些实施方案中,修饰抗体以含有另外的非蛋白质模块,包括水溶性聚合物。示例性聚合物包括但不限于聚乙二醇(PEG)、乙二醇/丙二醇共聚物、羧甲基纤维素、葡聚糖、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚-1,3-二氧戊环、聚-1,3,6-三噁烷、乙烯/马来酸酐共聚物、聚氨基酸(均聚物或无规共聚物)和葡聚糖或聚(n-乙烯基吡咯烷酮)聚乙二醇、丙二醇均聚物、聚氧化丙烯/氧化乙烯共聚物、聚氧乙烯化多元醇(例如甘油)、聚乙烯醇及其混合物。聚乙二醇丙醛由于其在水中的稳定性而具有在制造方面的优点。聚合物可以具有任何分子量,并且可以是支链或非支链的。与抗体附接的聚合物的数目可以变化,并且如果附接多于一种聚合物的话,它们可以是相同或不同的分子。通常,用于衍生化的聚合物的数目和/或类型可以基于以下考虑事项来确定,包括但不限于,待改进的抗体的特定性质或功能,是否在定义的条件下将抗体衍生物用于治疗中,等等。

TCR样CAR

[0316] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合部分在细胞上表达为重组受体(比如抗原受体)的一部分。其中抗原受体为功能性非TCR抗原受体,比如嵌合抗原受体(CAR)。通常,含有表现出针对MHC分子背景下的肽的TCR样特异性的抗体或抗原结合片段的CAR也可称为TCR样CAR。

[0317] 因此,其中所提供的结合分子(例如HPV 16 E6或E7结合分子)是抗原受体,比如包括所提供的抗体(例如TCR样抗体)之一的抗原受体。在一些实施方案中,抗原受体和其他嵌合受体与HPV16 E6或E7的区域或表位特异性地结合,比如其为含有所提供的抗HPV 16 E6或E7抗体或抗体片段(例如TCR样抗体)的抗原受体。其中抗原受体为功能性非TCR抗原受体,比如嵌合抗原受体(CAR)。还提供了表达CAR的细胞及其在过继细胞疗法中的用途,例如与HPV16 E6或E7表达相关的疾病和疾患的治疗。

[0318] 因此,本文中提供了TCR样CAR,其含有表现出T细胞受体特异性的非TCR分子,例如当在MHC分子背景下展示或呈递时的T细胞表位或肽表位。在一些实施方案中,TCR样CAR可含有抗体或其抗原结合部分,例如如本文所述的TCR样抗体。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合部分对MHC分子背景下的特异性肽表位是反应性的,其中抗体或抗体片段可以区分在MHC分子背景下的特异性肽与单独的MHC分子、单独的特异性肽、以及在一些情况下在MHC分子背景下的无关肽。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合部分可以表现出比T细胞受体更高的结合亲和力。

[0319] 示例性抗原受体(包括CAR)、以及用于将这样的受体工程化和引入细胞中的方法

包括例如在以下文献中描述的那些:国际专利申请公开号WO2000/14257、WO2013/126726、WO2012/129514、WO2014/031687、WO2013/166321、WO2013/071154、WO2013/123061,美国专利申请公开号US2002/131960、US2013/287748、US2013/0149337,美国专利No.6,451,995、7,446,190、8,252,592、8,339,645、8,398,282、7,446,179、6,410,319、7,070,995、7,265,209、7,354,762、7,446,191、8,324,353和8,479,118,和欧洲专利申请号EP2537416,和/或Sadelain等人,Cancer Discov.2013April;3(4):388-398;Davila等人,(2013)PLoS ONE 8(4):e61338;Turtle等人,Curr.Opin.Immunol.,2012October;24(5):633-39;Wu等人,Cancer,2012March 18(2):160-75。在一些方面,抗原受体包括如美国专利No.7,446,190中描述的CAR、和国际专利申请公开号WO2014/055668 A1中描述的那些。示例性CAR包括在任何上述出版物中公开的CAR,例如WO2014/031687、US 8,339,645、US 7,446,179、US 2013/0149337、美国专利号7,446,190、美国专利号8,389,282,等等,其中抗原结合部分(例如scFv)被例如如本文中提供的抗体替换。

[0320] 在一些实施方案中,CAR通常包括细胞外抗原(或配体)结合结构域,包括作为对MHC分子背景下的肽特异的抗体或其抗原结合片段,其在一些方面通过接头和/或跨膜结构域与一种或多种细胞内信号传导组分连接。在一些实施方案中,这样的分子通常可通过天然抗原受体(比如TCR)模拟或接近信号,并且,任选地通过这种受体与共刺激受体联合模拟或接近信号。

[0321] 在一些实施方案中,CAR通常在其细胞外部分包括一个或多个抗原结合分子,比如一个或多个抗原结合片段、结构域或部分,或一个或多个抗体可变结构域和/或抗体分子。在一些实施方案中,CAR包括抗体分子的一个或多个抗原结合部分,比如衍生自单克隆抗体(mAb)的可变重链(VH)和可变轻链(VL)的单链抗体片段(scFv)。在一些实施方案中,CAR含有特异性地识别在MHC分子背景下存在于细胞表面上肽表位的TCR样抗体,比如抗体或抗原结合片段(例如scFv)。

[0322] 在一些方面,抗原特异性结合或识别组分与一个或多个跨膜和细胞内信号传导结构域连接。在一些实施方案中,CAR包括与CAR的细胞外结构域融合的跨膜结构域。在一个实施方案中,使用与CAR中的结构域之一天然相关的跨膜结构域。在一些情况下,通过氨基酸取代选择或修饰跨膜结构域,以避免这样的结构域与相同或不同表面膜蛋白的跨膜结构域结合,从而将与受体复合物的其他成员的相互作用最小化。

[0323] 在一些实施方案中,跨膜结构域衍生自天然或合成来源。在来源是天然的情况下,在一些方面,结构域衍生自任何膜结合蛋白或跨膜蛋白。跨膜区包括衍生自T细胞受体的α、β或ζ链、CD28、CD3ε、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CD154(即至少包含其跨膜区)的那些跨膜区。或者,一些实施方案中的跨膜结构域是合成的。在一些方面,合成跨膜结构域主要包含疏水残基,比如亮氨酸和缬氨酸。在一些方面,苯丙氨酸、色氨酸和缬氨酸的三联体将见于合成跨膜结构域的每个末端。

[0324] 在一些实施方案中,存在短的寡肽或多肽接头,例如长度为2至10个氨基酸的接头,比如含有甘氨酸和丝氨酸(例如甘氨酸-丝氨酸双联体)的接头,并且所述接头形成在CAR的跨膜结构域和细胞质信号传导结构域之间的连接。

[0325] 在一些实施方案中,CAR,例如TCR样CAR,比如其抗体部分,进一步包括间隔物,其可以是或包括免疫球蛋白恒定区的至少一部分或其变体或修饰形式,比如铰链区,例如

IgG4铰链区和/或CH1/CL和/或Fc区。在一些实施方案中，恒定区或部分是人IgG(比如IgG4或IgG1)的恒定区或部分。在一些方面，恒定区的部分用作抗原识别组分(例如scFv)和跨膜结构域之间的间隔区。间隔物的长度与不存在间隔物相比可以在抗原结合后提供增加的细胞反应性。在一些实例中，间隔物的长度为或约为12个氨基酸或其长度不超过12个氨基酸。示例性间隔物包括具有至少约10至229个氨基酸、约10至200个氨基酸、约10至175个氨基酸、约10至150个氨基酸、约10至125个氨基酸、约10至100个氨基酸、约10至75个氨基酸、约10至50个氨基酸、约10至40个氨基酸、约10至30个氨基酸、约10至20个氨基酸、或约10至15个氨基酸(并且包括任何列出范围的端点之间的任何整数)的那些间隔物。在一些实施方案中，间隔区具有约12个氨基酸或更少，约119个氨基酸或更少，或约229个氨基酸或更少。示例性间隔物包括单独的IgG4铰链、与CH2和CH3结构域连接的IgG4铰链、或与CH3结构域连接的IgG4铰链。示例性间隔物包括但不限于在Hudecek等人(2013)Clin.Cancer Res.,19:3153或国际专利申请公开号WO2014/031687中描述的那些。

[0326] 在一些实施方案中，恒定区或部分是人IgG(比如IgG4或IgG1)的恒定区或部分。在一些实施方案中，间隔物具有序列ESKYGPPCPPCP(在SEQ ID NO:268列出)，并且由SEQ ID NO:269中列出的序列编码。在一些实施方案中，间隔物具有在SEQ ID NO:270中列出的序列。在一些实施方案中，间隔物具有在SEQ ID NO:271中列出的序列。在一些实施方案中，恒定区或部分是IgD的恒定区或部分。在一些实施方案中，间隔物具有在SEQ ID NO:272中列出的序列。在一些实施方案中，间隔物具有表现出与SEQ ID NO:268、270、271或272的任一个具有至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或更多序列同一性的氨基酸序列。

[0327] 抗原识别结构域通常与一种或多种细胞内信号传导组分连接，所述细胞内信号传导组分例如在CAR的情况下通过抗原受体复合物(比如TCR复合物)模拟激活和/或经由另一种细胞表面受体模拟信号的信号传导组分。因此，在一些实施方案中，抗体或其抗原结合片段与一个或多个跨膜和细胞内信号传导结构域连接。在一些实施方案中，跨膜结构域与细胞外结构域融合。在一个实施方案中，使用与受体(例如CAR)中的结构域之一天然相关的跨膜结构域。在一些情况下，通过氨基酸取代选择或修饰跨膜结构域，以避免这样的结构域与相同或不同表面膜蛋白的跨膜结构域结合，从而将与受体复合物的其他成员的相互作用最小化。

[0328] 在一些实施方案中，跨膜结构域衍生自天然或合成来源。在来源是天然的情况下，在一些方面，结构域衍生自任何膜结合蛋白或跨膜蛋白。跨膜区包括衍生自T细胞受体的α、β或ζ链、CD28、CD3ε、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CD154(即至少包含其跨膜区)的那些跨膜区。或者，一些实施方案中的跨膜结构域是合成的。在一些方面，合成跨膜结构域主要包含疏水残基，比如亮氨酸和缬氨酸。在一些方面，苯丙氨酸、色氨酸和缬氨酸的三联体将见于合成跨膜结构域的每个末端。在一些实施方案中，通过接头、间隔物和/或跨膜结构域加以连接。

[0329] 其中细胞内信号传导结构域是通过天然抗原受体模拟或接近信号、通过这种受体与共刺激受体联合模拟或接近信号、和/或仅通过共刺激受体模拟或接近信号的那些细胞内信号传导结构域。在一些实施方案中，存在短的寡肽或多肽接头，例如长度为2至10个氨基酸的接头，比如含有甘氨酸和丝氨酸(例如甘氨酸-丝氨酸双联体)的接头，并且所述接头

形成在CAR的跨膜结构域和细胞质信号传导结构域之间的连接。

[0330] CAR通常包括至少一种细胞内信号传导组分。在一些实施方案中,CAR包括TCR复合物的细胞内组分,比如介导T细胞活化和细胞毒性的TCR CD3$^+$链,例如CD3ζ链。因此,在一些方面,抗原结合分子与一个或多个细胞信号传导模块连接。在一些实施方案中,细胞信号传导模块包括CD3跨膜结构域、CD3细胞内信号传导结构域和/或其他CD跨膜结构域。在一些实施方案中,CAR进一步包括一种或多种另外的分子的一部分,所述分子比如Fc受体γ、CD8、CD4、CD25或CD16。例如,在一些方面,CAR包括在CD3-zeta(CD3-ζ)或Fc受体γ与CD8、CD4、CD25或CD16之间的嵌合分子。

[0331] 在一些实施方案中,在连接CAR时,CAR的细胞质结构域或细胞内信号传导结构域激活免疫细胞的正常效应子功能或应答中的至少一种,所述免疫细胞例如经工程化以表达CAR的T细胞。例如,在一些情况下,CAR诱导T细胞的功能,比如细胞溶解活性或T辅助活性,比如细胞因子或其他因子的分泌。在一些实施方案中,使用抗原受体组分或共刺激分子的细胞内信号传导结构域的截短部分代替完整的免疫刺激链,例如,条件是它转导效应子功能信号。在一些实施方案中,一个或多个细胞内信号传导结构域包括T细胞受体(TCR)的细胞质序列,并且在一些方面还包括在自然情况下与这种受体协同作用以在抗原受体结合后启动信号转导的共受体的那些序列、和/或这样的分子的任何衍生物或变体、和/或具有相同功能能力的任何合成序列。

[0332] 在天然TCR的情况下,完全激活通常不仅需要通过TCR发信号,还需要共刺激信号。因此,在一些实施方案中,为了促进完全激活,用于生成二级信号或共刺激信号的组分也包括在CAR中。在其他实施方案中,CAR不包括用于生成共刺激信号的组分。在一些方面,另外的CAR在同一细胞中表达,并提供用于生成二级信号或共刺激信号的组分。在一些方面,细胞包含第一CAR和第二CAR,所述第一CAR含有诱导初级信号的信号传导结构域,所述第二CAR与第二抗原结合并含有用于生成共刺激信号的组分。例如,第一CAR可以是活化性CAR,第二CAR可以是共刺激CAR。在一些方面,必须连接两种CAR,以便在细胞中诱导特定的效应子功能,这可以提供针对靶向的细胞类型的特异性和选择性。

[0333] T细胞活化在一些方面被描述为由两类细胞质信号传导序列介导:通过TCR启动抗原依赖性初级活化的那些序列(初级细胞质信号传导序列),以及以抗原非依赖性方式起作用以提供二级信号或共刺激信号的那些序列(二级细胞质信号传导序列)。在一些方面,CAR包括这样的信号传导组分中的一种或两种。

[0334] 在一些方面,CAR包括调节TCR复合物的初级活化的初级细胞质信号传导序列。以刺激方式起作用的初级细胞质信号传导序列可含有信号传导基序,其被称为免疫受体酪氨酸活化基序或ITAM。含有初级细胞质信号传导序列的ITAM的实例包括衍生自TCR或CD3ζ、FcRγ、CD3γ、CD3δ或CD3ε的那些。在一些实施方案中,CAR中的细胞质信号传导分子含有细胞质信号传导结构域、其部分或源自CD3ζ的序列。

[0335] 在一些实施方案中,CAR包括共刺激受体的信号传导结构域和/或跨膜部分,所述共刺激受体比如CD28、4-1BB、OX40、DAP10和ICOS。在一些方面,同一个CAR包括活化组分和共刺激组分两者;在其他方面,活化结构域由一个CAR提供,而共刺激组分由识别另一种抗原的另一个CAR提供。

[0336] 在一些实施方案中,活化结构域包含在一个CAR内,而共刺激组分由识别另一种抗

原的另一个嵌合受体提供。在一些实施方案中,CAR包括在同一个细胞上表达的活化性或刺激性CAR和共刺激受体(参见WO2014/055668)。在一些方面,含有HPV 16 E6或E7抗体的受体是刺激性或活化性CAR;在其他方面,它是共刺激受体。在一些实施方案中,所述细胞进一步包括抑制性CAR(iCAR,参见Fedorov等人,Sci.Transl.Medicine,5(215)(2013年12月),比如识别除HPV 16 E6或HPV16 E7之外的肽表位的抑制性受体,由此通过抑制性CAR与其配体的结合而减少或抑制通过靶向HPV 16的CAR递送的活化信号,以便例如减少脱靶效应。

[0337] 在一些实施方案中,表达所提供的TCR或其他结合分子的细胞进一步表达另外的受体,比如能够递送共刺激或促生存信号的受体,比如共刺激受体(参见WO2014/055668)和/或阻断或改变抑制信号的结果的受体,所述抑制信号比如通常通过免疫检查点或其他免疫抑制分子(比如在肿瘤微环境中表达的分子)递送的抑制信号,以便例如促进这样的工程化细胞效力增加。参见,例如,Tang等人Am J Transl Res.2015;7(3):460-473。在一些实施方案中,细胞可以进一步包括一种或多种其他外源或重组或工程化组分,例如一种或多种外源因子和/或共刺激配体,其在细胞上或细胞内表达或分泌并且可以促进例如微环境中的功能。这样的配体和组分的示例包括例如TNFR和/或Ig家族受体或配体,例如41BBL、CD40、CD40L、CD80、CD86、细胞因子、趋化因子和/或抗体或其他分子,比如scFv。参见,例如,专利申请公开号WO2008121420 A1、WO2014134165 A1、US20140219975 A1。在一些实施方案中,细胞包含一种或多种抑制性受体((iCAR,参见Fedorov等人,Sci.Transl.Medicine,5(215)(December,2013)),比如结合与疾病或病症不相关或不在其中或其上表达的配体或抗原的抑制性受体。

[0338] 在某些实施方案中,细胞内信号传导结构域包含与CD3(例如CD3-ζ)细胞内结构域连接的CD28跨膜和信号传导结构域。在一些实施方案中,细胞内信号传导结构域包含与CD3ζ细胞内结构域连接的嵌合的CD28和CD137(4-1BB,TNFRSF9)共刺激结构域。

[0339] 在一些实施方案中,CAR在细胞质部分中包括一个或多个,例如两个或更多个共刺激结构域和活化结构域,例如初级活化结构域。示例性CAR包括CD3-ζ、CD28和4-1BB的细胞内组分。

[0340] 在一些实施方案中,表达CAR或其他受体的细胞进一步包括标志物,比如细胞表面标志物,所述标志物可用于证实表达受体的细胞转导或工程化,所述受体比如截短形式的细胞表面受体,比如截短的EGFR(tEGFR)。在一些方面,标志物包括CD34、NGFR或表皮生长因子受体(例如,tEGFR)的全部或部分(例如,截短形式)。在一些实施方案中,编码标志物的核酸与编码接头序列的多核苷酸可操作连接,所述接头序列比如可切割的接头序列,例如T2A。参见WO2014031687。在一些实施方案中,引入编码由T2A核糖体开关分离的CAR和EGFRt的构建体可以从同一个构建体表达两种蛋白质,使得EGFRt可以用作检测表达这种构建体的细胞的标志物。在一些实施方案中,标志物和任选的接头序列可以是在公开的专利申请号WO2014031687中公开的任何一种。例如,标志物可以是任选地与接头序列(比如T2A可切割的接头序列)连接的截短的EGFR(tEGFR)。截短的EGFR(例如tEGFR)的示例性多肽包含在SEQ ID NO:273或343中列出的氨基酸序列或表现出与SEQ ID NO:273或343具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多序列同一性的氨基酸序列。示例性T2A接头序列包含在SEQ ID NO:211或274中列出的氨基酸序列或表现出与SEQ ID NO:211或274具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、

92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或更多序列同一性的氨基酸序列。

[0341] 在一些实施方案中，标志物是非天然存在于T细胞上或非天然存在于T细胞表面上的分子(例如细胞表面蛋白)或其部分。

[0342] 在一些实施方案中，所述分子是非自身分子，例如非自身蛋白质，即未被其中有待过继转移细胞的宿主的免疫系统识别为“自身”的蛋白质。

[0343] 在一些实施方案中，除了用作基因工程的标志物(例如，用于选择成功工程化的细胞)之外，标志物没有治疗功能和/或不产生作用。在其他实施方案中，标志物可以是治疗分子或以别的方式发挥某一期望作用的分子，比如在体内将会遇到的细胞的配体，比如在过继转移和遇到配体后增强和/或抑制细胞应答的共刺激或免疫检查点分子。

[0344] 在一些情况下，CAR被称为第一代、第二代和/或第三代CAR。在一些方面，第一代CAR是在抗原结合后单独提供CD3链诱导的信号的CAR；在一些方面，第二代CAR是提供这种信号和共刺激信号的CAR，比如包括来自共刺激受体如CD28或CD137的细胞内信号传导结构域的CAR；在一些方面，第三代CAR在一些方面是包括不同的共刺激受体的多个共刺激结构域的CAR。

[0345] 在一些实施方案中，嵌合抗原受体包括含有本文所述的TCR样抗体或片段的细胞外部分和细胞内信号传导结构域。在一些实施方案中，所述抗体或片段包括scFv，并且细胞内结构域含有ITAM。在一些方面，细胞内信号传导结构域包括CD3-zeta(CD3ζ)链的ζ链的信号传导结构域。在一些实施方案中，嵌合抗原受体包括连接细胞外结构域和细胞内信号传导结构域的跨膜结构域。在一些方面，跨膜结构域含有CD28的跨膜部分。细胞外结构域和跨膜可以直接或间接连接。在一些实施方案中，细胞外结构域和跨膜通过间隔物连接，比如本文所述的任何间隔物。在一些实施方案中，嵌合抗原受体含有T细胞共刺激分子的细胞内结构域，比如在跨膜结构域和细胞内信号传导结构域之间。在一些方面，T细胞共刺激分子是CD28或41BB。

[0346] 例如，在一些实施方案中，CAR含有TCR样抗体(例如如本文中提供的抗体片段)、作为或含有CD28的跨膜部分或其功能变体的跨膜结构域、和细胞内信号传导结构域，所述细胞内信号传导结构域含有CD28的信号传导部分或其功能变体和CD3ζ的信号传导部分或其功能变体。在一些实施方案中，CAR含有TCR样抗体(例如如本文中提供的抗体片段)、作为或含有CD28的跨膜部分或其功能变体的跨膜结构域、和细胞内信号传导结构域，所述细胞内信号传导结构域含有4-1BB的信号传导部分或其功能变体和CD3ζ的信号传导部分或其功能变体。在一些这样的实施方案中，CAR进一步包括含有Ig分子(比如人Ig分子)的一部分(比如Ig铰链，例如IgG4铰链)的间隔物，比如仅有铰链的间隔物。

[0347] 在一些实施方案中，受体例如TCR样CAR的跨膜结构域是人CD28(例如登录号P01747.1)或其变体的跨膜结构域，比如包含在SEQ ID NO:275中列出的氨基酸序列或表现出与SEQ ID NO:275具有至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或更多序列同一性的氨基酸序列的跨膜结构域。在一些实施方案中，CAR的含有跨膜结构域的部分包含在SEQ ID NO:276中列出的氨基酸序列或与SEQ ID NO:276具有至少或至少约85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或更多序列同一性的氨基酸序列。

[0348] 在一些实施方案中，CAR(例如TCR样CAR)的细胞内信号传导组分含有人CD28的细

胞内共刺激信号传导结构域或其功能变体或部分，比如具有在天然CD28蛋白的位置186-187处的LL至GG取代的结构域。例如，细胞内信号传导结构域可包含在SEQ ID NO:277或278中列出的氨基酸序列或表现出与SEQ ID NO:277或278具有至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或更多序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中，细胞内结构域包含4-1BB(登录号Q07011.1)的细胞内共刺激信号传导结构域或其功能变体或部分，比如在SEQ ID NO:279中列出的氨基酸序列或表现出与SEQ ID NO:279具有至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或更多序列同一性的氨基酸序列。

[0349] 在一些实施方案中，CAR(例如TCR样CAR)的细胞内信号传导结构域包含人CD3ζ刺激信号传导结构域或其功能变体，比如人CD3ζ(登录号:P20963.2)的同工型3的112AA细胞质结构域或CD3ζ信号传导结构域，如在美国专利No.7,446,190或美国专利No.8,911,993中描述。例如，在一些实施方案中，细胞内信号传导结构域包含氨基酸序列SEQ ID NO:280、281或282或表现出与SEQ ID NO:280、281或282具有至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或更多序列同一性的氨基酸序列。

[0350] 在一些方面，间隔物仅含有IgG的铰链区，比如仅有IgG4或IgG1的铰链，比如在SEQ ID NO:268中列出的仅有铰链的间隔物。在其他实施方案中，间隔物是或含有Ig铰链，例如，任选地与CH2和/或CH3结构域连接的IgG4衍生的铰链。在一些实施方案中，间隔物是Ig铰链，例如与CH2和CH3结构域连接的IgG4铰链，比如在SEQ ID NO:271列出。在一些实施方案中，间隔物是Ig铰链，例如仅与CH3结构域连接的IgG4铰链，比如在SEQ ID NO:270中列出。在一些实施方案中，间隔物是或包含富含甘氨酸-丝氨酸序列或其他柔性接头，比如已知的柔性接头。

[0351] 例如，在一些实施方案中，TCR样CAR包括比如本文中提供的任何TCR样抗体或片段(包括scFv)、间隔物(比如任何含有Ig铰链的间隔物)、CD28跨膜结构域、CD28细胞内信号传导结构域和CD3ζ信号传导结构域。在一些实施方案中，TCR样CAR包括比如本文中提供的任何TCR样抗体或片段(包括scFv)、间隔物(比如任何含有Ig铰链的间隔物)、CD28跨膜结构域、CD28细胞内信号传导结构域和CD3ζ信号传导结构域。在一些实施方案中，这样的TCR样CAR构建体进一步包括T2A核糖体跳跃元件和/或tEGFR序列，例如在CAR的下游。

[0352] 在一些实施方案中，这样的CAR构建体进一步包括T2A核糖体跳跃元件和/或tEGFR序列(例如在CAR的下游，比如在SEQ ID NO:211或274列出)以及在SEQ ID NO:273或343中列出的tEGFR序列，或表现出与SEQ ID NO:211、273、343或274具有至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或更多序列同一性的氨基酸序列。

[0353] 在一些实施方案中，CAR包括HPV16 E6或E7抗体或片段，比如任何HPV16 E6或E7抗体，包括本文所述的sdAb(例如仅含有V_H区)和scFv、间隔物(比如任何含有Ig铰链的间隔物)、CD28跨膜结构域、CD28细胞内信号传导结构域和CD3ζ信号传导结构域。在一些实施方案中，CAR包括HPV16抗体或片段，比如任何HPV16 E6或E7抗体，包括本文所述的sdAb和scFv、间隔物(比如任何含有Ig铰链的间隔物)、CD28跨膜结构域、CD28细胞内信号传导结构域和CD3ζ信号传导结构域。在一些实施方案中，这样的CAR构建体进一步包括T2A核糖体跳

跃元件和/或tEGFR序列，例如在CAR的下游。

结合分子和工程化细胞的示例性特征

[0354] 在一些方面，所提供的结合分子(例如，TCR或TCR样CAR)具有一个或多个特定的功能特征，比如结合特性，包括与特定表位的结合、脱靶结合或活性的缺乏和/或特定的结合亲和力。在一些实施方案中，可以通过表达TCR来评估所提供的TCR的任何一个或多个特征，例如通过将一个或多个编码TCR的核酸引入到T细胞(比如原代T细胞或T细胞系)中。在一些实施方案中，T细胞系是Jurkat细胞或Jurkat衍生的细胞系。Jurkat衍生的细胞系的示例是J.RT3-T3.5(ATCC® TIB-153™)细胞系，其通过用辐射诱变处理Jurkat白血病细胞系并用OKT3单克隆抗体进行阴性选择而产生(参见Weiss&Stobo,J.Ex.Med.160(5):1284-1299(1984))。

[0355] 在一些实施方案中，所提供的结合分子能够以至少一定的亲和力结合HPV16的肽表位(例如如上所述的HPV 16 E6或E7的表位)，如通过许多已知方法中的任一种测量的。在一些实施方案中，肽表位是在MHC分子或配体背景下的肽。在一些实施方案中，亲和力以平衡解离常数(K_D)或结合常数(k_a)表示。在一些实施方案中，亲和力以EC_{50}表示。

[0356] 在一些实施方案中，结合分子(例如TCR)以等于或大于10^5M^{-1}的亲和力或K_A(即，具有1/M单位的特定结合相互作用的平衡结合常数；等于这个结合反应的结合速率[k_{on}或k_a]与解离速率[k_{off}或k_d]的比值，假定双分子相互作用)与肽表位(例如在具有MHC分子的复合物中)结合(比如特异性地结合)。在一些实施方案中，TCR或其片段对肽表位表现出具有等于或小于10^{-5}M的K_D(即，具有M单位的特定结合相互作用的平衡解离常数；等于这个结合反应的解离速率[k_{off}或k_d]与结合速率[k_{on}或k_a]的比值，假定双分子相互作用)的结合亲和力。例如，平衡解离常数K_D的范围为从或从约10^{-5}M至或至约10^{-12}M，比如从或从约10^{-6}M至或至约10^{-10}M，从或从约10^{-7}M至或至约10^{-11}M，从或从约10^{-6}M至或至约10^{-8}M，或从或从约10^{-7}M至或至约10^{-8}M。可以使用本领域已知的任何测定方法确定结合速率(结合速率常数；k_{on}或k_a；单位为1/Ms)和解离速率(解离速率常数；k_{off}或k_d；单位为1/s)，例如，表面等离子体共振(SPR)。

[0357] 在一些实施方案中，可以将结合亲和力分类为高亲和力或低亲和力。在一些情况下，表现出低至中等亲和力结合的结合分子(例如TCR)表现出高达10^7M^{-1}、高达10^6M^{-1}、高达10^5M^{-1}的K_A。在一些情况下，对特定表位表现出高亲和力结合的结合分子(例如TCR)以至少10^7M^{-1}、至少至少10^8M^{-1}、至少10^9M^{-1}、至少$10^{10}M^{-1}$、至少$10^{11}M^{-1}$、至少$10^{12}M^{-1}$、或至少$10^{13}M^{-1}$的K_A与这种表位相互作用。在一些实施方案中，结合分子与HPV16 E6或E7的肽表位的结合亲和力(EC_{50})和/或解离常数为或约为0.1nM至1μM、1nM至1μM、1nM至500nM、1nM至100nM、1nM至50nM、1nM至10nM、10nM至500nM、10nM至100nM、10nM至50nM、50nM至500nM、50nM至100nM或100nM至500nM。在某些实施方案中，结合分子与HPV 16 E6或E7的肽表位的结合亲和力(EC_{50})和/或解离常数为或约为或小于或小于约1μM、500nm、100nM、50nM、40nM、30nM、25nM、20nM、19nM、18nM、17nM、16nM、15nM、14nM、13nM、12nM、11nM、10nM、9nM、8nM、7nM、6nM、5nM、4nM、3nM、2nM或1nM。

[0358] 多种用于评估结合亲和力和/或确定结合分子是否与特定配体(例如在MHC分子背景下的肽)特异性地结合的测定法是已知的。确定结合分子(例如TCR)对靶多肽的T细胞表位的结合亲和力在本领域技术人员的水平内，比如通过使用本领域熟知的多种结合测定法

中的任何一种。例如，在一些实施方案中，可以使用BIAcore仪来确定两种蛋白质之间的复合物的结合常数。可以通过监测折射率相对于缓冲液穿过芯片的时间的变化来确定复合物的解离常数。用于测量一种蛋白质与另一种蛋白质的结合的其他适合的测定法包括例如免疫测定法，比如酶联免疫吸附测定法(ELISA)和放射免疫测定法(RIA)，或通过荧光、UV吸收、圆二色性或核磁共振(NMR)通过监测蛋白质的光谱或光学特性的变化来确定结合。其他示例性测定法包括但不限于Western印迹、ELISA、分析超速离心、光谱学和表面等离子体共振(Biacore®)分析(参见，例如，Scatchard等人，Ann.N.Y.Acad.Sci.51:660,1949；Wilson,Science 295:2103,2002;Wolff等人，Cancer Res.53:2560,1993;和美国专利号5,283,173、5,468,614，或等同物)、流式细胞术、测序和用于检测表达的核酸的其他方法。在一个实例中，例如，通过使用标记的四聚体的流式细胞术，通过评估与各种浓度的四聚体的结合来测量TCR的表观亲和力。在一个实例中，使用一定浓度范围的2倍稀释的标记四聚体测量TCR的表观K_D，然后通过非线性回归确定结合曲线，将表观K_D确定为产生半最大结合的配体浓度。

[0359] 在一些实施方案中，与HPV 16 E6或E7阴性细胞相比，结合分子显示出对表达HPV 16 E6或E7的细胞的抗原识别的结合偏好，所述HPV 16 E6或E7阴性细胞比如已知的和/或本文描述的表达HPV 16 E6或E7和已知不表达HPV 16 E6或E7的特定细胞。在一些实施方案中，与非表达HPV 16 E6或E7的细胞相比，对表达HPV 16 E6或E7的细胞观察到结合偏好，其中测量到显著更大程度的结合。在一些实施方案中，例如，正如通过基于流式细胞术的测定法中的平均荧光强度和/或解离常数或EC_{50}测量的，与非表达HPV 16 E6或E7的细胞相比，对表达HPV 16 E6或E7的细胞检测到的结合程度的倍数变化为至少或至少约1.5、2、3、4、5、6倍或更多。

[0360] 在一些实施方案中，结合分子(例如，TCR)未表现出交叉反应或脱靶结合，比如不希望的脱靶结合，例如与健康或正常组织或细胞中存在的抗原的脱靶结合。在一些实施方案中，结合分子(例如，TCR)识别(比如特异性地结合)仅一个肽表位或抗原复合物，例如仅识别在SEQ ID NO:232-239任一者中列出的特定HPV 16 E6或E7表位或其抗原复合物。因此，在一些实施方案中，所提供的结合分子(例如，TCR)具有降低的引起不希望的副作用的风险，所述风险是由于例如识别非靶肽表位所致。

[0361] 在一些实施方案中，结合分子(例如，TCR)不识别(比如不特异性地结合)在SEQ ID NO:232-239任一者中列出的HPV 16 E6或E7表位的序列相关肽表位，即，不识别与SEQ ID NO:232-239任一者中列出的HPV 16 E6或E7表位共有一些氨基酸的表位，例如不识别在表位比对时与这样的表位有1个、2个、3个、4个、5个或6个氨基酸残基不同的表位。在一些实施方案中，结合分子(例如，TCR)不识别在SEQ ID NO:232-239任一者中列出的HPV 16 E6或E7表位的序列无关表位，即，不识别与SEQ ID NO:232-239任一者中列出的HPV 16 E6或E7表位相比在序列上显著不同的表位，例如在表位比对时与这样的表位有多于6个、7个、8个、9个、10个或更多个氨基酸残基不同的表位。在一些实施方案中，结合分子(例如，TCR)不识别在不同的MHC等位基因背景下(比如在除HLA-A2之外的MHC等位基因背景下)在SEQ ID NO:232-239任一者中列出的HPV 16 E6或E7表位。

[0362] 通常，结合分子(例如，TCR)对例如与MHC复合的肽表位的特异性结合受到含有一个或多个互补决定区(CDR)的抗原结合位点的存在的限制。一般而言，应当理解的是，特异

性结合并不意味着例如与MHC复合的特定肽表位是MHC-肽分子可以结合的唯一物质，因为也可能发生与其他分子的非特异性结合相互作用。在一些实施方案中，结合分子与MHC分子背景下的肽的结合比与此类其他分子(例如在MHC分子背景下的另一种肽或在MHC分子背景下的无关(对照)肽)的结合具有更高的亲和力，例如比与此类其他分子的结合亲和力高至少约2倍、至少约10倍、至少约20倍、至少约50倍或至少约100倍。

[0363] 在一些实施方案中，可以使用本领域已知的许多筛选测定法中的任何一种来评估结合分子(例如TCR)的安全性或脱靶结合活性。在一些实施方案中，可以在已知不表达靶肽表位的细胞存在下测量针对特定结合分子(例如TCR)的免疫应答的产生，所述细胞比如衍生自正常组织、表达一种或多种不同MHC类型的同种异体细胞系或其他组织或细胞来源的细胞。在一些实施方案中，所述细胞或组织包括正常细胞或组织。例如，在一些情况下，细胞或组织可包括脑、肌肉、肝、结肠、肾、肺、卵巢、胎盘、心脏、胰腺、前列腺、上皮或皮肤、睾丸、肾上腺、肠、骨髓或脾。在一些实施方案中，可以在二维培养物中测试与细胞的结合。在一些实施方案中，可以在三维培养物中测试与细胞的结合。在一些实施方案中，作为对照的组织或细胞可以是已知表达靶表位的组织或细胞。可以直接或间接评估免疫应答，比如通过评估免疫细胞(比如T细胞)的活化(例如细胞毒活性)、细胞因子(例如干扰素γ)的产生或信号级联的激活。

[0364] 在一些实施方案中，可通过例如使用特定的靶表位对人基因组进行同源性扫描来鉴定潜在的脱靶，从而鉴定潜在的序列相关表位。在一些情况下，可以分析蛋白质序列数据库，以鉴定与靶肽表位具有相似性的肽。在一些实施方案中，为了促进鉴定感兴趣的潜在序列相关表位，首先可鉴定结合基序。在一些实施方案中，可通过肽扫描(比如丙氨酸诱变扫描)鉴定靶表位(例如，在SEQ ID NO:232-239任一者中列出的HPV 16 E6或E7表位)的结合基序，以鉴定结合分子所识别的结合基序，参见例如WO2014/096803。在一些实施方案中，可以通过诱变靶肽来鉴定结合基序，从而生成一系列突变体，其中每个氨基酸或其子集被改变为另一个氨基酸残基，测试其相对于原始靶表位的活性，并鉴定参与结合或结合所需的那些残基。在一些实施方案中，可以制备一系列突变体，其中在靶表位的每个位置的氨基酸残基被突变为所有可替代的氨基酸。在一些情况下，一旦鉴定结合基序(即，非耐受的并且参与结合或为结合所需的氨基酸残基)，可以搜索蛋白质数据库中含有所述结合基序的蛋白质。

[0365] 在一些实施方案中，适合的蛋白质数据库包括但不限于UniProtKB/Swiss-Prot(http://www.uniprot.org/)、Protein Information Resource(PI R)(http://pir.georgetown.edu/pirwww/index.shtml)和/或Reference Sequence(RefSeq)(www.ncbi.nlm.nih.gov/RefSeq)。可以使用许多工具中的任何一种进行肽基序搜索，这些工具可以在生物信息学资源站点上找到，比如ExPASY(http://www.expasy.org/)。例如，搜索工具ScanProsite识别UniProtKB/Swiss-Prot Protein Knowledgebase中所有蛋白质序列中的用户定义的基序(De Castro等人，Nucleic Acids Res.2006Jul 1;34(Web Server issue):W362-5)。在一些情况下，可以对人源的或通常存在于人类中的生物(比如病毒或细菌病原体或共生细菌)的肽进行搜索。

[0366] 在一些实施方案中，如果鉴定了潜在的脱靶表位，则可以重新设计结合分子(例如TCR)，使其不再与脱靶肽具有任何交叉反应性，同时保持对靶肽表位的结合(优选以高亲和

力)。例如,可以使用WO 03/020763中描述的方法通过诱变重新设计T细胞受体。

[0367] 在一些实施方案中,结合分子,例如包含结合分子(例如TCR)的工程化细胞引出针对HPV16的免疫应答。在一些实施方案中,当含有结合分子(例如TCR)的细胞与靶细胞(例如表达HPV16比如HPV16 E6或HPV16 E7的细胞)接触时,可以激活细胞毒性T淋巴细胞(CTL)。例如,含有TCR的细胞可以诱导靶细胞比如表达HPV16的细胞(例如表达HPV16 E6或E7的细胞)的裂解。在一些方面,可以通过测量细胞因子释放来确定结合分子(比如表达结合分子例如TCR或CAR的细胞)引出免疫应答的能力。在一些实施方案中,响应于与表达结合分子(例如TCR或CAR)的细胞共培养或暴露于其下,当细胞被已知表达HPV16如HPV16 E6或HPV16 E7的适当靶细胞刺激时,其释放多种细胞因子。这样的细胞因子的非限制性实例包括IFN-γ、TNF-α和GM-CSF。已知表达HPV16的示例性细胞包括但不限于CaSki细胞(ATCC No.CRL-1550,其含有约600拷贝的整合HPV16)或表达相关MHC分子和相应的肽表位例如HPV16 E6或E7表位(比如在SEQ ID NO:232-239中列出的任何表位)的其他肿瘤细胞。

[0368] 在一些实施方案中,可以确定CTL活化。存在着多种用于测定CTL活性的技术。在一些实施方案中,通过测定培养物中使放射性标记的靶细胞(比如特异性肽脉冲靶)裂解的CTL的存在,可以评估CTL活性。这些技术包括用放射性核素如Na_2、$^{51}CrO_4$或^{3}H-胸苷标记靶细胞,并测量放射性核素从靶细胞中的释放或保留,作为细胞死亡的指标。在一些实施方案中,已知CTL在被适当的靶细胞(比如表达相关MHC分子和相应的肽表位的肿瘤细胞)刺激时释放多种细胞因子,并且可以通过测量细胞因子释放来确定这样的表位特异性CTL的存在。这样的细胞因子的非限制性实例包括IFN-γ、TNF-α和GM-CSF。关于这些细胞因子的测定法是本领域熟知的,并且将它们的选择留给技术人员。用于测量靶细胞死亡和细胞因子释放作为CTL反应性的量度的方法学由Coligan,J.E.等人给出(Current Protocols in Immunology,1999,John Wiley&Sons,Inc.,New York)。

[0369] 在一些实施方案中,可以测量细胞因子产生作为免疫应答的指示物。在一些情况下,这样的测量的细胞因子可包括但不限于白细胞介素-2(IL-2)、干扰素-γ(IFNγ)、白细胞介素-4(IL-4)、TNF-α、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-10(IL-10)、白细胞介素-12(IL-12)或TGF-β。测量细胞因子的测定法是本领域熟知的,包括但不限于ELISA、细胞内细胞因子染色、细胞计数珠阵列、RT-PCR、ELISPOT、流式细胞术和生物测定法,其中测试对相关细胞因子有反应的细胞在测试样品存在下的反应性(例如增殖)。

[0370] 在一些实施方案中,比如使用T细胞测定法,评估暴露于结合分子的细胞(例如,含有结合分子(比如TCR或CAR)的细胞)的免疫学读出。在一些实施方案中,含有结合分子的细胞可以激活CD8+ T细胞应答。在一个实施方案中,通过使用包括但不限于通过^{51}Cr释放的靶细胞裂解或检测干扰素γ释放的测定法监测CTL反应性,可以评估CD8+ T细胞应答,比如借助于酶联免疫吸附斑点测定(ELISA)、细胞内细胞因子染色或ELISPOT。在一些实施方案中,结合分子,例如含有结合分子(比如TCR或CAR)的细胞可以激活CD4+ T细胞应答。在一些方面,可以通过测量增殖的测定法来评估CD4+ T细胞应答,比如通过将[3H]-胸苷掺入细胞DNA和/或通过细胞因子的产生,比如通过ELISA、细胞内细胞因子染色或ELISPOT。在一些情况下,细胞因子可包括例如白细胞介素-2(IL-2)、干扰素-γ(IFN-γ)、白细胞介素-4(IL-4)、TNF-α、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-10(IL-10)、白细胞介素-12(IL-12)或TGFβ。在一些实施方案中,结合分子对肽表位(比如MHC II类表位)的识别或结合可以引出或激活

CD4+ T细胞应答和/或CD8+ T细胞应答。

[0371] 在一些实施方案中，结合分子(例如TCR或其抗原结合片段)的结合特异性和/或功能(例如，引出针对HPV16的免疫应答的能力)至少部分地是CD8非依赖性的。在一些情况下，在CD8共受体存在下，促进了对MHC分子背景下的肽的TCR识别和随后的T细胞活化。例如，CD8共受体结合可促进低至中等的TCR亲和力相互作用和/或T细胞活化(参见，例如，Kerry等人，J.Immunology(2003)171(9):4493-4503和Robbins等人，J Immunology(2008)180(9):6116-6131)。其中所提供的结合分子是例如TCR的分子，其表现出对HPV E6或E7肽表位的CD8非依赖性结合。在一些实施方案中，相比于需要CD8共表达存在的TCR或其抗原结合片段，这样的结合分子(例如TCR)可具有更高的功能亲合力或亲和力。在一些方面，所提供的CD8非依赖性结合分子(例如TCR)可以在细胞中表达或工程化，所述细胞例如不表达CD8的T细胞，比如可以在CD4+细胞中表达或工程化。在一些实施方案中，其中所提供的工程化的非CD8表达细胞(例如，CD4+细胞)是表达重组结合分子(例如TCR或抗原结合片段)的细胞，作为在CD8+ T细胞上表达的相同结合分子(例如，TCR或其抗原结合片段)，所述重组结合分子对MHC分子背景下的肽表现出至少或至少约20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％或更高的结合特异性、亲和力和/或亲合力。

核酸、载体和表达方法

[0372] 还提供了编码任何所提供的结合分子的核酸，所述结合分子例如TCR或其抗原结合片段、或抗体或其抗原结合片段、或含有这样的抗体的CAR，例如本文所述的那些。核酸可包括包含天然和/或非天然存在的核苷酸和碱基的核酸，例如包括具有主链修饰的核酸。术语“核酸分子”、“核酸”和“多核苷酸”可以互换使用，是指核苷酸聚合物。这样的核苷酸聚合物可以含有天然和/或非天然核苷酸，并且包括但不限于DNA、RNA和PNA。“核酸序列”是指核苷酸的线性序列，包括核酸分子或多核苷酸。

[0373] 在一些实施方案中，结合分子(例如，TCR或其抗原结合部分)可以是重组产生的天然蛋白质或其突变形式，其中一种或多种性质如结合特性已被改变。在一些方面，核酸是合成的。在一些情况下，核酸是或含有cDNA。在一些方面，可以修饰核酸分子，以供在本文所述构建体中使用，比如用于密码子优化。在一些情况下，可以将序列设计为含有末端限制性位点序列，以便克隆到载体中。

[0374] 在一些实施方案中，编码结合分子(例如TCR)的核酸分子可以从多种来源获得，例如通过一个或多个给定细胞内的或从其分离的编码核酸的聚合酶链反应(PCR)扩增。在一些实施方案中，TCR获自生物来源，比如来自细胞，比如来自T细胞(例如细胞毒性T细胞)、T细胞杂交瘤或其他可公开获得的来源。在一些实施方案中，TCR可以衍生自各种动物物种之一，例如人、小鼠、大鼠或其他哺乳动物，比如通常来自人。在一些实施方案中，T细胞可以从体内分离的细胞获得，比如来自正常(或健康)受试者或患病受试者，包括存在于外周血单核细胞(PBMC)或肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)中的T细胞。在一些实施方案中，T细胞可以是培养的T细胞杂交瘤或克隆。例如，在一些实施方案中，为了产生编码TCR的载体，可以将分离自表达感兴趣的TCR的T细胞克隆的总cDNA进行α链和β链PCR扩增，并将其克隆到表达载体中。在一些实施方案中，α链和β链可以合成产生。在一些实施方案中，将α链和β链克隆到同一载体中。

[0375] 在一些实施方案中，可以根据TCR序列的知识来合成产生TCR或其抗原结合部分。

[0376] 在一些实施方案中，核酸分子含有编码α链的核酸序列和/或编码β链的核苷酸序列。

[0377] 在一些实施方案中，编码α链的核酸序列包含以下之一：SEQ ID NO:20的残基61-816、SEQ ID NO:30的残基58-804、SEQ ID NO:40的残基61-825、SEQ ID NO:50的残基64-813、SEQ ID NO:60的残基64-816、SEQ ID NO:70的残基58-807、SEQ ID NO:80的残基61-825、SEQ ID NO:90的残基67-831、SEQ ID NO:100的残基58-801、SEQ ID NO:183的残基64-810、SEQ ID NO:202的残基58-801、SEQ ID NO:219的残基67-813，其简并序列或与其具有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或更多序列同一性的序列。在一些方面，编码β链的核苷酸序列包含以下之一：SEQ ID NO:17的残基58-936、SEQ ID NO:16的残基58-930、SEQ ID NO:24的残基58-939、SEQ ID NO:34或44的残基64-930、SEQ ID NO:55的残基58-933、SEQ ID NO:64的残基58-927、SEQ ID NO:74的残基64-936、SEQ ID NO:84的残基58-933、SEQ ID NO:94的残基63-930、SEQ ID NO:104的残基46-936、SEQ ID NO:108的残基58-933，其简并序列或与其具有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或更多序列同一性的序列。

[0378] 在一些实施方案中，编码α链的核苷酸序列和/或编码β链的核苷酸序列是密码子优化的。通常，密码子优化涉及使所选择的密码子的百分比与公开的人转运RNA的丰度平衡，使得没有一者过载或受限。在一些情况下这可能是必要的，因为大多数氨基酸由一个以上密码子编码，并且密码子使用因生物而异。转染基因和宿主细胞之间密码子使用的差异可影响核酸构建体的蛋白质表达和免疫原性。一般而言，对于密码子优化，选择密码子以选取与人类使用频率平衡的那些密码子。通常，氨基酸密码子的冗余使得不同的密码子编码一个氨基酸。在一些实施方案中，在选择用于置换的密码子时，可能期望得到的突变是沉默突变，使得密码子改变不影响氨基酸序列。通常，密码子的最后一个核苷酸可以保持不变而不影响氨基酸序列。

[0379] 在一些情况下，编码α链的核酸序列含有以下之一：SEQ ID NO:10的残基67-825、SEQ ID NO:11的残基58-813、SEQ ID NO:12的残基64-822、SEQ ID NO:21的残基61-825、SEQ ID NO:31的残基58-813、SEQ ID NO:41的残基61-834、SEQ ID NO:51的残基63-822、SEQ ID NO:61的残基64-825、SEQ ID NO:71的残基58-816、SEQ ID NO:81的残基61-834、SEQ ID NO:91的残基67-840、SEQ ID NO:101的残基58-810，其简并序列或与其具有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或更多序列同一性的序列。在一些实例中，编码β链的核苷酸序列含有以下之一：SEQ ID NO:7的残基58-930、SEQ ID NO:8的残基58-936、SEQ ID NO:9的残基58-933、SEQ ID NO:25的残基58-939、SEQ ID NO:35、45或95的残基64-930、SEQ ID NO:54或85的残基58-933、SEQ ID NO:65的残基58-927、SEQ ID NO:75的残基64-936、SEQ ID NO:105的残基46-936，其简并序列或与其具有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或更多序列同一性的序列。

[0380] 在一些实施方案中，编码TCR的α链和/或β链的核酸分子包含对应于表11中列出的SEQ ID NO.的核酸序列。其中所提供的编码TCR的核酸分子还有包含与这样的序列至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的那些。由这样的序列编码的示例性TCR或其修饰形式也在表11中列出。

表 11：HPV16 E6 和 E7 TCR 核苷酸 SEQ ID NO.				
示例性 TCR 或其修饰形式	α		β	
	天然的	密码子优化的	天然的	密码子优化的
TCR 3	20	21	24	25
TCR 4	30	31	34	35
TCR 5	40	41	44	45
TCR 8	70	71	74	75
TCR 9	80	81	84	85
TCR 10	90	91	94	95
TCR 6	50	51	54	55
TCR 7	60	61	64	65

表 11：HPV16 E6 和 E7 TCR 核苷酸 SEQ ID NO.				
示例性 TCR 或其修饰形式	α		β	
	天然的	密码子优化的	天然的	密码子优化的
TCR 11	100	101	104	105
TCR 12	183	12	108	9
TCR 13	202	11	17	8
TCR 14	219	10	16	7
TCR 15	389	1097	390	1098
TCR 16	430	1099	431	1100
TCR 17	1019	1101	1020	1102
TCR 18	1021	1103	1022	1104
TCR 19	1023	1105	1024	1106
TCR 20	1025	1107	1026	1108
TCR 21	1027	1109	1028	1110
TCR 22	1029	1111	1030	1112
TCR 23	1031	1113	1032	1114
TCR 24	1033	1115	1034	1116
TCR 25	1035	1117	1036	1118
TCR 26	1037	1119	1038	1120
TCR 27	1039	1121	1040	1122
TCR 28	1041	1123	1042	1124
TCR 29	1043	1125	1044	1126
TCR 30	1045	1127	1046	1128
TCR 31	1225	1129	1224	1130
TCR 32	1049	1131	1050	1132
TCR 33	1051	1133	1052	1134
TCR 34	1226	1135	1227	1136
TCR 35	1055	1137	1056	1138
TCR 36	1057	1139	1058	1140

表 11：HPV16 E6 和 E7 TCR 核苷酸 SEQ ID NO.				
示例性 TCR 或其修饰形式	α		β	
	天然的	密码子优化的	天然的	密码子优化的
TCR 37	1059	1141	1060	1142
TCR 38	1061	1143	1062	1144
TCR 39	1063	1145	1064	1146
TCR 40	1065	1147	1066	1148
TCR 41	1067	1149	1068	1150
TCR 42	1069	1151	1070	1152
TCR 43	1071	1153	1072	1154
TCR 44	1073	1155	1074	1156
TCR 45	1075	1157	1076	1158
TCR 46	1077	1159	1078	1160
TCR 47	1079	1161	1080	1162
TCR 48	1081	1163	1082	1164
TCR 49	1083	1165	1084	1166
TCR 50	1085	1167	1086	1168
TCR 51	1087	1169	1088	1170
TCR 52	1089	1171	1090	1172
TCR 53	1091	1173	1092	1174
TCR 54	1093	1175	1094	1176
TCR 55	1095	1177	1228	1178

[0381] 还提供了含有这样的核酸分子的载体或构建体。在一些实施方案中，载体或构建体含有一个或多个与编码α链和/或β链的核苷酸可操作连接的启动子。在一些实施方案中，启动子与一个或多于一个核酸分子可操作连接。

[0382] 在一些实施方案中，载体或构建体可含有驱动一个或多个核酸分子表达的单个启动子。在一些实施方案中，这样的启动子可以是多顺反子的(双顺反子或三顺反子的，参见例如美国专利No.6,060,273)。例如，在一些实施方案中，转录单位可以被工程化为含有IRES(内部核糖体进入位点)的双顺反子单位，其允许通过来自单个启动子的信息共表达基因产物(例如编码TCR的α链和/或β链)。或者，在一些情况下，单个启动子可以指导RNA的表达，所述RNA在单个开放阅读框(ORF)中含有两个或三个基因(例如编码TCR的α链和/或β链)，所述基因通过编码自切割肽(例如，T2A)或蛋白酶识别位点(例如，弗林蛋白酶)的序列

彼此分离。因此,ORF编码单个多蛋白,所述多蛋白在翻译期间(在2A的情况下,例如T2A)或之后被切割成单独的蛋白质。在一些情况下,肽(比如T2A)可引起核糖体在2A元件的C末端跳过(核糖体跳跃)肽键的合成,导致2A序列的末端与下一个下游肽之间的分离(参见,例如,de Felipe.Genetic Vaccines and Ther.2:13(2004)和deFelipe等人Traffic 5:616-626(2004))。2A切割肽的实例(包括可诱导核糖体跳跃的那些)为明脉扁刺蛾β四体病毒(T2A,例如SEQ ID NO:211或274)、猪捷申病毒-1(P2A,例如SEQ ID NO:204或345)、马甲型鼻炎病毒(E2A,例如SEQ ID NO:346)和来自口蹄疫病毒的2A序列(F2A,例如SEQ ID NO:344),如美国专利公开号No.2007/0116690中所述。

[0383] 在一些情况下,编码α链的核苷酸序列和编码β链的核苷酸序列由编码内部核糖体进入位点(IRES)核苷酸序列或引起核糖体跳跃的肽序列分开。在一些情况下,编码α链的核苷酸序列和编码β链的核苷酸序列由引起核糖体跳跃的肽序列分开。在一些这样的情况下,引起核糖体跳跃的肽是P2A或T2A肽和/或含有在SEQ ID NO:204、211、274或345中列出的氨基酸序列。在一些方面,编码引起核糖体跳跃的肽的核苷酸序列含有在SEQ ID NO:4、5、6、207、208、209或210、347、1096、1179、1180或1181列中出的序列。

[0384] 在一些实施方案中,编码α链的核酸序列和编码β链的核苷酸序列以任何顺序存在,其由编码内部核糖体进入位点(IRES)核苷酸序列或引起核糖体跳跃的肽序列分开。例如,在一些实施方案中,核酸分子依次包含编码β链的核酸序列、编码IRES或引起核糖体跳跃的肽序列的核酸序列(例如本文所述的P2A或T2A序列)和编码α链的核酸序列。在其他实施方案中,核酸分子依次含有编码α链的核酸序列、编码IRES或引起核糖体跳跃的肽序列的核酸序列和编码β链的核酸序列。

[0385] 因此,在一些方面,核酸分子编码依次包含β链、IRES或引起核糖体跳跃的肽和α链的多肽。在其他方面,核酸分子编码依次包含α链、IRES或引起核糖体跳跃的肽和β链的多肽。

[0386] 在一些实施方案中,核酸分子编码含有表12中列出的氨基酸序列或与其具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列的多肽。在一些实施方案中,核酸分子编码在SEQ ID NO:1、2、3、27、37、47、57、67、77、87、97、107、223、224、225、226、227、228、229、230、231、340-342、350-388或391-429任一者中列出的多肽,或与其具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列。在一些实施方案中,核酸分子包含在SEQ ID NO:13、14、15、26、36、46、56、66、76、86、96、106、432-472任一者中列出的核酸序列,或与其具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列。

[0387] 还提供了含有由任何所提供的核酸编码的序列的多肽。在一些方面,所述多肽包含对应于表12中所示的SEQ ID NO.的氨基酸序列,或与其具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列。在一些实施方案中,多肽包含在SEQ ID NO:1、2、3、27、37、47、57、67、77、87、97、107、223、224、225、226、227、228、229、230、231、340-342、350-388或391-429任一者中列出的序列,或与其具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列。这样的TCR的示例或其修饰形式的示例也在表12中列出。

表 12：HPV16 E6 和 E7 TCR SEQ ID NO.			
示例性 TCR 或修饰形式	全长编码的氨基酸		全长核苷酸
	天然的	修饰的	密码子优化的
TCR 3	223	27	26
TCR 4	224	37	36

表 12：HPV16 E6 和 E7 TCR SEQ ID NO.			
示例性 TCR 或修饰形式	全长编码的氨基酸		全长核苷酸
	天然的	修饰的	密码子优化的
TCR 5	225	47	46
TCR 8	228	77	76
TCR 9	229	87	86
TCR 10	230	97	96
TCR 6	226	57	56
TCR 7	227	67	66
TCR 11	231	107	106
TCR 12	340	3	15
TCR 13	341	2	14
TCR 14	342	1	13
TCR 15	391	350	432
TCR 16	392	351	433
TCR 17	393	352	434
TCR 18	394	353	435
TCR 19	395	354	436
TCR 20	396	355	437
TCR 21	397	356	438
TCR 22	398	357	439
TCR 23	399	358	440
TCR 24	400	359	441
TCR 25	401	360	442
TCR 26	402	361	443

表 12：HPV16 E6 和 E7 TCR SEQ ID NO.			
示例性 TCR 或修饰形式	全长编码的氨基酸		全长核苷酸
	天然的	修饰的	密码子优化的
TCR 27	403	362	444
TCR 28	404	363	445
TCR 29	405	364	446
TCR 30	406	365	447
TCR 31	407	366	448
TCR 32	408	367	449
TCR 33	409	368	450
TCR 34	410	369	451
TCR 35	411	370	452
TCR 36	412	371	453
TCR 37	413	372	454
TCR 38	414	373	455
TCR 39	415	374	456
TCR 40	416	375	457
TCR 41	417	376	458
TCR 42	418	377	459
TCR 43	419	378	460
TCR 44	420	379	461
TCR 45	421	380	462
TCR 46	422	381	463
TCR 47	423	382	464
TCR 48	424	383	465

表 12：HPV16 E6 和 E7 TCR SEQ ID NO.			
示例性 TCR 或修饰形式	全长编码的氨基酸		全长核苷酸
	天然的	修饰的	密码子优化的
TCR 49	425	384	466
TCR 50	426	385	467
TCR 51	427	386	468
TCR 52	428	387	469
TCR 53	429	388	470
TCR 54	227	67	471
TCR 55	340	3	472

[0388] 在一些实施方案中，核酸分子可以进一步编码标志物(例如如所述的EGFRt或其他标志物)，其通过接头与CAR分开或与TCR链分开，所述接头比如可切割接头序列或引起核糖体跳跃的肽序列，例如T2A或P2A。

[0389] 在一些实施方案中，构建体可以以任何顺序排列，使得编码标志物序列在α序列和/或β序列的3'，在α序列和/或β序列的5'和/或在α和β序列之间，其中，在一些情况下，每个分开的组分由可切割接头序列或引起核糖体跳跃的肽(例如T2A或P2A)或IRES分开。在一些实施方案中，核酸分子含有依次编码标志物(例如，EGFRt)、可切割接头或核糖体跳跃序列(例如T2A或P2A)、β链、可切割接头或核糖体跳跃序列(例如T2A或P2A)和α链的核酸序列。在一些实施方案中，核酸分子含有依次编码标志物(例如，EGFRt)、可切割接头或核糖体跳跃序列(例如T2A或P2A)、α链、可切割接头或核糖体跳跃序列(例如T2A或P2A)和β链的核酸序列。在一些实施方案中，核酸分子含有依次编码β链、可切割接头或核糖体跳跃序列(例如T2A或P2A)、α链、可切割接头或核糖体跳跃序列(例如T2A或P2A)和标志物(例如，EGFRt)的核酸序列。在一些实施方案中，核酸分子含有依次编码α链、可切割接头或核糖体跳跃序列(例如T2A或P2A)、β链、可切割接头或核糖体跳跃序列(例如T2A或P2A)和标志物(例如，EGFRt)的核酸序列。在一些实施方案中，核酸分子含有依次编码α链、可切割接头或核糖体跳跃序列(例如T2A或P2A)、标志物(例如，EGFRt)、可切割接头或核糖体跳跃序列(例如T2A或P2A)和β链的核酸序列。在一些实施方案中，核酸分子含有依次编码β链、可切割接头或核糖体跳跃序列(例如T2A或P2A)、标志物(例如，EGFRt)、可切割接头或核糖体跳跃序列(例如T2A或P2A)和α链的核酸序列。

[0390] 在一些实施方案中，引入编码由T2A核糖体开关分离的CAR和EGFRt的构建体可以

从同一个构建体表达两种蛋白质，使得EGFRt可以用作检测表达这种构建体的细胞的标志物。

[0391] 核酸可以编码分别包含TCR或抗体的可变α(Vα)区或可变轻链(VL)区的氨基酸序列。在一些情况下，核酸编码分别包含TCR或抗体的可变β(Vβ)区或可变重链(VH)区的氨基酸序列。在一个另外的实施方案中，提供了一种或多种包含这种核酸的载体(例如，表达载体)。

[0392] 还提供了载体，比如含有本文所述的任何核酸的载体。在一些实施方案中，将编码结合分子(例如TCR)的一条或两条链的一个或多个核酸克隆到一个或多个适合的表达载体中。表达载体可以是任何适合的重组表达载体，并且可以用于转化或转染任何适合的宿主。适合的载体包括设计为用于增殖和扩增或用于表达或用于这两者的载体，比如质粒和病毒。在一些实施方案中，载体是表达载体。

[0393] 在一些实施方案中，载体可以是pUC系列(Fermentas Life Sciences)、pBluescript系列(Stratagene,LaJolla,Calif.)、pET系列(Novagen,Madison,Wis.)、pGEX系列(Pharmacia Biotech,Uppsala,Sweden)或pEX系列(Clontech,Palo Alto,Calif.)的载体。在一些情况下，也可以使用噬菌体载体，比如λG10、λGT11、λZapII(Stratagene)、λEMBL4和λNM1149。在一些实施方案中，可以使用植物表达载体，其包括pBI01、pBI101.2、pBI101.3、pBI121和pBIN19(Clontech)。在一些实施方案中，动物表达载体包括pEUK-Cl、pMAM和pMAMneo(Clontech)。在一些情况下，载体是病毒载体。在一些这样的方面，病毒载体是逆转录病毒载体，比如慢病毒载体。在一些情况下，慢病毒载体衍生自HIV-1。

[0394] 在一些实施方案中，可以使用标准重组DNA技术制备重组表达载体。在一些实施方案中，在适当情况下并且考虑载体是基于DNA还是基于RNA，载体可含有调控序列，例如转录和翻译起始和终止密码子，所述调控序列对其中有待引入该载体的宿主(例如，细菌、真菌、植物或动物)的类型是特异的。在一些实施方案中，载体可含有与编码结合分子比如TCR、抗体或其抗原结合片段的核苷酸序列可操作连接的非天然启动子。在一些实施方案中，启动子可以是非病毒启动子或病毒启动子，比如巨细胞病毒(CMV)启动子、SV40启动子、RSV启动子和在鼠干细胞病毒的长末端重复序列中发现的启动子。还考虑了技术人员已知的其他启动子。

[0395] 还提供了制造结合分子(包括抗原结合片段)的方法。在一些实施方案中，提供了包含这种核酸的宿主细胞。为了重组产生结合分子，可以分离例如如上所述的编码结合分子的核酸，并将其插入一个或多个载体中，以便在宿主细胞中进一步克隆和/或表达。可使用常规程序(例如通过使用能够与编码TCR的α链和β链或抗体的重链和轻链的基因特异性地结合的寡核苷酸探针)容易地对这样的核酸进行分离和测序。在一些实施方案中，提供了制造结合分子的方法，其中所述方法包括在适合于表达所述结合分子的条件下培养如上文提供的包含编码所述结合分子的核酸的宿主细胞，并任选地从宿主细胞(或宿主细胞培养基)回收所述结合分子。

[0396] 在一个这样的实施方案中，宿主细胞包含(例如，已转化有)：载体，所述载体包含编码包含TCR的Vβ区或其抗原结合片段的氨基酸序列的核酸和编码包含TCR的Vα区或其抗原结合片段的氨基酸序列的核酸。在另一个这样的实施方案中，宿主细胞包含(例如，已转化有)：载体，所述载体包含编码包含抗体的VH或其抗原结合片段和抗体的VL或其抗原结合

片段的氨基酸序列的核酸。在一些方面，宿主细胞包含(例如，已转化有)：第一载体和第二载体，所述第一载体包含编码包含TCR的Vα区或其抗原结合片段的氨基酸序列的核酸，所述第二载体包含编码包含TCR的Vβ区或其抗原结合片段的氨基酸序列的核酸。在其他方面，宿主细胞包含(例如，已转化有)：第一载体和第二载体，所述第一载体包含编码包含抗体的VL或其抗原结合片段的氨基酸序列的核酸，所述第二载体包含编码包含抗体的VH或其抗原结合片段的氨基酸序列的核酸。

[0397] 除了原核生物之外，诸如丝状真菌或酵母的真核微生物是编码结合分子的载体的适合克隆或表达宿主，包括其糖基化途径已被修饰为模拟或接近于人细胞中的那些糖基化途径的真菌和酵母菌株。参见Gerngross,Nat.Biotech.22:1409-1414(2004)，和Li等人，Nat.Biotech.24:210-215(2006)。

[0398] 可用于表达多肽的示例性真核细胞包括但不限于，COS细胞，包括COS 7细胞；293细胞，包括293-6E细胞；CHO细胞，包括CHO-S、DG44.Lec13CHO细胞和FUT8CHO细胞；PER.C6®细胞；和NSO细胞。在一些实施方案中，具体真核宿主细胞的选择根据是其对结合分子进行期望的翻译后修饰的能力。例如，在一些实施方案中，相比于在293细胞中产生的同一种多肽，CHO细胞产生具有更高水平的唾液酸化的多肽。在一些实施方案中，在无细胞系统中产生结合分子。示例性无细胞系统描述于，例如，Sitaraman等人，Methods Mol.Biol.498:229-44(2009)；Spirin,Trends Biotechnol.22:538-45(2004)；Endo等人，Biotechnol.Adv.21:695-713(2003)。

鉴定和产生t细胞受体的方法

[0399] 在一些实施方案中，提供了用于鉴定和产生针对靶抗原的T细胞受体的方法。在一些方面，所述方法涉及使含有T细胞的生物样品经历多轮抗原暴露和评估，所述T细胞比如原代T细胞，包括来源于正常供体或患有感兴趣的疾病或病症的患者的那些T细胞。在一些方面，所述轮涉及使用人工或工程化抗原呈递细胞，比如用期望的肽抗原脉冲以促进在MHC(比如I类或II类MHC)上呈递的自体树突细胞或其他APC。在一些方面，进行多轮抗原暴露，并且在一些方面，例如，基于与期望的抗原(比如肽-MHC四聚体)结合的能力，在一轮或多轮之后对T细胞进行分选。在一些方面，通过流式细胞术进行分选。在一些方面，例如通过单细胞测序方法评估细胞，所述细胞来自被认为与期望的抗原结合的细胞(阳性部分)和被认为不与所述抗原结合的细胞。在一些方面，所述方法在单细胞水平上将每一样品中存在的TCR对进行测序和鉴定。在一些方面，所述方法可以量化样品中存在的给定TCR对的拷贝数，并且因此可以评估给定样品中给定TCR的丰度、和/或其在另一样品上的富集，比如经过一轮或多轮与例如阴性部分相比在阳性(抗原结合)部分中的富集或丰度。在一些方面，进行这样的测定法以生成与人乳头瘤病毒16或18肽抗原特异性地结合的抗原特异性T细胞受体(TCR)，所述肽抗原比如衍生自E6或E7的肽，比如E6(29-38)或E7(11-19)肽，例如，所述肽在多轮抗原刺激后在MHC-1分子上呈递并存活和/或随时间富集。在一些方面，生成了克隆T细胞系，并且使用高通量配对TCR测序，在单细胞基础上确定了各个群体中各条配对的TCRα链和β链的序列及其丰度。

[0400] 在一些方面，用HPV 16 E6(29-38)肽(TIHDIILECV;SEQ ID NO:233)或E7(11-19)肽(YMLDLQPET;SEQ ID NO:236)生成肽脉冲的HLA:A02:01APC。将来自正常人供体的自体CD8+ T细胞与肽脉冲的细胞一起温育多轮，并基于与装载肽的自体MHC四聚体的结合进行

选择。

[0401] 在一些方面，细胞在肽脉冲的细胞存在下经历多轮刺激，比如总共两轮或三轮或更多轮刺激(例如在三轮中维持1000ng/mL的特定肽浓度)。在一轮或多轮刺激后，比如在第一轮和/或第二轮和第三轮刺激后，通过流式细胞术将细胞分别分选为就与含有适当四聚体的肽-MHC四聚体结合而言的阳性和阴性群体。在一些方面，将一轮或多轮(比如第二轮和第三轮)中的每轮或一轮或多轮之后的四聚体阳性和阴性群体的细胞进行单细胞TCR测序，以评估不同群体中各个TCR的存在和频率以及经过多轮抗原刺激的TCR克隆的持久性。

[0402] 在一些方面，在一轮或多轮之后，对来自阳性和阴性部分的细胞群(即，通过分别基于就与相关抗原比如肽-MHC的结合而言的阳性和阴性染色的流式细胞术分选的，所述肽-MHC比如装载的四聚体，所述结合例如通过流式细胞术确定)针对TCRα链和β链对进行高通量单细胞测序。在一些方面，总体上如公开的PCT专利申请公开号WO2012/048340、WO2012/048341和WO2016/044227中的描述进行高通量单细胞TCR测序。因此，在一些方面，测序方法采用单细胞液滴和样品以及分子条形码，从而在单细胞水平上鉴定存在于单一起始组合物中的大量(例如，数百万)个单细胞中的每一个的TCRα链和β链序列的各个对，并评估在所评估的各个群体中的每个TCR对的丰度。在一些实施方案中，在单细胞水平上鉴定和量化TCR对的能力允许评估各个阳性和阴性部分的每一个中各个TCR对的每一个的频率，并评估经过多轮抗原刺激的TCR的富集和持久性。

[0403] 在一些方面，在至少一轮刺激并且在一些方面的多个多轮刺激后，所述方法产生、鉴定、分离和/或选择抗原结合(例如肽结合)部分富集的TCR对。在一些方面，在1轮、2轮和/或3轮以及在一些方面至少多轮抗原暴露后，TCR存在和/或以期望的丰度存在和/或优先富集。在一些方面，在多轮暴露于抗原后，TCR在群体中随时间富集。还提供了使用这样的方法产生或鉴定的TCR，比如具有这种性质的TCR，所述性质比如经过多轮抗原暴露的存活和/或扩增的能力(比如在肽脉冲的APC测定法中)。

工程化细胞

[0404] 还提供了细胞，比如已经工程改造以含有本文所述结合分子的细胞。还提供了这种细胞的群、含有这种细胞和/或富集这种细胞的组合物，例如其中表达结合分子的细胞构成组合物中的总细胞或某种类型的细胞(比如T细胞或CD8+或CD4+细胞)的至少15％、20％、25％、30％、35％、40％、50％、60％、70％、80％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或更多百分比。在一些实施方案中，所述细胞是原代T细胞。其中这些组合物是药物组合物和给药制剂，比如用于过继细胞疗法。还提供了将细胞和组合物施用于受试者例如患者的治疗方法。

[0405] 因此还提供了表达结合分子的基因工程化细胞。细胞通常是真核细胞，比如哺乳动物细胞，并且典型地是人细胞。在一些实施方案中，细胞来源于血液、骨髓、淋巴或淋巴器官，是免疫系统的细胞，比如先天性或适应性免疫的细胞，例如髓样细胞或淋巴样细胞，包括淋巴细胞，通常是T细胞和/或NK细胞。其他示例性细胞包括干细胞，例如多能和多能性干细胞，包括诱导的多能性干细胞(iPSC)。细胞通常是原代细胞，比如直接从受试者分离和/或从受试者分离并冷冻的细胞。在一些实施方案中，细胞包括T细胞的一个或多个亚群或其他细胞类型，比如整个T细胞群、CD4+细胞、CD8+细胞及其亚群，比如由功能、活化状态、成熟度、分化潜力、扩增、再循环、定位和/或持久能力、抗原特异性、抗原受体类型、在特定器官

或区室中存在、标志物或细胞因子分泌谱、和/或分化程度定义的那些。参考待治疗的受试者，细胞可以是同种异体的和/或自体的。其中这些方法包括现成的方法。在一些方面，比如对于现成技术，细胞是多能性和/或多能的，比如干细胞，比如诱导的多能性干细胞(iPSC)。在一些实施方案中，所述方法包括从受试者分离细胞，如本文所述制备、加工、培养和/或工程改造它们，并在冷冻保存之前或之后将它们重新引入到同一患者中。

[0406] 其中T细胞和/或CD4+和/或CD8+ T细胞的亚型和亚群是幼稚T(T_N)细胞、效应T细胞(T_{EFF})、记忆T细胞及其亚型，比如干细胞记忆T(T_{SCM})、中枢记忆T(T_{CM})、效应记忆T(T_{EM})或终末分化效应记忆T细胞、肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)、未成熟T细胞、成熟T细胞、辅助T细胞、细胞毒性T细胞、粘膜相关不变T(MAIT)细胞、天然存在和适应性调节T(Treg)细胞、辅助T细胞，比如TH1细胞、TH2细胞、TH3细胞、TH17细胞、TH9细胞、TH22细胞、滤泡辅助性T细胞、α/βT细胞和δ/γT细胞。

[0407] 在一些实施方案中，细胞是自然杀伤(NK)细胞。在一些实施方案中，细胞是单核细胞或粒细胞，例如髓样细胞、巨噬细胞、嗜中性粒细胞、树突细胞、肥大细胞、嗜酸性粒细胞和/或嗜碱性粒细胞。

[0408] 在一些实施方案中，细胞包含通过基因工程引入的一种或多种核酸，由此表达这样的核酸的重组或基因工程产物。在一些实施方案中，核酸是异源的，即通常在细胞或从细胞获得的样品中不存在，比如从另一生物或细胞获得的核酸，例如，通常在被工程化的细胞中和/或从中获得这种细胞的生物中未发现。在一些实施方案中，核酸不是天然存在的，比如在自然界未发现的核酸，包括编码来自多种不同细胞类型的各种结构域的核酸的嵌合组合的核酸。

[0409] 在一些实施方案中，所提供的细胞和/或含有这种细胞的组合物中的基因和/或基因产物(和/或其表达)被降低、缺失、消除、敲除或破坏。在一些方面，这样的基因和/或基因产物包括编码TCRα恒定区(TRAC)和/或TCRβ恒定区(TRBC;在人类中由TRBC1或TRBC2编码)的基因(或其产物)中的一种或多种，例如，以便降低或阻止细胞例如T细胞中内源性TCR和/或其链的表达。在一些实施方案中，诸如TRAC和/或TRBC的基因和/或基因产物在本文提供的任何工程化细胞中和/或任何用于生产本文提供的工程化细胞的方法中被降低、缺失、消除、敲除或破坏。在一些实施方案中，工程化细胞和/或通过所述方法产生的工程化细胞是经过工程改造以表达本文所述结合分子的细胞、这种细胞的群、含有这种细胞和/或富集这种细胞的组合物。在一些实施方案中，诸如TRAC和/或TRBC的基因和/或基因产物在原代T细胞中被降低、缺失、消除、敲除或破坏，以降低、删除、消除、敲除或破坏内源性TCR在原代T细胞中的表达，所述原代T细胞例如被工程化以表达本文所述的任何结合分子，例如TCR。

[0410] 在一些实施方案中，被靶向降低、缺失、消除、敲除或破坏的基因和/或基因产物是编码TCR或其链、结构域和/或区域的内源基因。在一些实施方案中，用于破坏的靶位点是T细胞受体α恒定区(TRAC)基因。在一些实施方案中，用于破坏的靶位点是T细胞受体β恒定区1(TRBC1)或T细胞受体β恒定区2(TRBC2)基因。在一些实施方案中，一个或多个靶位点位于TRAC基因中，并且是TRBC1和TRBC2基因中的一者或两者。

[0411] 在一些实施方案中，内源性TCR Cα由TRAC基因(IMGT命名法)编码。人T细胞受体α恒定链(TRAC)基因座的示例性核苷酸序列在SEQ ID NO:348(NCBI参考序列:NG_001332.3，TRAC)中列出。在一些实施方案中，内源性TCR Cβ由TRBC1或TRBC2基因(IMGT命名法)编码。

人T细胞受体β恒定链1(TRBC1)基因座的示例性核苷酸序列在SEQ ID NO:349(NCBI参考序列:NG_001333.2,TRBC1)中列出;并且人T细胞受体β恒定链2(TRBC2)基因座的示例性核苷酸序列在SEQ ID NO:1047(NCBI参考序列:NG_001333.2,TRBC2)中列出。

[0412] 在一些实施方案中,被靶向破坏或敲除的基因位于TRAC、TRBC1和/或TRBC2基因座中的一者或多者处或附近。在一些实施方案中,TRAC基因被敲除。在一些实施方案中,TRBC1基因被敲除。在一些实施方案中,TRBC2基因被敲除。在一些实施方案中,TRAC基因和TRBC1基因被敲除。在一些实施方案中,TRAC基因和TRBC2基因被敲除。在一些实施方案中,TRAC基因以及TRBC1和TRBC2基因两者被敲除,例如靶向在TRBC1和TRBC2之间为保守的序列。

[0413] 在一些实施方案中,降低或阻止内源性TCR表达可导致工程化TCR和内源性TCR的链之间的错配风险或机会降低,由此产生新的TCR,所述新的TCR可能潜在地导致不期望的或意外的抗原识别的更高风险和/或副作用,并且/或者可降低期望的外源性TCR的表达水平。在一些方面,与其中不降低或阻止TCR表达的细胞相比,降低或阻止内源性TCR表达可以增加细胞中工程化TCR的表达,比如增加1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍或更多。例如,在一些情况下,由于与内源性TCR和/或具有错配链的TCR的竞争不变的CD3信号传导分子(参与允许复合物在细胞表面上表达),可能发生工程化TCR或重组TCR的次最佳表达。

[0414] 在一些实施方案中,降低、缺失、消除、敲除或破坏涉及使用能够在基因组DNA中的靶位点处引入遗传破坏、切割、双链断裂(DSB)和/或切口的一种或多种药剂,从而导致通过各种细胞DNA修复机制修复后的降低、缺失、消除、敲除或破坏。

[0415] 在一些实施方案中,能够引入切割的一种或多种药剂包含DNA结合蛋白或DNA结合核酸,其与基因组中例如TRAC和/或TRBC基因中的靶位点特异性地结合或杂交。在一些方面,使用蛋白质实现编码TCR的内源基因的靶向切割,例如DNA断裂,或者将核酸与比如在嵌合或融合蛋白中的基因编辑核酸酶偶联或复合。在一些实施方案中,能够引入切割的一种或多种药剂包含融合蛋白,所述融合蛋白包含DNA靶向蛋白和核酸酶或RNA引导的核酸酶。

[0416] 在一些实施方案中,通过基因编辑方法进行降低、缺失、消除、敲除或破坏,比如使用锌指核酸酶(ZFN)、TALEN或具有切割TCR基因的工程改造的单引导RNA的CRISPR/Cas系统。在一些实施方案中,使用针对编码特异性TCR(例如TCR-α和TCR-β)的靶核酸的抑制性核酸分子来实施内源性TCR的降低表达。在一些实施方案中,抑制性核酸是或含有或编码小干扰RNA(siRNA)、微小RNA适应的shRNA、短发夹RNA(shRNA)、发夹siRNA、微小RNA(miRNA前体)或微小RNA(miRNA)。用于降低或阻止内源性TCR表达的示例性方法是本领域已知的,参见例如,美国专利No.9,273,283;美国公开号US2014/0301990;和PCT公开号WO2015/161276。

[0417] 在一些实施方案中,能够引入靶向切割的药剂包含各种组分,比如包含DNA靶向蛋白和核酸酶或RNA引导的核酸酶的融合蛋白。在一些实施方案中,使用DNA靶向分子进行靶向切割,所述DNA靶向分子包括与核酸酶比如核酸内切酶融合的DNA结合蛋白,例如一种或多种锌指蛋白(ZFP)或转录激活因子样效应物(TALE)。在一些实施方案中,使用RNA引导的核酸酶比如成簇的规律间隔的短回文核酸(CRISPR)相关核酸酶(Cas)系统(包括Cas和/或Cfp1)进行靶向切割。在一些实施方案中,使用能够引入切割的药剂进行靶向切割,所述药剂比如序列特异性或靶向核酸酶,包括DNA结合性靶向核酸酶和基因编辑核酸酶,比如锌指核酸酶(ZFN)和转录激活因子样效应物核酸酶(TALEN),以及RNA引导的核酸酶,比如CRISPR相关核酸酶(Cas)系统,将其特别地工程改造和/或设计成被靶向至少一个靶位点、基因序

列或其部分。

[0418] 在一些实施方案中,所述一种或多种药剂特异性地靶向至少一个靶位点,例如,在TRAC和/或TRBC基因处或附近。在一些实施方案中,所述药剂包括ZFN、TALEN或CRISPR/Cas9组合,其特异性地结合、识别靶位点或与其杂交。在一些实施方案中,CRISPR/Cas9系统包括引导特异性切割的工程改造的crRNA/tracr RNA("单引导RNA")。在一些实施方案中,所述药剂包括基于Argonaute系统的核酸酶(例如,来自称为'TtAgo'的嗜热链球菌(Swarts等人,(2014)Nature 507(7491):258-261)。

[0419] 可以将锌指蛋白(ZFP)、转录激活因子样效应物(TALE)和CRISPR系统结合结构域"工程改造"为与预定的核苷酸序列结合,例如通过将天然存在的ZFP或TALE蛋白的识别螺旋区工程改造(改变一个或多个氨基酸)。工程化的DNA结合蛋白(ZFP或TALE)是非天然存在的蛋白质。设计的合理标准包括应用替代规则和计算机化算法,加工储存现有ZFP和/或TALE设计和结合数据信息的数据库中的信息。参见,例如,美国专利No.6,140,081;6,453,242;和6,534,261;还参见WO 98/53058;WO 98/53059;WO 98/53060;WO 02/016536和WO 03/016496以及美国公开号20110301073。示例性ZFN、TALE和TALEN描述于例如Lloyd等人,Frontiers in Immunology,4(221):1-7(2013)中。

[0420] 在一些实施方案中,可以靶向TRAC和/或TRBC基因,以便通过工程改造的ZFN进行切割。靶向内源性T细胞受体(TCR)基因的示例性ZFN包括在例如US 2015/0164954、US 2011/0158957、US 8956828和Torikawa等人(2012)Blood 119:5697-5705中描述的那些,将其公开内容通过提述完整并入本文。

[0421] 在一些实施方案中,可以靶向TRAC和/或TRBC基因,以便通过工程改造的TALEN进行切割。靶向内源性T细胞受体(TCR)基因的示例性TALEN包括在例如WO 2017/070429、WO 2015/136001、US20170016025和US20150203817中描述的那些,将其公开内容通过提述完整并入本文。

[0422] 在一些实施方案中,可以使用成簇的规律间隔的短回文重复序列(CRISPR)和CRISPR相关(Cas)蛋白靶向TRAC和/或TRBC基因进行切割。参见Sander和Joung,Nature Biotechnology,32(4):347-355。在一些实施方案中,"CRISPR系统"统称为转录物和涉及CRISPR相关("Cas")基因的表达或指导其活性的其他元件,包括编码Cas基因的序列、tracr(反式激活CRISPR)序列(例如tracrRNA或活性部分tracrRNA)、tracr配对序列(涵盖"同向重复"和在内源CRISPR系统背景下的tracrRNA加工的部分同向重复)、引导序列(在内源CRISPR系统背景下也称为"间隔物")、和/或来自CRISPR座位的其他序列和转录物。

[0423] 在一些方面,CRISPR/Cas核酸酶或CRISPR/Cas核酸酶系统包括以序列特异性方式与DNA结合的非编码引导RNA(gRNA)和具有核酸酶功能性的Cas蛋白(例如Cas9)。

[0424] 在一些实施方案中,CRISPR/Cas核酸酶系统包含以下中的至少一者:具有与TRAC基因的靶位点互补的靶向结构域的引导RNA(gRNA);具有与TRBC1和TRBC2基因之一或两者的靶位点互补的靶向结构域的gRNA;或至少一个编码gRNA的核酸。

[0425] 一般而言,引导序列(例如引导RNA)是至少包含例如靶向结构域的序列部分的任何多核苷酸序列,所述靶向结构域与靶位点序列比如人TRAC、TRBC1和/TRBC2基因中的靶位点具有足够的互补性,以便在靶位点处与靶序列杂交,并指导CRISPR复合物与靶序列的序列特异性结合。在一些实施方案中,在CRISPR复合物形成的背景下,"靶位点"(也称为"靶位

置”、“靶DNA序列”、“靶定位”)通常是指引导序列被设计为对其具有互补性的序列,其中在靶序列与引导RNA的结构域(例如靶向结构域)之间的杂交促进CRISPR复合物的形成。不一定需要完全的互补性,条件是其互补性足以引起杂交并促进CRISPR复合物的形成。通常,引导序列被选择为降低在该引导序列内的二级结构程度。可以通过任何适合的多核苷酸折叠算法来确定二级结构。

[0426] 在一些方面,将与引导序列组合(并任选与其复合)的CRISPR酶(例如Cas9核酸酶)递送至细胞。例如,CRISPR系统的一个或多个元件来源于I型、II型、或III型CRISPR系统。例如,CRISPR系统的一个或多个元件来源于包含内源CRISPR系统的特殊生物,比如酿脓链球菌、金黄色葡萄球菌或脑膜炎奈瑟菌。

[0427] 在一些实施方案中,对靶位点(例如人TRAC、TRBC1和/或TRBC2)特异的引导RNA(gRNA)用于RNA引导的核酸酶(例如Cas),以在靶位点或靶位置处引入DNA断裂。用于设计gRNA和示例性靶向结构域的方法可包括例如在国际PCT公开号WO2015/161276中描述的那些。可以将靶向结构域掺入到用于将Cas9核酸酶靶向至靶位点或靶位置的gRNA中。用于选择和验证靶序列以及脱靶分析的方法描述于例如Mali等人,2013Science 339(6121):823-826;Hsu等人Nat Biotechnol,31(9):827-32;Fu等人,2014Nat Biotechnol;Heigwer等人,2014Nat Methods 11(2):122-3;Bae等人,2014Bioinformatics;Xiao A等人,2014Bioinformatics。用于CRISPR基因组编辑的全基因组gRNA数据库是可公开获得的,其含有靶向人基因组或小鼠基因组中基因的组成性外显子的示例性单引导RNA(sgRNA)序列(参见例如,genescript.com/gRNA-database.html;另见Sanjana等人(2014)Nat.Methods,11:783-4)。在一些方面,gRNA序列是或包含对非靶位点或位置具有最小脱靶结合的序列。

[0428] 在一些实施方案中,用于靶向TRAC、TRBC1和/或TRBC2的gRNA可以是在本文中描述或者是在别处描述的任何gRNA。在一些实施方案中,被TRAC基因座中CRISPR/Cas9gRNA靶向的序列是ATTCACCGATTTTGATTCTC(SEQ ID NO:1182)。在一些实施方案中,被TRBC1和/或TRBC2基因座中CRISPR/Cas9gRNA靶向的序列是GATCGTCAGCGCCGAGGCC(SEQ ID NO:1054)。在一些实施方案中,用于靶向TRAC基因座中的靶位点的gRNA靶向结构域序列是GAGAAUCAAAAUCGGUGAAU(SEQ ID NO:1048)。在一些实施方案中,用于靶向TRBC1和/或TRBC2基因座中的靶位点的gRNA靶向结构域序列是GGCCUCGGCGCUGACGAUCU(SEQ ID NO:1053)。其他示例性gRNA序列、或包含在gRNA中的靶向结构域和/或靶向内源性TCR基因(例如TRAC和/或TRBC基因)的基因编辑和/或敲除的其他方法,包括任何例如在国际PCT公开号WO2015/161276、WO2014/191128、WO2015/136001、WO2016/069283、WO2016/016341;美国公开号US2011/0158957、US2014/0301990、US2015/0098954和US2016/0208243;以及Osborn等人(2016)Mol.Ther.24(3):570-581中所述。可以使用任何已知方法来产生编码TCR结构域或区域的内源基因的切割,其可用于本文提供的实施方案中,例如用于在细胞系和/或原代T细胞中进行工程改造。

[0429] 在一些实施方案中,使用多种已知的用于引入或转移至细胞的递送方法或载体的任何一种(例如,使用慢病毒递送载体)、或用于递送Cas9分子和gRNA的任何已知方法或载体,通过向细胞中递送或引入一种或多种能够引入切割的药剂例如Cas9和/或gRNA组分来进行编码TCR的内源基因(比如TRAC和TRBC1或TRBC2)的降低、缺失、消除、敲除或破坏。示例性方法描述于例如Wang等人(2012)J.Immunother.35(9):689-701;Cooper等人(2003)

Blood.101:1637-1644;Verhoeyen等人(2009)Methods Mol Biol.506:97-114;和Cavalieri等人(2003)Blood.102(2):497-505。在一些实施方案中,例如通过本文所述或已知的用于将核酸引入到细胞中的任何方法,将编码能够引入切割(例如DNA断裂)的一种或多种药剂的一种或多种组分的核酸序列引入到细胞中。在一些实施方案中,可以将编码能够引入切割的一种或多种药剂的组分(比如CRISPR引导RNA和/或Cas9酶)的载体递送到细胞中。

[0430] 在一些实施方案中,将能够引入切割的一种或多种药剂(例如Cas9/gRNA系统)作为核糖核蛋白(RNP)复合物引入到细胞中。RNP复合物包括核糖核苷酸序列,比如RNA或gRNA分子和蛋白质(比如Cas9蛋白或其变体)。例如,使用例如电穿孔或其他物理递送方法,将Cas9蛋白以RNP复合物的形式递送,所述复合物包含Cas9蛋白和靶向靶序列的gRNA分子。在一些实施方案中,通过电穿孔或其他物理手段例如粒子枪、磷酸钙转染、细胞压缩或挤压将RNP递送到细胞中。在一些实施方案中,RNP可以穿过细胞的质膜而不需要另外的递送剂(例如,小分子试剂、脂质等)。

用于基因工程的细胞的制备

[0431] 在一些实施方案中,工程化细胞的制备包括一个或多个培养和/或制备步骤。可以从样品中分离用于引入结合分子(例如TCR或CAR)的细胞,所述样品比如生物样品,例如从受试者获得或衍生的样品。在一些实施方案中,从其分离细胞的受试者是患有疾病或病症或需要细胞疗法或将对其施用细胞疗法的受试者。在一些实施方案中,受试者是需要特定治疗干预的人,所述治疗干预比如过继细胞疗法,其中细胞被分离、处理和/或工程化。

[0432] 因此,在一些实施方案中,细胞是原代细胞,例如原代人细胞。样品包括直接取自受试者的组织、液体和其他样品,以及由一个或多个处理步骤产生的样品,所述处理步骤比如分离、离心、基因工程(例如用病毒载体转导)、洗涤和/或温育。生物样品可以是直接从生物来源获得的样品或经过处理的样品。生物样品包括但不限于体液,比如血液、血浆、血清、脑脊液、滑液、尿液和汗液、组织和器官样品,包括由其衍生的处理样品。

[0433] 在一些方面,从其衍生或分离细胞的样品是血液或血液衍生的样品,或者是或衍生自血液成分单采术或白细胞单采术产品。示例性样品包括全血、外周血单核细胞(PBMC)、白细胞、骨髓、胸腺、组织活检、肿瘤、白血病、淋巴瘤、淋巴结、肠相关淋巴组织、粘膜相关淋巴组织、脾、其他淋巴组织、肝脏、肺、胃、肠、结肠、肾、胰腺、乳房、骨、前列腺、子宫颈、睾丸、卵巢、扁桃体或其他器官、和/或由其衍生的细胞。在细胞疗法例如过继细胞疗法的背景下,样品包括来自自体和同种异体来源的样品。

[0434] 在一些实施方案中,细胞衍生自细胞系,例如T细胞系。在一些实施方案中,细胞获自异种来源,例如,来自小鼠、大鼠、非人灵长类动物或猪。

[0435] 在一些实施方案中,细胞的分离包括一个或多个制备步骤和/或基于非亲和力的细胞分离步骤。在一些实例中,在一种或多种试剂的存在下将细胞洗涤、离心和/或温育,例如,以去除不需要的组分,富集期望的组分,裂解或去除对特定试剂敏感的细胞。在一些实例中,基于一种或多种性质分离细胞,所述性质比如密度、粘附性质、大小、对特定组分的敏感性和/或抗性。

[0436] 在一些实例中,例如通过血液成分单采术或白细胞单采术获得来自受试者的循环血液的细胞。在一些方面,样品含有淋巴细胞,包括T细胞、单核细胞、粒细胞、B细胞、其他有

核白细胞、红细胞和/或血小板，并且在一些方面含有除红细胞和血小板之外的细胞。

[0437] 在一些实施方案中，洗涤从受试者收集的血细胞，例如以去除血浆部分，并将所述细胞置于适当的缓冲剂或介质中，以备随后的处理步骤。在一些实施方案中，将细胞用磷酸盐缓冲盐水(PBS)洗涤。在一些实施方案中，洗涤溶液缺乏钙和/或镁和/或许多或所有二价阳离子。在一些方面，使用半自动"直流"离心机(例如，Cobe 2991细胞处理器，Baxter)根据制造商的说明完成洗涤步骤。在一些方面，通过切向流过滤(TFF)根据制造商的说明完成洗涤步骤。在一些实施方案中，洗涤后将细胞重悬于各种生物相容性缓冲剂例如不含Ca^{++}/Mg^{++}的PBS中。在某些实施方案中，去除血细胞样品的组分并将细胞直接重悬于培养基中。

[0438] 在一些实施方案中，所述方法包括基于密度的细胞分离方法，例如通过裂解红细胞并通过Percoll或Ficoll梯度离心从外周血制备白细胞。

[0439] 在一些实施方案中，分离方法包括基于细胞中一种或多种特异性分子(比如表面标志物，例如表面蛋白、细胞内标志物或核酸)的表达或存在来分离不同的细胞类型。在一些实施方案中，可以使用任何已知的基于这样的标志物的分离方法。在一些实施方案中，分离是基于亲和力或基于免疫亲和力的分离。例如，在一些方面，分离包括基于一种或多种标志物(通常是细胞表面标志物)的细胞表达或表达水平分离细胞和细胞群，例如通过用与这样的标志物特异性地结合的抗体或结合配偶体温育，随后通常为洗涤步骤以及将已经结合抗体或结合配偶体的细胞与未结合抗体或结合配偶体的细胞分离。

[0440] 这样的分离步骤可以基于其中保留已经结合试剂的细胞用于进一步使用的阳性选择、和/或其中保留未与抗体或结合配偶体结合的细胞的阴性选择。在一些实例中，两个部分都被保留以供进一步使用。在一些方面，在没有可用于特异性地鉴定异质群体中的细胞类型的抗体的情况下，阴性选择可能特别有用，使得基于由除期望群体之外的细胞表达的标志物最佳地进行分离。

[0441] 分离不必导致100％富集或去除特定细胞群或表达特定标志物的细胞。例如，特定类型的细胞(比如表达标志物的细胞)的阳性选择或富集是指增加这样的细胞的数量或百分比，但不必导致不表达所述标志物的细胞的完全不存在。同样，特定类型的细胞(比如表达标志物的细胞)的阴性选择、去除或耗竭是指减少这样的细胞的数量或百分比，但不必导致所有这样的细胞的完全去除。

[0442] 在一些实例中，进行了多轮分离步骤，其中使来自一个步骤的阳性或阴性选择的级分经历另一个分离步骤，比如随后的阳性或阴性选择。在一些实例中，比如通过将细胞与多种抗体或结合配偶体一起温育，单个分离步骤可以同时耗竭表达多种标志物的细胞，其中每种抗体或结合配偶体对于靶向阴性选择的标志物是特异的。同样，通过将细胞与各种细胞类型上表达的多种抗体或结合配偶体一起温育，可以同时进行多种细胞类型的阳性选择。

[0443] 例如，在一些方面，通过阳性或阴性选择技术分离特定的T细胞亚群，比如阳性或表达高水平的一种或多种表面标志物的细胞，所述细胞例如$CD28^+$、$CD62L^+$、$CCR7^+$、$CD27^+$、$CD127^+$、$CD4^+$、$CD8^+$、$CD45RA^+$和/或$CD45RO^+$ T细胞。

[0444] 例如，可以使用抗CD3/抗CD28缀合的磁珠(例如，DYNABEADS®M-450 CD3/CD28T Cell Expander)进行$CD3^+$、$CD28^+$ T细胞的阳性选择。

[0445] 在一些实施方案中，通过阳性选择富集特定的细胞群、或通过阴性选择耗竭特定

的细胞群来进行分离。在一些实施方案中，通过将细胞与一种或多种抗体或其他结合剂一起温育来完成阳性或阴性选择，所述抗体或其他结合剂与分别在阳性或阴性选择的细胞上表达(标志物$^{+}$)或以较高水平表达(标志物^{高})的一种或多种表面标志物特异性地结合。

[0446] 在一些实施方案中，通过在非T细胞(比如B细胞、单核细胞或其他白细胞)上表达的标志物(比如CD14)的阴性选择，将T细胞从PBMC样品分离。在一些方面，使用$CD4^{+}$或$CD8^{+}$选择步骤来分离$CD4^{+}$辅助细胞和$CD8^{+}$细胞毒性T细胞。通过对一个或多个幼稚、记忆和/或效应T细胞亚群上表达或以相对较高程度表达的标志物的阳性或阴性选择，可以将这样的$CD4^{+}$和$CD8^{+}$群体进一步分类成亚群。

[0447] 在一些实施方案中，例如通过基于与对应的亚群相关的表面抗原的阳性或阴性选择，从$CD8^{+}$细胞进一步富集或耗竭幼稚、中枢记忆、效应记忆和/或中枢记忆干细胞。在一些实施方案中，进行中枢记忆T(T_{CM})细胞的富集以增加效力，比如改善施用后的长期存活、扩增和/或植入，这在一些方面在这样的亚群中特别稳健。参见Terakura等人(2012)Blood.1:72-82;Wang等人(2012)J Immunother.35(9):689-701。在一些实施方案中，联合富含T_{CM}的$CD8^{+}$ T细胞和$CD4^{+}$ T细胞进一步增强效力。

[0448] 在实施方案中，记忆T细胞存在于$CD8^{+}$外周血淋巴细胞的$CD62L^{+}$和$CD62L^{-}$亚群中。比如使用抗CD8和抗CD62L抗体，可以从PBMC富集或耗竭$CD62L^{-}CD8^{+}$和/或$CD62L^{+}CD8^{+}$级分。

[0449] 在一些实施方案中，中枢记忆T(T_{CM})细胞的富集基于CD45RO、CD62L、CCR7、CD28、CD3和/或CD127的阳性表达或高表面表达;在一些方面，它基于对表达或高度表达CD45RA和/或颗粒酶B的细胞的阴性选择。在一些方面，通过表达CD4、CD14、CD45RA的细胞的耗竭以及表达CD62L的细胞的阳性选择或富集，进行富含T_{CM}细胞的$CD8^{+}$群体的分离。在一个方面，以基于CD4表达选择的阴性细胞级分开始进行中枢记忆T(T_{CM})细胞的富集，将所述阴性细胞级分进行基于CD14和CD45RA表达的阴性选择和基于CD62L的阳性选择。在一些方面，同时进行这样的选择，并且在其他方面，以任一顺序依次进行。在一些方面，用于制备$CD8^{+}$细胞群或亚群的相同的基于CD4表达的选择步骤也用于生成$CD4^{+}$细胞群或亚群，使得来自基于CD4的分离的阳性级分和阴性级分都被保留并用于这些方法的后续步骤中，任选地随后为一个或多个另外的阳性或阴性选择步骤。

[0450] 在特定的实例中，对PBMC样品或其他白细胞样品进行$CD4^{+}$细胞选择，其中阴性级分和阳性级分两者都被保留。然后基于CD14和CD45RA的表达对阴性级分进行阴性选择，并基于中枢记忆T细胞的标志物特征(如CD62L或CCR7)进行阳性选择，其中以任一顺序进行阳性选择和阴性选择。

[0451] 通过鉴定具有细胞表面抗原的细胞群，将$CD4^{+}$ T辅助细胞分类为幼稚、中枢记忆和效应细胞。可通过标准方法获得$CD4^{+}$淋巴细胞。在一些实施方案中，幼稚$CD4^{+}$ T淋巴细胞是$CD45RO^{-}$、$CD45RA^{+}$、$CD62L^{+}$、$CD4^{+}$ T细胞。在一些实施方案中，中枢记忆$CD4^{+}$细胞是$CD62L^{+}$和$CD45RO^{+}$的。在一些实施方案中，效应$CD4^{+}$细胞是$CD62L^{-}$和$CD45RO^{-}$的。

[0452] 在一个实例中，为了通过阴性选择富集$CD4^{+}$细胞，单克隆抗体混合物通常包括针对CD14、CD20、CD11b、CD16、HLA-DR和CD8的抗体。在一些实施方案中，抗体或结合配偶体与固体支持物或基质(比如磁珠或顺磁珠)结合，以允许分离用于阳性和/或阴性选择的细胞。例如，在一些实施方案中，使用免疫磁性(或亲和磁性)分离技术(在Methods in Molecular Medicine,vol.58:Metastasis Research Protocols,Vol.2:Cell Behavior In Vitro

and In Vivo,第17-25页,编辑:S.A.Brooks和U.Schumacher©Humana Press Inc.,Totowa,NJ中综述)来分开或分离细胞和细胞群。

[0453] 在一些方面,将待分离的细胞的样品或组合物与小的可磁化或磁响应材料一起温育,所述材料比如磁响应颗粒或微粒,比如顺磁珠(例如Dynalbeads或MACS珠)。磁响应材料(例如颗粒)通常直接或间接地附着于结合配偶体(例如抗体),所述结合配偶体与存在于期望分离(例如,期望被阴性或阳性选择)的一个细胞、多个细胞或细胞群上的分子(例如表面标志物)特异性地结合。

[0454] 在一些实施方案中,磁性颗粒或珠子包含与特异性结合成员(比如抗体或其他结合配偶体)结合的磁响应材料。有许多熟知的在磁分离方法中使用的磁响应材料。适合的磁性颗粒包括在Molday的美国专利No.4,452,773和欧洲专利说明书EP 452342 B中描述的那些磁性颗粒,将其通过提述并入本文。胶体大小颗粒(如在Owen的美国专利No.4,795,698和Liberti等人的美国专利No.5,200,084中所述的那些)是其他的实例。

[0455] 温育通常在这样的条件下进行,抗体或结合配偶体或分子(比如二级抗体或其他试剂)借此条件与细胞表面分子(如果存在于样品中的细胞上)特异性地结合,所述二级抗体或其他试剂与附着于磁性颗粒或珠子的这样的抗体或结合配偶体特异性地结合。

[0456] 在一些方面,将样品置于磁场中,具有附着于其上的磁响应或可磁化颗粒的那些细胞将被吸引到磁体上并与未标记的细胞分离。对于阳性选择,保留被吸引到磁体上的细胞;对于阴性选择,保留未被吸引的细胞(未标记的细胞)。在一些方面,在相同的选择步骤期间进行阳性和阴性选择的组合,其中阳性和阴性级分被保留并进一步处理或经受进一步的分离步骤。

[0457] 在某些实施方案中,磁响应颗粒被包被在一级抗体或其他结合配偶体、二级抗体、凝集素、酶或链霉亲和素中。在某些实施方案中,磁性颗粒通过对一种或多种标志物特异的一级抗体的包被而附着于细胞。在某些实施方案中,用一级抗体或结合配偶体标记细胞而不是珠子,然后加入细胞类型特异性二级抗体包被的或其他结合配偶体(例如链霉亲和素)包被的磁性颗粒。在某些实施方案中,将链霉亲和素包被的磁性颗粒与生物素化的一级抗体或二级抗体结合使用。

[0458] 在一些实施方案中,磁响应颗粒保持附着于细胞,所述细胞随后将被温育、培养和/或工程化;在一些方面,将颗粒附着于细胞,用于施用于患者。在一些实施方案中,从细胞去除可磁化或磁响应颗粒。从细胞去除可磁化颗粒的方法是已知的,包括例如使用竞争性非标记抗体、可磁化颗粒或与可切割接头缀合的抗体等。在一些实施方案中,可磁化颗粒是可生物降解的。

[0459] 在一些实施方案中,基于亲和力的选择通过磁激活细胞分选(MACS)(Miltenyi Biotec,Auburn,CA)来进行。磁激活细胞分选(MACS)系统能够以高纯度选择其上具有附着的磁化颗粒的细胞。在某些实施方案中,MACS以这样的模式操作,其中在施加外部磁场之后依次洗脱非目标物质和目标物质。也就是说,附着在磁化颗粒上的细胞保持在适当的位置,而未附着的物质被洗脱。然后,在完成该第一个洗脱步骤之后,以某种方式释放被捕获在磁场中并被免受洗脱的物质,使得它们可以被洗脱和回收。在某些实施方案中,将非靶细胞标记并从异质细胞群中去除。

[0460] 在某些实施方案中,使用系统、装置或设备进行分离或分开,所述系统、装置或设

备进行分离、细胞制备、分开、处理、温育、培养和/或制剂方法步骤中的一个或多个。在一些方面，所述系统用于在封闭或无菌环境中进行这些步骤中的每一个，例如，以便将错误、用户操作和/或污染降到最低。在一个实例中，所述系统是如国际专利申请公开号WO2009/072003或US 2011/0003380 A1中描述的系统。

[0461] 在一些实施方案中，所述系统或设备在一体化或自含式系统中和/或以自动或可编程方式进行分离、处理、工程化和制剂步骤中的一个或多个(例如全部)。在一些方面，所述系统或设备包括与所述系统或设备通信的计算机和/或计算机程序，其允许用户对处理、分离、工程化和制剂步骤的各个方面进行编程、控制、评估结果和/或调整。

[0462] 在一些方面，使用CliniMACS系统(Miltenyi Biotec)进行分离和/或其他步骤，例如，用于在封闭和无菌系统中在临床规模水平上自动分离细胞。组件可包括集成微型计算机、磁分离单元、蠕动泵和各种夹管阀。在一些方面，集成计算机控制该仪器的所有组件并指导该系统以标准化顺序执行重复程序。在一些方面，磁分离单元包括可移动永磁体和用于选择柱的支架。蠕动泵控制管组各处的流速，并与夹管阀一起确保缓冲剂通过该系统的流动受到控制和细胞的连续悬浮。

[0463] 在一些方面，CliniMACS系统使用提供在无菌、无热原溶液中的抗体偶联的可磁化颗粒。在一些实施方案中，在用磁性颗粒标记细胞之后，洗涤细胞以除去过量的颗粒。然后将细胞制备袋连接到管组，管组进而连接到含有缓冲剂的袋和细胞收集袋。管组包括预组装的无菌管，包括预柱和分离柱，仅供一次性使用。在启动分离程序之后，系统自动将细胞样品施加到分离柱上。标记的细胞保留在柱内，而未标记的细胞通过一系列洗涤步骤去除。在一些实施方案中，与本文所述的方法一起使用的细胞群是未标记的并且未保留在柱中。在一些实施方案中，与本文所述的方法一起使用的细胞群是标记的并且保留在柱中。在一些实施方案中，在去除磁场后，将与本文所述方法一起使用的细胞群从柱中洗脱，并收集在细胞收集袋内。

[0464] 在某些实施方案中，使用CliniMACS Prodigy系统(Miltenyi Biotec)进行分离和/或其他步骤。在一些方面，CliniMACS Prodigy系统配备有细胞处理单元，其允许通过离心将细胞自动洗涤和分级分离。CliniMACS Prodigy系统还可以包括机载相机和图像识别软件，其通过辨别源细胞产品的宏观层来确定最佳细胞分级分离终点。例如，外周血可以自动分离成红细胞、白细胞和血浆层。CliniMACS Prodigy系统还可以包括集成细胞培养室，其完成细胞培养方案，例如细胞分化和扩增、抗原加载和长期细胞培养。输入端口可以允许无菌移除和补充培养基，并且可以使用集成显微镜监测细胞。参见，例如Klebanoff等人(2012)J Immunother.35(9):651-660,Terakura等人(2012)Blood.1:72-82和Wang等人(2012)J Immunother.35(9):689-701。

[0465] 在一些实施方案中，通过流式细胞术收集和富集(或耗竭)本文所述的细胞群，其中在流体流中携带针对多个细胞表面标志物染色的细胞。在一些实施方案中，通过制备规模的(FACS)-分选收集和富集(或耗竭)本文所述的细胞群。在某些实施方案中，通过使用微机电系统(MEMS)芯片结合基于FACS的检测系统来收集和富集(或耗竭)本文所述的细胞群(参见例如WO 2010/033140,Cho等人(2010)Lab Chip 10,1567-1573;和Godin等人(2008)J Biophoton.1(5):355-376。在两种情况下，可以用多种标志物标记细胞，从而允许以高纯度分离定义明确的T细胞亚群。

[0466] 在一些实施方案中，用一种或多种可检测标志物标记抗体或结合配偶体，以促进针对阳性和/或阴性选择的分离。例如，分离可以基于与荧光标记抗体的结合。在一些实例中，比如通过荧光激活细胞分选(FACS)，包括例如与流式细胞检测系统联合的制备规模(FACS)和/或微机电系统(MEMS)芯片，基于对一种或多种细胞表面标志物特异的抗体或其他结合配偶体的结合来分离细胞，所述细胞表面标志物被携带在流体流中。这样的方法允许同时基于多种标志物进行阳性和阴性选择。

[0467] 在一些实施方案中，制备方法包括在分离、温育和/或工程化之前或之后冷冻例如冷冻保存细胞的步骤。在一些实施方案中，冷冻和随后的解冻步骤去除细胞群中的粒细胞，并在一定程度上去除单核细胞。在一些实施方案中，将细胞悬浮在冷冻溶液中，例如随后为洗涤步骤以去除血浆和血小板。在一些方面，可以使用各种已知的冷冻溶液和参数中的任何一种。一个实例涉及使用含有20％DMSO和8％人血清白蛋白(HSA)的PBS或其他适合的细胞冷冻培养基。然后用培养基1:1稀释，使得DMSO和HSA的终浓度分别为10％和4％。然后将细胞以1°/分钟的速率冷冻至-80℃并储存在液氮储罐的气相中。

[0468] 在一些实施方案中，提供的方法包括培育、温育、培养和/或基因工程步骤。例如，在一些实施方案中，提供了用于温育和/或工程化耗竭的细胞群和培养起始组合物的方法。

[0469] 因此，在一些实施方案中，在培养起始组合物中温育细胞群。温育和/或工程化可以在培养容器中进行，例如单元、室、孔、柱、管、管组、阀、小瓶、培养皿、袋或其他用于培养或培育细胞的容器。

[0470] 在一些实施方案中，在基因工程之前(或与基因工程相结合)温育和/或培养细胞。温育步骤可包括培养、培育、刺激、活化和/或增殖。在一些实施方案中，在刺激条件或刺激剂的存在下温育组合物或细胞。这样的条件包括设计为诱导群体中细胞的增殖、扩增、活化和/或存活，模拟抗原暴露和/或引发细胞用于基因工程(比如用于引入抗原受体)的那些条件。

[0471] 所述条件可包括下列一种或多种:特定的介质、温度、氧含量、二氧化碳含量、时间、作用剂，例如营养素、氨基酸、抗生素、离子和/或刺激因子，如细胞因子、趋化因子、抗原、结合配偶体、融合蛋白、重组可溶性受体和任何其他旨在激活细胞的作用剂。

[0472] 在一些实施方案中，刺激条件或作用剂包括一种或多种作用剂，例如配体，其能够激活TCR复合物的细胞内信号传导结构域。在一些方面，所述作用剂在T细胞中开启或启动TCR/CD3细胞内信号级联。这样的作用剂可以包括抗体，比如对TCR组分和/或共刺激受体特异的抗体，例如抗CD3。在一些实施方案中，刺激条件包括一种或多种能够刺激共刺激受体的作用剂，例如配体，例如抗CD28。在一些实施方案中，这样的作用剂和/或配体可以与固体支持物如珠子和/或一种或多种细胞因子结合。任选地，扩增方法可以进一步包括向培养基中加入抗CD3和/或抗CD28抗体的步骤(例如，浓度至少约0.5ng/ml)。在一些实施方案中，刺激剂包括IL-2、IL-15和/或IL-7。在一些方面，IL-2浓度为至少约10单位/mL。

[0473] 在一些方面，根据例如在Riddell等人的美国专利No.6,040,177,Klebanoff等人(2012)J Immunother.35(9):651-660,Terakura等人(2012)Blood.1:72-82和/或Wang等人(2012)J Immunother.35(9):689-701中描述的技术进行温育。

[0474] 在一些实施方案中，通过向培养起始组合物添加饲养细胞(比如非分裂外周血单核细胞(PBMC))来扩增T细胞(例如，使得所得细胞群针对待扩增的初始群体中的每个T淋巴

细胞含有至少约5个、10个、20个或40个或更多个PBMC饲养细胞)；并温育培养物(例如，持续足以扩增T细胞数量的时间)。在一些方面，非分裂饲养细胞可包括γ照射的PBMC饲养细胞。在一些实施方案中，用约3000至3600拉德范围的γ射线照射PBMC以阻止细胞分裂。在一些方面，在添加T细胞群之前将饲养细胞添加到培养基中。

[0475] 在一些实施方案中，刺激条件包括适合人T淋巴细胞生长的温度，例如，至少约25摄氏度，通常至少约30度，并且通常为或约为37摄氏度。任选地，温育可以进一步包括添加非分裂的EBV转化的类淋巴母细胞(LCL)作为饲养细胞。可以用约6000至10,000拉德范围的γ射线照射LCL。在一些方面，以任何适合的量提供LCL饲养细胞，比如LCL饲养细胞与初始T淋巴细胞的比例为至少约10:1。

[0476] 在实施方案中，通过用抗原刺激幼稚或抗原特异性T淋巴细胞而获得抗原特异性T细胞，比如抗原特异性CD4+和/或CD8+ T细胞。例如，针对巨细胞病毒抗原的抗原特异性T细胞系或克隆可以通过从感染的受试者中分离T细胞并用相同的抗原体外刺激所述细胞而生成。

用于基因工程的载体和方法

[0477] 还提供了用于表达结合分子和用于产生表达这样的结合分子的基因工程化细胞的方法、核酸、组合物和试剂盒。基因工程通常涉及将编码结合分子(例如TCR或CAR，例如TCR样CAR)的核酸比如通过逆转录病毒转导、转染或转化引入到细胞中。

[0478] 在一些实施方案中，通过首先刺激细胞来完成基因转移，比如通过将其与诱导诸如增殖、存活和/或活化的反应的刺激组合，所述反应例如通过细胞因子或活化标志物的表达来测量，然后转导活化的细胞，并在培养物中扩增至足以用于临床应用的数量。

[0479] 在一些情况下，刺激因子(例如，淋巴因子或细胞因子)的过表达可能对受试者有毒。因此，在一些情况下，工程化细胞包括使细胞易于经历体内(比如在过继免疫疗法中施用时)阴性选择的基因区段。例如，在一些方面，对细胞进行工程改造，使得它们可以由于施用它们的患者的体内状况的变化而被消除。可以由插入赋予对施用药剂(例如化合物)的敏感性的基因而产生阴性选择表型。阴性选择基因包括单纯疱疹病毒I型胸苷激酶(HSV-1TK)基因(Wigler等人，Cell 2:223,1977)，其赋予更昔洛韦敏感性；细胞次黄嘌呤磷酸核糖转移酶(HPRT)基因、细胞腺嘌呤磷酸核糖转移酶(APRT)基因、细菌胞嘧啶脱氨酶(Mullen等人，Proc.Natl.Acad.Sci.USA.89:33(1992))。

[0480] 在一些方面，进一步工程改造细胞以促进细胞因子或其他因子的表达。用于引入基因工程化组分的各种方法是熟知的，并且可以与所提供的方法和组合物一起使用。示例性方法包括用于转移编码结合分子的核酸的方法，包括借助于病毒(例如逆转录病毒或慢病毒)、转导、转座子和电穿孔。

[0481] 在一些实施方案中，使用重组感染性病毒颗粒，例如衍生自猴病毒40(SV40)、腺病毒、腺相关病毒(AAV)的载体，将重组核酸转移到细胞中。在一些实施方案中，使用重组慢病毒载体或逆转录病毒载体(比如γ-逆转录病毒载体)将重组核酸转移到T细胞中(参见，例如，Koste等人(2014)Gene Therapy 2014Apr 3.doi:10.1038/gt.2014.25;Carlens等人(2000)Exp Hematol 28(10):1137-46;Alonso-Camino等人(2013)Mol Ther Nucl Acids 2,e93;Park等人，Trends Biotechnol.2011November 29(11):550-557。

[0482] 在一些实施方案中，逆转录病毒载体具有长末端重复序列(LTR)，例如衍生自莫洛

尼鼠白血病病毒(MoMLV)、骨髓增生性肉瘤病毒(MPSV)、鼠胚胎干细胞病毒(MESV)、鼠干细胞病毒(MSCV)、脾病灶形成病毒(SFFV)或腺相关病毒(AAV)的逆转录病毒载体。大多数逆转录病毒载体衍生自鼠逆转录病毒。在一些实施方案中,逆转录病毒包括衍生自任何禽类或哺乳动物细胞来源的那些。逆转录病毒通常是双嗜性的,这意味着它们能够感染包括人在内的几个物种的宿主细胞。在一个实施方案中,有待表达的基因置换逆转录病毒gag、pol和/或env序列。已经描述了许多说明性逆转录病毒系统(例如,美国专利No.5,219,740;6,207,453;5,219,740;Miller和Rosman(1989)BioTechniques 7:980-990;Miller,A.D.(1990)Human Gene Therapy 1:5-14;Scarpa等人(1991)Virology 180:849-852;Burns等人(1993)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90:8033-8037;以及Boris-Lawrie和Temin(1993)Cur.Opin.Genet.Develop.3:102-109。

[0483] 慢病毒转导的方法是已知的。示例性方法描述于例如Wang等人(2012)J.Immunother.35(9):689-701;Cooper等人(2003)Blood.101:1637-1644;Verhoeyen等人(2009)Methods Mol Biol.506:97-114;和Cavalieri等人(2003)Blood.102(2):497-505。

[0484] 在一些实施方案中,通过电穿孔将重组核酸转移到T细胞中(参见,例如,Chicaybam等人(2013)PLoS ONE 8(3):e60298和Van Tedeloo等人(2000)Gene Therapy 7(16):1431-1437)。在一些实施方案中,通过转座将重组核酸转移到T细胞中(参见,例如,Manuri等人(2010)Hum Gene Ther 21(4):427-437;Sharma等人(2013)Molec Ther Nucl Acids 2,e74;和Huang等人(2009)Methods Mol Biol 506:115-126)。在免疫细胞中引入和表达遗传物质的其他方法包括磷酸钙转染(例如,如Current Protocols in Molecular Biology,John Wiley&Sons,New York.N.Y.中所述)、原生质体融合、阳离子脂质体介导的转染;钨颗粒促进的微粒轰击(Johnston,Nature,346:776-777(1990));和磷酸锶DNA共沉淀(Brash等人,Mol.Cell Biol.,7:2031-2034(1987))。

[0485] 用于转移编码结合分子或重组产物的核酸的其他方法和载体是例如在国际专利申请公开号WO2014/055668和美国专利No.7,446,190中描述的那些。

[0486] 在另外的核酸中,例如,引入基因是比如通过促进转移细胞的活力和/或功能以改善治疗功效的基因;提供用于选择和/或评估细胞(比如评估体内存活或定位)的遗传标志物的基因;例如通过使细胞易于经历体内阴性选择以提高安全性的基因,如Lupton S.D.等人,Mol.and Cell Biol.,11:6(1991);和Riddell等人,Human Gene Therapy 3:319-338(1992)所述;另见Lupton等人的PCT/US91/08442和PCT/US94/05601的公开文本,其描述了通过显性阳性选择标志物与阴性选择标志物融合而衍生的双功能选择融合基因的用途。参见,例如,Riddell等人,美国专利No.6,040,177,第14-17栏。

[0487] 因此,在一些实施方案中提供了工程化细胞,比如含有如本文所述结合分子(比如TCR或其抗原结合片段或抗体或其抗原结合片段)、核酸或载体的细胞。在一些方面,通过用本文所述载体体外或离体转导细胞来产生所述细胞。在一些方面,所述细胞是T细胞,比如CD8+或CD4+ T细胞。在一些实施方案中,结合分子对所述细胞是异源的。

[0488] 在一些情况下,工程化细胞含有异源TCR或其抗原结合片段,其识别或结合衍生自HPV16 E6的肽表位。在一些情况下,TCR或其抗原结合片段不识别或结合包含氨基酸序列TIHDIILECV(SEQ ID NO.233)的表位E6(29-38)。在一些情况下,识别或结合衍生自HPV16 E6的肽表位的TCR或其抗原结合片段是或包含在SEQ ID NO:232或SEQ ID NO:234中列出的

序列。

[0489] 在一些实施方案中，工程化细胞含有异源TCR或其抗原结合片段，其识别或结合衍生自HPV16 E7的肽表位。在一些实施方案中，TCR或其抗原结合片段不识别或结合包含氨基酸序列YMLDLQPET(SEQ ID NO.236)的表位E7(11-19)。在一些情况下，识别或结合衍生自HPV16 E7的肽表位的TCR或其抗原结合片段是或含有在SEQ ID NO:235-239任一者中列出的序列。在一些情况下，衍生自HPV16 E7的肽是或含有在SEQ ID NO:235中列出的序列。

组合物、方法和用途

[0490] 还提供了包含结合分子例如TCR和工程化细胞的组合物，包括药物组合物和制剂及使用方法，以及所述分子和组合物比如在其中表达HPV16 E6或E7的疾病、病症和疾患的治疗和/或检测、诊断和预后方法中的用途。

药物组合物和制剂

[0491] 提供了包含结合分子例如TCR或其抗原结合片段或抗体或其抗原结合片段的药物制剂和/或表达所述结合分子的工程化细胞。药物组合物和制剂通常包含一种或多种任选的药学上可接受的载体或赋形剂。在一些实施方案中，组合物包含至少一种另外的治疗剂。

[0492] 术语“药物制剂”是指其为这样的形式的制剂，所述形式允许其中所含的活性成分的生物活性是有效的，并且所述制剂不含另外的对该制剂所施用的受试者具有不可接受的毒性的组分。

[0493] “药学上可接受的载体”是指药物制剂中除了活性成分以外的对受试者无毒的成分。药学上可接受的载体包括但不限于缓冲剂、赋形剂、稳定剂或防腐剂。

[0494] 在一些方面，载体的选择部分地由特定的细胞或结合分子和/或由施用方法决定。因此，有多种适合的制剂。例如，药物组合物可含有防腐剂。适合的防腐剂可包括，例如，对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸钠和苯扎氯铵。在一些方面，使用两种或更多种防腐剂的混合物。防腐剂或其混合物通常以总组合物重量的约0.0001％至约2％的量存在。载体描述于例如Remington’s Pharmaceutical Sciences第16版，Osol,A.Ed.(1980)。药学上可接受的载体通常在采用的剂量和浓度下对于接受者是无毒的，并且包括但不限于：诸如磷酸盐、柠檬酸盐、和其他有机酸的缓冲剂；包括抗坏血酸和甲硫氨酸在内的抗氧化剂；防腐剂(如十八烷基二甲基苄基氯化铵；氯化六甲双铵；苯扎氯铵；苄索氯铵；苯酚、丁醇或苄醇；烷基对羟基苯甲酸酯，如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯；儿茶酚；间苯二酚；环己醇；3-戊醇；和间甲酚)；低分子量(少于约10个残基)多肽；蛋白质，如血清白蛋白、明胶、或免疫球蛋白；亲水性聚合物，如聚乙烯吡咯烷酮；氨基酸，如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸、或赖氨酸；单糖类、二糖类、和其他碳水化合物类，包括葡萄糖、甘露糖、或糊精；螯合剂，如EDTA；糖类，如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨糖醇；成盐反离子，如钠；金属复合物(例如，Zn-蛋白质复合物)；和/或非离子型表面活性剂，如聚乙二醇(PEG)。

[0495] 在一些方面，缓冲剂被包括在组合物中。适合的缓冲剂包括，例如，柠檬酸、柠檬酸钠、磷酸、磷酸钾和各种其他酸和盐。在一些方面，使用两种或更多种缓冲剂的混合物。缓冲剂或其混合物通常以总组合物重量的约0.001％至约4％的量存在。用于制备可施用的药物组合物的方法是已知的。示例性方法更详细地描述于例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy,Lippincott Williams&Wilkins;第21版(2005年5月1日)。

[0496] 结合分子的制剂可包括冻干制剂和水溶液。制剂或组合物还可含有多于一种对用

结合分子或细胞治疗的特定适应症、疾病或病症有用的活性成分，优选那些具有与结合分子或细胞互补的活性的活性成分，其中各自的活性彼此无不良影响。这样的活性成分以对预期目的有效的量适当地组合存在。因此，在一些实施方案中，药物组合物进一步包含其他药物活性剂或药物，比如化疗剂，例如天冬酰胺酶、白消安、卡铂、顺铂、柔红霉素、多柔比星、氟尿嘧啶、吉西他滨、羟基脲、甲氨蝶呤、紫杉醇、利妥昔单抗、长春碱、长春新碱等。在一些实施方案中，细胞或结合分子以盐的形式施用，例如药学上可接受的盐。适合的药学上可接受的酸加成盐包括衍生自无机酸和有机酸的那些，所述无机酸比如盐酸、氢溴酸、磷酸、偏磷酸、硝酸和硫酸，并且所述有机酸比如酒石酸、乙酸、柠檬酸、苹果酸、乳酸、富马酸、苯甲酸、乙醇酸、葡萄糖酸、琥珀酸和芳基磺酸，例如对甲苯磺酸。

[0497] 活性成分可以包埋在微胶囊、胶体药物递送系统(例如脂质体、白蛋白微球、微乳液、纳米颗粒和纳米胶囊)或粗乳液中。在某些实施方案中，将药物组合物配制为包合复合物，比如环糊精包合复合物，或配制为脂质体。脂质体可用于将宿主细胞(例如，T细胞或NK细胞)靶向至特定组织。许多方法可用于制备脂质体，比如在例如Szoka等人，Ann.Rev.Biophys.Bioeng.,9:467(1980)和美国专利4,235,871、4,501,728、4,837,028和5,019,369中描述的那些方法。

[0498] 在一些方面，药物组合物可以采用定时释放、延迟释放和持续释放递送系统，使得组合物的递送发生在待治疗部位敏化之前，并且具有充足的时间引起待治疗部位的敏化。许多类型的释放递送系统是可用的并且是已知的。这样的系统可以避免重复施用组合物，由此增加受试者和医师的便利性。

[0499] 在一些实施方案中，药物组合物含有有效治疗或预防疾病或病症的量(比如治疗有效量或预防有效量)的结合分子和/或细胞。一些实施方案中，通过定期评估被治疗的受试者来监测治疗或预防功效。对于多天或更长时间的重复给药，根据病情，重复治疗直到出现期望的疾病症状的抑制时为止。然而，其他剂量方案可能是有用的并且可以确定。可通过单次推注施用组合物、通过多次推注施用组合物、或通过连续输注施用组合物来递送期望的剂量。

[0500] 在某些实施方案中，在含有结合分子的基因工程化细胞的背景下，以约1百万个至约1000亿个细胞的范围施用于受试者，例如像，100万个至约500亿个细胞(例如，约500万个细胞、约2500万个细胞、约5亿个细胞、约10亿个细胞、约50亿个细胞、约200亿个细胞、约300亿个细胞、约400亿个细胞，或由前述任何两个值定义的范围)，比如约1000万个至约1000亿个细胞(例如，约2000万个细胞、约3000万个细胞、约4000万个细胞、约6000万个细胞、约7000万个细胞、约8000万个细胞、约9000万个细胞、约100亿个细胞、约250亿个细胞、约500亿个细胞、约750亿个细胞、约900亿个细胞，或由前述任何两个值定义的范围)，并且在一些情况下约1亿个细胞至约500亿个细胞细胞(例如，约1.2亿个细胞、约2.5亿个细胞、约3.5亿个细胞、约4.5亿个细胞、约6.5亿个细胞、约8亿个细胞、约9亿个细胞、约30亿个细胞、约300亿个细胞、约450亿个细胞)或这些范围之间的任何值和/或按千克受试者体重计的这样的细胞数。

[0501] 可以使用标准施用技术、制剂和/或装置施用细胞或结合分子。提供了制剂以及用于储存和施用组合物的装置，比如注射器和小瓶。细胞的施用可以是自体的或异源的。例如，免疫应答细胞或祖细胞可以从一位受试者获得，并施用于同一位受试者或不同的相容

性受试者。可以通过局部注射(包括导管给药)、全身注射、局部注射、静脉注射或肠胃外给药来施用外周血衍生(例如,体内、离体或体外衍生)的免疫应答细胞或其后代。当施用治疗组合物(例如,含有遗传修饰的免疫应答细胞的药物组合物)时,通常将其配制成单位剂量可注射形式(溶液、悬浮液、乳液)。

[0502] 制剂包括经口服、静脉内、腹膜内、皮下、肺、透皮、肌内、鼻内、口腔、舌下或栓剂给药的制剂。在一些实施方案中,经肠胃外施用细胞群。如本文中使用的术语"肠胃外"包括静脉内、肌内、皮下、直肠、阴道、颅内、胸腔内和腹膜内给药。在一些实施方案中,使用通过静脉内、腹膜内或皮下注射的外周全身递送将细胞群施用于受试者。

[0503] 在一些实施方案中,将组合物提供为无菌液体制剂,例如等渗水溶液、悬浮液、乳液、分散体或粘性组合物,其在一些方面可以缓冲至选定的pH。液体制剂通常比凝胶、其他粘性组合物和固体组合物更容易制备。另外,液体组合物稍微更便于施用,特别是通过注射。另一方面,可以将粘性组合物配制在适当的粘度范围内,以提供更长的与特异性组织接触的时间。液体或粘性组合物可包含载体,其可以是溶剂或分散介质,所述溶剂或分散介质含有例如水、盐水、磷酸盐缓冲盐水、多元醇(例如甘油、丙二醇、液体聚乙二醇)及其适合的混合物。

[0504] 可以通过将结合分子掺入溶剂中来制备无菌注射溶液,所述溶剂比如具有适合的载体、稀释剂或赋形剂的混合物,所述赋形剂比如无菌水、生理盐水、葡萄糖、右旋糖等。组合物也可以冻干。组合物可含有辅助物质,比如润湿剂、分散剂或乳化剂(例如甲基纤维素)、pH缓冲剂、胶凝或粘度增强添加剂、防腐剂、调味剂、着色剂等,这取决于给药途径和期望的制剂。在一些方面可以查阅标准文本来制备适合的制剂。

[0505] 可以加入各种增强组合物稳定性和无菌性的添加剂,包括抗微生物防腐剂、抗氧化剂、螯合剂和缓冲剂。可以通过各种抗细菌剂和抗真菌剂例如对羟基苯甲酸、三氯叔丁醇、苯酚、抗坏血酸等确保预防微生物作用。可通过使用吸收延迟剂(例如单硬脂酸铝和明胶)来实现注射药物形式的延长吸收。

[0506] 可以制备缓释制剂。缓释制剂的适合实例包括含有抗体的固体疏水聚合物的半透性基质,所述基质呈成形物品的形式,例如薄膜、或微胶囊。

[0507] 用于体内给药的制剂通常是无菌的。可以例如通过无菌过滤膜进行过滤而容易地实现无菌性。

治疗和预防方法及用途

[0508] 还提供了包括TCR及其抗原结合片段和抗体或其抗原结合片段的结合分子和/或表达所述结合分子的工程化细胞的施用方法和用途(比如治疗和预防用途)。这样的方法和用途包括治疗方法和用途,例如,涉及将分子、细胞或含有它们的组合物施用于患有疾病、病症或疾患的受试者,所述疾病、病症或疾患表达HPV例如HPV16或与其相关,和/或其中细胞或组织表达(例如,特异性地表达)HPV16,例如HPV16 E6或E7。在一些实施方案中,以有效量施用所述分子、细胞和/或组合物以实现疾病或疾患的治疗。用途包括结合分子和细胞在这样的方法和治疗中、以及在药物的制备中的用途,以便实施这样的治疗方法。在一些实施方案中,通过向患有、已经患有或疑似患有疾病或病症的受试者施用结合分子或细胞或包含它们的组合物来进行所述方法。在一些实施方案中,所述方法由此治疗受试者中的疾病或病症或疾患。

[0509] 如本文中使用的，“治疗”(“treatment”)(及其语法变体，比如“治疗”(“treat”)或“治疗”(“treating”))是指疾病或病症或疾患或与之相关的症状、不良反应或结果或表型的完全或部分改善或减轻。期望的治疗效果包括但不限于预防疾病的发生或复发、症状减轻、疾病的任何直接或间接病理结果的削减、预防转移、降低疾病进展速度、改善或减轻疾病状态、以及缓解或改善预后。所述术语并不意味着完全治愈疾病或完全消除症状或对所有症状或结果的影响。

[0510] 如本文中使用的，“延迟疾病的发展”意味着推迟、阻碍、减慢、延缓、稳定、抑制和/或推延疾病(比如癌症)的发展。这种延迟可以具有不同的时间长度，取决于病史和/或被治疗的个体。对于本领域技术人员显而易见的是，足够或显著的延迟实际上可以包括预防，因为个体不发生所述疾病。例如，可以延迟晚期癌症比如转移的发展。

[0511] 如本文中使用的，“预防”包括提供关于受试者中疾病的发生或复发的预防，所述受试者可能易患所述疾病但尚未被诊断患有所述疾病。在一些实施方案中，提供的分子和组合物用于延迟疾病的发展或减慢疾病的进展。

[0512] 如本文中使用的，“抑制”功能或活性是当与除了感兴趣的条件或参数之外的其他相同的条件相比时或者与另一条件相比时降低了所述功能或活性。例如，抑制肿瘤生长的结合分子或组合物或细胞与不存在所述结合分子或组合物或细胞的肿瘤生长速率相比降低了肿瘤的生长速率。

[0513] 在给药的情况下，药剂(例如药物制剂、结合分子或细胞或组合物)的“有效量”是指在剂量/量和时间段方面有效实现期望的结果(比如为治疗或预防结果)所需的量。

[0514] 药剂(例如药物制剂、结合分子或细胞)的“治疗有效量”是指在剂量和时间段方面有效实现期望的治疗结果(比如用于治疗疾病、病症或疾患)和/或治疗的药代动力学或药效学作用所需的量。治疗有效量可根据诸如受试者的疾病状态、年龄、性别和体重等因素以及施用的细胞群而变化。在一些实施方案中，所提供的方法包括以有效量(例如治疗有效量)施用结合分子、细胞和/或组合物。

[0515] “预防有效量”是指在剂量和时间段方面有效实现期望的预防结果所需的量。通常(但不一定)，由于预防剂量是在疾病之前或早期的受试者中使用，因此预防有效量将小于治疗有效量。

[0516] 如本文中使用的，“受试者”是哺乳动物，比如人或其他动物，并且通常是人。

[0517] 其中待治疗的疾病是癌症，通常是HPV相关癌症和任何HPV相关的例如HPV16相关的疾病，或其中表达HPV癌蛋白例如E6或E7(比如HPV16癌蛋白，例如HPV16 E6或E7)的疾病或病症。在某些疾病和病症中，病毒蛋白比如癌蛋白(如HPV 16 E6或E7)在恶性细胞和癌症中表达或由恶性细胞和癌症表达，并且/或者其肽表位在这样的恶性癌症或组织上表达，比如通过MHC呈递的方式。在一些实施方案中，疾病或病症是表达HPV16的癌症。在一些实施方案中，癌症是由HPV引起或以其他方式与HPV比如HPV-16相关的癌、黑色素瘤或其他癌前或癌性状态。在一些实施方案中，癌可以是鳞状细胞癌或腺癌(adenocarionma)。在一些实施方案中，疾病或病症的特征可以是与致癌HPV感染相关的上皮细胞异常，比如中空细胞病；角化过度；癌前状态，包括上皮内瘤变或上皮内病变；高度异型增生；和侵袭性或恶性癌症。其中可以治疗的HPV16相关疾病或病症包括但不限于宫颈癌、子宫癌、肛门癌、结肠直肠癌、阴道癌、外阴癌、阴茎癌、口咽癌、扁桃体癌、咽癌(咽部癌)、喉癌(喉部癌)、口腔癌、皮肤癌、

食道癌、头颈癌如鳞状细胞癌(SCC)头颈癌、或小细胞肺癌。在一些实施方案中，疾病或病症是宫颈癌。

[0518] 在一些实施方案中，所述方法可包括鉴定受试者的步骤或特征，所述受试者患有、疑似患有或有风险产生HPV16相关疾病或疾患(参见例如美国专利No.6,355,424和8,968,995)，并且/或者待治疗的受试者可以是被鉴定为患有或有风险患有或产生这样的HPV相关疾病或病症或癌症的受试者。因此，在一些方面提供了用于鉴定具有与HPV16 E6或E7表达相关的疾病或疾患的受试者并且选择所述受试者进行治疗和/或治疗这样的受试者的方法，例如用下列药剂选择性地治疗这样的受试者：提供的HPV16结合分子，在一些方面包括用经过工程改造以表达这样的结合分子的细胞，在一些方面包括HPV 16 E6或E7 TCR或其抗原结合片段或抗HPV 16 E6或E7抗体中的任一者，例如抗体片段和含有所述抗体片段的蛋白质(比如嵌合受体，例如TCR样CAR)，和/或表达TCR或CAR的工程化细胞。

[0519] 例如，可以筛选受试者是否存在与HPV 16 E6或E7表达相关的疾病或疾患，比如表达HPV 16 E6或E7的癌症。在一些实施方案中，所述方法包括筛选或检测HPV16 E6或E7相关疾病(例如肿瘤)的存在。因此，在一些方面，可以从疑似患有与HPV16 E6或E7表达相关的疾病或疾患的患者获得样品，并测定HPV16 E6或E7的表达水平。在一些方面，可以通过本方法选择对HPV16 E6或E7相关疾病或病症测试呈阳性的受试者进行治疗，并且可以施用治疗有效量的本文所述结合分子、表达这种结合分子的CAR、含有结合分子的细胞或如本文所述的其药物组合物。在一些实施方案中，所述方法可用于监测随时间推移(例如在用所述方法治疗之前、期间或之后)的表达HPV 16 E6或E7的组织例如肿瘤的大小或密度。在一些方面，根据这样的方法，例如在开始治疗之前或治疗期间，已经选择用本文中提供的方法治疗的受试者或测试其为HPV表达阳性。

[0520] 在一些实施方案中，可以与用于治疗HPV疾病的另一种治疗剂联合施用所提供的HPV16结合分子，包括HPV16 E6或E7 TCR或其抗原结合片段或抗HPV16 E6或E7抗体中的任一者，例如抗体片段和含有所述抗体片段的蛋白质(比如嵌合受体，例如TCR样CAR)，和/或表达TCR或CAR的工程化细胞。例如，另外的治疗性治疗可包括用另一种治疗宫颈癌的抗癌剂进行治疗。由于药剂和所提供的HPV16结合分子的联合作用(协同作用)，这种共同施用药剂的适合剂量可以降低。

[0521] 在一些实施方案中，受试者具有例如在用另一种HPV 16特异性结合分子和/或表达HPV 16靶向结合分子的细胞和/或其他疗法治疗后的持续性或复发性疾病，所述其他疗法包括化学疗法、放射和/或造血干细胞移植(HSCT)，例如同种异体HSCT。在一些实施方案中，尽管受试者已经对另一种HPV 16靶向治疗产生抗性，但所述施用治疗受试者有效。在一些实施方案中，受试者未复发但被确定有复发风险，比如处于复发的高风险，因此对其预防性地施用化合物或组合物，例如以降低复发的可能性或预防复发。

[0522] 在一些实施方案中，所述治疗不诱导受试者针对治疗的免疫应答和/或不诱导至阻止有效治疗疾病或病症的程度的这种应答。在一些方面，免疫原性和/或移植物抗宿主反应的程度小于用不同但相当的治疗观察到的程度。例如，在使用表达TCR或CAR(包括所提供的结合分子)的细胞的过继细胞疗法的情况下，与包括不同结合分子的TCR或CAR相比，在一些实施方案中的免疫原性程度降低。

[0523] 在一些实施方案中，所述方法包括过继细胞疗法，借此将表达所提供的结合分子

的基因工程化细胞施用于受试者。这种施用可以HPV 16靶向的方式促进细胞活化(例如,T细胞活化),使得疾病或疾患的细胞被靶向破坏。

[0524] 因此,所提供的方法和用途包括过继细胞疗法的方法和用途。在一些实施方案中,所述方法包括将细胞或含有所述细胞的组合物施用于受试者、组织或细胞,例如患有、有风险或疑似患有疾病、病症或疾患的受试者。在一些实施方案中,例如通过过继细胞疗法,比如过继T细胞疗法,将细胞、细胞群和组合物施用于患有待治疗的特定疾病或病症的受试者。在一些实施方案中,将细胞或组合物施用于受试者,比如患有疾病或病症或具有其风险的受试者。在一些方面,比如通过减轻表达HPV 16 E6或E7的癌症中的肿瘤负荷,所述方法由此治疗疾病或病症,例如改善其一种或多种症状。

[0525] 用于过继细胞疗法的细胞的施用方法是已知的,并且可以与所提供的方法和组合物结合使用。例如,过继T细胞治疗方法描述于例如Gruenberg等人的美国专利申请公开号2003/0170238;Rosenberg的美国专利No.4,690,915;Rosenberg(2011)Nat Rev Clin Oncol.8(10):577-85)。参见,例如Themeli等人(2013)Nat Biotechnol.31(10):928-933;Tsukahara等人(2013)Biochem Biophys Res Commun 438(1):84-9;Davila等人(2013)PLoS ONE 8(4):e61338。

[0526] 在一些实施方案中,通过自体转移进行细胞疗法,例如过继细胞疗法,例如过继T细胞毒疗法,其中细胞是从将要接受所述细胞疗法的受试者中分离和/或以其他方式制备的,或来自这样的受试者来源的样品。因此,在一些方面,细胞来源于需要治疗的受试者,例如患者,并且在分离和处理后将细胞施用于同一位受试者。

[0527] 在一些实施方案中,通过同种异体转移进行细胞疗法,例如过继细胞疗法,例如过继T细胞疗法,其中细胞是从将要接受或最终接受所述细胞疗法的受试者(例如,第一受试者)以外的受试者分离和/或以其他方式制备的。在这样的实施方案中,然后将细胞施用于相同物种的不同受试者,例如第二受试者。在一些实施方案中,第一和第二受试者在遗传上是相同的。在一些实施方案中,第一和第二受试者在遗传上是相似的。在一些实施方案中,第二受试者表达与第一受试者相同的HLA类或超类型。

[0528] 在一些实施方案中,对其施用细胞、细胞群或组合物的受试者是灵长类动物,例如人。在一些实施方案中,灵长类动物是猴或猿。受试者可以是男性或女性,并且可为任何适合的年龄,包括婴儿、青年、青少年、成人和老年受试者。在一些实施方案中,受试者是非灵长类哺乳动物,比如啮齿动物。在一些实例中,患者或受试者是用于疾病、过继细胞疗法和/或用于评估毒性结果(比如细胞因子释放综合征(CRS))的经验证的动物模型。

[0529] 所提供的结合分子,比如TCR及其抗原结合片段和抗体及其抗原结合片段,以及表达它们的细胞,可以通过任何适合的手段施用,例如通过注射,例如静脉内或皮下注射、眼内注射、眼周注射、视网膜下注射、玻璃体内注射、经中隔注射、巩膜下注射、脉络膜内注射、前房注射、结膜下(subconjectval)注射、结膜下注射、眼球筋膜下注射、球后注射、球周注射或后部近巩膜递送。在一些实施方案中,它们通过肠胃外、肺内和鼻内施用,并且如果需要局部治疗,则通过病灶内施用。肠胃外输注包括肌肉内、静脉内、动脉内、腹膜内、颅内、胸腔内或皮下施用。给药和施用可能部分地取决于施用是短暂的还是长期的。各种给药方案包括但不限于在各个时间点上的单次或多次施用、推注施用和脉冲输注。

[0530] 对于疾病的预防或治疗,结合分子或细胞的适当剂量可取决于有待治疗的疾病的

类型、结合分子的类型、疾病的严重性和病程、所述结合分子是为预防目的还是治疗目的而施用、先前的治疗、患者的临床病史和对结合分子的反应、以及主治医师的判定。在一些实施方案中将组合物和分子及细胞一次性地或以一系列治疗的方式适当地施用于患者。

[0531] 在某些实施方案中，在含有结合分子的基因工程化细胞的背景下，以约1百万个至约1000亿个细胞的范围和/或按千克体重计的该细胞量施用于受试者，例如像，100万个至约500亿个细胞(例如，约500万个细胞、约2500万个细胞、约5亿个细胞、约10亿个细胞、约50亿个细胞、约200亿个细胞、约300亿个细胞、约400亿个细胞，或由前述任何两个值定义的范围)，比如约1000万个至约1000亿个细胞(例如，约2000万个细胞、约3000万个细胞、约4000万个细胞、约6000万个细胞、约7000万个细胞、约8000万个细胞、约9000万个细胞、约100亿个细胞、约250亿个细胞、约500亿个细胞、约750亿个细胞、约900亿个细胞，或由前述任何两个值定义的范围)，并且在一些情况下约1亿个细胞至约500亿个细胞细胞(例如，约1.2亿个细胞、约2.5亿个细胞、约3.5亿个细胞、约4.5亿个细胞、约6.5亿个细胞、约8亿个细胞、约9亿个细胞、约30亿个细胞、约300亿个细胞、约450亿个细胞)或这些范围之间的任何值和/或按千克体重计。而且，剂量可以根据疾病或疾患和/或患者和/或其他治疗特有的属性而变化。

[0532] 在一些实施方案中，将结合分子或细胞作为联合治疗的一部分施用，比如与另一治疗干预以任何顺序同时或依次施用，所述另一治疗干预比如另一种TCR、抗体或工程化细胞或受体或药剂，比如细胞毒性剂或治疗剂。

[0533] 在一些实施方案中，同时或以任何顺序依次将细胞或抗体与一种或多种另外的治疗剂共同施用或结合另一治疗干预共同施用。在一些情况下，将细胞与另一种疗法在时间上足够接近地共同施用，使得细胞群增强一种或多种另外的治疗剂的作用，反之亦然。在一些实施方案中，在一种或多种另外的治疗剂之前施用细胞或抗体。在一些实施方案中，在一种或多种另外的治疗剂之后施用细胞或抗体。

[0534] 一旦将细胞施用于哺乳动物(例如人)，在一些方面通过许多已知方法中的任何一种来测量工程化细胞群和/或结合分子的生物活性。要评估的参数包括工程化或天然T细胞或其他免疫细胞与抗原的特异性结合，例如采用体内成像，或例如采用离体ELISA或流式细胞术。在某些实施方案中，可以使用本领域已知的任何适合的方法测量工程化细胞破坏靶细胞的能力，例如在Kochenderfer等人，J.Immunotherapy,32(7):689-702(2009)和Herman等人J.Immunological Methods,285(1):25-40(2004)中描述的细胞毒性测定。在某些实施方案中，还可以通过测定某些细胞因子(比如CD107a、IFNγ、IL-2和TNF)的表达和/或分泌来测量细胞的生物活性。在一些方面，通过评估临床结果(比如肿瘤负荷或负载的降低)来测量生物活性。

[0535] 在某些实施方案中，以任何数量的方式修饰工程化细胞，使得其治疗或预防功效增加。例如，在一些实施方案中由工程化细胞表达的工程化TCR或表达抗体的CAR可以直接地或通过接头间接地与靶向模块缀合。将化合物(例如TCR或CAR)与靶向模块缀合的实践是本领域已知的。参见，例如，Wadwa等人，J.Drug Targeting 3:1 1 1(1995)和美国专利5,087,616。

诊断和检测方法

[0536] 还提供了涉及在HPV16(例如HPV16 E6或HPV16 E7)的检测中，例如在与表达HPV16

的疾病或病症相关的诊断和/或预后方法中使用所提供的结合分子(例如,TCR或其抗原结合片段和抗体及其抗原结合片段)的方法。在一些实施方案中,所述方法包括用结合分子温育生物样品和/或向受试者施用所述结合分子。在某些实施方案中,生物样品包括细胞或组织,比如肿瘤或癌组织。在某些实施方案中,结合分子与HPV16例如HPV16 E6或E7的区域或肽表位结合,并检测在结合分子和肽表位之间是否形成复合物。这样的方法可以是体外或体内方法。在一个实施方案中,抗HPV16结合分子用于选择适宜用抗HPV16结合分子或包含这样的分子的工程化细胞治疗的受试者,例如其中HPV16,例如HPV16 E6或E7是用于选择患者的生物标志物。

[0537] 在一些实施方案中,将样品(比如细胞、组织样品、裂解物、组合物或由其衍生的其他样品)与结合分子接触,并确定或检测在结合分子和样品(例如,样品中的HPV16的区域或表位)之间的结合或复合物形成。当与相同组织类型的参考细胞相比证明或检测到测试样品中的结合时,它可以指示相关疾病或病症的存在。在一些实施方案中,样品来自人组织。

[0538] 可以使用本领域已知的用于检测特异性结合分子-抗原结合的各种方法。示例性免疫测定法包括荧光偏振免疫测定法(FPIA)、荧光免疫测定法(FIA)、酶免疫测定法(EIA)、比浊抑制免疫测定法(NIA)、酶联免疫吸附测定法(ELISA)和放射免疫测定法(RIA)。可以将指示剂模块或标记物基团附着于主题结合分子,并且可以选择它们以便满足所述方法的各种用途的需要,这通常由测定设备的可用性和相容的免疫测定法程序决定。示例性标记物包括放射性核素(例如^{125}I、^{131}I、^{35}S、^{3}H或^{32}P)、酶(例如,碱性磷酸酶、辣根过氧化物酶、萤光素酶或β-半乳糖苷酶)、荧光模块或蛋白质(例如,荧光素、罗丹明、藻红蛋白、GFP或BFP)、或发光模块(例如,由Quantum Dot Corporation,Palo Alto,Calif.提供的Qdot™纳米颗粒)。用于进行上述各种免疫测定的通用技术是本领域普通技术人员已知的。

[0539] 出于诊断目的,可以用可检测模块标记结合分子,所述可检测模块包括但不限于放射性同位素、荧光标记物和本领域已知的各种酶-底物标记物。将标记物与结合分子(例如TCR或抗体)缀合的方法是本领域已知的。在一些实施方案中,不需要标记结合分子,并且可以使用与结合分子结合的标记抗体检测其存在。

[0540] 在一些实施方案中,所提供的结合分子可用于任何已知的测定方法,比如竞争性结合测定法、直接和间接夹心测定法和免疫沉淀测定法。结合分子还可用于体内诊断测定,比如体内成像。通常,将结合分子用放射性核素(比如^{111}In、^{99}Tc、^{14}C、^{131}I、^{125}I或^{3}H)标记,使得感兴趣的细胞或组织在施用于受试者后可在体内定位。结合分子也可以用作病理学中的染色试剂,例如使用已知技术。

制品

[0541] 还提供了含有所提供的结合分子例如TCR、抗体和CAR和/或工程化细胞和/或组合物的制品。制品可以包括容器和标签或在容器上或与容器相关联的包装说明书。适合的容器包括例如瓶、小瓶、注射器、IV溶液袋等。可以由各种材料如玻璃或塑料形成容器。在一些实施方案中,容器装有组合物,其自身或与另一种组合物联合时用于有效治疗、预防和/或诊断病症。在一些实施方案中,容器具有无菌进入口。示例性容器包括静脉内溶液袋、小瓶,包括具有可被注射针刺穿的塞子的那些。标签或包装说明书可指示该组合物用于治疗表达HPV 16 E6或E7或与其相关的疾病或病症。制品可以包括(a)其中含有组合物的第一容器,其中所述组合物包含抗体或工程化抗原受体;和(b)其中含有组合物的第二容器,其中所述

组合物包含另外的药剂,比如细胞毒性治疗剂或其他治疗剂。制品可以进一步包括指示组合物可用于治疗特定病症的包装说明书。替代地,或另外地,制品可进一步包括包含药学上可接受的缓冲剂的另一个或同一个容器。它可进一步包括其他物品,比如其他缓冲剂、稀释剂、过滤器、针头和/或注射器。

定义

[0542] 除非另外定义,本文中使用的所有术语、符号和其他技术和科学术语或用辞预期具有与所要求保护的主题所属领域的普通技术人员通常所理解的相同的含义。在一些情况下,为了清楚和/或为了便于参考而在本文中定义了具有通常理解的含义的术语,并且本文中包含的这些定义不应被解释为表示与本领域通常所理解的实质性差异。

[0543] 术语“多肽”和“蛋白质”可互换使用,是指氨基酸残基的聚合物,并且不限于最小长度。包括所提供的抗体和抗体链以及其他肽(例如接头)在内的多肽,可包含包括天然和/或非天然氨基酸残基在内的氨基酸残基。这些术语还包括多肽的表达后修饰,例如糖基化、唾液酸化、乙酰化、磷酸化,等等。在一些方面,多肽可以含有相对于自然或天然序列的修饰,只要蛋白质保持期望的活性即可。这些修饰可以是有意的,比如通过定点诱变,或者可以是偶然的,比如通过产生蛋白质的宿主的突变或由于PCR扩增引起的错误。

[0544] “分离的”核酸是指已经从其天然环境的组分中分离的核酸分子。分离的核酸包括通常含有核酸分子的细胞中所含的核酸分子,但核酸分子在染色体外存在或在与其天然染色体位置不同的染色体位置处存在。

[0545] “编码TCR或抗体的分离的核酸”是指编码TCRα链或β链(或其片段)或抗体重链和轻链(或其片段)的一个或多个核酸分子,包括在单个载体或单独载体中的此类核酸分子,并且此类核酸分子存在于宿主细胞中的一个或多个位置。

[0546] 术语“宿主细胞”、“宿主细胞系”和“宿主细胞培养物”可互换使用,并且是指在其中引入了外源核酸的细胞,包括这些细胞的后代。宿主细胞包括“转化体”和“转化细胞”,其包括初级转化细胞和从其衍生的后代,而无需考虑传代次数。后代在核酸含量方面与亲本细胞可能不完全相同,而可能含有突变。在本文中包括具有与在原始转化细胞中所筛选或选择相同的功能或生物活性的突变体后代。

[0547] 如本文中使用的,当相对于氨基酸序列(参考多肽序列)使用时,“氨基酸序列同一性百分比(%)”和“同一性百分比”定义为在序列比对和引入空位(如果需要的话,达到最大序列同一性百分比,并且不考虑任何保守取代作为序列同一性的一部分)之后候选序列(例如,主题抗体或片段)中与参考多肽序列中的氨基酸残基相同的氨基酸残基的百分比。以本领域技术人员熟知的各种方法可实现为了确定氨基酸序列同一性百分比的比对,例如,利用可公开获得的计算机软件,如BLAST、BLAST-2、ALIGN或Megalign(DNASTAR)软件。本领域技术人员可确定用于比对序列的适当参数,包括在所比较的序列的全长上实现最大比对所需要的任何算法。

[0548] 氨基酸取代可包括多肽中的一个氨基酸被另一个氨基酸替换。可以将氨基酸取代引入到感兴趣的结合分子(例如TCR或抗体)中,并筛选出具有期望活性的产物,所述活性例如保留/改善的抗原结合、降低的免疫原性、或改善的细胞溶解活性。

[0549] 通常可以根据以下常见的侧链性质将氨基酸分组:

(1)疏水的:正亮氨酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile;

(2)中性亲水的:Cys、Ser、Thr、Asn、Gln;

(3)酸性的:Asp、Glu;

(4)碱性的:His、Lys、Arg;

(5)影响链取向的残基:Gly、Pro;

(6)芳香族的:Trp、Tyr、Phe。

[0550] 在一些实施方案中,保守取代可涉及将这些类别之一的成员交换为同一类别的另一成员。在一些实施方案中,非保守氨基酸取代可涉及将这些类别之一的成员交换为另一类别。

[0551] 如本文中使用的术语“载体”是指能够传送与其连接的另一个核酸的核酸分子。该术语包括作为自身复制核酸结构的载体以及组入其已被引入的宿主细胞中的基因组中的载体。某些载体能够指导与它们可操作连接的核酸的表达。这样的载体在本文中被称为“表达载体”。

[0552] 术语“包装说明书”用于指通常包括在治疗产品的商业包装中的说明书,其包含关于使用这种治疗产品的适应症、用法、剂量、给药、联合疗法、禁忌症和/或警告的信息。

[0553] 如本文中使用的,单数形式“一个(a)”、“一个(an)”和“该(the)”包括复数指示物,除非上下文另外明确规定。例如,“一个(a)”或“一个(an)”表示“至少一个”或“一个或多个”。应当理解的是,在本文中描述的方面和变体包括“由...组成”和/或“基本上由...组成”的方面和变体。

[0554] 贯穿本公开内容,将要求保护的主题的各个方面以范围格式呈现。应当理解的是,范围形式的描述仅仅是为了方便和简洁,并且不应该被解释为对要求保护的主题的范围的硬性限制。因此,应该认为范围的描述具体公开了所有可能的子范围以及该范围内的各个数值。例如,在提供一系列值的情况下,应当理解的是,在该范围的上限和下限之间的每个中间值以及在该陈述范围内的任何其他陈述值或中间值都被包括在所要求保护的主题内。这些较小范围的上限和下限可以被独立地包括在所述较小范围内,并且还被包括在要求保护的主题内,受制于所陈述范围内的任何特别排除的极限值。当陈述范围包括极限值之一或两者时,排除这些被包括的极限值的任一者或两者的范围也被包括在要求保护的主题内。无论范围的宽度如何,这都是适用的。

[0555] 如本文中使用的术语“约”是指本技术领域的技术人员容易知道的对应值的通常误差范围。在本文中提及的“大约”值或参数包括(并描述)针对该值或参数本身的实施方案。例如,提及“约X”的描述包括“X”的描述。

[0556] 如本文中使用的,组合物是指包括细胞在内的两种或更多种产物、物质或化合物的任何混合物。它可以是溶液、悬浮液、液体、粉末、糊剂、水性的、非水性的或其任何组合。

[0557] 如本文中使用的,细胞或细胞群对于特定标志物是“阳性”的陈述是指特定标志物(通常是表面标志物)在细胞上或细胞中的可检测存在。当提及表面标志物时,该术语是指通过流式细胞术检测的表面表达的存在,例如,通过用与标志物特异性地结合的抗体染色并检测所述抗体,其中在基本上高于在其他条件都相同时用同种型匹配的对照进行相同的程序检测到的染色的水平和/或在与已知对标志物呈阳性的细胞基本上相似的水平、和/或在比已知对标志物呈阴性的细胞显著更高的水平可通过流式细胞术检测染色。

[0558] 如本文中使用的,细胞或细胞群对于特定标志物是“阴性”的陈述是指特定标志物

(通常是表面标志物)在细胞上或细胞中的实质性可检测存在的缺乏。当提及表面标志物时,该术语是指通过流式细胞术检测的表面表达的缺乏,例如,通过用与标志物特异性地结合的抗体染色并检测所述抗体,其中在基本上高于在其他条件都相同时用同种型匹配的对照进行相同的程序检测到的染色的水平、和/或在比已知对标志物呈阳性的细胞显著更低的水平、和/或在与已知对标志物呈阴性的细胞相比基本上相似的水平通过流式细胞术未检测到染色。

[0559] 出于所有目的将本申请中提及的所有出版物,包括专利文献、科学论文和数据库在内,通过提述完整并入本文,其程度如同每一单独的出版物通过提述单独并入一样。如果本文中阐述的定义与通过提述并入本文的专利、申请、公开申请和其他出版物中阐述的定义相反或以别的方式不一致,则本文中阐述的定义优先于通过提述并入本文的定义。

[0560] 在本文中使用的章节标题仅仅是出于组织的目的,而不应当解释为限制所描述的主题。

示例性实施方案

[0561] 其中提供的实施方案为:

1.一种结合分子,其包含:

第一可变区,其含有包含在SEQ ID NO:138、144、147、153、159、163、167、173、175、301、304、308、478、493、505、511、523、539、555、572、588、600、612、624、638、650、662、679、694、712、729、744、762、776、788、802、818、832、846、858、870、882、896、911、926、940、952、964、976、988或1002任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区3(CDR-3),或在SEQ ID NO:111、113、115、117、119、121、123、125、127、295、297、299、477、492、504、510、522、536、554、569、587、599、611、623、637、649、661、676、691、709、726、741、759、775、787、799、815、830、845、857、869、881、895、908、925、937、951、963、975、987或999任一者中列出的氨基酸序列内包含的CDR3;和/或

第二可变区,其含有包含在SEQ ID NO:141、146、150、156、160、164、170、174、178、305、309、486、499、517、531、548、563、581、594、606、618、630、644、656、670、686、703、721、736、753、769、782、794、809、825、840、852、864、876、888、902、919、932、946、958、970、982、994或1010任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区3(CDR-3),或在SEQ ID NO:112、114、116、118、120、122、124、126、128、296、298、300、483、498、498、516、530、545、560、578、593、605、617、629、643、655、667、685、700、718、735、750、768、781、793、808、824、839、851、863、875、887、901、917、931、945、957、969、981、993或1008任一者中列出的氨基酸序列内包含的CDR3。

2.实施方案1的结合分子,其中所述第一可变区进一步包含:

包含在SEQ ID NO:136、142、151、157、161、165、171、302、306、537、570、677、692、710、727、742、760、800、816、909、938或1000任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区1(CDR-1),或在SEQ ID NO:111、113、115、117、119、121、123、125、127、295、297、299、477、492、504、510、522、536、554、569、587、599、611、623、637、649、661、676、691、709、726、741、759、775、787、799、815、830、845、857、869、881、895、908、925、937、951、963、975、987或999任一者中列出的氨基酸序列内包含的CDR-1;和/或

包含在SEQ ID NO:137、143、152、158、162、166、172、303、307、538、571、678、693、711、

728、743、761、801、817831、833、910、939或1001任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区2(CDR-2)，或在SEQ ID NO:111、113、115、117、119、121、123、125、127、295、297、299、477、492、504、510、522、536、554、569、587、599、611、623、637、649、661、676、691、709、726、741、759、775、787、799、815、830、845、857、869、881、895、908、925、937、951、963、975、987或999任一者中列出的氨基酸序列内包含的CDR-2。

3.实施方案1或实施方案2的结合分子，其中所述第二可变区包含：

包含在SEQ ID NO:139、145、148、154、168、176、484、546、561、579、668、701、719或751任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区1(CDR-1)，或在SEQ ID NO:112、114、116、118、120、122、124、126、128、296、298、300、483、498、498、516、530、545、560、578、593、605、617、629、643、655、667、685、700、718、735、750、768、781、793、808、824、839、851、863、875、887、901、917、931、945、957、969、981、993或1008任一者中列出的氨基酸序列内包含的CDR-1；和/或

包含在SEQ ID NO:140、149、155、169、177、485、547、562、580、669、702、720、752、918或1009任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区2(CDR-2)，或在SEQ ID NO:112、114、116、118、120、122、124、126、128、296、298、300、483、498、498、516、530、545、560、578、593、605、617、629、643、655、667、685、700、718、735、750、768、781、793、808、824、839、851、863、875、887、901、917、931、945、957、969、981、993或1008任一者中列出的氨基酸序列内包含的CDR-2。

4.实施方案1-3中任一项的结合分子，其中所述结合分子是抗体或其抗原结合片段。

5.实施方案1-3中任一项的结合分子，其中所述结合分子是T细胞受体(TCR)或其抗原结合片段。

6.一种T细胞受体(TCR)或其抗原结合片段，其含有包含可变α(Vα)区的α链和包含可变β(Vβ)区的β链，其中：

所述Vα区包含在SEQ ID NO:111、113、115、117、119、121、123、125、127、295、297、299、477、492、504、510、522、536、554、569、587、599、611、623、637、649、661、676、691、709、726、741、759、775、787、799、815、830、845、857、869、881、895、908、925、937、951、963、975、987或999任一者中列出的氨基酸序列或与其具有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列；并且/或者

所述Vβ区包含在SEQ ID NO:112、114、116、118、120、122、124、126、128、296、298、300、483、498、498、516、530、545、560、578、593、605、617、629、643、655、667、685、700、718、735、750、768、781、793、808、824、839、851、863、875、887、901、917、931、945、957、969、981、993或1008任一者中列出的氨基酸序列或与其具有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列。

7.实施方案6的T细胞受体(TCR)或其抗原结合片段，其中：

所述Vα区含有包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}X_{18}$(SEQ ID NO:251)的互补决定区3(CDR-3)，其中X_1是A、I或V；X_2是M、L、V、E或A；X_3是R、L、N或S；X_4是E、V、P、T、F、I、R或A；X_5是G、I、L、A、P、R、D或H；X_6是R、T、G、S、N或H；X_7是G、R、A、N或空值；X_8是T、G或空值；X_9是空值、A或G；X_{10}是空值或G；X_{11}是空值或G；X_{12}是空值或T；X_{13}是F、Y、A、S或空值；X_{14}是G、Y或N；X_{15}是F、G、T、N、Q或Y；X_{16}是K、P、V、N或A；X_{17}是T、L或F；并且X_{18}是I、V、T、H或N；并且/或

者

所述Vβ区含有包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}$(SEQ ID NO:261)的互补决定区3(CDR-3),其中X_1是A或S;X_2是S、I或V;X_3是S、T或V;X_4是H、P、L、Y、T、D或Q;X_5是L、G、W、F、S或R;X_6是A、G、L、S或T;X_7是G、E、A、T、R或空值;X_8是空值或G;X_9是空值或G;X_{10}是空值、F、G、T、S或A;X_{11}是T、N、H、A、S或F;X_{12}是G、T、Q、D、Y或L;X_{13}是E、P、T、G或W;X_{14}是L、A、Q、Y或K;并且X_{15}是F、H、Y或T。

8.实施方案7的T细胞受体(TCR)或其抗原结合片段,其中:

所述Vα区包含:

互补决定区1(CDR-1),所述互补决定区1包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7$(SEQ ID NO:243),其中X_1是T、D、N或V;X_2是I或S;X_3是S、D、A、P或M;X_4是G、Q、P或空值;X_5是T、S、I或F;X_6是D、Y、Q、T或S;并且X_7是Y、G、N或Q;或

互补决定区2(CDR-2),所述互补决定区2包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8$(SEQ ID NO:247),其中X_1是G、Q、I、V或M;X_2是L、S、Q、Y、F、T或G;X_3是T、G、S或F;X_4是Y、S、N、I或空值;X_5是空值或D;X_6是空值、E、Q、S、M或K;X_7是S、Q、R、G、D或N;并且X_8是N、E、M、T或K;并且/或者

所述Vβ区包含:

互补决定区1(CDR-1),所述互补决定区1包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5$(SEQ ID NO:254),其中X_1是S、M或L;X_2是G、E、D、N或Q;X_3是H或V;X_4是V、N、E、L或T;并且X_5是S、R、N、Y、A或M;或

互补决定区2(CDR-2),所述互补决定区2包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7$(SEQ ID NO:257),其中X_1是F、Y、S或A;X_2是Q、Y、V或N;X_3是N、D、G、F或Q;X_4是空值或G;X_5是E、V、N、K或S;X_6是A、K、G或E;并且X_7是Q、M、T、I或A。

9.实施方案1-5中任一项的结合分子或实施方案6-8中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中所述结合分子或TCR或其抗原结合片段结合或识别在MHC分子背景下的人乳头瘤病毒(HPV)16 E6或E7的肽表位。

10.实施方案9的结合分子或TCR或其抗原结合片段,

其中所述结合分子或TCR或其抗原结合片段结合或识别在MHC分子背景下的人乳头瘤病毒(HPV)16 E6的肽表位。

11.实施方案10的结合分子或TCR或其抗原结合片段,其中衍生自HPV16 E6的肽表位是或包含在SEQ ID NO:232-234任一者中列出的氨基酸序列。

12.实施方案10或实施方案11的结合分子或TCR或其抗原结合片段,其中衍生自HPV16 E6的肽表位是或包含E6(29-38)TIHDIILECV(SEQ ID NO:233)。

13.实施方案1-12中任一项的结合分子或TCR或抗原结合片段,其中:

所述Vα区含有包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}X_{18}$(SEQ ID NO:248)的互补决定区3(CDR-3),其中X_1是A、I或V;X_2是M、L或V;X_3是R、L或N;X_4是E、V、T、P或F;X_5是G、I、L、A或P;X_6是R、T、G或S;X_7是G、R或空值;X_8是T、G或空值;X_9是空值或A;X_{10}是空值或G;X_{11}是空值或G;X_{12}是空值或T;X_{13}是空值或S;X_{14}是G、Y或N;X_{15}是F、G或T;X_{16}是K或P;X_{17}是T或L;并且X_{18}是I、V或T;并且/或者

所述Vβ区含有包含氨基酸序列$ASSX_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}$(SEQ ID NO:258)的互补决定区3(CDR-3),其中X_4是H、P、L或Y;X_5是L、G、W、F或S;X_6是A、G或L;X_7是G、E、A、T或空值;X_8是F、G、T或S;X_9是T、N、H或A;X_{10}是G、T、Q、D或Y;X_{11}是E、P、T或G;X_{12}是L、A、Q或Y;并且X_{13}是F、H、Y

或T。

14.实施方案13的TCR或其抗原结合片段，其中：

所述Vα区包含：包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7$(SEQ ID NO:240)的互补决定区1(CDR-1)，其中X_1是T、D或N；X_2是I或S；X_3是S、D或A；X_4是G、Q、P或空值；X_5是T、S或I；X_6是D、Y或Q；并且X_7是Y、G、N或Q；或包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8$(SEQ ID NO:244)的互补决定区2(CDR-2)，其中X_1是G、Q、I或V；X_2是L、S、Q或Y；X_3是T、G或S；X_4是Y、S或空值；X_5是空值或D；X_6是空值、E、Q或S；X_7是S、Q、R或G；并且X_8是N或E；并且/或者

所述Vβ区包含：包含氨基酸序列$X_1X_2HX_4X_5$(SEQ ID NO:252)的互补决定区1(CDR-1)，其中X_1是S或M；X_2是G、E、D或N；X_4是V、N或E；并且X_5是S、R、N或Y；或包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6$(SEQ ID NO:255)的互补决定区2(CDR-2)，其中X_1是F或S；X_2是Q、Y或V；X_3是N、D或G；X_4是E或V；X_5是A、K或G；并且X_6是Q、M或T。

15.实施方案6-14中任一项的TCR或抗原结合片段，其中：

所述Vα区含有包含在SEQ ID NO:138、144、147、163、167、173、304、308、478、493、505、511、523、539、555、572、588、600、612、624、638、650、662或679任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区3(CDR-3)，或在SEQ ID NO:111、113、115、121、123、125、297、299、477、492、504、510、522、536、554、569、587、599、611、623、637、649、661或676任一者中列出的氨基酸序列内包含的CDR3；并且/或者

所述Vβ区含有包含在SEQ ID NO:141、146、150、164、170、174、305、309、486、499、517、531、548、563、581、594、606、618、630、644、656、670或686任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区3(CDR-3)，或在SEQ ID NO:112、114、116、122、124、126、298、300、483、498、498、516、530、545、560、578、593、605、617、629、643、655、667或685任一者中列出的氨基酸序列内包含的CDR3。

16.实施方案15的TCR或抗原结合片段，其中所述Vα区进一步包含：

包含在SEQ ID NO:136、142、161、165、171、302、306、537、570或677任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区1(CDR-1)，或在SEQ ID NO:111、113、115、121、123、125、297、299、477、492、504、510、522、536、554、569、587、599、611、623、637、649、661或676任一者中列出的氨基酸序列内包含的CDR-1；并且/或者

包含在SEQ ID NO:137、143、162、166、172、303、307、538、571或678任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区2(CDR-2)，或在SEQ ID NO:111、113、115、121、123、125、297、299、477、492、504、510、522、536、554、569、587、599、611、623、637、649、661或676任一者中列出的氨基酸序列内包含的CDR-2。

17.实施方案15或实施方案16的TCR或抗原结合片段，其中所述Vβ区包含：

包含在SEQ ID NO:139、145、148、168、484、546、561、579或668任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区1(CDR-1)，或在SEQ ID NO:112、114、116、122、124、126、298、300、483、498、498、516、530、545、560、578、593、605、617、629、643、655、667或685任一者中列出的氨基酸序列内包含的CDR-1；并且/或者

包含在SEQ ID NO:140、149、169、177、485、547、562、580或669任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区2(CDR-2)，或在SEQ ID NO:112、114、116、122、124、126、298、300、483、498、498、516、530、545、560、578、593、605、617、629、643、655、667或685任一者中列出的氨

基酸序列内包含的CDR-2。

18.实施方案6-17中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中:

所述Vα区包含:包含在SEQ ID NO:136、142、161、165、171、302、306、537、570或677任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区1(CDR-1);包含在SEQ ID NO:137、143、162、166、172、303、307、538、571或678任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区2(CDR-2);和/或包含在SEQ ID NO:138、144、147、163、167、173、304、308、478、493、505、511、523、539、555、572、588、600、612、624、638、650、662、679任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区3(CDR-3);并且/或者

所述Vβ区包含:包含在SEQ ID NO:139、145、148、168、484、546、561、579或668任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区1(CDR-1);包含在SEQ ID NO:140、149或169任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区2(CDR-2);和/或包含在SEQ ID NO:141、146、150、164、170、174、305、309、486、499、517、531、548、563、581、594、606、618、630、644、656、670或686任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区3(CDR-3)。

19.实施方案6-18中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中:

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:136、137和138的CDR-1、CDR-2和CDR-3,并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:139、140和141的CDR-1、CDR-2和CDR-3;

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:142、143和144的CDR-1、CDR-2和CDR-3,并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:145、140和146的CDR-1、CDR-2和CDR-3;

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:136、137和147的CDR-1、CDR-2和CDR-3,并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:148、149和150的CDR-1、CDR-2和CDR-3;

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:161、162和163的CDR-1、CDR-2和CDR-3,并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:148、149和164的CDR-1、CDR-2和CDR-3;

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:165、166和167的CDR-1、CDR-2和CDR-3,并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:168、169和170的CDR-1、CDR-2和CDR-3;

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:171、172和173的CDR-1、CDR-2和CDR-3,并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:148、149和174的CDR-1、CDR-2和CDR-3;

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:302、303和304的CDR-1、CDR-2和CDR-3,并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:139、140和305的CDR-1、CDR-2和CDR-3;或者

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:306、307和308的CDR-1、CDR-2和CDR-3,并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:148、149和309的CDR-1、CDR-2和CDR-3。

20.实施方案6-19中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中:

所述Vα区包含互补决定区1(CDR-1)、CDR-2和CDR-3,所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含在SEQ ID NO:111、113、115、121、123 125、297、299、477、492、504、510、522、536、554、569、587、599、611、623、637、649、661或676任一者中列出的Vα区氨基酸序列内包含的CDR-1、CDR-2和CDR-3氨基酸序列;并且/或者

所述Vβ区包含互补决定区1(CDR-1)、CDR-2和CDR-3,所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含在SEQ ID NO:112、114、116、122、124 126、298、300、483、498、498、516、530、545、560、578、593、605、617、629、643、655、667或685任一者中列出的Vβ区氨基酸序列内包含的CDR-

1、CDR-2和CDR-3氨基酸序列。

21.实施方案6-20中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中:

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:111和112;

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:113和114;

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:115和116;

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:121和122;

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:123和124;

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:125和126;

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:297和298;

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:299和300。

22.实施方案9的结合分子或TCR或其抗原结合片段,

其中所述结合分子或TCR或其抗原结合片段结合或识别在MHC分子背景下的人乳头瘤病毒(HPV)16 E7的肽表位。

23.一种T细胞受体(TCR)或其抗原结合片段,其含有包含可变α(Vα)区的α链和包含可变β(Vβ)区的β链,其中所述TCR或其抗原结合片段结合或识别在MHC分子背景下的人乳头瘤病毒(HPV)16 E7的肽表位。

24.实施方案22或实施方案23的结合分子或TCR或其抗原结合片段,其中衍生自HPV16 E7的肽表位是或包含在SEQ ID NO:235-239任一者中列出的氨基酸序列。

25.实施方案26的结合分子或TCR或其抗原结合片段,其中衍生自HPV16 E7的肽表位是或包含E7(11-19)YMLDLQPET(SEQ ID NO:236)。

26.实施方案5-8和22-25中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中:

所述Vα区含有包含氨基酸序列$X_1X_2SX_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}$(SEQ ID NO:249)的互补决定区3(CDR-3),其中X_1是A或V;X_2是E或V;X_4是I或R;X_5是R或D;X_6是G或N;X_7是F或Y;X_8是N或Q;X_9是V或N;X_{10}是L或F;并且X_{11}是H或V;并且/或者

所述Vβ区含有包含氨基酸序列$AX_2TX_4RX_6X_7YX_9X_{10}X_{11}$(SEQ ID NO:259)的互补决定区3(CDR-3),其中X_2是S或I;X_4是T或D;X_6是S或T;X_7是S或N;X_9是E或G;X_{10}是Q或Y;并且X_{11}是Y或T。

27.实施方案26的TCR或其抗原结合片段,其中:

所述Vα区包含:包含氨基酸序列$X_1SX_3X_4X_5X_6$(SEQ ID NO:241)的互补决定区1(CDR-1),其中X_1是D或V;X_3是S或P;X_4是S或F;X_5是T或S;并且X_6是Y或N;或包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7$(SEQ ID NO:245)的互补决定区2(CDR-2),其中X_1是I或M;X_2是F或T;X_3是S或F;X_4是N或S;X_5是M或E;X_6是D或N;并且X_7是M或T;并且/或者

所述Vβ区包含:包含在SEQ ID NO:154中列出的氨基酸序列的互补决定区1(CDR-1);或包含在SEQ ID NO:155中列出的氨基酸序列的互补决定区2(CDR-2)。

28.实施方案5-8和22-27中任一项的TCR或抗原结合片段,其中:

所述Vα区含有包含在SEQ ID NO:153、159、301、694、712、729、744、762、776、788、802、818、832、846、858、870、882、896、911、926、940、952、964、976、988或1002任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区3(CDR-3),或在SEQ ID NO:117、119或295任一者中列出的氨基酸序列内包含的CDR3;并且/或者

所述Vβ区含有包含在SEQ ID NO:156、160、703、721、736、753、769、782、794、809、825、840、852、864、876、888、902、919、932、946、958、970、982、994或1010任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区3(CDR-3),或在SEQ ID NO:118、120、296、700、718、735、750、768、781、793、808、824、839、851、863、875、887、901、917、931、945、957、969、981、993或1008任一者中列出的氨基酸序列内包含的CDR3。

29.实施方案28的TCR或其抗原结合片段,其中所述Vα区进一步包含:

互补决定区1(CDR-1),其包含在SEQ ID NO:151、157、692、710、727、742、760、800、816、909、938或1000任一者中列出的氨基酸序列;和/或

互补决定区2(CDR-2),其包含在SEQ ID NO:152、158、693、711、728、743、761、801、817、831、833、910、939或1001任一者中列出的氨基酸序列。

30.实施方案28或实施方案29的TCR或其抗原结合片段,其中所述Vβ区包含:

互补决定区1(CDR-1),其包含在SEQ ID NO:154中列出的氨基酸序列;和/或

互补决定区2(CDR-2),其包含在SEQ ID NO:155中列出的氨基酸序列。

31.实施方案5-8和22-30中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中:

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:151、152和153的CDR-1、CDR-2和CDR-3,并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:154、155和156的CDR-1、CDR-2和CDR-3;

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:157、158和159的CDR-1、CDR-2和CDR-3,并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:154、155和160的CDR-1、CDR-2和CDR-3;或者

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:151、152和301的CDR-1、CDR-2和CDR-3,并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:154、155和156的CDR-1、CDR-2和CDR-3。

32.实施方案5-8和22-31中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中:

所述Vα区包含互补决定区1(CDR-1)、CDR-2和CDR-3,所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含在SEQ ID NO:117、119或295任一者中列出的Vα区氨基酸序列内包含的CDR-1、CDR-2和CDR-3氨基酸序列;并且/或者

所述Vβ区包含互补决定区1(CDR-1)、CDR-2和CDR-3,所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含在SEQ ID NO:118、120、296、700、718 735、750、768、781、793、808、824、839、851、863、875、887、901、917、931、945、957、969、981、993或1008任一者中列出的Vβ区氨基酸序列内包含的CDR-1、CDR-2和CDR-3氨基酸序列。

33.实施方案5-8和22-32中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中:

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:117和118或296的任一者;

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:119和120;或者

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:295和118或296的任一者。

34.实施方案22的结合分子或TCR或其抗原结合片段,其中衍生自HPV16 E7的肽表位是或包含E7(86-93)TLGIVCPI(SEQ ID NO:235)。

35.实施方案5-8、22-24和34中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中:

所述Vα区含有包含在SEQ ID NO:175中列出的氨基酸序列的互补决定区3(CDR-3);并且/或者

所述Vβ区含有包含在SEQ ID NO:178中列出的氨基酸序列的互补决定区3(CDR-3)。

36.实施方案35的TCR或其抗原结合片段,其中所述Vα区包含:

互补决定区1(CDR-1),其包含在SEQ ID NO:136或142任一者中列出的氨基酸序列;和/或

互补决定区2(CDR-2),其包含在SEQ ID NO:137或143任一者中列出的氨基酸序列。

37.实施方案35或实施方案36的TCR或其抗原结合片段,其中所述Vβ区包含:

互补决定区1(CDR-1),其包含在SEQ ID NO:176中列出的氨基酸序列;和/或

互补决定区2(CDR-2),其包含在SEQ ID NO:177中列出的氨基酸序列。

38.实施方案5-8、22-24和34-37中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中:

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:142、143和175的CDR-1、CDR-2和CDR-3,并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:176、177和178的CDR-1、CDR-2和CDR-3。

39.实施方案5-8、22-24和34-38中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中:

所述Vα区包含互补决定区1(CDR-1)、CDR-2和CDR-3,所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含在SEQ ID NO:127中列出的Vα区氨基酸序列内包含的CDR-1、CDR-2和CDR-3氨基酸序列;并且/或者

所述Vβ区包含互补决定区1(CDR-1)、CDR-2和CDR-3,所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含在SEQ ID NO:128中列出的Vβ区氨基酸序列内包含的CDR-1、CDR-2和CDR-3氨基酸序列。

40.实施方案5-8、22-24和34-39中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中:

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:127和128。

41.实施方案5-40中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中α链进一步包含α恒定(Cα)区并且/或者β链进一步包含β恒定(Cβ)区。

42.实施方案41的TCR或其抗原结合片段,其中所述Cα区和Cβ区是小鼠恒定区。

43.实施方案41或实施方案42的TCR或其抗原结合片段,其中:

所述Cα区包含在SEQ ID NO:262中列出的氨基酸序列或与其具有至少90%序列同一性的氨基酸序列;并且/或者

所述Cβ区包含在SEQ ID NO:263中列出的氨基酸序列或与其具有至少90%序列同一性的氨基酸序列。

44.实施方案41的TCR或其抗原结合片段,其中所述Cα区和Cβ区是人恒定区。

45.实施方案41或实施方案44的TCR或其抗原结合片段,其中:

所述Cα区包含在SEQ ID NO:212、213、215、217、218、220或524任一者中列出的氨基酸序列或与其具有至少90%序列同一性的氨基酸序列;并且/或者

所述Cβ区包含在SEQ ID NO:214、216、631或889任一者中列出的氨基酸序列或与其具有至少90%序列同一性的氨基酸序列。

46.实施方案5-45中任一项的TCR或其抗原结合片段,其包含在α链和/或β链中的一个或多个修饰,使得当TCR或其抗原结合片段在细胞中表达时,在TCRα链和β链以及内源性TCRα链和β链之间的错配频率降低,TCRα链和β链的表达增加和/或TCRα链和β链的稳定性增加。

47.实施方案46的TCR或其抗原结合片段,其中所述一个或多个修饰是Cα区和/或Cβ区中的一个或多个氨基酸的置换、缺失或插入。

48.实施方案46或实施方案47的TCR或其抗原结合片段,其中所述一个或多个修饰包括引入一个或多个能够在α链和β链之间形成一个或多个非天然二硫桥的半胱氨酸残基的置

换。

49.实施方案5-41和44-48中任一项的TCR或其抗原结合片段，其包含Cα区或/或Cβ区，所述Cα区包含在对应于如SEQ ID NO:212、213、215、217、218、220或524中列出的编号的位置48的位置处的半胱氨酸，所述Cβ区包含在对应于如SEQ ID NO:214、216、631或889中列出的编号的位置57的位置处的半胱氨酸。

50.实施方案41、44和46-49中任一项的TCR或其抗原结合片段，其中：

所述Cα区包含在SEQ ID NO:196、198、200、201、203或525任一者中列出的氨基酸序列，或与其具有至少90％序列同一性的含有一个或多个能够与β链形成非天然二硫键的半胱氨酸残基的氨基酸序列;并且/或者

所述Cβ区包含在SEQ ID NO:197、199、632或890任一者中列出的氨基酸序列，或与其具有至少90％序列同一性的含有一个或多个能够与α链形成非天然二硫键的半胱氨酸残基的氨基酸序列。

51.实施方案5-50中任一项的TCR或其抗原结合片段，其中所述TCR或其抗原结合片段由经密码子优化的核苷酸序列编码。

52.实施方案5-21和41-45中任一项的TCR或其抗原结合片段，其中：

a)所述α链包含：

在SEQ ID NO:18、28、38、68、78、88、287、291、473、488、500、506、518、532、550、565、583、595、607、619、633、645、657或672任一者中列出的氨基酸序列或与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列;或由SEQ ID NO:20、30、40、70、80、90、100、202、219、389、430、1019、1021、1023、1025、1027、1029、1031、1033、1035、1037、1039、1041、1043、1045任一者中列出的核苷酸序列或与其具有至少90％序列同一性的核苷酸序列编码的氨基酸序列;并且/或者

所述β链包含在SEQ ID NO:22、32、42、72、82、92、289、293、479、494、512、526、541、556、574、589、601、613、625、639、651、663或681任一者中列出的氨基酸序列或与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列;或由SEQ ID NO:16、17、24、34、44、74、84、94、104、390、431、1020、1022、1024、1026、1028、1030、1032、1034、1036、1038、1040、1042、1044、1046任一者中列出的核苷酸序列或与其具有至少90％序列同一性的核苷酸序列编码的氨基酸序列;或者

b)所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:18和22;所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:28和32;所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:38和42;所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:68和72;所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:78和82;所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:88和92;所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:287和289;或者所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:291和293。

53.实施方案5-21和41-51中任一项的TCR或其抗原结合片段，其中：

a)所述α链包含：

在SEQ ID NO:19、29、39、69、89、288、292、474、489、501、507、519、533、551、566、584、596、608、620、634、646、658或673任一者中列出的氨基酸序列，与其具有至少90％序列同一性的含有一个或多个能够与β链形成非天然二硫键的半胱氨酸残基的氨基酸序列;或由SEQ ID NO:10、11、21、31、41、71、81、91、101、1097、1099、1101、1103、1105、1107、1109、1111、

1113、1115、1117、1119、1121、1123、1125、1127任一者中列出的核苷酸序列或与其具有至少90％序列同一性并且编码含有一个或多个能够与β链形成非天然二硫键的半胱氨酸残基的α链的核苷酸序列编码的氨基酸序列;并且/或者

所述β链包含在SEQ ID NO:23、33、43、73、83、93、290、294、480、495、513、527、542、557、575、590、602、614、626、640、652、664或682任一者中列出的氨基酸序列,与其具有至少90％序列同一性的含有一个或多个能够与α链形成非天然二硫键的半胱氨酸残基的氨基酸序列;或由SEQ ID NO:7、8、25、35、45、75、85、95、105、1098、1100、1102、1104、1106、1108、1110、1112、1114、1116、1118、1120、1122、1124、1126、1128任一者中列出的核苷酸序列或与其具有至少90％序列同一性并且编码含有一个或多个能够与α链形成非天然二硫键的半胱氨酸残基的β链的核苷酸序列编码的氨基酸序列;或者

b)所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:19和23;所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:29和33;所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:39和43;所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:69和73;所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:79和83;所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:89和93;所述α链和β链包含氨基酸序列SEQ ID NO:288和290;或者所述α链和β链包含氨基酸序列SEQ ID NO:292和294。

54.实施方案5-8、22-33和41-4中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中:

a)所述α链包含:

在SEQ ID NO:48、58、283、687、705、722、737、755、771、783、795、811、826、841、853、865、877、891、904、921、933、947、959、971、983或995中列出的氨基酸序列或与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列;或由SEQ ID NO:50、60、183、1049、1051、1055、1057、1059、1061、1063、1065、1067、1069、1071、1073、1075、1077、1079、1081、1083、1085、1087、1089、1091、1093、1095、1225、1226任一者中列出的核苷酸序列或与其具有至少90％序列同一性的核苷酸序列编码的氨基酸序列;并且/或者

所述β链包含在SEQ ID NO:52、62、285、696、714、731、746、764、777、789、804、820、835、847、859、871、883、897、913、927、941、953、965、977、989或1004中列出的氨基酸序列或与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列;或由SEQ ID NO:54、64、108、1050、1052、1056、1058、1060、1062、1064、1066、1068、1070、1072、1074、1076、1078、1080、1082、1084、1086、1088、1090、1092、1094、1224、1227、1228中列出的核苷酸序列或与其具有至少90％序列同一性的核苷酸序列编码的氨基酸序列;或者

b)所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:48和52或285的任一者;所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:58和62;或者所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:283和52或285的任一者。

55.实施方案5-8、22-33和41-51中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中:

a)所述α链包含:

在SEQ ID NO:49、59、284、688、706、723、738、756、772、784、796、812、827、842、854、866、878、892、905、922、934、948、960、972、984或996中列出的氨基酸序列,与其具有至少90％序列同一性的含有一个或多个能够与β链形成非天然二硫键的半胱氨酸残基的氨基酸序列;或由SEQ ID NO:51、61、12、1129、1131、1133、1135、1137、1139、1141、1143、1145、1147、1149、1151、1153、1155、1157、1159、1161、1163、1165、1167、1169、1171、1173、1175、

1177任一者中列出的核苷酸序列或与其具有至少90％序列同一性并且编码含有一个或多个能够与β链形成非天然二硫键的半胱氨酸残基的α链的核苷酸序列编码的氨基酸序列;并且/或者

所述β链包含在SEQ ID NO:53、63、286、697、715、732、747、765、778、790、805、821、836、848、860、872、884、898、914、928、942、954、966、978、990或1005中列出的氨基酸序列,与其具有至少90％序列同一性的含有一个或多个能够与α链形成非天然二硫键的半胱氨酸残基的氨基酸序列;或由SEQ ID NO:54、65、9、1130、1132、1134、1136、1138、1140、1142、1144、1146、1148、1150、1152、1154、1156、1158、1160、1162、1164、1166、1168、1170、1172、1174、1176、1178中列出的核苷酸序列或与其具有至少90％序列同一性并且编码含有一个或多个能够与α链形成非天然二硫键的半胱氨酸残基的β链的核苷酸序列编码的氨基酸序列;或者

b)所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:49和53;所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:59和63;或者所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:284和286。

56.实施方案5-8和34-45中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中:

a)所述α链包含:

在SEQ ID NO:98中列出的氨基酸序列、与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列;或由SEQ ID NO:100中列出的核苷酸序列或与其具有至少90％序列同一性的核苷酸序列编码的氨基酸序列;并且/或者

所述β链包含在SEQ ID NO:9或102任一者中列出的氨基酸序列、与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列;或由SEQ ID NO:11或104任一者中列出的核苷酸序列或与其具有至少90％序列同一性的核苷酸序列编码的氨基酸序列;或者

b)所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:98和102。

57.实施方案5-8和34-51中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中:

a)所述α链包含:

在SEQ ID NO:99中列出的氨基酸序列、与其具有至少90％序列同一性的含有一个或多个能够与β链形成非天然二硫键的半胱氨酸残基的氨基酸序列;或由SEQ ID NO:101中列出的核苷酸序列或与其具有至少90％序列同一性并且编码含有一个或多个能够与β链形成非天然二硫键的半胱氨酸残基的α链的核苷酸序列编码的氨基酸序列;并且/或者

所述β链包含在SEQ ID NO:10或103任一者中列出的氨基酸序列、与其具有至少90％序列同一性的含有一个或多个能够与α链形成非天然二硫键的半胱氨酸残基的氨基酸序列;或由SEQ ID NO:105中列出的核苷酸序列或与其具有至少90％序列同一性并且编码含有一个或多个能够与α链形成非天然二硫键的半胱氨酸残基的β链的核苷酸序列编码的氨基酸序列;或者

b)所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:99和103。

58.实施方案5-57中任一项的TCR或其抗原结合片段,其进一步包含信号肽。

59.实施方案58的TCR或其抗原结合片段,其中所述信号肽包含在SEQ ID NO:181、184、187、189、190、192、193、310、311、182、185、186、188、191、194、487、540、549、564、573、582、671、680、695、704、713、730、745、754、763、770、803、810、819、834、903、912、920、1003或1011任一者中列出的氨基酸序列。

60.实施方案1-59中任一项的结合分子或TCR或其抗原结合片段,其是分离或纯化的或

是重组的。

61.实施方案1-60中任一项的结合分子或TCR或其抗原结合片段,其是人的。

62.实施方案1-61中任一项的结合分子或TCR或其抗原结合片段,其是单克隆的。

63.实施方案1-62中任一项的结合分子或TCR或其抗原结合片段,其中所述结合分子或TCR或其抗原结合片段是单链。

64.实施方案1-62中任一项的结合分子或TCR或其抗原结合片段,其中所述结合分子或TCR或其抗原结合片段包含两条链。

65.实施方案1-64中任一项的结合分子或TCR或其抗原结合片段,其中所述抗原特异性至少部分地是CD8非依赖性的。

66.实施方案9-65中任一项的结合分子或TCR或其抗原结合片段,其中所述MHC分子是HLA-A2分子。

67.一种编码实施方案1-66中任一项的结合分子或TCR或其抗原结合片段的核酸分子。

68.实施方案67的核酸分子,其包含编码α链的核苷酸序列和/或编码β链的核苷酸序列,其中:

所述编码α链的核苷酸序列包含选自下组的序列,该组的组成为:SEQ ID NO:20的残基61-816、SEQ ID NO:30的残基58-804、SEQ ID NO:40的残基61-825、SEQ ID NO:50的残基64-813、SEQ ID NO:60的残基64-816、SEQ ID NO:70的残基58-807、SEQ ID NO:80的残基61-825、SEQ ID NO:90的残基67-831、SEQ ID NO:100的残基58-801、SEQ ID NO:183的残基64-810、SEQ ID NO:202的残基58-801、SEQ ID NO:219的残基67-813,或与其具有至少90%序列同一性的序列;并且/或者

所述编码β链的核苷酸序列包含选自下组的序列,该组的组成为:SEQ ID NO:16的残基58-930、SEQ ID NO:17的残基58-936、SEQ ID NO:24的残基58-939、SEQ ID NO:34或44的残基64-930、SEQ ID NO:54的残基58-933、SEQ ID NO:64的残基58-927、SEQ ID NO:74的残基64-936、SEQ ID NO:84的残基58-933、SEQ ID NO:94的残基63-930、SEQ ID NO:104的残基46-936、SEQ ID NO:108的残基58-933,或与其具有至少90%序列同一性的序列。

69.实施方案67的核酸分子,其中所述核苷酸序列是密码子优化的。

70.实施方案67或实施方案69的核酸分子,其包含编码α链的核苷酸序列和/或编码β链的核苷酸序列,其中:

所述编码α链的核苷酸序列包含选自下组的序列,该组的组成为:SEQ ID NO:10的残基67-825、SEQ ID NO:11的残基58-813、SEQ ID NO:12的残基64-822、SEQ ID NO:21的残基61-825、SEQ ID NO:31的残基58-813、SEQ ID NO:41的残基61-834、SEQ ID NO:51的残基63-822、SEQ ID NO:61的残基64-825、SEQ ID NO:71的残基58-816、SEQ ID NO:81的残基61-834、SEQ ID NO:91的残基67-840、SEQ ID NO:101的残基58-810,或与其具有至少90%序列同一性的序列;并且/或者

所述编码β链的核苷酸序列包含选自下组的序列,该组的组成为:SEQ ID NO:7的残基58-930、SEQ ID NO:8的残基58-936、SEQ ID NO:9的残基58-933、SEQ ID NO:25的残基58-939、SEQ ID NO:35、45或95的残基64-930、SEQ ID NO:54或85的残基58-933、SEQ ID NO:65的残基58-927、SEQ ID NO:75的残基64-936、SEQ ID NO:105的残基46-936,或与其具有至少90%序列同一性的序列。

71.实施方案67-71中任一项的核酸分子,其中编码α链的核苷酸序列和编码β链的核苷酸序列由编码内部核糖体进入位点(IRES)的核苷酸序列或引起核糖体跳跃的肽序列分开。

72.实施方案71的核酸分子,其中编码α链的核苷酸序列和编码β链的核苷酸序列由引起核糖体跳跃的肽序列分开。

73.实施方案71或实施方案72的核酸分子,其中引起核糖体跳跃的肽是P2A或T2A肽和/或包含在SEQ ID NO:204或211中列出的氨基酸序列。

74.实施方案67-73中任一项的核酸,其包含在SEQ ID NO:13、14、15、26、36、46、56、66、76、86、96、106、432-472任一者中列出的核苷酸序列或与其具有至少90％序列同一性的核苷酸序列。

75.实施方案67-74中任一项的核酸,其中所述核酸是合成的。

76.实施方案67-75中任一项的核酸,其中所述核酸是cDNA。

77.一种载体,其包含实施方案67-76中任一项的核酸。

78.实施方案77的载体,其中所述载体是表达载体。

79.实施方案77或实施方案78的载体,其中所述载体是病毒载体。

80.实施方案79的载体,其中所述病毒载体是逆转录病毒载体。

81.实施方案79或实施方案80的载体,其中所述病毒载体是慢病毒载体。

82.实施方案81的载体,其中所述慢病毒载体衍生自HIV-1。

83.一种工程化细胞,其包含实施方案77-82中任一项的载体。

84.一种工程化细胞,其包含实施方案1-66中任一项的结合分子或其TCR或其抗原结合片段。

85.实施方案83或实施方案84的工程化细胞,其中所述结合分子或TCR或其抗原结合片段对所述细胞是异源的。

86.一种工程化细胞,其包含结合或识别在MHC分子背景下的人乳头瘤病毒(HPV)16 E6的肽表位的异源TCR或其抗原结合片段,其中所述TCR或其抗原结合片段不结合或识别包含氨基酸序列TIHDIILECV(SEQ ID NO:233)的表位E6(29-38)。

87.实施方案86的工程化细胞,其中结合或识别在MHC分子背景下的人乳头瘤病毒(HPV)16 E6的肽表位的TCR或其抗原结合片段是或包含在SEQ ID NO:232或SEQ ID NO:234中列出的序列。

88.一种工程化细胞,其包含结合或识别在MHC分子背景下的人乳头瘤病毒(HPV)16 E7的肽表位的异源TCR或其抗原结合片段。

89.实施方案88的工程化细胞,其中衍生自HPV16 E7的肽是或包含在SEQ ID NO:235-239任一者中列出的序列。

90.实施方案88或实施方案89的工程化细胞,其中衍生自HPV16 E7的肽是或包含在SEQ ID NO:236中列出的序列。

91.实施方案88-90中任一项的工程化细胞,其中所述TCR或其抗原结合片段是实施方案25-33、55或56中任一项的TCR或其抗原结合片段。

92.实施方案88或实施方案89的工程化细胞,其中衍生自HPV16 E7的肽是或包含在SEQ ID NO:235中列出的序列。

93.实施方案88、89或92的工程化细胞,其中所述TCR或其抗原结合片段是实施方案34-

42、58或59中任一项的TCR或其抗原结合片段。

94.实施方案83-93中任一项的工程化细胞，其中所述工程化细胞是T细胞。

95.实施方案94的工程化细胞，其中所述T细胞是CD8+的。

96.实施方案94的工程化细胞，其中所述T细胞是CD4+的。

97.一种用于产生实施方案83-96中任一项的细胞的方法，所述方法包括用根据实施方案77-82中任一项的载体转导体外或离体细胞。

98.一种组合物，其包含实施方案1-66中任一项的TCR或其抗原结合片段或实施方案83-96中任一项的工程化细胞。

99.一种组合物，其包含实施方案95的工程化CD8+细胞和实施方案96的工程化CD4+细胞。

100.实施方案99的组合物，其中所述TCR或其抗原结合片段至少部分地CD8非依赖性地结合或识别在MHC分子背景下的HPV16的肽表位。

101.实施方案99或实施方案100的组合物，其中将CD8+细胞和CD4+细胞用相同的TCR或其抗原结合片段工程化和/或各自用结合或识别在MHC分子背景下的HPV16的相同肽表位的TCR或其抗原结合片段工程化。

102.实施方案99-101中任一项的组合物，其进一步包含药学上可接受的赋形剂。

103.一种治疗方法，其包括向患有与HPV相关的疾病或疾患的受试者施用实施方案83-96中任一项的工程化细胞。

104.一种治疗方法，其包括向患有与HPV相关的疾病或疾患的受试者施用实施方案98-102中任一项的组合物。

105.实施方案103或实施方案104的方法，其中所述疾病或疾患与HPV16相关。

106.实施方案103-105中任一项的方法，其中所述疾病或疾患是癌症。

107.一种T细胞受体(TCR)或其抗原结合片段，其含有包含可变α(Vα)区的α链和包含可变β(Vβ)区的β链，其中：

所述Vα区包含在SEQ ID NO:117、119或295任一者中列出的氨基酸序列或与其具有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列；并且/或者

所述Vβ区包含在SEQ ID NO:118、120或296任一者中列出的氨基酸序列或与其具有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列。

108.实施方案107的TCR或其抗原结合片段，其中：

所述Vα区含有包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$(SEQ ID NO:1183)的互补决定区3(CDR-3)，其中X_1是A或V；X_2是V、A、G、Q、M或E；X_3是S、G、A、N、Y、R、T或P；X_4是E、A、S、G、R、F、N、D、V、P、L、I或M；X_5是R、N、H、T、D、G、S、A、P、L、Q或F；X_6是G、H、N、A、S、L或T；X_7是T、S、G或空值；X_8是G或空值；X_9是G、Y、N、S或空值；X_{10}是T、G、S、D、F、Y、A、N或空值；X_{11}是Y、F、Y、Q、N或R；X_{12}是N、K、Q或D；X_{13}是Y、L、T、F、M或V；并且X_{14}是I、T、S、V、R或Y；并且/或者

所述Vβ区含有包含氨基酸序列$AX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$(SEQ ID NO:1193)的互补决定区3(CDR-3)，其中X_2是S、M、I、K或V；X_3是S、T、N或A；X_4是R、V、P、S、T、G、L、A、I或D；X_5是F、G、R、Y、S、L、V或T；X_6是L、G、D、A、S、T、V、R或空值；X_7是G、D、R、S、T或空值；X_8是S或空值；X_9是S、H、G、R、V、T、D、L或空值；X_{10}是T、S、A、Y、N、G或P；X_{11}是D、Y、N、E、K或G；X_{12}是T、E、G或K；X_{13}

是Q、Y、A或L;并且X_{14}是Y、F、T或I。

109.一种T细胞受体(TCR)或其抗原结合片段,其含有包含可变α(Vα)区的α链和包含可变β(Vβ)区的β链,其中:

所述Vα区含有包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$(SEQ ID NO:1183)的互补决定区3(CDR-3),其中X_1是A或V;X_2是V、A、G、Q、M或E;X_3是S、G、A、N、Y、R、T或P;X_4是E、A、S、G、R、F、N、D、V、P、L、I或M;X_5是R、N、H、T、D、G、S、A、P、L、Q或F;X_6是G、H、N、A、S、L或T;X_7是T、S、G或空值;X_8是G或空值;X_9是G、Y、N、S或空值;X_{10}是T、G、S、D、F、Y、A、N或空值;X_{11}是Y、F、Y、Q、N或R;X_{12}是N、K、Q或D;X_{13}是Y、L、T、F、M或V;并且X_{14}是I、T、S、V、R或Y;并且/或者

所述Vβ区含有包含氨基酸序列$AX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$(SEQ ID NO:1193)的互补决定区3(CDR-3),其中X_2是S、M、I、K或V;X_3是S、T、N或A;X_4是R、V、P、S、T、G、L、A、I或D;X_5是F、G、R、Y、S、L、V或T;X_6是L、G、D、A、S、T、V、R或空值;X_7是G、D、R、S、T或空值;X_8是S或空值;X_9是S、H、G、R、V、T、D、L或空值;X_{10}是T、S、A、Y、N、G或P;X_{11}是D、Y、N、E、K或G;X_{12}是T、E、G或K;X_{13}是Q、Y、A或L;并且X_{14}是Y、F、T或I。

110.实施方案108或实施方案109的TCR或其抗原结合片段,其中所述Vα区含有包含氨基酸序列$VVX_3X_4X_5X_6X_7X_8GX_{10}X_{11}X_{12}X_{13}$(SEQ ID NO:1184)的互补决定区3(CDR-3),其中X_3是S、N或T;X_4是R或F;X_5是D或A;X_6是N或L;X_7是T或空值;X_8是Y或G;X_{10}是Q或F;X_{11}是N或K;X_{12}是F或T;并且X_{13}是V或I。

111.实施方案108-110中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中:

所述Vβ区含有包含氨基酸序列$AX_2TX_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}$(SEQ ID NO:1194)的互补决定区3(CDR-3),其中X_2是S、M、I或K;X_4是P、T、G、A、S或D;X_5是R或S;X_6是D、G、S、T或V;X_7是R、S或空值;X_8是T、Y、G、N或S;X_9是Y、N或K;X_{10}是E或G;X_{11}是Q、A或Y;并且X_{12}是Y、F或T;

所述Vβ区含有包含氨基酸序列$AX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$(SEQ ID NO:1195)的互补决定区3(CDR-3),其中X_2是S、M、I或K;X_3是S、T、A或N;X_4是R、V、S、P、T、G、L或A;X_5是F、G、R、Y、S、V或T;X_6是L、G、D、A、S、T、V或空值;X_7是G、D、R、T或空值;X_8是S或空值;X_9是S、H、G、R、V、T、L或空值;X_{10}是T、S、Y、A、N、G或P;X_{11}是D、Y、N、K、E或G;X_{12}是T或E;X_{13}是Q、A或L;并且X_{14}是Y或F;

所述Vβ区含有包含氨基酸序列$AX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}$Q Y(SEQ ID NO:1196)的互补决定区3(CDR-3),其中X_2是S、M、I或K;X_3是S、T、A或N;X_4是R、P、S、G、L、A或T;X_5是F、R、Y、V或T;X_6是L、D、A、S、T、V或空值;X_7是G、R或空值;X_8是S、G、V或空值;X_9是T、A、G、N、S或P;X_{10}是D、Y或E;并且X_{11}是T或E;

所述Vβ区含有包含氨基酸序列$AX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9$YEQY(SEQ ID NO:1197)的互补决定区3(CDR-3),其中X_2是S、M、I或K;X_3是S、T、A或N;X_4是P、S、G、T或A;X_5是R或Y;X_6是D、A、S、T或V;X_7是R或空值;X_8是G、V或空值;并且X_9是S、T、A或N;

所述Vβ区含有包含氨基酸序列$ASTX_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}EX_{13}X_{14}$(SEQ ID NO:1198)的互补决定区3(CDR-3),其中X_4是T、P或G;X_5是R或S;X_6是S、D、G或V;X_7是D或空值;X_8是S或空值;X_9是S、R或空值;X_{10}是S、T、Y或G;X_{11}是Y、N或K;X_{13}是Q或A;并且X_{14}是Y或F;

所述Vβ区含有包含氨基酸序列$AX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8$YGYT(SEQ ID NO:1199)的互补决定区3(CDR-3),其中X_2是S或I;X_3是S或T;X_4是L、A或D;X_5是L、T或R;X_6是L、T或R;X_7是G、D或空值;并且X_8是A或N;或者

所述Vβ区含有包含氨基酸序列$AX_2TX_4RX_6X_7YX_9X_{10}X_{11}$(SEQ ID NO:259)的互补决定区3(CDR-3),其中X_2是S或I;X_4是T或D;X_6是S或T;X_7是S或N;X_9是E或G;X_{10}是Q或Y;并且X_{11}是Y或T。

112.实施方案107-111中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中所述Vα区包含:

包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6$(SEQ ID NO:1191)的互补决定区1(CDR-1),其中X_1是N、S、D、T或V;X_2是S、V、R、T或I;X_3是M、F、G、S、N、A、L、V或P;X_4是F、S、N、A或空值;X_5是D、S、Q、Y、N、V、T或P;并且X_6是Y、S、R、N、G或T;和/或

包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8$(SEQ ID NO:1192)的互补决定区2(CDR-2),其中X_1是I、V、L、G、N、T、Y或M;X_2是S、V、Y、L、P、F、I或T;X_3是S、Y、K、L、T或F;X_4是I、G、N、A、S或空值;X_5是S、D或空值;X_6是K、G、N、S、D、T或E;X_7是D、E、G、A、K、L或N;并且X_8是K、V、D、P、N、T、L或M。

113.实施方案107-112中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中所述Vβ区包含:

包含氨基酸序列$SX_2X_3X_4X_5$(SEQ ID No:1203)的互补决定区1(CDR-1),其中X_2是G或N;X_3是H或D;X_4是T、L、N或V;X_5是A、S、Y或T;和/或

包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6$的互补决定区2(CDR-2),其中X_1是F或Y;X_2是Q、Y或N;X_3是G、N、R或Y;X_4是N、G、E或T;X_5是S、E、A或G;并且X_6是A、E、I或Q。

114.实施方案107-113中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中:

所述Vα区包含:包含氨基酸序列$X_1SX_3X_4X_5X_6$(SEQ ID NO:241)的互补决定区1(CDR-1),其中X_1是D或V;X_3是S或P;X_4是S或F;X_5是T或S;并且X_6是Y或N;或包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7$(SEQ ID NO:245)的互补决定区2(CDR-2),其中X_1是I或M;X_2是F或T;X_3是S或F;X_4是N或S;X_5是M或E;X_6是D或N;并且X_7是M或T;并且/或者

所述Vβ区包含:包含在SEQ ID NO:154中列出的氨基酸序列的互补决定区1(CDR-1);或包含在SEQ ID NO:155中列出的氨基酸序列的互补决定区2(CDR-2)。

115.实施方案107-114中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中所述TCR或其抗原结合片段结合或识别在MHC分子背景下的人乳头瘤病毒(HPV)16E7的肽表位,所述肽表位是或包含E7(11-19)YMLDLQPET(SEQ ID NO:236)。

116.实施方案107-115中任一项的TCR或抗原结合片段,其中:

所述Vα含有包含在SEQ ID NO:153、159或301任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区3(CDR-3),或在SEQ ID NO:117、119或295任一者中列出的氨基酸序列内包含的CDR3;并且/或者

所述Vβ区含有包含在SEQ ID NO:156或160任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区3(CDR-3),或在SEQ ID NO:118、120或296任一者中列出的氨基酸序列内包含的CDR3。

117.实施方案107-116中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中所述Vα区进一步包含:

互补决定区1(CDR-1),其包含在SEQ ID NO:151或157任一者中列出的氨基酸序列;和/或

互补决定区2(CDR-2),其包含在SEQ ID NO:152或158任一者中列出的氨基酸序列。

118.实施方案107-117中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中所述Vβ区包含:

互补决定区1(CDR-1),其包含在SEQ ID NO:154中列出的氨基酸序列;和/或

互补决定区2(CDR-2),其包含在SEQ ID NO:155中列出的氨基酸序列。

119.实施方案107-118中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中:

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:151、152和153的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:154、155和156的CDR-1、CDR-2和CDR-3；

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:157、158和159的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:154、155和160的CDR-1、CDR-2和CDR-3；或者

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:151、152和301的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:154、155和156的CDR-1、CDR-2和CDR-3。

120.实施方案107-119中任一项的TCR或其抗原结合片段，其中：

所述Vα区包含互补决定区1(CDR-1)、CDR-2和CDR-3，所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含在SEQ ID NO:117、119或295任一者中列出的Vα区氨基酸序列内包含的CDR-1、CDR-2和CDR-3氨基酸序列；并且/或者

所述Vβ区包含互补决定区1(CDR-1)、CDR-2和CDR-3，所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含在SEQ ID NO:118、120或296任一者中列出的Vβ区氨基酸序列内包含的CDR-1、CDR-2和CDR-3氨基酸序列。

121.实施方案107-120中任一项的TCR或其抗原结合片段，其中：

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:117和118或296的任一者；

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:119和120；或者

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:295和118或296的任一者。

122.实施方案107-121中任一项的TCR或其抗原结合片段，其中α链进一步包含α恒定(Cα)区并且/或者β链进一步包含β恒定(Cβ)区。

123.实施方案122的TCR或其抗原结合片段，其中所述Cα区和Cβ区是小鼠恒定区。

124.实施方案122或实施方案123的TCR或其抗原结合片段，其中：

所述Cα区包含在SEQ ID NO:262、833、1012、1014、1015、1017、1018中列出的氨基酸序列或与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列；并且/或者

所述Cβ区包含在SEQ ID NO:263、1013或1016中列出的氨基酸序列或与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列。

125.实施方案122的TCR或其抗原结合片段，其中所述Cα区和Cβ区是人恒定区。

126.实施方案122或实施方案19的TCR或其抗原结合片段，其中：

所述Cα区包含在SEQ ID NO:212、213、215、217、218、220或524任一者中列出的氨基酸序列或与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列；并且/或者

所述Cβ区包含在SEQ ID NO:214、216、631或889任一者中列出的氨基酸序列或与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列。

127.实施方案107-126中任一项的TCR或其抗原结合片段，其中：

a)所述α链包含：

在SEQ ID NO:48、58或283中列出的氨基酸序列、与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列；或由SEQ ID NO:50、60、183、1093或1095任一者中列出的核苷酸序列或与其具有至少90％序列同一性的核苷酸序列编码的氨基酸序列；并且/或者

所述β链包含：

在SEQ ID NO:52、62或285中列出的氨基酸序列、与其具有至少90％序列同一性的氨基

酸序列;或由SEQ ID NO:55、64、108或1094中列出的核苷酸序列或与其具有至少90%序列同一性的核苷酸序列编码的氨基酸序列;或者

b)所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:48和52或285的任一者;所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:58和62;或者所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:283和52或285的任一者。

128.实施方案107-125中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中所述TCR或抗原结合片段包含在α链和/或β链中的一个或多个修饰,使得当TCR或其抗原结合片段在细胞中表达时,在TCRα链和β链以及内源性TCRα链和β链之间的错配频率降低,TCRα链和β链的表达增加和/或TCRα链和β链的稳定性增加,其各自与TCR或其抗原结合片段在不含一个或多个修饰的细胞中的表达比较。

129.实施方案128的TCR或其抗原结合片段,其中所述一个或多个修饰是Cα区和/或Cβ区中的一个或多个氨基酸的置换、缺失或插入。

130.实施方案128或实施方案129的TCR或其抗原结合片段,其中所述一个或多个修饰包括引入一个或多个能够在α链和β链之间形成一个或多个非天然二硫桥的半胱氨酸残基的置换。

131.实施方案107-122、125和128-130中任一项的TCR或其抗原结合片段,其包含Cα区或/或Cβ区,所述Cα区包含在对应于如SEQ ID NO:212、213、217、218或524中列出的编号的位置48的位置处或在对应于如SEQ ID NO:215或220中列出的编号的位置49的位置处的半胱氨酸,所述Cβ区包含在对应于如SEQ ID NO:214或216中列出的编号的位置57的位置处或在对应于如SEQ ID NO:631或889中列出的编号的位置58的位置处的半胱氨酸。

132.实施方案122、125和128-130中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中:

所述Cα区包含在SEQ ID NO:196、198、200、201、203或525任一者中列出的氨基酸序列,或与其具有至少90%序列同一性的包含一个或多个能够与β链形成非天然二硫键的半胱氨酸残基的氨基酸序列;并且/或者

所述Cβ区包含在SEQ ID NO:197、199、632或890任一者中列出的氨基酸序列,或与其具有至少90%序列同一性的含有一个或多个能够与α链形成非天然二硫键的半胱氨酸残基的氨基酸序列。

133.实施方案107-132中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中所述TCR或其抗原结合片段由经密码子优化的核苷酸序列编码。

134.实施方案107-132中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中:

a)所述α链包含:

在SEQ ID NO:49、59或284中列出的氨基酸序列、与其具有至少90%序列同一性的含有一个或多个能够与β链形成非天然二硫键的半胱氨酸残基的氨基酸序列;或由SEQ ID NO:51、61、12、1175或1177任一者中列出的核苷酸序列或与其具有至少90%序列同一性并且编码含有一个或多个能够与β链形成非天然二硫键的半胱氨酸残基的α链的核苷酸序列编码的氨基酸序列;并且/或者

所述β链包含:

在SEQ ID NO:53、63或286中列出的氨基酸序列、与其具有至少90%序列同一性的含有一个或多个能够与α链形成非天然二硫键的半胱氨酸残基的氨基酸序列;或由SEQ ID NO:

54、65、9、1176或1178中列出的核苷酸序列或与其具有至少90％序列同一性并且编码含有一个或多个能够与α链形成非天然二硫键的半胱氨酸残基的β链的核苷酸序列编码的氨基酸序列;或者

b)所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:49和53;所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:59和63;或者所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:284和286。

135.实施方案107-134中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中所述α链和/或β链进一步包含信号肽。

136.实施方案135的TCR或其抗原结合片段,其中:

所述α链含有包含在SEQ ID NO:181、184、187、189、190、192、193、310、311任一者中列出的氨基酸序列的信号肽;并且/或者

所述β链含有包含在SEQ ID NO:182、185、186、188、191或194任一者中列出的氨基酸序列的信号肽。

137.实施方案107-136中任一项的TCR或其抗原结合片段,其是分离或纯化的或是重组的。

138.实施方案107-137中任一项的TCR或其抗原结合片段,其是人的。

139.实施方案107-138中任一项的TCR或其抗原结合片段,其是单克隆的。

140.实施方案107-139中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中所述TCR或其抗原结合片段是单链。

141.实施方案107-139中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中所述TCR或其抗原结合片段包含两条链。

142.实施方案107-141中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中所述抗原特异性至少部分地是CD8非依赖性的。

143.实施方案115-142中任一项的TCR或抗原结合片段,其中所述MHC分子是HLA-A2分子。

144.一种编码实施方案107-143中任一项的TCR或其抗原结合片段或其α链或β链的核酸分子。

145.实施方案144的核酸分子,其包含编码α链的核苷酸序列和/或编码β链的核苷酸序列,其中:

编码α链的核苷酸序列包含SEQ ID NO:50的残基64-813、SEQ ID NO:60的残基64-816、或SEQ ID NO:183的残基64-810、或与其具有至少90％序列同一性的序列;或包含在SEQ ID NO:50、60、183、1093或1095任一者中列出的序列,或与其具有至少90％序列同一性的序列;并且/或者

编码β链的核苷酸序列包含SEQ ID NO:55的残基58-933、SEQ ID NO:64的残基58-927、SEQ ID NO:108的残基58-933、或与其具有至少90％序列同一性的序列;或包含在SEQ ID NO:55、64、108或1094任一者中列出的序列,或与其具有至少90％序列同一性的序列。

146.实施方案144的核酸分子,其中所述核苷酸序列是密码子优化的。

147.实施方案144或实施方案146的核酸分子,其包含编码α链的核苷酸序列和/或编码β链的核苷酸序列,其中:

编码α链的核苷酸序列包含SEQ ID NO:12的残基64-822、SEQ ID NO:51的残基63-822、

SEQ ID NO:61的残基64-825、或与其具有至少90％序列同一性的序列;或包含在SEQ ID NO:12、51、61、1175或1177任一者中列出的序列,或与其具有至少90％序列同一性的序列;并且/或者

编码β链的核苷酸序列包含SEQ ID NO:9的残基58-933、SEQ ID NO:54的残基58-933、SEQ ID NO:65的残基58-927、或与其具有至少90％序列同一性的序列;或包含在SEQ ID NO:9、54、65、1176或1178任一者中列出的序列,或与其具有至少90％序列同一性的序列。

148.实施方案144-147中任一项的核酸分子,其中编码α链的核苷酸序列和编码β链的核苷酸序列由引起核糖体跳跃的肽序列分开。

149.实施方案148的核酸分子,其中引起核糖体跳跃的肽是P2A或T2A肽和/或包含在SEQ ID NO:204或211中列出的氨基酸序列。

150.实施方案144-149中任一项的核酸,其包含在SEQ ID NO:15、56、66、471或472任一者中列出的核苷酸序列或与其具有至少90％序列同一性的核苷酸序列。

151.一种T细胞受体(TCR)或其抗原结合片段,其含有包含可变α(Vα)区的α链和包含可变β(Vβ)区的β链,其中:

所述Vα区包含在SEQ ID NO:111、113、115、121、123、125、297或299任一者中列出的氨基酸序列或与其具有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列;并且/或者

所述Vβ区包含在SEQ ID NO:112、114、116、122、124、126、298或300任一者中列出的氨基酸序列或与其具有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列。

152.实施方案107的TCR或其抗原结合片段,其中:

所述Vα区含有包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}X_{18}$(SEQ ID NO:1220)的互补决定区3(CDR-3),其中X_1是A、I或V;X_2是M、L、A、V、S或E;X_3是R、L、N、S、Q、K、G或W;X_4是E、V、P、T、F、A、G、N、D或L;X_5是G、I、D、L、A、P、N、R、T或空值;X_6是G、N、R、T、M、S、P或空值;X_7是G、V、D、L、Q、T、R或空值;X_8是T、D、S、L、G或空值;X_9是A、G、Q或空值;X_{10}是G或空值;X_{11}是G或空值;X_{12}是T或空值;X_{13}是S、A、T、G或空值;X_{14}是G、Y、T、N、A、W或空值;X_{15}是F、G、N、T、Y、D、S、R、Q或E;X_{16}是K、P、N、D或Q;X_{17}是L、M、I、V或T;并且X_{18}是I、T、V、F、R或Q;并且/或者

所述Vβ区含有包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}$(SEQ ID NO:1222)的互补决定区3(CDR-3),其中X_1是A、S或V;X_2是S、A或V;X_3是S、R或Q;X_4是H、P、Q、L、Y、G、T、F、S、R或E;X_5是L、G、R、W、F、S、V、T、Y、Q或空值;X_6是A、G、L、E、P或空值;X_7是G、T、A、R、Q、N、S或空值;X_8是G、S或空值;X_9是G或空值;X_{10}是F、G、A、S、T、R、Q、L或空值;X_{11}是T、N、F、A、R、S、G或空值;X_{12}是G、T、L、D、Y、N、Q、S或E;X_{13}是E、W、T、G、K、N或P;X_{14}是L、A、K、Q、Y或I;并且X_{15}是F、H、Y、T或I。

153.一种T细胞受体(TCR)或其抗原结合片段,其含有包含可变α(Vα)区的α链和包含可变β(Vβ)区的β链,其中:

所述Vα区含有包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}X_{18}$(SEQ ID NO:1220)的互补决定区3(CDR-3),其中X_1是A、I或V;X_2是M、L、A、V、S或E;X_3是R、L、N、S、Q、K、G或W;X_4是E、V、P、T、F、A、G、N、D或L;X_5是G、I、D、L、A、P、N、R、T或空值;X_6是G、N、R、T、M、S、P或空值;X_7是G、V、D、L、Q、T、R或空值;X_8是T、D、S、L、G或空值;X_9是A、G、Q或空值;X_{10}是G或空值;X_{11}

是G或空值;X_{12}是T或空值;X_{13}是S、A、T、G或空值;X_{14}是G、Y、T、N、A、W或空值;X_{15}是F、G、N、T、Y、D、S、R、Q或E;X_{16}是K、P、N、D或Q;X_{17}是L、M、I、V或T;并且X_{18}是I、T、V、F、R或Q;并且/或者

所述Vβ区含有包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}$(SEQ ID NO:1222)的互补决定区3(CDR-3),其中X_1是A、S或V;X_2是S、A或V;X_3是S、R或Q;X_4是H、P、Q、L、Y、G、T、F、S、R或E;X_5是L、G、R、W、F、S、V、T、Y、Q或空值;X_6是A、G、L、E、P或空值;X_7是G、T、A、R、Q、N、S或空值;X_8是G、S或空值;X_9是G或空值;X_{10}是F、G、A、S、T、R、Q、L或空值;X_{11}是T、N、F、A、R、S、G或空值;X_{12}是G、T、L、D、Y、N、Q、S或E;X_{13}是E、W、T、G、K、N或P;X_{14}是L、A、K、Q、Y或I;并且X_{15}是F、H、Y、T或I。

154.实施方案46或实施方案153的TCR或其抗原结合片段,其中所述Vα区含有包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}$LT(SEQ ID NO:1206)的互补决定区3(CDR-3),其中X_1是A、I或V;X_2是L、M、V或E;X_3是L、R、N、G或S;X_4是V、T、F、N、E、P、G或L;X_5是I、A、P、N、G或T;X_6是R、G、S或T;X_7是G、R、L、V或T;X_8是T、G、L或空值;X_9是A、G、Q或空值;X_{10}是G或空值;X_{11}是G或空值;X_{12}是T或空值;X_{13}是S、T或G;X_{14}是Y、A、G或N;X_{15}是G、S、N、R或E;并且X_{16}是K或Q;

所述Vα区含有包含氨基酸序列AMR$X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}$(SEQ ID NO:1207)的互补决定区3(CDR-3),其中X_4是E、T、A、D或L;X_5是G、A、N或R;X_6是R、G、R、T、M或S;X_7是G、V、D、L或空值;X_8是T、D或空值;X_9是G或空值;X_{10}是S、T、G或空值;X_{11}是G、Y、N、A或W;X_{12}是F、G、N、D、S或Y;X_{13}是K、D或Q;X_{14}是T、L、M或I;并且X_{15}是I、T、R或Q;

所述Vα区含有包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}KX_{17}X_{18}$(SEQ ID NO:1208)的互补决定区3(CDR-3),其中X_1是I或V;X_2是L或V;X_3是L、N或R;X_4是V、F或G;X_5是I、P、G或T;X_6是R、S、P或G;X_7是G、R、Q、T或V;X_8是T、G、S或L;X_9是A、G、Q或空值;X_{10}是G或空值;X_{11}是G或空值;X_{12}是T或空值;X_{13}是G或S;X_{14}是Y或N;X_{15}是G、Q或E;X_{17}是V或L;并且X_{18}是I或T;或者

所述Vα区含有包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}X_{18}$(SEQ ID NO:248)的互补决定区3(CDR-3),其中X_1是A、I或V;X_2是M、L或V;X_3是R、L或N;X_4是E、V、T、P或F;X_5是G、I、L、A或P;X_6是R、T、G或S;X_7是G、R或空值;X_8是T、G或空值;X_9是空值或A;X_{10}是空值或G;X_{11}是空值或G;X_{12}是空值或T;X_{13}是空值或S;X_{14}是G、Y或N;X_{15}是F、G或T;X_{16}是K或P;X_{17}是T或L;并且X_{18}是I、V或T。

155.实施方案151-154中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中:

所述Vβ区含有包含氨基酸序列ASS$X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$(SEQ ID NO:1212)的互补决定区3(CDR-3),其中X_4是H、P、Q、L、Y、F、R或E;X_5是L、G、R、W、F、S、V、T、Y或Q;X_6是A、G、L、E或P;X_7是G、T、A、R、Q、S或空值;X_8是G、S或空值;X_9是F、G、A、S、T、R、L或空值;X_{10}是T、N、A、F、R、S或G;X_{11}是G、T、L、D、Y、Q、S、E或N;X_{12}是E、W、T、G、P或K;X_{13}是L、A、K、Q、Y或I;并且X_{14}是F、H、Y或T;

所述Vβ区含有包含氨基酸序列X_1X_2S$X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}$QY(SEQ ID NO:1223)的互补决定区3(CDR-3),其中X_1是A或S;X_2是S、V或A;X_4是L、Y、P或S;X_5是W、F、V、L或Y;X_6是G或A;X_7是A、R、Q、S或空值;X_8是G或空值;X_9是G或空值;X_{10}是S、T、R或G;X_{11}是T、A、R、S或N;X_{12}是D、Y、T或G;并且X_{13}是T或E;

所述Vβ区含有包含氨基酸序列AS$X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}$F(SEQ ID NO:1214)的互补决定区3(CDR-3),其中X_3是S、Q或R;X_4是H、P、T或E;X_5是L、G、W或F;X_6是A、G或空值;X_7是G、N、S、R或空值;X_8是F、G、Q、L、A或空值;X_9是T、N或A;X_{10}是G、T、N或E;X_{11}是E、N或K;并且X_{12}是L、A或Q;

所述Vβ区含有包含氨基酸序列ASS$X_4X_5X_6X_7X_8$NYX_{11}YT(SEQ ID NO:1215)的互补决定区3(CDR-3),其中X_4是L或R;X_5是S或T;X_6是G、T或A;X_7是T或空值;X_8是G或空值;并且X_{11}是G或空值;或者

所述Vβ区含有包含氨基酸序列ASS$X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}$(SEQ ID NO:258)的互补决定区3(CDR-3),其中X_4是H、P、L或Y;X_5是L、G、W、F或S;X_6是A、G或L;X_7是G、E、A、T或空值;X_8是F、G、T或S;X_9是T、N、H或A;X_{10}是G、T、Q、D或Y;X_{11}是E、P、T或G;X_{12}是L、A、Q或Y;并且X_{13}是F、H、Y或T。

156.实施方案151-155中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中所述Vα区包含互补决定区1(CDR-1),所述互补决定区1包含:

氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7$(SEQ ID NO:1209),其中X_1是T、N、D或S;X_2是S、I或R;X_3是D、S、M、A、Y、N或G;X_4是Q、G、P或空值;X_5是S、T、F、I或N;X_6是Y、D、Q、P、N或E;并且X_7是G、Y、N、S或A;或

氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7$(SEQ ID NO:240),其中X_1是T、D或N;X_2是I或S;X_3是S、D或A;X_4是G、Q、P或空值;X_5是T、S或I;X_6是D、Y或Q;并且X_7是Y、G、N或Q。

157.实施方案151-156中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中所述Vα区包含互补决定区2(CDR-2),所述互补决定区2包含:

氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8$(SEQ ID NO:1210),其中X_1是Q、G、I、V、Y、M、R或N;X_2是G、L、S、Q、Y、T、N或V;X_3是S、T、L或K;X_4是Y、I、S、A、N、F或空值;X_5是D、A或空值;X_6是E、K、Q、S、T、G、D或空值;X_7是Q、S、N、R、G、L或D;并且X_8是N、K、E、V或L;或

氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8$(SEQ ID NO:244),其中X_1是G、Q、I或V;X_2是L、S、Q或Y;X_3是T、G或S;X_4是Y、S或空值;X_5是空值或D;X_6是空值、E、Q或S;X_7是S、Q、R或G;并且X_8是N或E。

158.实施方案151-157中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中所述Vβ区包含互补决定区1(CDR-1),所述互补决定区1包含:

氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6$(SEQ ID NO:1218),其中X_1是S、M、D或L;X_2是G、E、D、N、Q、S或F;X_3是H、V、Y、N或Q;X_4是A、S、F或空值;X_5是W、V、N、E、T、P、Y、K、D或L;并且X_6是S、R、A、N、Y、M或T;或

氨基酸序列$X_1X_2HX_4X_5$(SEQ ID NO:252),其中X_1是S或M;X_2是G、E、D或N;X_4是V、N或E;并且X_5是S、R、N或Y。

159.实施方案151-158中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中所述Vβ区包含互补决定区2(CDR-2),所述互补决定区2包含:

氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7$(SEQ ID NO:1219),其中X_1是F、Y、S、A或M;X_2是N、Q、V、T、Y或A;X_3是N、D、E、S、G、I、F、Q或L;X_4是G、A、N或空值;X_5是E、K、V、E、S、T、G或N;X_6是A、E、K、G、L、D、V或N;并且X_7是Q、M、T、A、V、E、P、D或I;或

氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6$(SEQ ID NO:255),其中X_1是F或S;X_2是Q、Y或V;X_3是N、D或G;X_4是E或V;X_5是A、K或G;并且X_6是Q、M或T。

160.实施方案151-159中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中所述TCR或其抗原结合片段结合或识别在MHC分子背景下的人乳头瘤病毒(HPV)16E6的肽表位,所述肽表位是或包含E6(29-38)TIHDIILECV(SEQ ID NO:233)。

161.实施方案151-160中任一项的TCR或抗原结合片段,其中:

所述Vα含有包含在SEQ ID NO:138、144、147、163、167、173、304或308任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区3(CDR-3),或在SEQ ID NO:111、113、115、121、123、125、297或299任一者中列出的氨基酸序列内包含的CDR3;并且/或者

所述Vβ区含有包含在SEQ ID NO:141、146、150、164、170、174、305或309任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区3(CDR-3),或在SEQ ID NO:112、114、116、122、124、126、298或300任一者中列出的氨基酸序列内包含的CDR3。

162.实施方案151-161中任一项的TCR或抗原结合片段,其中所述Vα区进一步包含:

包含在SEQ ID NO:136、142、161、165、171、302或306任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区1(CDR-1),或在SEQ ID NO:111、113、115、121、123、125、297或299任一者中列出的氨基酸序列内包含的CDR-1;和/或

包含在SEQ ID NO:137、143、162、166、172、303或307任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区2(CDR-2),或在SEQ ID NO:111、113、115、121、123、125、297或299任一者中列出的氨基酸序列内包含的CDR-2。

163.实施方案151-152中任一项的TCR或抗原结合片段,其中所述Vβ区包含:

包含在SEQ ID NO:139、145、148、168任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区1(CDR-1),或在SEQ ID NO:112、114、116、122、124、126、298或300任一者中列出的氨基酸序列内包含的CDR-1;和/或

包含在SEQ ID NO:140、149或169任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区2(CDR-2),或在SEQ ID NO:112、114、116、122、124、126、298或300任一者中列出的氨基酸序列内包含的CDR-2。

164.实施方案151-163中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中:

所述Vα区包含:包含在SEQ ID NO:136、142、161、165、171、302或306任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区1(CDR-1);包含在SEQ ID NO:137、143、162、166、172、303或307任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区2(CDR-2);和/或包含在SEQ ID NO:138、144、147、163、167、173、304、308任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区3(CDR-3);并且/或者

所述Vβ区包含:包含在SEQ ID NO:139、145、148或168任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区1(CDR-1);包含在SEQ ID NO:140、149或169任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区2(CDR-2);和/或包含在SEQ ID NO:141、146、150、164、170、174、305或309任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区3(CDR-3)。

165.实施方案151-164中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中:

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:136、137和138的CDR-1、CDR-2和CDR-3,并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:139、140和141的CDR-1、CDR-2和CDR-3;

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:142、143和144的CDR-1、CDR-2和CDR-3,并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:145、140和146的CDR-1、CDR-2和CDR-3;

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:136、137和147的CDR-1、CDR-2和CDR-3,并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:148、149和150的CDR-1、CDR-2和CDR-3;

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:161、162和163的CDR-1、CDR-2和CDR-3,并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:148、149和164的CDR-1、CDR-2和CDR-3;

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:165、166和167的CDR-1、CDR-2和CDR-3,

并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:168、169和170的CDR-1、CDR-2和CDR-3；

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:171、172和173的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:148、149和174的CDR-1、CDR-2和CDR-3；

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:302、303和304的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:139、140和305的CDR-1、CDR-2和CDR-3；

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:306、307和308的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:148、149和309的CDR-1、CDR-2和CDR-3。

166.实施方案151-165中任一项的TCR或其抗原结合片段，其中：

所述Vα区包含互补决定区1(CDR-1)、CDR-2和CDR-3，所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含在SEQ ID NO:111、113、115、121、123、125、297或299任一者中列出的Vα区氨基酸序列内包含的CDR-1、CDR-2和CDR-3氨基酸序列；并且/或者

所述Vβ区包含互补决定区1(CDR-1)、CDR-2和CDR-3，所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含在SEQ ID NO:112、114、116、122、124、126、298或300任一者中列出的Vβ区氨基酸序列内包含的CDR-1、CDR-2和CDR-3氨基酸序列。

167.实施方案151-166中任一项的TCR或其抗原结合片段，其中：

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:111和112；

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:113和114；

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:115和116；

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:121和122；

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:123和124；

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:125和126；

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:297和298；

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:299和300。

168.实施方案151-167中任一项的TCR或其抗原结合片段，其中α链进一步包含α恒定(Cα)区并且/或者β链进一步包含β恒定(Cβ)区。

169.实施方案168的TCR或其抗原结合片段，其中所述Cα区和Cβ区是小鼠恒定区。

170.实施方案168或实施方案63的TCR或其抗原结合片段，其中：

所述Cα区包含在SEQ ID NO:262、833、1012、1014、1015、1017、1018中列出的氨基酸序列或与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列；并且/或者

所述Cβ区包含在SEQ ID NO:263、1013或1016中列出的氨基酸序列或与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列。

171.实施方案168的TCR或其抗原结合片段，其中所述Cα区和Cβ区是人恒定区。

172.实施方案168或实施方案65的TCR或其抗原结合片段，其中：

所述Cα区包含在SEQ ID NO:212、213、215、217、218、220或524任一者中列出的氨基酸序列或与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列；并且/或者

所述Cβ区包含在SEQ ID NO:214、216、631或889任一者中列出的氨基酸序列或与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列。

173.实施方案151-172中任一项的TCR或其抗原结合片段，其包含在α链和/或β链中的一个或多个修饰，使得当TCR或其抗原结合片段在细胞中表达时，在TCRα链和β链以及内源

性TCRα链和β链之间的错配频率降低，TCRα链和β链的表达增加和/或TCRα链和β链的稳定性增加，其各自与TCR或其抗原结合片段在不含一个或多个修饰的细胞中的表达比较。

174.实施方案173的TCR或其抗原结合片段，其中所述一个或多个修饰是Cα区和/或Cβ区中的一个或多个氨基酸的置换、缺失或插入。

175.实施方案173或实施方案68的TCR或其抗原结合片段，其中所述一个或多个修饰包括引入一个或多个能够在α链和β链之间形成一个或多个非天然二硫桥的半胱氨酸残基的置换。

176.实施方案151-168和171-175中任一项的TCR或其抗原结合片段，其包含Cα区或/或Cβ区，所述Cα区包含在对应于如SEQ ID NO:212、213、217、218或524中列出的编号的位置48的位置处或在对应于如SEQ ID NO:215或220中列出的编号的位置49的位置处的半胱氨酸，所述Cβ区包含在对应于如SEQ ID NO:214或216中列出的编号的位置57的位置处或在对应于如SEQ ID NO:631或889中列出的编号的位置58的位置处的半胱氨酸。

177.实施方案168、171和173-176中任一项的TCR或其抗原结合片段，其中：

所述Cα区包含在SEQ ID NO:196、198、200、201、203或525任一者中列出的氨基酸序列，或与其具有至少90％序列同一性的包含一个或多个能够与β链形成非天然二硫键的半胱氨酸残基的氨基酸序列；并且/或者

所述Cβ区包含在SEQ ID NO:197、199、632或890任一者中列出的氨基酸序列，或与其具有至少90％序列同一性的含有一个或多个能够与α链形成非天然二硫键的半胱氨酸残基的氨基酸序列。

178.实施方案151-177中任一项的TCR或其抗原结合片段，其中所述TCR或其抗原结合片段由经密码子优化的核苷酸序列编码。

179.实施方案151-178中任一项的TCR或其抗原结合片段，其中：

a)所述α链包含：

在SEQ ID NO:18、28、38、68、78、88、287或291任一者中列出的氨基酸序列、与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列；或由SEQ ID NO:20、30、40、70、80、90、202或219任一者中列出的核苷酸序列或与其具有至少90％序列同一性的核苷酸序列编码的氨基酸序列；并且/或者

所述β链包含：

在SEQ ID NO:22、32、42、72、82、92、289或293任一者中列出的氨基酸序列、与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列；或由SEQ ID NO:16、17、24、34、44、74、84、94任一者中列出的核苷酸序列或与其具有至少90％序列同一性的核苷酸序列编码的氨基酸序列；或者

b)所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:18和22；所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:28和32；所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:38和42；所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:68和72；所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:78和82；所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:88和92；所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:287和289；或者所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:291和293。

180.实施方案151-178中任一项的TCR或其抗原结合片段，其中：

a)所述α链包含：

在SEQ ID NO:19、29、39、69、79、89、288或292任一者中列出的氨基酸序列、与其具有至少90％序列同一性的含有一个或多个能够与β链形成非天然二硫键的半胱氨酸残基的氨基酸序列;或由SEQ ID NO:10、11、21、31、41、71、81、91任一者中列出的核苷酸序列或与其具有至少90％序列同一性并且编码含有一个或多个能够与β链形成非天然二硫键的半胱氨酸残基的α链的核苷酸序列编码的氨基酸序列;并且/或者

所述β链包含

在SEQ ID NO:23、33、43、73、83、93、290或294任一者中列出的氨基酸序列、与其具有至少90％序列同一性的含有一个或多个能够与α链形成非天然二硫键的半胱氨酸残基的氨基酸序列;或由SEQ ID NO:7、8、25、35、45、75、85、95任一者中列出的核苷酸序列或与其具有至少90％序列同一性并且编码含有一个或多个能够与α链形成非天然二硫键的半胱氨酸残基的β链的核苷酸序列编码的氨基酸序列;或者

b)所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:19和23;所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:29和33;所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:39和43;所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:69和73;所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:79和83;所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:89和93;所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:288和290;所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:292和294。

181.实施方案151-180中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中所述α链和/或β链进一步包含信号肽。

182.实施方案181的TCR或其抗原结合片段,其中:

所述α链含有包含在SEQ ID NO:181、184、187、189、190、192、193、310、311任一者中列出的氨基酸序列的信号肽;并且/或者

所述β链含有包含在SEQ ID NO:182、185、186、188、191或194任一者中列出的氨基酸序列的信号肽。

183.实施方案151-182中任一项的TCR或其抗原结合片段,其是分离或纯化的或是重组的。

184.实施方案151-183中任一项的TCR或其抗原结合片段,其是人的。

185.实施方案151-184中任一项的TCR或其抗原结合片段,其是单克隆的。

186.实施方案151-185中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中所述TCR或其抗原结合片段是单链。

187.实施方案151-185中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中所述TCR或其抗原结合片段包含两条链。

188.实施方案151-187中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中所述抗原特异性至少部分地是CD8非依赖性的。

189.实施方案151-188中任一项的TCR或抗原结合片段,其中所述MHC分子是HLA-A2分子。

190.一种编码实施方案151-189中任一项的TCR或其抗原结合片段或其α链或β链的核酸分子。

191.实施方案190的核酸分子,其包含编码α链的核苷酸序列和/或编码β链的核苷酸序

列,其中:

所述编码α链的核苷酸序列包含选自下组的序列,该组的组成为:SEQ ID NO:20的残基61-816、SEQ ID NO:30的残基58-804、SEQ ID NO:40的残基61-825、SEQ ID NO:70的残基58-807、SEQ ID NO:80的残基61-825、SEQ ID NO:90的残基67-831、SEQ ID NO:202的残基58-801、SEQ ID NO:219的残基67-813,或与其具有至少90%序列同一性的序列;并且/或者

所述编码β链的核苷酸序列包含选自下组的序列,该组的组成为:SEQ ID NO:16的残基58-930、SEQ ID NO:17的残基58-936、SEQ ID NO:24的残基58-939、SEQ ID NO:34或44的残基64-930、SEQ ID NO:74的残基64-936、SEQ ID NO:84的残基58-933、SEQ ID NO:94的残基63-930,或与其具有至少90%序列同一性的序列。

192.实施方案190的核酸分子,其中所述核苷酸序列是密码子优化的。

193.实施方案190或实施方案192的核酸分子,其包含编码α链的核苷酸序列和/或编码β链的核苷酸序列,其中:

所述编码α链的核苷酸序列包含选自下组的序列,该组的组成为:SEQ ID NO:10的残基67-825、SEQ ID NO:11的残基58-813、SEQ ID NO:21的残基61-825、SEQ ID NO:31的残基58-813、SEQ ID NO:41的残基61-834、SEQ ID NO:71的残基58-816、SEQ ID NO:81的残基61-834、SEQ ID NO:91的残基67-840,或与其具有至少90%序列同一性的序列;并且/或者

所述编码β链的核苷酸序列包含选自下组的序列,该组的组成为:SEQ ID NO:7的残基58-930、SEQ ID NO:8的残基58-936、SEQ ID NO:25的残基58-939、SEQ ID NO:35、45或95的残基64-930、SEQ ID NO:85的残基58-933、SEQ ID NO:75的残基64-936,或与其具有至少90%序列同一性的序列。

194.实施方案190-193中任一项的核酸分子,其中编码α链的核苷酸序列和编码β链的核苷酸序列由引起核糖体跳跃的肽序列分开。

195.实施方案194的核酸分子,其中引起核糖体跳跃的肽是P2A或T2A肽和/或包含在SEQ ID NO:204或211中列出的氨基酸序列。

196.实施方案190-195中任一项的核酸,其包含在SEQ ID NO:13、14、26、36、46、76、86、96任一者中列出的核苷酸序列或与其具有至少90%序列同一性的核苷酸序列。

197.实施方案144-151和190-196中任一项的核酸,其中所述核酸是合成的。

198.实施方案144-151和190-197中任一项的核酸,其中所述核酸是cDNA。

199.一种载体,其包含实施方案144-150和190-198中任一项的核酸。

200.实施方案199的载体,其中所述载体是表达载体。

201.实施方案199或实施方案200的载体,其中所述载体是病毒载体。

202.实施方案201的载体,其中所述病毒载体是逆转录病毒载体。

203.实施方案201或实施方案202的载体,其中所述病毒载体是慢病毒载体。

204.实施方案203的载体,其中所述慢病毒载体衍生自HIV-1。

205.一种工程化细胞,其包含实施方案144-150和190-198中任一项的核酸分子或实施方案199-204中任一项的载体。

206.一种工程化细胞,其包含实施方案107-143和151-189中任一项的TCR或其抗原结合片段。

207.实施方案205或实施方案206的工程化细胞,其中所述TCR或其抗原结合片段对所

述细胞是异源的。

208.实施方案205-207中任一项的工程化细胞,其中所述工程化细胞是细胞系。

209.实施方案205-207中任一项的工程化细胞,其中所述工程化细胞是从受试者获得的原代细胞。

210.实施方案209的工程化细胞,其中所述受试者是哺乳动物受试者。

211.实施方案209或实施方案210的工程化细胞,其中所述受试者是人。

212.实施方案205-211中任一项的工程化细胞,其中所述工程化细胞是T细胞。

213.实施方案212的工程化细胞,其中所述T细胞是CD8+的。

214.实施方案212的工程化细胞,其中所述T细胞是CD4+的。

215.实施方案205-214中任一项的工程化细胞,其包含T细胞受体α恒定区(TRAC)基因和/或T细胞受体β恒定区(TRBC)基因的遗传破坏。

216.实施方案215的工程化细胞,其中所述TRBC基因是T细胞受体β恒定区1(TRBC1)或T细胞受体β恒定区2(TRBC2)基因的一者或两者。

217.一种产生实施方案205-216中任一项的细胞的方法,其包括将实施方案199-204中任一项的载体引入体外或离体细胞中。

218.实施方案217的方法,其中所述载体是病毒载体,并且通过转导进行引入。

219.实施方案217或实施方案218的方法,进一步包括向细胞中引入一种或多种药剂,其中所述一种或多种药剂中的每一种能够独立地诱导T细胞受体α恒定区(TRAC)基因和/或T细胞受体β恒定区(TRBC)基因的遗传破坏。

220.实施方案219中任一项的方法,其中所述能够诱导遗传破坏的一种或多种药剂包括与靶位点特异性地结合或杂交的DNA结合蛋白或DNA结合核酸。

221.实施方案220的方法,其中所述能够诱导遗传破坏的一种或多种药剂包括(a)含有DNA靶向蛋白和核酸酶的融合蛋白或(b)RNA引导的核酸酶。

222.实施方案221的方法,其中所述DNA靶向蛋白或RNA引导的核酸酶包括对TRAC和/或TRBC基因内的靶位点特异的锌指蛋白(ZFP)、TAL蛋白或成簇的规律间隔的短回文核酸(CRISPR)相关核酸酶(Cas)。

223.实施方案222的方法,其中所述一种或多种药剂包括特异性地结合、识别靶位点或与其杂交的锌指核酸酶(ZFN)、TAL效应核酸酶(TALEN)或和CRISPR-Cas9组合。

224.实施方案222或实施方案223的方法,其中所述一种或多种药剂中的每一种包含引导RNA(gRNA),所述引导RNA具有与所述至少一个靶位点互补的靶向结构域。

225.实施方案224的方法,其中将所述一种或多种药剂以包含gRNA和Cas9蛋白的核糖核蛋白(RNP)复合物的形式引入。

226.实施方案225的方法,其中通过电穿孔、粒子枪、磷酸钙转染、细胞压缩或挤压引入RNP。

227.实施方案225或实施方案226的方法,其中通过电穿孔引入RNP。

228.实施方案224-227中任一项的方法,其中将所述一种或多种药剂以编码gRNA和/或Cas9蛋白的一个或多个多核苷酸的形式引入。

229.一种组合物,其包含实施方案205-216中任一项的工程化细胞。

230.实施方案229的组合物,其中所述工程化细胞包括CD4+和/或CD8+ T细胞。

231.实施方案229或实施方案230的组合物,其中所述工程化细胞包括CD4+和CD8+ T细胞。

232.一种组合物,其包含实施方案107的工程化CD8+细胞和实施方案214的工程化CD4+细胞。

233.实施方案229-232中任一项的组合物,其中所述TCR或其抗原结合片段至少部分地CD8非依赖性地结合或识别在MHC分子背景下的HPV16的肽表位。

234.实施方案230-233中任一项的组合物,其中将CD8+细胞和CD4+细胞用相同的TCR或其抗原结合片段工程化和/或各自用结合或识别在MHC分子背景下的HPV16的相同肽表位的TCR或其抗原结合片段工程化。

235.实施方案229-234中任一项的组合物,其进一步包含药学上可接受的赋形剂。

236.一种治疗方法,其包括向患有与HPV相关的疾病或疾患的受试者施用实施方案205-216中任一项的工程化细胞。

237.一种治疗方法,其包括向患有与HPV相关的疾病或疾患的受试者施用实施方案229-235中任一项的组合物。

238.实施方案236或实施方案237的方法,其中所述疾病或疾患与HPV16相关。

239.实施方案236-237中任一项的方法,其中所述疾病或疾患是癌症。

240.实施方案236-239中任一项的方法,其中所述受试者是人。

241.实施方案229-235中任一项的组合物,其用于治疗与HPV相关的疾病或疾患。

242.实施方案229-235中任一项的组合物在制造用于治疗与HPV相关的疾病或疾患的药物中的用途。

243.实施方案241的组合物或实施方案136的用途,其中所述疾病或疾患与HPV16相关。

244.实施方案241-243中任一项的组合物或用途,其中所述疾病或疾患是癌症。

245.实施方案241-244中任一项的组合物或用途,其中所述受试者是人。

246.一种T细胞受体(TCR)或其抗原结合片段,其含有包含可变α(Vα)区的α链和包含可变β(Vβ)区的β链,其中:

所述Vα区包含在SEQ ID NO:691、709、726、741、759、775、787、799、815、830、845、857、869、881、895、908、925、937、951、963、975、987或999任一者中列出的氨基酸序列或与其具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列;并且/或者

所述Vβ区包含在SEQ ID NO:700、718、735、750、768、781、793、808、824、839、851、863、875、887、901、917、931、945、957、969、981、993或1008任一者中列出的氨基酸序列或与其具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。

247.实施方案246的TCR或其抗原结合片段,其中:

所述Vα区含有包含氨基酸序列A$X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$(SEQ ID NO:1185)的互补决定区3(CDR-3),其中X_2是A、G、V、Q、M或E;X_3是S、G、N、A、Y、R或P;X_4是E、S、A、G、F、N、D、V、P、L、I、M或R;X_5是R、N、H、T、D、G、S、P、L、Q或F;X_6是G、H、A、S、T或空值;X_7是T、S、G或空值;X_8是G或空值;X_9是G、N、S或空值;X_{10}是T、G、S、D、F、Y、A或N;X_{11}是Y、F、Q、R或N;X_{12}是K、Q或D;X_{13}是Y、L、T、M、F或V;X_{14}是I、T、S、R、Y或V;

所述Vα区含有包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}KX_{12}I$(SEQ ID NO:1186)的互补决定区3(CDR-3),其中X_1是A或V;X_2是A、V或E;X_3是S、N、T、R或P;X_4是E、A、G、F、V、P、I、D或S;X_5是R、H、T、A P、S、G或F;X_6是G、H、L、T、S或A、空值;X_7是S、T或空值;X_8是G或空值;X_9是G、T或空值;X_{10}是F、Y或N;X_{12}是Y、T或L;

所述Vα区含有包含氨基酸序列$AX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9YKYI$(SEQ ID NO:1187)的互补决定区3(CDR-3),其中X_2是A、V或E;X_3是S、N或R;X_4是E、G、V、P、I或D;X_5是R、T、P、S、G或F;X_6是G、T、S或空值;X_7是S或空值;X_8是G或空值;X_9是T或空值;

所述Vα区含有包含氨基酸序列$AX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$(SEQ ID NO:1188)的互补决定区3(CDR-3),其中X_2是G、V、Q或M;X_3是G、A、Y、S、N或R;X_4是S、G、L、I、M或R;X_5是N、D、G、S、L、Q或R;X_6是A、S、G或空值;X_7是G或空值;X_8是G或空值;X_9是G、N、S或空值;X_{10}是S、D、Y、A、N或空值;X_{11}是Y、Q或R;X_{12}是K或Q;X_{13}是L或V;X_{14}是S、T或V;

所述Vα区含有包含氨基酸序列$AX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}T$(SEQ ID NO:1189)的互补决定区3(CDR-3),其中X_2是G、V或Q;X_3是G、Y、S或N;X_4是S、L或M;X_5是N、G、L或R;X_6是A、S、G或空值;X_7是G或空值;X_8是G或空值;X_9是G、S或空值;X_{10}是S、Y、A、N或空值;X_{11}是Y、Q或R;X_{12}是K或Q;X_{13}是L或V;

所述Vα区含有包含氨基酸序列$AX_2X_3X_4X_5X_6X_7YKLS$(SEQ ID NO:1190)的互补决定区3(CDR-3),其中X_2是G或V;X_3是A或Y;X_4是G、S或R;X_5是D或S;X_6是N或空值;X_7是D或空值。

248.实施方案246或实施方案247的TCR或其抗原结合片段,其中:

所述Vβ区含有包含氨基酸序列$AX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$(SEQ ID NO:1200)的互补决定区3(CDR-3),其中X_2是S、V或I;X_3是S、N或A;X_4是R、V、S、L、P、G、I或A;X_5是F、G、Y、L、V、R、T或S;X_6是L、G、A、D、R、V或空值;X_7是G、D、R、S、T或空值;X_8是S或空值;X_9是S、H、G、V、T、D、L或空值;X_{10}是T、S、A、G、P、N或Y;X_{11}是D、Y、E、G或N;X_{12}是T、E、G或K;X_{13}是Q、Y或L;X_{14}是Y、F、T或I。

所述Vβ区含有包含氨基酸序列$ASSX_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$(SEQ ID NO:1201)的互补决定区3(CDR-3),其中X_4是R、V、S、L、G或A;X_5是F、G、Y、L、V、T或S;X_6是A、L、R、D、G或空值;X_7是G、D、T或空值;X_8是S或空值;X_9是S、H、G、T、D、L或空值;X_{10}是T、S、A、G、P、N或Y;X_{11}是D、Y、E、G或N;X_{12}是T、E或G;X_{13}是Q、Y或L;X_{14}是Y、F或T。

所述Vβ区含有包含氨基酸序列$ASSX_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}TQY$(SEQ ID NO:1202)的互补决定区3(CDR-3),其中X_4是R、L或G;X_5是F、V、T或Y;X_6是L或A、空值;X_7是G或空值;X_8是S、G或空值;X_9是T、G、P或S;X_{10}是D或E。

249.一种T细胞受体(TCR)或其抗原结合片段,其含有包含可变α(Vα)区的α链和包含可变β(Vβ)区的β链,其中:

所述Vα区含有包含氨基酸序列$AX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$(SEQ ID NO:1185)的互补决定区3(CDR-3),其中X_2是A、G、V、Q、M或E;X_3是S、G、N、A、Y、R或P;X_4是E、S、A、G、F、N、D、V、P、L、I、M或R;X_5是R、N、H、T、D、G、S、P、L、Q或F;X_6是G、H、A、S、T或空值;X_7是T、S、G或空值;X_8是G或空值;X_9是G、N、S或空值;X_{10}是T、G、S、D、F、Y、A或N;X_{11}是Y、F、Q、R或N;X_{12}是K、Q或D;X_{13}是Y、L、T、M、F或V;X_{14}是I、T、S、R、Y或V;

所述Vα区含有包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}KX_{12}I$(SEQ ID NO:1186)的互补决定区3(CDR-3),其中X_1是A或V;X_2是A、V或E;X_3是S、N、T、R或P;X_4是E、A、G、F、V、P、I、D或S;X_5是

R、H、T、A P、S、G或F；X_6是G、H、L、T、S或A、空值；X_7是S、T或空值；X_8是G或空值；X_9是G、T或空值；X_{10}是F、Y或N；X_{12}是Y、T或L；

所述Vα区含有包含氨基酸序列A$X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9$YKYI(SEQ ID NO:1187)的互补决定区3(CDR-3)，其中X_2是A、V或E；X_3是S、N或R；X_4是E、G、V、P、I或D；X_5是R、T、P、S、G或F；X_6是G、T、S或空值；X_7是S或空值；X_8是G或空值；X_9是T或空值；

所述Vα区含有包含氨基酸序列A$X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$(SEQ ID NO:1188)的互补决定区3(CDR-3)，其中X_2是G、V、Q或M；X_3是G、A、Y、S、N或R；X_4是S、G、L、I、M或R；X_5是N、D、G、S、L、Q或R；X_6是A、S、G或空值；X_7是G或空值；X_8是G或空值；X_9是G、N、S或空值；X_{10}是S、D、Y、A、N或空值；X_{11}是Y、Q或R；X_{12}是K或Q；X_{13}是L或V；X_{14}是S、T或V；

所述Vα区含有包含氨基酸序列A$X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}$T(SEQ ID NO:1189)的互补决定区3(CDR-3)，其中X_2是G、V或Q；X_3是G、Y、S或N；X_4是S、L或M；X_5是N、G、L或R；X_6是A、S、G或空值；X_7是G或空值；X_8是G或空值；X_9是G、S或空值；X_{10}是S、Y、A、N或空值；X_{11}是Y、Q或R；X_{12}是K或Q；X_{13}是L或V；

所述Vα区含有包含氨基酸序列A$X_2X_3X_4X_5X_6X_7$YKLS(SEQ ID NO:1190)的互补决定区3(CDR-3)，其中X_2是G或V；X_3是A或Y；X_4是G、S或R；X_5是D或S；X_6是N或空值；X_7是D或空值。

250.一种T细胞受体(TCR)或其抗原结合片段，其含有包含可变α(Vα)区的α链和包含可变β(Vβ)区的β链，其中：

所述Vβ区含有包含氨基酸序列A$X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$(SEQ ID NO:1200)的互补决定区3(CDR-3)，其中X_2是S、V或I；X_3是S、N或A；X_4是R、V、S、L、P、G、I或A；X_5是F、G、Y、L、V、R、T或S；X_6是L、G、A、D、R、V或空值；X_7是G、D、R、S、T或空值；X_8是S或空值；X_9是S、H、G、V、T、D、L或空值；X_{10}是T、S、A、G、P、N或Y；X_{11}是D、Y、E、G或N；X_{12}是T、E、G或K；X_{13}是Q、Y或L；X_{14}是Y、F、T或I。

所述Vβ区含有包含氨基酸序列ASS$X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$(SEQ ID NO:1201)的互补决定区3(CDR-3)，其中X_4是R、V、S、L、G或A；X_5是F、G、Y、L、V、T或S；X_6是A、L、R、D、G或空值；X_7是G、D、T或空值；X_8是S或空值；X_9是S、H、G、T、D、L或空值；X_{10}是T、S、A、G、P、N或Y；X_{11}是D、Y、E、G或N；X_{12}是T、E或G；X_{13}是Q、Y或L；X_{14}是Y、F或T。

所述Vβ区含有包含氨基酸序列ASS$X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}$TQY(SEQ ID NO:1202)的互补决定区3(CDR-3)，其中X_4是R、L或G；X_5是F、V、T或Y；X_6是L或A、空值；X_7是G或空值；X_8是S、G或空值；X_9是T、G、P或S；X_{10}是D或E。

251.一种T细胞受体(TCR)或其抗原结合片段，其含有包含可变α(Vα)区的α链和包含可变β(Vβ)区的β链，其中：

所述Vα区包含在SEQ ID NO:694、712、729、744、762、776、788、802、818、832、846、858、870、882、896、911、926、940、952、964、976、988、1002任一者或表现出与其具有至少60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％或95％序列同一性的序列中列出的互补决定区3(CDR-3)；

所述Vβ区包含在SEQ ID NO:703、721、736、753、769、782、794、809、825、840、852、864、876、888、902、919、932、946、958、970、982、994或1010任一者或表现出与其具有至少60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％或95％序列同一性的序列中列出的互补决定区3(CDR-3)。

252.实施方案246-251中任一项的TCR或其抗原结合片段，其中所述Vα区包含：

包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6$(SEQ ID NO:1191)的互补决定区1(CDR-1)，其中X_1是N、S、D、T或V；X_2是S、V、R、T或I；X_3是M、F、G、S、N、A、L、V或P；X_4是F、S、N、A或空值；X_5是D、S、Q、Y、N、V、T或P；并且X_6是Y、S、R、N、G或T；和/或

包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8$(SEQ ID NO:1192)的互补决定区2(CDR-2)，其中X_1是I、V、L、G、N、T、Y或M；X_2是S、V、Y、L、P、F、I或T；X_3是S、Y、K、L、T或F；X_4是I、G、N、A、S或空值；X_5是S、D或空值；X_6是K、G、N、S、D、T或E；X_7是D、E、G、A、K、L或N；并且X_8是K、V、D、P、N、T、L或M。

253.实施方案246-252中任一项的TCR或其抗原结合片段，其中所述Vβ区包含：

包含氨基酸序列$SX_2X_3X_4X_5$(SEQ ID No:1203)的互补决定区1(CDR-1)，其中X_2是G或N；X_3是H或D；X_4是T、L、N或V；并且X_5是A、S、Y或T；和/或

包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6$(SEQ ID NO:1204)的互补决定区2(CDR-2)，其中X_1是F或Y；X_2是Q、Y或N；X_3是G、N、R或Y；X_4是N、G、E或T；X_5是S、E、A或G；并且X_6是A、E、I或Q。

254.实施方案246-8中任一项的TCR或其抗原结合片段，其中所述TCR或其抗原结合片段结合或识别在MHC分子背景下的人乳头瘤病毒(HPV)16E7的肽表位，所述肽表位是或包含E7(11-19)YMLDLQPET(SEQ ID NO:236)。

255.实施方案246-254的TCR或抗原结合片段，其中：

所述Vα区含有包含在SEQ ID NO:694、712、729、744、762、776、788、802、818、832、846、858、870、882、896、911、926、940、952、964、976、988或1002任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区3(CDR-3)，或在SEQ ID NO:691、709、726、741、759、775、787、799、815、830、845、857、869、881、895、908、925、937、951、963、975、987或999任一者中列出的氨基酸序列内包含的CDR3；并且/或者

所述Vβ区含有包含在SEQ ID NO:703、721、736、753、769、782、794、809、825、840、852、864、876、888、902、919、932、946、958、970、982、994或1010任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区3(CDR-3)，或在SEQ ID NO:700、718、735、750、768、781、793、808、824、839、851、863、875、887、901、917、931、945、957、969、981、993或1008任一者中列出的氨基酸序列内包含的CDR3。

256.实施方案246-255中任一项的TCR或其抗原结合片段，其中所述Vα区进一步包含：

互补决定区1(CDR-1)，其包含在SEQ ID NO:692、710、727、742、760、171、800、816、570、909、938、151或1000任一者中列出的氨基酸序列；和/或

互补决定区2(CDR-2)，其包含在SEQ ID NO:693、711、728、743、761、172、801、817、831、833、571、910、939、152或1001任一者中列出的氨基酸序列。

257.实施方案246-256中任一项的TCR或其抗原结合片段，其中所述Vβ区包含：

互补决定区1(CDR-1)，其包含在SEQ ID NO:701、719、154、751或139任一者中列出的氨基酸序列；和/或

互补决定区2(CDR-2)，其包含在SEQ ID NO:702、720、155、752、140或918任一者中列出的氨基酸序列。

258.实施方案246-257中任一项的TCR或其抗原结合片段，其中：

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:692、693和694的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:701、702和703的CDR-1、CDR-2和CDR-3；

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:710、711和712的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:719、720和721的CDR-1、CDR-2和CDR-3；

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:727、728和729的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:154、155和736的CDR-1、CDR-2和CDR-3；

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:742、743和744的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:751、752和753的CDR-1、CDR-2和CDR-3；

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:760、761和762的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:719、720和769的CDR-1、CDR-2和CDR-3；

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:171、172和776的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:154、155和782的CDR-1、CDR-2和CDR-3；

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:742、743和788的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:139、140和794的CDR-1、CDR-2和CDR-3；

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:800、801和802的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:751、752和809的CDR-1、CDR-2和CDR-3；

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:816、817和818的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:154、155和825的CDR-1、CDR-2和CDR-3；

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:816、831和832的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:154、155和840的CDR-1、CDR-2和CDR-3；

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:171、172和846的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:154、155和852的CDR-1、CDR-2和CDR-3；

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:816、833和858的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:154、155和864的CDR-1、CDR-2和CDR-3；

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:727、728和870的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:154、155和876的CDR-1、CDR-2和CDR-3；

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:570、571和882的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:719、720和888的CDR-1、CDR-2和CDR-3；

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:816、817和896的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:701、702和902的CDR-1、CDR-2和CDR-3；

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:909、910和911的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:701、702和919的CDR-1、CDR-2和CDR-3；

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:727、728和926的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:154、155和932的CDR-1、CDR-2和CDR-3；

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:938、939和940的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:154、155和946的CDR-1、CDR-2和CDR-3；

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:727、728和952的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:154、155和958的CDR-1、CDR-2和CDR-3；

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:151、152和964的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:719、720和970的CDR-1、CDR-2和CDR-3；

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:727、728和976的CDR-1、CDR-2和CDR-3，

并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:154、155和982的CDR-1、CDR-2和CDR-3；

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:710、711和988的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:719、729和994的CDR-1、CDR-2和CDR-3；

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:1000、1001和1002的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:139、1009和1010的CDR-1、CDR-2和CDR-3；

259.实施方案246-258中任一项的TCR或其抗原结合片段，其中：

所述Vα区包含互补决定区1(CDR-1)、CDR-2和CDR-3，所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含在SEQ ID NO:691、709、726、741、759 775、787、799、815、830、845、857、869、881、895、908、925、937、951、963、975、987或999任一者中列出的Vα区氨基酸序列内包含的CDR-1、CDR-2和CDR-3氨基酸序列；并且/或者

所述Vβ区包含互补决定区1(CDR-1)、CDR-2和CDR-3，所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含在SEQ ID NO:700、718、735、750、768 781、793、808、824、839、851、863、875、887、901、917、931、945、957、969、981、993或1008任一者中列出的Vβ区氨基酸序列内包含的CDR-1、CDR-2和CDR-3氨基酸序列。

260.实施方案246-259中任一项的TCR或其抗原结合片段，其中：

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:691和700；

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:709和718；

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:726和735；

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:741和750；

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:759和768；

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:775和781；

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:787和793；

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:799和808；

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:815和824；

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:830和839；

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:845和851；

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:857和863；

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:869和875；

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:881和887；

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:895和901；

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:908和917；

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:925和931；

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:937和945；

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:951和957；

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:963和969；

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:975和981；

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:987和993；

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:999和1008。

261.实施方案246-260中任一项的TCR或其抗原结合片段，其中α链进一步包含α恒定(Cα)区并且/或者β链进一步包含β恒定(Cβ)区。

262.实施方案261的TCR或其抗原结合片段，其中所述Cα区和Cβ区是小鼠恒定区。

263.实施方案261或实施方案262的TCR或其抗原结合片段，其中：

所述Cα区包含在SEQ ID NO:262、833、1012、1014、1015、1017、1018中列出的氨基酸序列或与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列；并且/或者

所述Cβ区包含在SEQ ID NO:263、1013或1016中列出的氨基酸序列或与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列。

264.实施方案261的TCR或其抗原结合片段，其中所述Cα区和Cβ区是人恒定区。

265.实施方案261或实施方案19的TCR或其抗原结合片段，其中：

所述Cα区包含在SEQ ID NO:212、213、215、217、218、220或524任一者中列出的氨基酸序列或与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列；并且/或者

所述Cβ区包含在SEQ ID NO:214、216、631或889任一者中列出的氨基酸序列或与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列。

266.实施方案246-265中任一项的TCR或其抗原结合片段，其中：

a)所述α链包含：

在SEQ ID NO:687、705、722、737、755、771、783、795、811、826、841、853、865、877、891、904、921、933、947、959、971、983、995任一者中列出的氨基酸序列或与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列；或由SEQ ID NO:1049、1051、1055、1057、1059、1061、1063、1065、1067、1069、1071、1073、1075、1077、1079、1081、1083、1085、1087、1089、1091任一者中列出的核苷酸序列或与其具有至少90％序列同一性的核苷酸序列编码的氨基酸序列；并且/或者

所述β链包含：

在SEQ ID NO:696、714、731、746、764、777、789、804、820、835、847、859、871、883、897、913、927、941、953、965、977、989或1004任一者中列出的氨基酸序列或与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列；或由SEQ ID NO:1050、1052、1056、1058、1060、1062、1064、1066、1068、1070、1072、1074、1076、1078、1080、1082、1084、1086、1088、1090或1092中列出的核苷酸序列或与其具有至少90％序列同一性的核苷酸序列编码的氨基酸序列。

267.实施方案246-265中任一项的TCR或其抗原结合片段，其中：

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:687和696；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:705和714；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:722和731；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:737和746；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:755和764；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:771和777；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:783和789；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:795和804；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:811和820；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:826和835；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:841和847；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:853和859；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:865和871；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:877和883；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:891和897；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:904和913；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:921和927；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:933和941；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:947和953；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:959和965；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:971和977；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:983和989;或

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:995和1004。

268.实施方案246-264中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中所述TCR或抗原结合片段包含在α链和/或β链中的一个或多个修饰,使得当TCR或其抗原结合片段在细胞中表达时,在TCRα链和β链以及内源性TCRα链和β链之间的错配频率降低,TCRα链和β链的表达增加和/或TCRα链和β链的稳定性增加,其各自与TCR或其抗原结合片段在不含一个或多个修饰的细胞中的表达比较。

269.实施方案268的TCR或其抗原结合片段,其中所述一个或多个修饰是Cα区和/或Cβ区中的一个或多个氨基酸的置换、缺失或插入。

270.实施方案268或实施方案269的TCR或其抗原结合片段,其中所述一个或多个修饰包括引入一个或多个能够在α链和β链之间形成一个或多个非天然二硫桥的半胱氨酸残基的置换。

271.实施方案246-16、19和23-25中任一项的TCR或其抗原结合片段,其包含Cα区或/或Cβ区,所述Cα区包含在对应于如SEQ ID NO:212、213、217、218或524中列出的编号的位置48的位置处或在对应于如SEQ ID NO:215或220中列出的编号的位置49的位置处的半胱氨酸,所述Cβ区包含在对应于如SEQ ID NO:214或216中列出的编号的位置57的位置处或在对应于如SEQ ID NO:631或889中列出的编号的位置58的位置处的半胱氨酸。

272.实施方案261、264和268-271中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中：

所述Cα区包含在SEQ ID NO:196、198、200、201、203或525任一者中列出的氨基酸序列,或与其具有至少90％序列同一性的包含一个或多个能够与β链形成非天然二硫键的半胱氨酸残基的氨基酸序列;并且/或者

所述Cβ区包含在SEQ ID NO:197、199、632或890任一者中列出的氨基酸序列,或与其具有至少90％序列同一性的含有一个或多个能够与α链形成非天然二硫键的半胱氨酸残基的氨基酸序列。

273.实施方案246-272中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中所述TCR或其抗原结合片段由经密码子优化的核苷酸序列编码。

274.实施方案246-264和268-273中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中：

a)所述α链包含：

在SEQ ID NO:688、706、723、738、756、772、784、796、812、827、842、854、866、878、892、905、922、934、948、960、972、984或996任一者中列出的氨基酸序列或与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列;或由SEQ ID NO:1129、1131、1133、1135、1137、1139、1141、1143、1145、1147、1149、1151、1153、1155、1157、1159、1161、1163、1165、1167、1169、1171或1173任一者中列出的核苷酸序列或与其具有至少90％序列同一性的核苷酸序列编码的氨基酸序列;并且/或者

所述β链包含：

在SEQ ID NO:697、715、732、747、765、778、790、805、821、836、848、860、872、884、898、914、928、942、954、966、978、990或1005任一者中列出的氨基酸序列或与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列;或由SEQ ID NO:1130、1132、1134、1136、1138、1140、1142、1144、1146、1148、1150、1152、1154、1156、1158、1160、1162、1164、1166、1168、1170、1172或1174中列出的核苷酸序列或与其具有至少90％序列同一性的核苷酸序列编码的氨基酸序列。

275.实施方案246-264和268-274中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中：

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:688和697；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:706和715；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:723和732；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:738和747；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:756和765；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:772和778；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:784和790；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:796和805；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:812和821；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:827和836；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:842和848；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:854和860；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:866和872；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:878和884；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:892和898；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:905和914；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:922和928；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:934和942；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:948和954；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:960和966；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:972和978；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:984和990;或

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:996和1005。

276.实施方案1-30中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中所述α链和/或β链进一步包含信号肽。

277.实施方案31的TCR或其抗原结合片段,其中：

所述α链含有包含在SEQ ID NO:181、184、187、189、190、192、193、310、311任一者中列出的氨基酸序列的信号肽;并且/或者

所述β链含有包含在SEQ ID NO:182、185、186、188、191或194任一者中列出的氨基酸序列的信号肽。

278.实施方案246-277中任一项的TCR或其抗原结合片段,其是分离或纯化的或是重组的。

279.实施方案246-279中任一项的TCR或其抗原结合片段,其是人的。

280.实施方案246-279中任一项的TCR或其抗原结合片段,其是单克隆的。

281.实施方案246-280中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中所述TCR或其抗原结合片段是单链。

282.实施方案246-281中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中所述TCR或其抗原结合片段包含两条链。

283.实施方案246-282中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中所述抗原特异性至少部分地是CD8非依赖性的。

284.实施方案254-283中任一项的TCR或抗原结合片段,其中所述MHC分子是HLA-A2分子。

285.一种编码实施方案246-284中任一项的TCR或其抗原结合片段或其α链或β链的核酸分子。

286.实施方案285的核酸分子,其包含编码α链的核苷酸序列和/或编码β链的核苷酸序列,其中:

编码α链的核苷酸序列包含在SEQ ID NO:1049、1051、1055、1057、1059、1061、1063、1065、1067、1069、1071、1073、1075、1077、1079、1081、1083、1085、1087、1089、1091任一者中列出的序列,或与其具有至少90%序列同一性的核苷酸序列;

编码β链的核苷酸序列包含在SEQ ID NO:1050、1052、1056、1058、1060、1062、1064、1066、1068、1070、1072、1074、1076、1078、1080、1082、1084、1086、1088、1090或1092中列出的序列,或与其具有至少90%序列同一性的核苷酸序列。

287.实施方案285的核酸分子,其中所述核苷酸序列是密码子优化的。

288.实施方案285或实施方案287的核酸分子,其包含编码α链的核苷酸序列和/或编码β链的核苷酸序列,其中:

编码α链的核苷酸序列包含在SEQ ID NO:1129、1131、1133、1135、1137、1139、1141、1143、1145、1147、1149、1151、1153、1155、1157、1159、1161、1163、1165、1167、1169、1171或1173任一者中列出的序列,或与其具有至少90%序列同一性的核苷酸序列;

编码β链的核苷酸序列包含在SEQ ID NO:1130、1132、1134、1136、1138、1140、1142、1144、1146、1148、1150、1152、1154、1156、1158、1160、1162、1164、1166、1168、1170、1172或1174中列出的序列,或与其具有至少90%序列同一性的核苷酸序列。

289.实施方案285-288中任一项的核酸分子,其中编码α链的核苷酸序列和编码β链的核苷酸序列由引起核糖体跳跃的肽序列分开。

290.实施方案289的核酸分子,其中引起核糖体跳跃的肽是P2A或T2A肽和/或包含在SEQ ID NO:204或211中列出的氨基酸序列。

291.实施方案285-290中任一项的核酸，其包含在SEQ ID NO:448、449、450、451、452、453、454、455、456、457、458、459、460、461、462、463、464、465、466、467、468、469或470任一者中列出的核苷酸序列或与其具有至少90％序列同一性的核苷酸序列。

292.一种T细胞受体(TCR)或其抗原结合片段，其含有包含可变α(Vα)区的α链和包含可变β(Vβ)区的β链，其中：

所述Vα区包含在SEQ ID NO:477、492、504、510、522、536、554、569、587、599、611、623、637、649、661或676任一者中列出的氨基酸序列或与其具有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列；并且/或者

所述Vβ区包含在SEQ ID NO:483、498、498、516、530、545、560、578、593、605、617、629、643、655、667或685任一者中列出的氨基酸序列或与其具有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列。

293.实施方案292的TCR或其抗原结合片段，其中所述Vα区含有包含氨基酸序列$AX_2RX_4AX_6NNDMR$的互补决定区3(CDR-3)，其中X_2是V或M；X_4是P或D；并且X_6是N或R。

294.实施方案292或实施方案293的TCR或其抗原结合片段，其中：

所述Vβ区含有包含氨基酸序列$ASSX_4WGX_7SNQPX_{12}H$的互补决定区3(CDR-3)，其中X_4是L、F或P；X_7是R或Q；并且X_{12}是Q或L；或者

所述Vβ区含有包含氨基酸序列$ASSX_4X_5X_6X_7X_8SGNTIY$(SEQ ID NO:1217)的互补决定区3(CDR-3)，其中X_4是L或R；X_5是W或Q；X_6是G或P；X_7是R或S；并且X_8是S或空值。

295.一种T细胞受体(TCR)或其抗原结合片段，其含有包含可变α(Vα)区的α链和包含可变β(Vβ)区的β链，其中所述Vα区含有包含氨基酸序列$AX_2RX_4AX_6NNDMR$的互补决定区3(CDR)-3)，其中X_2是V或M；X_4是P或D；并且X_6是N或R。

296.一种T细胞受体(TCR)或其抗原结合片段，其含有包含可变α(Vα)区的α链和包含可变β(Vβ)区的β链，其中：

所述Vβ区含有包含氨基酸序列$ASSX_4WGX_7SNQPX_{12}H$的互补决定区3(CDR-3)，其中X_4是L、F或P；X_7是R或Q；并且X_{12}是Q或L；或者

所述Vβ区含有包含氨基酸序列$ASSX_4X_5X_6X_7X_8SGNTIY$(SEQ ID NO:1217)的互补决定区3(CDR-3)，其中X_4是L或R；X_5是W或Q；X_6是G或P；X_7是R或S；并且X_8是S或空值。

297.一种T细胞受体(TCR)或其抗原结合片段，其含有包含可变α(Vα)区的α链和包含可变β(Vβ)区的β链，其中：

所述Vα区包含在SEQ ID NO:478、493、505、511、523、539、555、572、588、600、612、624、638、650、662或679任一者

或表现出与其具有至少60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％或95％序列同一性的序列中列出的互补决定区3(CDR-3)；

所述Vβ区包含在SEQ ID NO:486、499、517、531、548、563、581、594、606、618、630、644、656、670或686任一者或表现出与其具有至少60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％或95％序列同一性的序列中列出的互补决定区3(CDR-3)。

298.实施方案292-297中任一项的TCR或其抗原结合片段，其中所述Vα区包含：

包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6$(SEQ ID NO:1191)的互补决定区1(CDR-1)，其中X_1是N、S、D、T或V；X_2是S、V、R、T或I；X_3是M、F、G、S、N、A、L、V或P；X_4是F、S、N、A或空值；X_5是D、S、Q、Y、N、

V、T或P;并且X_6是Y、S、R、N、G或T;和/或

包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8$(SEQ ID NO:1192)的互补决定区2(CDR-2),其中X_1是I、V、L、G、N、T、Y或M;X_2是S、V、Y、L、P、F、I或T;X_3是S、Y、K、L、T或F;X_4是I、G、N、A、S或空值;X_5是S、D或空值;X_6是K、G、N、S、D、T或E;X_7是D、E、G、A、K、L或N;并且X_8是K、V、D、P、N、T、L或M。

299.实施方案292-298中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中所述Vβ区包含:

包含氨基酸序列S$X_2X_3X_4X_5$(SEQ ID No:1203)的互补决定区1(CDR-1),其中X_2是G或N;X_3是H或D;X_4是T、L、N或V;并且X_5是A、S、Y或T;和/或

包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6$(SEQ ID NO:1204)的互补决定区2(CDR-2),其中X_1是F或Y;X_2是Q、Y或N;X_3是G、N、R或Y;X_4是N、G、E或T;X_5是S、E、A或G;并且X_6是A、E、I或Q。

300.实施方案292-299中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中所述TCR或其抗原结合片段结合或识别在MHC分子背景下的人乳头瘤病毒(HPV)16E6的肽表位,所述肽表位是或包含E6(29-38)TIHDIILECV(SEQ ID NO:233)。

301.实施方案292-300中任一项的TCR或抗原结合片段,其中:

所述Vα区含有包含在SEQ ID NO:478、493、505、511、523、539、555、572、588、600、612、624、638、650、662或679任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区3(CDR-3),或在SEQ ID NO:477、492、504、510、522、536、554、569、587、599、611、623、637、649、661或676任一者中列出的氨基酸序列内包含的CDR3;并且/或者

所述Vβ区含有包含在SEQ ID NO:486、499、517、531、548、563、581、594、606、618、630、644、656、670或686任一者中列出的氨基酸序列的互补决定区3(CDR-3),或在SEQ ID NO:483、498、498、516、530、545、560、578、593、605、617、629、643、655、667或685任一者中列出的氨基酸序列内包含的CDR3。

302.实施方案292-301中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中所述Vα区进一步包含:

互补决定区1(CDR-1),其包含在SEQ ID NO:136、161、165、537、570、142、171或677任一者中列出的氨基酸序列;和/或

互补决定区2(CDR-2),其包含在SEQ ID NO:137、162、166、538、571、143、172或678任一者中列出的氨基酸序列。

303.实施方案292-301中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中所述Vβ区包含:

互补决定区1(CDR-1),其包含在SEQ ID NO:484、148、546、561、579、168、668或154任一者中列出的氨基酸序列;和/或

互补决定区2(CDR-2),其包含在SEQ ID NO:485、149、547、562、580、169、669或155任一者中列出的氨基酸序列。

304.实施方案292-303中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中:

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:136、137和478的CDR-1、CDR-2和CDR-3,并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:484、485和486的CDR-1、CDR-2和CDR-3;

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:161、162和493的CDR-1、CDR-2和CDR-3,并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:148、149和499的CDR-1、CDR-2和CDR-3;

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:165、166和505的CDR-1、CDR-2和CDR-3,并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:148、149和499的CDR-1、CDR-2和CDR-3;

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:161、162和511的CDR-1、CDR-2和CDR-3,

并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:148、149和517的CDR-1、CDR-2和CDR-3；

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:136、137和523的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:148、149和531的CDR-1、CDR-2和CDR-3；

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:537、538和539的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:546、547和548的CDR-1、CDR-2和CDR-3；

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:136、137和555的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:561、562和563的CDR-1、CDR-2和CDR-3；

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:570、571和572的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:579、580和581的CDR-1、CDR-2和CDR-3；

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:136、137和600的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:148、149和594的CDR-1、CDR-2和CDR-3；

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:136、137和600的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:148、149和606的CDR-1、CDR-2和CDR-3；

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:136、137和612的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:148、149和618的CDR-1、CDR-2和CDR-3；

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:136、137和624的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:168、169和630的CDR-1、CDR-2和CDR-3；

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:142、143和638的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:561、562和644的CDR-1、CDR-2和CDR-3；

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:171、172和650的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:148、149和656的CDR-1、CDR-2和CDR-3；

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:136、137和662的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:668、669和670的CDR-1、CDR-2和CDR-3；或者

所述Vα区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:677、678和679的CDR-1、CDR-2和CDR-3，并且所述Vβ区含有分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:154、155和686的CDR-1、CDR-2和CDR-3。

305.实施方案292-304中任一项的TCR或其抗原结合片段，其中：

所述Vα区包含互补决定区1(CDR-1)、CDR-2和CDR-3，所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含在SEQ ID NO:477、492、504、510、522、536、554、569、587、599、611、623、637、649、661或676任一者中列出的Vα区氨基酸序列内包含的CDR-1、CDR-2和CDR-3氨基酸序列；并且/或者

所述Vβ区包含互补决定区1(CDR-1)、CDR-2和CDR-3，所述CDR-1、CDR-2和CDR-3分别包含在SEQ ID NO:483、498、498、516、530、545、560、578、593、605、617、629、643、655、667或685任一者中列出的Vβ区氨基酸序列内包含的CDR-1、CDR-2和CDR-3氨基酸序列。

306.实施方案292-305中任一项的TCR或其抗原结合片段，其中：

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:477和403；

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:492和498；

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:504和498；

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:510和516；

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:522和530；

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:536和545；

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:554和560；

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:569和578；

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:587和593；

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:599和605；

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:611和617；

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:623和629；

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:637和643；

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:649和655；

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:661和667；

所述Vα区和Vβ区分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:676和685。

307.实施方案292-306中任一项的TCR或其抗原结合片段，其中α链进一步包含α恒定(Cα)区并且/或者β链进一步包含β恒定(Cβ)区。

308.实施方案307的TCR或其抗原结合片段，其中所述Cα区和Cβ区是小鼠恒定区。

309.实施方案307或实施方案308的TCR或其抗原结合片段，其中：

所述Cα区包含在SEQ ID NO:262、833、1012、1014、1015、1017、1018中列出的氨基酸序列或与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列；并且/或者

所述Cβ区包含在SEQ ID NO:263、1013或1016中列出的氨基酸序列或与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列。

310.实施方案307的TCR或其抗原结合片段，其中所述Cα区和Cβ区是人恒定区。

311.实施方案307或实施方案310的TCR或其抗原结合片段，其中：

所述Cα区包含在SEQ ID NO:212、213、215、217、218、220或524任一者中列出的氨基酸序列或与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列；并且/或者

所述Cβ区包含在SEQ ID NO:214、216、631或889任一者中列出的氨基酸序列或与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列。

312.实施方案292-311中任一项的TCR或其抗原结合片段，其中：

a)所述α链包含：

在SEQ ID NO:473、488、500、506、518、532、550、565、583、595、607、619、633、645、657或672任一者中列出的氨基酸序列或与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列；或由SEQ ID NO:389、430、1019、1021、1023、1025、1027、1029、1031、1033、1035、1037、1039、1041、1043、1043或1045任一者中列出的核苷酸序列或与其具有至少90％序列同一性的核苷酸序列编码的氨基酸序列；并且/或者

所述β链包含：

在SEQ ID NO:479、494、494、512、526、541、556、574、589、601、613、625、639、651、663或681任一者中列出的氨基酸序列或与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列；或由SEQ ID NO:390、431、1020、1022、1024、1026、1028、1030、1032、1034、1036、1038、1040、1042、1044或1046中列出的核苷酸序列

或与其具有至少90％序列同一性的核苷酸序列编码的氨基酸序列。

313.实施方案292-312中任一项的TCR或其抗原结合片段，其中：

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:473和479；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:488和494；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:500和494；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:506和512；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:518和526；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:532和541；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:550和556；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:565和574；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:583和589；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:595和601；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:607和613；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:619和625；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:633和639；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:645和651；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:657和663;或

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:672和681。

314.实施方案292-313中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中所述TCR或抗原结合片段包含在α链和/或β链中的一个或多个修饰,使得当TCR或其抗原结合片段在细胞中表达时,在TCRα链和β链以及内源性TCRα链和β链之间的错配频率降低,TCRα链和β链的表达增加和/或TCRα链和β链的稳定性增加,其各自与TCR或其抗原结合片段在不含一个或多个修饰的细胞中的表达比较。

315.实施方案314的TCR或其抗原结合片段,其中所述一个或多个修饰是Cα区和/或Cβ区中的一个或多个氨基酸的置换、缺失或插入。

316.实施方案314或实施方案315的TCR或其抗原结合片段,其中所述一个或多个修饰包括引入一个或多个能够在α链和β链之间形成一个或多个非天然二硫桥的半胱氨酸残基的置换。

317.实施方案292-307、310和314-316中任一项的TCR或其抗原结合片段,其包含Cα区或/或Cβ区,所述Cα区包含在对应于如SEQ ID NO:212、213、217、218或524中列出的编号的位置48的位置处或在对应于如SEQ ID NO:215或220中列出的编号的位置49的位置处的半胱氨酸,所述Cβ区包含在对应于如SEQ ID NO:214或216中列出的编号的位置57的位置处或在对应于如SEQ ID NO:631或889中列出的编号的位置58的位置处的半胱氨酸。

318.实施方案307、310和314-317中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中：

所述Cα区包含在SEQ ID NO:196、198、200、201、203或525任一者中列出的氨基酸序列,或与其具有至少90％序列同一性的包含一个或多个能够与β链形成非天然二硫键的半胱氨酸残基的氨基酸序列;并且/或者

所述Cβ区包含在SEQ ID NO:197、199、632或890任一者中列出的氨基酸序列,或与其具有至少90％序列同一性的含有一个或多个能够与α链形成非天然二硫键的半胱氨酸残基的氨基酸序列。

319.实施方案292-318中任一项的TCR或其抗原结合片段,其中所述TCR或其抗原结合

片段由经密码子优化的核苷酸序列编码。

320.实施方案292-307、310和314-319中任一项的TCR或其抗原结合片段，其中：

a)所述α链包含：

在SEQ ID NO:474、489、501、507、519、533、551、566、584、596、608、620、634、646、658或673任一者中列出的氨基酸序列或与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列；或由SEQ ID NO:1097、1099、1101、1103、1105、1107、1109、1111、1113、1115、1117、1119、1121、1123、1125、1043或1127任一者中列出的核苷酸序列或与其具有至少90％序列同一性的核苷酸序列编码的氨基酸序列；并且/或者

所述β链包含：

在SEQ ID NO:480、495、495、513、527、542、557、575、590、602、614、626、640、652、664或682任一者中列出的氨基酸序列或与其具有至少90％序列同一性的氨基酸序列；或由SEQ ID NO:1098、1100、1102、1104、1106、1108、1110、1112、1114、1116、1118、1120、1122、1124、1126或1128中列出的核苷酸序列或与其具有至少90％序列同一性的核苷酸序列编码的氨基酸序列。

321.实施方案292-307、310和314-320中任一项的TCR或其抗原结合片段，其中：

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:474和482；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:489和497；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:501和497；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:507和515；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:519和529；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:533和544；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:551和559；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:566和577；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:584和592；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:596和604；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:608和616；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:620和628；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:634和642；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:646和654；

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:658和666；或

所述α链和β链分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:673和684。

322.实施方案292-321中任一项的TCR或其抗原结合片段，其中所述α链和/或β链进一步包含信号肽。

323.实施方案322的TCR或其抗原结合片段，其中：

所述α链含有包含在SEQ ID NO:181、184、187、189、190、192、193、310、311任一者中列出的氨基酸序列的信号肽；并且/或者

所述β链含有包含在SEQ ID NO:182、185、186、188、191或194任一者中列出的氨基酸序列的信号肽。

324.实施方案292-323中任一项的TCR或其抗原结合片段，其是分离或纯化的或是重组

的。

325.实施方案292-324中任一项的TCR或其抗原结合片段，其是人的。

326.实施方案292-325中任一项的TCR或其抗原结合片段，其是单克隆的。

327.实施方案292-326中任一项的TCR或其抗原结合片段，其中所述TCR或其抗原结合片段是单链。

328.实施方案292-327中任一项的TCR或其抗原结合片段，其中所述TCR或其抗原结合片段包含两条链。

329.实施方案292-328中任一项的TCR或其抗原结合片段，其中所述抗原特异性至少部分地是CD8非依赖性的。

330.实施方案292-329中任一项的TCR或抗原结合片段，其中所述MHC分子是HLA-A2分子。

331.一种编码实施方案292-330中任一项的TCR或其抗原结合片段或其α链或β链的核酸分子。

332.实施方案331的核酸分子，其包含编码α链的核苷酸序列和/或编码β链的核苷酸序列，其中：

编码α链的核苷酸序列包含在SEQ ID NO:389、430、1019、1021、1023、1025、1027、1029、1031、1033、1035、1037、1039、1041、1043或1045任一者中列出的序列，或与其具有至少90％序列同一性的核苷酸序列；

编码β链的核苷酸序列包含在SEQ ID NO:390、431、1020、1022、1024、1026、1028、1030、1032、1034、1036、1038、1040、1042、1044或1046中列出的序列，

或与其具有至少90％序列同一性的核苷酸序列。

333.实施方案331的核酸分子，其中所述核苷酸序列是密码子优化的。

334.实施方案331或实施方案332的核酸分子，其包含编码α链的核苷酸序列和/或编码β链的核苷酸序列，其中：

编码α链的核苷酸序列包含在SEQ ID NO:1097、1099、1101、1103、1105、1107、1109、1111、1113、1115、1117、1119、1121、1123、1125或1127任一者中列出的序列，或与其具有至少90％序列同一性的核苷酸序列；

编码β链的核苷酸序列包含在SEQ ID NO:1098、1100、1102、1104、1106、1108、1110、1112、1114、1116、1118、1120、1122、1124、1126或1128中列出的序列，或与其具有至少90％序列同一性的核苷酸序列。

335.实施方案331-334中任一项的核酸分子，其中编码α链的核苷酸序列和编码β链的核苷酸序列由引起核糖体跳跃的肽序列分开。

336.实施方案335的核酸分子，其中引起核糖体跳跃的肽是P2A或T2A肽和/或包含在SEQ ID NO:204或211中列出的氨基酸序列。

337.实施方案331-336中任一项的核酸，其包含在SEQ ID NO:432、433、434、435、436、437、438、439、440、441、442、443、444、445、446或447任一者中列出的核苷酸序列或与其具有至少90％序列同一性的核苷酸序列。

338.实施方案285-291和331-337中任一项的核酸，其中所述核酸是合成的。

339.实施方案285-291和331-338中任一项的核酸，其中所述核酸是cDNA。

340.一种载体,其包含实施方案285-291和331-339中任一项的核酸。

341.实施方案340的载体,其中所述载体是表达载体。

342.实施方案340或实施方案341的载体,其中所述载体是病毒载体。

343.实施方案342的载体,其中所述病毒载体是逆转录病毒载体。

344.实施方案342或实施方案343的载体,其中所述病毒载体是慢病毒载体。

345.实施方案344的载体,其中所述慢病毒载体衍生自HIV-1。

346.一种工程化细胞,其包含实施方案40-46和86-94中任一项的核酸分子或实施方案340-345中任一项的载体。

347.一种工程化细胞,其包含实施方案246-384和292-330中任一项的TCR或其抗原结合片段。

348.实施方案346或实施方案347的工程化细胞,其中所述TCR或其抗原结合片段对所述细胞是异源的。

349.实施方案346-348中任一项的工程化细胞,其中所述工程化细胞是细胞系。

350.实施方案346-349中任一项的工程化细胞,其中所述工程化细胞是从受试者获得的原代细胞。

351.实施方案350的工程化细胞,其中所述受试者是哺乳动物受试者。

352.实施方案350或实施方案351的工程化细胞,其中所述受试者是人。

353.实施方案346-352中任一项的工程化细胞,其中所述工程化细胞是T细胞。

354.实施方案353的工程化细胞,其中所述T细胞是CD8+的。

355.实施方案353的工程化细胞,其中所述T细胞是CD4+的。

356.实施方案346-355中任一项的工程化细胞,其包含T细胞受体α恒定区(TRAC)基因和/或T细胞受体β恒定区(TRBC)基因的遗传破坏。

357.实施方案356的工程化细胞,其中所述TRBC基因是T细胞受体β恒定区1(TRBC1)或T细胞受体β恒定区2(TRBC2)基因的一者或两者。

358.一种产生实施方案346-357中任一项的细胞的方法,其包括将实施方案93-98中任一项的载体引入体外或离体细胞中。

359.实施方案358的方法,其中所述载体是病毒载体,并且通过转导进行引入。

360.实施方案358或实施方案359的方法,进一步包括向细胞中引入一种或多种药剂,其中所述一种或多种药剂中的每一种能够独立地诱导T细胞受体α恒定区(TRAC)基因和/或T细胞受体β恒定区(TRBC)基因的遗传破坏。

361.实施方案360中任一项的方法,其中所述能够诱导遗传破坏的一种或多种药剂包括与靶位点特异性地结合或杂交的DNA结合蛋白或DNA结合核酸。

362.实施方案361的方法,其中所述能够诱导遗传破坏的一种或多种药剂包括(a)含有DNA靶向蛋白和核酸酶的融合蛋白或(b)RNA引导的核酸酶。

363.实施方案362的方法,其中所述DNA靶向蛋白或RNA引导的核酸酶包括对TRAC和/或TRBC基因内的靶位点特异的锌指蛋白(ZFP)、TAL蛋白或成簇的规律间隔的短回文核酸(CRISPR)相关核酸酶(Cas)。

364.实施方案363的方法,其中所述一种或多种药剂包括特异性地结合、识别靶位点或与其杂交的锌指核酸酶(ZFN)、TAL效应核酸酶(TALEN)或和CRISPR-Cas9组合。

365.实施方案363或实施方案364的方法,其中所述一种或多种药剂中的每一种包含引导RNA(gRNA),所述引导RNA具有与所述至少一个靶位点互补的靶向结构域。

366.实施方案365的方法,其中将所述一种或多种药剂以包含gRNA和Cas9蛋白的核糖核蛋白(RNP)复合物的形式引入。

367.实施方案366的方法,其中通过电穿孔、粒子枪、磷酸钙转染、细胞压缩或挤压引入RNP。

368.实施方案366或实施方案367的方法,其中通过电穿孔引入RNP。

369.实施方案365-368中任一项的方法,其中将所述一种或多种药剂以编码gRNA和/或Cas9蛋白的一个或多个多核苷酸的形式引入。

370.一种组合物,其包含实施方案346-357中任一项的工程化细胞。

371.实施方案370的组合物,其中所述工程化细胞包括CD4+和/或CD8+ T细胞。

372.实施方案370或实施方案371的组合物,其中所述工程化细胞包括CD4+和CD8+ T细胞。

373.一种组合物,其包含实施方案354的工程化CD8+细胞和实施方案355的工程化CD4+细胞。

374.实施方案370-373中任一项的组合物,其中所述TCR或其抗原结合片段至少部分地CD8非依赖性地结合或识别在MHC分子背景下的HPV16的肽表位。

375.实施方案371-374中任一项的组合物,其中将CD8+细胞和CD4+细胞用相同的TCR或其抗原结合片段工程化和/或各自用结合或识别在MHC分子背景下的HPV16的相同肽表位的TCR或其抗原结合片段工程化。

376.实施方案370-375中任一项的组合物,其进一步包含药学上可接受的赋形剂。

377.一种治疗方法,其包括向患有与HPV相关的疾病或疾患的受试者施用实施方案346-357中任一项的工程化细胞。

378.一种治疗方法,其包括向患有与HPV相关的疾病或疾患的受试者施用实施方案370-376中任一项的组合物。

379.实施方案377或实施方案378的方法,其中所述疾病或疾患与HPV16相关。

380.实施方案377-379中任一项的方法,其中所述疾病或疾患是癌症。

381.实施方案377-380中任一项的方法,其中所述受试者是人。

382.实施方案370-376中任一项的组合物,其用于治疗与HPV相关的疾病或疾患。

383.实施方案370-376中任一项的组合物在制造用于治疗与HPV相关的疾病或疾患的药物中的用途。

384.实施方案382的组合物或实施方案383的用途,其中所述疾病或疾患与HPV16相关。

385.实施方案382-384中任一项的组合物或用途,其中所述疾病或疾患是癌症。

386.实施方案382-385中任一项的组合物或用途,其中所述受试者是人。

实施例

[0562] 下面的实施例仅仅是为了说明的目的而被包括在内,并非意在限制本发明的范围。

实施例1:从正常供体筛选和选择HPV-16 E6和E7表位特异性T细胞受体

[0563] 使用自体树突细胞和T细胞，进行示例性自体筛选方法(总体上如Ho等人，J.Immunol.Methods,310:1-2,40-52描述，具有指示的修改)，以生成与MHC-1分子上呈递的人乳头瘤病毒16(HPV 16)E6和E7蛋白的肽表位特异性地结合的抗原特异性T细胞。生成克隆T细胞系，并将它们的通过本方法克隆的TCR序列克隆。

1A.人HPV特异性T细胞和TCR的生成和克隆

[0564] 简言之，树突细胞来源于从正常人HLA-A02:01供体获得的外周血单核细胞(PBMC)样品的粘附部分，通过在GM-CSF和IL-4存在下培养两天，然后在第3天开始在促炎细胞因子存在下温育，以产生成熟的树突细胞。在第4天，收获所得的成熟树突细胞，洗涤，用HPV-16 E6或E7衍生的肽脉冲，所述肽比如表13中所示的一些肽，其包括肽表位E6(29-38)、E7(11-19)和E7(86-93)。

表13：HPV-16表位

表位描述	表位名称	SEQ ID NO.
KLPQLCTEL	E6(18-26)	232
TIHDIILECV	E6(29-38)	233
FAFRDLCIV	E6(52-60)	234
TLGIVCPI	E7(86-93)	235
YMLDLQPET	E7(11-19)	236
GTLGIVCPI	E7(85-93)	237
LLMGTLGIV	E7(82-90)	238
TLHEYMLDL	E7(7-15)	239

[0565] 在第5天，将来自正常人供体的自体CD8+ T细胞与肽脉冲的树突细胞一起温育。

[0566] 在第8天，测量培养物中的IFNγ，作为含有抗原特异性T细胞的培养物的指示物。从反应性共培养物选择细胞，并用肽脉冲的树突细胞再刺激两次或三次，以便富集特异性T细胞。在重复刺激后，通过流式细胞术鉴定对装载肽的自体MHC四聚体染色呈阳性的细胞群。通过细胞分选和/或有限稀释克隆生成克隆系，基本上如Ho等人2006年所述。

[0567] 将克隆与肽脉冲的T2细胞(在与抗原转运(TAP)相关的转运蛋白方面有缺陷但表达MHC-I并且因此能够呈递装载到细胞上的肽的细胞)一起培养，所述T2细胞已经用相关肽例如E6(29-38)、E7(11-19)或E7(86-93)脉冲。测量培养物中的IFNγ水平，将其与来自装载有非HPV衍生的(阴性对照)肽的细胞的共培养物的IFNγ水平比较，作为针对肽-MHC的T细胞特异性和功能活性的一个指标。使用基于流式细胞术的染色来评估克隆细胞系以肽特异性方式与标记的肽-MHC(HLA-A02:01)四聚体(HLA-A2/E6(29-38)、HLA-A2/E7(11-19)或HLA-A2/E7(86-93))结合的能力；含有无关肽的四聚体用作阴性对照)。

[0568] 表14列出了对应于通过这个过程生成的克隆T细胞系所表达的TCRα链和β链的序列标识符。

[0569] 使用肽脉冲的T2细胞和/或表达抗原的癌细胞系的细胞，评估克隆系以抗原特异性方式裂解靶细胞的能力。

[0570] 在示例性测定法中，将表达TCR的单克隆细胞系与CaSki靶细胞(ATCC No.CRL-1550，含有约600拷贝的整合HPV16)以不同的效:靶(E:T)比温育。通过在与T细胞开始温育后经过50小时的不同时间点测量靶细胞中的半胱天冬酶并评估对半胱天冬酶呈阳性的此类细胞的百分比来评估溶解活性。阴性对照包括T细胞与SiHa细胞(TCC No.HTB-35，对内源性靶抗原基本上为阴性，具有不超过约一个或两个拷贝的整合HPV16基因组)和未与T细胞克隆温育的Caski细胞的温育。两个示例性克隆T细胞系的结果显示在图1中。如所示，观察到单克隆T细胞系对呈递HLA-A02:01背景下的主题HPV16衍生肽的细胞表现出溶解活性。生成了许多CD8+克隆，并通过本方法证实其表现出抗原特异性结合和功能性。

[0571] 使用在其CD8结合位点含有D227K突变的突变体MHC I类四聚体(所述突变致使所述突变体MHC I类四聚体不能与T细胞上的CD8共受体结合)，评估克隆系的T细胞独立于CD8共受体与肽表位特异性地结合的能力。参见Kerry等人，J Immunol(2003)171:4493-4503；Kerry等人，Immunology(2005)114:44-52。表14列出了通过本方法生成的示例性克隆细胞系所表达的示例性TCR。在本研究中观察到这些细胞系中的每一个以抗原特异性方式结合指示的肽-MHC复合物，正如通过与对照相比的四聚体染色指示的。另外，观察到指示的克隆系特异性地结合在突变体(非CD8相互作用的)四聚体背景下的相关肽，表明这些克隆系表达的TCR独立于CD8与同源抗原特异性地结合的能力。

1B.克隆细胞系表达的TCR的克隆

[0572] 从T细胞系扩增具有编码如上所述生成的克隆系的TCR的多肽链的序列的多核苷酸，并使用5'-cDNA末端快速扩增(RACE)进行测序。表14分别提供了通过这个过程生成的多个TCR的α链和β链核苷酸和氨基酸序列的序列标识符(SEQ ID NO)。表14还列出了对应于示例性全长编码氨基酸序列的SEQ ID NO，其含有每个对应的TCR的β链和α链序列，所述β链和α链序列由核糖体跳跃P2A序列(在SEQ ID NO:204中列出的P2A接头，其可以由SEQ ID NO:4、5、6、207-210任一者中列出的核苷酸序列编码)分开(指定为"β-P2A-α")。将编码许多TCR的每一个的这种全长序列的核苷酸序列插入到用于转移到宿主细胞中的载体中，所述宿主细胞比如原代人细胞，例如T细胞，如下文所述。在核苷酸序列的翻译和分开TCR链的P2A序列的自切割后，使TCR的重组α链和β链以外源方式在宿主细胞如原代T细胞中表达。表14还列出了每个克隆的TCR的特定Vα和Vβ使用。

表14：HPV特异性TCR的氨基酸和核苷酸序列									
TCR	表位	通过克隆系与具有突变体(非CD8结合的)MHC四聚体的复合物中的肽结合	Vα使用	Vβ使用	SEQ ID NO.				
					全长β-P2A-α	α		β	
					aa	nt	aa	nt	aa
TCR 3	E6(29-38)	是	TRAV14/DV4*02	TRBV7-8*01	223	20	18	24	22
TCR 4	E6(29-38)	是	TRAV26-2*01	TRBV7-9*03	224	30	28	34	32
TCR 5	E6(29-38)	否	TRAV14/DV4*02	TRBV28*01	225	40	38	44	42
TCR 7	E7(11-19)	否	TRAV10*01	TRBV2*01	227	60	58	64	62
TCR 8	E6(29-38)	否	TRAV21*02	TRBV28*01	228	70	68	74	72
TCR 9	E6(29-38)	是	TRAV14/DV4*01	TRBV6-2*01	229	80	78	84	82
TCR 10	E6(29-38)	是	TRAV12-1*01	TRBV28*01	230	90	88	94	92
TCR	E7(86-9	否	TRAV26-2*	TRBV29-1*	231	100	98	10	102

表14：HPV特异性TCR的氨基酸和核苷酸序列

TCR	表位	通过克隆系与具有突变体(非CD8结合的)MHC四聚体的复合物中的肽结合	Vα使用	Vβ使用	SEQ ID NO.				
					全长β-P2A-α	α		β	
					aa	nt	aa	nt	aa
11	3)		01	01				4	
TCR 12	E7(11-19)	是		TRBV2*01	340	183	283	108	52, 285
TCR 13	E6(29-38)	是	TRAV8-2	TRBV10-3	341	202	287	17	289
TCR 14	E6(29-38)		TRAV24	TRBV28	342	219	291	16	293

1C.密码子优化、修饰和慢病毒表达

[0573] 通过密码子优化和/或通过突变修饰编码如上所述生成的TCR的核苷酸序列，以促进在TCR恒定结构域之间的界面中形成非天然二硫键，从而增加TCR的配对和稳定性。通过TCR链的Cα区残基48处从Thr到Cys和Cβ区残基57处从Ser到Cys的修饰，促成了非天然二硫键(参见Kuball等人(2007)Blood,109:2331-2338)。针对每个TCR的修饰形式得到的修饰核苷酸序列和对应编码氨基酸序列的对应SEQ ID NO示于表15中。

[0574] 针对如上所述修饰的各个TCR，生成了含有分别编码克隆的TCR的β链和α链(由编码P2A多肽的序列分开)的修饰核苷酸序列的构建体，并将其插入慢病毒载体中，所述构建体用于使用标准方法转导T细胞系和原代T细胞，以表达编码的TCR链。

表15：TCR的密码子优化、半胱氨酸修饰形式

TCR	表位	TCR的修饰形式的SEQ ID NO.				
		全长	α		β	
		nt	nt	aa	nt	aa

TCR 3	E6(29-38)	26	21	19	25	23
TCR 4	E6(29-38)	36	31	29	35	33
TCR 5	E6(29-38)	46	41	39	45	43
TCR 6	E7(11-19)	56	51	49	54	53, 286
TCR 7	E7(11-19)	66	61	59	65	63
TCR 8	E6(29-38)	76	71	69	75	73
TCR 9	E6(29-38)	86	81	79	85	83
TCR 10	E6(29-38)	96	91	89	95	93
TCR 11	E7(86-93)	106	101	99	105	103
TCR 12	E7(11-19)	15	12	284	9	53, 286
TCR 13	E6(29-38)	14	11	288	8	290
TCR 14	E6(29-38)	13	10	292	7	294

实施例2:示例性TCR在Jurkat细胞中的表达和抗原结合

[0575] 评估了如上所述生成的示例性E6特异性和E7特异性T细胞受体(TCR)在T细胞上的表面表达和抗原特异性结合(具有或不具有CD8相互作用)。具体地说,将衍生自Jurkat人T细胞系的细胞进行工程改造以表达TCR的修饰形式,所述细胞在其表面上不表达内源性TCR(CD4+ Jurkat衍生细胞),具有或不具有外源表达的CD8,在图2A、图2B、图3和图4中分别称为CD8+和CD4+。对于在这个过程中评估的每个TCR,用如上所述生成的编码特定修饰形式的TCR的慢病毒载体颗粒转导Jurkat衍生细胞。将未用TCR转导的细胞(含有或不含外源CD8的细胞)用作对照。在用编码每个TCR的序列转导后第6天,在用与对应的E6或E7肽复合的标记四聚体(HLA-A2/E6(29-38)、HLA-A2/E7(11-19)或HLA-A2/E7(86-93)四聚体)染色后,通过流式细胞术评估TCR表达和功能活性。在本研究中还评估了能够与HLA-A2/E6(29-38)结合的参考TCR。

[0576] 示例性结果显示在图2A和图2B(装载E6(29-38)的四聚体结合)、图3(装载E7(11-19)的四聚体结合)和图4(装载E7(86-93)的四聚体结合)中。在图2A、2B、3和4中所示的流式细胞术图中的指示象限中的细胞的百分比也概述于下列表16(图2A)、表17(图2B)、表18(图3)和表19(图4)中。

表16.在图2A中所示的流式细胞术图中的每个指示象限中存在的细胞的百分比

TCR/细胞	E6 tet+/CD8-象限	E6 tet+/CD8+象限	E6 tet-/CD8+象限	E6 tet-/CD8-象限
参考/阴性对照(CD4+)	0.1	4.24E-03	0.17	99.7
参考/CD4+ TCR-E6(29)	7.53	8.63E-03	0.056	92.4
TCR 5/阴性对照(CD4+)	0.14	0	0.1	99.8
TCR 5/CD4+ TCR-E6(29)	0.094	0	0.026	99.9
TCR 4/阴性对照(CD4+)	0.1	0	0.12	99.8
TCR 4/CD4+ TCR-E6(29)	2.52	4.42E-03	0.04	97.4
参考/CD8	8.73E-03	0.27	98	1.69
参考/CD8+ TCR-E6(29)	0.041	15.8	82.5	1.65
TCR 5/CD8	8.90E-03	0.18	97.5	2.33
TCR 5/CD8+ TCR-E6(29)	0.018	3.28	94.5	2.22
TCR 4/CD8	0	0.26	98.1	1.6
TCR 4/CD8+ TCR-E6(29)	0.023	24.4	73.5	2.04

表17.在图2B中所示的流式细胞术图中的每个指示象限中存在的细胞的百分比

TCR/细胞	E6 tet+/CD8-象限	E6 tet+/CD8+象限	E6 tet-/CD8+象限	E6 tet-/CD8-象限
参考/阴性对照(CD4+)	0.1	4.24E-03	0.17	99.7

表17.在图2B中所示的流式细胞术图中的每个指示象限中存在的细胞的百分比

TCR/细胞	E6 tet+/CD8-象限	E6 tet+/CD8+象限	E6 tet-/CD8+象限	E6 tet-/CD8-象限
参考/CD4+ TCR-E6(29)	7.53	8.63E-03	0.056	92.4
TCR 3/阴性对照(CD4+)	0.15	4.29E-03	0.1	99.7
TCR 3/CD4+ TCR-E6(29)	8.05	0	0.022	91.9
TCR 8/阴性对照(CD4+)	0.15	0	0.11	99.7
TCR 8/CD4+ TCR-E6(29)	0.12	0	0.044	99.8
参考/CD8	8.73E-03	0.27	98	1.69
参考/CD8+ TCR-E6(29)	0.041	15.8	82.5	1.65
TCR 3/CD8	4.58E-03	0.31	97.8	1.9
TCR 3/CD8+ TCR-E6(29)	0.083	18	80	1.84
TCR 8/CD8	0	0.22	97.2	2.57
TCR 8/CD8+ TCR-E6(29)	0	4.09	93.6	2.34

表18.在图3中所示的流式细胞术图中的每个指示象限中存在的细胞的百分比

TCR/细胞	E7 tet+/CD8-象限	E7 tet+/CD8+象限	E7 tet-/CD8+象限	E7 tet-/CD8-象限
TCR 7/阴性对照(CD4+)	0.098	0	0.29	99.6
TCR 7/CD4+ TCR-E7(11)	0.095	4.11E-03	0.3	99.6
TCR 12/阴性对照(CD4+)	0.32	0	0	99.7

表18.在图3中所示的流式细胞术图中的每个指示象限中存在的细胞的百分比

TCR/细胞	E7 tet+/CD8-象限	E7 tet+/CD8+象限	E7 tet-/CD8+象限	E7 tet-/CD8-象限
TCR 12/CD4+ TCR-E7(11)	0.3	0.015	0.049	99.6
TCR 7/CD8	0	0.15	97.9	1.95
TCR 7/CD8+ TCR-E7(11)	4.28E-03	2.05	96	1.93
TCR 12/CD8	0	0.21	99.8	0
TCR 12/CD8+ TCR-E7(11)	0	9.66	90.3	0

表19.在图4中所示的流式细胞术图中的每个指示象限中存在的细胞的百分比

TCR/细胞	E7 tet+/CD8-象限	E7 tet+/CD8+象限	E7 tet-/CD8+象限	E7 tet-/CD8-象限
TCR 11/阴性对照 (CD4+)	0.1	4.54E-03	0.027	99.9
TCR 11/CD4+ TCR-E7(86)	0.11	0	0.045	99.8
TCR 11/CD8	9.41E-03	2.09	95.3	2.62
TCR 11/CD8+ TCR-E7(86)	0.015	8.04	89	2.96

[0577] 如所示，通过这些方法生成的TCR被克隆，并观察到其在T细胞表面上表达并且在一些情况下独立于CD8共受体结合在MHC四聚体背景下的HPV肽。

实施例3:用HPV-16 E6和E7表位特异性T细胞受体转导的细胞的功能评估

[0578] 用如上所述生成的慢病毒载体颗粒转导原代CD8+ T细胞，所述慢病毒载体颗粒编码对HLA:A2:01背景下的E6(29-38)特异的TCR链的修饰形式，包括TCR的示例性修饰形式TCR 5、TCR 4、TCR 3、TCR 8、TCR9、TCR 10和TCR 15。评估这样的转导T细胞的功能活性，包括响应于表达肽:MHC的细胞而生成细胞因子和表现出溶解活性的能力。在这些研究中，使用示例性E7(11-19)特异性TCR作为阴性对照。

A.细胞因子的产生

[0579] 为了评估响应于抗原的细胞因子的产生，以10:1E:T比将细胞与已用10μM的E6(29-38)肽或作为对照的10μM的E7(11-19)肽脉冲过夜的T2细胞一起温育4小时。作为阳性对照，还评估了在用佛波醇肉豆蔻酸乙酸酯(PMA)和布雷菲德菌素A(BFA)或单独的BFA刺激的转导T细胞的培养物中的细胞因子活性。通过流式细胞术测量培养细胞中的细胞内IFNγ。通过流式细胞术确定CD8和细胞内IFNγ阳性细胞的百分比(CD8+/IC IFNγ+%)。

[0580] 结果显示在表20中。这些结果证实了通过这些方法生成的表达E6(29-38)特异性TCR的原代人T细胞以抗原特异性方式响应于靶细胞产生细胞因子的能力。

表20：细胞因子活性

肽/处理	TCR	% CD8+/IC IFNγ+
E6(29-38)	TCR 5	43.7
	TCR 7	70.5
	TCR 4	94.2
	TCR 3	95.1
	TCR 8	95.0
	TCR 9	91.1
	TCR 10	98.9
E7(11-19)	TCR 5	7.22

表 20：细胞因子活性		
肽/处理	**TCR**	**% CD8+/IC IFNγ+**
	TCR 7	62.4
	TCR 4	2.5
	TCR 3	2.51
	TCR 8	11.4
	TCR 9	19.5
	TCR 10	1.17
T 细胞 +PMA+BFA	TCR 5	22.4
	TCR 7	89.4
	TCR 4	27.9
	TCR 3	94.4
	TCR 8	98.4
	TCR 9	22.3
	TCR 10	27.5
T 细胞+BFA	TCR 5	4.83
	TCR 7	57.9
	TCR 4	1.87
	TCR 3	1.82
	TCR 8	8.18
	TCR 9	11.1
	TCR 10	0.63

B.溶解活性

[0581] 通过以10:1E:T比温育CaSki细胞(在存在或不存在IFNγ下)来评估转导的原代T细胞对表达HPV16的细胞的溶解活性。其中SiHa细胞以相同的E:T比用作靶细胞的样品用作阴性对照。还针对用肽E6(29-38)脉冲的T2细胞评估了溶解活性。通过在共培养后4小时测量靶细胞中的活性半胱天冬酶来评估T细胞针对抗原特异性地引起溶解活性的能力。

实施例4:从正常供体筛选和选择HPV-16 E6和E7表位特异性T细胞受体

[0582] 使用自体树突细胞和T细胞毒进行筛选过程以生成与人乳头瘤病毒16(HPV16)E6(29-38)或E7(11-19)肽特异性地结合的抗原特异性T细胞受体(TCR),所述肽在多轮抗原刺激后在MHC-1分子上呈递并存活和/或随时间富集。生成了克隆T细胞系,并且使用高通量配

对TCR测序，在单细胞基础上确定了各个群体中各条配对的TCRα链和β链的序列及其丰度。

A.人HPV特异性T细胞和TCR的生成和克隆

[0583] 简言之，基本上如实施例1中所述，从PBMC生成肽脉冲的抗原呈递细胞。具体地说，用HPV 16 E6(29-38)肽(TIHDIILECV;SEQ ID NO:233)或E7(11-19)肽(YMLDLQPET;SEQ ID NO:236)生成肽脉冲的HLA:A02:01APC。将来自正常人供体的自体CD8+ T细胞与肽脉冲的细胞一起温育多轮，并基于与装载肽的自体MHC四聚体的结合进行选择。通常，细胞在肽脉冲的细胞存在下经历总共三轮刺激(在三轮中维持1000ng/mL的肽浓度)。在第二轮和第三轮刺激后，通过流式细胞术将细胞分别分选为就与含有适当四聚体的肽-MHC四聚体结合而言的阳性和阴性群体。将第二轮和第三轮的每轮之后的四聚体阳性和阴性群体的细胞进行单细胞TCR测序，以评估不同群体中各个TCR的存在和频率以及经过多轮抗原刺激的TCR克隆的持久性。

B.TCR序列的确定和TCR的评估

[0584] 在第2轮和第3轮刺激后，对来自阳性和阴性部分的细胞群(即，通过分别基于就与装载E6(29-38)肽的、或装载E7(11-19)肽的MHC四聚体的结合而言的阳性和阴性染色的流式细胞术分选的，所述结合例如通过流式细胞术确定)针对TCRα链和β链对进行高通量单细胞测序。总体上如公开的PCT专利申请公开号WO2012/048340、WO2012/048341和WO2016/044227中的描述进行高通量单细胞TCR测序。测序方法采用单细胞液滴和样品以及分子条形码，从而在单细胞水平上鉴定存在于单一起始组合物中的大量(例如，数百万)个单细胞中的每一个的TCRα链和β链序列的各个对，并评估在所评估的各个群体中的每个TCR对的丰度。在单细胞水平上鉴定和量化TCR对的能力允许评估各个阳性和阴性部分的每一个中各个TCR对的每一个的频率，并评估经过多轮抗原刺激的TCR的富集和持久性。根据如下项来选择在本测定法中鉴定的TCR对：它们在第2轮和第3轮之后在肽结合部分中的存在，在这些轮的每轮中阳性部分相对于阴性部分的较高丰度，以及在多轮抗原暴露之后的随时间富集。

[0585] 表21和表22分别列出了根据本方法分离的示例性E6(29-38)-和E7(11-19)特异性TCR，以及针对每个TCR的α链和β链核苷酸和氨基酸序列的序列标识符(SEQ ID NO:)。表21和表22还列出了对应于示例性全长编码氨基酸序列的序列标识符(SEQ ID NO)，其含有每个对应的TCR的β链和α链序列，所述β链和α链序列由编码核糖体跳跃P2A序列(在SEQ ID NO:204中列出的P2A接头)的序列分开(指定为“β-P2A-α”)。将编码许多TCR的每一个的这种全长序列的核苷酸序列插入到用于转移到宿主细胞中的载体中，所述宿主细胞比如原代人细胞，例如T细胞，如下文所述。在核苷酸序列的翻译和分开TCR链的P2A序列的自切割后，使TCR的重组α链和β链以外源方式在宿主细胞中表达。

表21：HPV 16 E6(29-38)特异性TCR的氨基酸和核苷酸序列						
TCR	表位	SEQ ID NO.				
		全长β-P2A-α序列	α		β	
		aa	nt	aa	nt	aa
TCR 15	E6(29-38)	391	389	473	390	479
TCR 16	E6(29-38)	392	430	488	431	494
TCR 17	E6(29-38)	393	1019	500	1020	494
TCR 18	E6(29-38)	394	1021	506	1022	512
TCR 19	E6(29-38)	395	1023	518	1024	526
TCR 20	E6(29-38)	396	1025	532	1026	541
TCR 21	E6(29-38)	397	1027	550	1028	556
TCR 22	E6(29-38)	398	1029	565	1030	574
TCR 23	E6(29-38)	399	1031	583	1032	589
TCR 24	E6(29-38)	400	1033	595	1034	601
TCR 25	E6(29-38)	401	1035	607	1036	613
TCR 26	E6(29-38)	402	1037	619	1038	625

表21：HPV 16 E6(29-38)特异性TCR的氨基酸和核苷酸序列						
TCR	表位	SEQ ID NO.				
		全长β-P2A-α序列	α		β	
		aa	nt	aa	nt	aa
TCR 27	E6(29-38)	403	1039	633	1040	639
TCR 28	E6(29-38)	404	1041	645	1042	651
TCR 29	E6(29-38)	405	1043	657	1044	663
TCR 30	E6(29-38)	406	1045	672	1046	681

表22：HPV 16 E7(11-19)特异性TCR的氨基酸和核苷酸序列						
TCR	表位	SEQ ID NO.				
		全长β-P2A-α序列	α		β	
		aa	nt	aa	nt	aa
TCR 31	E7(11-19)	407	1225	687	1224	696
TCR 32	E7(11-19)	408	1049	705	1050	714
TCR 33	E7(11-19)	409	1051	722	1052	731
TCR 34	E7(11-19)	410	1226	737	1227	746
TCR 35	E7(11-19)	411	1055	755	1056	764
TCR 36	E7(11-19)	412	1057	771	1058	777
TCR 37	E7(11-19)	413	1059	783	1060	789
TCR 38	E7(11-19)	414	1061	795	1062	804
TCR 39	E7(11-19)	415	1063	811	1064	820
TCR 40	E7(11-19)	416	1065	826	1066	835
TCR 41	E7(11-19)	417	1067	841	1068	847
TCR 42	E7(11-19)	418	1069	853	1070	859
TCR 43	E7(11-19)	419	1071	865	1072	871
TCR 44	E7(11-19)	420	1073	877	1074	883
TCR 45	E7(11-19)	421	1075	891	1076	897

表22：HPV 16 E7(11-19)特异性TCR的氨基酸和核苷酸序列						
TCR	表位	SEQ ID NO.				
		全长β-P2A-α序列	α		β	
		aa	nt	aa	nt	aa
TCR 46	E7(11-19)	422	1077	904	1078	913
TCR 47	E7(11-19)	423	1079	921	1080	927
TCR 48	E7(11-19)	424	1081	933	1082	941
TCR 49	E7(11-19)	425	1083	947	1084	953
TCR 50	E7(11-19)	426	1085	959	1086	965
TCR 51	E7(11-19)	427	1087	971	1088	977
TCR 52	E7(11-19)	428	1089	983	1090	989
TCR 53	E7(11-19)	429	1091	995	1092	1004
TCR 54	E7(11-19)	227	1093	58	1094	62
TCR 55	E7(11-19)	340	1095	283	1228	285

C.密码子优化和修饰

[0586] 通过密码子优化和/或通过突变修饰编码如上所述生成的TCR的核苷酸序列，以促进在TCR恒定结构域之间的界面中形成非天然二硫键，从而增加TCR的配对和稳定性。通过TCR链的Cα区残基48处从Thr到Cys和Cβ区残基57处从Ser到Cys的修饰，促成了非天然二硫键(参见Kuball等人(2007)Blood,109:2331-2338)。针对每个TCR的修饰形式得到的修饰核苷酸序列和对应编码氨基酸序列的对应SEQ ID NO示于表23(E6(29-38)特异性TCR)和表24(E7(11-19)特异性TCR)中。

[0587] 针对如上所述修饰的各个TCR，生成了含有分别编码克隆的TCR的β链和α链(由编码P2A多肽的序列分开)的修饰核苷酸序列的构建体，并将其插入载体例如慢病毒载体中，所述构建体用于使用标准方法在T细胞系和原代T细胞中表达TCR链。

表23：HPV 16 E6(29-38)特异性TCR的密码子优化、半胱氨酸修饰形式		
TCR	表位	TCR的修饰形式的SEQ ID NO.

		全长	α		β	
		nt	nt	aa	nt	aa
TCR 15	E6(29-38)	432	1097	474	1098	480
TCR 16	E6(29-38)	433	1099	489	1100	495
TCR 17	E6(29-38)	434	1101	501	1102	495
TCR 18	E6(29-38)	435	1103	507	1104	513
TCR 19	E6(29-38)	436	1105	519	1106	527
TCR 20	E6(29-38)	437	1107	533	1108	542
TCR 21	E6(29-38)	438	1109	551	1110	557
TCR 22	E6(29-38)	439	1111	566	1112	575
TCR 23	E6(29-38)	440	1113	584	1114	590
TCR 24	E6(29-38)	441	1115	596	1116	602
TCR 25	E6(29-38)	442	1117	608	1118	614
TCR 26	E6(29-38)	443	1119	620	1120	626
TCR 27	E6(29-38)	444	1121	634	1122	640
TCR 28	E6(29-38)	445	1123	646	1124	652
TCR 29	E6(29-38)	446	1125	658	1126	664
TCR 30	E6(29-38)	447	1127	673	1128	682

表24：HPV 16 E7(11-19)特异性TCR的密码子优化、半胱氨酸修饰形式						
TCR	表位	TCR的修饰形式的SEQ ID NO.				
		全长	α		β	
		nt	nt	aa	nt	aa
TCR 31	E7(11-19)	448	1129	688	1130	697
TCR 32	E7(11-19)	449	1131	706	1132	715
TCR 33	E7(11-19)	450	1133	723	1134	732
TCR 34	E7(11-19)	451	1135	738	1136	747
TCR 35	E7(11-19)	452	1137	756	1138	765
TCR 36	E7(11-19)	453	1139	772	1140	778
TCR 37	E7(11-19)	454	1141	784	1142	790

TCR 38	E7(11-19)	455	1143	796	1144	805
TCR 39	E7(11-19)	456	1145	812	1146	821
TCR 40	E7(11-19)	457	1147	827	1148	836
TCR 41	E7(11-19)	458	1149	842	1150	848
TCR 42	E7(11-19)	459	1151	854	1152	860
TCR 43	E7(11-19)	460	1153	866	1154	872
TCR 44	E7(11-19)	461	1155	878	1156	884
TCR 45	E7(11-19)	462	1157	892	1158	898
TCR 46	E7(11-19)	463	1159	905	1160	914
TCR 47	E7(11-19)	464	1161	922	1162	928
TCR 48	E7(11-19)	465	1163	934	1164	942
TCR 49	E7(11-19)	466	1165	948	1166	954
TCR 50	E7(11-19)	467	1167	960	1168	966
TCR 51	E7(11-19)	468	1169	972	1170	978
TCR 52	E7(11-19)	469	1171	984	1172	990
TCR 53	E7(11-19)	470	1173	996	1174	1005
TCR 54	E7(11-19)	471	1175	59	1176	63
TCR 55	E7(11-19)	472	1177	284	1178	286

实施例5:示例性E6-和E7-特异性TCR的表达和抗原结合

[0588] 在T细胞中表达如上文实施例4中所述鉴定的示例性E6-和E7-特异性T细胞受体(TCR),并评估其表面表达和抗原特异性结合(具有或不具有CD8相互作用),基本上如上文实施例2中所述。具体地说,将CD4+ Jurkat衍生细胞(在其表面不表达内源性TCR,经过或未经过引入外源性CD8进行修饰(产生CD4+/CD8+细胞的修饰))混合成1:1混合物,以便用编码TCR的质粒DNA转染,从而评估TCR的CD8非依赖性结合活性。对于转染,用编码TCR的质粒瞬时转染CD4+和CD4+/CD8+细胞混合物,在转染后48小时,通过流式细胞术评估细胞的(1)对MHC分子(HLA:A02:01)背景下的靶肽的结合,这通过用E6(29-38)肽-或E7(11-19)肽-MHC四聚体试剂染色来完成,和/或(2)对靶标的CD8+非依赖性结合,这通过用抗CD8抗体将四聚体标记的细胞共染色来完成。在本研究中还评估了模拟转染(模拟)的细胞和表达能够与HLA-A2/E6(29-38)结合的参考TCR的细胞。

[0589] 示例性结果显示在图5A-5F(装载E6(29-38)的四聚体结合)中和图6A-6F(装载E7(11-19)的四聚体结合)中。在图5A-5H和图6A-6H中所示的流式细胞术图中的指示象限中的细胞的百分比也概述于下文的表25(流式细胞术图,显示来自TCR转染的组合物的CD8+细胞的E6(29)四聚体和CD8+染色结果;图5A-5C)、表26(流式细胞术图,显示E6(29)特异性TCR转

染的细胞组合物的结果;图5D-5F)和表27(流式细胞术图,显示E7(11)特异性TCR的结果;图6A-6F)中。具体地说,图5A-5C描绘了CD8+群体中四聚体和CD8染色的流式细胞术图;图5D-5F和图6A-6F描绘了反映CD8+和CD8-群体染色的图。

表25.在图5A-5C中所示的流式细胞术图中的每个指示象限中存在的细胞的百分比

E6 TCR	**E6 tet+/CD8-象限**	**E6 tet+/CD8+象限**	**E6 tet-/CD8+象限**	**E6 tet-/CD8-象限**
模拟	0.046	12.5	83.7	3.75
参考TCR	0.07	32	65.9	1.95
TCR 9	0.051	42.5	55.6	1.89
TCR 13	0.064	38.6	59.5	1.82
TCR 14	0.04	38.4	59.7	1.8
模拟	5.85E-03	4.44	88.9	6.64
参考TCR	0.16	40	57.9	1.93
TCR 17	0.17	34.7	63.6	1.53
TCR 18	0.045	50.4	47.7	1.86
TCR 21	0.22	51.6	46	2.18
TCR 22	0.14	51.2	47.3	1.38
TCR 23	0.18	43.6	54.1	2.14
TCR 24	0.13	29.1	66.2	4.51
TCR 27	0.02	24.5	73.5	1.96

表26.在图5D-5F中的流式细胞术图中的每个指示象限中存在的细胞的百分比

E6 TCR	E6 tet+/CD8-象限	E6 tet+/CD8+象限	E6 tet-/CD8+象限	E6 tet-/CD8-象限
TCR 15	40.2	21.4	13.6	24.8
TCR 16	28.2	35.6	9.51	26.7
TCR 17	21.3	36.2	7.72	34.8
TCR 18	3.61	23.3	12	61.1
TCR 19	20.8	35.5	7.71	36
TCR 20	34.1	38.2	5.17	22.6
TCR 21	32.7	28.8	7.16	31.3
TCR 23	22.5	52.5	5.19	19.7
TCR 24	23.5	55	5.56	16
TCR 25	14.7	34	10.2	41.1
TCR 26	47.4	42.3	1.58	8.73
TCR 27	3.5	15.8	20.1	60.6
TCR 28	0.15	13.1	31.4	55.4
TCR 29	44.5	35.6	2	17.9
TCR 30	0.74	31	13.9	54.3

表27.在图6A-6F中的流式细胞术图中的每个指示象限中鉴定的细胞的百分比

E7 TCR	E7 tet+/CD8-象限	E7 tet+/CD8+象限	E7 tet-/CD8+象限	E7 tet-/CD8-象限
模拟	0.01	0.1	96.1	3.77
TCR 12	8.48E-03	1.89	96.2	1.86
TCR 12	0.001	18.6	78.6	2.82
TCR 31	0.042	4.52	21.1	74.3
TCR 32	33.5	25.3	7.53	33.7
TCR 33	14	22.6	12.8	50.6

表27.在图6A-6F中的流式细胞术图中的每个指示象限中鉴定的细胞的百分比

E7 TCR	E7 tet+/CD8-象限	E7 tet+/CD8+象限	E7 tet-/CD8+象限	E7 tet-/CD8-象限
TCR 34	26	26.3	6.85	40.9
TCR 35	7.18	14.5	35.1	43.2
TCR 36	16.7	23.4	25.4	34.5
TCR 37	19.5	25.5	22.7	32.2
TCR 38	5.44	15.7	33.3	45.5
TCR 39	2.61	12.3	37	48
TCR 40	1.37	7.84	42.4	48.4
TCR 41	2.41	6.07	43.6	47.9
TCR 42	1.65	1.21	39.5	57.4
TCR 43	1.88	3.82	37.6	56.7
TCR 44	1.43	2.96	39.9	55.7
TCR 45	16.9	22.4	19.5	41.3
TCR 46	1.21	1.27	38.9	58.6
TCR 47	0.71	1.98	40.6	56.7
TCR 48	1.29	5.36	37	56.4
TCR 49	3.06	5.54	27.2	64.3
TCR 50	0.25	3.28	30.7	65.8
TCR 51	2.06	5.7	27.5	64.7
TCR 53	0.43	3.35	28.7	67.5
TCR 54	11.3	9.66	21.2	57.6
TCR 54	0.63	2.75	48.3	48.3
TCR 55	0.28	1.45	50.4	47.9

[0590] 如所示，示例性评估的TCR在T细胞表面上表达，并且识别在MHC四聚体背景下的HPV肽。在一些情况下，结合不依赖于CD8共受体，如图5D-5F(表26中列出的百分比)和图6A-6F(表27中列出的百分比)中的$CD8^-$群体中的四聚体$^+$细胞指示的。

实施例6：原代T细胞中示例性重组T细胞受体(TCR)的表达和评估

[0591] 评估了示例性重组E7特异性TCR在原代人T细胞中的表达和功能。

[0592] 用慢病毒制剂转导原代人CD4+和CD8+ T细胞，所述慢病毒制剂编码对HPV16 E6(29-38)特异的TCR16以及各自对HPV 16 E7(11-19)特异的TCR 49、TCR 53和TCR 37(如上文实施例4中所述)。通过基于免疫亲和选择从获自健康供体的人外周血单核细胞(PBMC)分离大约5x 10^6个原代人CD4+和CD8+ T细胞。在慢病毒转导之前，通过在含有人血清和细胞因子的培养基中在37℃下用抗CD3/抗CD28试剂培养刺激细胞24小时。用编码TCR 16、TCR 49、TCR 53或TCR 37的慢病毒制剂或模拟转导对照(在与用于慢病毒转导的相同条件下处理的细胞，但不添加慢病毒)转导经过刺激的细胞。慢病毒构建体还含有编码EGFRt(为转导

和表达的替代标志物)的序列,所述序列通过编码T2A核糖体跳跃序列的序列与重组TCR编码序列分开。转导后,将细胞在含有人血清和细胞因子的培养基中培养。在转导后第13天,通过流式细胞术评估细胞的染色,所述染色使用抗CD3抗体、抗CD8抗体和HPV 16 E6(29-38)-或HPV16 E7(11-19)-肽-染色-MHC四聚体复合物。在将表达重组TCR的细胞与鳞状细胞癌细胞系UPCI:SCC152(ATCC®CRL-3240™)(一种HPV+的抗原特异性靶细胞系)温育(对于表达TCR16的细胞,E:T比为为7.5:1或3.25:1,对于表达TCR 49、TCR 53或TCR37的细胞,E:T比为2.5:1)后,评估干扰素γ(IFNγ)的产生。

[0593] 结果显示了对每个TCR特异的对应的肽-MHC四聚体复合物的结合。表达TCR 16的细胞在测试的两种E:T比下都产生了高于背景的IFNγ水平。表达TCR 49、TCR 53或TCR 37的CD8+细胞产生了高于背景的IFNγ水平,并且表达TCR 53和TCR 37的CD4+细胞产生了高于背景的IFNγ水平,与这些TCR在原代T细胞中的CD8非依赖性功能一致。结果与原代T细胞中重组TCR的表达、细胞表面表达和抗原特异性功能一致。

[0594] 本发明并不意图限于特定公开的实施方案的范围,所提供的实施方案例如用于说明本发明的各个方面。根据本文中的描述和教导,对所述组合物和方法的各种修改将变得显而易见。可以在不脱离本公开的真实范围和精神的情况下实施这样的变化,并且这些变化预期落入本公开的范围内。

序列表

SEQ ID NO.	序列	说明
1	MGIRLLCRVAFCFLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECV QDMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPEGYSV SREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASTFWGQRRTEAFFGQGTR LTVVEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDH VELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAE AWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALV LMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMEKNPLAAPL LILWFHLDCVSSILNVEQSPQSLHVQEGDSTNFTCSFPSSNFYAL HWYRWETAKSPEALFVMTLNGDEKKKGRISATLNTKEGYSYL YIKGSQPEDSATYLCASQTGANNLFFGTGTRLTVIPYIQNPDPA VYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLD MRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSC DVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLW SS	TCR 14 全序列 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
2	MGTRLLCWVVLGFLGTDHTGAGVSQSPRYKVAKRGQDVALR CDPISGHVSLFWYQQALGQGPEFLTYFQNEAQLDKSGLPSDRF FAERPEGSVSTLKIQRTQQEDSAVYLCASSPTGTERELFFGEGSR LTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDH VELSWWV NGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCG FTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRK DSRGGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMLLLLVPVLEVIFTLGGT RAQSVTQLDSHVSVSEGTPVLLRCNYSSSYSPSLFWYVQHPNK GLQLLLKYTSAATLVKGINGFEAEFKKSETSFHLTKPSAHMSDA	TCR 13 全序列 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)

	AEYFCVVRGGKLIFGQGTELSVKPNIQNPDPAVYQLRDSKSSD KSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSA VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETD TNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	
3	MDTWLVCWAIFSLLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCV PISNHLYFYWYRQILGQKVEFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVER PDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCASTTRSSYEQYFGPGTRLTVT EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELS WWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATF WQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWG RADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMA MVKRKDSRGGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMKTFAGFSFLFL WLQLDCMSRGEDVEQSLFLSVREGDSSVINCTYTDSSSTYLYW YKQEPGAGLQLLTYIFSNMDMKQDQRLTVLLNKKDKHLSLRIA DTQTGDSAIYFCAVPSGATNKLIFGTGTLLAVQPNIQNPDPAVY QLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMR SMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDV KLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 12/TCR 55 全序列 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
4	GGCTCCGGCGCCACAAACTTTTCTCTGCTGAAGCAGGCAGG CGATGTGGAGGAGAACCCTGGACCA	TCR 14 P2A 人工 (nt)
5	GGAAGCGGAGCCACCAACTTTTCCCTGCTGAAGCAGGCCGG CGATGTGGAGGAGAATCCTGGCCCA	TCR 13 P2A 人工 (nt)
6	GGATCTGGAGCCACCAACTTCTCCCTGCTGAAGCAGGCCGG CGATGTGGAGGAGAATCCTGGCCCA	TCR 12 P2A

		人工 (nt)
7	ATGGGCATCCGGCTGCTGTGCAGAGTGGCCTTCTGTTTTCTG GCCGTGGGCCTGGTGGACGTGAAGGTGACCCAGAGCTCCCG GTATCTGGTGAAGAGAACAGGCGAGAAGGTGTTTCTGGAGT GCGTGCAGGACATGGATCACGAGAACATGTTCTGGTACAGG CAGGATCCAGGCCTGGGCCTGAGACTGATCTATTTCAGCTAC GATGTGAAGATGAAGGAGAAGGGCGACATCCCTGAGGGCTA TTCTGTGAGCAGGGAGAAGAAGGAGCGGTTCAGCCTGATCC TGGAGTCCGCCTCTACCAACCAGACATCTATGTACCTGTGCG CAAGCACCTTCTGGGGACAGAGGAGAACAGAGGCCTTCTTT GGCCAGGGCACCAGGCTGACAGTGGTGGAGGACCTGAATAA GGTGTTCCCCCCTGAGGTGGCCGTGTTTGAGCCATCCGAGGC CGAGATCTCTCACACCCAGAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGG CAACCGGCTTCTTTCCCGATCACGTGGAGCTGTCCTGGTGGG TGAACGGCAAGGAGGTGCACTCTGGCGTGTGCACAGACCCA CAGCCCCTGAAGGAGCAGCCTGCCCTGAATGATAGCCGCTA TTGTCTGTCTAGCAGGCTGCGCGTGTCCGCCACCTTTTGGCA GAACCCAAGGAATCACTTCCGCTGCCAGGTGCAGTTTTACG GCCTGTCCGAGAATGACGAGTGGACCCAGGATAGGGCCAAG CCAGTGACACAGATCGTGTCTGCCGAGGCATGGGGCAGAGC CGACTGTGGCTTCACCAGCGTGTCCTACCAGCAGGGCGTGCT GAGCGCCACCATCCTGTATGAGATCCTGCTGGGCAAGGCCA CACTGTACGCCGTGCTGGTGTCCGCCCTGGTGCTGATGGCCA TGGTGAAGCGGAAGGACTTC	TCR 14-β 密码子优化的/半 胱氨酸修饰的 智人 (nt)
8	ATGGGAACCAGGCTGCTGTGCTGGGTGGTGCTGGGCTTTCTG GGAACCGACCACACAGGAGCAGGCGTGTCCCAGTCTCCAAG GTACAAGGTGGCCAAGAGAGGCCAGGATGTGGCCCTGAGAT GTGACCCCATCTCCGGCCACGTGTCTCTGTTCTGGTACCAGC AGGCCCTGGGACAGGGACCAGAGTTCCTGACATATTTTCAG AACGAGGCCCAGCTGGATAAGAGCGGCCTGCCTTCCGACAG	TCR 13-β 密码子优化的/半 胱氨酸修饰的 智人 (nt)

	GTTCTTTGCAGAGCGCCCAGAGGGAAGCGTGTCCACCCTGA AGATCCAGAGGACACAGCAGGAGGACTCCGCCGTGTACCTG TGCGCAAGCTCCCCTACCGGAACAGAGAGGGAGCTGTTCTT TGGAGAGGGCAGCCGCCTGACCGTGCTGGAGGATCTGAAGA ACGTGTTCCCCCCTGAGGTGGCCGTGTTTGAGCCTAGCGAGG CCGAGATCTCCCACACCCAGAAGGCCACCCTGGTGTGCCTG GCAACCGGCTTCTATCCAGACCACGTGGAGCTGAGCTGGTG GGTGAACGGCAAGGAGGTGCACTCCGGCGTGTGCACAGACC CACAGCCCCTGAAGGAGCAGCCCGCCCTGAATGATAGCCGC TACTGTCTGTCTAGCCGGCTGAGAGTGTCCGCCACCTTTTGG CAGAACCCTAGGAATCACTTCCGCTGCCAGGTGCAGTTTTAT GGCCTGTCCGAGAACGACGAGTGGACCCAGGATCGGGCCAA GCCCGTGACACAGATCGTGTCTGCCGAGGCATGGGGCAGAG CCGATTGTGGCTTCACATCTGAGAGCTACCAGCAGGGCGTG CTGTCCGCCACCATCCTGTACGAGATCCTGCTGGGCAAGGCC ACACTGTATGCCGTGCTGGTGAGCGCCCTGGTGCTGATGGCC ATGGTGAAGAGGAAGGACTCTAGAGGA	
9	ATGGACACCTGGCTGGTGTGCTGGGCCATCTTCAGCCTGCTG AAGGCAGGCCTGACCGAGCCTGAGGTGACCCAGACACCATC CCACCAGGTGACACAGATGGGCCAGGAAGTGATCCTGCGGT GCGTGCCTATCTCCAACCACCTGTACTTTTATTGGTACAGAC AGATCCTGGGCCAGAAGGTGGAGTTTCTGGTGAGCTTCTAC AACAATGAGATCAGCGAGAAGTCCGAGATCTTTGACGATCA GTTCTCTGTGGAGAGGCCCGACGGCAGCAACTTCACCCTGA AGATCCGCTCCACAAAGCTGGAGGATTCTGCCATGTATTTCT GCGCCAGCACCACACGGAGCTCCTACGAGCAGTATTTTGGC CCTGGCACCAGACTGACCGTGACAGAGGACCTGAAGAACGT GTTCCCCCCTGAGGTGGCCGTGTTCGAGCCATCTGAGGCCGA GATCAGCCACACCCAGAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGGCAA CCGGCTTCTACCCCGATCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTG AACGGCAAGGAGGTGCACTCCGGCGTGTGCACAGACCCACA	TCR 12-β 密码子优化的/半胱氨酸修饰的 智人 (nt)

	GCCCCTGAAGGAGCAGCCTGCCCTGAATGATAGCAGATACT GTCTGTCTAGCCGGCTGAGAGTGTCCGCCACCTTCTGGCAGA ACCCAAGGAATCACTTTCGCTGCCAGGTGCAGTTCTATGGCC TGTCTGAGAACGACGAGTGGACCCAGGATAGGGCCAAGCCA GTGACACAGATCGTGAGCGCCGAGGCATGGGGCAGAGCCGA TTGTGGCTTTACAAGCGAGTCCTATCAGCAGGGCGTGCTGTC CGCCACCATCCTGTACGAGATCCTGCTGGGCAAGGCCACAC TGTATGCCGTGCTGGTGTCTGCCCTGGTGCTGATGGCCATGG TGAAGAGGAAGGACTCCAGAGGA	
10	ATGGAGAAGAATCCTCTGGCCGCCCCACTGCTGATCCTGTGG TTCCACCTGGACTGCGTGTCCTCTATCCTGAATGTGGAGCAG AGCCCACAGTCCCTGCACGTGCAGGAGGGCGATAGCACCAA CTTCACATGTTCCTTTCCTAGCTCCAACTTCTACGCCCTGCAC TGGTACCGGTGGGAGACAGCCAAGAGCCCAGAGGCCCTGTT CGTGATGACACTGAACGGCGACGAGAAGAAGAAGGGCAGA ATCAGCGCCACCCTGAATACAAAGGAGGGCTACTCCTATCT GTACATCAAGGGCAGCCAGCCCGAGGATTCCGCCACCTACC TGTGCGCCTCCCAGACAGGCGCCAACAATCTGTTCTTTGGCA CCGGCACAAGGCTGACCGTGATCCCTTATATCCAGAACCCA GACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGGGACTCTAAGTCTAGCGA TAAGAGCGTGTGCCTGTTCACCGACTTTGATTCTCAGACAAA CGTGAGCCAGAGCAAGGACAGCGACGTGTACATCACCGACA AGTGCGTGCTGGATATGAGAAGCATGGACTTTAAGTCCAAC TCTGCCGTGGCCTGGTCTAATAAGAGCGATTTCGCCTGCGCC AACGCCTTTAACAATTCCATCATCCCCGAGGATACATTCTTT CCATCTCCCGAGTCCTCTTGTGACGTGAAGCTGGTGGAGAAG AGCTTCGAGACAGATACAAACCTGAATTTTCAGAACCTGAG CGTGATCGGCTTCCGGATCCTGCTGCTGAAGGTGGCCGGCTT CAATCTGCTGATGACCCTGAGACTGTGGAGCTCCTGA	TCR 14-α 密码子优化的/半 胱氨酸修饰的 智人 (nt)
11	ATGCTGCTGCTGCTGGTGCCAGTGCTGGAAGTGATCTTCACC CTGGGAGGAACAAGGGCACAGTCTGTGACCCAGCTGGACAG	TCR 13-α 密码子优化的/半

	CCACGTGTCCGTGTCTGAGGGCACACCCGTGCTGCTGAGATG CAACTACTCCTCTAGCTATAGCCCCTCCCTGTTTTGGTACGT GCAGCACCCTAATAAGGGCCTGCAGCTGCTGCTGAAGTATA CCTCCGCCGCCACACTGGTGAAGGGCATCAATGGCTTCGAG GCCGAGTTTAAGAAGAGCGAGACAAGCTTCCACCTGACAAA GCCTTCCGCCCACATGTCTGACGCCGCCGAGTACTTTTGCGT GGTGCGGGGAGGCAAGCTGATCTTCGGACAGGGAACCGAGC TGAGCGTGAAGCCAAACATCCAGAATCCCGATCCTGCCGTG TATCAGCTGCGCGACTCCAAGTCCTCTGATAAGAGCGTGTGC CTGTTCACCGACTTTGATTCTCAGACAAACGTGTCTCAGAGC AAGGACAGCGACGTGTACATCACCGACAAGTGCGTGCTGGA TATGCGGAGCATGGACTTTAAGTCCAACTCTGCCGTGGCCTG GTCTAATAAGAGCGATTTCGCCTGCGCCAATGCCTTTAACAA TTCCATCATCCCCGAGGATACATTCTTTCCATCTCCCGAGAG CTCCTGTGACGTGAAGCTGGTGGAGAAGAGCTTCGAGACAG ATACAAACCTGAATTTTCAGAACCTGAGCGTGATCGGCTTCA GGATCCTGCTGCTGAAGGTGGCCGGCTTCAATCTGCTGATGA CCCTGCGCCTGTGGTCTAGCTGA	胱氨酸修饰的 智人 (nt)
12	ATGAAGACATTTGCCGGCTTCTCTTTTCTGTTCCTGTGGCTGC AGCTGGATTGCATGAGCAGGGGCGAGGACGTGGAGCAGAG CCTGTTCCTGTCCGTGCGCGAGGGCGATTCCTCTGTGATCAA CTGTACCTACACAGACAGCTCCTCTACCTATCTGTACTGGTA TAAGCAGGAGCCAGGAGCAGGCCTGCAGCTGCTGACCTATA TCTTTTCCAACATGGACATGAAGCAGGATCAGCGGCTGACA GTGCTGCTGAATAAGAAGGACAAGCACCTGAGCCTGAGAAT CGCTGACACCCAGACAGGCGATTCCGCCATCTACTTCTGCGC CGTGCCCTCTGGCGCCACCAATAAGCTGATCTTTGGAACCGG CACACTGCTGGCAGTGCAGCCTAACATCCAGAATCCCGATC CTGCCGTGTACCAGCTGCGGGACAGCAAGAGCTCCGATAAG TCCGTGTGCCTGTTTACCGACTTCGATTCTCAGACAAACGTG TCTCAGAGCAAGGACAGCGACGTGTACATCACCGACAAGTG	TCR 12-α 密码子优化的/半 胱氨酸修饰的 智人 (nt)

	CGTGCTGGATATGCGGAGCATGGACTTCAAGTCCAACTCTGC CGTGGCCTGGTCTAATAAGAGCGACTTTGCCTGCGCCAATGC CTTCAACAATTCCATCATCCCCGAGGATACATTCTTTCCATC TCCCGAGTCTAGCTGTGACGTGAAGCTGGTGGAGAAGAGCT TCGAGACAGATACAAACCTGAATTTCCAGAACCTGTCTGTG ATCGGCTTTAGGATCCTGCTGCTGAAGGTGGCCGGCTTTAAT CTGCTGATGACCCTGCGCCTGTGGTCCTCTTGA	
13	ATGGGCATCCGGCTGCTGTGCAGAGTGGCCTTCTGTTTTCTG GCCGTGGGCCTGGTGGACGTGAAGGTGACCCAGAGCTCCCG GTATCTGGTGAAGAGAACAGGCGAGAAGGTGTTTCTGGAGT GCGTGCAGGACATGGATCACGAGAACATGTTCTGGTACAGG CAGGATCCAGGCCTGGGCCTGAGACTGATCTATTTCAGCTAC GATGTGAAGATGAAGGAGAAGGGCGACATCCCTGAGGGCTA TTCTGTGAGCAGGGAGAAGAAGGAGCGGTTCAGCCTGATCC TGGAGTCCGCCTCTACCAACCAGACATCTATGTACCTGTGCG CAAGCACCTTCTGGGGACAGAGGAGAACAGAGGCCTTCTTT GGCCAGGGCACCAGGCTGACAGTGGTGGAGGACCTGAATAA GGTGTTCCCCCCTGAGGTGGCCGTGTTTGAGCCATCCGAGGC CGAGATCTCTCACACCCAGAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGG CAACCGGCTTCTTTCCCGATCACGTGGAGCTGTCCTGGTGGG TGAACGGCAAGGAGGTGCACTCTGGCGTGTGCACAGACCCA CAGCCCCTGAAGGAGCAGCCTGCCCTGAATGATAGCCGCTA TTGTCTGTCTAGCAGGCTGCGCGTGTCCGCCACCTTTTGGCA GAACCCAAGGAATCACTTCCGCTGCCAGGTGCAGTTTTACG GCCTGTCCGAGAATGACGAGTGGACCCAGGATAGGGCCAAG CCAGTGACACAGATCGTGTCTGCCGAGGCATGGGGCAGAGC CGACTGTGGCTTCACCAGCGTGTCCTACCAGCAGGGCGTGCT GAGCGCCACCATCCTGTATGAGATCCTGCTGGGCAAGGCCA CACTGTACGCCGTGCTGGTGTCCGCCCTGGTGCTGATGGCCA TGGTGAAGCGGAAGGACTTCGGCTCCGGCGCCACAAACTTT TCTCTGCTGAAGCAGGCAGGCGATGTGGAGGAGAACCCTGG	TCR 14 密码子优化的/半胱氨酸修饰的全序列 智人 (nt)

	ACCAATGGAGAAGAATCCTCTGGCCGCCCCACTGCTGATCC TGTGGTTCCACCTGGACTGCGTGTCCTCTATCCTGAATGTGG AGCAGAGCCCACAGTCCCTGCACGTGCAGGAGGGCGATAGC ACCAACTTCACATGTTCCTTTCCTAGCTCCAACTTCTACGCC CTGCACTGGTACCGGTGGGAGACAGCCAAGAGCCCAGAGGC CCTGTTCGTGATGACACTGAACGGCGACGAGAAGAAGAAGG GCAGAATCAGCGCCACCCTGAATACAAAGGAGGGCTACTCC TATCTGTACATCAAGGGCAGCCAGCCCGAGGATTCCGCCAC CTACCTGTGCGCCTCCCAGACAGGCGCCAACAATCTGTTCTT TGGCACCGGCACAAGGCTGACCGTGATCCCTTATATCCAGA ACCCAGACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGGGACTCTAAGTCT AGCGATAAGAGCGTGTGCCTGTTCACCGACTTTGATTCTCAG ACAAACGTGAGCCAGAGCAAGGACAGCGACGTGTACATCAC CGACAAGTGCGTGCTGGATATGAGAAGCATGGACTTTAAGT CCAACTCTGCCGTGGCCTGGTCTAATAAGAGCGATTTCGCCT GCGCCAACGCCTTTAACAATTCCATCATCCCCGAGGATACAT TCTTTCCATCTCCCGAGTCCTCTTGTGACGTGAAGCTGGTGG AGAAGAGCTTCGAGACAGATACAAACCTGAATTTTCAGAAC CTGAGCGTGATCGGCTTCCGGATCCTGCTGCTGAAGGTGGCC GGCTTCAATCTGCTGATGACCCTGAGACTGTGGAGCTCCTGA	
14	ATGGGAACCAGGCTGCTGTGCTGGGTGGTGCTGGGCTTTCTG GGAACCGACCACACAGGAGCAGGCGTGTCCCAGTCTCCAAG GTACAAGGTGGCCAAGAGAGGCCAGGATGTGGCCCTGAGAT GTGACCCCATCTCCGGCCACGTGTCTCTGTTCTGGTACCAGC AGGCCCTGGGACAGGGACCAGAGTTCCTGACATATTTTCAG AACGAGGCCCAGCTGGATAAGAGCGGCCTGCCTTCCGACAG GTTCTTTGCAGAGCGCCCAGAGGGAAGCGTGTCCACCCTGA AGATCCAGAGGACACAGCAGGAGGACTCCGCCGTGTACCTG TGCGCAAGCTCCCCTACCGGAACAGAGAGGGAGCTGTTCTT TGGAGAGGGCAGCCGCCTGACCGTGCTGGAGGATCTGAAGA ACGTGTTCCCCCCTGAGGTGGCCGTGTTTGAGCCTAGCGAGG	TCR 13 密码子优化的/半胱氨酸修饰的全序列 智人 (nt)

	CCGAGATCTCCCACACCCAGAAGGCCACCCTGGTGTGCCTG GCAACCGGCTTCTATCCAGACCACGTGGAGCTGAGCTGGTG GGTGAACGGCAAGGAGGTGCACTCCGGCGTGTGCACAGACC CACAGCCCCTGAAGGAGCAGCCCGCCCTGAATGATAGCCGC TACTGTCTGTCTAGCCGGCTGAGAGTGTCCGCCACCTTTTGG CAGAACCCTAGGAATCACTTCCGCTGCCAGGTGCAGTTTTAT GGCCTGTCCGAGAACGACGAGTGGACCCAGGATCGGGCCAA GCCCGTGACACAGATCGTGTCTGCCGAGGCATGGGGCAGAG CCGATTGTGGCTTCACATCTGAGAGCTACCAGCAGGGCGTG CTGTCCGCCACCATCCTGTACGAGATCCTGCTGGGCAAGGCC ACACTGTATGCCGTGCTGGTGAGCGCCCTGGTGCTGATGGCC ATGGTGAAGAGGAAGGACTCTAGAGGAGGAAGCGGAGCCA CCAACTTTTCCCTGCTGAAGCAGGCCGGCGATGTGGAGGAG AATCCTGGCCCAATGCTGCTGCTGCTGGTGCCAGTGCTGGAA GTGATCTTCACCCTGGGAGGAACAAGGGCACAGTCTGTGAC CCAGCTGGACAGCCACGTGTCCGTGTCTGAGGGCACACCCG TGCTGCTGAGATGCAACTACTCCTCTAGCTATAGCCCCTCCC TGTTTTGGTACGTGCAGCACCCTAATAAGGGCCTGCAGCTGC TGCTGAAGTATACCTCCGCCGCCACACTGGTGAAGGGCATC AATGGCTTCGAGGCCGAGTTTAAGAAGAGCGAGACAAGCTT CCACCTGACAAAGCCTTCCGCCCACATGTCTGACGCCGCCG AGTACTTTTGCGTGGTGCGGGGAGGCAAGCTGATCTTCGGA CAGGGAACCGAGCTGAGCGTGAAGCCAAACATCCAGAATCC CGATCCTGCCGTGTATCAGCTGCGCGACTCCAAGTCCTCTGA TAAGAGCGTGTGCCTGTTCACCGACTTTGATTCTCAGACAAA CGTGTCTCAGAGCAAGGACAGCGACGTGTACATCACCGACA AGTGCGTGCTGGATATGCGGAGCATGGACTTTAAGTCCAAC TCTGCCGTGGCCTGGTCTAATAAGAGCGATTTCGCCTGCGCC AATGCCTTTAACAATTCCATCATCCCCGAGGATACATTCTTT CCATCTCCCGAGAGCTCCTGTGACGTGAAGCTGGTGGAGAA GAGCTTCGAGACAGATACAAACCTGAATTTTCAGAACCTGA	

	GCGTGATCGGCTTCAGGATCCTGCTGCTGAAGGTGGCCGGCT TCAATCTGCTGATGACCCTGCGCCTGTGGTCTAGCTGA	
15	ATGGACACCTGGCTGGTGTGCTGGGCCATCTTCAGCCTGCTG AAGGCAGGCCTGACCGAGCCTGAGGTGACCCAGACACCATC CCACCAGGTGACACAGATGGGCCAGGAAGTGATCCTGCGGT GCGTGCCTATCTCCAACCACCTGTACTTTTATTGGTACAGAC AGATCCTGGGCCAGAAGGTGGAGTTTCTGGTGAGCTTCTAC AACAATGAGATCAGCGAGAAGTCCGAGATCTTTGACGATCA GTTCTCTGTGGAGAGGCCCGACGGCAGCAACTTCACCCTGA AGATCCGCTCCACAAAGCTGGAGGATTCTGCCATGTATTTCT GCGCCAGCACCACACGGAGCTCCTACGAGCAGTATTTTGGC CCTGGCACCAGACTGACCGTGACAGAGGACCTGAAGAACGT GTTCCCCCCTGAGGTGGCCGTGTTCGAGCCATCTGAGGCCGA GATCAGCCACACCCAGAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGGCAA CCGGCTTCTACCCCGATCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTG AACGGCAAGGAGGTGCACTCCGGCGTGTGCACAGACCCACA GCCCCTGAAGGAGCAGCCTGCCCTGAATGATAGCAGATACT GTCTGTCTAGCCGGCTGAGAGTGTCCGCCACCTTCTGGCAGA ACCCAAGGAATCACTTTCGCTGCCAGGTGCAGTTCTATGGCC TGTCTGAGAACGACGAGTGGACCCAGGATAGGGCCAAGCCA GTGACACAGATCGTGAGCGCCGAGGCATGGGGCAGAGCCGA TTGTGGCTTTACAAGCGAGTCCTATCAGCAGGGCGTGCTGTC CGCCACCATCCTGTACGAGATCCTGCTGGGCAAGGCCACAC TGTATGCCGTGCTGGTGTCTGCCCTGGTGCTGATGGCCATGG TGAAGAGGAAGGACTCCAGAGGAGGATCTGGAGCCACCAA CTTCTCCCTGCTGAAGCAGGCCGGCGATGTGGAGGAGAATC CTGGCCCAATGAAGACATTTGCCGGCTTCTCTTTTCTGTTCCT GTGGCTGCAGCTGGATTGCATGAGCAGGGGCGAGGACGTGG AGCAGAGCCTGTTCCTGTCCGTGCGCGAGGGCGATTCCTCTG TGATCAACTGTACCTACACAGACAGCTCCTCTACCTATCTGT ACTGGTATAAGCAGGAGCCAGGAGCAGGCCTGCAGCTGCTG	TCR 12 密码子优化的/半胱氨酸修饰的全序列 智人 (nt)

	ACCTATATCTTTTCCAACATGGACATGAAGCAGGATCAGCG GCTGACAGTGCTGCTGAATAAGAAGGACAAGCACCTGAGCC TGAGAATCGCTGACACCCAGACAGGCGATTCCGCCATCTAC TTCTGCGCCGTGCCCTCTGGCGCCACCAATAAGCTGATCTTT GGAACCGGCACACTGCTGGCAGTGCAGCCTAACATCCAGAA TCCCGATCCTGCCGTGTACCAGCTGCGGGACAGCAAGAGCT CCGATAAGTCCGTGTGCCTGTTTACCGACTTCGATTCTCAGA CAAACGTGTCTCAGAGCAAGGACAGCGACGTGTACATCACC GACAAGTGCGTGCTGGATATGCGGAGCATGGACTTCAAGTC CAACTCTGCCGTGGCCTGGTCTAATAAGAGCGACTTTGCCTG CGCCAATGCCTTCAACAATTCCATCATCCCCGAGGATACATT CTTTCCATCTCCCGAGTCTAGCTGTGACGTGAAGCTGGTGGA GAAGAGCTTCGAGACAGATACAAACCTGAATTTCCAGAACC TGTCTGTGATCGGCTTTAGGATCCTGCTGCTGAAGGTGGCCG GCTTTAATCTGCTGATGACCCTGCGCCTGTGGTCCTCTTGA	
16	ATGGGAATCAGGCTCCTCTGTCGTGTGGCCTTTTGTTTCCTG GCTGTAGGCCTCGTAGATGTGAAAGTAACCCAGAGCTCGAG ATATCTAGTCAAAAGGACGGGAGAGAAAGTTTTTCTGGAAT GTGTCCAGGATATGGACCATGAAAATATGTTCTGGTATCGAC AAGACCCAGGTCTGGGGCTACGGCTGATCTATTTCTCATATG ATGTTAAAATGAAAGAAAAAGGAGATATTCCTGAGGGGTAC AGTGTCTCTAGAGAGAAGAAGGAGCGCTTCTCCCTGATTCTG GAGTCCGCCAGCACCAACCAGACATCTATGTACCTCTGTGCC AGCACCTTCTGGGGACAGCGAAGGACTGAAGCTTTCTTTGG ACAAGGCACCAGACTCACAGTTGTAGAGGACCTGAACAAGG TGTTCCCACCCGAGGTCGCTGTGTTTGAGCCATCAGAAGCAG AGATCTCCCACACCCAAAAGGCCACACTGGTGTGCCTGGCC ACAGGCTTCTTCCCTGACCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTG AATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTCAGCACGGACCCGC AGCCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAATGACTCCAGATAC TGCCTGAGCAGCCGCCTGAGGGTCTCGGCCACCTTCTGGCA	TCR 14-β 天然的 智人 (nt)

	GAACCCCCGCAACCACTTCCGCTGTCAAGTCCAGTTCTACGG GCTCTCGGAGAATGACGAGTGGACCCAGGATAGGGCCAAAC CCGTCACCCAGATCGTCAGCGCCGAGGCCTGGGGTAGAGCA GACTGTGGCTTTACCTCGGTGTCCTACCAGCAAGGGGTCCTG TCTGCCACCATCCTCTATGAGATCCTGCTAGGGAAGGCCACC CTGTATGCTGTGCTGGTCAGCGCCCTTGTGTTGATGGCCATG GTCAAGAGAAAGGATTTCTGA	
17	ATGGGCACCAGGCTCCTCTGCTGGGTGGTCCTGGGTTTCCTA GGGACAGATCACACAGGTGCTGGAGTCTCCCAGTCCCCTAG GTACAAAGTCGCAAAGAGAGGACAGGATGTAGCTCTCAGGT GTGATCCAATTTCGGGTCATGTATCCCTTTTTTGGTACCAAC AGGCCCTGGGGCAGGGGCCAGAGTTTCTGACTTATTTCCAG AATGAAGCTCAACTAGACAAATCGGGGCTGCCCAGTGATCG CTTCTTTGCAGAAAGGCCTGAGGGATCCGTCTCCACTCTGAA GATCCAGCGCACACAGCAGGAGGACTCCGCCGTGTATCTCT GTGCCAGCAGCCCGACAGGGACTGAGAGGGAGCTGTTTTTT GGAGAAGGCTCTAGGCTGACCGTACTGGAGGACCTGAAAAA CGTGTTCCCACCCGAGGTCGCTGTGTTTGAGCCATCAGAAGC AGAGATCTCCCACACCCAAAAGGCCACACTGGTGTGCCTGG CCACAGGCTTCTACCCCGACCACGTGGAGCTGAGCTGGTGG GTGAATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTCAGCACAGACCC GCAGCCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAATGACTCCAGAT ACTGCCTGAGCAGCCGCCTGAGGGTCTCGGCCACCTTCTGGC AGAACCCCCGCAACCACTTCCGCTGTCAAGTCCAGTTCTACG GGCTCTCGGAGAATGACGAGTGGACCCAGGATAGGGCCAAA CCTGTCACCCAGATCGTCAGCGCCGAGGCCTGGGGTAGAGC AGACTGTGGCTTCACCTCCGAGTCTTACCAGCAAGGGGTCCT GTCTGCCACCATCCTCTATGAGATCTTGCTAGGGAAGGCCAC CTTGTATGCCGTGCTGGTCAGTGCCCTCGTGCTGATGGCCAT GGTCAAGAGAAAGGATTCCAGAGGCTAG	TCR 13-β 天然的 智人 (nt)

18	AQKITQTQPGMFVQEKEAVTLDCTYDTSDQSYGLFWYKQPSS GEMIFLIYQGSYDEQNATEGRYSLNFQKARKSANLVISASQLGD SAMYFCAMREGRGFKTIFGAGTRLFVKANIQKPDPAVYQLRDS KSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFK SNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPADTFFPSPESSCDVKLVEK SFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 3-α 天然的 智人 (aa)
19	AQKITQTQPGMFVQEKEAVTLDCTYDTSDQSYGLFWYKQPSS GEMIFLIYQGSYDEQNATEGRYSLNFQKARKSANLVISASQLGD SAMYFCAMREGRGFKTIFGAGTRLFVKANIQKPDPAVYQLRDS KSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFK SNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPADTFFPSPESSCDVKLVEK SFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 3-α 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
20	ATGTCACTTTCTAGCCTGCTGAAGGTGGTCACAGCTTCACTG TGGCTAGGACCTGGCATTGCCCAGAAGATAACTCAAACCCA ACCAGGAATGTTCGTGCAGGAAAAGGAGGCTGTGACTCTGG ACTGCACATATGACACCAGTGATCAAAGTTATGGTCTCTTCT GGTACAAGCAGCCCAGCAGTGGGGAAATGATTTTTCTTATTT ATCAGGGGTCTTATGACGAGCAAAATGCAACAGAAGGTCGC TACTCATTGAATTTCCAGAAGGCAAGAAAATCCGCCAACCTT GTCATCTCCGCTTCACAACTGGGGGACTCAGCAATGTATTTC TGTGCAATGAGAGAGGGGCGAGGCTTCAAAACTATCTTTGG AGCAGGAACAAGACTATTTGTTAAAGCAAATATCCAGAAGC CTGACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGACTCTAAATCCAGTG ACAAGTCTGTCTGCCTATTCACCGATTTTGATTCTCAAACAA ATGTGTCACAAAGTAAGGATTCTGATGTGTATATCACAGAC AAAACTGTGCTAGACATGAGGTCTATGGACTTCAAGAGCAA CAGTGCTGTGGCCTGGAGCAACAAATCTGACTTTGCATGTGC AAACGCCTTCAACAACAGCATTATTCCAGCAGACACCTTCTT CCCCAGCCCAGAAAGTTCCTGTGATGTCAAGCTGGTCGAGA AAAGCTTTGAAACAGATACGAACCTAAACTTTCAAAACCTG TCAGTGATTGGGTTCCGAATCCTCCTCCTGAAAGTGGCCGGG	TCR 3-α 天然的 智人 (nt)

	TTTAATCTGCTCATGACGCTGCGGCTG	
21	ATGTCACTTTCTAGCCTGCTGAAGGTGGTCACAGCTTCACTG TGGCTAGGACCTGGCATTGCCCAGAAGATAACTCAAACCCA ACCAGGAATGTTCGTGCAGGAAAAGGAGGCTGTGACTCTGG ACTGCACATATGACACCAGTGATCAAAGTTATGGTCTCTTCT GGTACAAGCAGCCCAGCAGTGGGGAAATGATTTTTCTTATTT ATCAGGGGTCTTATGACGAGCAAAATGCAACAGAAGGTCGC TACTCATTGAATTTCCAGAAGGCAAGAAAATCCGCCAACCTT GTCATCTCCGCTTCACAACTGGGGGACTCAGCAATGTATTTC TGTGCAATGAGAGAGGGGCGAGGCTTCAAAACTATCTTTGG AGCAGGAACAAGACTATTTGTTAAAGCAAATATCCAGAAGC CTGACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGACTCTAAATCCAGTG ACAAGTCTGTCTGCCTATTCACCGATTTTGATTCTCAAACAA ATGTGTCACAAAGTAAGGATTCTGATGTGTATATCACAGAC AAATGTGTGCTAGACATGAGGTCTATGGACTTCAAGAGCAA CAGTGCTGTGGCCTGGAGCAACAAATCTGACTTTGCATGTGC AAACGCCTTCAACAACAGCATTATTCCAGCAGACACCTTCTT CCCCAGCCCAGAAAGTTCCTGTGATGTCAAGCTGGTCGAGA AAAGCTTTGAAACAGATACGAACCTAAACTTTCAAAACCTG TCAGTGATTGGGTTCCGAATCCTCCTCCTGAAAGTGGCCGGG TTTAATCTGCTCATGACGCTGCGGCTGTGGTCTTCC	TCR 3-α 密码子优化的/半胱氨酸修饰的 智人 (nt)
22	GAGVSQSPRYKVAKRGQDVALRCDPISGHVSLFWYQQALGQG PEFLTYFQNEAQLDKSGLPSDRFFAERPEGSVSTLKIQRTQQED SAVYLCASSHLAGFTGELFFGEGSRLTVLEDLKNVFPPEVAVFE PSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVST DPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFY GLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVL SATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG	TCR 3-β 天然的 智人 (aa)
23	GAGVSQSPRYKVAKRGQDVALRCDPISGHVSLFWYQQALGQG PEFLTYFQNEAQLDKSGLPSDRFFAERPEGSVSTLKIQRTQQED SAVYLCASSHLAGFTGELFFGEGSRLTVLEDLKNVFPPEVAVFE	TCR 3-β 半胱氨酸修饰的

	PSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCT DPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFY GLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVL SATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG	智人 (aa)
24	ATGGGCACCAGGCTCCTCTGCTGGGTGGTCCTGGGTTTCCTA GGGACAGATCACACAGGTGCTGGAGTCTCCCAGTCCCCTAG GTACAAAGTCGCAAAGAGAGGACAGGATGTAGCTCTCAGGT GTGATCCAATTTCGGGTCATGTATCCCTTTTTTGGTACCAAC AGGCCCTGGGGCAGGGGCCAGAGTTTCTGACTTATTTCCAG AATGAAGCTCAACTAGACAAATCGGGGCTGCCCAGTGATCG CTTCTTTGCAGAAAGGCCTGAGGGATCCGTCTCCACTCTGAA GATCCAGCGCACACAGCAGGAGGACTCCGCCGTGTATCTCT GTGCCAGCAGCCACCTCGCCGGGTTCACCGGGGAGCTGTTTT TTGGAGAAGGCTCTAGGCTGACCGTACTGGAGGACCTGAAA AACGTGTTCCCACCCGAGGTCGCTGTGTTTGAGCCATCAGAA GCAGAGATCTCCCACACCCAAAAGGCCACACTGGTGTGCCT GGCCACAGGCTTCTACCCCGACCACGTGGAGCTGAGCTGGT GGGTGAATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTCAGCACAGA CCCGCAGCCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAATGACTCCA GATACTGCCTGAGCAGCCGCCTGAGGGTCTCGGCCACCTTCT GGCAGAACCCCCGCAACCACTTCCGCTGTCAAGTCCAGTTCT ACGGGCTCTCGGAGAATGACGAGTGGACCCAGGATAGGGCC AAACCTGTCACCCAGATCGTCAGCGCCGAGGCCTGGGGTAG AGCAGACTGTGGCTTCACCTCCGAGTCTTACCAGCAAGGGG TCCTGTCTGCCACCATCCTCTATGAGATCTTGCTAGGGAAGG CCACCTTGTATGCCGTGCTGGTCAGTGCCCTCGTGCTGATGG CCATGGTCAAGAGAAAGGATTCCAGAGGC	TCR 3-β 天然的 智人 (nt)
25	ATGGGCACCAGGCTCCTCTGCTGGGTGGTCCTGGGTTTCCTA GGGACAGATCACACAGGTGCTGGAGTCTCCCAGTCCCCTAG GTACAAAGTCGCAAAGAGAGGACAGGATGTAGCTCTCAGGT GTGATCCAATTTCGGGTCATGTATCCCTTTTTTGGTACCAAC	TCR 3-β 密码子优化的/半胱氨酸修饰的

	AGGCCCTGGGGCAGGGGCCAGAGTTTCTGACTTATTTCCAG AATGAAGCTCAACTAGACAAATCGGGGCTGCCCAGTGATCG CTTCTTTGCAGAAAGGCCTGAGGGATCCGTCTCCACTCTGAA GATCCAGCGCACACAGCAGGAGGACTCCGCCGTGTATCTCT GTGCCAGCAGCCACCTCGCCGGGTTCACCGGGGAGCTGTTTT TTGGAGAAGGCTCTAGGCTGACCGTACTGGAGGACCTGAAA AACGTGTTCCCACCCGAGGTCGCTGTGTTTGAGCCATCAGAA GCAGAGATCTCCCACACCCAAAAGGCCACACTGGTGTGCCT GGCCACAGGCTTCTACCCCGACCACGTGGAGCTGAGCTGGT GGGTGAATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTCTGTACAGAC CCGCAGCCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAATGACTCCAG ATACTGCCTGAGCAGCCGCCTGAGGGTCTCGGCCACCTTCTG GCAGAACCCCCGCAACCACTTCCGCTGTCAAGTCCAGTTCTA CGGGCTCTCGGAGAATGACGAGTGGACCCAGGATAGGGCCA AACCTGTCACCCAGATCGTCAGCGCCGAGGCCTGGGGTAGA GCAGACTGTGGCTTCACCTCCGAGTCTTACCAGCAAGGGGTC CTGTCTGCCACCATCCTCTATGAGATCTTGCTAGGGAAGGCC ACCTTGTATGCCGTGCTGGTCAGTGCCCTCGTGCTGATGGCC ATGGTCAAGAGAAAGGATTCCAGAGGC	智人 (nt)
26	GCGGCCGCCACCATGGGCACCAGGCTCCTCTGCTGGGTGGT CCTGGGTTTCCTAGGGACAGATCACACAGGTGCTGGAGTCTC CCAGTCCCCTAGGTACAAAGTCGCAAAGAGAGGACAGGATG TAGCTCTCAGGTGTGATCCAATTTCGGGTCATGTATCCCTTTT TTGGTACCAACAGGCCCTGGGGCAGGGGCCAGAGTTTCTGA CTTATTTCCAGAATGAAGCTCAACTAGACAAATCGGGGCTG CCCAGTGATCGCTTCTTTGCAGAAAGGCCTGAGGGATCCGTC TCCACTCTGAAGATCCAGCGCACACAGCAGGAGGACTCCGC CGTGTATCTCTGTGCCAGCAGCCACCTCGCCGGGTTCACCGG GGAGCTGTTTTTTGGAGAAGGCTCTAGGCTGACCGTACTGGA GGACCTGAAAAACGTGTTCCCACCCGAGGTCGCTGTGTTTGA GCCATCAGAAGCAGAGATCTCCCACACCCAAAAGGCCACAC	TCR 3 密码子优化的/半胱氨酸修饰的全序列 智人 (nt)

	TGGTGTGCCTGGCCACAGGCTTCTACCCCGACCACGTGGAG CTGAGCTGGTGGGTGAATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGT CTGTACAGACCCGCAGCCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCA ATGACTCCAGATACTGCCTGAGCAGCCGCCTGAGGGTCTCG GCCACCTTCTGGCAGAACCCCCGCAACCACTTCCGCTGTCAA GTCCAGTTCTACGGGCTCTCGGAGAATGACGAGTGGACCCA GGATAGGGCCAAACCTGTCACCCAGATCGTCAGCGCCGAGG CCTGGGGTAGAGCAGACTGTGGCTTCACCTCCGAGTCTTACC AGCAAGGGGTCCTGTCTGCCACCATCCTCTATGAGATCTTGC TAGGGAAGGCCACCTTGTATGCCGTGCTGGTCAGTGCCCTCG TGCTGATGGCCATGGTCAAGAGAAAGGATTCCAGAGGCGGA TCCGGAGCTACCAACTTCTCTCTGCTGAAACAGGCAGGCGAT GTGGAGGAAAATCCTGGGCCAATGTCACTTTCTAGCCTGCTG AAGGTGGTCACAGCTTCACTGTGGCTAGGACCTGGCATTGCC CAGAAGATAACTCAAACCCAACCAGGAATGTTCGTGCAGGA AAAGGAGGCTGTGACTCTGGACTGCACATATGACACCAGTG ATCAAAGTTATGGTCTCTTCTGGTACAAGCAGCCCAGCAGTG GGGAAATGATTTTTCTTATTTATCAGGGGTCTTATGACGAGC AAAATGCAACAGAAGGTCGCTACTCATTGAATTTCCAGAAG GCAAGAAAATCCGCCAACCTTGTCATCTCCGCTTCACAACTG GGGGACTCAGCAATGTATTTCTGTGCAATGAGAGAGGGGCG AGGCTTCAAAACTATCTTTGGAGCAGGAACAAGACTATTTGT TAAAGCAAATATCCAGAAGCCTGACCCTGCCGTGTACCAGC TGAGAGACTCTAAATCCAGTGACAAGTCTGTCTGCCTATTCA CCGATTTTGATTCTCAAACAAATGTGTCACAAAGTAAGGATT CTGATGTGTATATCACAGACAAATGTGTGCTAGACATGAGG TCTATGGACTTCAAGAGCAACAGTGCTGTGGCCTGGAGCAA CAAATCTGACTTTGCATGTGCAAACGCCTTCAACAACAGCAT TATTCCAGCAGACACCTTCTTCCCCAGCCCAGAAAGTTCCTG TGATGTCAAGCTGGTCGAGAAAAGCTTTGAAACAGATACGA ACCTAAACTTTCAAAACCTGTCAGTGATTGGGTTCCGAATCC	

	TCCTCCTGAAAGTGGCCGGGTTTAATCTGCTCATGACGCTGC GGCTGTGGTCTTCCTAAGGCGCGCC	
27	MGTRLLCWVVLGFLGTDHTGAGVSQSPRYKVAKRGQDVALR CDPISGHVSLFWYQQALGQGPEFLTYFQNEAQLDKSGLPSDRF FAERPEGSVSTLKIQRTQQEDSAVYLCASSHLAGFTGELFFGEG SRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYP DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRL RVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVS AEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSA LVLMAMVKRKDSRGGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMSLSSL LKVVTASLWLGPGIAQKITQTQPGMFVQEKEAVTLDCTYDTSD QSYGLFWYKQPSSGEMIFLIYQGSYDEQNATEGRYSLNFQKAR KSANLVISASQLGDSAMYFCAMREGRGFKTIFGAGTRLFVKAN IQKPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYIT DKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPADTFF PSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLL MTLRLWSS	TCR 3 全序列 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
28	DAKTTQPNSMESNEEEPVHLPCNHSTISGTDYIHWYRQLPSQGP EYVIHGLTSNVNNRMASLAIAEDRKSSTLILHRATLRDAAVYY CILLVIRGTSYGKLTFGQGTILTVHPNIQNPDPAVYQLRDSKSSD KSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSA VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETD TNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 4-(E6)29α 天然的 智人 (aa)
29	DAKTTQPNSMESNEEEPVHLPCNHSTISGTDYIHWYRQLPSQGP EYVIHGLTSNVNNRMASLAIAEDRKSSTLILHRATLRDAAVYY CILLVIRGTSYGKLTFGQGTILTVHPNIQNPDPAVYQLRDSKSSD KSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSA VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETD TNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 4-(E6)29α 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
30	ATGAAGTTGGTGACAAGCATTACTGTACTCCTATCTTTGGGT ATTATGGGTGATGCTAAGACCACACAGCCAAATTCAATGGA	TCR 4-(E6)29α 天然的

	GAGTAACGAAGAAGAGCCTGTTCACTTGCCTTGTAACCACTC CACAATCAGTGGAACTGATTACATACATTGGTATCGACAGCT TCCCTCCCAGGGTCCAGAGTACGTGATTCATGGTCTTACAAG CAATGTGAACAACAGAATGGCCTCTCTGGCAATCGCTGAAG ACAGAAAGTCCAGTACCTTGATCCTGCACCGTGCTACCTTGA GAGATGCTGCTGTGTACTACTGCATCCTACTGGTAATCCGTG GTACTAGCTATGGAAAGCTGACATTTGGACAAGGGACCATC TTGACTGTCCATCCAAATATCCAGAACCCTGACCCTGCCGTG TACCAGCTGAGAGACTCTAAATCCAGTGACAAGTCTGTCTGC CTATTCACCGATTTTGATTCTCAAACAAATGTGTCACAAAGT AAGGATTCTGATGTGTATATCACAGACAAAACTGTGCTAGA CATGAGGTCTATGGACTTCAAGAGCAACAGTGCTGTGGCCT GGAGCAACAAATCTGACTTTGCATGTGCAAACGCCTTCAAC AACAGCATTATTCCAGAAGACACCTTCTTCCCCAGCCCAGA AAGTTCCTGTGATGTCAAGCTGGTCGAGAAAAGCTTTGAAA CAGATACGAACCTAAACTTTCAAAACCTGTCAGTGATTGGGT TCCGAATCCTCCTCCTGAAAGTGGCCGGGTTTAATCTGCTCA TGACGCTGCGGCTG	智人 (nt)
31	ATGAAACTGGTGACCAGCATCACAGTCCTGCTGTCCCTGGG AATTATGGGCGACGCCAAGACCACACAGCCTAACTCTATGG AGAGTAATGAGGAAGAGCCTGTGCACCTGCCATGTAACCAT TCAACTATCAGCGGCACCGATTACATTCACTGGTATCGGCAG CTGCCCTCCCAGGGACCTGAATACGTGATCCATGGCCTGACC TCAAATGTCAACAATCGCATGGCTAGCCTGGCTATCGCAGA GGACCGAAAGTCAAGCACCCTGATTCTGCACCGAGCCACAC TGCGAGATGCAGCCGTGTACTATTGCATCCTGCTGGTCATTA GAGGGACCAGCTACGGAAAACTGACATTTGGCCAGGGGACT ATCCTGACCGTGCATCCTAACATTCAGAATCCCGACCCTGCC GTGTATCAGCTGAGGGACTCTAAGTCCTCTGATAAAAGCGT GTGCCTGTTCACTGACTTTGATTCCCAGACCAACGTGTCCCA GTCTAAGGACTCTGACGTGTACATCACAGACAAATGCGTCCT	TCR 4-(E6)29α 密码子优化的/半 胱氨酸修饰的 智人 (nt)

	GGATATGCGCAGCATGGACTTCAAGAGTAACTCAGCCGTGG CTTGGTCCAACAAGTCTGATTTCGCATGCGCCAACGCTTTTA ACAACAGTATCATCCCAGAAGATACCTTCTTTCCATCACCCG AGAGTTCATGTGACGTGAAGCTGGTCGAAAAATCTTTCGAG ACTGATACCAACCTGAATTTTCAGAACCTGAGTGTGATCGGG TTCAGGATTCTGCTGCTGAAGGTCGCCGGATTCAATCTGCTG ATGACACTGCGCCTGTGGAGCTCC	
32	DTGVSQDPRHKITKRGQNVTFRCDPISEHNRLYWYRQTLGQGP EFLTYFQNEAQLEKSRLLSDRFSAERPKGSFSTLEIQRTEQGDSA MYLCASSPGGGNTEAFFGQGTRLTVVEDLNKVFPPEVAVFEPS EAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDP QPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGL SENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSA TILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF	TCR 4-(E6)29β 天然的 智人 (aa)
33	DTGVSQDPRHKITKRGQNVTFRCDPISEHNRLYWYRQTLGQGP EFLTYFQNEAQLEKSRLLSDRFSAERPKGSFSTLEIQRTEQGDSA MYLCASSPGGGNTEAFFGQGTRLTVVEDLNKVFPPEVAVFEPS EAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDP QPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGL SENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSA TILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF	TCR 4-(E6)29β 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
34	ATGGGCACCAGCCTCCTCTGCTGGATGGCCCTGTGTCTCCTG GGGGCAGATCACGCAGATACTGGAGTCTCCCAGGACCCCAG ACACAAGATCACAAAGAGGGGACAGAATGTAACTTTCAGGT GTGATCCAATTTCTGAACACAACCGCCTTTATTGGTACCGAC AGACCCTGGGGCAGGGCCCAGAGTTTCTGACTTACTTCCAG AATGAAGCTCAACTAGAAAAATCAAGGCTGCTCAGTGATCG GTTCTCTGCAGAGAGGCCTAAGGGATCTTTCTCCACCTTGGA GATCCAGCGCACAGAGCAGGGGGACTCGGCCATGTATCTCT GTGCCAGCAGCCCCGGCGGGGGGAACACTGAAGCTTTCTTT GGACAAGGCACCAGACTCACAGTTGTAGAGGACCTGAACAA	TCR 4-(E6)29β 天然的 智人 (nt)

	GGTGTTCCCACCCGAGGTCGCTGTGTTTGAGCCATCAGAAGC AGAGATCTCCCACACCCAAAAGGCCACACTGGTGTGCCTGG CCACAGGCTTCTTCCCTGACCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGG TGAATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTCAGCACGGACCCG CAGCCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAATGACTCCAGATA CTGCCTGAGCAGCCGCCTGAGGGTCTCGGCCACCTTCTGGCA GAACCCCCGCAACCACTTCCGCTGTCAAGTCCAGTTCTACGG GCTCTCGGAGAATGACGAGTGGACCCAGGATAGGGCCAAAC CCGTCACCCAGATCGTCAGCGCCGAGGCCTGGGGTAGAGCA GACTGTGGCTTTACCTCGGTGTCCTACCAGCAAGGGGTCCTG TCTGCCACCATCCTCTATGAGATCCTGCTAGGGAAGGCCACC CTGTATGCTGTGCTGGTCAGCGCCCTTGTGTTGATGGCCATG GTCAAGAGAAAGGATTTC	
35	ATGGGGACTAGCCTGCTGTGCTGGATGGCACTGTGCCTGCTG GGAGCAGACCACGCAGATACCGGAGTGAGCCAGGACCCAA GACATAAGATCACAAAAAGGGGCCAGAACGTGACTTTTAGA TGCGATCCCATTAGCGAACACAATAGACTGTACTGGTATAG GCAGACACTGGGACAGGGACCAGAGTTCCTGACTTACTTTC AGAACGAAGCTCAGCTGGAGAAGAGTCGCCTGCTGTCAGAC CGGTTCAGCGCCGAGCGACCAAAAGGCTCTTTCAGTACACT GGAAATCCAGCGAACTGAGCAGGGGGATTCCGCCATGTATC TGTGCGCTAGCTCCCCAGGAGGAGGAAACACCGAAGCCTTC TTTGGACAGGGCACACGGCTGACTGTGGTCGAGGACCTGAA TAAGGTGTTCCCCCCTGAAGTGGCCGTCTTTGAGCCTTCCGA AGCTGAGATTTCTCACACCCAGAAAGCCACCCTGGTGTGCCT GGCAACAGGCTTCTTTCCAGATCACGTGGAACTGAGCTGGT GGGTCAACGGAAAGGAGGTGCATAGCGGCGTCTGCACTGAC CCACAGCCCCTGAAAGAGCAGCCCGCACTGAATGATAGCAG GTACTGCCTGTCTAGTCGGCTGAGAGTGTCCGCCACCTTTTG GCAGAACCCTAGGAATCATTTCCGCTGTCAGGTGCAGTTTTA TGGCCTGTCCGAAAACGACGAGTGGACTCAGGATCGGGCCA	TCR 4-(E6)29β 密码子优化的/半胱氨酸修饰的 智人 (nt)

	AGCCCGTGACCCAGATCGTCTCTGCAGAAGCCTGGGGCAGA GCTGACTGCGGGTTCACCTCAGTGAGCTACCAGCAGGGAGT CCTGTCCGCTACCATCCTGTACGAGATTCTGCTGGGCAAGGC TACACTGTATGCAGTGCTGGTCTCTGCACTGGTGCTGATGGC CATGGTCAAGCGCAAAGACTTC	
36	GCGGCCGCCACCATGGGGACTAGCCTGCTGTGCTGGATGGC ACTGTGCCTGCTGGGAGCAGACCACGCAGATACCGGAGTGA GCCAGGACCCAAGACATAAGATCACAAAAAGGGGCCAGAA CGTGACTTTTAGATGCGATCCCATTAGCGAACACAATAGACT GTACTGGTATAGGCAGACACTGGGACAGGGACCAGAGTTCC TGACTTACTTTCAGAACGAAGCTCAGCTGGAGAAGAGTCGC CTGCTGTCAGACCGGTTCAGCGCCGAGCGACCAAAAGGCTC TTTCAGTACACTGGAAATCCAGCGAACTGAGCAGGGGGATT CCGCCATGTATCTGTGCGCTAGCTCCCCAGGAGGAGGAAAC ACCGAAGCCTTCTTTGGACAGGGCACACGGCTGACTGTGGT CGAGGACCTGAATAAGGTGTTCCCCCCTGAAGTGGCCGTCTT TGAGCCTTCCGAAGCTGAGATTTCTCACACCCAGAAAGCCA CCCTGGTGTGCCTGGCAACAGGCTTCTTTCCAGATCACGTGG AACTGAGCTGGTGGGTCAACGGAAAGGAGGTGCATAGCGGC GTCTGCACTGACCCACAGCCCCTGAAAGAGCAGCCCGCACT GAATGATAGCAGGTACTGCCTGTCTAGTCGGCTGAGAGTGT CCGCCACCTTTTGGCAGAACCCTAGGAATCATTTCCGCTGTC AGGTGCAGTTTTATGGCCTGTCCGAAAACGACGAGTGGACT CAGGATCGGGCCAAGCCCGTGACCCAGATCGTCTCTGCAGA AGCCTGGGGCAGAGCTGACTGCGGGTTCACCTCAGTGAGCT ACCAGCAGGGAGTCCTGTCCGCTACCATCCTGTACGAGATTC TGCTGGGCAAGGCTACACTGTATGCAGTGCTGGTCTCTGCAC TGGTGCTGATGGCCATGGTCAAGCGCAAAGACTTCGGGAGT GGAGCAACAAACTTTTCACTGCTGAAGCAGGCCGGCGATGT GGAGGAAAATCCTGGGCCAATGAAACTGGTGACCAGCATCA CAGTCCTGCTGTCCCTGGGAATTATGGGCGACGCCAAGACC	TCR 4-(E6)29 密码子优化的/半胱氨酸修饰的全序列 智人 (nt)

	ACACAGCCTAACTCTATGGAGAGTAATGAGGAAGAGCCTGT GCACCTGCCATGTAACCATTCAACTATCAGCGGCACCGATTA CATTCACTGGTATCGGCAGCTGCCCTCCCAGGGACCTGAATA CGTGATCCATGGCCTGACCTCAAATGTCAACAATCGCATGGC TAGCCTGGCTATCGCAGAGGACCGAAAGTCAAGCACCCTGA TTCTGCACCGAGCCACACTGCGAGATGCAGCCGTGTACTATT GCATCCTGCTGGTCATTAGAGGGACCAGCTACGGAAAACTG ACATTTGGCCAGGGGACTATCCTGACCGTGCATCCTAACATT CAGAATCCCGACCCTGCCGTGTATCAGCTGAGGGACTCTAA GTCCTCTGATAAAAGCGTGTGCCTGTTCACTGACTTTGATTC CCAGACCAACGTGTCCCAGTCTAAGGACTCTGACGTGTACAT CACAGACAAATGCGTCCTGGATATGCGCAGCATGGACTTCA AGAGTAACTCAGCCGTGGCTTGGTCCAACAAGTCTGATTTCG CATGCGCCAACGCTTTTAACAACAGTATCATCCCAGAAGAT ACCTTCTTTCCATCACCCGAGAGTTCATGTGACGTGAAGCTG GTCGAAAAATCTTTCGAGACTGATACCAACCTGAATTTTCAG AACCTGAGTGTGATCGGGTTCAGGATTCTGCTGCTGAAGGTC GCCGGATTCAATCTGCTGATGACACTGCGCCTGTGGAGCTCC TGAGGCGCGCC	
37	MGTSLLCWMALCLLGADHADTGVSQDPRHKITKRGQNVTFRC DPISEHNRLYWYRQTLGQGPEFLTYFQNEAQLEKSRLLSDRFSA ERPKGSFSTLEIQRTEQGDSAMYLCASSPGGGNTEAFFGQGTRL TVVEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHV ELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVS ATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEA WGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVL MAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMKLVTSITVLL SLGIMGDAKTTQPNSMESNEEEPVHLPCNHSTISGTDYIHWYRQ LPSQGPEYVIHGLTSNVNNRMASLAIAEDRKSSTLILHRATLRD AAVYYCILLVIRGTSYGKLTFGQGTILTVHPNIQNPDPAVYQLR DSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMD	TCR 4-(E6)29 全序列 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)

	FKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLV EKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	
38	AQKITQTQPGMFVQEKEAVTLDCTYDTSDQSYGLFWYKQPSS GEMIFLIYQGSYDEQNATEGRYSLNFQKARKSANLVISASQLGD SAMYFCAMREGTGTSYGKLTFGQGTILTVHPNIQNPDPAVYQL RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSM DFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKL VEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 5-(E6)29-TCRα 天然的 智人 (aa)
39	AQKITQTQPGMFVQEKEAVTLDCTYDTSDQSYGLFWYKQPSS GEMIFLIYQGSYDEQNATEGRYSLNFQKARKSANLVISASQLGD SAMYFCAMREGTGTSYGKLTFGQGTILTVHPNIQNPDPAVYQL RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSM DFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKL VEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 5-(E6)29-TCRα 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
40	ATGTCACTTTCTAGCCTGCTGAAGGTGGTCACAGCTTCACTG TGGCTAGGACCTGGCATTGCCCAGAAGATAACTCAAACCCA ACCAGGAATGTTCGTGCAGGAAAAGGAGGCTGTGACTCTGG ACTGCACATATGACACCAGTGATCAAAGTTATGGTCTATTCT GGTACAAGCAGCCCAGCAGTGGGGAAATGATTTTTCTTATTT ATCAGGGGTCTTATGACGAGCAAAATGCAACAGAAGGTCGC TACTCATTGAATTTCCAGAAGGCAAGAAAATCCGCCAACCTT GTCATCTCCGCTTCACAACTGGGGGACTCAGCAATGTATTTC TGTGCAATGAGAGAGGGCACAGGTACTAGCTATGGAAAGCT GACATTTGGACAAGGGACCATCTTGACTGTCCATCCAAATAT CCAGAACCCTGACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGACTCTA AATCCAGTGACAAGTCTGTCTGCCTATTCACCGATTTTGATT CTCAAACAAATGTGTCACAAAGTAAGGATTCTGATGTGTAT ATCACAGACAAAACTGTGCTAGACATGAGGTCTATGGACTT CAAGAGCAACAGTGCTGTGGCCTGGAGCAACAAATCTGACT TTGCATGTGCAAACGCCTTCAACAACAGCATTATTCCAGAAG ACACCTTCTTCCCCAGCCCAGAAAGTTCCTGTGATGTCAAGC	TCR 5-(E6)29-TCRα 天然的 智人 (nt)

	TGGTCGAGAAAAGCTTTGAAACAGATACGAACCTAAACTTT CAAAACCTGTCAGTGATTGGGTTCCGAATCCTCCTCCTGAAA GTGGCCGGGTTTAATCTGCTCATGACGCTGCGGCTG	
41	ATGAGTCTGTCCTCTCTGCTGAAGGTGGTCACTGCATCACTG TGGCTGGGACCAGGAATCGCACAGAAAATTACCCAGACACA GCCTGGCATGTTTGTCCAGGAGAAGGAAGCCGTGACCCTGG ACTGTACTTACGACACCAGCGATCAGTCCTACGGGCTGTTTT GGTATAAGCAGCCAAGTTCAGGAGAGATGATCTTCCTGATC TACCAGGGCAGCTATGACGAGCAGAACGCTACAGAAGGCAG GTATAGCCTGAATTTCCAGAAAGCCCGCAAGTCCGCTAACCT GGTCATCTCTGCCAGTCAGCTGGGGGATTCTGCCATGTACTT TTGCGCTATGAGGGAGGGAACTGGCACCAGCTATGGAAAGC TGACCTTCGGGCAGGGAACAATCCTGACTGTCCATCCCAAC ATTCAGAATCCAGACCCTGCCGTGTACCAGCTGCGAGACAG TAAAAGCTCCGATAAGAGCGTGTGCCTGTTCACAGACTTTGA TTCTCAGACTAACGTGAGCCAGAGCAAAGACAGTGATGTCT ATATTACCGACAAGTGCGTGCTGGATATGCGCAGCATGGAC TTTAAATCCAACTCTGCAGTGGCCTGGTCTAATAAGAGTGAT TTCGCTTGCGCAAACGCCTTTAACAATTCAATCATTCCCGAG GATACCTTCTTTCCAAGCCCCGAATCTAGTTGTGACGTGAAA CTGGTGGAGAAGTCTTTCGAAACAGATACTAACCTGAATTTT CAGAATCTGAGTGTCATCGGGTTCCGGATTCTGCTGCTGAAG GTGGCCGGATTCAACCTGCTGATGACCCTGAGACTGTGGTCA AGC	TCR 5-(E6)29-TCRα 密码子优化的/半胱氨酸修饰的 智人 (nt)
42	DVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQDMDHENMFWYRQDPGL GLRLIYFSYDVKMKEKGDIPEGYSVSREKKERFSLILESASTNQ TSMYLCASSPWGETHQPQHFGDGTRLSILEDLNKVFPPEVAVF EPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVS TDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQF YGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGV LSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF	TCR 5-(E6)29-TCRβ 天然的 智人 (aa)

43	DVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQDMDHENMFWYRQDPGL GLRLIYFSYDVKMKEKGDIPEGYSVSREKKERFSLILESASTNQ TSMYLCASSPWGETHQPQHFGDGTRLSILEDLNKVFPPEVAVF EPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVC TDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQF YGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGV LSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF	TCR 5-(E6)29-TCRβ 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
44	ATGGGAATCAGGCTCCTCTGTCGTGTGGCCTTTTGTTTCCTG GCTGTAGGCCTCGTAGATGTGAAAGTAACCCAGAGCTCGAG ATATCTAGTCAAAAGGACGGGAGAGAAAGTTTTTCTGGAAT GTGTCCAGGATATGGACCATGAAAATATGTTCTGGTATCGAC AAGACCCAGGTCTGGGGCTACGGCTGATCTATTTCTCATATG ATGTTAAAATGAAAGAAAAAGGAGATATTCCTGAGGGGTAC AGTGTCTCTAGAGAGAAGAAGGAGCGCTTCTCCCTGATTCTG GAGTCCGCCAGCACCAACCAGACATCTATGTACCTCTGTGCC AGCAGCCCATGGGGAGAAACTCATCAGCCCCAGCATTTTGG TGATGGGACTCGACTCTCCATCCTAGAGGACCTGAACAAGG TGTTCCCACCCGAGGTCGCTGTGTTTGAGCCATCAGAAGCAG AGATCTCCCACACCCAAAAGGCCACACTGGTGTGCCTGGCC ACAGGCTTCTTCCCTGACCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTG AATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTCAGCACGGACCCGC AGCCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAATGACTCCAGATAC TGCCTGAGCAGCCGCCTGAGGGTCTCGGCCACCTTCTGGCA GAACCCCCGCAACCACTTCCGCTGTCAAGTCCAGTTCTACGG GCTCTCGGAGAATGACGAGTGGACCCAGGATAGGGCCAAAC CCGTCACCCAGATCGTCAGCGCCGAGGCCTGGGGTAGAGCA GACTGTGGCTTTACCTCGGTGTCCTACCAGCAAGGGGTCCTG TCTGCCACCATCCTCTATGAGATCCTGCTAGGGAAGGCCACC CTGTATGCTGTGCTGGTCAGCGCCCTTGTGTTGATGGCCATG GTCAAGAGAAAGGATTTC	TCR 5-(E6)29-TCRβ 天然的 智人 (nt)
45	ATGGGAATCAGGCTGCTGTGCCGCGTCGCATTCTGTTTTCTG	TCR

	GCCGTGGGCCTGGTGGACGTGAAAGTGACTCAGAGCTCCAG ATACCTGGTGAAAAGGACCGGCGAGAAGGTCTTTCTGGAAT GCGTGCAGGACATGGATCACGAGAATATGTTCTGGTATCGG CAGGATCCAGGCCTGGGGCTGAGACTGATCTACTTTTCCTAT GATGTGAAGATGAAAGAGAAGGGCGACATTCCCGAAGGGT ACTCCGTGTCTCGCGAGAAGAAAGAACGATTCAGCCTGATC CTGGAGAGTGCTTCAACCAATCAGACATCCATGTATCTGTGC GCATCTAGTCCTTGGGGCGAGACACACCAGCCACAGCATTT CGGAGATGGCACTCGGCTGAGCATCCTGGAAGACCTGAACA AAGTGTTCCCCCCTGAGGTCGCCGTGTTCGAACCTTCAGAGG CAGAAATTAGCCACACTCAGAAGGCCACCCTGGTGTGCCTG GCCACTGGCTTCTTTCCAGACCACGTCGAGCTGTCCTGGTGG GTGAATGGGAAAGAAGTCCATAGTGGAGTGTGCACCGACCC ACAGCCCCTGAAGGAGCAGCCCGCACTGAACGATTCCAGAT ACTGCCTGTCAAGCCGGCTGAGAGTGTCTGCCACTTTTTGGC AGAACCCTCGAAATCATTTCCGGTGTCAGGTGCAGTTTTATG GCCTGAGCGAGAACGACGAATGGACCCAGGATCGAGCCAA ACCTGTCACACAGATCGTGTCCGCCGAGGCTTGGGGACGCG CTGATTGCGGCTTCACAAGCGTCTCCTACCAGCAGGGCGTGC TGTCTGCCACCATCCTGTACGAAATTCTGCTGGGGAAGGCTA CACTGTATGCCGTGCTGGTGAGCGCCCTGGTGCTGATGGCAA TGGTGAAAAGGAAGGACTTC	5-(E6)29-TCRβ 密码子优化的/半 胱氨酸修饰的 智人 (nt)
46	GCGGCCGCCACCATGGGAATCAGGCTGCTGTGCCGCGTCGC ATTCTGTTTTCTGGCCGTGGGCCTGGTGGACGTGAAAGTGAC TCAGAGCTCCAGATACCTGGTGAAAAGGACCGGCGAGAAGG TCTTTCTGGAATGCGTGCAGGACATGGATCACGAGAATATGT TCTGGTATCGGCAGGATCCAGGCCTGGGGCTGAGACTGATC TACTTTTCCTATGATGTGAAGATGAAAGAGAAGGGCGACAT TCCCGAAGGGTACTCCGTGTCTCGCGAGAAGAAAGAACGAT TCAGCCTGATCCTGGAGAGTGCTTCAACCAATCAGACATCCA TGTATCTGTGCGCATCTAGTCCTTGGGGCGAGACACACCAGC	TCR 5-(E6)29-TCR 密码子优化的/半 胱氨酸修饰的全 序列 智人 (nt)

	CACAGCATTTCGGAGATGGCACTCGGCTGAGCATCCTGGAA GACCTGAACAAAGTGTTCCCCCCTGAGGTCGCCGTGTTCGAA CCTTCAGAGGCAGAAATTAGCCACACTCAGAAGGCCACCCT GGTGTGCCTGGCCACTGGCTTCTTTCCAGACCACGTCGAGCT GTCCTGGTGGGTGAATGGGAAAGAAGTCCATAGTGGAGTGT GCACCGACCCACAGCCCCTGAAGGAGCAGCCCGCACTGAAC GATTCCAGATACTGCCTGTCAAGCCGGCTGAGAGTGTCTGCC ACTTTTTGGCAGAACCCTCGAAATCATTTCCGGTGTCAGGTG CAGTTTTATGGCCTGAGCGAGAACGACGAATGGACCCAGGA TCGAGCCAAACCTGTCACACAGATCGTGTCCGCCGAGGCTT GGGGACGCGCTGATTGCGGCTTCACAAGCGTCTCCTACCAG CAGGGCGTGCTGTCTGCCACCATCCTGTACGAAATTCTGCTG GGGAAGGCTACACTGTATGCCGTGCTGGTGAGCGCCCTGGT GCTGATGGCAATGGTGAAAAGGAAGGACTTCGGGTCCGGAG CCACAAATTTTTCTCTGCTGAAACAGGCTGGCGATGTGGAGG AAAACCCTGGGCCAATGAGTCTGTCCTCTCTGCTGAAGGTGG TCACTGCATCACTGTGGCTGGGACCAGGAATCGCACAGAAA ATTACCCAGACACAGCCTGGCATGTTTGTCCAGGAGAAGGA AGCCGTGACCCTGGACTGTACTTACGACACCAGCGATCAGT CCTACGGGCTGTTTTGGTATAAGCAGCCAAGTTCAGGAGAG ATGATCTTCCTGATCTACCAGGGCAGCTATGACGAGCAGAA CGCTACAGAAGGCAGGTATAGCCTGAATTTCCAGAAAGCCC GCAAGTCCGCTAACCTGGTCATCTCTGCCAGTCAGCTGGGGG ATTCTGCCATGTACTTTTGCGCTATGAGGGAGGGAACTGGCA CCAGCTATGGAAAGCTGACCTTCGGGCAGGGAACAATCCTG ACTGTCCATCCCAACATTCAGAATCCAGACCCTGCCGTGTAC CAGCTGCGAGACAGTAAAAGCTCCGATAAGAGCGTGTGCCT GTTCACAGACTTTGATTCTCAGACTAACGTGAGCCAGAGCA AAGACAGTGATGTCTATATTACCGACAAGTGCGTGCTGGAT ATGCGCAGCATGGACTTTAAATCCAACTCTGCAGTGGCCTGG TCTAATAAGAGTGATTTCGCTTGCGCAAACGCCTTTAACAAT	

	TCAATCATTCCCGAGGATACCTTCTTTCCAAGCCCCGAATCT AGTTGTGACGTGAAACTGGTGGAGAAGTCTTTCGAAACAGA TACTAACCTGAATTTTCAGAATCTGAGTGTCATCGGGTTCCG GATTCTGCTGCTGAAGGTGGCCGGATTCAACCTGCTGATGAC CCTGAGACTGTGGTCAAGCTGAGGCGCGCC	
47	MGIRLLCRVAFCFLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECV QDMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPEGYSV SREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSPWGETHQPQHFGDGTR LSILEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHV ELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVS ATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEA WGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVL MAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMSLSSLLKVVT ASLWLGPGIAQKITQTQPGMFVQEKEAVTLDCTYDTSDQSYGL FWYKQPSSGEMIFLIYQGSYDEQNATEGRYSLNFQKARKSANL VISASQLGDSAMYFCAMREGTGTSYGKLTFGQGTILTVHPNIQ NPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITD KCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFP SPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLL MTLRLWSS	TCR 5-(E6)29-TCR 全序列 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
48	GEDVEQSLFLSVREGDSSVINCTYTDSSSTYLYWYKQEPGAGL QLLTYIFSNMDMKQDQRLTVLLNKKDKHLSLRIADTQTGDSAI YFCAESIRGFGNVLHCGSGTQVIVLPHIQNPDPAVYQLRDSKSS DKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNS AVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 6-α 天然的 智人 (aa)
49	GEDVEQSLFLSVREGDSSVINCTYTDSSSTYLYWYKQEPGAGL QLLTYIFSNMDMKQDQRLTVLLNKKDKHLSLRIADTQTGDSAI YFCAESIRGFGNVLHCGSGTQVIVLPHIQNPDPAVYQLRDSKSS DKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNS AVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET	TCR 6-α 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)

	DTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	
50	ATGAAGACATTTGCTGGATTTTCGTTCCTGTTTTTGTGGCTGC AGCTGGACTGTATGAGTAGAGGAGAGGATGTGGAGCAGAGT CTTTTCCTGAGTGTCCGAGAGGGAGACAGCTCCGTTATAAAC TGCACTTACACAGACAGCTCCTCCACCTACTTATACTGGTAT AAGCAAGAACCTGGAGCAGGTCTCCAGTTGCTGACGTATAT TTTTTCAAATATGGACATGAAACAAGACCAAAGACTCACTG TTCTATTGAATAAAAAGGATAAACATCTGTCTCTGCGCATTG CAGACACCCAGACTGGGGACTCAGCTATCTACTTCTGTGCAG AGAGTATAAGAGGCTTTGGGAATGTGCTGCATTGCGGGTCC GGCACTCAAGTGATTGTTTTACCACATATCCAGAACCCTGAC CCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGACTCTAAATCCAGTGACAA GTCTGTCTGCCTATTCACCGATTTTGATTCTCAAACAAATGT GTCACAAAGTAAGGATTCTGATGTGTATATCACAGACAAAA CTGTGCTAGACATGAGGTCTATGGACTTCAAGAGCAACAGT GCTGTGGCCTGGAGCAACAAATCTGACTTTGCATGTGCAAA CGCCTTCAACAACAGCATTATTCCAGAAGACACCTTCTTCCC CAGCCCAGAAAGTTCCTGTGATGTCAAGCTGGTCGAGAAAA GCTTTGAAACAGATACGAACCTAAACTTTCAAAACCTGTCA GTGATTGGGTTCCGAATCCTCCTCCTGAAAGTGGCCGGGTTT AATCTGCTCATGACGCTGCGGCTG	TCR 6-α 天然的 智人 (nt)
51	ATGAAGACATTTGCTGGATTTTCGTTCCTGTTTTTGTGGCTGC AGCTGGACTGTATGAGTAGAGGAGAGGATGTGGAGCAGAGT CTTTTCCTGAGTGTCCGAGAGGGAGACAGCTCCGTTATAAAC TGCACTTACACAGACAGCTCCTCCACCTACTTATACTGGTAT AAGCAAGAACCTGGAGCAGGTCTCCAGTTGCTGACGTATAT TTTTTCAAATATGGACATGAAACAAGACCAAAGACTCACTG TTCTATTGAATAAAAAGGATAAACATCTGTCTCTGCGCATTG CAGACACCCAGACTGGGGACTCAGCTATCTACTTCTGTGCAG AGAGTATAAGAGGCTTTGGGAATGTGCTGCATTGCGGGTCC GGCACTCAAGTGATTGTTTTACCACATATCCAGAACCCTGAC	TCR 6-α 密码子优化的/半胱氨酸修饰的 智人 (nt)

	CCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGACTCTAAATCCAGTGACAA GTCTGTCTGCCTATTCACCGATTTTGATTCTCAAACAAATGT GTCACAAAGTAAGGATTCTGATGTGTATATCACAGACAAAT GTGTGCTAGACATGAGGTCTATGGACTTCAAGAGCAACAGT GCTGTGGCCTGGAGCAACAAATCTGACTTTGCATGTGCAAA CGCCTTCAACAACAGCATTATTCCAGAAGACACCTTCTTCCC CAGCCCAGAAAGTTCCTGTGATGTCAAGCTGGTCGAGAAAA GCTTTGAAACAGATACGAACCTAAACTTTCAAAACCTGTCA GTGATTGGGTTCCGAATCCTCCTCCTGAAAGTGGCCGGGTTT AATCTGCTCATGACGCTGCGGCTGTGGTCTTCC	
52	EPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYFYWYRQILGQKV EFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSA MYFCASTTRSSYEQYFGPGTRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEA EISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQP LKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSE NDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATIL YEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG	TCR 6，TCR 12-β 天然的 智人 (aa)
53	EPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYFYWYRQILGQKV EFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSA MYFCASTTRSSYEQYFGPGTRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEA EISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQ PLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLS ENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATI LYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG	TCR 6，TCR 12-β 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
54	ATGGATACCTGGCTCGTATGCTGGGCAATTTTTAGTCTCTTG AAAGCAGGACTCACAGAACCTGAAGTCACCCAGACTCCCAG CCATCAGGTCACACAGATGGGACAGGAAGTGATCTTGCGCT GTGTCCCCATCTCTAATCACTTATACTTCTATTGGTACAGAC AAATCTTGGGGCAGAAAGTCGAGTTTCTGGTTTCCTTTTATA ATAATGAAATCTCAGAGAAGTCTGAAATATTCGATGATCAA TTCTCAGTTGAAAGGCCTGATGGATCAAATTTCACTCTGAAG	TCR 6-β 密码子优化的/半 胱氨酸修饰的 智人 (nt)

	ATCCGGTCCACAAAGCTGGAGGACTCAGCCATGTACTTCTGT GCCAGCACAACGAGGAGCTCCTACGAGCAGTACTTCGGGCC GGGCACCAGGCTCACGGTCACAGAGGACCTGAAAAACGTGT TCCCACCCGAGGTCGCTGTGTTTGAGCCATCAGAAGCAGAG ATCTCCCACACCCAAAAGGCCACACTGGTATGCCTGGCCAC AGGCTTCTACCCCGACCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGA ATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTCTGCACAGACCCGCAG CCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAATGACTCCAGATACTG CCTGAGCAGCCGCCTGAGGGTCTCGGCCACCTTCTGGCAGA ACCCCCGCAACCACTTCCGCTGTCAAGTCCAGTTCTACGGGC TCTCGGAGAATGACGAGTGGACCCAGGATAGGGCCAAACCT GTCACCCAGATCGTCAGCGCCGAGGCCTGGGGTAGAGCAGA CTGTGGCTTCACCTCCGAGTCTTACCAGCAAGGGGTCCTGTC TGCCACCATCCTCTATGAGATCTTGCTAGGGAAGGCCACCTT GTATGCCGTGCTGGTCAGTGCCCTCGTGCTGATGGCCATGGT CAAGAGAAAGGATTCCAGAGGC	
55	ATGGATACCTGGCTCGTATGCTGGGCAATTTTTAGTCTCTTG AAAGCAGGACTCACAGAACCTGAAGTCACCCAGACTCCCAG CCATCAGGTCACACAGATGGGACAGGAAGTGATCTTGCGCT GTGTCCCCATCTCTAATCACTTATACTTCTATTGGTACAGAC AAATCTTGGGGCAGAAAGTCGAGTTTCTGGTTTCCTTTTATA ATAATGAAATCTCAGAGAAGTCTGAAATATTCGATGATCAA TTCTCAGTTGAAAGGCCTGATGGATCAAATTTCACTCTGAAG ATCCGGTCCACAAAGCTGGAGGACTCAGCCATGTACTTCTGT GCCAGCACAACGAGGAGCTCCTACGAGCAGTACTTCGGGCC GGGCACCAGGCTCACGGTCACAGAGGACCTGAAAAACGTGT TCCCACCCGAGGTCGCTGTGTTTGAGCCATCAGAAGCAGAG ATCTCCCACACCCAAAAGGCCACACTGGTATGCCTGGCCAC AGGCTTCTACCCCGACCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGA ATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTCAGCACAGACCCGCA GCCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAATGACTCCAGATACT	TCR 6-β 天然的 智人 (nt)

	GCCTGAGCAGCCGCCTGAGGGTCTCGGCCACCTTCTGGCAG AACCCCCGCAACCACTTCCGCTGTCAAGTCCAGTTCTACGGG CTCTCGGAGAATGACGAGTGGACCCAGGATAGGGCCAAACC TGTCACCCAGATCGTCAGCGCCGAGGCCTGGGGTAGAGCAG ACTGTGGCTTCACCTCCGAGTCTTACCAGCAAGGGGTCCTGT CTGCCACCATCCTCTATGAGATCTTGCTAGGGAAGGCCACCT TGTATGCCGTGCTGGTCAGTGCCCTCGTGCTGATGGCCATGG TCAAGAGAAAGGATTCCAGAGGC	
56	GCGGCCGCCACCATGGATACCTGGCTCGTATGCTGGGCAATT TTTAGTCTCTTGAAAGCAGGACTCACAGAACCTGAAGTCACC CAGACTCCCAGCCATCAGGTCACACAGATGGGACAGGAAGT GATCTTGCGCTGTGTCCCCATCTCTAATCACTTATACTTCTAT TGGTACAGACAAATCTTGGGGCAGAAAGTCGAGTTTCTGGT TTCCTTTTATAATAATGAAATCTCAGAGAAGTCTGAAATATT CGATGATCAATTCTCAGTTGAAAGGCCTGATGGATCAAATTT CACTCTGAAGATCCGGTCCACAAAGCTGGAGGACTCAGCCA TGTACTTCTGTGCCAGCACAACGAGGAGCTCCTACGAGCAG TACTTCGGGCCGGGCACCAGGCTCACGGTCACAGAGGACCT GAAAAACGTGTTCCCACCCGAGGTCGCTGTGTTTGAGCCATC AGAAGCAGAGATCTCCCACACCCAAAAGGCCACACTGGTAT GCCTGGCCACAGGCTTCTACCCCGACCACGTGGAGCTGAGC TGGTGGGTGAATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTCTGCAC AGACCCGCAGCCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAATGACT CCAGATACTGCCTGAGCAGCCGCCTGAGGGTCTCGGCCACC TTCTGGCAGAACCCCCGCAACCACTTCCGCTGTCAAGTCCAG TTCTACGGGCTCTCGGAGAATGACGAGTGGACCCAGGATAG GGCCAAACCTGTCACCCAGATCGTCAGCGCCGAGGCCTGGG GTAGAGCAGACTGTGGCTTCACCTCCGAGTCTTACCAGCAA GGGGTCCTGTCTGCCACCATCCTCTATGAGATCTTGCTAGGG AAGGCCACCTTGTATGCCGTGCTGGTCAGTGCCCTCGTGCTG ATGGCCATGGTCAAGAGAAAGGATTCCAGAGGCGGATCCGG	TCR 6 密码子优化的/半胱氨酸修饰的全序列 智人 (nt)

	AGCTACCAACTTCTCTCTGCTGAAACAGGCAGGCGATGTGG AGGAAAATCCTGGGCCAATGAAGACATTTGCTGGATTTTCGT TCCTGTTTTTGTGGCTGCAGCTGGACTGTATGAGTAGAGGAG AGGATGTGGAGCAGAGTCTTTTCCTGAGTGTCCGAGAGGGA GACAGCTCCGTTATAAACTGCACTTACACAGACAGCTCCTCC ACCTACTTATACTGGTATAAGCAAGAACCTGGAGCAGGTCT CCAGTTGCTGACGTATATTTTTTCAAATATGGACATGAAACA AGACCAAAGACTCACTGTTCTATTGAATAAAAAGGATAAAC ATCTGTCTCTGCGCATTGCAGACACCCAGACTGGGGACTCAG CTATCTACTTCTGTGCAGAGAGTATAAGAGGCTTTGGGAATG TGCTGCATTGCGGGTCCGGCACTCAAGTGATTGTTTTACCAC ATATCCAGAACCCTGACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGAC TCTAAATCCAGTGACAAGTCTGTCTGCCTATTCACCGATTTT GATTCTCAAACAAATGTGTCACAAAGTAAGGATTCTGATGT GTATATCACAGACAAATGTGTGCTAGACATGAGGTCTATGG ACTTCAAGAGCAACAGTGCTGTGGCCTGGAGCAACAAATCT GACTTTGCATGTGCAAACGCCTTCAACAACAGCATTATTCCA GAAGACACCTTCTTCCCCAGCCCAGAAAGTTCCTGTGATGTC AAGCTGGTCGAGAAAAGCTTTGAAACAGATACGAACCTAAA CTTTCAAAACCTGTCAGTGATTGGGTTCCGAATCCTCCTCCT GAAAGTGGCCGGGTTTAATCTGCTCATGACGCTGCGGCTGTG GTCTTCCTAAGGCGCGCC	
57	MDTWLVCWAIFSLLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCV PISNHLYFYWYRQILGQKVEFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVER PDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCASTTRSSYEQYFGPGTRLTVT EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELS WWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATF WQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWG RADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMA MVKRKDSRGGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMKTFAGFSFLFL WLQLDCMSRGEDVEQSLFLSVREGDSSVINCTYTDSSSTYLYW	TCR 6 全序列 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)

	YKQEPGAGLQLLTYIFSNMDMKQDQRLTVLLNKKDKHLSLRIA DTQTGDSAIYFCAESIRGFGNVLHCGSGTQVIVLPHIQNPDPAV YQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDM RSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCD VKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWS S	
58	KNQVEQSPQSLIILEGKNCTLQCNYTVSPFSNLRWYKQDTGRG PVSLTIMTFSENTKSNGRYTATLDADTKQSSLHITASQLSDSAS YICVVSRDNYGQNFVFGPGTRLSVLPYIQNPDPAVYQLRDSKSS DKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNS AVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 7/TCR 54-(E7)11-α 天然的 智人 (aa)
59	KNQVEQSPQSLIILEGKNCTLQCNYTVSPFSNLRWYKQDTGRG PVSLTIMTFSENTKSNGRYTATLDADTKQSSLHITASQLSDSAS YICVVSRDNYGQNFVFGPGTRLSVLPYIQNPDPAVYQLRDSKSS DKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNS AVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 7/TCR 54-(E7)11-α 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
60	ATGAAAAAGCATCTGACGACCTTCTTGGTGATTTTGTGGCTT TATTTTTATAGGGGGAATGGCAAAAACCAAGTGGAGCAGAG TCCTCAGTCCCTGATCATCCTGGAGGGAAAGAACTGCACTCT TCAATGCAATTATACAGTGAGCCCCTTCAGCAACTTAAGGTG GTATAAGCAAGATACTGGGAGAGGTCCTGTTTCCCTGACAA TCATGACTTTCAGTGAGAACACAAAGTCGAACGGAAGATAT ACAGCAACTCTGGATGCAGACACAAAGCAAAGCTCTCTGCA CATCACAGCCTCCCAGCTCAGCGATTCAGCCTCCTACATCTG TGTGGTGAGCCGGGATAACTATGGTCAGAATTTTGTCTTTGG TCCCGGAACCAGATTGTCCGTGCTGCCCTATATCCAGAACCC TGACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGACTCTAAATCCAGTG ACAAGTCTGTCTGCCTATTCACCGATTTTGATTCTCAAACAA ATGTGTCACAAAGTAAGGATTCTGATGTGTATATCACAGAC	TCR 7-(E7)11-α 天然的 智人 (nt)

	AAAACTGTGCTAGACATGAGGTCTATGGACTTCAAGAGCAA CAGTGCTGTGGCCTGGAGCAACAAATCTGACTTTGCATGTGC AAACGCCTTCAACAACAGCATTATTCCAGAAGACACCTTCTT CCCCAGCCCAGAAAGTTCCTGTGATGTCAAGCTGGTCGAGA AAAGCTTTGAAACAGATACGAACCTAAACTTTCAAAACCTG TCAGTGATTGGGTTCCGAATCCTCCTCCTGAAAGTGGCCGGG TTTAATCTGCTCATGACGCTGCGGCTG	
61	ATGAAGAAACACCTGACCACCTTCCTGGTCATCCTGTGGCTG TACTTCTACAGAGGGAACGGAAAGAATCAGGTGGAACAGAG TCCACAGTCACTGATCATTCTGGAGGGCAAAAACTGCACTCT GCAGTGTAATTATACCGTGAGCCCATTTTCCAATCTGCGATG GTACAAGCAGGACACTGGACGAGGACCCGTGAGCCTGACCA TTATGACATTCTCCGAGAACACCAAGTCTAATGGCCGCTATA CAGCCACTCTGGACGCTGATACTAAACAGTCTAGTCTGCATA TCACCGCCTCTCAGCTGTCTGATAGTGCTTCATATATTTGCGT GGTCAGTAGGGACAACTACGGGCAGAATTTCGTGTTTGGAC CAGGAACCCGACTGTCCGTCCTGCCTTATATCCAGAACCCCG ACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGGGACTCTAAGTCAAGCGAT AAAAGCGTGTGCCTGTTCACAGACTTTGATTCCCAGACTAAT GTGAGCCAGTCCAAGGACTCTGACGTGTACATTACTGACAA ATGCGTCCTGGATATGCGCAGCATGGACTTTAAGTCTAACAG TGCAGTGGCCTGGTCTAACAAGAGTGATTTCGCTTGCGCAAA CGCCTTTAACAATAGTATCATTCCCGAAGATACTTTCTTTCC ATCACCCGAGTCCTCTTGTGACGTGAAGCTGGTCGAAAAATC ATTCGAGACCGATACAAACCTGAATTTTCAGAACCTGTCTGT GATCGGGTTCCGGATTCTGCTGCTGAAGGTCGCCGGATTCAA TCTGCTGATGACACTGAGACTGTGGAGTTCA	TCR 7-(E7)11-α 密码子优化的/半胱氨酸修饰的 智人 (nt)
62	EPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYFYWYRQILGQKV EFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSA MYFCAITDRTNYGYTFGSGTRLTVVEDLNKVFPPEVAVFEPSE AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQ	TCR 7/TCR 54-(E7)11-β 天然的

	PLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLS ENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSAT ILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF	智人 (aa)
63	EPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYFYWYRQILGQKV EFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSA MYFCAITDRTNYGYTFGSGTRLTVVEDLNKVFPPEVAVFEPSE AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDP QPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGL SENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSA TILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF	TCR 7/TCR 54-(E7)11-β 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
64	ATGGATACCTGGCTCGTATGCTGGGCAATTTTTAGTCTCTTG AAAGCAGGACTCACAGAACCTGAAGTCACCCAGACTCCCAG CCATCAGGTCACACAGATGGGACAGGAAGTGATCTTGCGCT GTGTCCCCATCTCTAATCACTTATACTTCTATTGGTACAGAC AAATCTTGGGGCAGAAAGTCGAGTTTCTGGTTTCCTTTTATA ATAATGAAATCTCAGAGAAGTCTGAAATATTCGATGATCAA TTCTCAGTTGAAAGGCCTGATGGATCAAATTTCACTCTGAAG ATCCGGTCCACAAAGCTGGAGGACTCAGCCATGTACTTCTGT GCCATTACAGACCGCACTAACTATGGCTACACCTTCGGTTCG GGGACCAGGTTAACCGTTGTAGAGGACCTGAACAAGGTGTT CCCACCCGAGGTCGCTGTGTTTGAGCCATCAGAAGCAGAGA TCTCCCACACCCAAAAGGCCACACTGGTGTGCCTGGCCACA GGCTTCTTCCCTGACCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAAT GGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTCAGCACGGACCCGCAGC CCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAATGACTCCAGATACTGC CTGAGCAGCCGCCTGAGGGTCTCGGCCACCTTCTGGCAGAA CCCCCGCAACCACTTCCGCTGTCAAGTCCAGTTCTACGGGCT CTCGGAGAATGACGAGTGGACCCAGGATAGGGCCAAACCCG TCACCCAGATCGTCAGCGCCGAGGCCTGGGGTAGAGCAGAC TGTGGCTTTACCTCGGTGTCCTACCAGCAAGGGGTCCTGTCT GCCACCATCCTCTATGAGATCCTGCTAGGGAAGGCCACCCT	TCR 7-(E7)11-β 天然的 智人 (nt)

	GTATGCTGTGCTGGTCAGCGCCCTTGTGTTGATGGCCATGGT CAAGAGAAAGGATTTC	
65	ATGGACACCTGGCTGGTGTGCTGGGCAATCTTTAGTCTGCTG AAGGCCGGACTGACCGAGCCTGAAGTGACTCAGACCCCATC CCACCAGGTCACACAGATGGGCCAGGAAGTGATCCTGCGGT GCGTGCCAATTTCCAACCATCTGTACTTCTATTGGTACAGAC AGATTCTGGGCCAGAAGGTGGAGTTCCTGGTCAGCTTTTATA ACAACGAGATCTCAGAAAAGAGCGAGATTTTCGACGATCAG TTTTCAGTGGAAAGACCCGATGGGAGCAATTTCACCCTGAA GATCAGGAGTACAAAACTGGAGGATTCAGCAATGTACTTTT GCGCCATTACTGACCGCACCAACTATGGATACACCTTCGGCT CCGGGACACGACTGACTGTGGTCGAGGACCTGAATAAGGTG TTCCCCCCTGAAGTGGCTGTCTTTGAGCCTTCAGAGGCAGAA ATCAGCCACACACAGAAAGCCACCCTGGTGTGCCTGGCTAC AGGCTTCTTTCCAGATCACGTGGAACTGAGCTGGTGGGTCAA CGGCAAGGAGGTGCATTCCGGGGTCTGCACTGACCCACAGC CCCTGAAAGAGCAGCCCGCTCTGAATGATAGCAGGTATTGC CTGAGCTCCCGGCTGAGAGTGTCCGCCACCTTTTGGCAGAAC CCTAGGAATCATTTCCGCTGTCAGGTGCAGTTTTACGGCCTG TCTGAAAACGACGAGTGGACCCAGGATCGAGCTAAGCCTGT GACACAGATCGTCAGCGCCGAAGCTTGGGGGCGCGCAGACT GCGGATTCACCAGCGTGTCCTACCAGCAGGGCGTCCTGTCC GCCACAATCCTGTATGAGATTCTGCTGGGGAAGGCTACTCTG TACGCAGTGCTGGTCTCTGCTCTGGTGCTGATGGCAATGGTC AAGCGGAAAGACTTC	TCR 7-(E7)11-β 密码子优化的/半 胱氨酸修饰的 智人 (nt)
66	GCGGCCGCCACCATGGACACCTGGCTGGTGTGCTGGGCAAT CTTTAGTCTGCTGAAGGCCGGACTGACCGAGCCTGAAGTGA CTCAGACCCCATCCCACCAGGTCACACAGATGGGCCAGGAA GTGATCCTGCGGTGCGTGCCAATTTCCAACCATCTGTACTTC TATTGGTACAGACAGATTCTGGGCCAGAAGGTGGAGTTCCT GGTCAGCTTTTATAACAACGAGATCTCAGAAAAGAGCGAGA	TCR 7-(E7)11- 密码子优化的/半 胱氨酸修饰的全 序列 智人

	TTTTCGACGATCAGTTTTCAGTGGAAAGACCCGATGGGAGC AATTTCACCCTGAAGATCAGGAGTACAAAACTGGAGGATTC AGCAATGTACTTTTGCGCCATTACTGACCGCACCAACTATGG ATACACCTTCGGCTCCGGGACACGACTGACTGTGGTCGAGG ACCTGAATAAGGTGTTCCCCCCTGAAGTGGCTGTCTTTGAGC CTTCAGAGGCAGAAATCAGCCACACACAGAAAGCCACCCTG GTGTGCCTGGCTACAGGCTTCTTTCCAGATCACGTGGAACTG AGCTGGTGGGTCAACGGCAAGGAGGTGCATTCCGGGGTCTG CACTGACCCACAGCCCCTGAAAGAGCAGCCCGCTCTGAATG ATAGCAGGTATTGCCTGAGCTCCCGGCTGAGAGTGTCCGCC ACCTTTTGGCAGAACCCTAGGAATCATTTCCGCTGTCAGGTG CAGTTTTACGGCCTGTCTGAAAACGACGAGTGGACCCAGGA TCGAGCTAAGCCTGTGACACAGATCGTCAGCGCCGAAGCTT GGGGGCGCGCAGACTGCGGATTCACCAGCGTGTCCTACCAG CAGGGCGTCCTGTCCGCCACAATCCTGTATGAGATTCTGCTG GGGAAGGCTACTCTGTACGCAGTGCTGGTCTCTGCTCTGGTG CTGATGGCAATGGTCAAGCGGAAAGACTTCGGAAGCGGCGC AACAAACTTTTCCCTGCTGAAACAGGCCGGAGATGTGGAGG AAAATCCTGGCCCAATGAAGAAACACCTGACCACCTTCCTG GTCATCCTGTGGCTGTACTTCTACAGAGGGAACGGAAAGAA TCAGGTGGAACAGAGTCCACAGTCACTGATCATTCTGGAGG GCAAAAACTGCACTCTGCAGTGTAATTATACCGTGAGCCCAT TTTCCAATCTGCGATGGTACAAGCAGGACACTGGACGAGGA CCCGTGAGCCTGACCATTATGACATTCTCCGAGAACACCAA GTCTAATGGCCGCTATACAGCCACTCTGGACGCTGATACTAA ACAGTCTAGTCTGCATATCACCGCCTCTCAGCTGTCTGATAG TGCTTCATATATTTGCGTGGTCAGTAGGGACAACTACGGGCA GAATTTCGTGTTTGGACCAGGAACCCGACTGTCCGTCCTGCC TTATATCCAGAACCCCGACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGGG ACTCTAAGTCAAGCGATAAAAGCGTGTGCCTGTTCACAGAC TTTGATTCCCAGACTAATGTGAGCCAGTCCAAGGACTCTGAC	(nt)

	GTGTACATTACTGACAAATGCGTCCTGGATATGCGCAGCATG GACTTTAAGTCTAACAGTGCAGTGGCCTGGTCTAACAAGAG TGATTTCGCTTGCGCAAACGCCTTTAACAATAGTATCATTCC CGAAGATACTTTCTTTCCATCACCCGAGTCCTCTTGTGACGT GAAGCTGGTCGAAAAATCATTCGAGACCGATACAAACCTGA ATTTTCAGAACCTGTCTGTGATCGGGTTCCGGATTCTGCTGC TGAAGGTCGCCGGATTCAATCTGCTGATGACACTGAGACTGT GGAGTTCATGAGGCGCGCC	
67	MDTWLVCWAIFSLLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCV PISNHLYFYWYRQILGQKVEFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVER PDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCAITDRTNYGYTFGSGTRLTVV EDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELS WWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATF WQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWG RADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMA MVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMKKHLTTFLVILW LYFYRGNGKNQVEQSPQSLIILEGKNCTLQCNYTVSPFSNLRW YKQDTGRGPVSLTIMTFSENTKSNGRYTATLDADTKQSSLHITA SQLSDSASYICVVSRDNYGQNFVFGPGTRLSVLPYIQNPDPAVY QLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMR SMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDV KLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 7/TCR 54-(E7)11-全序列 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
68	KQEVTQIPAALSVPEGENLVLNCSFTDSAIYNLQWFRQDPGKG LTSLLLIQSSQREQTSGRLNASLDKSSGRSTLYIAASQPGDSATY LCAVRPLGNTPLVFGKGTRLSVIANIQNPDPAVYQLRDSKSSDK SVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAV AWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDT NLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 8-α 天然的 智人 (aa)
69	KQEVTQIPAALSVPEGENLVLNCSFTDSAIYNLQWFRQDPGKG LTSLLLIQSSQREQTSGRLNASLDKSSGRSTLYIAASQPGDSATY LCAVRPLGNTPLVFGKGTRLSVIANIQNPDPAVYQLRDSKSSDK	TCR 8-α 半胱氨酸修饰的

	SVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAV AWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDT NLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	智人 (aa)
70	ATGGAGACCCTCTTGGGCCTGCTTATCCTTTGGCTGCAGCTG CAATGGGTGAGCAGCAAACAGGAGGTGACACAGATTCCTGC AGCTCTGAGTGTCCCAGAAGGAGAAAACTTGGTTCTCAACT GCAGTTTCACTGATAGCGCTATTTACAACCTCCAGTGGTTTA GGCAGGACCCTGGGAAAGGTCTCACATCTCTGTTGCTTATTC AGTCAAGTCAGAGAGAGCAAACAAGTGGAAGACTTAATGCC TCGCTGGATAAATCATCAGGACGTAGTACTTTATACATTGCA GCTTCTCAGCCTGGTGACTCAGCCACCTACCTCTGTGCTGTG AGGCCTCTCGGAAACACACCTCTTGTCTTTGGAAAGGGCAC AAGACTTTCTGTGATTGCAAATATCCAGAACCCTGACCCTGC CGTGTACCAGCTGAGAGACTCTAAATCCAGTGACAAGTCTG TCTGCCTATTCACCGATTTTGATTCTCAAACAAATGTGTCAC AAAGTAAGGATTCTGATGTGTATATCACAGACAAAACTGTG CTAGACATGAGGTCTATGGACTTCAAGAGCAACAGTGCTGT GGCCTGGAGCAACAAATCTGACTTTGCATGTGCAAACGCCTT CAACAACAGCATTATTCCAGAAGACACCTTCTTCCCCAGCCC AGAAAGTTCCTGTGATGTCAAGCTGGTCGAGAAAAGCTTTG AAACAGATACGAACCTAAACTTTCAAAACCTGTCAGTGATT GGGTTCCGAATCCTCCTCCTGAAAGTGGCCGGGTTTAATCTG CTCATGACGCTGCGGCTC	TCR 8-α 天然的 智人 (nt)
71	ATGGAGACCCTCTTGGGCCTGCTTATCCTTTGGCTGCAGCTG CAATGGGTGAGCAGCAAACAGGAGGTGACACAGATTCCTGC AGCTCTGAGTGTCCCAGAAGGAGAAAACTTGGTTCTCAACT GCAGTTTCACTGATAGCGCTATTTACAACCTCCAGTGGTTTA GGCAGGACCCTGGGAAAGGTCTCACATCTCTGTTGCTTATTC AGTCAAGTCAGAGAGAGCAAACAAGTGGAAGACTTAATGCC TCGCTGGATAAATCATCAGGACGTAGTACTTTATACATTGCA GCTTCTCAGCCTGGTGACTCAGCCACCTACCTCTGTGCTGTG	TCR 8-α 密码子优化的/半胱氨酸修饰的 智人 (nt)

	AGGCCTCTCGGAAACACACCTCTTGTCTTTGGAAAGGGCAC AAGACTTTCTGTGATTGCAAATATCCAGAACCCTGACCCTGC CGTGTACCAGCTGAGAGACTCTAAATCCAGTGACAAGTCTG TCTGCCTATTCACCGATTTTGATTCTCAAACAAATGTGTCAC AAAGTAAGGATTCTGATGTGTATATCACAGACAAATGCGTG CTAGACATGAGGTCTATGGACTTCAAGAGCAACAGTGCTGT GGCCTGGAGCAACAAATCTGACTTTGCATGTGCAAACGCCTT CAACAACAGCATTATTCCAGAAGACACCTTCTTCCCCAGCCC AGAAAGTTCCTGTGATGTCAAGCTGGTCGAGAAAAGCTTTG AAACAGATACGAACCTAAACTTTCAAAACCTGTCAGTGATT GGGTTCCGAATCCTCCTCCTGAAAGTGGCCGGGTTTAATCTG CTCATGACGCTGCGGCTCTGGTCTTCC	
72	KVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQDMDHENMFWYRQDPGLGL RLIYFSYDVKMKEKGDIPEGYSVSREKKERFSLILESASTNQTS MYLCASSLWGASTDTQYFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEP SEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVST DPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFY GLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVL SATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG	TCR 8-β 天然的 智人 (aa)
73	KVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQDMDHENMFWYRQDPGLGL RLIYFSYDVKMKEKGDIPEGYSVSREKKERFSLILESASTNQTS MYLCASSLWGASTDTQYFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEP SEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCT DPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFY GLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVL SATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG	TCR 8-β 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
74	ATGGGAATCAGGCTCCTCTGTCGTGTGGCCTTTTGTTTCCTG GCTGTAGGCCTCGTAGATGTGAAAGTAACCCAGAGCTCGAG ATATCTAGTCAAAAGGACGGGAGAGAAAGTTTTTCTGGAAT GTGTCCAGGATATGGACCATGAAAATATGTTCTGGTATCGAC AAGACCCAGGTCTGGGGCTACGGCTGATCTATTTCTCATATG	TCR 8-β 天然的 智人 (nt)

	ATGTTAAAATGAAAGAAAAAGGAGATATTCCTGAGGGGTAC AGTGTCTCTAGAGAGAAGAAGGAGCGCTTCTCCCTGATTCTG GAGTCCGCCAGCACCAACCAGACATCTATGTACCTCTGTGCC AGCAGTTTATGGGGGGCTAGCACAGATACGCAGTATTTTGG CCCAGGCACCCGGCTGACAGTGCTCGAGGACCTGAAAAACG TGTTCCCACCCGAGGTCGCTGTGTTTGAGCCATCAGAAGCAG AGATCTCCCACACCCAAAAGGCCACACTGGTATGCCTGGCC ACAGGCTTCTACCCCGACCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGT GAATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTCAGCACAGACCCG CAGCCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAATGACTCCAGATA CTGCCTGAGCAGCCGCCTGAGGGTCTCGGCCACCTTCTGGCA GAACCCCCGCAACCACTTCCGCTGTCAAGTCCAGTTCTACGG GCTCTCGGAGAATGACGAGTGGACCCAGGATAGGGCCAAAC CTGTCACCCAGATCGTCAGCGCCGAGGCCTGGGGTAGAGCA GACTGTGGCTTCACCTCCGAGTCTTACCAGCAAGGGGTCCTG TCTGCCACCATCCTCTATGAGATCTTGCTAGGGAAGGCCACC TTGTATGCCGTGCTGGTCAGTGCCCTCGTGCTGATGGCCATG GTCAAGAGAAAGGATTCCAGAGGC	
75	ATGGGAATCAGGCTCCTCTGTCGTGTGGCCTTTTGTTTCCTG GCTGTAGGCCTCGTAGATGTGAAAGTAACCCAGAGCTCGAG ATATCTAGTCAAAAGGACGGGAGAGAAAGTTTTTCTGGAAT GTGTCCAGGATATGGACCATGAAAATATGTTCTGGTATCGAC AAGACCCAGGTCTGGGGCTACGGCTGATCTATTTCTCATATG ATGTTAAAATGAAAGAAAAAGGAGATATTCCTGAGGGGTAC AGTGTCTCTAGAGAGAAGAAGGAGCGCTTCTCCCTGATTCTG GAGTCCGCCAGCACCAACCAGACATCTATGTACCTCTGTGCC AGCAGTTTATGGGGGGCTAGCACAGATACGCAGTATTTTGG CCCAGGCACCCGGCTGACAGTGCTCGAGGACCTGAAAAACG TGTTCCCACCCGAGGTCGCTGTGTTTGAGCCATCAGAAGCAG AGATCTCCCACACCCAAAAGGCCACACTGGTATGCCTGGCC ACAGGCTTCTACCCCGACCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGT	TCR 8-β 密码子优化的/半 胱氨酸修饰的 智人 (nt)

	GAATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTCTGTACAGACCCGC AGCCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAATGACTCCAGATAC TGCCTGAGCAGCCGCCTGAGGGTCTCGGCCACCTTCTGGCA GAACCCCCGCAACCACTTCCGCTGTCAAGTCCAGTTCTACGG GCTCTCGGAGAATGACGAGTGGACCCAGGATAGGGCCAAAC CTGTCACCCAGATCGTCAGCGCCGAGGCCTGGGGTAGAGCA GACTGTGGCTTCACCTCCGAGTCTTACCAGCAAGGGGTCCTG TCTGCCACCATCCTCTATGAGATCTTGCTAGGGAAGGCCACC TTGTATGCCGTGCTGGTCAGTGCCCTCGTGCTGATGGCCATG GTCAAGAGAAAGGATTCCAGAGGC	
76	GCGGCCGCCACCATGGGAATCAGGCTCCTCTGTCGTGTGGC CTTTTGTTTCCTGGCTGTAGGCCTCGTAGATGTGAAAGTAAC CCAGAGCTCGAGATATCTAGTCAAAAGGACGGGAGAGAAA GTTTTTCTGGAATGTGTCCAGGATATGGACCATGAAAATATG TTCTGGTATCGACAAGACCCAGGTCTGGGGCTACGGCTGATC TATTTCTCATATGATGTTAAAATGAAAGAAAAAGGAGATAT TCCTGAGGGGTACAGTGTCTCTAGAGAGAAGAAGGAGCGCT TCTCCCTGATTCTGGAGTCCGCCAGCACCAACCAGACATCTA TGTACCTCTGTGCCAGCAGTTTATGGGGGGCTAGCACAGATA CGCAGTATTTTGGCCCAGGCACCCGGCTGACAGTGCTCGAG GACCTGAAAAACGTGTTCCCACCCGAGGTCGCTGTGTTTGAG CCATCAGAAGCAGAGATCTCCCACACCCAAAAGGCCACACT GGTATGCCTGGCCACAGGCTTCTACCCCGACCACGTGGAGC TGAGCTGGTGGGTGAATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTC TGTACAGACCCGCAGCCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAA TGACTCCAGATACTGCCTGAGCAGCCGCCTGAGGGTCTCGG CCACCTTCTGGCAGAACCCCCGCAACCACTTCCGCTGTCAAG TCCAGTTCTACGGGCTCTCGGAGAATGACGAGTGGACCCAG GATAGGGCCAAACCTGTCACCCAGATCGTCAGCGCCGAGGC CTGGGGTAGAGCAGACTGTGGCTTCACCTCCGAGTCTTACCA GCAAGGGGTCCTGTCTGCCACCATCCTCTATGAGATCTTGCT	TCR 8 密码子优化的/半胱氨酸修饰的全序列 智人 (nt)

	AGGGAAGGCCACCTTGTATGCCGTGCTGGTCAGTGCCCTCGT GCTGATGGCCATGGTCAAGAGAAAGGATTCCAGAGGCGGAT CCGGAGCTACCAACTTCTCTCTGCTGAAACAGGCAGGCGAT GTGGAGGAAAATCCTGGGCCAATGGAGACCCTCTTGGGCCT GCTTATCCTTTGGCTGCAGCTGCAATGGGTGAGCAGCAAAC AGGAGGTGACACAGATTCCTGCAGCTCTGAGTGTCCCAGAA GGAGAAAACTTGGTTCTCAACTGCAGTTTCACTGATAGCGCT ATTTACAACCTCCAGTGGTTTAGGCAGGACCCTGGGAAAGG TCTCACATCTCTGTTGCTTATTCAGTCAAGTCAGAGAGAGCA AACAAGTGGAAGACTTAATGCCTCGCTGGATAAATCATCAG GACGTAGTACTTTATACATTGCAGCTTCTCAGCCTGGTGACT CAGCCACCTACCTCTGTGCTGTGAGGCCTCTCGGAAACACAC CTCTTGTCTTTGGAAAGGGCACAAGACTTTCTGTGATTGCAA ATATCCAGAACCCTGACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGAC TCTAAATCCAGTGACAAGTCTGTCTGCCTATTCACCGATTTT GATTCTCAAACAAATGTGTCACAAAGTAAGGATTCTGATGT GTATATCACAGACAAATGCGTGCTAGACATGAGGTCTATGG ACTTCAAGAGCAACAGTGCTGTGGCCTGGAGCAACAAATCT GACTTTGCATGTGCAAACGCCTTCAACAACAGCATTATTCCA GAAGACACCTTCTTCCCCAGCCCAGAAAGTTCCTGTGATGTC AAGCTGGTCGAGAAAAGCTTTGAAACAGATACGAACCTAAA CTTTCAAAACCTGTCAGTGATTGGGTTCCGAATCCTCCTCCT GAAAGTGGCCGGGTTTAATCTGCTCATGACGCTGCGGCTCTG GTCTTCCTAAGGCGCGCC	
77	MGIRLLCRVAFCFLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECV QDMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPEGYSV SREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSLWGASTDTQYFGPGTR LTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDH VELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAE AWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALV	TCR 8 全序列 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)

	LMAMVKRKDSRGGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMETLLGLL ILWLQLQWVSSKQEVTQIPAALSVPEGENLVLNCSFTDSAIYNL QWFRQDPGKGLTSLLLIQSSQREQTSGRLNASLDKSSGRSTLYI AASQPGDSATYLCAVRPLGNTPLVFGKGTRLSVIANIQNPDPAV YQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDM RSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCD VKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWS S	
78	AQKITQTQPGMFVQEKEAVTLDCTYDTSDPSYGLFWYKQPSSG EMIFLIYQGSYDQQNATEGRYSLNFQKARKSANLVISASQLGDS AMYFCAMRTAGGTSYGKLTFGQGTILTVHPNIQNPDPAVYQLR DSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMD FKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLV EKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 9-α 天然的 智人 (aa)
79	AQKITQTQPGMFVQEKEAVTLDCTYDTSDPSYGLFWYKQPSSG EMIFLIYQGSYDQQNATEGRYSLNFQKARKSANLVISASQLGDS AMYFCAMRTAGGTSYGKLTFGQGTILTVHPNIQNPDPAVYQLR DSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMD FKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLV EKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 9-α 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
80	ATGTCACTTTCTAGCCTGCTGAAGGTGGTCACAGCTTCACTG TGGCTAGGACCTGGCATTGCCCAGAAGATAACTCAAACCCA ACCAGGAATGTTCGTGCAGGAAAAGGAGGCTGTGACTCTGG ACTGCACATATGACACCAGTGATCCAAGTTATGGTCTATTCT GGTACAAGCAGCCCAGCAGTGGGGAAATGATTTTTCTTATTT ATCAGGGGTCTTATGACCAGCAAAATGCAACAGAAGGTCGC TACTCATTGAATTTCCAGAAGGCAAGAAAATCCGCCAACCTT GTCATCTCCGCTTCACAACTGGGGGACTCAGCAATGTACTTC TGTGCAATGAGAACTGCTGGTGGTACTAGCTATGGAAAGCT GACATTTGGACAAGGGACCATCTTGACTGTCCATCCAAATAT CCAGAACCCTGACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGACTCTA	TCR 9-α 天然的 智人 (nt)

	AATCCAGTGACAAGTCTGTCTGCCTATTCACCGATTTTGATT CTCAAACAAATGTGTCACAAAGTAAGGATTCTGATGTGTAT ATCACAGACAAAACTGTGCTAGACATGAGGTCTATGGACTT CAAGAGCAACAGTGCTGTGGCCTGGAGCAACAAATCTGACT TTGCATGTGCAAACGCCTTCAACAACAGCATTATTCCAGAAG ACACCTTCTTCCCCAGCCCAGAAAGTTCCTGTGATGTCAAGC TGGTCGAGAAAAGCTTTGAAACAGATACGAACCTAAACTTT CAAAACCTGTCAGTGATTGGGTTCCGAATCCTCCTCCTGAAA GTGGCCGGGTTTAATCTGCTCATGACGCTGCGGCTG	
81	ATGTCACTTTCTAGCCTGCTGAAGGTGGTCACAGCTTCACTG TGGCTAGGACCTGGCATTGCCCAGAAGATAACTCAAACCCA ACCAGGAATGTTCGTGCAGGAAAAGGAGGCTGTGACTCTGG ACTGCACATATGACACCAGTGATCCAAGTTATGGTCTATTCT GGTACAAGCAGCCCAGCAGTGGGGAAATGATTTTTCTTATTT ATCAGGGGTCTTATGACCAGCAAAATGCAACAGAAGGTCGC TACTCATTGAATTTCCAGAAGGCAAGAAAATCCGCCAACCTT GTCATCTCCGCTTCACAACTGGGGGACTCAGCAATGTACTTC TGTGCAATGAGAACTGCTGGTGGTACTAGCTATGGAAAGCT GACATTTGGACAAGGGACCATCTTGACTGTCCATCCAAATAT CCAGAACCCTGACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGACTCTA AATCCAGTGACAAGTCTGTCTGCCTATTCACCGATTTTGATT CTCAAACAAATGTGTCACAAAGTAAGGATTCTGATGTGTAT ATCACAGACAAATGTGTGCTAGACATGAGGTCTATGGACTT CAAGAGCAACAGTGCTGTGGCCTGGAGCAACAAATCTGACT TTGCATGTGCAAACGCCTTCAACAACAGCATTATTCCAGAAG ACACCTTCTTCCCCAGCCCAGAAAGTTCCTGTGATGTCAAGC TGGTCGAGAAAAGCTTTGAAACAGATACGAACCTAAACTTT CAAAACCTGTCAGTGATTGGGTTCCGAATCCTCCTCCTGAAA GTGGCCGGGTTTAATCTGCTCATGACGCTGCGGCTGTGGTCT TCC	TCR 9-α 密码子优化的/半胱氨酸修饰的 智人 (nt)
82	NAGVTQTPKFRVLKTGQSMTLLCAQDMNHEYMYWYRQDPG	TCR 9-β

	MGLRLIHYSVGEGTTAKGEVPDGYNVSRLKKQNFLLGLESAAP SQTSVYFCASSYFGTAYEQYFGPGTRLTVTEDLKNVFPPEVAVF EPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVS TDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQF YGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGV LSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG	天然的 智人 (aa)
83	NAGVTQTPKFRVLKTGQSMTLLCAQDMNHEYMYWYRQDPG MGLRLIHYSVGEGTTAKGEVPDGYNVSRLKKQNFLLGLESAAP SQTSVYFCASSYFGTAYEQYFGPGTRLTVTEDLKNVFPPEVAVF EPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVC TDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQF YGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGV LSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG	TCR 9-β 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
84	ATGAGCCTCGGGCTCCTGTGCTGTGGGGCCTTTTCTCTCCTG TGGGCAGGTCCAGTGAATGCTGGTGTCACTCAGACCCCAAA ATTCCGGGTCCTGAAGACAGGACAGAGCATGACACTGCTGT GTGCCCAGGATATGAACCATGAATACATGTACTGGTATCGA CAAGACCCAGGCATGGGGCTGAGGCTGATTCATTACTCAGT TGGTGAGGGTACAACTGCCAAAGGAGAGGTCCCTGATGGCT ACAATGTCTCCAGATTAAAAAAACAGAATTTCCTGCTGGGG TTGGAGTCGGCTGCTCCCTCCCAAACATCTGTGTACTTCTGT GCCAGCAGTTACTTCGGGACAGCCTACGAGCAGTACTTCGG GCCGGGCACCAGGCTCACGGTCACAGAGGACCTGAAAAACG TGTTCCCACCCGAGGTCGCTGTGTTTGAGCCATCAGAAGCAG AGATCTCCCACACCCAAAAGGCCACACTGGTGTGCCTGGCC ACAGGCTTCTACCCCGACCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGT GAATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTCAGCACAGACCCG CAGCCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAATGACTCCAGATA CTGCCTGAGCAGCCGCCTGAGGGTCTCGGCCACCTTCTGGCA GAACCCCCGCAACCACTTCCGCTGTCAAGTCCAGTTCTACGG GCTCTCGGAGAATGACGAGTGGACCCAGGATAGGGCCAAAC	TCR 9-β 天然的 智人 (nt)

	CTGTCACCCAGATCGTCAGCGCCGAGGCCTGGGGTAGAGCA GACTGTGGCTTCACCTCCGAGTCTTACCAGCAAGGGGTCCTG TCTGCCACCATCCTCTATGAGATCTTGCTAGGGAAGGCCACC TTGTATGCCGTGCTGGTCAGTGCCCTCGTGCTGATGGCCATG GTCAAGAGAAAGGATTCCAGAGGC	
85	ATGAGCCTCGGGCTCCTGTGCTGTGGGGCCTTTTCTCTCCTG TGGGCAGGTCCAGTGAATGCTGGTGTCACTCAGACCCCAAA ATTCCGGGTCCTGAAGACAGGACAGAGCATGACACTGCTGT GTGCCCAGGATATGAACCATGAATACATGTACTGGTATCGA CAAGACCCAGGCATGGGGCTGAGGCTGATTCATTACTCAGT TGGTGAGGGTACAACTGCCAAAGGAGAGGTCCCTGATGGCT ACAATGTCTCCAGATTAAAAAAACAGAATTTCCTGCTGGGG TTGGAGTCGGCTGCTCCCTCCCAAACATCTGTGTACTTCTGT GCCAGCAGTTACTTCGGGACAGCCTACGAGCAGTACTTCGG GCCGGGCACCAGGCTCACGGTCACAGAGGACCTGAAAAACG TGTTCCCACCCGAGGTCGCTGTGTTTGAGCCATCAGAAGCAG AGATCTCCCACACCCAAAAGGCCACACTGGTGTGCCTGGCC ACAGGCTTCTACCCCGACCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGT GAATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTCTGTACAGACCCGC AGCCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAATGACTCCAGATAC TGCCTGAGCAGCCGCCTGAGGGTCTCGGCCACCTTCTGGCA GAACCCCCGCAACCACTTCCGCTGTCAAGTCCAGTTCTACGG GCTCTCGGAGAATGACGAGTGGACCCAGGATAGGGCCAAAC CTGTCACCCAGATCGTCAGCGCCGAGGCCTGGGGTAGAGCA GACTGTGGCTTCACCTCCGAGTCTTACCAGCAAGGGGTCCTG TCTGCCACCATCCTCTATGAGATCTTGCTAGGGAAGGCCACC TTGTATGCCGTGCTGGTCAGTGCCCTCGTGCTGATGGCCATG GTCAAGAGAAAGGATTCCAGAGGC	TCR 9-β 密码子优化的/半 胱氨酸修饰的 智人 (nt)
86	GCGGCCGCCACCATGAGCCTCGGGCTCCTGTGCTGTGGGGC CTTTTCTCTCCTGTGGGCAGGTCCAGTGAATGCTGGTGTCAC TCAGACCCCAAAATTCCGGGTCCTGAAGACAGGACAGAGCA	TCR 9- 密码子优化的/半 胱氨酸修饰的全

	TGACACTGCTGTGTGCCCAGGATATGAACCATGAATACATGT ACTGGTATCGACAAGACCCAGGCATGGGGCTGAGGCTGATT CATTACTCAGTTGGTGAGGGTACAACTGCCAAAGGAGAGGT CCCTGATGGCTACAATGTCTCCAGATTAAAAAAACAGAATTT CCTGCTGGGGTTGGAGTCGGCTGCTCCCTCCCAAACATCTGT GTACTTCTGTGCCAGCAGTTACTTCGGGACAGCCTACGAGCA GTACTTCGGGCCGGGCACCAGGCTCACGGTCACAGAGGACC TGAAAAACGTGTTCCCACCCGAGGTCGCTGTGTTTGAGCCAT CAGAAGCAGAGATCTCCCACACCCAAAAGGCCACACTGGTG TGCCTGGCCACAGGCTTCTACCCCGACCACGTGGAGCTGAG CTGGTGGGTGAATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTCTGTA CAGACCCGCAGCCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAATGAC TCCAGATACTGCCTGAGCAGCCGCCTGAGGGTCTCGGCCAC CTTCTGGCAGAACCCCCGCAACCACTTCCGCTGTCAAGTCCA GTTCTACGGGCTCTCGGAGAATGACGAGTGGACCCAGGATA GGGCCAAACCTGTCACCCAGATCGTCAGCGCCGAGGCCTGG GGTAGAGCAGACTGTGGCTTCACCTCCGAGTCTTACCAGCA AGGGGTCCTGTCTGCCACCATCCTCTATGAGATCTTGCTAGG GAAGGCCACCTTGTATGCCGTGCTGGTCAGTGCCCTCGTGCT GATGGCCATGGTCAAGAGAAAGGATTCCAGAGGCGGATCCG GAGCTACCAACTTCTCTCTGCTGAAACAGGCAGGCGATGTG GAGGAAAATCCTGGGCCAATGTCACTTTCTAGCCTGCTGAA GGTGGTCACAGCTTCACTGTGGCTAGGACCTGGCATTGCCCA GAAGATAACTCAAACCCAACCAGGAATGTTCGTGCAGGAAA AGGAGGCTGTGACTCTGGACTGCACATATGACACCAGTGAT CCAAGTTATGGTCTATTCTGGTACAAGCAGCCCAGCAGTGG GGAAATGATTTTTCTTATTTATCAGGGGTCTTATGACCAGCA AAATGCAACAGAAGGTCGCTACTCATTGAATTTCCAGAAGG CAAGAAAATCCGCCAACCTTGTCATCTCCGCTTCACAACTGG GGGACTCAGCAATGTACTTCTGTGCAATGAGAACTGCTGGT GGTACTAGCTATGGAAAGCTGACATTTGGACAAGGGACCAT	序列 智人 (nt)

	CTTGACTGTCCATCCAAATATCCAGAACCCTGACCCTGCCGT GTACCAGCTGAGAGACTCTAAATCCAGTGACAAGTCTGTCT GCCTATTCACCGATTTTGATTCTCAAACAAATGTGTCACAAA GTAAGGATTCTGATGTGTATATCACAGACAAATGTGTGCTAG ACATGAGGTCTATGGACTTCAAGAGCAACAGTGCTGTGGCC TGGAGCAACAAATCTGACTTTGCATGTGCAAACGCCTTCAAC AACAGCATTATTCCAGAAGACACCTTCTTCCCCAGCCCAGA AAGTTCCTGTGATGTCAAGCTGGTCGAGAAAAGCTTTGAAA CAGATACGAACCTAAACTTTCAAAACCTGTCAGTGATTGGGT TCCGAATCCTCCTCCTGAAAGTGGCCGGGTTTAATCTGCTCA TGACGCTGCGGCTGTGGTCTTCCTAAGGCGCGCC	
87	MSLGLLCCGAFSLLWAGPVNAGVTQTPKFRVLKTGQSMTLLC AQDMNHEYMYWYRQDPGMGLRLIHYSVGEGTTAKGEVPDGY NVSRLKKQNFLLGLESAAPSQTSVYFCASSYFGTAYEQYFGPG TRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYP DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRL RVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVS AEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSA LVLMAMVKRKDSRGGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMSLSSL LKVVTASLWLGPGIAQKITQTQPGMFVQEKEAVTLDCTYDTSD PSYGLFWYKQPSSGEMIFLIYQGSYDQQNATEGRYSLNFQKAR KSANLVISASQLGDSAMYFCAMRTAGGTSYGKLTFGQGTILTV HPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSD VYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPE DTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAG FNLLMTLRLWSS	TCR 9- 全序列 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
88	RKEVEQDPGPFNVPEGATVAFNCTYSNSASQSFFWYRQDCRKE PKLLMSVYSSGNEDGRFTAQLNRASQYISLLIRDSKLSDSATYL CVVNFPSRGAGGTSYGKLTFGQGTILTVHPNIQKPDPAVYQLR DSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMD FKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPADTFFPSPESSCDVKLV	TCR 10-α 天然的 智人 (aa)

	EKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	
89	RKEVEQDPGPFNVPEGATVAFNCTYSNSASQSFFWYRQDCRKE PKLLMSVYSSGNEDGRFTAQLNRASQYISLLIRDSKLSDSATYL CVVNFPSRGAGGTSYGKLTFGQGTILTVHPNIQKPDPAVYQLR DSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMD FKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPADTFFPSPESSCDVKLV EKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 10-α 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
90	ATGATGATATCCTTGAGAGTTTTACTGGTGATCCTGTGGCTT CAGTTAAGCTGGGTTTGGAGCCAACGGAAGGAGGTGGAGCA GGATCCTGGACCCTTCAATGTTCCAGAGGGAGCCACTGTCGC TTTCAACTGTACTTACAGCAACAGTGCTTCTCAGTCTTTCTTC TGGTACAGACAGGATTGCAGGAAAGAACCTAAGTTGCTGAT GTCCGTATACTCCAGTGGTAATGAAGATGGAAGGTTTACAG CACAGCTCAATAGAGCCAGCCAGTATATTTCCCTGCTCATCA GAGACTCCAAGCTCAGTGATTCAGCCACCTACCTCTGTGTGG TGAACTTCCCTTCTCGGGGTGCTGGTGGTACTAGCTATGGAA AGCTGACATTTGGACAAGGGACCATCTTGACTGTCCATCCAA ATATCCAGAAGCCTGACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGAC TCTAAATCCAGTGACAAGTCTGTCTGCCTATTCACCGATTTT GATTCTCAAACAAATGTGTCACAAAGTAAGGATTCTGATGT GTATATCACAGACAAAACTGTGCTAGACATGAGGTCTATGG ACTTCAAGAGCAACAGTGCTGTGGCCTGGAGCAACAAATCT GACTTTGCATGTGCAAACGCCTTCAACAACAGCATTATTCCA GCAGACACCTTCTTCCCCAGCCCAGAAAGTTCCTGTGATGTC AAGCTGGTCGAGAAAAGCTTTGAAACAGATACGAACCTAAA CTTTCAAAACCTGTCAGTGATTGGGTTCCGAATCCTCCTCCT GAAAGTGGCCGGGTTTAATCTGCTCATGACGCTGCGGCTG	TCR 10-α 天然的 智人 (nt)
91	ATGATGATATCCTTGAGAGTTTTACTGGTGATCCTGTGGCTT CAGTTAAGCTGGGTTTGGAGCCAACGGAAGGAGGTGGAGCA GGATCCTGGACCCTTCAATGTTCCAGAGGGAGCCACTGTCGC TTTCAACTGTACTTACAGCAACAGTGCTTCTCAGTCTTTCTTC	TCR 10-α 密码子优化的/半 胱氨酸修饰的

	TGGTACAGACAGGATTGCAGGAAAGAACCTAAGTTGCTGAT GTCCGTATACTCCAGTGGTAATGAAGATGGAAGGTTTACAG CACAGCTCAATAGAGCCAGCCAGTATATTTCCCTGCTCATCA GAGACTCCAAGCTCAGTGATTCAGCCACCTACCTCTGTGTGG TGAACTTCCCTTCTCGGGGTGCTGGTGGTACTAGCTATGGAA AGCTGACATTTGGACAAGGGACCATCTTGACTGTCCATCCAA ATATCCAGAAGCCTGACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGAC TCTAAATCCAGTGACAAGTCTGTCTGCCTATTCACCGATTTT GATTCTCAAACAAATGTGTCACAAAGTAAGGATTCTGATGT GTATATCACAGACAAATGTGTGCTAGACATGAGGTCTATGG ACTTCAAGAGCAACAGTGCTGTGGCCTGGAGCAACAAATCT GACTTTGCATGTGCAAACGCCTTCAACAACAGCATTATTCCA GCAGACACCTTCTTCCCCAGCCCAGAAAGTTCCTGTGATGTC AAGCTGGTCGAGAAAAGCTTTGAAACAGATACGAACCTAAA CTTTCAAAACCTGTCAGTGATTGGGTTCCGAATCCTCCTCCT GAAAGTGGCCGGGTTTAATCTGCTCATGACGCTGCGGCTGTG GTCTTCC	智人 (nt)
92	DVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQDMDHENMFWYRQDPGL GLRLIYFSYDVKMKEKGDIPEGYSVSREKKERFSLILESASTNQ TSMYLCASSLSLTGNYGYTFGSGTRLTVVEDLNKVFPPEVAVF EPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVS TDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQF YGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGV LSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF	TCR 10-β 天然的 智人 (aa)
93	DVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQDMDHENMFWYRQDPGL GLRLIYFSYDVKMKEKGDIPEGYSVSREKKERFSLILESASTNQ TSMYLCASSLSLTGNYGYTFGSGTRLTVVEDLNKVFPPEVAVF EPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVC TDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQF YGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGV LSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF	TCR 10-β 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)

94	ATGGGAATCAGGCTCCTCTGTCGTGTGGCCTTTTGTTTCCTG GCTGTAGGCCTCGTAGATGTGAAAGTAACCCAGAGCTCGAG ATATCTAGTCAAAAGGACGGGAGAGAAAGTTTTTCTGGAAT GTGTCCAGGATATGGACCATGAAAATATGTTCTGGTATCGAC AAGACCCAGGTCTGGGGCTACGGCTGATCTATTTCTCATATG ATGTTAAAATGAAAGAAAAAGGAGATATTCCTGAGGGGTAC AGTGTCTCTAGAGAGAAGAAGGAGCGCTTCTCCCTGATTCTG GAGTCCGCCAGCACCAACCAGACATCTATGTACCTCTGTGCC AGCAGTTTATCCCTAACAGGGAACTATGGCTACACCTTCGGT TCGGGGACCAGGTTAACCGTTGTAGAGGACCTGAACAAGGT GTTCCCACCCGAGGTCGCTGTGTTTGAGCCATCAGAAGCAG AGATCTCCCACACCCAAAAGGCCACACTGGTGTGCCTGGCC ACAGGCTTCTTCCCTGACCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTG AATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTCAGCACGGACCCGC AGCCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAATGACTCCAGATAC TGCCTGAGCAGCCGCCTGAGGGTCTCGGCCACCTTCTGGCA GAACCCCCGCAACCACTTCCGCTGTCAAGTCCAGTTCTACGG GCTCTCGGAGAATGACGAGTGGACCCAGGATAGGGCCAAAC CCGTCACCCAGATCGTCAGCGCCGAGGCCTGGGGTAGAGCA GACTGTGGCTTTACCTCGGTGTCCTACCAGCAAGGGGTCCTG TCTGCCACCATCCTCTATGAGATCCTGCTAGGGAAGGCCACC CTGTATGCTGTGCTGGTCAGCGCCCTTGTGTTGATGGCCATG GTCAAGAGAAAGGATTTC	TCR 10-β 天然的 智人 (nt)
95	ATGGGAATCAGGCTCCTCTGTCGTGTGGCCTTTTGTTTCCTG GCTGTAGGCCTCGTAGATGTGAAAGTAACCCAGAGCTCGAG ATATCTAGTCAAAAGGACGGGAGAGAAAGTTTTTCTGGAAT GTGTCCAGGATATGGACCATGAAAATATGTTCTGGTATCGAC AAGACCCAGGTCTGGGGCTACGGCTGATCTATTTCTCATATG ATGTTAAAATGAAAGAAAAAGGAGATATTCCTGAGGGGTAC AGTGTCTCTAGAGAGAAGAAGGAGCGCTTCTCCCTGATTCTG GAGTCCGCCAGCACCAACCAGACATCTATGTACCTCTGTGCC	TCR 10-β 密码子优化的/半胱氨酸修饰的 智人 (nt)

	AGCAGTTTATCCCTAACAGGGAACTATGGCTACACCTTCGGT TCGGGGACCAGGTTAACCGTTGTAGAGGACCTGAACAAGGT GTTCCCACCCGAGGTCGCTGTGTTTGAGCCATCAGAAGCAG AGATCTCCCACACCCAAAAGGCCACACTGGTGTGCCTGGCC ACAGGCTTCTTCCCTGACCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTG AATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTCTGTACGGACCCGCA GCCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAATGACTCCAGATACT GCCTGAGCAGCCGCCTGAGGGTCTCGGCCACCTTCTGGCAG AACCCCCGCAACCACTTCCGCTGTCAAGTCCAGTTCTACGGG CTCTCGGAGAATGACGAGTGGACCCAGGATAGGGCCAAACC CGTCACCCAGATCGTCAGCGCCGAGGCCTGGGGTAGAGCAG ACTGTGGCTTTACCTCGGTGTCCTACCAGCAAGGGGTCCTGT CTGCCACCATCCTCTATGAGATCCTGCTAGGGAAGGCCACCC TGTATGCTGTGCTGGTCAGCGCCCTTGTGTTGATGGCCATGG TCAAGAGAAAGGATTTC	
96	GCGGCCGCCACCATGGGAATCAGGCTCCTCTGTCGTGTGGC CTTTTGTTTCCTGGCTGTAGGCCTCGTAGATGTGAAAGTAAC CCAGAGCTCGAGATATCTAGTCAAAAGGACGGGAGAGAAA GTTTTTCTGGAATGTGTCCAGGATATGGACCATGAAAATATG TTCTGGTATCGACAAGACCCAGGTCTGGGGCTACGGCTGATC TATTTCTCATATGATGTTAAAATGAAAGAAAAAGGAGATAT TCCTGAGGGGTACAGTGTCTCTAGAGAGAAGAAGGAGCGCT TCTCCCTGATTCTGGAGTCCGCCAGCACCAACCAGACATCTA TGTACCTCTGTGCCAGCAGTTTATCCCTAACAGGGAACTATG GCTACACCTTCGGTTCGGGGACCAGGTTAACCGTTGTAGAG GACCTGAACAAGGTGTTCCCACCCGAGGTCGCTGTGTTTGAG CCATCAGAAGCAGAGATCTCCCACACCCAAAAGGCCACACT GGTGTGCCTGGCCACAGGCTTCTTCCCTGACCACGTGGAGCT GAGCTGGTGGGTGAATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTCT GTACGGACCCGCAGCCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAAT GACTCCAGATACTGCCTGAGCAGCCGCCTGAGGGTCTCGGC	TCR 10 密码子优化的/半胱氨酸修饰的全序列 智人 (nt)

	CACCTTCTGGCAGAACCCCCGCAACCACTTCCGCTGTCAAGT CCAGTTCTACGGGCTCTCGGAGAATGACGAGTGGACCCAGG ATAGGGCCAAACCCGTCACCCAGATCGTCAGCGCCGAGGCC TGGGGTAGAGCAGACTGTGGCTTTACCTCGGTGTCCTACCAG CAAGGGGTCCTGTCTGCCACCATCCTCTATGAGATCCTGCTA GGGAAGGCCACCCTGTATGCTGTGCTGGTCAGCGCCCTTGTG TTGATGGCCATGGTCAAGAGAAAGGATTTCGGATCCGGAGC TACCAACTTCTCTCTGCTGAAACAGGCAGGCGATGTGGAGG AAAATCCTGGGCCAATGATGATATCCTTGAGAGTTTTACTGG TGATCCTGTGGCTTCAGTTAAGCTGGGTTTGGAGCCAACGGA AGGAGGTGGAGCAGGATCCTGGACCCTTCAATGTTCCAGAG GGAGCCACTGTCGCTTTCAACTGTACTTACAGCAACAGTGCT TCTCAGTCTTTCTTCTGGTACAGACAGGATTGCAGGAAAGAA CCTAAGTTGCTGATGTCCGTATACTCCAGTGGTAATGAAGAT GGAAGGTTTACAGCACAGCTCAATAGAGCCAGCCAGTATAT TTCCCTGCTCATCAGAGACTCCAAGCTCAGTGATTCAGCCAC CTACCTCTGTGTGGTGAACTTCCCTTCTCGGGGTGCTGGTGG TACTAGCTATGGAAAGCTGACATTTGGACAAGGGACCATCT TGACTGTCCATCCAAATATCCAGAAGCCTGACCCTGCCGTGT ACCAGCTGAGAGACTCTAAATCCAGTGACAAGTCTGTCTGC CTATTCACCGATTTTGATTCTCAAACAAATGTGTCACAAAGT AAGGATTCTGATGTGTATATCACAGACAAATGTGTGCTAGA CATGAGGTCTATGGACTTCAAGAGCAACAGTGCTGTGGCCT GGAGCAACAAATCTGACTTTGCATGTGCAAACGCCTTCAAC AACAGCATTATTCCAGCAGACACCTTCTTCCCCAGCCCAGAA AGTTCCTGTGATGTCAAGCTGGTCGAGAAAAGCTTTGAAAC AGATACGAACCTAAACTTTCAAAACCTGTCAGTGATTGGGTT CCGAATCCTCCTCCTGAAAGTGGCCGGGTTTAATCTGCTCAT GACGCTGCGGCTGTGGTCTTCCTAAGGCGCGCC	
97	MGIRLLCRVAFCFLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECV QDMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPEGYSV	TCR 10 全序列

	SREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSLSLTGNYGYTFGSGTR LTVVEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDH VELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAE AWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALV LMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMMISLRVLLV ILWLQLSWVWSQRKEVEQDPGPFNVPEGATVAFNCTYSNSAS QSFFWYRQDCRKEPKLLMSVYSSGNEDGRFTAQLNRASQYISL LIRDSKLSDSATYLCVVNFPSRGAGGTSYGKLTFGQGTILTVHP NIQKPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYI TDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPADTF FPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNL LMTLRLWSS	半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
98	DAKTTQPNSMESNEEEPVHLPCNHSTISGTDYIHWYRQLPSQGP EYVIHGLTSNVNNRMASLAIAEDRKSSTLILHRATLRDAAVYY CILSAHSNSGYALNFGKGTSLLVTPHIQNPDPAVYQLRDSKSSD KSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSA VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETD TNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 11-α 天然的 智人 (aa)
99	DAKTTQPNSMESNEEEPVHLPCNHSTISGTDYIHWYRQLPSQGP EYVIHGLTSNVNNRMASLAIAEDRKSSTLILHRATLRDAAVYY CILSAHSNSGYALNFGKGTSLLVTPHIQNPDPAVYQLRDSKSSD KSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSA VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETD TNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 11-α 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
100	ATGAAGTTGGTGACAAGCATTACTGTACTCCTATCTTTGGGT ATTATGGGTGATGCTAAGACCACACAGCCAAATTCAATGGA GAGTAACGAAGAAGAGCCTGTTCACTTGCCTTGTAACCACTC CACAATCAGTGGAACTGATTACATACATTGGTATCGACAGCT TCCCTCCCAGGGTCCAGAGTACGTGATTCATGGTCTTACAAG CAATGTGAACAACAGAATGGCCTCTCTGGCAATCGCTGAAG	TCR 11-α 天然的 智人 (nt)

	ACAGAAAGTCCAGTACCTTGATCCTGCACCGTGCTACCTTGA GAGATGCTGCTGTGTACTACTGCATCCTGAGCGCTCACTCAA ATTCCGGGTATGCACTCAACTTCGGCAAAGGCACCTCGCTGT TGGTCACACCCCATATCCAGAACCCTGACCCTGCCGTGTACC AGCTGAGAGACTCTAAATCCAGTGACAAGTCTGTCTGCCTAT TCACCGATTTTGATTCTCAAACAAATGTGTCACAAAGTAAGG ATTCTGATGTGTATATCACAGACAAAACTGTGCTAGACATGA GGTCTATGGACTTCAAGAGCAACAGTGCTGTGGCCTGGAGC AACAAATCTGACTTTGCATGTGCAAACGCCTTCAACAACAG CATTATTCCAGAAGACACCTTCTTCCCCAGCCCAGAAAGTTC CTGTGATGTCAAGCTGGTCGAGAAAAGCTTTGAAACAGATA CGAACCTAAACTTTCAAAACCTGTCAGTGATTGGGTTCCGAA TCCTCCTCCTGAAAGTGGCCGGGTTTAATCTGCTCATGACGC TGCGGCTG	
101	ATGAAGTTGGTGACAAGCATTACTGTACTCCTATCTTTGGGT ATTATGGGTGATGCTAAGACCACACAGCCAAATTCAATGGA GAGTAACGAAGAAGAGCCTGTTCACTTGCCTTGTAACCACTC CACAATCAGTGGAACTGATTACATACATTGGTATCGACAGCT TCCCTCCCAGGGTCCAGAGTACGTGATTCATGGTCTTACAAG CAATGTGAACAACAGAATGGCCTCTCTGGCAATCGCTGAAG ACAGAAAGTCCAGTACCTTGATCCTGCACCGTGCTACCTTGA GAGATGCTGCTGTGTACTACTGCATCCTGAGCGCTCACTCAA ATTCCGGGTATGCACTCAACTTCGGCAAAGGCACCTCGCTGT TGGTCACACCCCATATCCAGAACCCTGACCCTGCCGTGTACC AGCTGAGAGACTCTAAATCCAGTGACAAGTCTGTCTGCCTAT TCACCGATTTTGATTCTCAAACAAATGTGTCACAAAGTAAGG ATTCTGATGTGTATATCACAGACAAATGTGTGCTAGACATGA GGTCTATGGACTTCAAGAGCAACAGTGCTGTGGCCTGGAGC AACAAATCTGACTTTGCATGTGCAAACGCCTTCAACAACAG CATTATTCCAGAAGACACCTTCTTCCCCAGCCCAGAAAGTTC CTGTGATGTCAAGCTGGTCGAGAAAAGCTTTGAAACAGATA	TCR 11-α 密码子优化的/半胱氨酸修饰的 智人 (nt)

	CGAACCTAAACTTTCAAAACCTGTCAGTGATTGGGTTCCGAA TCCTCCTCCTGAAAGTGGCCGGGTTTAATCTGCTCATGACGC TGCGGCTGTGGTCTTCC	
102	SAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSL TLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSS IYLCSVVPWTRGGSTDTQYFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEVAVFE PSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVST DPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFY GLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVL SATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG	TCR 11-β 天然的 智人 (aa)
103	SAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSL TLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSS IYLCSVVPWTRGGSTDTQYFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEVAVFE PSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCT DPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFY GLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVL SATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG	TCR 11-β 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
104	ATGCTGAGTCTTCTGCTCCTTCTCCTGGGACTAGGCTCTGTGT TCAGTGCTGTCATCTCTCAAAAGCCAAGCAGGGATATCTGTC AACGTGGAACCTCCCTGACGATCCAGTGTCAAGTCGATAGC CAAGTCACCATGATGTTCTGGTACCGTCAGCAACCTGGACA GAGCCTGACACTGATCGCAACTGCAAATCAGGGCTCTGAGG CCACATATGAGAGTGGATTTGTCATTGACAAGTTTCCCATCA GCCGCCCAAACCTAACATTCTCAACTCTGACTGTGAGCAAC ATGAGCCCTGAAGACAGCAGCATATATCTCTGCAGCGTTGTC CCTTGGACGCGCGGGGGGAGCACAGATACGCAGTATTTTGG CCCAGGCACCCGGCTGACAGTGCTCGAGGACCTGAAAAACG TGTTCCCACCCGAGGTCGCTGTGTTTGAGCCATCAGAAGCAG AGATCTCCCACACCCAAAAGGCCACACTGGTGTGCCTGGCC ACAGGCTTCTACCCCGACCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGT GAATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTCAGCACAGACCCG	TCR 11-β 天然的 智人 (nt)

	CAGCCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAATGACTCCAGATA CTGCCTGAGCAGCCGCCTGAGGGTCTCGGCCACCTTCTGGCA GAACCCCCGCAACCACTTCCGCTGTCAAGTCCAGTTCTACGG GCTCTCGGAGAATGACGAGTGGACCCAGGATAGGGCCAAAC CTGTCACCCAGATCGTCAGCGCCGAGGCCTGGGGTAGAGCA GACTGTGGCTTCACCTCCGAGTCTTACCAGCAAGGGGTCCTG TCTGCCACCATCCTCTATGAGATCTTGCTAGGGAAGGCCACC TTGTATGCCGTGCTGGTCAGTGCCCTCGTGCTGATGGCCATG GTCAAGAGAAAGGATTCCAGAGGC	
105	ATGCTGAGTCTTCTGCTCCTTCTCCTGGGACTAGGCTCTGTGT TCAGTGCTGTCATCTCTCAAAAGCCAAGCAGGGATATCTGTC AACGTGGAACCTCCCTGACGATCCAGTGTCAAGTCGATAGC CAAGTCACCATGATGTTCTGGTACCGTCAGCAACCTGGACA GAGCCTGACACTGATCGCAACTGCAAATCAGGGCTCTGAGG CCACATATGAGAGTGGATTTGTCATTGACAAGTTTCCCATCA GCCGCCCAAACCTAACATTCTCAACTCTGACTGTGAGCAAC ATGAGCCCTGAAGACAGCAGCATATATCTCTGCAGCGTTGTC CCTTGGACGCGCGGGGGGAGCACAGATACGCAGTATTTTGG CCCAGGCACCCGGCTGACAGTGCTCGAGGACCTGAAAAACG TGTTCCCACCCGAGGTCGCTGTGTTTGAGCCATCAGAAGCAG AGATCTCCCACACCCAAAAGGCCACACTGGTGTGCCTGGCC ACAGGCTTCTACCCCGACCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGT GAATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTCTGTACAGACCCGC AGCCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAATGACTCCAGATAC TGCCTGAGCAGCCGCCTGAGGGTCTCGGCCACCTTCTGGCA GAACCCCCGCAACCACTTCCGCTGTCAAGTCCAGTTCTACGG GCTCTCGGAGAATGACGAGTGGACCCAGGATAGGGCCAAAC CTGTCACCCAGATCGTCAGCGCCGAGGCCTGGGGTAGAGCA GACTGTGGCTTCACCTCCGAGTCTTACCAGCAAGGGGTCCTG TCTGCCACCATCCTCTATGAGATCTTGCTAGGGAAGGCCACC TTGTATGCCGTGCTGGTCAGTGCCCTCGTGCTGATGGCCATG	TCR 11-β 密码子优化的/半胱氨酸修饰的 智人 (nt)

	GTCAAGAGAAAGGATTCCAGAGGC	
106	GCGGCCGCCACCATGCTGAGTCTTCTGCTCCTTCTCCTGGGA CTAGGCTCTGTGTTCAGTGCTGTCATCTCTCAAAAGCCAAGC AGGGATATCTGTCAACGTGGAACCTCCCTGACGATCCAGTGT CAAGTCGATAGCCAAGTCACCATGATGTTCTGGTACCGTCAG CAACCTGGACAGAGCCTGACACTGATCGCAACTGCAAATCA GGGCTCTGAGGCCACATATGAGAGTGGATTTGTCATTGACA AGTTTCCCATCAGCCGCCCAAACCTAACATTCTCAACTCTGA CTGTGAGCAACATGAGCCCTGAAGACAGCAGCATATATCTC TGCAGCGTTGTCCCTTGGACGCGCGGGGGGAGCACAGATAC GCAGTATTTTGGCCCAGGCACCCGGCTGACAGTGCTCGAGG ACCTGAAAAACGTGTTCCCACCCGAGGTCGCTGTGTTTGAGC CATCAGAAGCAGAGATCTCCCACACCCAAAAGGCCACACTG GTGTGCCTGGCCACAGGCTTCTACCCCGACCACGTGGAGCT GAGCTGGTGGGTGAATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTCT GTACAGACCCGCAGCCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAAT GACTCCAGATACTGCCTGAGCAGCCGCCTGAGGGTCTCGGC CACCTTCTGGCAGAACCCCCGCAACCACTTCCGCTGTCAAGT CCAGTTCTACGGGCTCTCGGAGAATGACGAGTGGACCCAGG ATAGGGCCAAACCTGTCACCCAGATCGTCAGCGCCGAGGCC TGGGGTAGAGCAGACTGTGGCTTCACCTCCGAGTCTTACCAG CAAGGGGTCCTGTCTGCCACCATCCTCTATGAGATCTTGCTA GGGAAGGCCACCTTGTATGCCGTGCTGGTCAGTGCCCTCGTG CTGATGGCCATGGTCAAGAGAAAGGATTCCAGAGGCGGATC CGGAGCTACCAACTTCTCTCTGCTGAAACAGGCAGGCGATG TGGAGGAAAATCCTGGGCCAATGAAGTTGGTGACAAGCATT ACTGTACTCCTATCTTTGGGTATTATGGGTGATGCTAAGACC ACACAGCCAAATTCAATGGAGAGTAACGAAGAAGAGCCTGT TCACTTGCCTTGTAACCACTCCACAATCAGTGGAACTGATTA CATACATTGGTATCGACAGCTTCCCTCCCAGGGTCCAGAGTA CGTGATTCATGGTCTTACAAGCAATGTGAACAACAGAATGG	TCR 11 密码子优化的/半胱氨酸修饰的全序列 智人 (nt)

	CCTCTCTGGCAATCGCTGAAGACAGAAAGTCCAGTACCTTG ATCCTGCACCGTGCTACCTTGAGAGATGCTGCTGTGTACTAC TGCATCCTGAGCGCTCACTCAAATTCCGGGTATGCACTCAAC TTCGGCAAAGGCACCTCGCTGTTGGTCACACCCCATATCCAG AACCCTGACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGACTCTAAATC CAGTGACAAGTCTGTCTGCCTATTCACCGATTTTGATTCTCA AACAAATGTGTCACAAAGTAAGGATTCTGATGTGTATATCA CAGACAAATGTGTGCTAGACATGAGGTCTATGGACTTCAAG AGCAACAGTGCTGTGGCCTGGAGCAACAAATCTGACTTTGC ATGTGCAAACGCCTTCAACAACAGCATTATTCCAGAAGACA CCTTCTTCCCCAGCCCAGAAAGTTCCTGTGATGTCAAGCTGG TCGAGAAAAGCTTTGAAACAGATACGAACCTAAACTTTCAA AACCTGTCAGTGATTGGGTTCCGAATCCTCCTCCTGAAAGTG GCCGGGTTTAATCTGCTCATGACGCTGCGGCTGTGGTCTTCC TAAGGCGCGCC	
107	MLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCQVDSQVT MMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLT FSTLTVSNMSPEDSSIYLCSVVPWTRGGSTDTQYFGPGTRLTVL EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELS WWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATF WQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWG RADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMA MVKRKDSRGGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMKLVTSITVLLS LGIMGDAKTTQPNSMESNEEEPVHLPCNHSTISGTDYIHWYRQ LPSQGPEYVIHGLTSNVNNRMASLAIAEDRKSSTLILHRATLRD AAVYYCILSAHSNSGYALNFGKGTSLLVTPHIQNPDPAVYQLR DSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMD FKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLV EKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 11 全序列 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
108	ATGGATACCTGGCTCGTATGCTGGGCAATTTTTAGTCTCTTG AAAGCAGGACTCACAGAACCTGAAGTCACCCAGACTCCCAG	TCR 12-β 天然的

	CCATCAGGTCACACAGATGGGACAGGAAGTGATCTTGCGCT GTGTCCCCATCTCTAATCACTTATACTTCTATTGGTACAGAC AAATCTTGGGGCAGAAAGTCGAGTTTCTGGTTTCCTTTTATA ATAATGAAATCTCAGAGAAGTCTGAAATATTCGATGATCAA TTCTCAGTTGAAAGGCCTGATGGATCAAATTTCACTCTGAAG ATCCGGTCCACAAAGCTGGAGGACTCAGCCATGTACTTCTGT GCCAGCACAACGAGGAGCTCCTACGAGCAGTACTTCGGGCC GGGCACCAGGCTCACGGTCACAGAGGACCTGAAAAACGTGT TCCCACCCGAGGTCGCTGTGTTTGAGCCATCAGAAGCAGAG ATCTCCCACACCCAAAAGGCCACACTGGTATGCCTGGCCAC AGGCTTCTACCCCGACCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGA ATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTCAGCACAGACCCGCA GCCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAATGACTCCAGATACT GCCTGAGCAGCCGCCTGAGGGTCTCGGCCACCTTCTGGCAG AACCCCCGCAACCACTTCCGCTGTCAAGTCCAGTTCTACGGG CTCTCGGAGAATGACGAGTGGACCCAGGATAGGGCCAAACC TGTCACCCAGATCGTCAGCGCCGAGGCCTGGGGTAGAGCAG ACTGTGGCTTCACCTCCGAGTCTTACCAGCAAGGGGTCCTGT CTGCCACCATCCTCTATGAGATCTTGCTAGGGAAGGCCACCT TGTATGCCGTGCTGGTCAGTGCCCTCGTGCTGATGGCCATGG TCAAGAGAAAGGATTCCAGAGGCTAG	智人 (nt)
109	DLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELS WWVNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNP RNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGI TSASYHQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSGLVLMAMVKRKN S	小鼠β恒定区序列 小鼠 (aa)
110	MGIRLLCRVAFCFLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECV QDMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPEGYSV SREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSLWGASTDTQYFGPGTR LTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDH VELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV	TCR 8-β 天然的 智人 (aa)

	SATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAE AWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALV LMAMVKRKDSRG	
111	AQKITQTQPGMFVQEKEAVTLDCTYDTSDQSYGLFWYKQPSS GEMIFLIYQGSYDEQNATEGRYSLNFQKARKSANLVISASQLGD SAMYFCAMREGRGFKTIFGAGTRLFVKA	TCR 3 α可变区 智人 (aa)
112	GAGVSQSPRYKVAKRGQDVALRCDPISGHVSLFWYQQALGQG PEFLTYFQNEAQLDKSGLPSDRFFAERPEGSVSTLKIQRTQQED SAVYLCASSHLAGFTGELFFGEGSRLTVL	TCR 3 β可变区 智人 (aa)
113	DAKTTQPNSMESNEEEPVHLPCNHSTISGTDYIHWYRQLPSQGP EYVIHGLTSNVNNRMASLAIAEDRKSSTLILHRATLRDAAVYY CILLVIRGTSYGKLTFGQGTILTVHP	TCR 4-(E6)29α 可变区 智人 (aa)
114	GVSQDPRHKITKRGQNVTFRCDPISEHNRLYWYRQTLGQGPEF LTYFQNEAQLEKSRLLSDRFSAERPKGSFSTLEIQRTEQGDSAM YLCASSPGGGNTEAFFGQGTRLTVV	TCR 4-(E6)29β 可变区 智人 (aa)
115	AQKITQTQPGMFVQEKEAVTLDCTYDTSDQSYGLFWYKQPSS GEMIFLIYQGSYDEQNATEGRYSLNFQKARKSANLVISASQLGD SAMYFCAMREGTGTSYGKLTFGQGTILTVHP	TCR 5-(E6)29-TCRα 可变区 智人 (aa)
116	KVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQDMDHENMFWYRQDPGLGL RLIYFSYDVKMKEKGDIPEGYSVSREKKERFSLILESASTNQTS MYLCASSPWGETHQPQHFGDGTRLSIL	TCR 5-(E6)29-TCRβ 可变区 智人 (aa)
117	GEDVEQSLFLSVREGDSSVINCTYTDSSSTYLYWYKQEPGAGL QLLTYIFSNMDMKQDQRLTVLLNKKDKHLSLRIADTQTGDSAI	TCR 6 α可变区

	YFCAESIRGFGNVLHCGSGTQVIVLP	智人 (aa)
118	EPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYFYWYRQILGQKV EFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSA MYFCASTTRSSYEQYFGPGTRLTVT	TCR 6，TCR 12 β可变区 智人 (aa)
119	KNQVEQSPQSLIILEGKNCTLQCNYTVSPFSNLRWYKQDTGRG PVSLTIMTFSENTKSNGRYTATLDADTKQSSLHITASQLSDSAS YICVVSRDNYGQNFVFGPGTRLSVLP	TCR 7/TCR 54-(E7)11-α可变区 智人 (aa)
120	EPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYFYWYRQILGQKV EFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSA MYFCAITDRTNYGYTFGSGTRLTVV	TCR 7/TCR 54-(E7)11-β可变区 智人 (aa)
121	KQEVTQIPAALSVPEGENLVLNCSFTDSAIYNLQWFRQDPGKG LTSLLLIQSSQREQTSGRLNASLDKSSGRSTLYIAASQPGDSATY LCAVRPLGNTPLVFGKGTRLSVIA	TCR 8 α可变区 智人 (aa)
122	KVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQDMDHENMFWYRQDPGLGL RLIYFSYDVKMKEKGDIPEGYSVSREKKERFSLILESASTNQTS MYLCASSLWGASTDTQYFGPGTRLTVL	TCR 8 β可变区 智人 (aa)
123	AQKITQTQPGMFVQEKEAVTLDCTYDTSDPSYGLFWYKQPSSG EMIFLIYQGSYDQQNATEGRYSLNFQKARKSANLVISASQLGDS AMYFCAMRTAGGTSYGKLTFGQGTILTVHP	TCR 9 α可变区 智人 (aa)
124	NAGVTQTPKFRVLKTGQSMTLLCAQDMNHEYMYWYRQDPG MGLRLIHYSVGEGTTAKGEVPDGYNVSRLKKQNFLLGLESAAP SQTSVYFCASSYFGTAYEQYFGPGTRLTVT	TCR 9 β可变区 智人 (aa)
125	RKEVEQDPGPFNVPEGATVAFNCTYSNSASQSFFWYRQDCRKE	TCR 10

	PKLLMSVYSSGNEDGRFTAQLNRASQYISLLIRDSKLSDSATYL CVVNFPSRGAGGTSYGKLTFGQGTILTVHP	α可变区 智人 (aa)
126	KVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQDMDHENMFWYRQDPGLGL RLIYFSYDVKMKEKGDIPEGYSVSREKKERFSLILESASTNQTS MYLCASSLSLTGNYGYTFGSGTRLTVV	TCR 10 β可变区 智人 (aa)
127	DAKTTQPNSMESNEEEPVHLPCNHSTISGTDYIHWYRQLPSQGP EYVIHGLTSNVNNRMASLAIAEDRKSSTLILHRATLRDAAVYY CILSAHSNSGYALNFGKGTSLLVTP	TCR 11 α可变区 智人 (aa)
128	SAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSL TLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSS IYLCSVVPWTRGGSTDTQYFGPGTRLTVL	TCR 11 β可变区 智人 (aa)
129	MGIRLLCRVAFCFLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECV QDMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPEGYSV SREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSLWGASTDTQYFGPGTR LTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDH VELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAE AWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALV LMAMVKRKDSRG	TCR 8-β 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
130	MSLSSLLKVVTASLWLGPGIAQKITQTQPGMFVQEKEAVTLDC TYDTSDPSYGLFWYKQPSSGEMIFLIYQGSYDQQNATEGRYSL NFQKARKSANLVISASQLGDSAMYFCAMRTAGGTSYGKLTFG QGTILTVHPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVS QSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAF NNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRIL LLKVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 9-α 天然的 智人 (aa)
131	MSLSSLLKVVTASLWLGPGIAQKITQTQPGMFVQEKEAVTLDC	TCR 9-α

	TYDTSDPSYGLFWYKQPSSGEMIFLIYQGSYDQQNATEGRYSL NFQKARKSANLVISASQLGDSAMYFCAMRTAGGTSYGKLTFG QGTILTVHPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVS QSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAF NNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRIL LLKVAGFNLLMTLRLWSS	半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
132	MSLGLLCCGAFSLLWAGPVNAGVTQTPKFRVLKTGQSMTLLC AQDMNHEYMYWYRQDPGMGLRLIHYSVGEGTTAKGEVPDGY NVSRLKKQNFLLGLESAAPSQTSVYFCASSYFGTAYEQYFGPG TRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYP DHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRL RVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVS AEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSA LVLMAMVKRKDSRG	TCR 9-β 天然的 智人 (aa)
133	MSLGLLCCGAFSLLWAGPVNAGVTQTPKFRVLKTGQSMTLLC AQDMNHEYMYWYRQDPGMGLRLIHYSVGEGTTAKGEVPDGY NVSRLKKQNFLLGLESAAPSQTSVYFCASSYFGTAYEQYFGPG TRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYP DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRL RVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVS AEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSA LVLMAMVKRKDSRG	TCR 9-β 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
134	MMISLRVLLVILWLQLSWVWSQRKEVEQDPGPFNVPEGATVA FNCTYSNSASQSFFWYRQDCRKEPKLLMSVYSSGNEDGRFTAQ LNRASQYISLLIRDSKLSDSATYLCVVNFPSRGAGGTSYGKLTF GQGTILTVHPNIQKPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNV SQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANA FNNSIIPADTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRI LLLKVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 10-α 天然的 智人 (aa)
135	MMISLRVLLVILWLQLSWVWSQRKEVEQDPGPFNVPEGATVA FNCTYSNSASQSFFWYRQDCRKEPKLLMSVYSSGNEDGRFTAQ	TCR 10-α 半胱氨酸修饰的

	LNRASQYISLLIRDSKLSDSATYLCVVNFPSRGAGGTSYGKLTF GQGTILTVHPNIQKPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNV SQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANA FNNSIIPADTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRI LLLKVAGFNLLMTLRLWSS	智人 (aa)
136	TSDQSYG	TCR 3/TCR 5/TCR 15/TCR 19/TCR 21/TCR 23/TCR 24/TCR 25/TCR 26/TCR 29-(E6)29-TCRαCDR1 智人 (aa)
137	QGSYDEQN	TCR 3/ TCR 5/TCR 15/TCR 19/TCR 21/TCR 23/TCR 25/TCR 26/TCR 29-(E6)29/-TCRαCDR2 智人 (aa)
138	AMREGRGFKTI	TCR 3αCDR3 智人 (aa)
139	SGHVS	TCR 3/TCR 13/TCR 37/TCR 53βCDR1

		智人 (aa)
140	FQNEAQ	TCR 3/TCR 4/TCR 13/TCR 37-(E6)29βCDR2 智人 (aa)
141	ASSHLAGFTGELF	TCR 3βCDR3 智人 (aa)
142	TISGTDY	TCR 4/TCR 27-(E6)29/ TCR 11 αCDR1 智人 (aa)
143	GLTSN	TCR 4/TCR 27-(E6)29/ TCR 11 αCDR2 智人 (aa)
144	ILLVIRGTSYGKLT	TCR 4-(E6)29αCDR3 智人

		(aa)
145	SEHNR	TCR 4-(E6)29βCDR1 智人 (aa)
146	ASSPGGGNTEAF	TCR 4-(E6)29βCDR3 智人 (aa)
147	AMREGTGTSYGKLT	TCR 5-(E6)29-TCRαCDR3 智人 (aa)
148	MDHEN	TCR 5/TCR 16/TCR 17/TCR 18/TCR 19/TCR 23/TCR 24/TCR 25/TCR 28-(E6)29/TCR 8/ TCR 10/TCR 14-TCRβCDR1 智人 (aa)
149	SYDVKM	TCR 5/TCR 16/TCR 17/TCR 18/TCR 19/TCR

		23/TCR 24/TCR 25/TCR 28-(E6)29/ TCR 8/ TCR 10/TCR 14-TCRβCDR2 智人 (aa)
150	ASSPWGETHQPQH	TCR 5-(E6)29-TCRβCDR3 智人 (aa)
151	DSSSTY	TCR 6，TCR 12，TCR 50，TCR 55 αCDR1 智人 (aa)
152	IFSNMDM	TCR 6，TCR 12，TCR 50，TCR 55 αCDR2 智人 (aa)
153	AESIRGFGNVLH	TCR 6 αCDR3 智人 (aa)

154	SNHLY	TCR 6/TCR 7-(E7)11 , E7(11-19)/TCR 12 共有序列, TCR 30/TCR 33/TCR 36/TCR 39/TCR 40/TCR 41/TCR 42/TCR 43/TCR 47/TCR 48/TCR 49/TCR 51/TCR 54/TCR 55 βCDR1 智人 (aa)
155	FYNNEI	TCR 6/TCR 7-(E7)11 , E7(11-19)/TCR 12 共有序列, TCR 30/TCR 33/TCR 36/TCR 39/TCR 42/TCR 43/TCR 47/TCR 48/TCR 49/TCR 51/TCR 54/TCR 55 βCDR2 智人 (aa)
156	ASTTRSSYEQY	TCR 6/TCR 12/TCR 55

		βCDR3 智人 (aa)
157	VSPFSN	TCR 7/TCR 54 αCDR1 智人 (aa)
158	MTFSENT	TCR 7/TCR 54-(E7)11-αCDR2 智人
159	VVSRDNYGQNFV	TCR 7/TCR 54-(E7)11-αCDR3 智人 (aa)
160	AITDRTNYGYT	TCR 7/TCR 54-(E7)11-βCDR3 智人 (aa)
161	DSAIYN	TCR 8/TCR 16/TCR 18 αCDR1 智人 (aa)
162	IQSSQRE	TCR 8/TCR 16/TCR 18

		αCDR2 智人
163	AVRPLGNTPLV	TCR 8 αCDR3 智人
164	ASSLWGASTDTQY	TCR 8 βCDR3 智人 (aa)
165	TSDPSYG	TCR 9/TCR 17 αCDR1 智人 (aa)
166	QGSYDQQN	TCR 9/TCR 17 αCDR2 智人 (aa)
167	AMRTAGGTSYGKLT	TCR 9 αCDR3 智人 (aa)
168	MNHEY	TCR 9/TCR 26 βCDR1 智人

		(aa)
169	SVGEGT	TCR 9/TCR 26 βCDR2 智人 (aa)
170	ASSYFGTAYEQY	TCR 9 βCDR3 智人 (aa)
171	NSASQS	TCR 10/TCR 28/TCR 36/TCR 41 αCDR1 智人 (aa)
172	VYSSGN	TCR 10/TCR 28/TCR 41 αCDR2 智人 (aa)
173	VVNFPSRGAGGTSYGKLT	TCR 10 αCDR3 智人 (aa)
174	ASSLSLTGNYGYT	TCR 10 βCDR3

		智人 (aa)
175	ILSAHSNSGYALN	TCR 11 αCDR3 智人 (aa)
176	SQVTM	TCR 11 βCDR1 智人 (aa)
177	ANQGSEA	TCR 11 βCDR2 智人 (aa)
178	SVVPWTRGGSTDTQY	TCR 11 βCDR3 智人 (aa)
179	MGIRLLCRVAFCFLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECV QDMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPEGYSV SREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSLSLTGNYGYTFGSGTR LTVVEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDH VELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAE AWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALV LMAMVKRKDF	TCR 10-β 天然的 智人 (aa)
180	MGIRLLCRVAFCFLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECV	TCR 10-β

	QDMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPEGYSV SREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSLSLTGNYGYTFGSGTR LTVVEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDH VELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAE AWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALV LMAMVKRKDF	半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
181	MSLSSLLKVVTASLWLGPGI	TCR 3/TCR 9/TCR 5/TCR 15/TCR 17/TCR 19/TCR 21/TCR 23/TCR 24/TCR 25/TCR 26/TCR 29-(E6)29 TCRα信号肽 智人 (aa)
182	MGTRLLCWVVLGFLGTDHT	TCR 3/TCR 13/TCR 37-β信号肽 智人 (aa)
183	ATGAAGACATTTGCTGGATTTTCGTTCCTGTTTTTGTGGCTGC AGCTGGACTGTATGAGTAGAGGAGAGGATGTGGAGCAGAGT CTTTTCCTGAGTGTCCGAGAGGGAGACAGCTCCGTTATAAAC TGCACTTACACAGACAGCTCCTCCACCTACTTATACTGGTAT AAGCAAGAACCTGGAGCAGGTCTCCAGTTGCTGACGTATAT TTTTTCAAATATGGACATGAAACAAGACCAAAGACTCACTG TTCTATTGAATAAAAAGGATAAACATCTGTCTCTGCGCATTG CAGACACCCAGACTGGGGACTCAGCTATCTACTTCTGTGCAG	TCR 12-α 天然的 智人 (nt)

	TCCCCTCGGGTGCTACAAACAAGCTCATCTTTGGAACTGGCA CTCTGCTTGCTGTCCAGCCAAATATCCAGAACCCTGACCCTG CCGTGTACCAGCTGAGAGACTCTAAATCCAGTGACAAGTCT GTCTGCCTATTCACCGATTTTGATTCTCAAACAAATGTGTCA CAAAGTAAGGATTCTGATGTGTATATCACAGACAAATGCGT GCTAGACATGAGGTCTATGGACTTCAAGAGCAACAGTGCTG TGGCCTGGAGCAACAAATCTGACTTTGCATGTGCAAACGCCT TCAACAACAGCATTATTCCAGAAGACACCTTCTTCCCCAGCC CAGAAAGTTCCTGTGATGTCAAGCTGGTCGAGAAAAGCTTT GAAACAGATACGAACCTAAACTTTCAAAACCTGTCAGTGAT TGGGTTCCGAATCCTCCTCCTGAAAGTGGCCGGGTTTAATCT GCTCATGACGCTGCGGCTG	
184	MKLVTSITVLLSLGIMG	TCR 4/TCR 27-(E6)29α信号肽 智人 (aa)
185	MGTSLLCWMALCLLGADHADT	TCR 4-(E6)29β 信号肽 智人 (aa)
186	MGIRLLCRVAFCFLAVGLV	TCR 5/TCR 16/TCR 17/TCR 18/TCR 19/TCR 23/TCR 24/TCR 25/TCR 28-(E6)29/ TCR 8/TCR10/TCR 14-TCRβ信号肽

		智人 (aa)
187	MKTFAGFSFLFLWLQLDCMSR	TCR 6/TCR 12/TCR 50/TCR 55-α信号肽 智人 (aa)
188	MDTWLVCWAIFSLLKAGLT	TCR 6/7/12/33/36/39/43/47/49/51/54/55/30-β信号肽 智人 (aa)
189	MKKHLTTFLVILWLYFYRGNG	TCR 7/TCR 54-(E7)11-α信号肽 智人 (aa)
190	METLLGLLILWLQLQWVSS	TCR 8/TCR 16/TCR 18-α信号肽 智人 (aa)
191	MSLGLLCCGAFSLLWAGPV	TCR 9/TCR 26-β信号肽 智人 (aa)

192	MMISLRVLLVILWLQLSWVWSQ	TCR 10/TCR 28/TCR 36/TCR 41-α信号肽 智人 (aa)
193	MKLVTSITVLLSLGIMG	TCR 11-α信号肽 智人 (aa)
194	MLSLLLLLLGLGSVF	TCR 11-β信号肽 智人 (aa)
195	MKLVTSITVLLSLGIMGDAKTTQPNSMESNEEEPVHLPCNHSTISGTDYIHWYRQLPSQGPEYVIHGLTSNVNNRMASLAIAEDRKSSTLILHRATLRDAAVYYCILSAHSNSGYALNFGKGTSLLVTPHIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 11-α 天然的 智人 (aa)
196	NIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 4-(E6)29/ TCR 5-(E6)29/TCR 12/TCR 55-TCRα恒定区 智人 (aa)
197	EDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATF	TCR 4/5/7/10/14/16/17/1

	WQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWG RADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMA MVKRKDF	8/21/22/23/25/27/28/30/37/39/50/54-TCRβ恒定区 智人 (aa)
198	NIQKPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYI TDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPADTF FPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNL LMTLRLWSS	TCR 3/ TCR 10 TCRα恒定区 智人 (aa)
199	EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELS WWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATF WQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWG RADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMA MVKRKDSRG	TCR 3/6/8/9/11/13/19/20/24/29/31/32/33/34/35/36/38/40/41/42/43/45/46/47/48/49/51/52/55-TCRβ 恒定区 智人 (aa)
200	HIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYI TDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTF FPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNL LMTLRLWSS	TCR 6/ TCR 11 α恒定区 智人 (aa)
201	YIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYI TDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTF FPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNL	TCR 7/TCR 14/TCR 15/TCR 20/TCR 36/TCR

	LMTLRLWSS	54-α恒定区 智人 (aa)
202	ATGCTCCTGCTGCTCGTCCCAGTGCTCGAGGTGATTTTTACT CTGGGAGGAACCAGAGCCCAGTCGGTGACCCAGCTTGACAG CCACGTCTCTGTCTCTGAAGGAACCCCGGTGCTGCTGAGGTG CAACTACTCATCTTCTTATTCACCATCTCTCTTCTGGTATGTG CAACACCCCAACAAAGGACTCCAGCTTCTCCTGAAGTACAC ATCAGCGGCCACCCTGGTTAAAGGCATCAACGGTTTTGAGG CTGAATTTAAGAAGAGTGAAACCTCCTTCCACCTGACGAAA CCCTCAGCCCATATGAGCGACGCGGCTGAGTACTTCTGTGTT GTGAGGGGAGGAAAGCTTATCTTCGGACAGGGAACGGAGTT ATCTGTGAAACCCAATATCCAGAACCCTGACCCTGCCGTGTA CCAGCTGAGAGACTCTAAATCCAGTGACAAGTCTGTCTGCCT ATTCACCGATTTTGATTCTCAAACAAATGTGTCACAAAGTAA GGATTCTGATGTGTATATCACAGACAAATGCGTGCTAGACAT GAGGTCTATGGACTTCAAGAGCAACAGTGCTGTGGCCTGGA GCAACAAATCTGACTTTGCATGTGCAAACGCCTTCAACAAC AGCATTATTCCAGAAGACACCTTCTTCCCCAGCCCAGAAAGT TCCTGTGATGTCAAGCTGGTCGAGAAAAGCTTTGAAACAGA TACGAACCTAAACTTTCAAAACCTGTCAGTGATTGGGTTCCG AATCCTCCTCCTGAAAGTGGCCGGGTTTAATCTGCTCATGAC GCTGCGGCTG	TCR 13-α 天然的 智人 (nt)
203	NIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYI TDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTF FPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNL LMTLRLWSS	TCR 8/9/13/16/17/18/21/ 26/27/28/30/31/32/ 33/34/35/37/38/39/ 40/41/42/43/44/45/ 46/48/49/50/51/52/ 53-α恒定区

		智人 (aa)
204	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP	P2A 人工 (aa)
205	MKLVTSITVLLSLGIMGDAKTTQPNSMESNEEEPVHLPCNHSTI SGTDYIHWYRQLPSQGPEYVIHGLTSNVNNRMASLAIAEDRKS STLILHRATLRDAAVYYCILSAHSNSGYALNFGKGTSLLVTPHI QNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYIT DKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFF PSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLL MTLRLWSS	TCR 11-α 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
206	MLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCQVDSQVT MMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLT FSTLTVSNMSPEDSSIYLCSVVPWTRGGSTDTQYFGPGTRLTVL EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELS WWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATF WQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWG RADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMA MVKRKDSRG	TCR 11-β 天然的 智人 (aa)
207	GGATCCGGAGCTACCAACTTCTCTCTGCTGAAACAGGCAGG CGATGTGGAGGAAAATCCTGGGCCA	TCR 3/ TCR 6/ TCR 8/ TCR 9/ TCR 10 TCR 11 P2A 人工

		(nt)
208	GGGAGTGGAGCAACAAACTTTTCACTGCTGAAGCAGGCCGG CGATGTGGAGGAAAATCCTGGGCCA	TCR 4 P2A 人工 (nt)
209	GGGTCCGGAGCCACAAATTTTTCTCTGCTGAAACAGGCTGGC GATGTGGAGGAAAACCCTGGGCCA	TCR 5 P2A 人工 (nt)
210	GGAAGCGGCGCAACAAACTTTTCCCTGCTGAAACAGGCCGG AGATGTGGAGGAAAATCCTGGCCCA	TCR 7 P2A 人工 (nt)
211	EGRGSLLTCGDVEENPGP	T2A 人工 (aa)
212	NIQKPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYI TDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPADTF FPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNL LMTLRLWSS	TCR 3/ TCR 10 天然TCRα恒定区 智人 (aa)
213	NIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYI TDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTF FPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNL LMTLRLWSS	TCR 4/5/12/8/9/13/16/17 /18/21/26/27/28/30/ 31/32/33/34/35/37/ 38/39/40/41/42/43/

		44/45/46/48/49/50/51/52/53/55- 天然TCRα恒定区 智人 (aa)
214	EDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF	TCR 4/5/16/17/18/21/22/23/25/27/28/7/37/39/50/51/52/54/10/14- 天然TCRβ恒定区 智人 (aa)
215	PNIQKPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPADTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 3/ TCR 10 天然TCRα恒定区 智人 (aa)
216	EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG	TCR 3/6/12/8/9/11/13/19/20/24/29/31/32/33/34/35/36/38/40/41/42/43/46/47/48/49/53/55 天然TCRβ恒定区 智人 (aa)

217	HIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYI TDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTF FPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNL LMTLRLWSS	TCR 6/ TCR 11 天然TCRα恒定区 智人 (aa)
218	YIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYI TDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTF FPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNL LMTLRLWSS	TCR 7/TCR 14/TCR 15/TCR 20/TCR 36/TCR 54-天然TCRα恒定区 智人 (aa)
219	ATGGAGAAGAATCCTTTGGCAGCCCCATTACTAATCCTCTGG TTTCATCTTGACTGCGTGAGCAGCATACTGAACGTGGAACAA AGTCCTCAGTCACTGCATGTTCAGGAGGGAGACAGCACCAA TTTCACCTGCAGCTTCCCTTCCAGCAATTTTTATGCCTTACAC TGGTACAGATGGGAAACTGCAAAAAGCCCCGAGGCCTTGTT TGTAATGACTTTAAATGGGGATGAAAAGAAGAAAGGACGAA TAAGTGCCACTCTTAATACCAAGGAGGGTTACAGCTATTTGT ACATCAAAGGATCCCAGCCTGAAGACTCAGCCACATACCTC TGTGCCTCTCAAACTGGGGCAAACAACCTCTTCTTTGGGACT GGAACGAGACTCACCGTTATTCCCTATATCCAGAACCCTGAC CCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGACTCTAAATCCAGTGACAA GTCTGTCTGCCTATTCACCGATTTTGATTCTCAAACAAATGT GTCACAAAGTAAGGATTCTGATGTGTATATCACAGACAAAA CTGTGCTAGACATGAGGTCTATGGACTTCAAGAGCAACAGT GCTGTGGCCTGGAGCAACAAATCTGACTTTGCATGTGCAAA CGCCTTCAACAACAGCATTATTCCAGAAGACACCTTCTTCCC CAGCCCAGAAAGTTCCTGTGATGTCAAGCTGGTCGAGAAAA	TCR 14-α 天然的 智人 (nt)

	GCTTTGAAACAGATACGAACCTAAACTTTCAAAACCTGTCA GTGATTGGGTTCCGAATCCTCCTCCTGAAAGTGGCCGGGTTT AATCTGCTCATGACGCTGCGGCTG	
220	PNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDV YITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPED TFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGF NLLMTLRLWSS	TCR 4-(E6)29/ TCR 5/TCR 12/TCR 8/ TCR 9/TCR 13-(E6)29- 天 然 TCRα恒定区 智人 (aa)
221	MLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCQVDSQVT MMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLT FSTLTVSNMSPEDSSIYLCSVVPWTRGGSTDTQYFGPGTRLTVL EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELS WWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATF WQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWG RADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMA MVKRKDSRG	TCR 11-β 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
222	MKTFAGFSFLFLWLQLDCMSRGEDVEQSLFLSVREGDSSVINC TYTDSSSTYLYWYKQEPGAGLQLLTYIFSNMDMKQDQRLTVL LNKKDKHLSLRIADTQTGDSAIYFCAVPSGATNKLIFGTGTLLA VQPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDS DVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIP EDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVA GFNLLMTLRLWSS	TCR 12/TCR 55-(E7)11-α 天然的 智人 (aa)
223	MGTRLLCWVVLGFLGTDHTGAGVSQSPRYKVAKRGQDVALR CDPISGHVSLFWYQQALGQGPEFLTYFQNEAQLDKSGLPSDRF FAERPEGSVSTLKIQRTQQEDSAVYLCASSHLAGFTGELFFGEG SRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYP	TCR 3 全序列 天然的

	DHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRL RVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVS AEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSA LVLMAMVKRKDSRGGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMSLSSL LKVVTASLWLGPGIAQKITQTQPGMFVQEKEAVTLDCTYDTSD QSYGLFWYKQPSSGEMIFLIYQGSYDEQNATEGRYSLNFQKAR KSANLVISASQLGDSAMYFCAMREGRGFKTIFGAGTRLFVKAN IQKPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYIT DKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPADTFF PSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLL MTLRLWSS	智人 (aa)
224	MGTSLLCWMALCLLGADHADTGVSQDPRHKITKRGQNVTFRC DPISEHNRLYWYRQTLGQGPEFLTYFQNEAQLEKSRLLSDRFSA ERPKGSFSTLEIQRTEQGDSAMYLCASSPGGGNTEAFFGQGTRL TVVEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHV ELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVS ATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEA WGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVL MAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMKLVTSITVLL SLGIMGDAKTTQPNSMESNEEEPVHLPCNHSTISGTDYIHWYRQ LPSQGPEYVIHGLTSNVNNRMASLAIAEDRKSSTLILHRATLRD AAVYYCILLVIRGTSYGKLTFGQGTILTVHPNIQNPDPAVYQLR DSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMD FKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLV EKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 4-(E6)29 全序列 天然的 智人 (aa)
225	MGIRLLCRVAFCFLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECV QDMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPEGYSV SREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSPWGETHQPQHFGDGTR LSILEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHV ELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVS ATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEA	TCR 5-(E6)29-TCR 全序列 天然的 智人

	WGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVL MAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMSLSSLLKVVT ASLWLGPGIAQKITQTQPGMFVQEKEAVTLDCTYDTSDQSYGL FWYKQPSSGEMIFLIYQGSYDEQNATEGRYSLNFQKARKSANL VISASQLGDSAMYFCAMREGTGTSYGKLTFGQGTILTVHPNIQ NPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITD KTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFP SPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLL MTLRLWSS	(aa)
226	MDTWLVCWAIFSLLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCV PISNHLYFYWYRQILGQKVEFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVER PDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCASTTRSSYEQYFGPGTRLTVT EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELS WWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATF WQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWG RADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMA MVKRKDSRGGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMKTFAGFSFLFL WLQLDCMSRGEDVEQSLFLSVREGDSSVINCTYTDSSSTYLYW YKQEPGAGLQLLTYIFSNMDMKQDQRLTVLLNKKDKHLSLRIA DTQTGDSAIYFCAESIRGFGNVLHCGSGTQVIVLPHIQNPDPAV YQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDM RSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCD VKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWS S	TCR 6 全序列 天然的 智人 (aa)
227	MDTWLVCWAIFSLLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCV PISNHLYFYWYRQILGQKVEFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVER PDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCAITDRTNYGYTFGSGTRLTVV EDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELS WWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATF WQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWG RADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMA	TCR 7/TCR 54-(E7)11- 全序列 天然的 智人 (aa)

	MVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMKKHLTTFLVILW LYFYRGNGKNQVEQSPQSLIILEGKNCTLQCNYTVSPFSNLRW YKQDTGRGPVSLTIMTFSENTKSNGRYTATLDADTKQSSLHITA SQLSDSASYICVVSRDNYGQNFVFGPGTRLSVLPYIQNPDPAVY QLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMR SMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDV KLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	
228	MGIRLLCRVAFCFLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECV QDMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPEGYSV SREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSLWGASTDTQYFGPGTR LTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDH VELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAE AWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALV LMAMVKRKDSRGGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMETLLGLL ILWLQLQWVSSKQEVTQIPAALSVPEGENLVLNCSFTDSAIYNL QWFRQDPGKGLTSLLLIQSSQREQTSGRLNASLDKSSGRSTLYI AASQPGDSATYLCAVRPLGNTPLVFGKGTRLSVIANIQNPDPAV YQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDM RSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCD VKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWS S	TCR 8 全序列 天然的 智人 (aa)
229	MSLGLLCCGAFSLLWAGPVNAGVTQTPKFRVLKTGQSMTLLC AQDMNHEYMYWYRQDPGMGLRLIHYSVGEGTTAKGEVPDGY NVSRLKKQNFLLGLESAAPSQTSVYFCASSYFGTAYEQYFGPG TRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYP DHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRL RVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVS AEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSA LVLMAMVKRKDSRGGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMSLSSL LKVVTASLWLGPGIAQKITQTQPGMFVQEKEAVTLDCTYDTSD	TCR 9- 全序列 天然的 (aa) 智人 (aa)

	PSYGLFWYKQPSSGEMIFLIYQGSYDQQNATEGRYSLNFQKAR KSANLVISASQLGDSAMYFCAMRTAGGTSYGKLTFGQGTILTV HPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSD VYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPE DTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAG FNLLMTLRLWSS	
230	MGIRLLCRVAFCFLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECV QDMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPEGYSV SREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSLSLTGNYGYTFGSGTR LTVVEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDH VELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAE AWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALV LMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMMISLRVLLV ILWLQLSWVWSQRKEVEQDPGPFNVPEGATVAFNCTYSNSAS QSFFWYRQDCRKEPKLLMSVYSSGNEDGRFTAQLNRASQYISL LIRDSKLSDSATYLCVVNFPSRGAGGTSYGKLTFGQGTILTVHP NIQKPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYI TDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPADTF FPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNL LMTLRLWSS	TCR 10 全序列 天然的 智人 (aa)
231	MLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCQVDSQVT MMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLT FSTLTVSNMSPEDSSIYLCSVVPWTRGGSTDTQYFGPGTRLTVL EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELS WWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATF WQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWG RADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMA MVKRKDSRGGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMKLVTSITVLLS LGIMGDAKTTQPNSMESNEEEPVHLPCNHSTISGTDYIHWYRQ LPSQGPEYVIHGLTSNVNNRMASLAIAEDRKSSTLILHRATLRD	TCR 11 全序列 天然的 智人 (aa)

	AAVYYCILSAHSNSGYALNFGKGTSLLVTPHIQNPDPAVYQLR DSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMD FKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLV EKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	
232	KLPQLCTEL	E6(18-26)肽
233	TIHDIILECV	E6(29-38)肽
234	FAFRDLCIV	E6(52-60)肽
235	TLGIVCPI	E7(86-93)肽
236	YMLDLQPET	E7(11-19)肽
237	GTLGIVCPI	E7(85-93)肽
238	LLMGTLGIV	E7(82-90)肽
239	TLHEYMLDL	E7(7-15)肽
240	$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7$ X_1=T、D、S或N; X_2=I或S; X_3=S、D、N、Y或A; X_4=G、Q、P或空值; X_5=T、S、F或I; X_6=D、Y、P或Q; X_7=Y、G、N、A、S或Q	TCRαE6(29-38)CDR1共有序列
241	$X_1SX_3X_4X_5X_6$ X_1=D或V; X_3=S或P; X_4=S或F; X_5=T或S; X_6=Y或N	TCRαE7(11-19)CDR1共有序列
242	MKTFAGFSFLFLWLQLDCMSRGEDVEQSLFLSVREGDSSVINC TYTDSSSTYLYWYKQEPGAGLQLLTYIFSNMDMKQDQRLTVL LNKKDKHLSLRIADTQTGDSAIYFCAVPSGATNKLIFGTGTLLA VQPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDS DVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIP	TCR 12/TCR 55-(E7)11-α 半胱氨酸修饰的 智人

	EDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVA GFNLLMTLRLWSS	(aa)
243	$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7$ X_1=T、D、N、S或V; X_2=I或S; X_3=S、D、A、P、N或Y X_4=G、Q、P或空值; X_5=T、S、I或F; X_6=D、Y、Q、T、P或S; X_7=Y、G、N、A、S或Q;	TCRα 总 体 CDR1 共有序列
244	$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8$ X_1=G、Q、I、M、Y或V; X_2=L、S、Q、T或Y; X_3=T、G、L或S; X_4=Y、S、N、A或空值; X_5=空值、A或D; X_6=空值、E、Q、T或S; X_7=S、Q、R、L或G; X_8=N、V或E;	TCRαE6(29-38)CD R2共有序列
245	$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7$ X_1=I或M; X_2=F或T; X_3=S或F; X_4=N或S; X_5=M或E; X_6=D或N; X_7=M或T;	TCRαE7(11-19)CD R2共有序列
246	MDTWLVCWAIFSLLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCV PISNHLYFYWYRQILGQKVEFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVER PDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCASTTRSSYEQYFGPGTRLTVT EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELS	TCR 6，TCR 12，TCR 55-(E7)11-β 天然的

	WWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATF WQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWG RADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMA MVKRKDSRG	智人 (aa)
247	$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8$ X_1=G、Q、I、V、Y或M; X_2=L、S、Q、Y、F或T; X_3=T、G、S、L或F; X_4=Y、S、N、A或空值; X_5=空值、A或D; X_6=空值、E、Q、S、M或T; X_7=S、Q、R、G、D、L或N; X_8=N、E、M、T或V	TCRα 总 体 CDR2 共有序列
248	$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}X_{18}$ X_1=A、I或V; X_2=M、L、S或V; X_3=R、L、Q或N; X_4=E、V、T、P、G或F; X_5=G、I、L、A、空值或P; X_6=R、T、G、空值或S; X_7=G、R或空值; X_8=T、G或空值; X_9=空值或A; X_{10}=空值或G; X_{11}=空值或 G; X_{12}=空值或T; X_{13}=空值或S; X_{14}=G、Y、空值或N; X_{15}=F、G、N或T; X_{16}=K或N、P; X_{17}=T或L;	TCRαE6(29-38)CDR3共有序列

	X_{18}=I、V、F 或 T	
249	X_1X_2 $X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}$ X_1=A或V； X_2=E或V； X_3=S或P X_4=I、S或R； X_5=R、G或D； X_6=G、A或N； X_7=F、空值或Y； X_8=G或T X_9=N、T或Q； X_{10}=V、K或N； X_{11}=L或F； X_{12}=H、I 或 V	TCRαE7(11-19)CDR3共有序列
250	MDTWLVCWAIFSLLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCV PISNHLYFYWYRQILGQKVEFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVER PDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCASTTRSSYEQYFGPGTRLTVT EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELS WWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATF WQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWG RADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMA MVKRKDSRG	TCR 6，TCR 12，TCR 55-(E7)11-β半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
251	$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}X_{18}$ X_1=A、I或V； X_2=M、L、V、E或S； X_3=R、L、N、Q、P或S； X_4=E、V、P、T、F、I、R、G、S或A； X_5=G、I、L、A、P、R、D、空值或H； X_6=R、T、G、S、N、空值或A； X_7=G、R、N或空值； X_8=T、G或空值；	TCRα 总体 CDR3 共有序列

	X_9=空值或A； X_{10}=空值或G； X_{11}=空值或 G； X_{12}=空值或T； X_{13}=F、Y、S或空值； X_{14}=G、Y、空值或N； X_{15}=F、G、T、N、Q或Y； X_{16}=K、P、V、N或A； X_{17}=T、L或F； X_{18}=I、V、T、H、F 或 N	
252	$X_1X_2HX_4X_5$ X_1=S或M； X_2=G、E、D或N； X_4=V、N或E； X_5=S、R、N或Y；	TCRβE6(29-38)CDR1共有序列
253	MLLLLVPVLEVIFTLGGTRAQSVTQLDSHVSVSEGTPVLLRCNYSSSYSPSLFWYVQHPNKGLQLLLKYTSAATLVKGINGFEAEFKKSETSFHLTKPSAHMSDAAEYFCVVRGGKLIFGQGTELSVKPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 13-α 天然的 智人 (aa)
254	$X_1X_2X_3X_4X_5$ X_1=S或M； X_2=G、E、D、N或Q； X_3=H或V； X_4=V、N、E、L或T； X_5=S、R、N、Y或M；	TCRβ 总体 CDR1 共有序列

255	$X_1X_2X_3X_4X_5X_6$ X_1=F或S； X_2=Q、Y或V； X_3=N、D或G； X_4=E或V； X_5=A、K或G； X_6=Q、M或T；	TCRβE6(29-38)CDR2共有序列
256	MLLLLVPVLEVIFTLGGTRAQSVTQLDSHVSVSEGTPVLLRCNY SSSYSPSLFWYVQHPNKGLQLLLKYTSAATLVKGINGFEAEFK KSETSFHLTKPSAHMSDAAEYFCVVRGGKLIFGQGTELSVKPNI QNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYIT DKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFF PSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLL MTLRLWSS	TCR 13-α 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
257	$X_1X_2X_3$ G $X_5X_6X_7$ X_1=F、S或A； X_2=Q、Y、V或N； X_3=N、D、G或Q； X_5=E、V、N或S； X_6=A、K、G或E； X_7=Q、M、T、I或A；	TCRβ 总 体 CDR2共有序列
258	AS $X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}$ X_3=S或T X_4=H、P、L、F或Y； X_5=L、G、W、F、T或S； X_6=A、G或L； X_7=G、E、A、T、Q或空值； X_8=F、G、T、R或S； X_9=T、N、H、R、E或A； X_{10}=G、T、Q、D、R或Y；	TCRβE6(29-38)CDR3共有序列

	X_{11}=E、P、T或G; X_{12}=L、A、Q或Y; X_{13}=F、H、Y或T	
259	$AX_2TX_4RX_6X_7YX_9X_{10}X_{11}$ X_2=S或I; X_4=T或D; X_6=S或T; X_7=S或N; X_9=E或G; X_{10}=Q或Y; X_{11}=Y或T	TCRβE7(11-19)CDR3共有序列
260	MGTRLLCWVVLGFLGTDHTGAGVSQSPRYKVAKRGQDVALR CDPISGHVSLFWYQQALGQGPEFLTYFQNEAQLDKSGLPSDRF FAERPEGSVSTLKIQRTQQEDSAVYLCASSPTGTERELFFGEGSR LTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDH VELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAE AWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALV LMAMVKRKDSRG	TCR 13-β 天然的 智人 (aa)
261	$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}$ X_1=A或S; X_2=S、I或V; X_3=S、T或V; X_4=H、P、L、Y、T、D或F; X_5=L、G、W、F、S、T或R; X_6=A、G、L、S或T; X_7=G、E、A、T、R、Q或空值; X_8=空值或G; X_9=空值或G; X_{10}=空值、F、G、T、S或R;	TCRβ总体CDR3共有序列

	X_{11}=T、N、H、A、S、R或E; X_{12}=G、T、Q、D、Y或R; X_{13}=E、P、T或G; X_{14}=L、A、Q或Y; X_{15}=F、H、Y或T	
262	DIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFIT DKTVLDMKAMDSKSN GAIAWSNQTS FTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSF ETDMNLNFQN LSVMGLRILL LKVAGFNLLM TLRLWSS	小鼠α恒定区 小鼠 (aa)
263	EDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELS WWVNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNP RNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGI TSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVS TLVVMAMVKR KNS	小鼠β恒定区 小鼠 (aa)
264	MHQKRTAMFQDPQERPRKLPQLCTELQTTIHDIILECVYCKQQL LRREVYDFAFRDLCIVYRDGNPYAVCDKCLKFYSKISEYRHYC YSLYGTTLEQQYNKPLCDLLIRCINCQKPLCPEEKQRHLDKKQR FHNIRGRWTGRCMSCCRSSRTRRETQL	HPV 16 E6 (aa)
265	MHGDTPTLHEYMLDLQPETTDLYCYEQLNDSSEEEDEIDGPAG QAEPDRAHYNIVTFCCKCDSTLRLCVQSTHVDIRTLEDLLMGT LGIVCPICSQKP	HPV 16 E7 (aa)
266	-PGGG-$(SGGGG)_n$-P-，其中n是5或6，P是脯氨酸，G是甘氨酸，并且S是丝氨酸	接头 (aa)
267	GSADDAKKDAAKKDGKS	接头 (aa)
268	ESKYGPPCPPCP	间隔物(IgG4铰链) 智人 (aa)

269	GAATCTAAGTACGGACCGCCCTGCCCCCCTTGCCCT	间隔物(IgG4铰链) 智人 (nt)
270	ESKYGPPCPPCPGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK	铰链-CH3间隔物 智人 (aa)
271	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLGK	铰链-CH2-CH3间隔物 智人 (aa)
272	RWPESPKAQASSVPTAQPQAEGSLAKATTAPATTRNTGRGGEE KKKEKEKEEQEERETKTPECPSHTQPLGVYLLTPAVQDLWLRD KATFTCFVVGSDLKDAHLTWEVAGKVPTGGVEEGLLERHSNG SQSQHSRLTLPRSLWNAGTSVTCTLNHPSLPPQRLMALREPAA QAPVKLSLNLLASSDPPEAASWLLCEVSGFSPPNILLMWLEDQR EVNTSGFAPARPPPQPGSTTFWAWSVLRVPAPPSPQPATYTCV VSHEDSRTLLNASRSLEVSYVTDH	IgD-铰链-Fc 智人 (aa)
273	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPRKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIK HFKNCTSISGDLHILPVAFRGDSFTHTPPLDPQELDILKTVKEITG FLLIQAWPENRTDLHAFENLEIIRGRTKQHGQFSLAVVSLNITSL GLRSLKEISDGDVIISGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIISN RGENSCKATGQVCHALCSPEGCWGPEPRDCVSCRNVSRGREC VDKCNLLEGEPREFVENSECIQCHPECLPQAMNITCTGRGPDNC IQCAHYIDGPHCVKTCPAGVMGENNTLVWKYADAGHVCHLC HPNCTYGCTGPGLEGCPTNGPKIPSIATGMVGALLLLLVVALGI GLFM	tEGFR 人工 (aa)
274	LEGGGEGRGSLLTCGDVEENPGPR	T2A

		人工 (aa)
275	FWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV	CD28(登录号P10747的氨基酸153-179) 智人 (aa)
276	IEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKP FWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV	CD28(登录号P10747的氨基酸114-179) 智人 (aa)
277	RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS	CD28(P10747的氨基酸180-220) 智人 (aa)
278	RSKRSRGGHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS	CD28(LL到GG) 智人 (aa)
279	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL	4-1BB(Q07011.1的氨基酸214-255) 智人 (aa)
280	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRD PEMGGKPRRKNPQEGLYN ELQKDKMAEA YSEIGMKGER	CD3ζ

	RRGKGHDGLY QGLSTATKDTYDALHMQALP PR	智人 (aa)
281	RVKFSRSAEPPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRD PEMGGKPRRKNPQEGLYN ELQKDKMAEA YSEIGMKGER RRGKGHDGLY QGLSTATKDTYDALHMQALP PR	CD3ζ 智人 (aa)
282	RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRD PEMGGKPRRKNPQEGLYN ELQKDKMAEA YSEIGMKGER RRGKGHDGLY QGLSTATKDTYDALHMQALP PR	CD3ζ 智人 (aa)
283	GEDVEQSLFLSVREGDSSVINCTYTDSSSTYLYWYKQEPGAGL QLLTYIFSNMDMKQDQRLTVLLNKKDKHLSLRIADTQTGDSAI YFCAVPSGATNKLIFGTGTLLAVQPNIQNPDPAVYQLRDSKSSD KSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSA VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETD TNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 12/TCR 55-(E7)11α 天然的 智人 (aa)
284	GEDVEQSLFLSVREGDSSVINCTYTDSSSTYLYWYKQEPGAGL QLLTYIFSNMDMKQDQRLTVLLNKKDKHLSLRIADTQTGDSAI YFCAVPSGATNKLIFGTGTLLAVQPNIQNPDPAVYQLRDSKSSD KSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSA VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETD TNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 12/TCR 55-(E7)11α 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
285	EPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYFYWYRQILGQKV EFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSA MYFCASTTRSSYEQYFGPGTRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEA EISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQP LKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSE NDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATIL YEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG	TCR 6，TCR 12，TCR 55-(E7)11β 天然的 智人 (aa)
286	EPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYFYWYRQILGQKV EFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSA	TCR 6，TCR 12，TCR 55-(E7)11β

	MYFCASTTRSSYEQYFGPGTRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEA EISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQ PLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLS ENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATI LYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG	半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
287	AQSVTQLDSHVSVSEGTPVLLRCNYSSSYSPSLFWYVQHPNKG LQLLLKYTSAATLVKGINGFEAEFKKSETSFHLTKPSAHMSDAA EYFCVVRGGKLIFGQGTELSVKPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKS VCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVA WSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTN LNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 13-α 天然的 智人 (aa)
288	AQSVTQLDSHVSVSEGTPVLLRCNYSSSYSPSLFWYVQHPNKG LQLLLKYTSAATLVKGINGFEAEFKKSETSFHLTKPSAHMSDAA EYFCVVRGGKLIFGQGTELSVKPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKS VCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAV AWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDT NLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 13-α 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
289	GAGVSQSPRYKVAKRGQDVALRCDPISGHVSLFWYQQALGQG PEFLTYFQNEAQLDKSGLPSDRFFAERPEGSVSTLKIQRTQQED SAVYLCASSPTGTERELFFGEGSRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEP SEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVST DPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFY GLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVL SATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG	TCR 13-β 天然的 智人
290	GAGVSQSPRYKVAKRGQDVALRCDPISGHVSLFWYQQALGQG PEFLTYFQNEAQLDKSGLPSDRFFAERPEGSVSTLKIQRTQQED SAVYLCASSPTGTERELFFGEGSRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEP SEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCT DPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFY GLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVL SATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG	TCR 13-β 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)

291	ILNVEQSPQSLHVQEGDSTNFTCSFPSSNFYALHWYRWETAKSP EALFVMTLNGDEKKKGRISATLNTKEGYSYLYIKGSQPEDSAT YLCASQTGANNLFFGTGTRLTVIPYIQNPDPAVYQLRDSKSSDK SVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAV AWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDT NLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 14-α 天然的 智人 (aa)
292	ILNVEQSPQSLHVQEGDSTNFTCSFPSSNFYALHWYRWETAKSP EALFVMTLNGDEKKKGRISATLNTKEGYSYLYIKGSQPEDSAT YLCASQTGANNLFFGTGTRLTVIPYIQNPDPAVYQLRDSKSSDK SVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAV AWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDT NLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 14-α 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
293	DVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQDMDHENMFWYRQDPGL GLRLIYFSYDVKMKEKGDIPEGYSVSREKKERFSLILESASTNQ TSMYLCASTFWGQRRTEAFFGQGTRLTVVEDLNKVFPPEVAVF EPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVS TDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQF YGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGV LSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF	TCR 14-β 天然的 智人 (aa)
294	DVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQDMDHENMFWYRQDPGL GLRLIYFSYDVKMKEKGDIPEGYSVSREKKERFSLILESASTNQ TSMYLCASTFWGQRRTEAFFGQGTRLTVVEDLNKVFPPEVAVF EPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVC TDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQF YGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGV LSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF	TCR 14-β 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
295	GEDVEQSLFLSVREGDSSVINCTYTDSSSTYLYWYKQEPGAGL QLLTYIFSNMDMKQDQRLTVLLNKKDKHLSLRIADTQTGDSAI YFCAVPSGATNKLIFGTGTLLAVQP	TCR 12/TCR 55-α 可变区 智人 (aa)

296	EPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYFYWYRQILGQKV EFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSA MYFCASTTRSSYEQYFGPGTRLTVT	TCR 6，TCR 12，TCR 55-β可变区 智人 (aa)
297	AQSVTQLDSHVSVSEGTPVLLRCNYSSSYSPSLFWYVQHPNKG LQLLLKYTSAATLVKGINGFEAEFKKSETSFHLTKPSAHMSDAA EYFCVVRGGKLIFGQGTELSVKP	TCR 13-α可变区 智人 (aa)
298	GAGVSQSPRYKVAKRGQDVALRCDPISGHVSLFWYQQALGQG PEFLTYFQNEAQLDKSGLPSDRFFAERPEGSVSTLKIQRTQQED SAVYLCASSPTGTERELFFGEGSRLTVL	TCR 13-β可变区 智人 (aa)
299	ILNVEQSPQSLHVQEGDSTNFTCSFPSSNFYALHWYRWETAKSP EALFVMTLNGDEKKKGRISATLNTKEGYSYLYIKGSQPEDSAT YLCASQTGANNLFFGTGTRLTVIP	TCR 14-α可变区 智人 (aa)
300	DVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQDMDHENMFWYRQDPGL GLRLIYFSYDVKMKEKGDIPEGYSVSREKKERFSLILESASTNQ TSMYLCASTFWGQRRTEAFFGQGTRLTVV	TCR 14-β可变区 智人 (aa)
301	AVPSGATNKLI	TCR 12/TCR 55 CDR3α 智人 (aa)
302	SSYSPS	TCR 13 CDR1α 智人 (aa)

303	YTSAATLV	TCR 13 CDR2α 智人 (aa)
304	VVRGGKLI	TCR 13 CDR3α 智人 (aa)
305	ASSPTGTERELF	TCR 13 CDR3β 智人 (aa)
306	SSNFYA	TCR 14 CDR1α 智人 (aa)
307	MTLNGDE	TCR 14 CDR2α 智人 (aa)
308	ASQTGANNLF	TCR 14 CDR3α 智人 (aa)
309	ASTFWGQRRTEAF	TCR 14

		CDR3β 智人 (aa)
310	MLLLLVPVLEVIFTLGGTR	TCR 13α 信号序列 智人 (aa)
311	MEKNPLAAPLLILWFHLDCVSS	TCR 14α 信号序列 智人 (aa)
312	MGTRLLCWVVLGFLGTDHTGAGVSQSPRYKVAKRGQDVALR CDPISGHVSLFWYQQALGQGPEFLTYFQNEAQLDKSGLPSDRF FAERPEGSVSTLKIQRTQQEDSAVYLCASSPTGTERELFFGEGSR LTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDH VELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAE AWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALV LMAMVKRKDSRG	TCR 13-β 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
313	MEKNPLAAPLLILWFHLDCVSSILNVEQSPQSLHVQEGDSTNFT CSFPSSNFYALHWYRWETAKSPEALFVMTLNGDEKKKGRISAT LNTKEGYSYLYIKGSQPEDSATYLCASQTGANNLFFGTGTRLT VIPYIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSD VYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPE DTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAG FNLLMTLRLWSS	TCR 14-α 天然的 智人 (aa)
314	MEKNPLAAPLLILWFHLDCVSSILNVEQSPQSLHVQEGDSTNFT CSFPSSNFYALHWYRWETAKSPEALFVMTLNGDEKKKGRISAT	TCR 14-α 半胱氨酸修饰的

	LNTKEGYSYLYIKGSQPEDSATYLCASQTGANNLFFGTGTRLT VIPYIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSD VYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPE DTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAG FNLLMTLRLWSS	智人 (aa)
315	MGIRLLCRVAFCFLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECV QDMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPEGYSV SREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASTFWGQRRTEAFFGQGTR LTVVEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDH VELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAE AWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALV LMAMVKRKDF	TCR 14-β 天然的 智人 (aa)
316	MGIRLLCRVAFCFLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECV QDMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPEGYSV SREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASTFWGQRRTEAFFGQGTR LTVVEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDH VELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAE AWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALV LMAMVKRKDF	TCR 14-β 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
317	NIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFIT DKTVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSD VPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLSVMGLRILLLKVAGFNLLMT LRLWSS	小鼠α恒定区序列 小鼠 (aa)
318	MSLSSLLKVVTASLWLGPGIAQKITQTQPGMFVQEKEAVTLDC TYDTSDQSYGLFWYKQPSSGEMIFLIYQGSYDEQNATEGRYSL NFQKARKSANLVISASQLGDSAMYFCAMREGRGFKTIFGAGTR LFVKANIQKPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSK DSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNS IIPADTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLK	TCR 3-α 天然的 智人 (aa)

	VAGFNLLMTLRLWSS	
319	MSLSSLLKVVTASLWLGPGIAQKITQTQPGMFVQEKEAVTLDC TYDTSDQSYGLFWYKQPSSGEMIFLIYQGSYDEQNATEGRYSL NFQKARKSANLVISASQLGDSAMYFCAMREGRGFKTIFGAGTR LFVKANIQKPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSK DSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNS IIPADTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLK VAGFNLLMTLRLWSS	TCR 3-α 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
320	MGTRLLCWVVLGFLGTDHTGAGVSQSPRYKVAKRGQDVALR CDPISGHVSLFWYQQALGQGPEFLTYFQNEAQLDKSGLPSDRF FAERPEGSVSTLKIQRTQQEDSAVYLCASSHLAGFTGELFFGEG SRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYP DHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRL RVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVS AEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSA LVLMAMVKRKDSRG	TCR 3-β 天然的 智人 (aa)
321	MGTRLLCWVVLGFLGTDHTGAGVSQSPRYKVAKRGQDVALR CDPISGHVSLFWYQQALGQGPEFLTYFQNEAQLDKSGLPSDRF FAERPEGSVSTLKIQRTQQEDSAVYLCASSHLAGFTGELFFGEG SRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYP DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRL RVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVS AEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSA LVLMAMVKRKDSRG	TCR 3-β 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
322	MKLVTSITVLLSLGIMGDAKTTQPNSMESNEEEPVHLPCNHSTI SGTDYIHWYRQLPSQGPEYVIHGLTSNVNNRMASLAIAEDRKS STLILHRATLRDAAVYYCILLVIRGTSYGKLTFGQGTILTVHPNI QNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYIT DKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFF PSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLL MTLRLWSS	TCR 4-(E6)29α 天然的 智人 (aa)

323	MKLVTSITVLLSLGIMGDAKTTQPNSMESNEEEPVHLPCNHSTI SGTDYIHWYRQLPSQGPEYVIHGLTSNVNNRMASLAIAEDRKS STLILHRATLRDAAVYYCILLVIRGTSYGKLTFGQGTILTVHPNI QNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYIT DKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFF PSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLL MTLRLWSS	TCR 4-(E6)29α 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
324	MGTSLLCWMALCLLGADHADTGVSQDPRHKITKRGQNVTFRC DPISEHNRLYWYRQTLGQGPEFLTYFQNEAQLEKSRLLSDRFSA ERPKGSFSTLEIQRTEQGDSAMYLCASSPGGGNTEAFFGQGTRL TVVEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHV ELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVS ATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEA WGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVL MAMVKRKDF	TCR 4-(E6)29β 天然的 智人 (aa)
325	MGTSLLCWMALCLLGADHADTGVSQDPRHKITKRGQNVTFRC DPISEHNRLYWYRQTLGQGPEFLTYFQNEAQLEKSRLLSDRFSA ERPKGSFSTLEIQRTEQGDSAMYLCASSPGGGNTEAFFGQGTRL TVVEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHV ELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVS ATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEA WGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVL MAMVKRKDF	TCR 4-(E6)29β 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
326	MSLSSLLKVVTASLWLGPGIAQKITQTQPGMFVQEKEAVTLDC TYDTSDQSYGLFWYKQPSSGEMIFLIYQGSYDEQNATEGRYSL NFQKARKSANLVISASQLGDSAMYFCAMREGTGTSYGKLTFG QGTILTVHPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVS QSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAF NNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRIL LLKVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 5-(E6)29-TCRα 天然的 智人 (aa)
327	MSLSSLLKVVTASLWLGPGIAQKITQTQPGMFVQEKEAVTLDC	TCR

	TYDTSDQSYGLFWYKQPSSGEMIFLIYQGSYDEQNATEGRYSL NFQKARKSANLVISASQLGDSAMYFCAMREGTGTSYGKLTFG QGTILTVHPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVS QSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAF NNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRIL LLKVAGFNLLMTLRLWSS	5-(E6)29-TCRα 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
328	MGIRLLCRVAFCFLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECV QDMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPEGYSV SREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSPWGETHQPQHFGDGTR LSILEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHV ELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVS ATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEA WGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVL MAMVKRKDF	TCR 5-(E6)29-TCRβ 天然的 智人 (aa)
329	MGIRLLCRVAFCFLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECV QDMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPEGYSV SREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSPWGETHQPQHFGDGTR LSILEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHV ELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVS ATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEA WGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVL MAMVKRKDF	TCR 5-(E6)29-TCRβ 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
330	MKTFAGFSFLFLWLQLDCMSRGEDVEQSLFLSVREGDSSVINC TYTDSSSTYLYWYKQEPGAGLQLLTYIFSNMDMKQDQRLTVL LNKKDKHLSLRIADTQTGDSAIYFCAESIRGFGNVLHCGSGTQV IVLPHIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDS DVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIP EDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVA GFNLLMTLRLWSS	TCR 6-α 天然的 智人 (aa)
331	MKTFAGFSFLFLWLQLDCMSRGEDVEQSLFLSVREGDSSVINC TYTDSSSTYLYWYKQEPGAGLQLLTYIFSNMDMKQDQRLTVL	TCR 6-α 半胱氨酸修饰的

	LNKKDKHLSLRIADTQTGDSAIYFCAESIRGFGNVLHCGSGTQV IVLPHIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDS DVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIP EDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVA GFNLLMTLRLWSS	智人 (aa)
332	MDTWLVCWAIFSLLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCV PISNHLYFYWYRQILGQKVEFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVER PDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCASTTRSSYEQYFGPGTRLTVT EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELS WWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATF WQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWG RADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMA MVKRKDSRG	TCR 6，TCR 12-β 天然的 智人 (aa)
333	MDTWLVCWAIFSLLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCV PISNHLYFYWYRQILGQKVEFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVER PDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCASTTRSSYEQYFGPGTRLTVT EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELS WWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATF WQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWG RADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMA MVKRKDSRG	TCR 6，TCR 12-β 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
334	MKKHLTTFLVILWLYFYRGNGKNQVEQSPQSLIILEGKNCTLQ CNYTVSPFSNLRWYKQDTGRGPVSLTIMTFSENTKSNGRYTAT LDADTKQSSLHITASQLSDSASYICVVSRDNYGQNFVFGPGTRL SVLPYIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDS DVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIP EDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVA GFNLLMTLRLWSS	TCR 7/TCR 54-(E7)11-α 天然的 智人 (aa)
335	MKKHLTTFLVILWLYFYRGNGKNQVEQSPQSLIILEGKNCTLQ CNYTVSPFSNLRWYKQDTGRGPVSLTIMTFSENTKSNGRYTAT LDADTKQSSLHITASQLSDSASYICVVSRDNYGQNFVFGPGTRL	TCR 7/TCR 54-(E7)11-α 半胱氨酸修饰的

	SVLPYIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDS DVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIP EDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVA GFNLLMTLRLWSS	智人 (aa)
336	MDTWLVCWAIFSLLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCV PISNHLYFYWYRQILGQKVEFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVER PDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCAITDRTNYGYTFGSGTRLTVV EDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELS WWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATF WQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWG RADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMA MVKRKDF	TCR 7/TCR 54-(E7)11-β 天然的 智人 (aa)
337	MDTWLVCWAIFSLLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCV PISNHLYFYWYRQILGQKVEFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVER PDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCAITDRTNYGYTFGSGTRLTVV EDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELS WWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATF WQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWG RADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMA MVKRKDF	TCR 7/TCR 54-(E7)11-β 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
338	METLLGLLILWLQLQWVSSKQEVTQIPAALSVPEGENLVLNCSF TDSAIYNLQWFRQDPGKGLTSLLLIQSSQREQTSGRLNASLDKS SGRSTLYIAASQPGDSATYLCAVRPLGNTPLVFGKGTRLSVIAN IQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYIT DKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFF PSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLL MTLRLWSS	TCR 8-α 天然的 智人 (aa)
339	METLLGLLILWLQLQWVSSKQEVTQIPAALSVPEGENLVLNCSF TDSAIYNLQWFRQDPGKGLTSLLLIQSSQREQTSGRLNASLDKS SGRSTLYIAASQPGDSATYLCAVRPLGNTPLVFGKGTRLSVIAN IQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYIT	TCR 8-α 半胱氨酸修饰的 智人

	DKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFF PSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLL MTLRLWSS	(aa)
340	MDTWLVCWAIFSLLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCV PISNHLYFYWYRQILGQKVEFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVER PDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCASTTRSSYEQYFGPGTRLTVT EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELS WWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATF WQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWG RADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMA MVKRKDSRGGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMKTFAGFSFLFL WLQLDCMSRGEDVEQSLFLSVREGDSSVINCTYTDSSSTYLYW YKQEPGAGLQLLTYIFSNMDMKQDQRLTVLLNKKDKHLSLRIA DTQTGDSAIYFCAVPSGATNKLIFGTGTLLAVQPNIQNPDPAVY QLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMR SMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDV KLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 12/TCR 55 全序列 天然的 智人 (aa)
341	MGTRLLCWVVLGFLGTDHTGAGVSQSPRYKVAKRGQDVALR CDPISGHVSLFWYQQALGQGPEFLTYFQNEAQLDKSGLPSDRF FAERPEGSVSTLKIQRTQQEDSAVYLCASSPTGTERELFFGEGSR LTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDH VELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAE AWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALV LMAMVKRKDSRGGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMLLLLVPV LEVIFTLGGTRAQSVTQLDSHVSVSEGTPVLLRCNYSSSYSPSLF WYVQHPNKGLQLLLKYTSAATLVKGINGFEAEFKKSETSFHLT KPSAHMSDAAEYFCVVRGGKLIFGQGTELSVKPNIQNPDPAVY QLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMR SMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDV KLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 13 全序列 天然的 智人 (aa)

342	MGIRLLCRVAFCFLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECV QDMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPEGYSV SREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASTFWGQRRTEAFFGQGTR LTVVEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDH VELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAE AWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALV LMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMEKNPLAAPL LILWFHLDCVSSILNVEQSPQSLHVQEGDSTNFTCSFPSSNFYAL HWYRWETAKSPEALFVMTLNGDEKKKGRISATLNTKEGYSYL YIKGSQPEDSATYLCASQTGANNLFFGTGTRLTVIPYIQNPDPA VYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLD MRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSC DVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLW SS	TCR 14 全序列 天然的 智人 (aa)
343	RKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHFKNCTSISGDLHILPVAFRG DSFTHTPPLDPQELDILKTVKEITGFLLIQAWPENRTDLHAFENL EIIRGRTKQHGQFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDVIISGNKNL CYANTINWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSCKATGQVCHALCSP EGCWGPEPRDCVSCRNVSRGRECVDKCNLLEGEPREFVENSEC IQCHPECLPQAMNITCTGRGPDNCIQCAHYIDGPHCVKTCPAGV MGENNTLVWKYADAGHVCHLCHPNCTYGCTGPGLEGCPTNG PKIPSIATGMVGALLLLLVVALGIGLFM	tEGFR 人工
344	VKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP	F2A
345	ATNFSLLKQAGDVEENPGP	P2A
346	QCTNYALLKLAGDVESNPGP	E2A
347	ggaagcggcgccacaaacttctcactgctgaaacaggccggcgacgtggaggagaatcctggcc ca	TCR 49/TCR 51/TCR 52/TCR 53/TCR 55-P2A 人工(nt)

348	atatccagaaccctgaccctgccgtgtaccagctgagagactctaaatccagtgacaagtctgtctgc ctattcaccgattttgattctcaaacaaatgtgtcacaaagtaaggattctgatgtgtatatcacagacaa aactgtgctagacatgaggtctatggacttcaagagcaacagtgctgtggcctggagcaacaaatct gactttgcatgtgcaaacgccttcaacaacagcattattccagaagacaccttcttccccagcccaggt aagggcagctttggtgccttcgcaggctgtttccttgcttcaggaatggccaggttctgcccagagct ctggtcaatgatgtctaaaactcctctgattggtggtctcggccttatccattgccaccaaaaccctctttt ttactaagaaacagtgagccttgttctggcagtccagagaatgacacgggaaaaaagcagatgaag agaaggtggcaggagagggcacgtggcccagcctcagtctctccaactgagttcctgcctgcctgc ctttgctcagactgtttgccccttactgctcttctaggcctcattctaagccccttctccaagttgcctctc cttatttctccctgtctgccaaaaaatctttcccagctcactaagtcagtctcacgcagtcactcattaac ccaccaatcactgattgtgccggcacatgaatgcaccaggtgttgaagtggaggaattaaaaagtca gatgaggggtgtgcccagaggaagcaccattctagttgggggagcccatctgtcagctgggaaaa gtccaaataacttcagattggaatgtgttttaactcagggttgagaaaacagctaccttcaggacaaaa gtcagggaagggctctctgaagaaatgctacttgaagataccagccctaccaagggcagggagag gaccctatagaggcctgggacaggagctcaatgagaaaggagaagagcagcaggcatgagttga atgaaggaggcagggccgggtcacagggccttctaggccatgagagggtagacagtattctaagg acgccagaaagctgttgatcggcttcaagcaggggagggacacctaatttgctttttttttttttttttt ttttttttttttgagatggagttttgctcttgttgcccaggctggagtgcaatggtgcatcttggctcactg caacctccgcctcccaggttcaagtgattctcctgcctcagcctcccgagtagctgagattacaggca cccgccaccatgcctggctaatttttttgtatttttagtagagacagggtttcactatgttggccaggctgg tctcgaactcctgacctcaggtgatccacccgcttcagcctcccaaagtgctgggattacaggcgtga gccaccacacccggcctgcttttcttaaagatcaatctgagtgctgtacggagagtgggttgtaagcc aagagtagaagcagaaagggagcagttgcagcagagagatgatggaggcctgggcagggtggt ggcagggaggtaaccaacaccattcaggtttcaaaggtagaaccatgcagggatgagaaagcaaa gaggggatcaaggaaggcagctggattttggcctgagcagctgagtcaatgatagtgccgtttacta agaagaaaccaaggaaaaaatttggggtgcagggatcaaaacttttggaacatatgaaagtacgtg tttatactctttatggcccttgtcactatgtatgcctcgctgcctccattggactctagaatgaagccagg caagagcagggtctatgtgtgatggcacatgtggccagggtcatgcaacatgtactttgtacaaaca gtgtatattgagtaaatagaaatggtgtccaggagccgaggtatcggtcctgccagggccaggggct ctccctagcaggtgctcatatgctgtaagttccctccagatctctccacaaggaggcatggaaaggct gtagttgttcacctgcccaagaactaggaggtctggggtgggagagtcagcctgctctggatgctga	人 TCRα 恒 定 区 (*TRAC*) NCBI 参考序列：NG_001332.3 ，*TRAC*

	aagaatgtctgtttttccttttagaaagttcctgtgatgtcaagctggtcgagaaaagctttgaaacaggt aagacaggggtctagcctgggtttgcacaggattgcggaagtgatgaacccgcaataaccctgcct ggatgagggagtgggaagaaattagtagatgtgggaatgaatgatgaggaatggaaacagcggtt caagacctgcccagagctgggtggggtctctcctgaatccctctcaccatctctgactttccattctaa gcactttgaggatgagtttctagcttcaatagaccaaggactctctcctaggcctctgtattcctttcaac agctccactgtcaagagagccagagagagcttctgggtggcccagctgtgaaatttctgagtcccttа gggatagccctaaacgaaccagatcatcctgaggacagccaagaggttttgccttctttcaagacaa gcaacagtactcacataggctgtgggcaatggtcctgtctctcaagaatcccctgccactcctcacac ccaccctgggcccatattcatttccatttgagttgttcttattgagtcatccttcctgtggtagcggaactc actaaggggcccatctggacccgaggtattgtgatgataaattctgagcacctaccccatccccaga agggctcagaaataaaataagagccaagtctagtcggtgtttcctgtcttgaaacacaatactgttggc cctggaagaatgcacagaatctgtttgtaaggggatatgcacagaagctgcaagggacaggaggtg caggagctgcaggcctcccccacccagcctgctctgccttggggaaaaccgtgggtgtgtcctgca ggccatgcaggcctgggacatgcaagcccataaccgctgtggcctcttggttttacagatacgaacc taaactttcaaaacctgtcagtgattgggttccgaatcctcctcctgaaagtggccgggtttaatctgct catgacgctgcggctgtggtccagctgaggtgaggggccttgaagctgggagtggggtttaggga cgcgggtctctgggtgcatcctaagctctgagagcaaacctccctgcagggtcttgcttttaagtcca aagcctgagcccaccaaactctcctacttcttcctgttacaaattcctcttgtgcaataataatggcctga aacgctgtaaaatatcctcatttcagccgcctcagttgcacttctcccctatgaggtaggaagaacagt tgtttagaaacgaagaaactgaggccccacagctaatgagtggaggaagagagacacttgtgtaca ccacatgccttgtgttgtacttctctcaccgtgtaacctcctcatgtcctctctccccagtacggctctctt agctcagtagaaagaagacattacactcatattacaccccaatcctggctagagtctccgcaccctcc tcccccagggtccccagtcgtcttgctgacaactgcatcctgttccatcaccatcaaaaaaaaactcc aggctgggtgcgggggctcacacctgtaatcccagcactttgggaggcagaggcaggaggagca caggagctggagaccagcctgggcaacacagggagaccccgcctctacaaaaagtgaaaaaatt aaccaggtgtggtgctgcacacctgtagtcccagctacttaagaggctgagatgggaggatcgcttg agccctggaatgttgaggctacaatgagctgtgattgcgtcactgcactccagcctggaagacaaag caagatcctgtctcaaataataaaaaaaataagaactccagggtacatttgctcctagaactctaccac atagccccaaacagagccatcaccatcacatccctaacagtcctgggtcttcctcagtgtccagcctg acttctgttcttcctcattccagatctgcaagattgtaagacagcctgtgctccctcgctccttcctctgca ttgcccctcttctccctctccaaacagagggaactctcctacccccaaggaggtgaaagctgctacca	

	cctctgtgcccccccggcaatgccaccaactggatcctacccgaatttatgattaagattgctgaaga gctgccaaacactgctgccacccccctctgttcccttattgctgcttgtcactgcctgacattcacggca gaggcaaggctgctgcagcctcccctggctgtgcacattccctcctgctccccagagactgcctccg ccatcccacagatgatggatcttcagtgggttctcttgggctctaggtcctgcagaatgttgtgagggg tttatttttttttaatagtgttcataaagaaatacatagtattcttcttctcaagacgtgggggggaaattatct cattatcgaggccctgctatgctgtgtatctgggcgtgttgtatgtcctgctgccgatgccttc	
349	aggacctgaacaaggtgttcccacccgaggtcgctgtgtttgagccatcagaagcagagatctccca cacccaaaaggccacactggtgtgcctggccacaggcttcttccccgaccacgtggagctgagctg gtgggtgaatgggaaggaggtgcacagtggggtcagcacagacccgcagcccctcaaggagca gcccgccctcaatgactccagatactgcctgagcagccgcctgagggtctcggccaccttctggca gaaccccccgcaaccacttccgctgtcaagtccagttctacgggctctcggagaatgacgagtggac ccaggatagggccaaacccgtcacccagatcgtcagcgccgaggcctggggtagagcaggtgag tggggcctggggagatgcctggaggagattaggtgagaccagctaccagggaaaatggaaagat ccaggtagcagacaagactagatccaaaaagaaaggaaccagcgcacaccatgaaggagaattg ggcacctgtggttcattcttctcccagattctcagcccaacagagccaagcagctgggtccccctttcta tgtggcctgtgtaactctcatctgggtggtgcccccccatcccccctcagtgctgccacatgccatggatt gcaaggacaatgtggctgacatctgcatggcagaagaaaggaggtgctgggctgtcagaggaagc tggtctgggcctgggagtctgtgccaactgcaaatctgactttacttttaattgcctatgaaaataaggt ctctcatttatttttcctctccctgctttctttcagactgtggctttacctcgggtaagtaagcccttcctttttcc tctccctctctcatggttcttgacctagaaccaaggcatgaagaactcacagacactggagggtgga gggtgggagagaccagagctacctgtgcacaggtacccacctgtccttcctccgtgccaacagtgt cctaccagcaaggggtcctgtctgccaccatcctctatgagatcctgctagggaaggccaccctgtat gctgtgctggtcagcgcccttgtgttgatggccatggtaagcaggagggcaggatggggccagca ggctggaggtgacacactgacaccaagcacccagaagtatagagtccctgccaggattggagctg ggcagtagggagggaagagatttcattcaggtgcctcagaagataacttgcacctctgtaggatcac agtggaagggtcatgctgggaaggagaagctggagtcaccagaaaacccaatggatgttgtgatg agccttactatttgtgtggtcaatgggccctactactttctctcaatcctcacaactcctggctcttaataa cccccaaaactttctcttctgcaggtcaagagaaaggatttctga	人 TCRβ 恒 定 区 1(*TRBC1*) NCBI 参考序列：NG_001333.2 ，*TRBC1*
350	MDSWTFCCVSLCILVAKHTDAGVIQSPRHEVTEMGQEVTLRCK PISGHNSLFWYRQTMMRGLELLIYFNNNVPIDDSGMPEDRFSA KMPNASFSTLKIQPSEPRDSAVYFCASSLVGRSRTEQYFGPGTR	TCR 15 全序列 半胱氨酸修饰的

	LTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDH VELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAE AWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALV LMAMVKRKDSRGGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMSLSSLLK VVTASLWLGPGIAQKITQTQPGMFVQEKEAVTLDCTYDTSDQS YGLFWYKQPSSGEMIFLIYQGSYDEQNATEGRYSLNFQKARKS ANLVISASQLGDSAMYFCAMKPGGYNKLIFGAGTRLAVHPYIQ NPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITD KCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFP SPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLL MTLRLWSS	智人 (aa)
351	MGIRLLCRVAFCFLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECV QDMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPEGYSV SREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSLWGRSNQPQHFGDGTR LSILEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHV ELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVS ATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEA WGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVL MAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMETLLGLLILW LQLQWVSSKQEVTQIPAALSVPEGENLVLNCSFTDSAIYNLQW FRQDPGKGLTSLLLIQSSQREQTSGRLNASLDKSSGRSTLYIAAS QPGDSATYLCAVRPANNNDMRFGAGTRLTVKPNIQNPDPAVY QLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMR SMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDV KLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 16 全序列 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
352	MGIRLLCRVAFCFLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECV QDMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPEGYSV SREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSLWGRSNQPQHFGDGTR LSILEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHV ELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVS	TCR 17 全序列 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)

	ATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEA WGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVL MAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMSLSSLLKVVT ASLWLGPGIAQKITQTQPGMFVQEKEAVTLDCTYDTSDPSYGL FWYKQPSSGEMIFLIYQGSYDQQNATEGRYSLNFQKARKSANL VISASQLGDSAMYFCAMREGRGDKIIFGKGTRLHILPNIQNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVL DMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESS CDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRL WSS	
353	MGIRLLCRVAFCFLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECV QDMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPEGYSV SREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSFWGRSNSPLHFGNGTR LTVTEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDH VELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAE AWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALV LMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMETLLGLLIL WLQLQWVSSKQEVTQIPAALSVPEGENLVLNCSFTDSAIYNLQ WFRQDPGKGLTSLLLIQSSQREQTSGRLNASLDKSSGRSTLYIA ASQPGDSATYLCAEGNAGGTSYGKLTFGQGTILTVHPNIQNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVL DMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESS CDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRL WSS	TCR 18 全序列 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
354	MGIRLLCRVAFCFLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECV QDMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPEGYSV SREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSSWGQSTGEQYFGPGTR LTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDH VELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAE	TCR 19 全序列 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)

	AWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALV LMAMVKRKDSRGGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMSLSSLLK VVTASLWLGPGIAQKITQTQPGMFVQEKEAVTLDCTYDTSDQS YGLFWYKQPSSGEMIFLIYQGSYDEQNATEGRYSLNFQKARKS ANLVISASQLGDSAMYFCAMRENTGTASKLTFGTGTRLQVTLD IQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYIT DKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFF PSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLL MTLRLWSS	
355	MLLLLLLLGPGSGLGAVVSQHPSRVICKSGTSVKIECRSLDFQA TTMFWYRQFPKQSLMLMATSNEGSKATYEQGVEKDKFLINHA SLTLSTLTVTSAHPEDSSFYICSASSLARRSYEQYFGPGTRLTVT EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELS WWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATF WQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWG RADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMA MVKRKDSRGGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMNMLTASLLRA VIASICVVSSMAQKVTQAQTEISVVEKEDVTLDCVYETRDTTY YLFWYKQPPSGELVFLIRRNSFDEQNEISGRYSWNFQKSTSSFN FTITASQVVDSAVYFCALWTGANNLFFGTGTRLTVIPYIQNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVL DMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESS CDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRL WSS	TCR 20 全序列 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
356	MHRPRRPLHPVAPAMSIGLLCCVAFSLLWASPVNAGVTQTPKF QVLKTGQSMTLQCAQDMNHNSMYWYRQDPGMGLRLIYYSAS EGTTDKGEVPNGYNVSRLNKREFSLRLESAAPSQTSVYFCASRP WGNQNTEAFFGQGTRLTVVEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHT QKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQ PALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDE WTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEI	TCR 21 全序列 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)

	LLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGD VEENPGPMSLSSLLKVVTASLWLGPGIAQKITQTQPGMFVQEK EAVTLDCTYDTSDQSYGLFWYKQPSSGEMIFLIYQGSYDEQNA TEGRYSLNFQKARKSANLVISASQLGDSAMYFCAMREGRVTG GGNKLTFGTGTQLKVELNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFT DFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNK SDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQ NLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	
357	MGPGLLCWVLLCLLGAGPVDAGVTQSPTHLIKTRGQHVTLRCS PISGHKSVSWYQQVLGQGPQFIFQYYEKEERGRGNFPDRFSAR QFPNYSSELNVNALLLGDSALYLCASSRTENYGYTFGSGTRLT VVEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVE LSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSA TFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAW GRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLM AMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMAQELGMQCQA RGILQQMWGVFLLYVSMKMGGTTGQNIDQPTEMTATEGAIVQ INCTYQTSGFNGLFWYQQHAGEAPTFLSYNVLDGLEEKGRFSS FLSRSKGYSYLLLKELQMKDSASYLCAVRARMDSNYQLIWGA GTKLIIKPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQS KDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFN NSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLL KVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 22 全序列 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
358	MGIRLLCRVAFCFLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECV QDMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPEGYSV SREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSPWGQSNQPQHFGDGTR LSILEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHV ELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVS ATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEA WGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVL MAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMSLSSLLKVVT	TCR 23 全序列 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)

	ASLWLGPGIAQKITQTQPGMFVQEKEAVTLDCTYDTSDQSYGL FWYKQPSSGEMIFLIYQGSYDEQNATEGRYSLNFQKARKSANL VISASQLGDSAMYFCAMSPPGGSARQLTFGSGTQLTVLPDIQNP DPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKC VLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPE SSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTL RLWSS	
359	MGIRLLCRVAFCFLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECV QDMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPEGYSV SREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSPFGRGSYEQYFGPGTR LTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDH VELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAE AWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALV LMAMVKRKDSRGGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMSLSSLLK VVTASLWLGPGIAQKITQTQPGMFVQEKEAVTLDCTYDTSDQS YGLFWYKQPSSGEMIFLIYQGSYDEQNATEGRYSLNFQKARKS ANLVISASQLGDSAMYFCAMREGRGDSWGKLQFGAGTQVVV TPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDV YITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPED TFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGF NLLMTLRLWSS	TCR 24 全序列 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
360	MGIRLLCRVAFCFLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECV QDMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPEGYSV SREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSLWGQSNQPQHFGDGT RLSILEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDH VELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAE AWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALV LMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMSLSSLLKVV TASLWLGPGIAQKITQTQPGMFVQEKEAVTLDCTYDTSDQSYG	TCR 25 全序列 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)

	LFWYKQPSSGEMIFLIYQGSYDEQNATEGRYSLNFQKARKSAN LVISASQLGDSAMYFCAMREGSLTGGGNKLTFGTGTQLKVELN IQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYIT DKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFF PSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLL MTLRLWSS	
361	MSLGLLCCGAFSLLWAGPVNAGVTQTPKFRVLKTGQSMTLLC AQDMNHEYMYWYRQDPGMGLRLIHYSVGEGTTAKGEVPDGY NVSRLKKQNFLLGLESAAPSQTSVYFCASSYYASGRNYEQYFG PGTRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGF YPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSS RLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQI VSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDSRGGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMSLS SLLKVVTASLWLGPGIAQKITQTQPGMFVQEKEAVTLDCTYDT SDQSYGLFWYKQPSSGEMIFLIYQGSYDEQNATEGRYSLNFQK ARKSANLVISASQLGDSAMYFCAMRDARNNDMRFGAGTRLTV KPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSD VYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPE DTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAG FNLLMTLRLWSS	TCR 26 全序列 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
362	MHRPRRPLHPVAPAMSIGLLCCVAFSLLWASPVNAGVTQTPKF QVLKTGQSMTLQCAQDMNHNSMYWYRQDPGMGLRLIYYSAS EGTTDKGEVPNGYNVSRLNKREFSLRLESAAPSQTSVYFCASSE FGSLNEKLFFGSGTQLSVLEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQK ATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPA LNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWT QDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILL GKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVE ENPGPMKLVTSITVLLSLGIMGDAKTTQPNSMESNEEEPVHLPC NHSTISGTDYIHWYRQLPSQGPEYVIHGLTSNVNNRMASLAIAE	TCR 27 全序列 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)

	DRKSSTLILHRATLRDAAVYYCILRVPPQSGGYQKVTFGTGTKL QVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDS DVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIP EDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVA GFNLLMTLRLWSS	
363	MGIRLLCRVAFCFLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECV QDMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPEGYSV SREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSLWGRSSGNTIYFGEGS WLTVVEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPD HVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLR VSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSA EAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAL VLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMMISLRVLL VILWLQLSWVWSQRKEVEQDPGPFNVPEGATVAFNCTYSNSA SQSFFWYRQDCRKEPKLLMSVYSSGNEDGRFTAQLNRASQYIS LLIRDSKLSDSATYLCVVRGGGTSYGKLTFGQGTILTVHPNIQN PDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDK CVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSP ESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMT LRLWSS	TCR 28 全序列 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
364	MSNQVLCCVVLCLLGANTVDGGITQSPKYLFRKEGQNVTLSCE QNLNHDAMYWYRQDPGQGLRLIYYSQIVNDFQKGDIAEGYSV SREKKESFPLTVTSAQKNPTAFYLCASSPWGRATNEQFFGPGTR LTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDH VELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAE AWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALV LMAMVKRKDSRGGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMSLSSLLK VVTASLWLGPGIAQKITQTQPGMFVQEKEAVTLDCTYDTSDQS YGLFWYKQPSSGEMIFLIYQGSYDEQNATEGRYSLNFQKARKS ANLVISASQLGDSAMYFCAMRLNTGTASKLTFGTGTRLQVTLD	TCR 29 全序列 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)

	IQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYIT DKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFF PSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLL MTLRLWSS	
365	MDTWLVCWAIFSLLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCV PISNHLYFYWYRQILGQKVEFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVER PDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCASSRQPSSGNTIYFGEGSWLT VVEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVE LSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSA TFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAW GRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLM AMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMRLVARVTVFLT FGTIIDAKTTQPPSMDCAEGRAANLPCNHSTISGNEYVYWYRQI HSQGPQYIIHGLKNNETNEMASLIITEDRKSSTLILPHATLRDTA VYYCIVRGTSVLQGNEKLTFGTGTRLTIIPNIQNPDPAVYQLRDS KSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFK SNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEK SFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 30 全序列 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
366	MGTRLLFWVAFCLLGADHTGAGVSQSPSNKVTEKGKDVELRC DPISGHTALYWYRQSLGQGLEFLIYFQGNSAPDKSGLPSDRFSA ERTGGSVSTLTIQRTQQEDSAVYLCASSRFLGSTDTQYFGPGTR LTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDH VELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAE AWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALV LMAMVKRKDSRGGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMAMLLGA SVLILWLQPDWVNSQQKNDDQQVKQNSPSLSVQEGRISILNCD YTNSMFDYFLWYKKYPAEGPTFLISISSIKDKNEDGRFTVFLNK SAKHLSLHIVPSQPGDSAVYFCAASERGTYKYIFGTGTRLKVLA NIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYI TDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTF	TCR 31 全序列 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)

	FPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNL LMTLRLWSS	
367	MGFRLLCCVAFCLLGAGPVDSGVTQTPKHLITATGQRVTLRCS PRSGDLSVYWYQQSLDQGLQFLIQYYNGEERAKGNILERFSAQ QFPDLHSELNLSSLELGDSALYFCASSVGGDHSDEQFFGPGTRL TVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHV ELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVS ATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEA WGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVL MAMVKRKDSRGGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMVLKFSVSI LWIQLAWVSTQLLEQSPQFLSIQEGENLTVYCNSSSVFSSLQWY RQEPGEGPVLLVTVVTGGEVKKLKRLTFQFGDARKDSSLHITA AQPGDTGLYLCAGGSNYKLTFGKGTLLTVNPNIQNPDPAVYQL RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSM DFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKL VEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 32 全序列 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
368	MDTWLVCWAIFSLLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCV PISNHLYFYWYRQILGQKVEFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVER PDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCASTPRDTYEQYFGPGTRLTVT EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELS WWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATF WQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWG RADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMA MVKRKDSRGGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMMKSLRVLLVI LWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCTYSDRGSQS FFWYRQYSGKSPELIMFIYSNGDKEDGRFTAQLNKASQYVSLLI RDSQPSDSATYLCAVNAHHTGGFKTIFGAGTRLFVKANIQNPD PAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCV LDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPES SCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLR LWSS	TCR 33 全序列 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)

369	MGPGLLCWALLCLLGAGSVETGVTQSPTHLIKTRGQQVTLRCS SQSGHNTVSWYQQALGQGPQFIFQYYREEENGRGNFPPRFSGL QFPNYSSELNVNALELDDSALYLCASSSYAGSYEQYFGPGTRL TVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHV ELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVS ATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEA WGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVL MAMVKRKDSRGGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMKKLLAMI LWLQLDRLSGELKVEQNPLFLSMQEGKNYTIYCNYSTTSDRLY WYRQDPGKSLESLFVLLSNGAVKQEGRLMASLDTKARLSTLHI TAAVHDLSATYFCAVSGTYKYIFGTGTRLKVLANIQNPDPAVY QLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMR SMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDV KLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 34 全序列 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
370	MGFRLLCCVAFCLLGAGPVDSGVTQTPKHLITATGQRVTLRCS PRSGDLSVYWYQQSLDQGLQFLIQYYNGEERAKGNILERFSAQ QFPDLHSELNLSSLELGDSALYFCASTTSGDSSYNEQFFGPGTR LTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDH VELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAE AWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALV LMAMVKRKDSRGGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMALQSTLG AVWLGLLLNSLWKVAESKDQVFQPSTVASSEGAVVEIFCNHSV SNAYNFFWYLHFPGCAPRLLVKGSKPSQQGRYNMTYERFSSSL LILQVREADAAVYYCAVAGDYKLSFGAGTTVTVRANIQNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVL DMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESS CDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRL WSS	TCR 35 全序列 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
371	MDTWLVCWAIFSLLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCV PISNHLYFYWYRQILGQKVEFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVER	TCR 36 全序列

	PDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCAMTGRSNYEQYFGPGTRLTV TEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVEL SWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAT FWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWG RADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMA MVKRKDSRGGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMMISLRVLLVIL WLQLSWVWSQRKEVEQDPGPFNVPEGATVAFNCTYSNSASQS FFWYRQDCRKEPKLLMSVYSSGNEDGRFTAQLNRASQYISLLI RDSKLSDSATYLCVVNRDNYGQNFVFGPGTRLSVLPYIQNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVL DMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESS CDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRL WSS	半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
372	MGTRLLCWVVLGFLGTDHTGAGVSQSPRYKVAKRGQDVALR CDPISGHVSLFWYQQALGQGPEFLTYFQNEAQLDKSGLPSDRF FAERPEGSVSTLKIQRTQQEDSAVYLCASSLLLGAYGYTFGSGT RLTVVEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPD HVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLR VSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSA EAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAL VLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMKKLLAMIL WLQLDRLSGELKVEQNPLFLSMQEGKNYTIYCNYSTTSDRLY WYRQDPGKSLESLFVLLSNGAVKQEGRLMASLDTKARLSTLHI TAAVHDLSATYFCAGYSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVL DMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESS CDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRL WSS	TCR 37 全序列 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
373	MGPGLLCWVLLCLLGAGSVETGVTQSPTHLIKTRGQQVTLRCS SQSGHNTVSWYQQALGQGPQFIFQYYREEENGRGNFPPRFSGL QFPNYSSELNVNALELDDSALYLCASSLVAGGETQYFGPGTRL	TCR 38 全序列 半胱氨酸修饰的

	LVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHV ELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVS ATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEA WGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVL MAMVKRKDSRGGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMVKMPGAR RQSIMKRILGALLGLLSAQVCCVRGIQVEQSPPDLILQEGANSTL RCNFSDSVNNLQWFHQNPWGQLINLFYIPSGTKQNGRLSATTV ATERYSLLYISSSQTTDSGVYFCAVGFNDMRFGAGTRLTVKPNI QNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYIT DKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFF PSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLL MTLRLWSS	智人 (aa)
374	MDTWLVCWAIFSLLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCV PISNHLYFYWYRQILGQKVEFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVER PDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCASTPRDRGKEAFFGQGTRLTV VEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVEL SWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAT FWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWG RADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMA MVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMQLTWVSGQQLN QSPQSMFIQEGEDVSMNCTSSSIFNTWLWYKQEPGEGPVLLIAL YKAGELTSNGRLTAQFGITRKDSFLNISASIPSDVGIYFCAGYSS SNDYKLSFGAGTTVTVRANIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLF TDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSN KSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNF QNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 39 全序列 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
375	MDTWLVCWAIFSLLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCV PISNHLYFYWYRQILGQKVEFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVER PDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCAITARSSYEQYFGPGTRLTVT EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELS WWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATF	TCR 40 全序列 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)

	WQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWG RADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMA MVKRKDSRGGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMHTSTFQNRPQ LFLLIWKKLVPGNPFRRSWMKREREMLLITSMLVLWMQLSQV NGQQVMQIPQYQHVQEGEDFTTYCNSSTTLSNIQWYKQRPGG HPVFLIQLVKSGEVKKQKRLTFQFGEAKKNSSLHITATQTTDVG TYFCAGRNNFNKFYFGSGTKLNVKPNIQNPDPAVYQLRDSKSS DKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNS AVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	
376	MDTWLVCWAIFSLLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCV PISNHLYFYWYRQILGQKVEFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVER PDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCASNPRDRVSYEQYFGPGTRLT VTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVE LSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSA TFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAW GRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLM AMVKRKDSRGGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMMISLRVLLVI LWLQLSWVWSQRKEVEQDPGPFNVPEGATVAFNCTYSNSASQ SFFWYRQDCRKEPKLLMSVYSSGNEDGRFTAQLNRASQYISLLI RDSKLSDSATYLCVVTFALTGGFKTIFGAGTRLFVKANIQNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVL DMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESS CDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRL WSS	TCR 41 全序列 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
377	MDTWLVCWAIFSLLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCV PISNHLYFYWYRQILGQKVEFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVER PDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCAKTSRSSYEQYFGPGTRLTVT EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELS WWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATF WQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWG	TCR 42 全序列 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)

	RADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMA MVKRKDSRGGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMHTSTFQNRPQ LFLLIWKKLVPGNPFRRSWMKREREMLLITSMLVLWMQLSQV NGQQVMQIPQYQHVQEGEDFTTYCNSSTTLSNIQWYKQRPGG HPVFLIQLVKSGEVKKQKRLTFQFGEAKKNSSLHITATQTTDVG TYFCAGPDNFNKFYFGSGTKLNVKPNIQNPDPAVYQLRDSKSS DKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNS AVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	
378	MDTWLVCWAIFSLLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCV PISNHLYFYWYRQILGQKVEFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVER PDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCASTPRDSYEQYFGPGTRLTVT EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELS WWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATF WQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWG RADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMA MVKRKDSRGGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMMKSLRVLLVI LWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCTYSDRGSQS FFWYRQYSGKSPELIMFIYSNGDKEDGRFTAQLNKASQYVSLLI RDSQPSDSATYLCAVNVPTSGTYKYIFGTGTRLKVLANIQNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVL DMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESS CDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRL WSS	TCR 43 全序列 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
379	MGFRLLCCVAFCLLGAGPVDSGVTQTPKHLITATGQRVTLRCS PRSGDLSVYWYQQSLDQGLQFLIQYYNGEERAKGNILERFSAQ QFPDLHSELNLSSLELGDSALYFCASSGTPDTQYFGPGTRLTVL EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELS WWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATF WQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWG RADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMA	TCR 44 全序列 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)

	MVKRKDSRGGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMAQELGMQCQ ARGILQQMWGVFLLYVSMKMGGTTGQNIDQPTEMTATEGAIV QINCTYQTSGFNGLFWYQQHAGEAPTFLSYNVLDGLEEKGRFS SFLSRSKGYSYLLLKELQMKDSASYLCAQYSGGYQKVTFGTGT KLQVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSK DSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNS IIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLK VAGFNLLMTLRLWSS	
380	MGTRLLFWVAFCLLGAYHTGAGVSQSPSNKVTEKGKDVELRC DPISGHTALYWYRQRLGQGLEFLIYFQGNSAPDKSGLPSDRFSA ERTGESVSTLTIQRTQQEDSAVYLCASSLYLGTTGELFFGEGSR LTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDH VELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAE AWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALV LMAMVKRKDSRGGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMHTSTFQN RPQLFLLIWKKLVPGNPFRRSWMKREREMLLITSMLVLWMQL SQVNGQQVMQIPQYQHVQEGEDFTTYCNSSTTLSNIQWYKQRP GGHPVFLIQLVKSGEVKKQKRLTFQFGEAKKNSSLHITATQTTD VGTYFCAGSSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDS KSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFK SNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEK SFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 45 全序列 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
381	MGTRLLCWAALCLLGADHTGAGVSQTPSNKVTEKGKYVELRC DPISGHTALYWYRQSLGQGPEFLIYFQGTGAADDSGLPNDRFF AVRPEGSVSTLKIQRTERGDSAVYLCASSLYLGGSETQYFGPGT RLLVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPD HVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLR VSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSA EAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAL VLMAMVKRKDSRGGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMLLLLVP	TCR 46 全序列 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)

	AFQVIFTLGGTRAQSVTQLDSQVPVFEEAPVELRCNYSSSVSVY LFWYVQYPNQGLQLLLKYLSGSTLVKGINGFEAEFNKSQTSFH LRKPSVHISDTAEYFCAVSPSSGTYKYIFGTGTRLKVLANIQNP DPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKC VLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPE SSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTL RLWSS	
382	MDTWLVCWAIFSLLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCV PISNHLYFYWYRQILGQKVEFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVER PDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCAMTGRTTYEQYFGPGTRLTV TEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVEL SWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAT FWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWG RADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMA MVKRKDSRGGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMMKSLRVLLVI LWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCTYSDRGSQS FFWYRQYSGKSPELIMFIYSNGDKEDGRFTAQLNKASQYVSLLI RDSQPSDSATYLCAVNLLSGSARQLTFGSGTQLTVLPDIQNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVL DMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESS CDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRL WSS	TCR 47 全序列 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
383	MDTWLVCWAIFSLLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCV PISNHLYFYWYRQILGQKVEFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVER PDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCASTGRVSYEQYFGPGTRLTVT EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELS WWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATF WQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWG RADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMA MVKRKDSRGGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMMKSLRVLLVI LWLQLSWVWSQQKEVEQDPGPLSVPEGAIVSLNCTYSNSAFQY	TCR 48 全序列 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)

	FMWYRQYSRKGPELLMYTYSSGNKEDGRFTAQVDKSSKYISL FIRDSQPSDSATYLCAMRIQGAQKLVFGQGTRLTINPNIQNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVL DMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESS CDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRL WSS	
384	MDTWLVCWAIFSLLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCV PISNHLYFYWYRQILGQKVEFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVER PDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCASTPRYSYEQYFGPGTRLTVT EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELS WWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATF WQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWG RADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMA MVKRKDSRGGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMMKSLRVLLVI LWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCTYSDRGSQS FFWYRQYSGKSPELIMFIYSNGDKEDGRFTAQLNKASQYVSLLI RDSQPSDSATYLCAVNIGTSGTYKYIFGTGTRLKVLANIQNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVL DMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESS CDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRL WSS	TCR 49 全序列 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
385	MGFRLLCCVAFCLLGAGPVDSGVTQTPKHLITATGQRVTLRCS PRSGDLSVYWYQQSLDQGLQFLIHYYNGEERAKGNILERFSAQ QFPDLHSELNLSSLELGDSALYFCASSATRDAYGYTFGSGTRLT VVEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVE LSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSA TFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAW GRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLM AMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMKTFAGFSFLFL WLQLDCMSRGEDVEQSLFLSVREGDSSVINCTYTDSSSTYLYW YKQEPGAGLQLLTYIFSNMDMKQDQRLTVLLNKKDKHLSLRIA	TCR 50 全序列 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)

	DTQTGDSAIYFCAESPPGTYKYIFGTGTRLKVLANIQNPDPAVY QLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMR SMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDV KLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	
386	MDTWLVCWAIFSLLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCV PISNHLYFYWYRQILGQKVEFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVER PDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCAIASRVSYEQYFGPGTRLTVT EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELS WWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATF WQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWG RADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMA MVKRKDSRGGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMMKSLRVLLVI LWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCTYSDRGSQS FFWYRQYSGKSPELIMSIYSNGDKEDGRFTAQLNKASQYVSLLI RDSQPSDSATYLCAVNMRGGGSNYKLTFGKGTLLTVNPNIQNP DPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKC VLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPE SSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTL RLWSS	TCR 51 全序列 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
387	MGFRLLCCVAFCLLGAGPVDSGVTQTPKHLITATGQRVTLRCS PRSGDLSVYWYQQSLDQGLQFLIQYYNGEERAKGNILERFSAQ QFPDLHSELNLSSLELGDSALYFCASSVGDLNNEQFFGPGTRLT VLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVE LSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSA TFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAW GRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLM AMVKRKDSRGGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMVLKFSVSIL WIQLAWVSTQLLEQSPQFLSIQEGENLTVYCNSSSVFSSLQWYR QEPGEGPVLLVTVVTGGEVKKLKRLTFQFGDARKDSSLHITAA QPGDTGLYLCAGARDYKLSFGAGTTVTVRANIQNPDPAVYQL RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSM	TCR 52 全序列 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)

	DFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKL VEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	
388	MGTSLLCWVVLGFLGTDHTGAGVSQSPRYKVTKRGQDVALRC DPISGHVSLYWYRQALGQGPEFLTYFNYEAQQDKSGLPNDRFS AERPEGSISTLTIQRTEQRDSAMYRCASSGSGTSGYNEQFFGPG TRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYP DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRL RVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVS AEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSA LVLMAMVKRKDSRGGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMASAPI SMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSG NPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQT SFHLKKPSALVSDSALYFCAVRDFGSGTYKYIFGTGTRLKVLA NIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYI TDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTF FPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNL LMTLRLWSS	TCR 53 全序列 半胱氨酸修饰的 智人 (aa)
389	TCR 15-α 天然的 智人(nt)	
390	TCR 15-β 天然的 智人(nt)	
391	TCR 15 全序列 天然的 智人(aa)	
392	TCR 16 全序列 天然的 智人(aa)	
393	TCR 17 全序列 天然的 智人(aa)	
394	TCR 18 全序列 天然的 智人(aa)	
395	TCR 19 全序列 天然的 智人(aa)	
396	TCR 20 全序列 天然的 智人(aa)	
397	TCR 21 全序列 天然的 智人(aa)	
398	TCR 22 全序列 天然的 智人(aa)	
399	TCR 23 全序列 天然的 智人(aa)	
400	TCR 24 全序列 天然的 智人(aa)	
401	TCR 25 全序列 天然的 智人(aa)	

402	TCR 26 全序列 天然的 智人(aa)
403	TCR 27 全序列 天然的 智人(aa)
404	TCR 28 全序列 天然的 智人(aa)
405	TCR 29 全序列 天然的 智人(aa)
406	TCR 30 全序列 天然的 智人(aa)
407	TCR 31 全序列 天然的 智人(aa)
408	TCR 32 全序列 天然的 智人(aa)
409	TCR 33 全序列 天然的 智人(aa)
410	TCR 34 全序列 天然的 智人(aa)
411	TCR 35 全序列 天然的 智人(aa)
412	TCR 36 全序列 天然的 智人(aa)
413	TCR 37 全序列 天然的 智人(aa)
414	TCR 38 全序列 天然的 智人(aa)
415	TCR 39 全序列 天然的 智人(aa)
416	TCR 40 全序列 天然的 智人(aa)
417	TCR 41 全序列 天然的 智人(aa)
418	TCR 42 全序列 天然的 智人(aa)
419	TCR 43 全序列 天然的 智人(aa)
420	TCR 44 全序列 天然的 智人(aa)
421	TCR 45 全序列 天然的 智人(aa)
422	TCR 46 全序列 天然的 智人(aa)
423	TCR 47 全序列 天然的 智人(aa)
424	TCR 48 全序列 天然的 智人(aa)
425	TCR 49 全序列 天然的 智人(aa)
426	TCR 50 全序列 天然的 智人(aa)
427	TCR 51 全序列 天然的 智人(aa)
428	TCR 52 全序列 天然的 智人(aa)
429	TCR 53 全序列 天然的 智人(aa)
430	TCR 16-α 天然的 智人(nt)
431	TCR 16-β 天然的 智人(nt)

432	TCR 15 密码子优化的/半胱氨酸修饰的全序列 智人(nt)
433	TCR 16 密码子优化的/半胱氨酸修饰的全序列 智人(nt)
434	TCR 17 密码子优化的/半胱氨酸修饰的全序列 智人(nt)
435	TCR 18 密码子优化的/半胱氨酸修饰的全序列 智人(nt)
436	TCR 19 密码子优化的/半胱氨酸修饰的全序列 智人(nt)
437	TCR 20 密码子优化的/半胱氨酸修饰的全序列 智人(nt)
438	TCR 21 密码子优化的/半胱氨酸修饰的全序列 智人(nt)
439	TCR 22 密码子优化的/半胱氨酸修饰的全序列 智人(nt)
440	TCR 23 密码子优化的/半胱氨酸修饰的全序列 智人(nt)
441	TCR 24 密码子优化的/半胱氨酸修饰的全序列 智人(nt)
442	TCR 25 密码子优化的/半胱氨酸修饰的全序列 智人(nt)
443	TCR 26 密码子优化的/半胱氨酸修饰的全序列 智人(nt)
444	TCR 27 密码子优化的/半胱氨酸修饰的全序列 智人(nt)
445	TCR 28 密码子优化的/半胱氨酸修饰的全序列 智人(nt)
446	TCR 29 密码子优化的/半胱氨酸修饰的全序列 智人(nt)
447	TCR 30 密码子优化的/半胱氨酸修饰的全序列 智人(nt)
448	TCR 31 密码子优化的/半胱氨酸修饰的全序列 智人(nt)
449	TCR 32 密码子优化的/半胱氨酸修饰的全序列 智人(nt)
450	TCR 33 密码子优化的/半胱氨酸修饰的全序列 智人(nt)
451	TCR 34 密码子优化的/半胱氨酸修饰的全序列 智人(nt)
452	TCR 35 密码子优化的/半胱氨酸修饰的全序列 智人(nt)
453	TCR 36 密码子优化的/半胱氨酸修饰的全序列 智人(nt)
454	TCR 37 密码子优化的/半胱氨酸修饰的全序列 智人(nt)
455	TCR 38 密码子优化的/半胱氨酸修饰的全序列 智人(nt)
456	TCR 39 密码子优化的/半胱氨酸修饰的全序列 智人(nt)
457	TCR 40 密码子优化的/半胱氨酸修饰的全序列 智人(nt)
458	TCR 41 密码子优化的/半胱氨酸修饰的全序列 智人(nt)
459	TCR 42 密码子优化的/半胱氨酸修饰的全序列 智人(nt)
460	TCR 43 密码子优化的/半胱氨酸修饰的全序列 智人(nt)
461	TCR 44 密码子优化的/半胱氨酸修饰的全序列 智人(nt)

462	TCR 45 密码子优化的/半胱氨酸修饰的全序列 智人(nt)
463	TCR 46 密码子优化的/半胱氨酸修饰的全序列 智人(nt)
464	TCR 47 密码子优化的/半胱氨酸修饰的全序列 智人(nt)
465	TCR 48 密码子优化的/半胱氨酸修饰的全序列 智人(nt)
466	TCR 49 密码子优化的/半胱氨酸修饰的全序列 智人(nt)
467	TCR 50 密码子优化的/半胱氨酸修饰的全序列 智人(nt)
468	TCR 51 密码子优化的/半胱氨酸修饰的全序列 智人(nt)
469	TCR 52 密码子优化的/半胱氨酸修饰的全序列 智人(nt)
470	TCR 53 密码子优化的/半胱氨酸修饰的全序列 智人(nt)
471	TCR 54 密码子优化的/半胱氨酸修饰的全序列 智人(nt)
472	TCR 55 密码子优化的/半胱氨酸修饰的全序列 智人(nt)
473	TCR 15-α 天然的 智人(aa)
474	TCR 15-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
475	TCR 15-α 天然的 智人(aa)
476	TCR 15-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
477	TCR 15α可变区 智人(aa)
478	TCR 15αCDR3 智人(aa)
479	TCR 15-β 天然的 智人(aa)
480	TCR 15-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
481	TCR 15-β 天然的 智人(aa)
482	TCR 15-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
483	TCR 15β可变区 智人(aa)
484	TCR 15βCDR1 智人(aa)
485	TCR 15βCDR2 智人(aa)
486	TCR 15βCDR3 智人(aa)
487	TCR 15-β 信号肽 智人(aa)
488	TCR 16-α 天然的 智人(aa)
489	TCR 16-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
490	TCR 16-α 天然的 智人(aa)
491	TCR 16-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)

492	TCR 16α可变区 智人(aa)
493	TCR 16αCDR3 智人(aa)
494	TCR 16-β 天然的 智人(aa)
495	TCR 16/TCR 17-β 半胱氨酸修饰的智人(aa)
496	TCR 16/TCR 17-β 天然的 智人(aa)
497	TCR 16/TCR 17-β 半胱氨酸修饰的智人(aa)
498	TCR 16/TCR 17–β可变区 智人(aa)
499	TCR 16/TCR 17βCDR3 智人(aa)
500	TCR 17-α 天然的 智人(aa)
501	TCR 17-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
502	TCR 17-α 天然的 智人(aa)
503	TCR 17-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
504	TCR 17α可变区 智人(aa)
505	TCR 17αCDR3 智人(aa)
506	TCR 18-α 天然的 智人(aa)
507	TCR 18-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
508	TCR 18-α 天然的 智人(aa)
509	TCR 18-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
510	TCR 18α可变区 智人(aa)
511	TCR 18αCDR3 智人(aa)
512	TCR 18-β 天然的 智人(aa)
513	TCR 18-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
514	TCR 18-β 天然的 智人(aa)
515	TCR 18-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
516	TCR 18β可变区 智人(aa)
517	TCR 18βCDR3 智人(aa)
518	TCR 19-α 天然的 智人(aa)
519	TCR 19-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
520	TCR 19-α 天然的 智人(aa)
521	TCR 19-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)

522	TCR 19α可变区 智人(aa)
523	TCR 19 αCDR3 智人(aa)
524	TCR 19/TCR 22/TCR 23/TCR 24/TCR 25/TCR 47 天然TCRα恒定区 智人(aa)
525	TCR 19/TCR 22/TCR 23/TCR 24/TCR 25/TCR 29/TCR 47α恒定区 智人(aa)
526	TCR 19-β 天然的 智人(aa)
527	TCR 19-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
528	TCR 19-β 天然的 智人(aa)
529	TCR 19-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
530	TCR 19β可变区 智人(aa)
531	TCR 19βCDR3 智人(aa)
532	TCR 20-α 天然的 智人(aa)
533	TCR 20-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
534	TCR 20-α 天然的 智人(aa)
535	TCR 20-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
536	TCR 20α可变区 智人(aa)
537	TCR 20αCDR1 智人(aa)
538	TCR 20αCDR2 智人(aa)
539	TCR 20αCDR3 智人(aa)
540	TCR 20α信号肽 智人(aa)
541	TCR 20-β 天然的 智人(aa)
542	TCR 20-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
543	TCR 20-β 天然的 智人(aa)
544	TCR 20-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
545	TCR 20β可变区 智人(aa)
546	TCR 20βCDR1 智人(aa)
547	TCR 20βCDR2 智人(aa)
548	TCR 20βCDR3 智人(aa)
549	TCR 20β 信号肽 智人(aa)
550	TCR 21-α 天然的 智人(aa)
551	TCR 21-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)

552	TCR 21-α 天然的 智人(aa)
553	TCR 21-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
554	TCR 21α可变区 智人(aa)
555	TCR 21αCDR3 智人(aa)
556	TCR 21-β 天然的 智人(aa)
557	TCR 21-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
558	TCR 21-β 天然的 智人(aa)
559	TCR 21-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
560	TCR 21β可变区 智人(aa)
561	TCR 21/TCR 27βCDR1 智人(aa)
562	TCR 21/TCR 27βCDR2 智人(aa)
563	TCR 21βCDR3 智人(aa)
564	TCR 21/TCR 27β 信号肽 智人(aa)
565	TCR 22-α 天然的 智人(aa)
566	TCR 22-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
567	TCR 22-α 天然的 智人(aa)
568	TCR 22-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
569	TCR 22α可变区 智人(aa)
570	TCR 22/TCR 44αCDR1 智人(aa)
571	TCR 22/TCR 44αCDR2 智人(aa)
572	TCR 22αCDR3 智人(aa)
573	TCR 22/TCR 44α信号肽 智人(aa)
574	TCR 22-β 天然的 智人(aa)
575	TCR 22-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
576	TCR 22-β 天然的 智人(aa)
577	TCR 22-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
578	TCR 22β可变区 智人(aa)
579	TCR 22βCDR1 智人(aa)
580	TCR 22βCDR2 智人(aa)
581	TCR 22βCDR3 智人(aa)

582	TCR 22β 信号肽 智人(aa)
583	TCR 23-α 天然的 智人(aa)
584	TCR 23-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
585	TCR 23-α 天然的 智人(aa)
586	TCR 23-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
587	TCR 23α可变区 智人(aa)
588	TCR 23αCDR3 智人(aa)
589	TCR 23-β 天然的 智人(aa)
590	TCR 23-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
591	TCR 23-β 天然的 智人(aa)
592	TCR 23-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
593	TCR 23β可变区 智人(aa)
594	TCR 23βCDR3 智人(aa)
595	TCR 24-α 天然的 智人(aa)
596	TCR 24-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
597	TCR 24-α 天然的 智人(aa)
598	TCR 24-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
599	TCR 24α可变区 智人(aa)
600	TCR 24αCDR3 智人(aa)
601	TCR 24-β 天然的 智人(aa)
602	TCR 24-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
603	TCR 24-β 天然的 智人(aa)
604	TCR 24-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
605	TCR 24β可变区 智人(aa)
606	TCR 24βCDR3 智人(aa)
607	TCR 25-α 天然的 智人(aa)
608	TCR 25-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
609	TCR 25-α 天然的 智人(aa)
610	TCR 25-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
611	TCR 25α可变区 智人(aa)

612	TCR 25αCDR3 智人(aa)
613	TCR 25-β 天然的 智人(aa)
614	TCR 25-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
615	TCR 25-β 天然的 智人(aa)
616	TCR 25-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
617	TCR 25β可变区 智人(aa)
618	TCR 25βCDR3 智人(aa)
619	TCR 26-α 天然的 智人(aa)
620	TCR 26-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
621	TCR 26-α 天然的 智人(aa)
622	TCR 26-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
623	TCR 26α可变区 智人(aa)
624	TCR 26αCDR3 智人(aa)
625	TCR 26-β 天然的 智人(aa)
626	TCR 26-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
627	TCR 26-β 天然的 智人(aa)
628	TCR 26-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
629	TCR 26β可变区 智人(aa)
630	TCR 26βCDR3 智人(aa)
631	TCR 26-天然TCRβ恒定区 智人(aa)
632	TCR 26-TCRβ恒定区 智人(aa)
633	TCR 27-α 天然的 智人(aa)
634	TCR 27-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
635	TCR 27-α 天然的 智人(aa)
636	TCR 27-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
637	TCR 27α可变区 智人(aa)
638	TCR 27αCDR3 智人(aa)
639	TCR 27-β 天然的 智人(aa)
640	TCR 27-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
641	TCR 27-β 天然的 智人(aa)

642	TCR 27-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
643	TCR 27β可变区 智人(aa)
644	TCR 27βCDR3 智人(aa)
645	TCR 28-α 天然的 智人(aa)
646	TCR 28-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
647	TCR 28-α 天然的 智人(aa)
648	TCR 28-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
649	TCR 28α可变区 智人(aa)
650	TCR 28αCDR3 智人(aa)
651	TCR 28-β 天然的 智人(aa)
652	TCR 28-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
653	TCR 28-β 天然的 智人(aa)
654	TCR 28-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
655	TCR 28β可变区 智人(aa)
656	TCR 28βCDR3 智人(aa)
657	TCR 29-α 天然的 智人(aa)
658	TCR 29-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
659	TCR 29-α 天然的 智人(aa)
660	TCR 29-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
661	TCR 29α可变区 智人(aa)
662	TCR 29αCDR3 智人(aa)
663	TCR 29-β 天然的 智人(aa)
664	TCR 29-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
665	TCR 29-β 天然的 智人(aa)
666	TCR 29-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
667	TCR 29β可变区 智人(aa)
668	TCR 29βCDR1 智人(aa)
669	TCR 29βCDR2 智人(aa)
670	TCR 29βCDR3 智人(aa)
671	TCR 29β信号肽 智人(aa)

672	TCR 30-α 天然的 智人(aa)
673	TCR 30-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
674	TCR 30-α 天然的 智人(aa)
675	TCR 30-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
676	TCR 30α可变区 智人(aa)
677	TCR 30αCDR1 智人(aa)
678	TCR 30αCDR2 智人(aa)
679	TCR 30αCDR3 智人(aa)
680	TCR 30α信号肽 智人(aa)
681	TCR 30-β 天然的 智人(aa)
682	TCR 30-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
683	TCR 30-β 天然的 智人(aa)
684	TCR 30-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
685	TCR 30β可变区 智人(aa)
686	TCR 30βCDR3 智人(aa)
687	TCR 31-α 天然的 智人(aa)
688	TCR 31-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
689	TCR 31-α 天然的 智人(aa)
690	TCR 31-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
691	TCR 31α可变区 智人(aa)
692	TCR 31αCDR1 智人(aa)
693	TCR 31αCDR2 智人(aa)
694	TCR 31αCDR3 智人(aa)
695	TCR 31 Alpha 信号肽 智人(aa)
696	TCR 31-β 天然的 智人(aa)
697	TCR 31-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
698	TCR 31-β 天然的 智人(aa)
699	TCR 31-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
700	TCR 31β可变区 智人(aa)
701	TCR 31/TCR 45/TCR 46βCDR1 智人(aa)

702	TCR 31/TCR 45βCDR2 智人(aa)
703	TCR 31βCDR3 智人(aa)
704	TCR 31/TCR 32β信号肽 智人(aa)
705	TCR 32-α 天然的 智人(aa)
706	TCR 32-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
707	TCR 32-α 天然的 智人(aa)
708	TCR 32-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
709	TCR 32α可变区 智人(aa)
710	TCR 32/TCR 52αCDR1 智人(aa)
711	TCR 32/TCR 52αCDR2 智人(aa)
712	TCR 32αCDR3 智人(aa)
713	TCR 32/TCR 52α信号肽 智人(aa)
714	TCR 32-β 天然的 智人(aa)
715	TCR 32-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
716	TCR 32-β 天然的 智人(aa)
717	TCR 32-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
718	TCR 32β可变区 智人(aa)
719	TCR 32/TCR 35/TCR 44/TCR 50/TCR 52βCDR1 智人(aa)
720	TCR 32/TCR 35/TCR 44/TCR 50/TCR 52βCDR2 智人(aa)
721	TCR 32βCDR3 智人(aa)
722	TCR 33-α 天然的 智人(aa)
723	TCR 33-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
724	TCR 33-α 天然的 智人(aa)
725	TCR 33-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
726	TCR 33α可变区 智人(aa)
727	TCR 33/TCR 43/TCR 47/TCR 49/TCR 51αCDR1 智人(aa)
728	TCR 33/TCR 43/TCR 47/TCR 49/TCR 51αCDR2 智人(aa)
729	TCR 33αCDR3 智人(aa)
730	TCR 33/TCR 43/TCR 47/TCR 48/TCR 49/TCR 51 α信号肽 智人(aa)
731	TCR 33-β 天然的 智人(aa)

732	TCR 33-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
733	TCR 33-β 天然的 智人(aa)
734	TCR 33-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
735	TCR 33β可变区 智人(aa)
736	TCR 33βCDR3 智人(aa)
737	TCR 34-α 天然的 智人(aa)
738	TCR 34-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
739	TCR 34-α 天然的 智人(aa)
740	TCR 34-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
741	TCR 34α可变区 智人(aa)
742	TCR 34/TCR 37αCDR1 智人(aa)
743	TCR 34/TCR 37αCDR2 智人(aa)
744	TCR 34αCDR3 智人(aa)
745	TCR 34/TCR 37α信号肽 智人(aa)
746	TCR 34-β 天然的 智人(aa)
747	TCR 34-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
748	TCR 34-β 天然的 智人(aa)
749	TCR 34-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
750	TCR 34β可变区 智人(aa)
751	TCR 34/TCR 38βCDR1 智人(aa)
752	TCR 34/TCR 38βCDR2 智人(aa)
753	TCR 34βCDR3 智人(aa)
754	TCR 34β信号肽 智人(aa)
755	TCR 35-α 天然的 智人(aa)
756	TCR 35-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
757	TCR 35-α 天然的 智人(aa)
758	TCR 35-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
759	TCR 35α可变区 智人(aa)
760	TCR 35αCDR1 智人(aa)

761	TCR 35αCDR2 智人(aa)
762	TCR 35αCDR3 智人(aa)
763	TCR 35α信号肽 智人(aa)
764	TCR 35-β 天然的 智人(aa)
765	TCR 35-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
766	TCR 35-β 天然的 智人(aa)
767	TCR 35-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
768	TCR 35β可变区 智人(aa)
769	TCR 35βCDR3 智人(aa)
770	TCR 35/TCR 44/TCR 50/TCR 52β信号肽 智人(aa)
771	TCR 36-α 天然的 智人(aa)
772	TCR 36-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
773	TCR 36-α 天然的 智人(aa)
774	TCR 36-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
775	TCR 36α可变区 智人(aa)
776	TCR 36αCDR3 智人(aa)
777	TCR 36-β 天然的 智人(aa)
778	TCR 36-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
779	TCR 36-β 天然的 智人(aa)
780	TCR 36-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
781	TCR 36 β可变区 智人(aa)
782	TCR 36βCDR3 智人(aa)
783	TCR 37-α 天然的 智人(aa)
784	TCR 37-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
785	TCR 37-α 天然的 智人(aa)
786	TCR 37-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
787	TCR 37α可变区 智人(aa)
788	TCR 37αCDR3 智人(aa)
789	TCR 37-β 天然的 智人(aa)
790	TCR 37-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)

791	TCR 37-β 天然的 智人(aa)
792	TCR 37-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
793	TCR 37 β可变区 智人(aa)
794	TCR 37βCDR3 智人(aa)
795	TCR 38-α 天然的 智人(aa)
796	TCR 38-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
797	TCR 38-α 天然的 智人(aa)
798	TCR 38-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
799	TCR 38α可变区 智人(aa)
800	TCR 38αCDR1 智人(aa)
801	TCR 38αCDR2 智人(aa)
802	TCR 38αCDR3 智人(aa)
803	TCR 38α信号肽 智人(aa)
804	TCR 38-β 天然的 智人(aa)
805	TCR 38-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
806	TCR 38-β 天然的 智人(aa)
807	TCR 38-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
808	TCR 38 β可变区 智人(aa)
809	TCR 38βCDR3 智人(aa)
810	TCR 38β信号肽 智人(aa)
811	TCR 39-α 天然的 智人(aa)
812	TCR 39-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
813	TCR 39-α 天然的 智人(aa)
814	TCR 39-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
815	TCR 39α可变区 智人(aa)
816	TCR 39/TCR 40/TCR 42/TCR 45αCDR1 智人(aa)
817	TCR 39αCDR2 智人(aa)
818	TCR 39αCDR3 智人(aa)
819	TCR 39α信号肽 智人(aa)
820	TCR 39-β 天然的 智人(aa)

821	TCR 39-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
822	TCR 39-β 天然的 智人(aa)
823	TCR 39-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
824	TCR 39 β可变区 智人(aa)
825	TCR 39βCDR3 智人(aa)
826	TCR 40-α 天然的 智人(aa)
827	TCR 40-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
828	TCR 40-α 天然的 智人(aa)
829	TCR 40-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
830	TCR 40α可变区 智人(aa)
831	TCR 40αCDR2 智人(aa)
832	TCR 40/TCR 42αCDR3 智人(aa)
833	跨膜修饰的/半胱氨酸修饰的小鼠恒定区α 小鼠 (aa)
834	TCR 40/TCR 42/TCR 45α信号肽 智人(aa)
835	TCR 40-β 天然的 智人(aa)
836	TCR 40-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
837	TCR 40-β 天然的 智人(aa)
838	TCR 40-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
839	TCR 40 β可变区 智人(aa)
840	TCR 40βCDR3 智人(aa)
841	TCR 41-α 天然的 智人(aa)
842	TCR 41-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
843	TCR 41-α 天然的 智人(aa)
844	TCR 41-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
845	TCR 41α可变区 智人(aa)
846	TCR 41αCDR3 智人(aa)
847	TCR 41-β 天然的 智人(aa)
848	TCR 41-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
849	TCR 41-β 天然的 智人(aa)
850	TCR 41-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)

851	TCR 41 β可变区 智人(aa)
852	TCR 41βCDR3 智人(aa)
853	TCR 42-α 天然的 智人(aa)
854	TCR 42-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
855	TCR 42-α 天然的 智人(aa)
856	TCR 42-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
857	TCR 42α可变区 智人(aa)
858	TCR 42αCDR3 智人(aa)
859	TCR 42-β 天然的 智人(aa)
860	TCR 42-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
861	TCR 42-β 天然的 智人(aa)
862	TCR 42-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
863	TCR 42 β可变区 智人(aa)
864	TCR 42βCDR3 智人(aa)
865	TCR 43-α 天然的 智人(aa)
866	TCR 43-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
867	TCR 43-α 天然的 智人(aa)
868	TCR 43-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
869	TCR 43α可变区 智人(aa)
870	TCR 43αCDR3 智人(aa)
871	TCR 43-β 天然的 智人(aa)
872	TCR 43-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
873	TCR 43-β 天然的 智人(aa)
874	TCR 43-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
875	TCR 43 β可变区 智人(aa)
876	TCR 43βCDR3 智人(aa)
877	TCR 44-α 天然的 智人(aa)
878	TCR 44-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
879	TCR 44-α 天然的 智人(aa)
880	TCR 44-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)

881	TCR 44α可变区 智人(aa)
882	TCR 44αCDR3 智人(aa)
883	TCR 44-β 天然的 智人(aa)
884	TCR 44-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
885	TCR 44-β 天然的 智人(aa)
886	TCR 44-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
887	TCR 44 β可变区 智人(aa)
888	TCR 44βCDR3 智人(aa)
889	TCR 44 天然的TCRβ恒定区 智人(aa)
890	TCR 44 TCRβ恒定区 智人(aa)
891	TCR 45-α 天然的 智人(aa)
892	TCR 45-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
893	TCR 45-α 天然的 智人(aa)
894	TCR 45-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
895	TCR 45α可变区 智人(aa)
896	TCR 45αCDR3 智人(aa)
897	TCR 45-β 天然的 智人(aa)
898	TCR 45-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
899	TCR 45-β 天然的 智人(aa)
900	TCR 45-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
901	TCR 45 β可变区 智人(aa)
902	TCR 45βCDR3 智人(aa)
903	TCR 45β信号肽 智人(aa)
904	TCR 46-α 天然的 智人(aa)
905	TCR 46-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
906	TCR 46-α 天然的 智人(aa)
907	TCR 46-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
908	TCR 46α可变区 智人(aa)
909	TCR 46αCDR1 智人(aa)
910	TCR 46αCDR2 智人(aa)

911	TCR 46αCDR3 智人(aa)
912	TCR 46α信号肽 智人(aa)
913	TCR 46-β 天然的 智人(aa)
914	TCR 46-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
915	TCR 46-β 天然的 智人(aa)
916	TCR 46-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
917	TCR 46 β可变区 智人(aa)
918	TCR 46βCDR2 智人(aa)
919	TCR 46βCDR3 智人(aa)
920	TCR 46β信号肽 智人(aa)
921	TCR 47-α 天然的 智人(aa)
922	TCR 47-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
923	TCR 47-α 天然的 智人(aa)
924	TCR 47-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
925	TCR 47α可变区 智人(aa)
926	TCR 47αCDR3 智人(aa)
927	TCR 47-β 天然的 智人(aa)
928	TCR 47-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
929	TCR 47-β 天然的 智人(aa)
930	TCR 47-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
931	TCR 47 β可变区 智人(aa)
932	TCR 47βCDR3 智人(aa)
933	TCR 48-α 天然的 智人(aa)
934	TCR 48-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
935	TCR 48-α 天然的 智人(aa)
936	TCR 48-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
937	TCR 48α可变区 智人(aa)
938	TCR 48αCDR1 智人(aa)
939	TCR 48αCDR2 智人(aa)
940	TCR 48αCDR3 智人(aa)

941	TCR 48-β 天然的 智人(aa)
942	TCR 48-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
943	TCR 48-β 天然的 智人(aa)
944	TCR 48-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
945	TCR 48 β可变区 智人(aa)
946	TCR 48βCDR3 智人(aa)
947	TCR 49-α 天然的 智人(aa)
948	TCR 49-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
949	TCR 49-α 天然的 智人(aa)
950	TCR 49-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
951	TCR 49α可变区 智人(aa)
952	TCR 49αCDR3 智人(aa)
953	TCR 49-β 天然的 智人(aa)
954	TCR 49-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
955	TCR 49-β 天然的 智人(aa)
956	TCR 49-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
957	TCR 49 β可变区 智人(aa)
958	TCR 49βCDR3 智人(aa)
959	TCR 50-α 天然的 智人(aa)
960	TCR 50-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
961	TCR 50-α 天然的 智人(aa)
962	TCR 50-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
963	TCR 50α可变区 智人(aa)
964	TCR 50αCDR3 智人(aa)
965	TCR 50-β 天然的 智人(aa)
966	TCR 50-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
967	TCR 50-β 天然的 智人(aa)
968	TCR 50-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
969	TCR 50 β可变区 智人(aa)
970	TCR 50βCDR3 智人(aa)

971	TCR 51-α 天然的 智人(aa)
972	TCR 51-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
973	TCR 51-α 天然的 智人(aa)
974	TCR 51-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
975	TCR 51α可变区 智人(aa)
976	TCR 51αCDR3 智人(aa)
977	TCR 51-β 天然的 智人(aa)
978	TCR 51-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
979	TCR 51-β 天然的 智人(aa)
980	TCR 51-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
981	TCR 51 β可变区 智人(aa)
982	TCR 51βCDR3 智人(aa)
983	TCR 52-α 天然的 智人(aa)
984	TCR 52-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
985	TCR 52-α 天然的 智人(aa)
986	TCR 52-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
987	TCR 52α可变区 智人(aa)
988	TCR 52αCDR3 智人(aa)
989	TCR 52-β 天然的 智人(aa)
990	TCR 52-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
991	TCR 52-β 天然的 智人(aa)
992	TCR 52-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
993	TCR 52 β可变区 智人(aa)
994	TCR 52βCDR3 智人(aa)
995	TCR 53-α 天然的 智人(aa)
996	TCR 53-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
997	TCR 53-α 天然的 智人(aa)
998	TCR 53-α 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
999	TCR 53α可变区 智人(aa)
1000	TCR 53αCDR1 智人(aa)

1001	TCR 53αCDR2 智人(aa)
1002	TCR 53αCDR3 智人(aa)
1003	TCR 53α信号肽 智人(aa)
1004	TCR 53-β 天然的 智人(aa)
1005	TCR 53-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
1006	TCR 53-β 天然的 智人(aa)
1007	TCR 53-β 半胱氨酸修饰的 智人(aa)
1008	TCR 53 β可变区 智人(aa)
1009	TCR 53βCDR2 智人(aa)
1010	TCR 53βCDR3 智人(aa)
1011	TCR 53β信号肽 智人(aa)
1012	小鼠α恒定区 小鼠(aa)
1013	小鼠β恒定区 小鼠(aa)
1014	小鼠α恒定区 小鼠(aa)
1015	小鼠α恒定区 小鼠(aa)
1016	小鼠β恒定区 小鼠(aa)
1017	小鼠β恒定区 半胱氨酸取代的 小鼠(aa)
1018	小鼠α恒定区 跨膜修饰的 小鼠(aa)
1019	TCR 17-α 天然的 智人(nt)
1020	TCR 17-β 天然的 智人(nt)
1021	TCR 18-α 天然的 智人(nt)
1022	TCR 18-β 天然的 智人(nt)
1023	TCR 19-α 天然的 智人(nt)
1024	TCR 19-β 天然的 智人(nt)
1025	TCR 20-α 天然的 智人(nt)
1026	TCR 20-β 天然的 智人(nt)
1027	TCR 21-α 天然的 智人(nt)
1028	TCR 21-β 天然的 智人(nt)
1029	TCR 22-α 天然的 智人(nt)
1030	TCR 22-β 天然的 智人(nt)

1031	TCR 23-α 天然的 智人(nt)
1032	TCR 23-β 天然的 智人(nt)
1033	TCR 24-α 天然的 智人(nt)
1034	TCR 24-β 天然的 智人(nt)
1035	TCR 25-α 天然的 智人(nt)
1036	TCR 25-β 天然的 智人(nt)
1037	TCR 26-α 天然的 智人(nt)
1038	TCR 26-β 天然的 智人(nt)
1039	TCR 27-α 天然的 智人(nt)
1040	TCR 27-β 天然的 智人(nt)
1041	TCR 28-α 天然的 智人(nt)
1042	TCR 28-β 天然的 智人(nt)
1043	TCR 29-α 天然的 智人(nt)
1044	TCR 29-β 天然的 智人(nt)
1045	TCR 30-α 天然的 智人(nt)
1046	TCR 30-β 天然的 智人(nt)
1047	人TCRβ恒定区2(*TRBC2*) NCBI参考序列：NG_001333.2，*TRBC2*
1048	TRAC gRNA靶向结构域
1049	TCR 32-α 天然的 智人(nt)
1050	TCR 32–β 天然的 智人(nt)
1051	TCR 33-α 天然的 智人(nt)
1052	TCR 33-β 天然的 智人(nt)
1053	TRBC gRNA靶向结构域
1054	*TRBC*靶序列 智人(nt)
1055	TCR 35-α 天然的 智人(nt)
1056	TCR 35-β 天然的 智人(nt)
1057	TCR 36-α 天然的 智人(nt)
1058	TCR 36-β 天然的 智人(nt)
1059	TCR 37-α 天然的 智人(nt)
1060	TCR 37-β 天然的 智人(nt)

1061	TCR 38-α 天然的 智人(nt)
1062	TCR 38-β 天然的 智人(nt)
1063	TCR 39-α 天然的 智人(nt)
1064	TCR 39-β 天然的 智人(nt)
1065	TCR 40-α 天然的 智人(nt)
1066	TCR 40-β 天然的 智人(nt)
1067	TCR 41-α 天然的 智人(nt)
1068	TCR 41-β 天然的 智人(nt)
1069	TCR 42-α 天然的 智人(nt)
1070	TCR 42-β 天然的 智人(nt)
1071	TCR 43-α 天然的 智人(nt)
1072	TCR 43-β 天然的 智人(nt)
1073	TCR 44-α 天然的 智人(nt)
1074	TCR 44-β 天然的 智人(nt)
1075	TCR 45-α 天然的 智人(nt)
1076	TCR 45-β 天然的 智人(nt)
1077	TCR 46-α 天然的 智人(nt)
1078	TCR 46-β 天然的 智人(nt)
1079	TCR 47-α 天然的 智人(nt)
1080	TCR 47-β 天然的 智人(nt)
1081	TCR 48-α 天然的 智人(nt)
1082	TCR 48-β 天然的 智人(nt)
1083	TCR 49-α 天然的 智人(nt)
1084	TCR 49-β 天然的 智人(nt)
1085	TCR 50-α 天然的 智人(nt)
1086	TCR 50-β 天然的 智人(nt)
1087	TCR 51-α 天然的 智人(nt)
1088	TCR 51-β 天然的 智人(nt)
1089	TCR 52-α 天然的 智人(nt)
1090	TCR 52-β 天然的 智人(nt)

1091	TCR 53-α 天然的 智人(nt)
1092	TCR 53-β 天然的 智人(nt)
1093	TCR 54-α 天然的 智人(nt)
1094	TCR 54-β 天然的 智人(nt)
1095	TCR 55-α 天然的 智人(nt)
1096	TCR 50/TCR 54 P2A 人工(nt)
1097	TCR 15密码子优化的/半胱氨酸修饰的α 智人(nt)
1098	TCR 15密码子优化的/半胱氨酸修饰的β 智人(nt)
1099	TCR 16密码子优化的/半胱氨酸修饰的α 智人(nt)
1100	TCR 16密码子优化的/半胱氨酸修饰的β 智人(nt)
1101	TCR 17密码子优化的/半胱氨酸修饰的α 智人(nt)
1102	TCR 17密码子优化的/半胱氨酸修饰的β 智人(nt)
1103	TCR 18密码子优化的/半胱氨酸修饰的α 智人(nt)
1104	TCR 18密码子优化的/半胱氨酸修饰的β 智人(nt)
1105	TCR 19密码子优化的/半胱氨酸修饰的α 智人(nt)
1106	TCR 19密码子优化的/半胱氨酸修饰的β 智人(nt)
1107	TCR 20密码子优化的/半胱氨酸修饰的α 智人(nt)
1108	TCR 20密码子优化的/半胱氨酸修饰的β 智人(nt)
1109	TCR 21密码子优化的/半胱氨酸修饰的α 智人(nt)
1110	TCR 21密码子优化的/半胱氨酸修饰的β 智人(nt)
1111	TCR 22密码子优化的/半胱氨酸修饰的α 智人(nt)
1112	TCR 22密码子优化的/半胱氨酸修饰的β 智人(nt)
1113	TCR 23密码子优化的/半胱氨酸修饰的α 智人(nt)
1114	TCR 23密码子优化的/半胱氨酸修饰的β 智人(nt)
1115	TCR 24密码子优化的/半胱氨酸修饰的α 智人(nt)
1116	TCR 24密码子优化的/半胱氨酸修饰的β 智人(nt)
1117	TCR 25密码子优化的/半胱氨酸修饰的α 智人(nt)
1118	TCR 25密码子优化的/半胱氨酸修饰的β 智人(nt)
1119	TCR 26密码子优化的/半胱氨酸修饰的α 智人(nt)
1120	TCR 26密码子优化的/半胱氨酸修饰的β 智人(nt)

1121	TCR 27密码子优化的/半胱氨酸修饰的α 智人(nt)
1122	TCR 27密码子优化的/半胱氨酸修饰的β 智人(nt)
1123	TCR 28密码子优化的/半胱氨酸修饰的α 智人(nt)
1124	TCR 28密码子优化的/半胱氨酸修饰的β 智人(nt)
1125	TCR 29密码子优化的/半胱氨酸修饰的α 智人(nt)
1126	TCR 29密码子优化的/半胱氨酸修饰的β 智人(nt)
1127	TCR 30密码子优化的/半胱氨酸修饰的α 智人(nt)
1128	TCR 30密码子优化的/半胱氨酸修饰的β 智人(nt)
1129	TCR 31密码子优化的/半胱氨酸修饰的α 智人(nt)
1130	TCR 31密码子优化的/半胱氨酸修饰的β 智人(nt)
1131	TCR 32密码子优化的/半胱氨酸修饰的α 智人(nt)
1132	TCR 32密码子优化的/半胱氨酸修饰的β 智人(nt)
1133	TCR 33密码子优化的/半胱氨酸修饰的α 智人(nt)
1134	TCR 33密码子优化的/半胱氨酸修饰的β 智人(nt)
1135	TCR 34密码子优化的/半胱氨酸修饰的α 智人(nt)
1136	TCR 34密码子优化的/半胱氨酸修饰的β 智人(nt)
1137	TCR 35密码子优化的/半胱氨酸修饰的α 智人(nt)
1138	TCR 35密码子优化的/半胱氨酸修饰的β 智人(nt)
1139	TCR 36密码子优化的/半胱氨酸修饰的α 智人(nt)
1140	TCR 36密码子优化的/半胱氨酸修饰的β 智人(nt)
1141	TCR 37密码子优化的/半胱氨酸修饰的α 智人(nt)
1142	TCR 37密码子优化的/半胱氨酸修饰的β 智人(nt)
1143	TCR 38密码子优化的/半胱氨酸修饰的α 智人(nt)
1144	TCR 38密码子优化的/半胱氨酸修饰的β 智人(nt)
1145	TCR 39密码子优化的/半胱氨酸修饰的α 智人(nt)
1146	TCR 39密码子优化的/半胱氨酸修饰的α 智人(nt)
1147	TCR 40密码子优化的/半胱氨酸修饰的α 智人(nt)
1148	TCR 40密码子优化的/半胱氨酸修饰的β 智人(nt)
1149	TCR 41密码子优化的/半胱氨酸修饰的α 智人(nt)
1150	TCR 41密码子优化的/半胱氨酸修饰的β 智人(nt)

1151	TCR 42密码子优化的/半胱氨酸修饰的α 智人(nt)
1152	TCR 42密码子优化的/半胱氨酸修饰的β 智人(nt)
1153	TCR 43密码子优化的/半胱氨酸修饰的α 智人(nt)
1154	TCR 43密码子优化的/半胱氨酸修饰的β 智人(nt)
1155	TCR 44密码子优化的/半胱氨酸修饰的α 智人(nt)
1156	TCR 44密码子优化的/半胱氨酸修饰的β 智人(nt)
1157	TCR 45密码子优化的/半胱氨酸修饰的α 智人(nt)
1158	TCR 45密码子优化的/半胱氨酸修饰的β 智人(nt)
1159	TCR 46密码子优化的/半胱氨酸修饰的α 智人(nt)
1160	TCR 46密码子优化的/半胱氨酸修饰的β 智人(nt)
1161	TCR 47密码子优化的/半胱氨酸修饰的α 智人(nt)
1162	TCR 47密码子优化的/半胱氨酸修饰的β 智人(nt)
1163	TCR 48密码子优化的/半胱氨酸修饰的α 智人(nt)
1164	TCR 48密码子优化的/半胱氨酸修饰的β 智人(nt)
1165	TCR 49密码子优化的/半胱氨酸修饰的α 智人(nt)
1166	TCR 49密码子优化的/半胱氨酸修饰的β 智人(nt)
1167	TCR 50密码子优化的/半胱氨酸修饰的α 智人(nt)
1168	TCR 50密码子优化的/半胱氨酸修饰的β 智人(nt)
1169	TCR 51密码子优化的/半胱氨酸修饰的α 智人(nt)
1170	TCR 51密码子优化的/半胱氨酸修饰的β 智人(nt)
1171	TCR 52密码子优化的/半胱氨酸修饰的α 智人(nt)
1172	TCR 52密码子优化的/半胱氨酸修饰的β 智人(nt)
1173	TCR 53密码子优化的/半胱氨酸修饰的α 智人(nt)
1174	TCR 53密码子优化的/半胱氨酸修饰的β 智人(nt)
1175	TCR 54密码子优化的/半胱氨酸修饰的α 智人(nt)
1176	TCR 54密码子优化的/半胱氨酸修饰的β 智人(nt)
1177	TCR 55密码子优化的/半胱氨酸修饰的α 智人(nt)
1178	TCR 55密码子优化的/半胱氨酸修饰的β 智人(nt)
1179	TCR 15/TCR 16/TCR 17/TCR 18/TCR 19/TCR 20/TCR 21/TCR22/TCR 23/TCR 24/TCR 25/TCR 26/TCR 27/TCR 28/TCR 29/TCR 30/TCR 31/TCR 32/TCR 33/TCR 34 P2A 人工

	(nt)
1180	TCR 35/TCR 36/TCR 38/TCR 40/TCR 41/TCR 42/TCR 43/TCR 44/TCR 45/TCR 46/TCR 47/TCR 48 P2A 人工(nt)
1181	TCR 37/TCR 39 P2A 人工(nt)
1182	*TRAC*靶序列 智人(nt)
1183	TCRαE7(11-19)CDR3共有序列
1184	TCRαE7(11-19)CDR3共有序列
1185	TCRαE7(11-19)CDR3共有序列
1186	TCRαE7(11-19)CDR3共有序列
1187	TCRαE7(11-19)CDR3共有序列
1188	TCRαE7(11-19)CDR3共有序列
1189	TCRαE7(11-19)CDR3共有序列
1190	TCRαE7(11-19)CDR3共有序列
1191	TCRαE7(11-19)CDR1共有序列
1192	TCRαE7(11-19)CDR2共有序列
1193	TCRβE7(11-19)CDR3共有序列
1194	TCRβE7(11-19)CDR3共有序列
1195	TCRβE7(11-19)CDR3共有序列
1196	TCRβE7(11-19)CDR3共有序列
1197	TCRβE7(11-19)CDR3共有序列
1198	TCRβE7(11-19)CDR3共有序列
1199	TCRβE7(11-19)CDR3共有序列
1200	TCRβE7(11-19)CDR3共有序列
1201	TCRβE7(11-19)CDR3共有序列
1202	TCRβE7(11-19)CDR3共有序列
1203	TCRβE7(11-19)CDR1共有序列
1204	TCRβE7(11-19)CDR1共有序列
1205	TCRαE6(29-38)CDR3共有序列
1206	TCRαE6(29-38)CDR3共有序列
1207	TCRαE6(29-38)CDR3共有序列

1208	TCRαE6(29-38)CDR3共有序列
1209	TCRαE6(29-38)CDR1共有序列
1210	TCRαE6(29-38)CDR2共有序列
1211	TCRβE6(29-38)CDR3共有序列
1212	TCRβE6(29-38)CDR3共有序列
1213	TCRβE6(29-38)CDR3共有序列
1214	TCRβE6(29-38)CDR3共有序列
1215	TCRβE6(29-38)CDR3共有序列
1216	TCRβE6(29-38)CDR3共有序列
1217	TCRβE6(29-38)CDR3共有序列
1218	TCRβE6(29-38)CDR3共有序列
1219	TCRβE6(29-38)CDR3共有序列
1220	TCRβE6(29-38)CDR3共有序列
1221	TCRβE6(29-38)CDR3共有序列
1222	TCRβE6(29-38)CDR3共有序列
1223	TCRβE6(29-38)CDR3共有序列
1224	TCR 31-β 天然的 智人(nt)
1225	TCR 31-α 天然的 智人(nt)
1226	TCR 34-α 天然的 智人(nt)
1227	TCR 34-β 天然的 智人(nt)
1228	TCR 55-β 天然的 智人(nt)

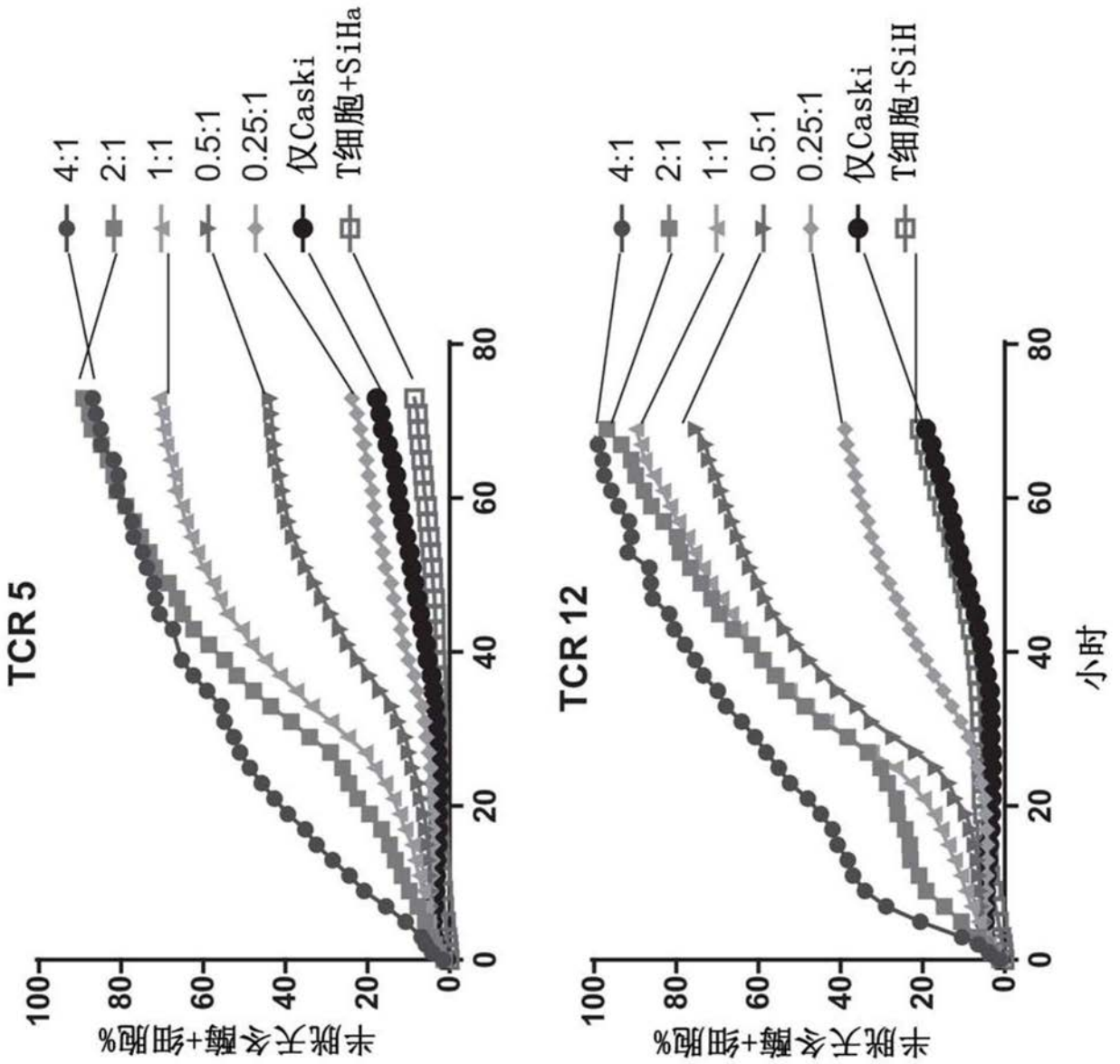

TCR 5
TCR 12
4:1
2:1
1:1
0.5:1
0.25:1
仅Caski
T细胞+SiHa
T细胞+SiH
半胱天冬酶+细胞%
小时
0
20
40
60
80
100

图1

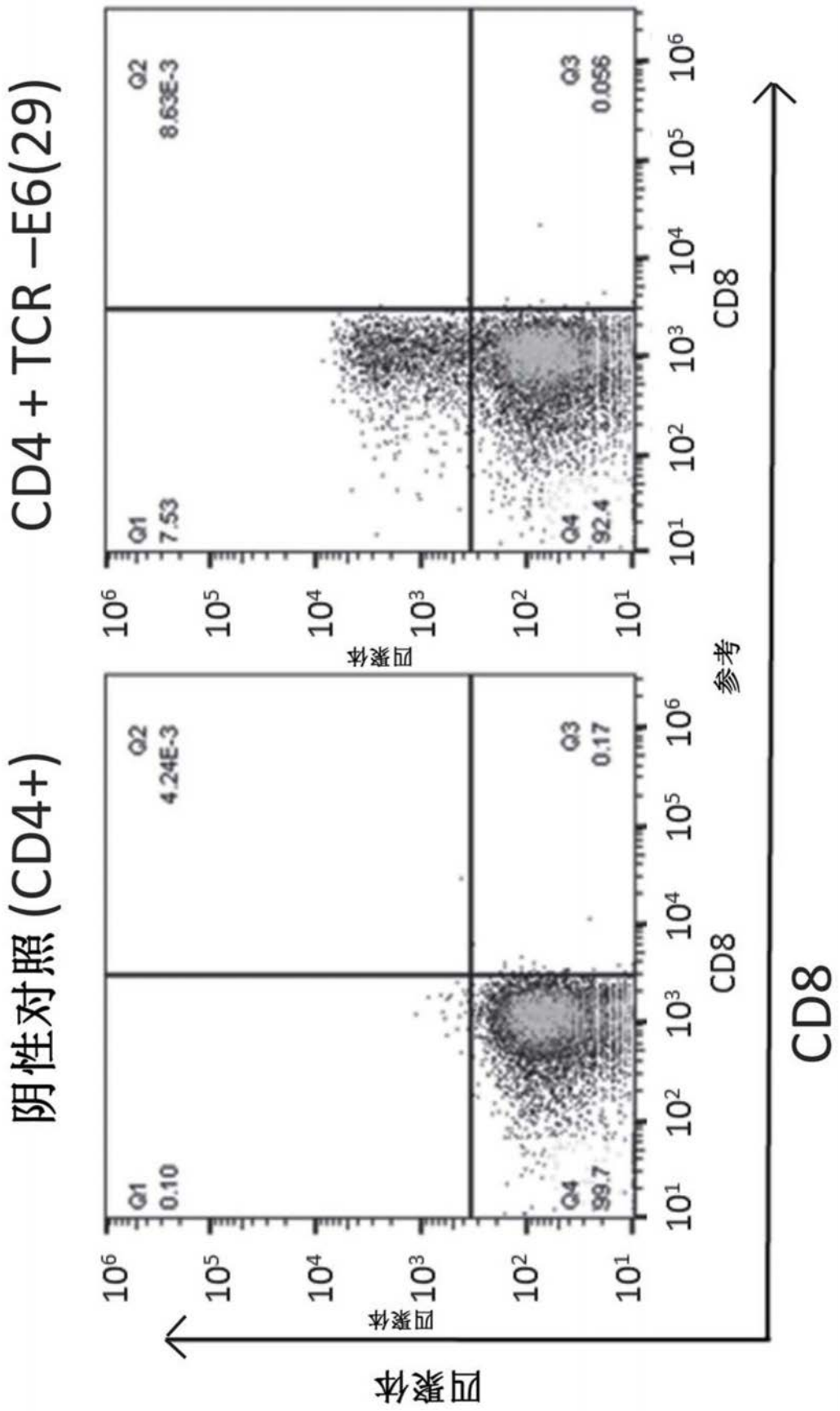

CD4 + TCR −E6(29)
阴性对照 (CD4+)
Q1
7.53
Q2
8.63E-3
Q3
0.056
Q4
92.4
Q1
0.10
Q2
4.24E-3
Q3
0.17
Q4
99.7
四聚体
CD8
参考
CD8

图2A

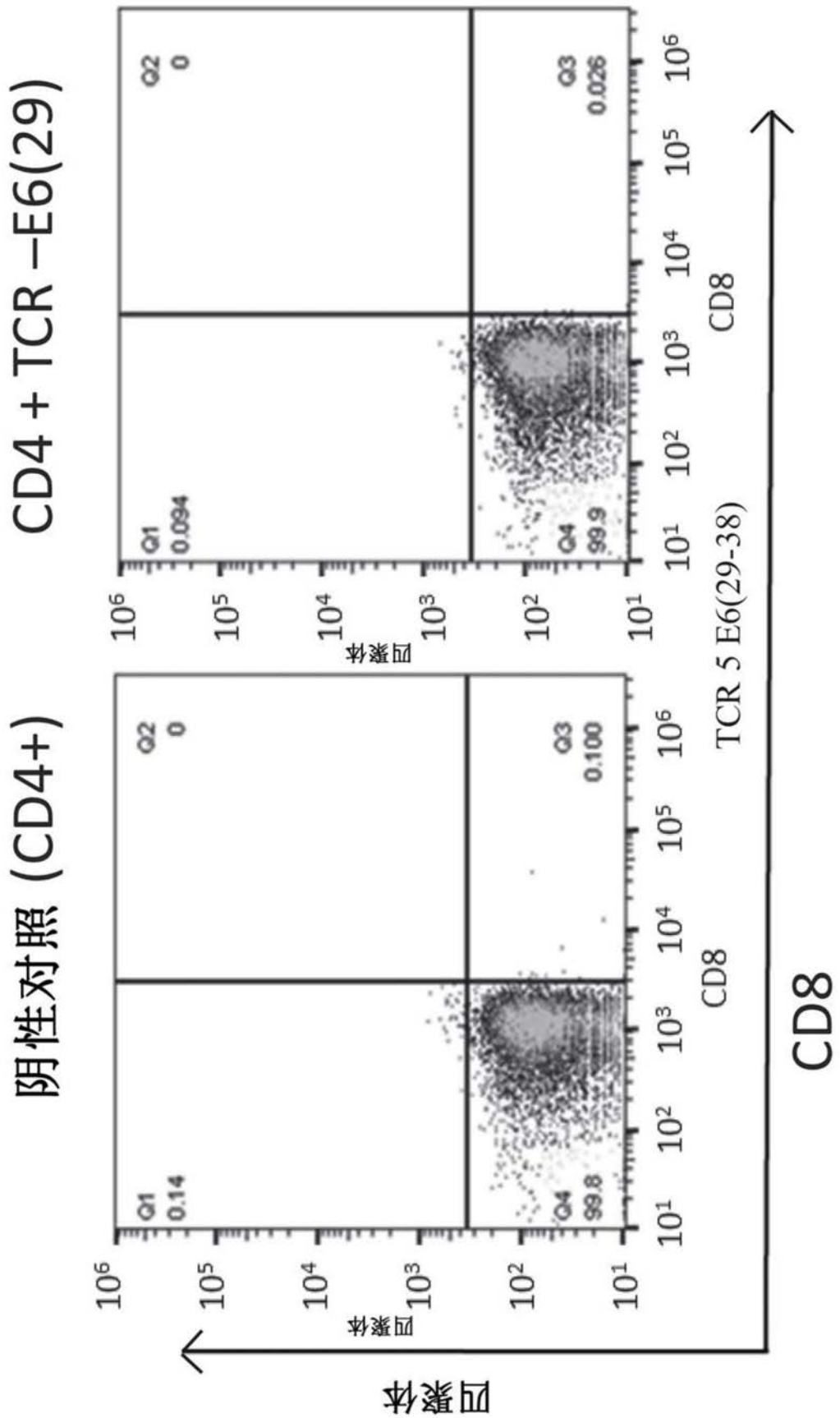

CD4 + TCR −E6(29)
阴性对照 (CD4+)
Q1
0.094
Q2
0
Q3
0.026
Q4
99.9
Q1
0.14
Q2
0
Q3
0.100
Q4
99.8
四聚体
CD8
TCR 5 E6(29-38)
CD8
四聚体

图2A续

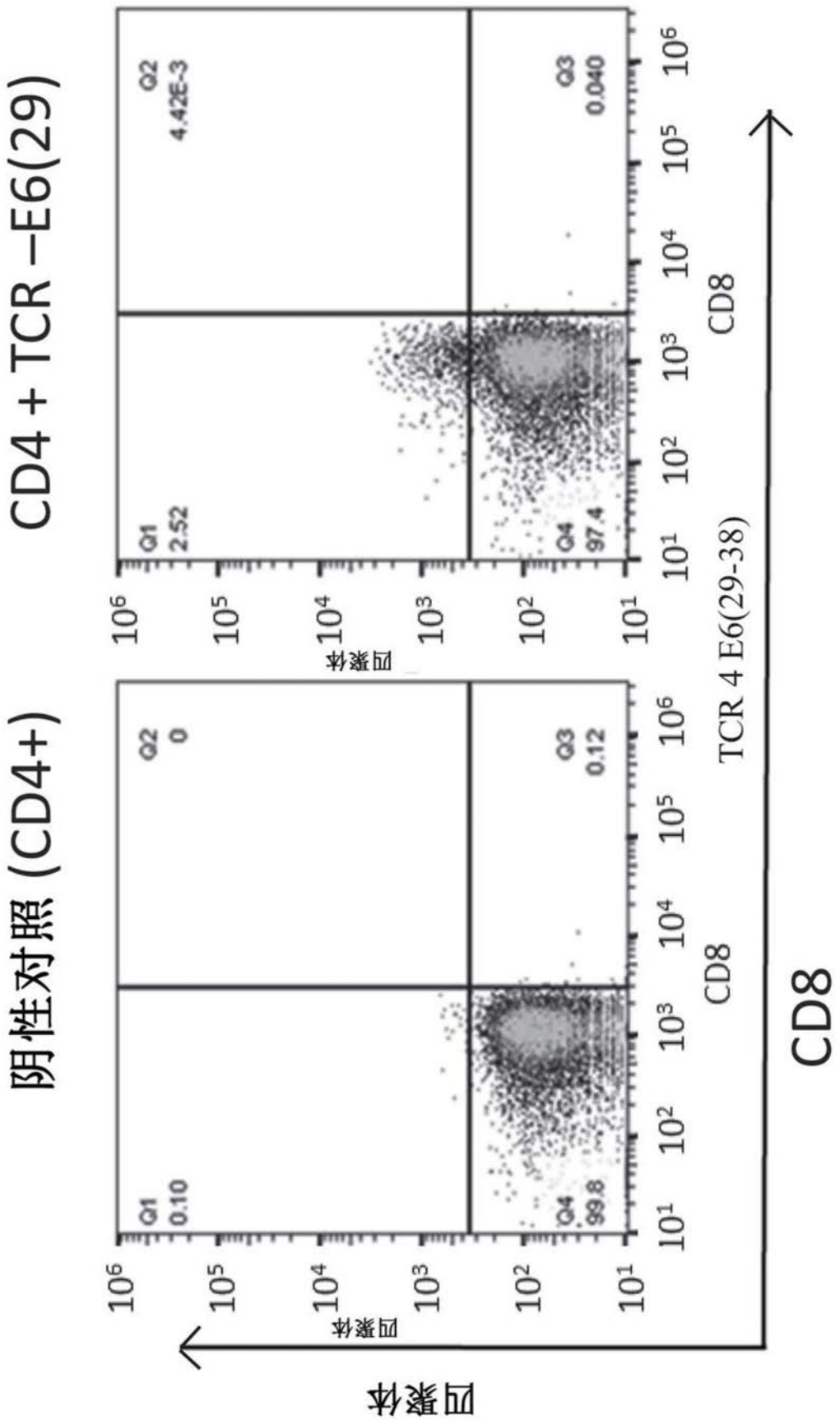

CD4 + TCR −E6(29)
阴性对照 (CD4+)
Q1
2.52
Q2
4.42E-3
Q3
0.040
Q4
97.4
Q1
0.10
Q2
0
Q3
0.12
Q4
99.8
四聚体
CD8
TCR 4 E6(29-38)
CD8
四聚体

图2A续

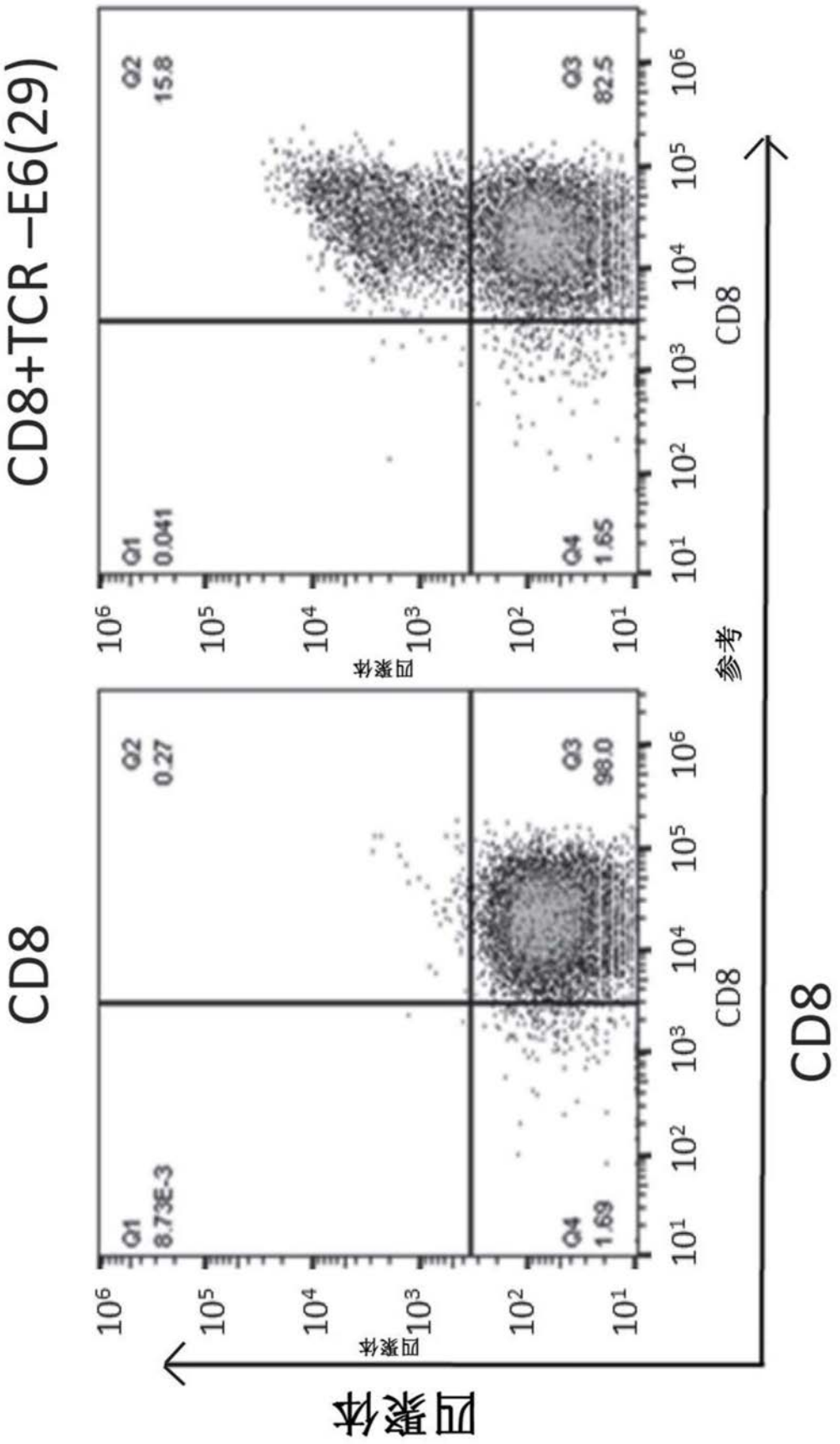

CD8+TCR－E6(29)
CD8
四聚体
Q1
8.73E-3
Q2
0.27
Q3
98.0
Q4
1.69
Q1
0.041
Q2
15.8
Q3
82.5
Q4
1.65
CD8
参考
CD8
四聚体

图2A续

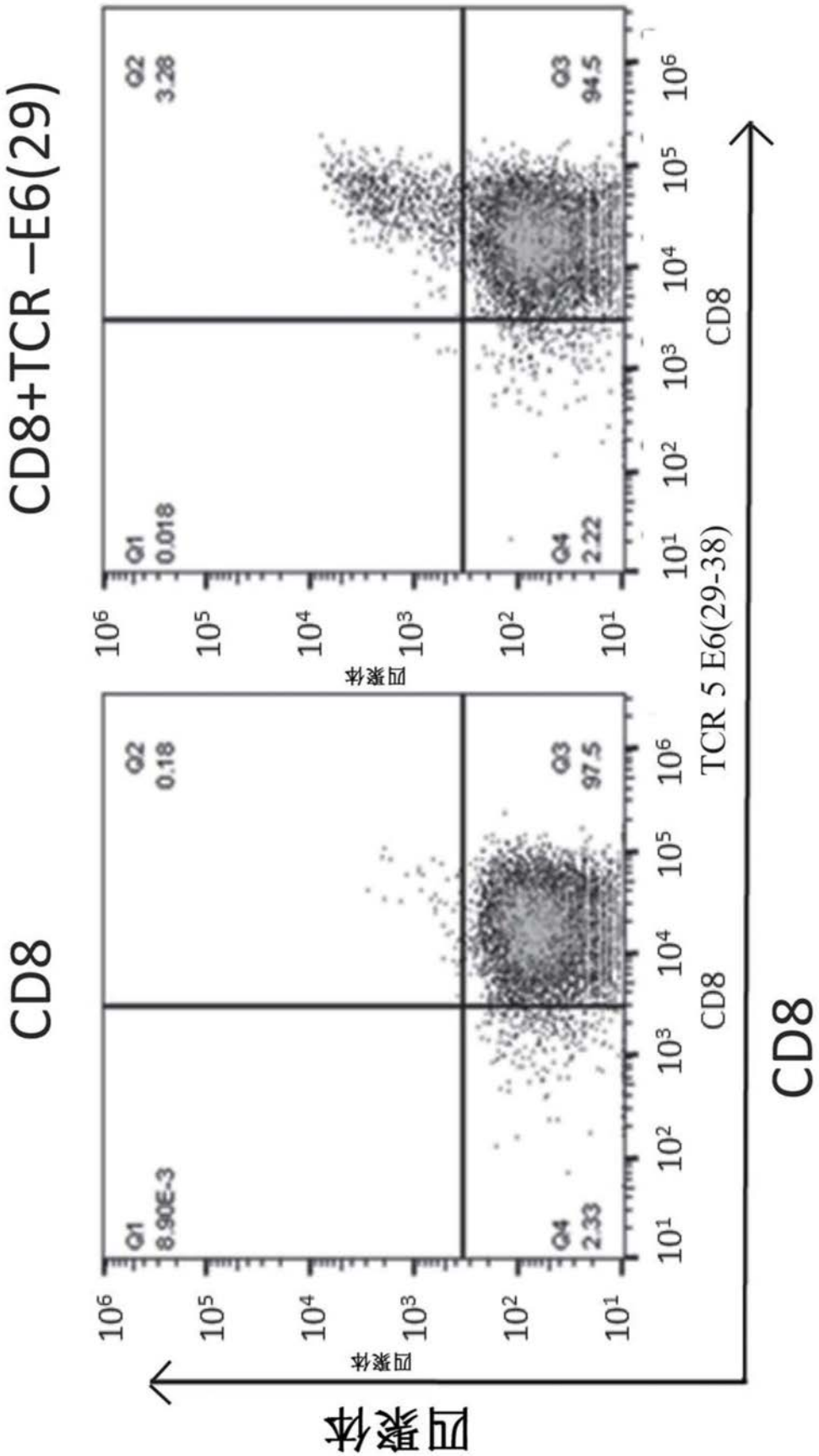

CD8+TCR −E6(29)
CD8
CD8
四聚体
四聚体
TCR 5 E6(29-38)
CD8
CD8
Q1
8.90E-3
Q2
0.18
Q3
97.5
Q4
2.33
Q1
0.018
Q2
3.28
Q3
94.5
Q4
2.22

图2A续

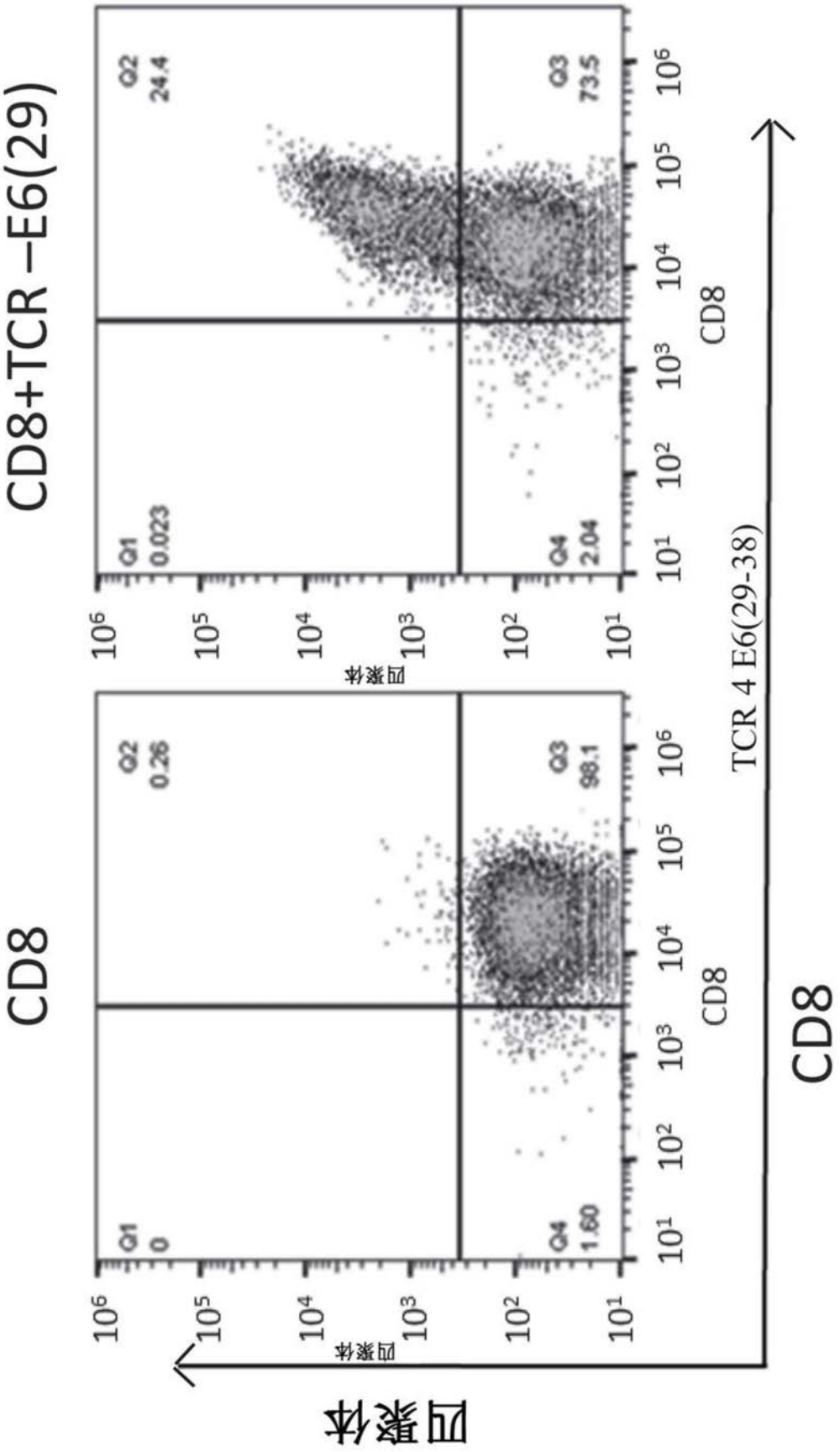

CD8+TCR −E6(29)
CD8
四聚体
TCR 4 E6(29-38)
CD8
Q1 0
Q2 0.26
Q3 98.1
Q4 1.60
Q1 0.023
Q2 24.4
Q3 73.5
Q4 2.04
10^1 10^2 10^3 10^4 10^5 10^6

图2A续

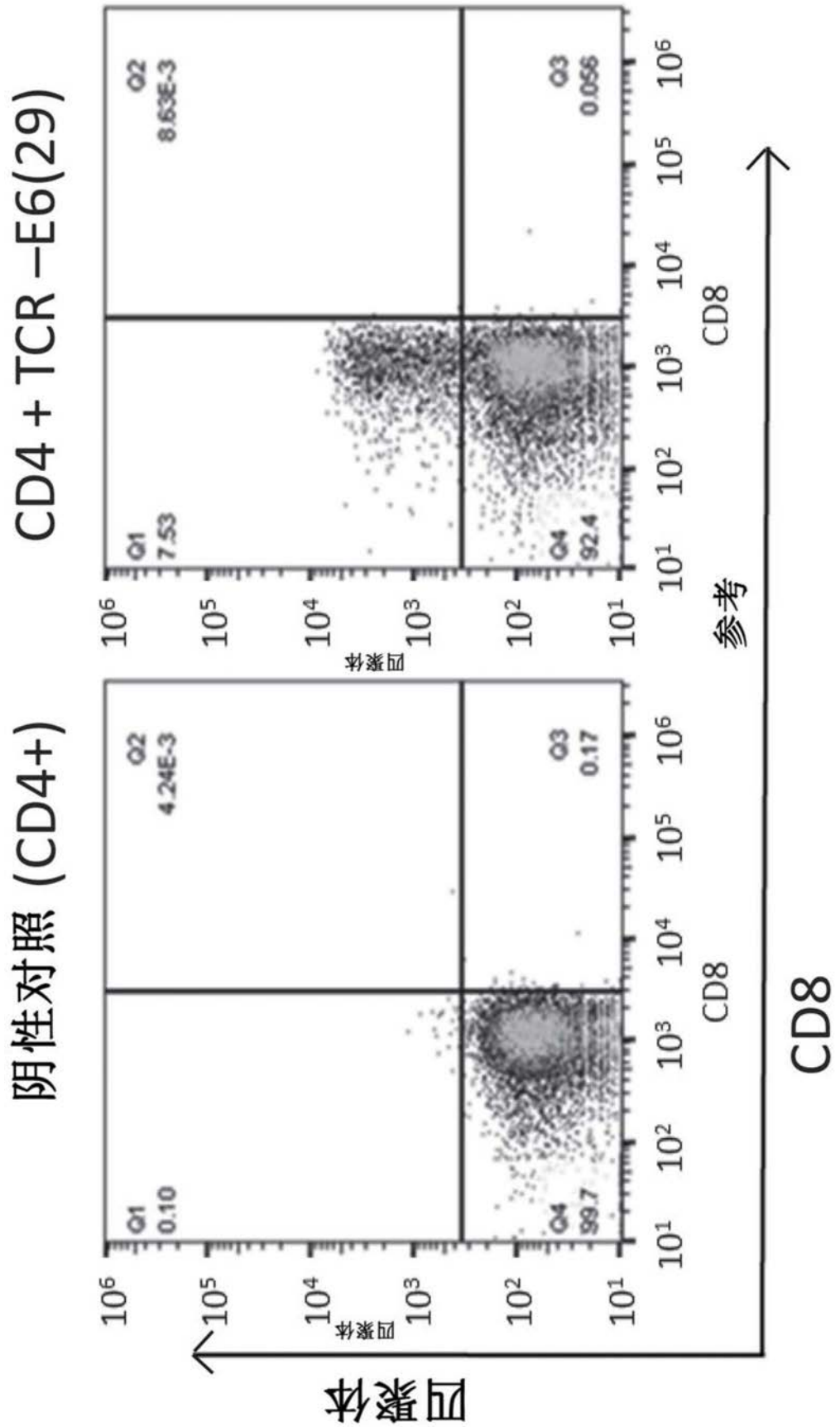

CD4 + TCR −E6(29)
阴性对照 (CD4+)
Q1
0.10
Q2
4.24E-3
Q3
0.17
Q4
99.7
Q1
7.53
Q2
8.63E-3
Q3
0.056
Q4
92.4
四聚体
CD8
参考
CD8
四聚体

图2B

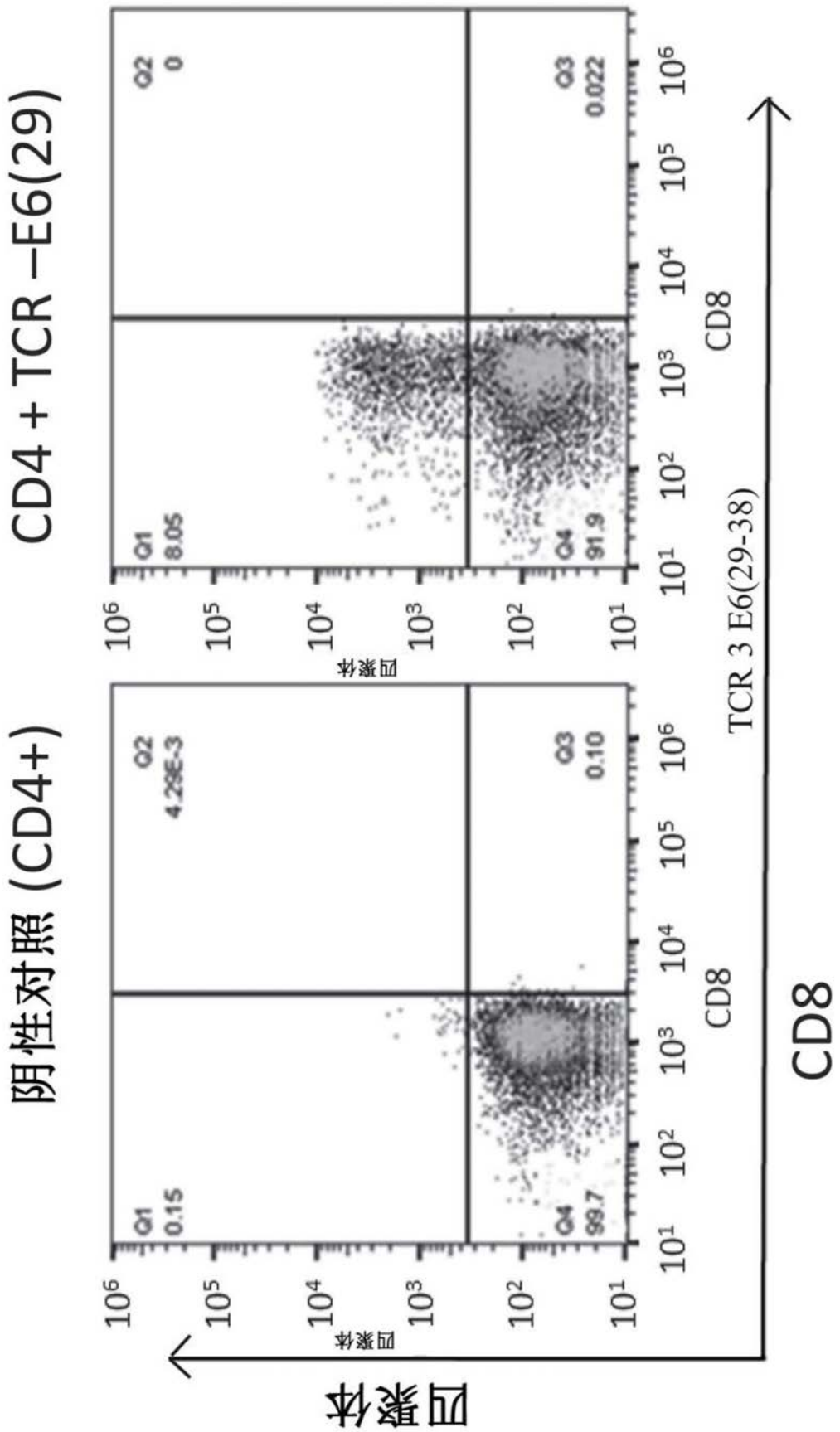

阴性对照 (CD4+)
CD4 + TCR −E6(29)
Q1 0.15
Q2 4.29E-3
Q3 0.10
Q4 99.7
Q1 8.05
Q2 0
Q3 0.022
Q4 91.9
四聚体
CD8
TCR 3 E6(29-38)

图2B续

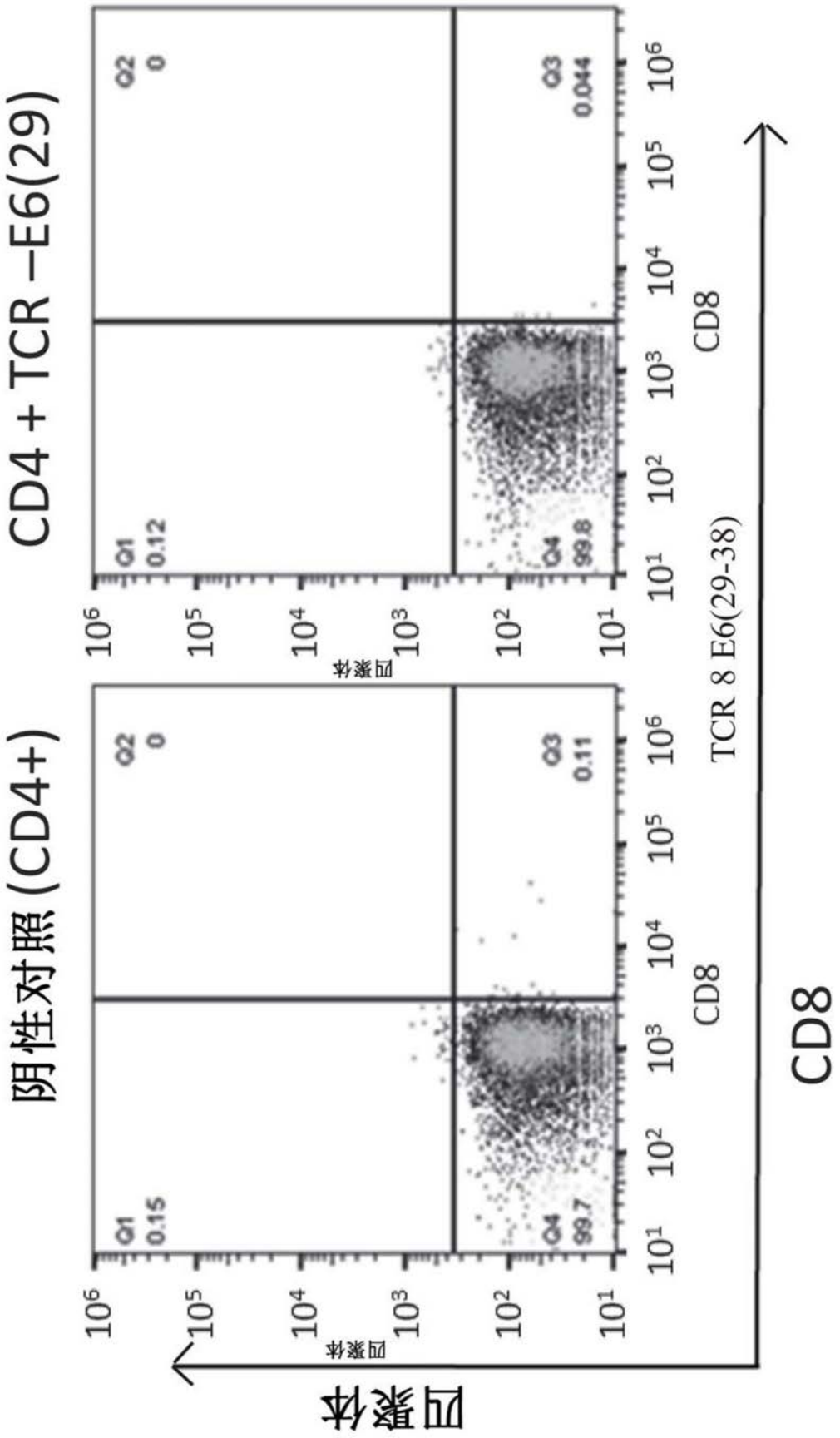

阴性对照 (CD4+)
CD4 + TCR −E6(29)
四聚体
CD8
TCR 8 E6(29-38)
Q1 0.15
Q2 0
Q3 0.11
Q4 99.7
Q1 0.12
Q2 0
Q3 0.044
Q4 99.8

图2B续

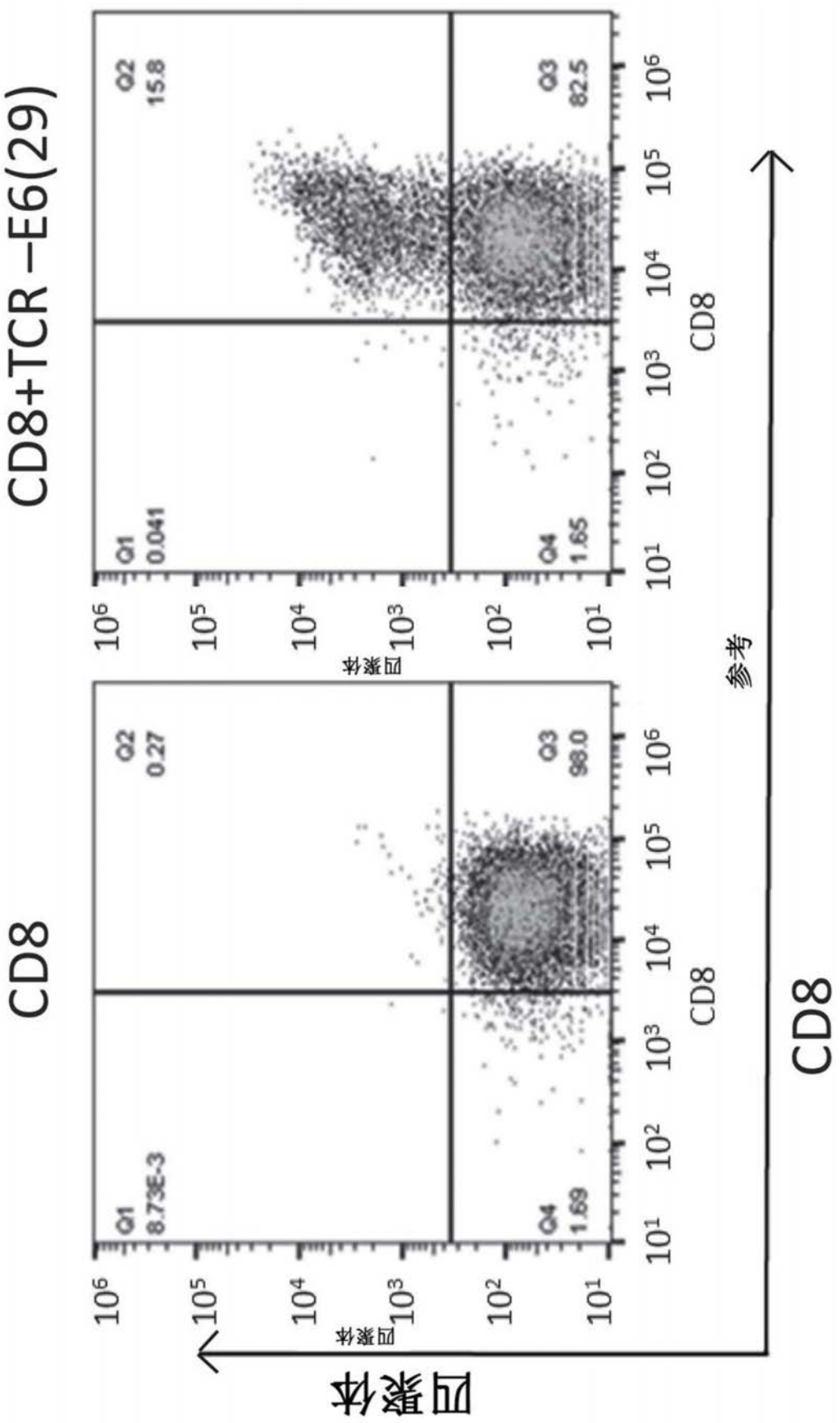

CD8+TCR −E6(29)
CD8
四聚体
Q1
8.73E-3
Q2
0.27
Q3
98.0
Q4
1.69
Q1
0.041
Q2
15.8
Q3
82.5
Q4
1.65
CD8
参考
CD8

图2B续

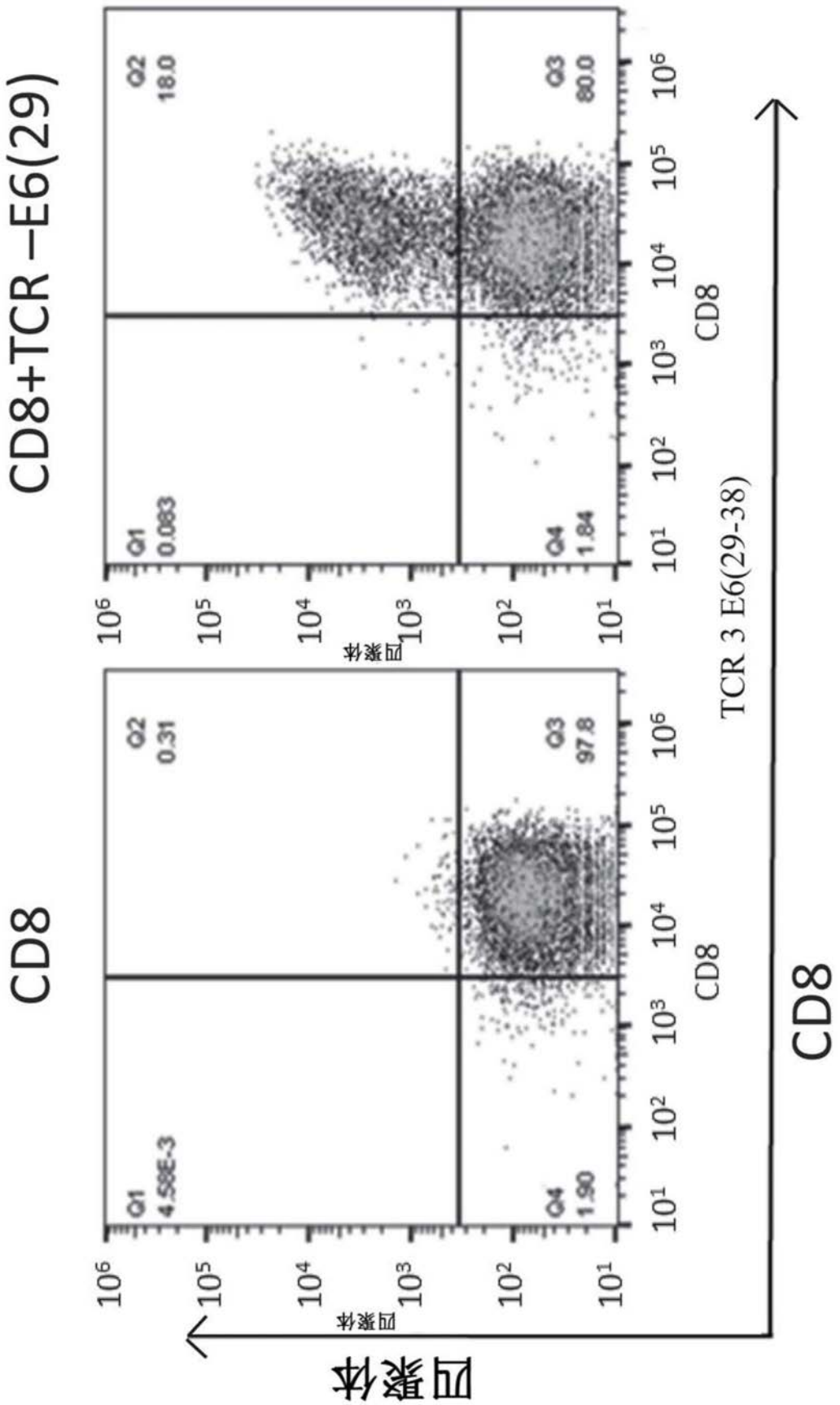

CD8+TCR −E6(29)
CD8
四聚体
TCR 3 E6(29-38)
CD8
Q1
0.083
Q2
18.0
Q3
80.0
Q4
1.84
Q1
4.58E-3
Q2
0.31
Q3
97.8
Q4
1.90
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5
10^6

图2B续

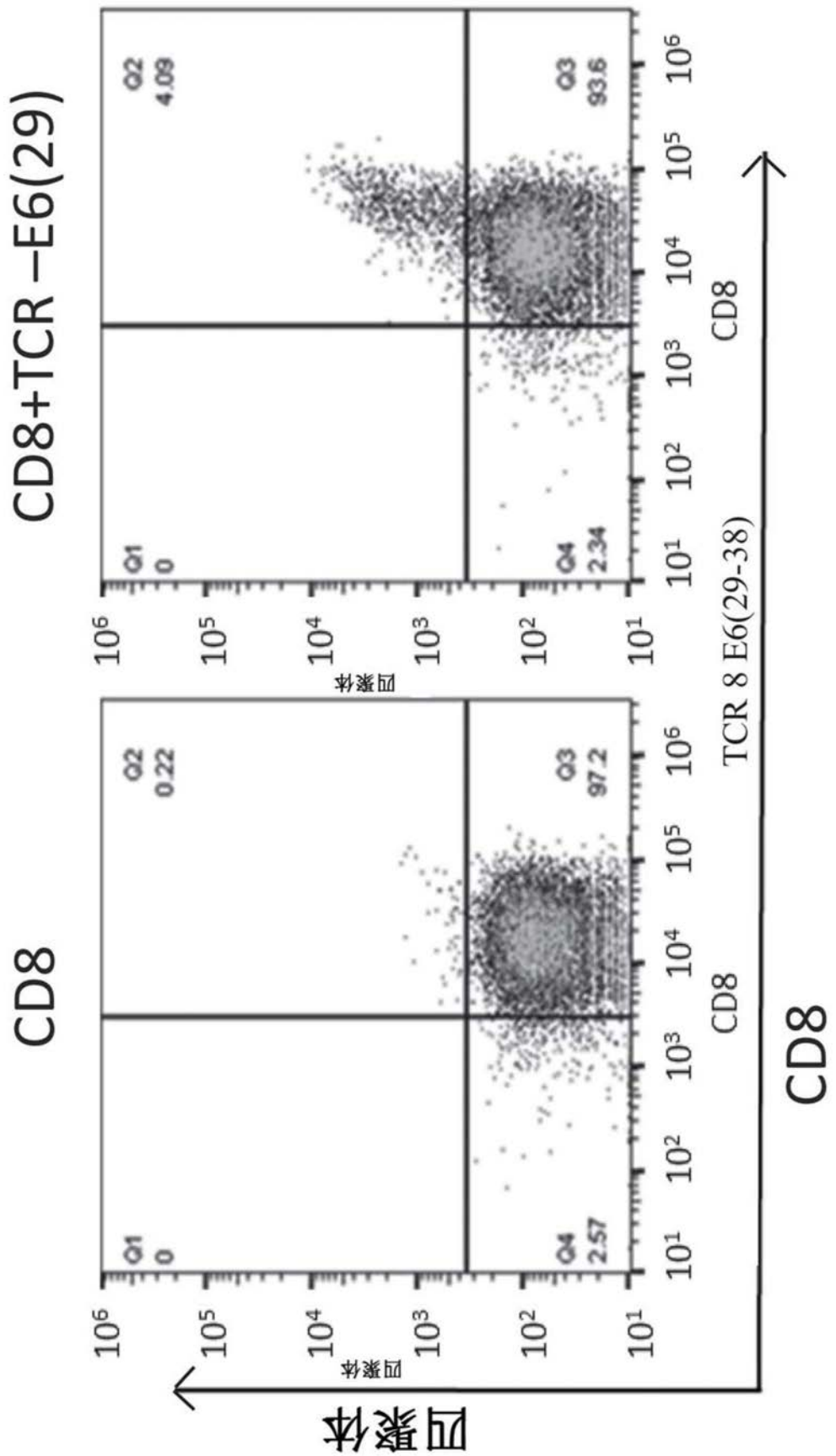

CD8+TCR −E6(29)
CD8
四聚体
TCR 8 E6(29-38)
CD8
Q1 0
Q2 4.09
Q3 93.6
Q4 2.34
Q1 0
Q2 0.22
Q3 97.2
Q4 2.57

图2B续

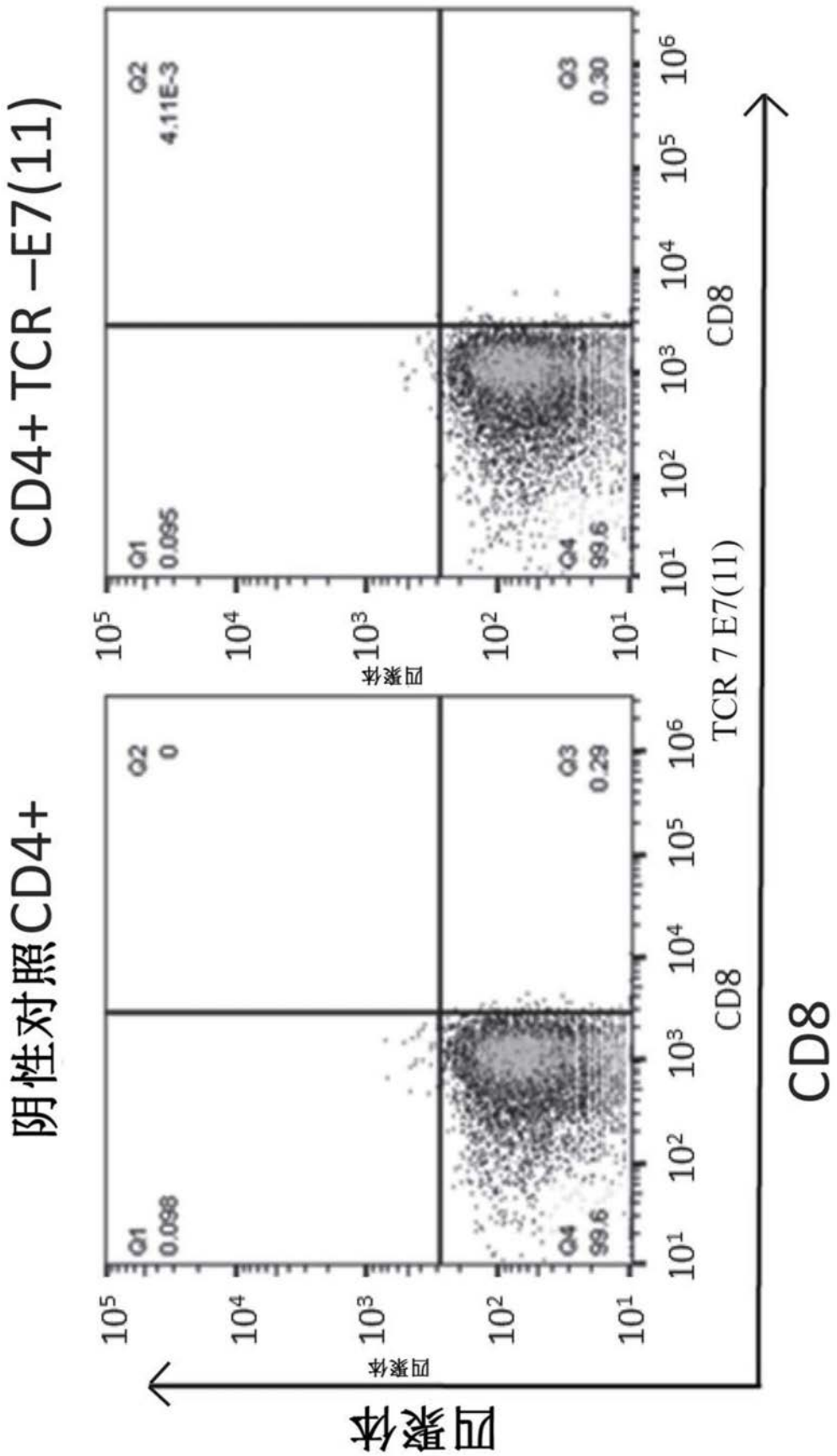

CD4+ TCR –E7(11)
Q2
4.11E-3
Q3
0.30
Q1
0.095
Q4
99.6
四聚体
CD8
TCR 7 E7(11)
阴性对照CD4+
Q2
0
Q3
0.29
Q1
0.098
Q4
99.6
四聚体
CD8
CD8

图3

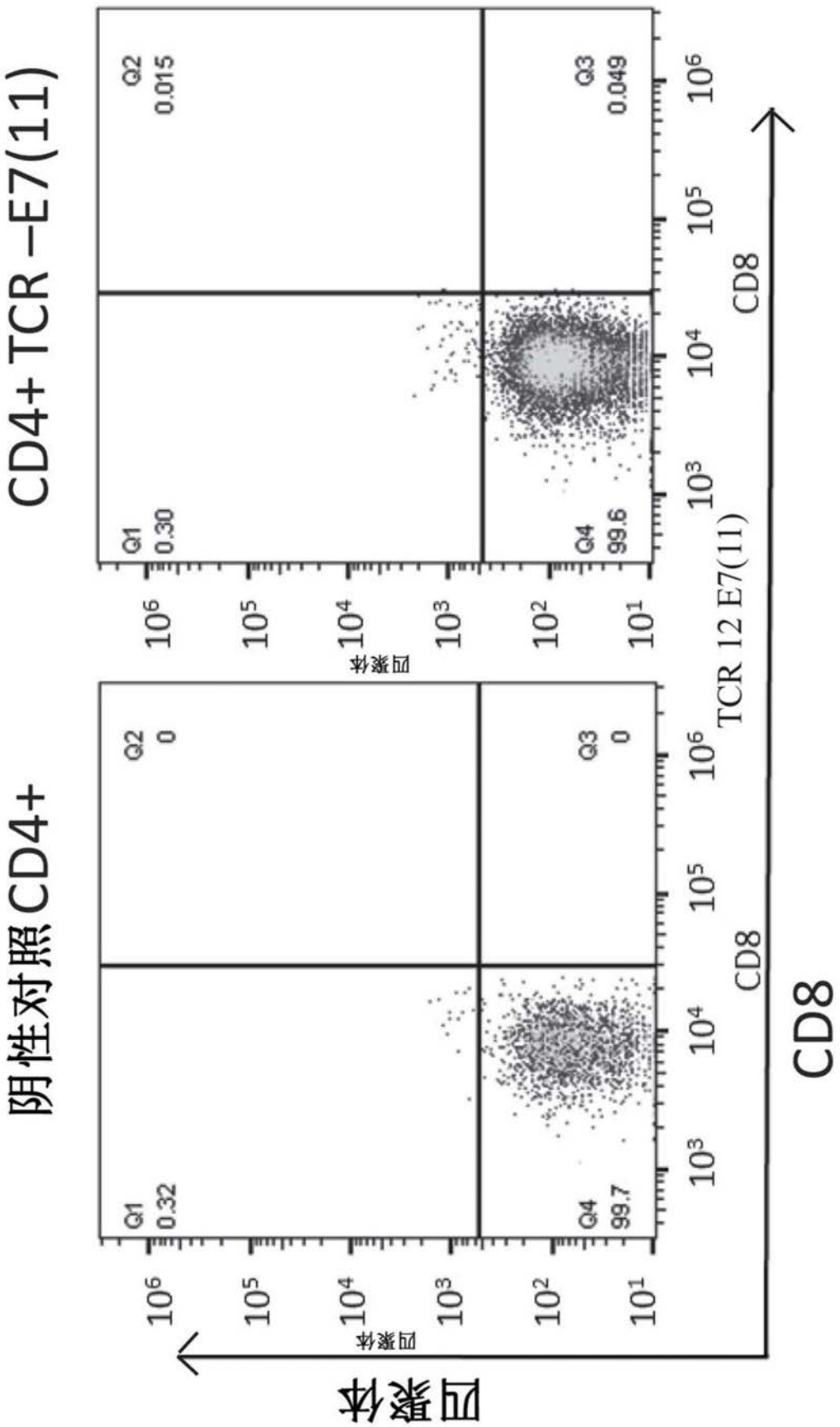

CD4+ TCR −E7(11)
Q2
0.015
Q3
0.049
Q1
0.30
Q4
99.6
四聚体
CD8
TCR 12 E7(11)
阴性对照CD4+
Q2
0
Q3
0
Q1
0.32
Q4
99.7
四聚体
CD8
CD8

图3续

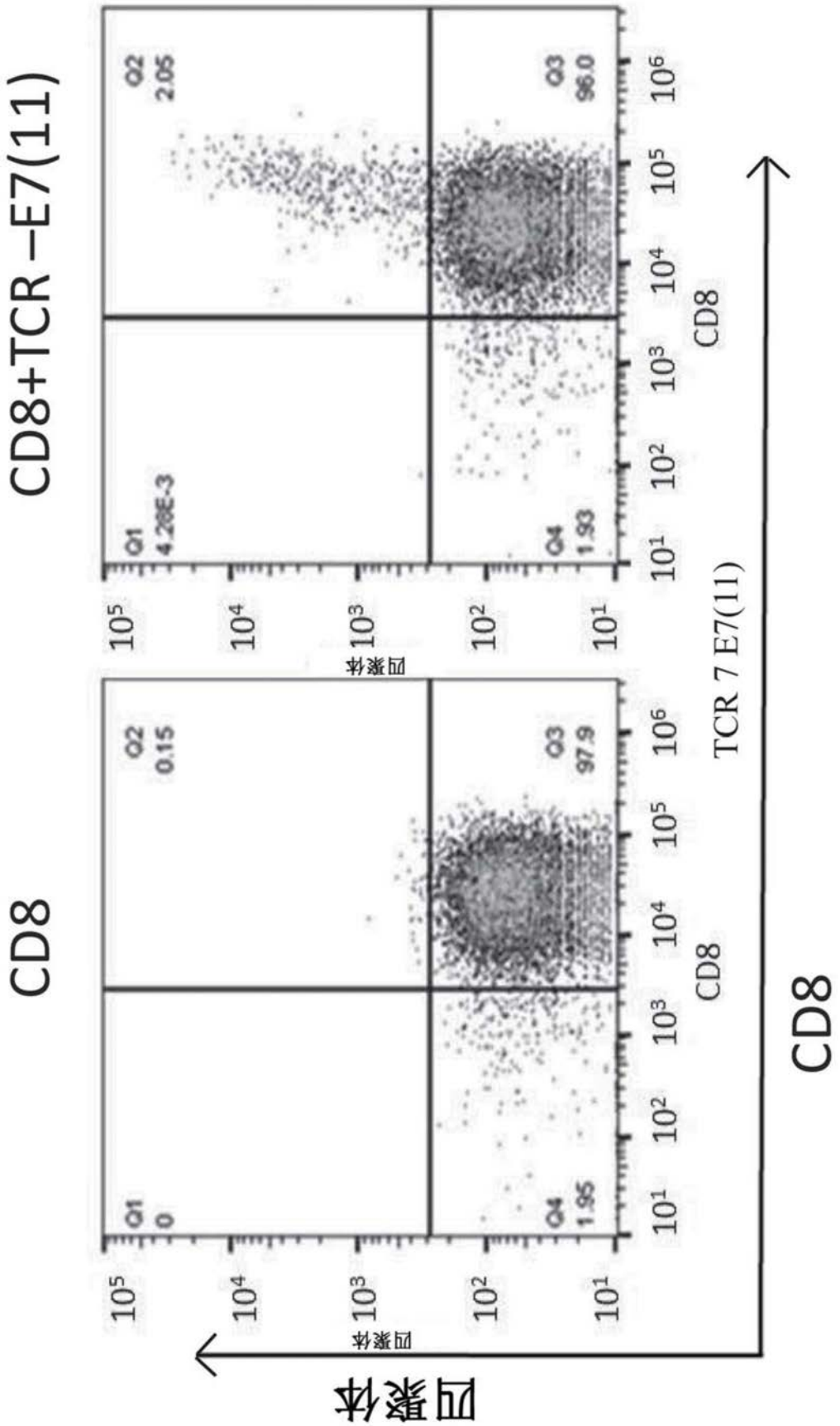

CD8+TCR-E7(11)
CD8
Q1 0
Q2 0.15
Q3 97.9
Q4 1.95
Q1 4.20E-3
Q2 2.05
Q3 96.0
Q4 1.93
四聚体
CD8
TCR 7 E7(11)
CD8
四聚体

图3续

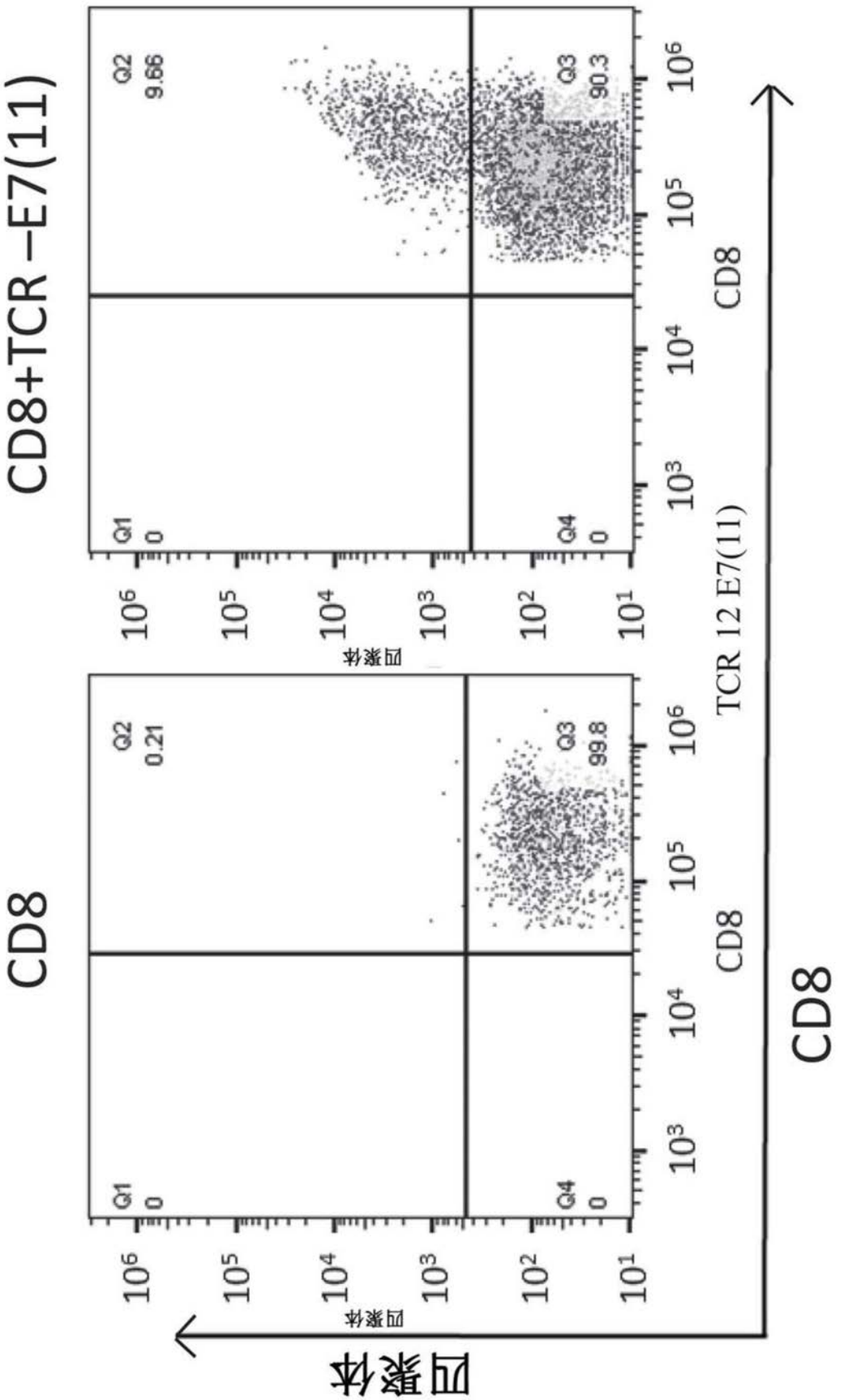

CD8+TCR-E7(11)
CD8
Q1
0
Q2
9.66
Q3
90.3
Q4
0
Q1
0
Q2
0.21
Q3
99.8
Q4
0
四聚体
CD8
TCR 12 E7(11)
CD8
四聚体

图3续

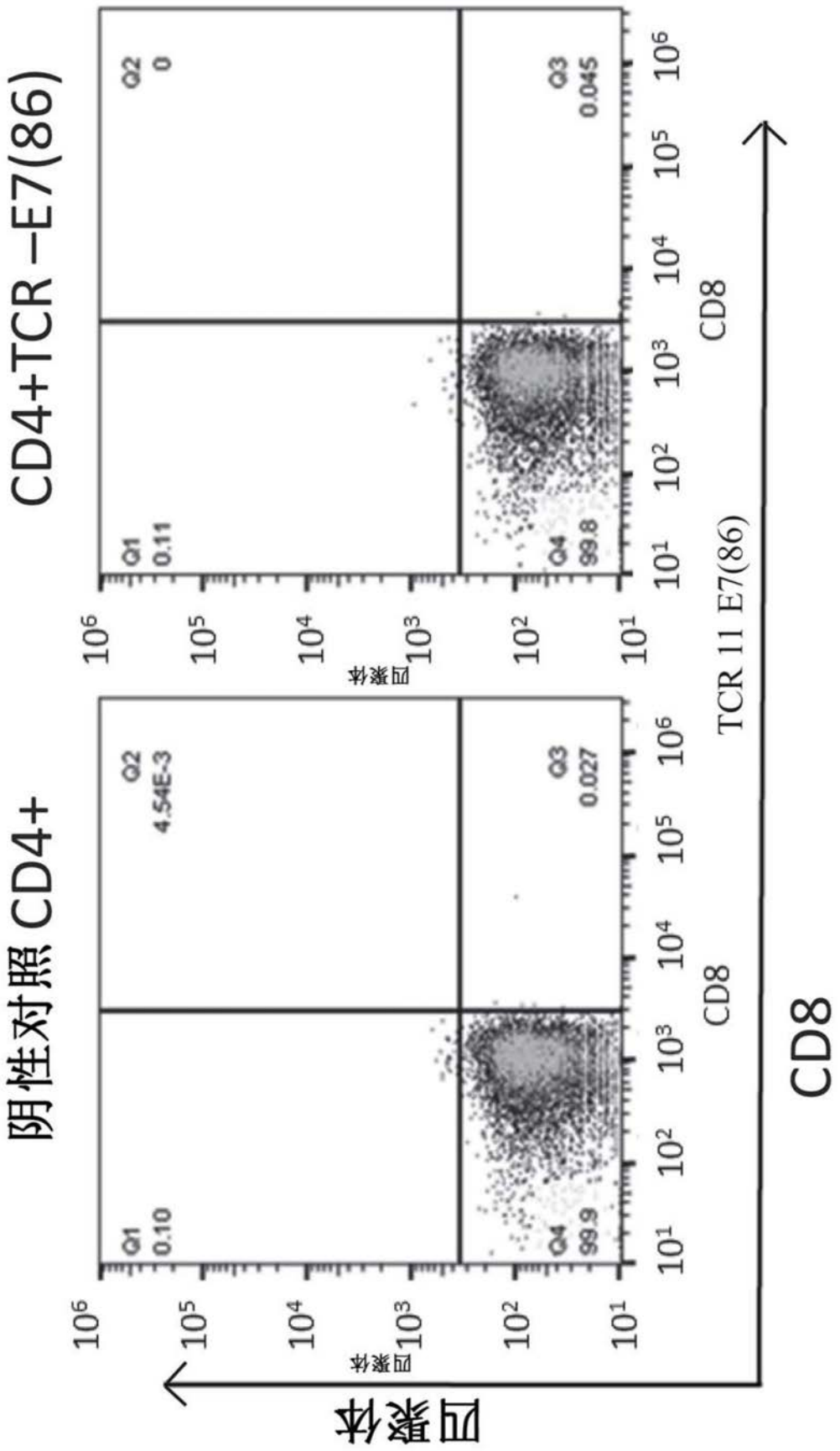

阴性对照 CD4+
CD4+TCR −E7(86)
四聚体
CD8
TCR 11 E7(86)
Q1
0.10
Q2
4.54E-3
Q3
0.027
Q4
99.9
Q1
0.11
Q2
0
Q3
0.045
Q4
99.8
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5
10^6

图4

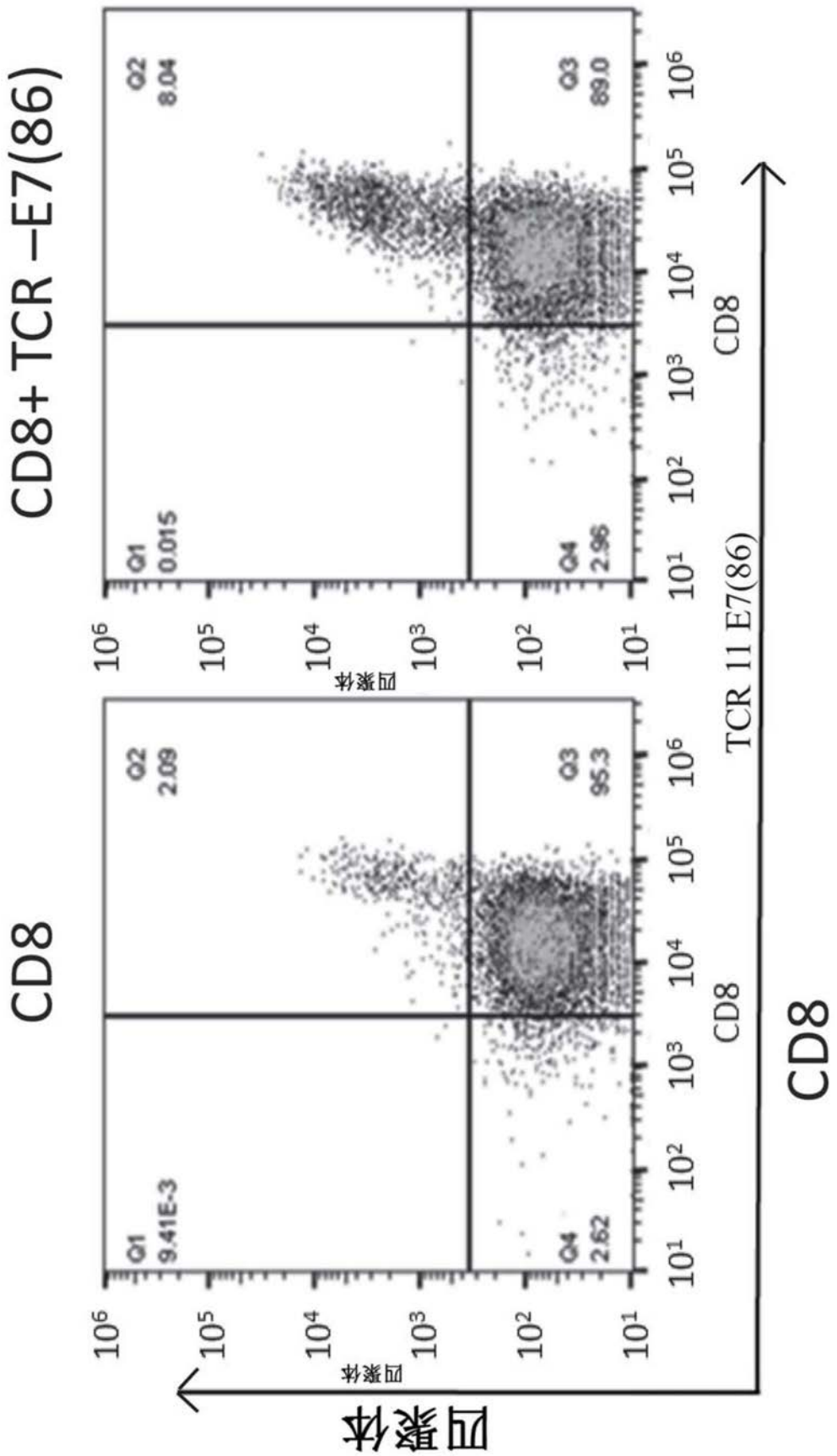

CD8+ TCR −E7(86)
CD8
四聚体
TCR 11 E7(86)
CD8
Q1 0.015
Q2 8.04
Q3 89.0
Q4 2.96
Q1 9.41E-3
Q2 2.09
Q3 95.3
Q4 2.62
10^1 10^2 10^3 10^4 10^5 10^6

图4续

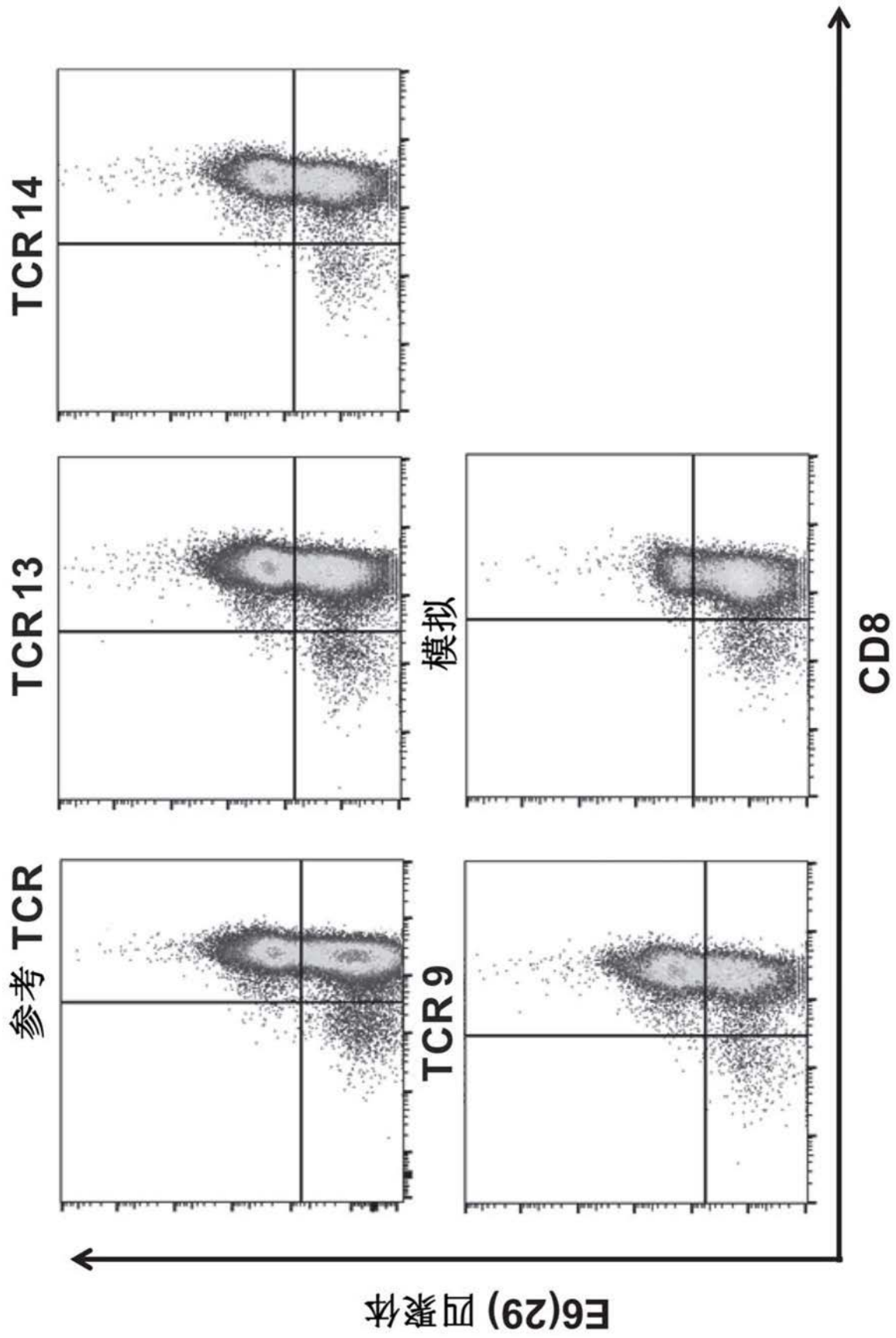


图5A

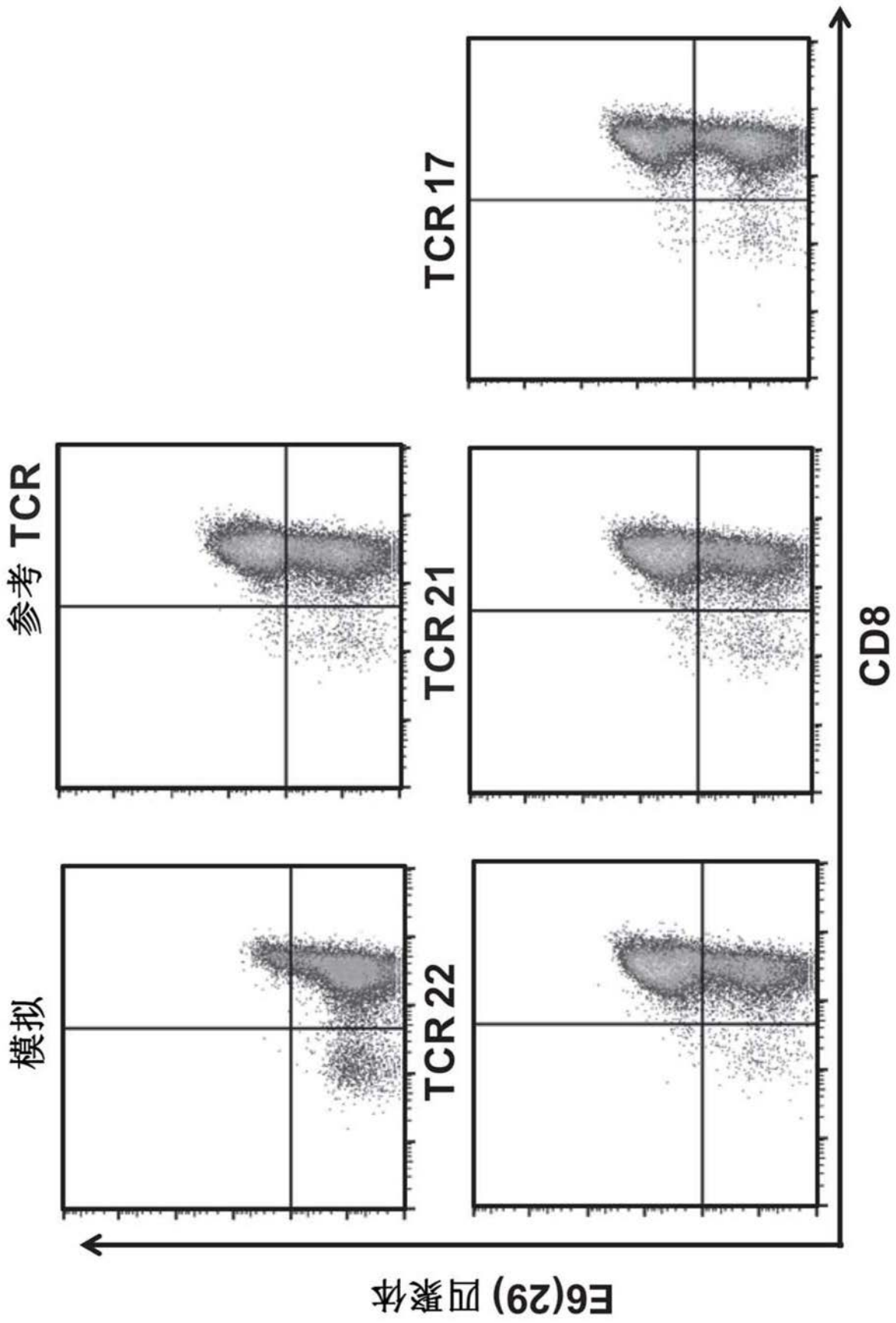


图5B

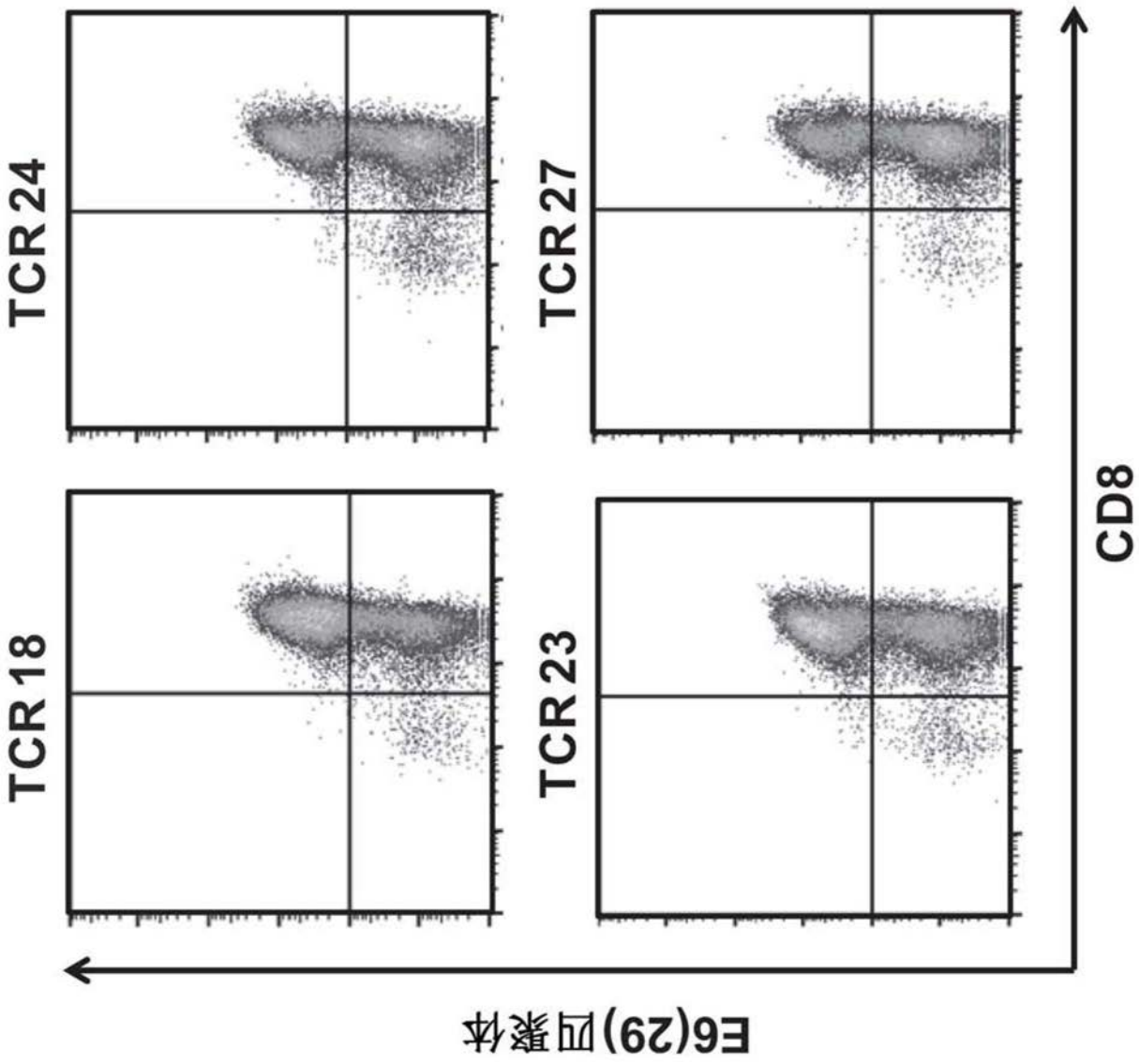


图5C

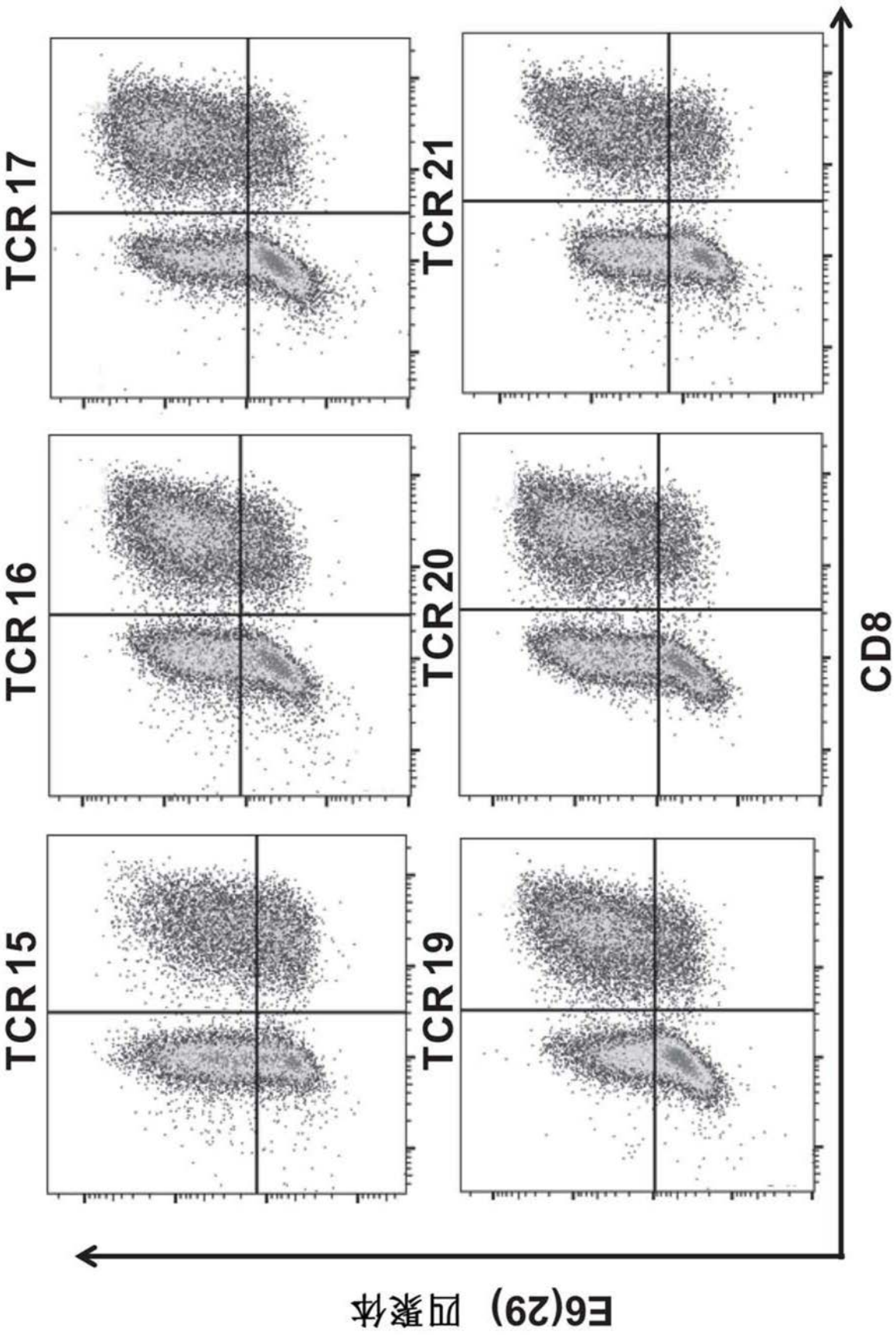


图5D

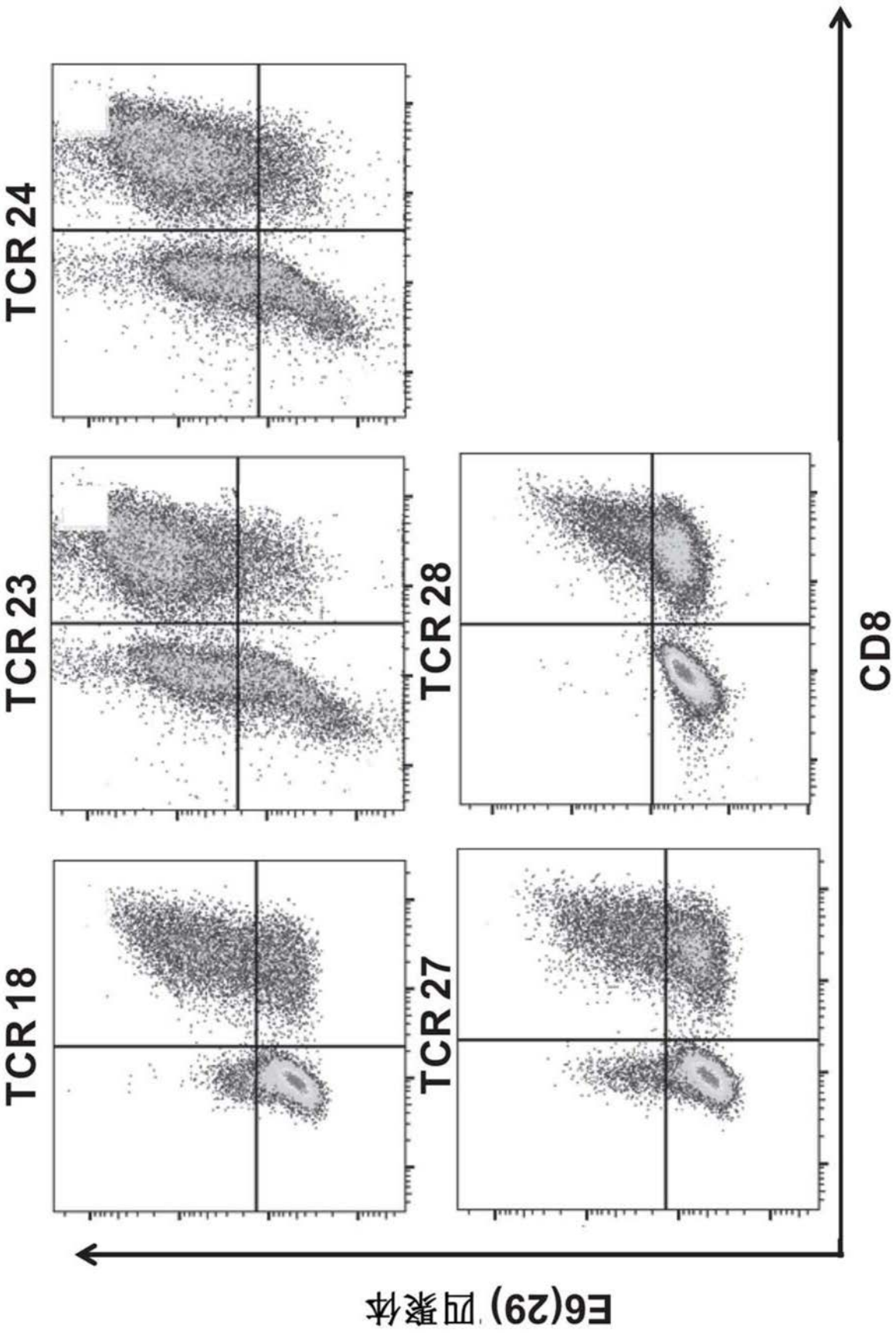


图5E

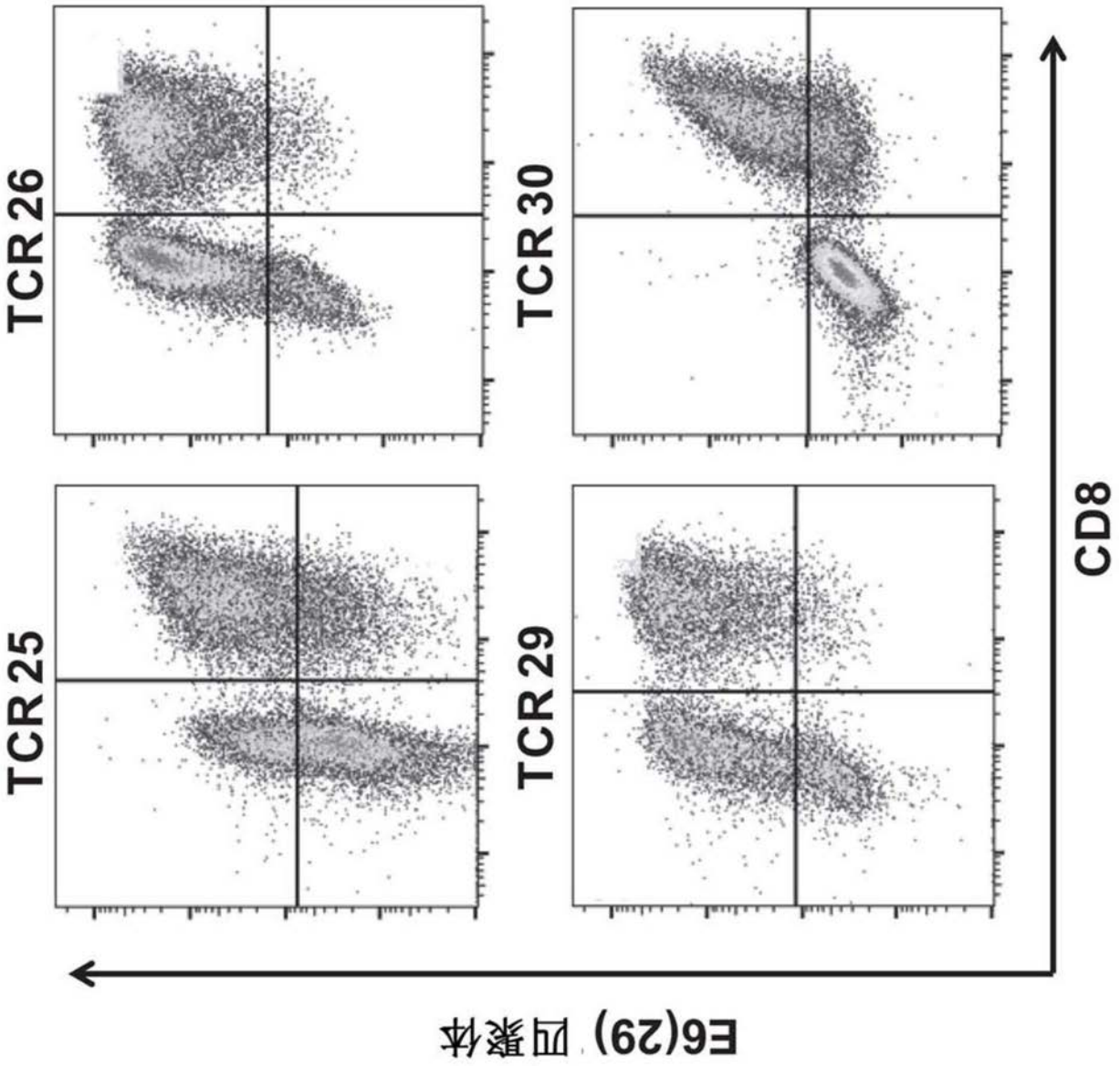


图5F

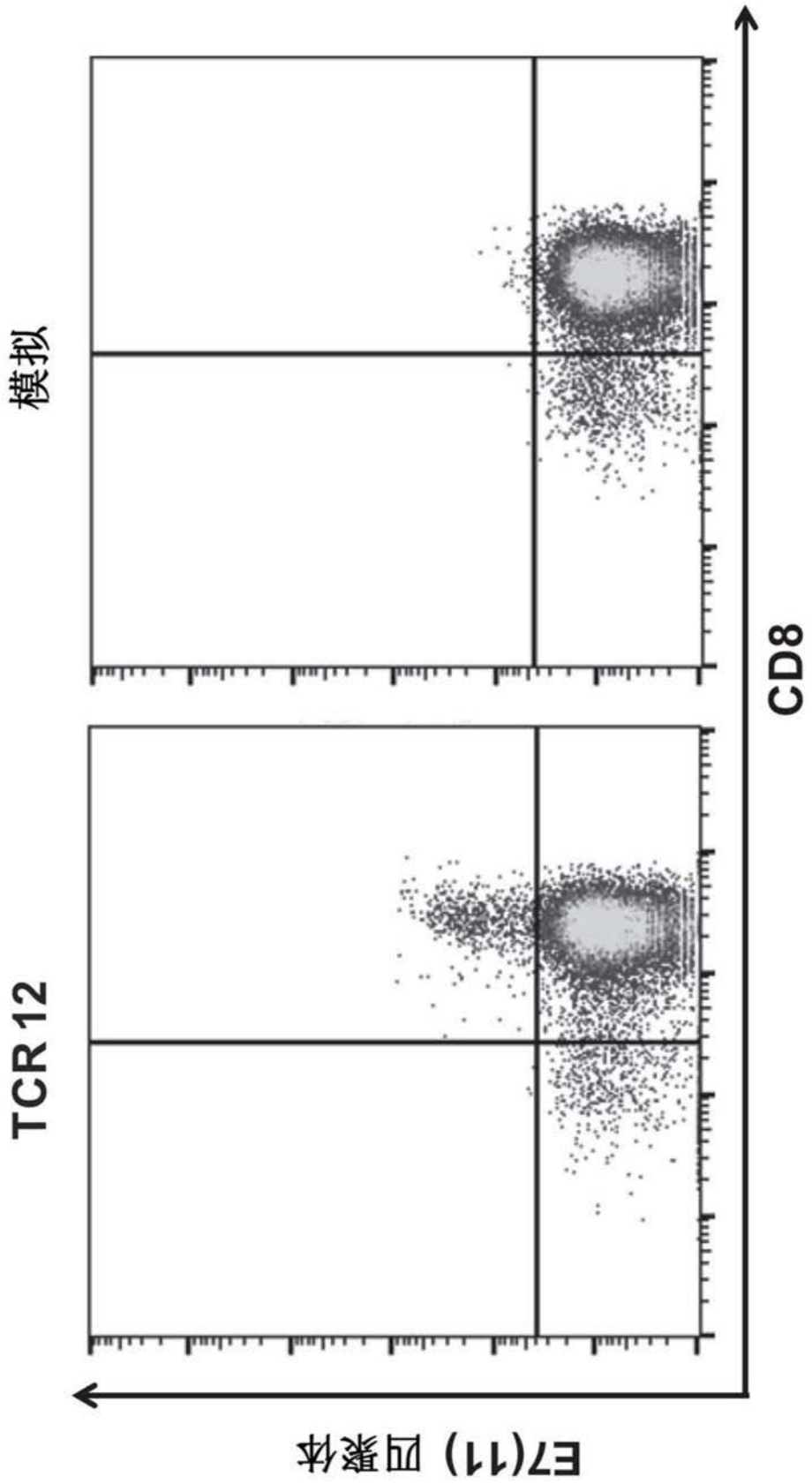


图6A

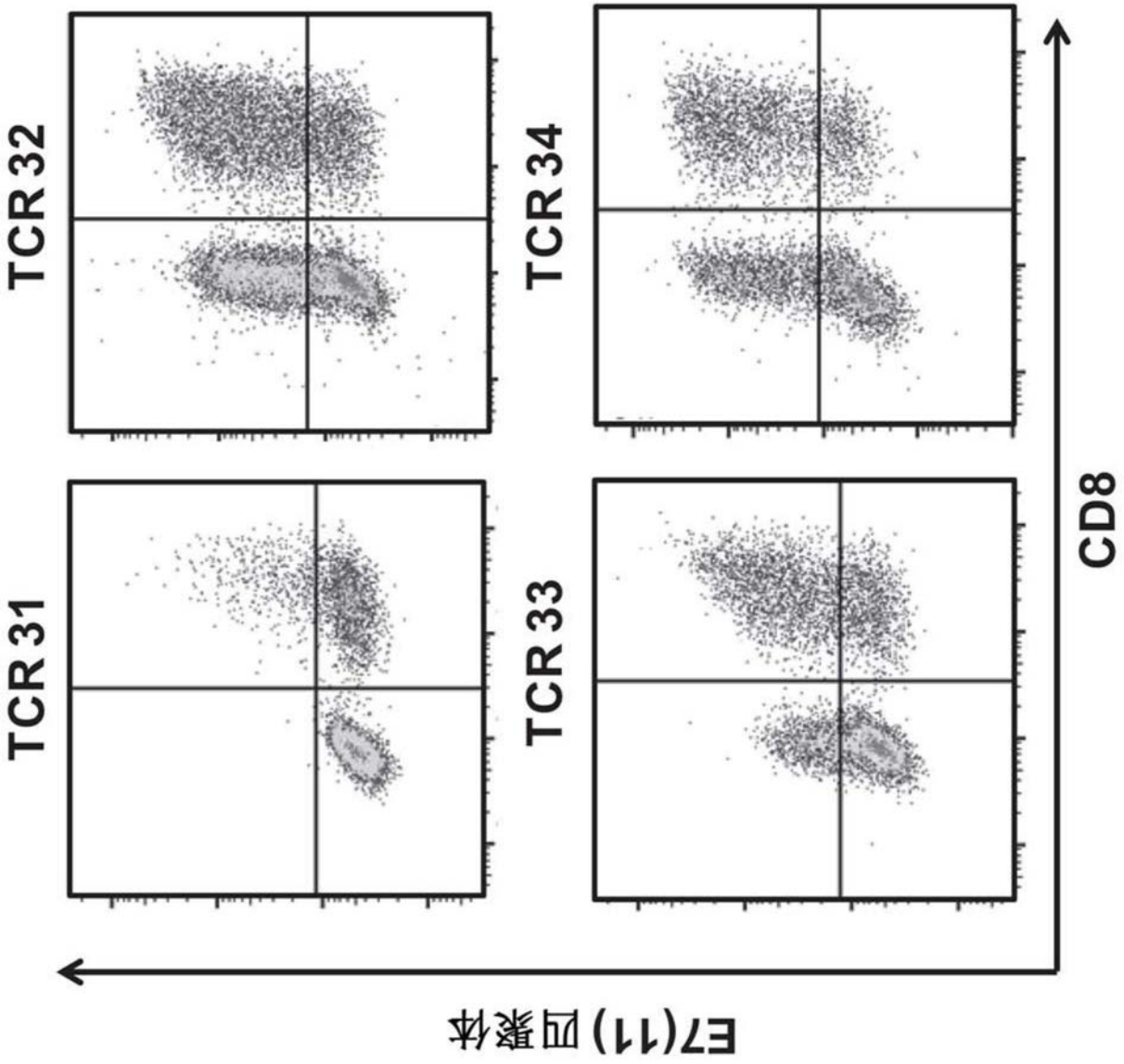


图6B

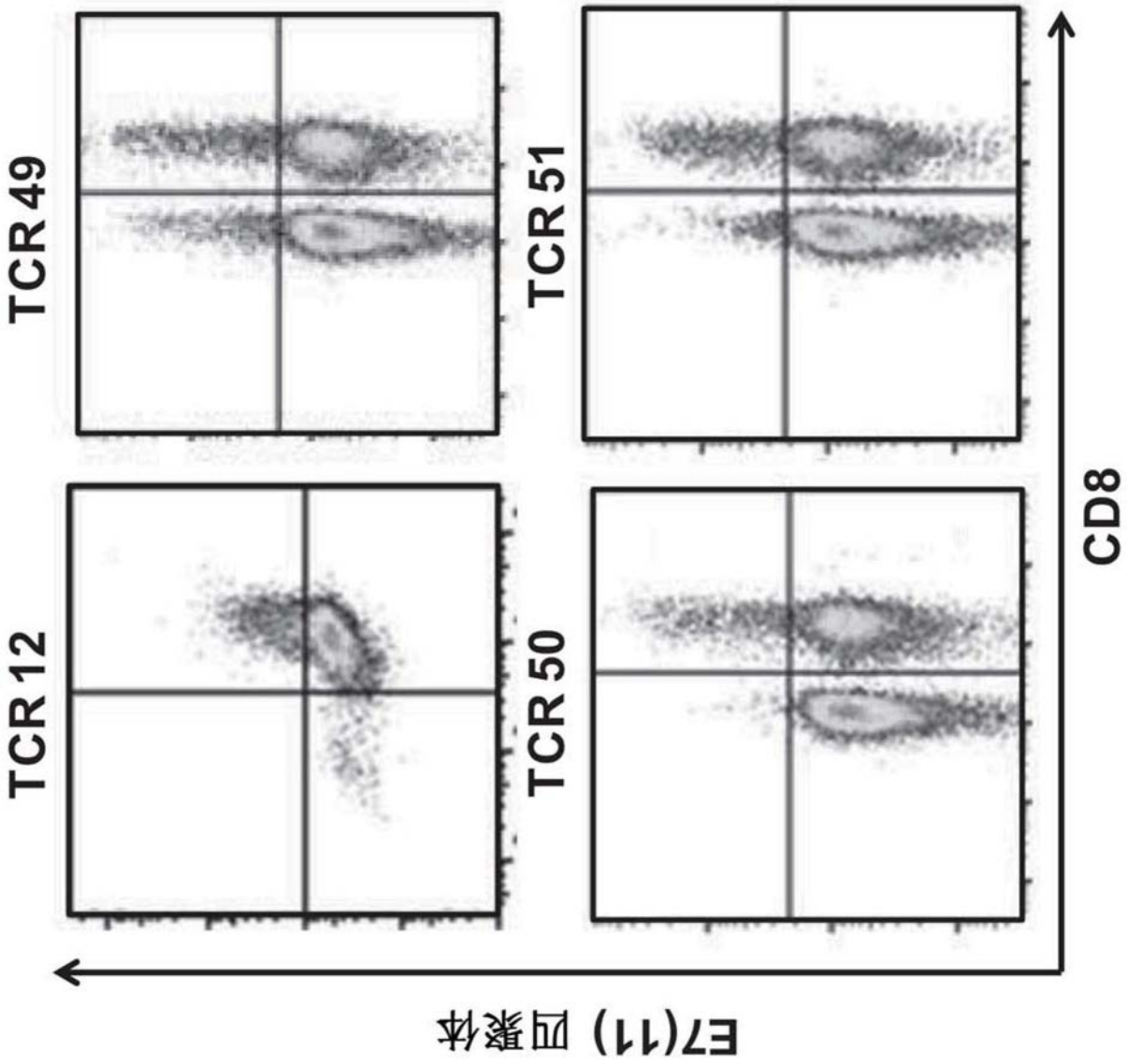


图6C

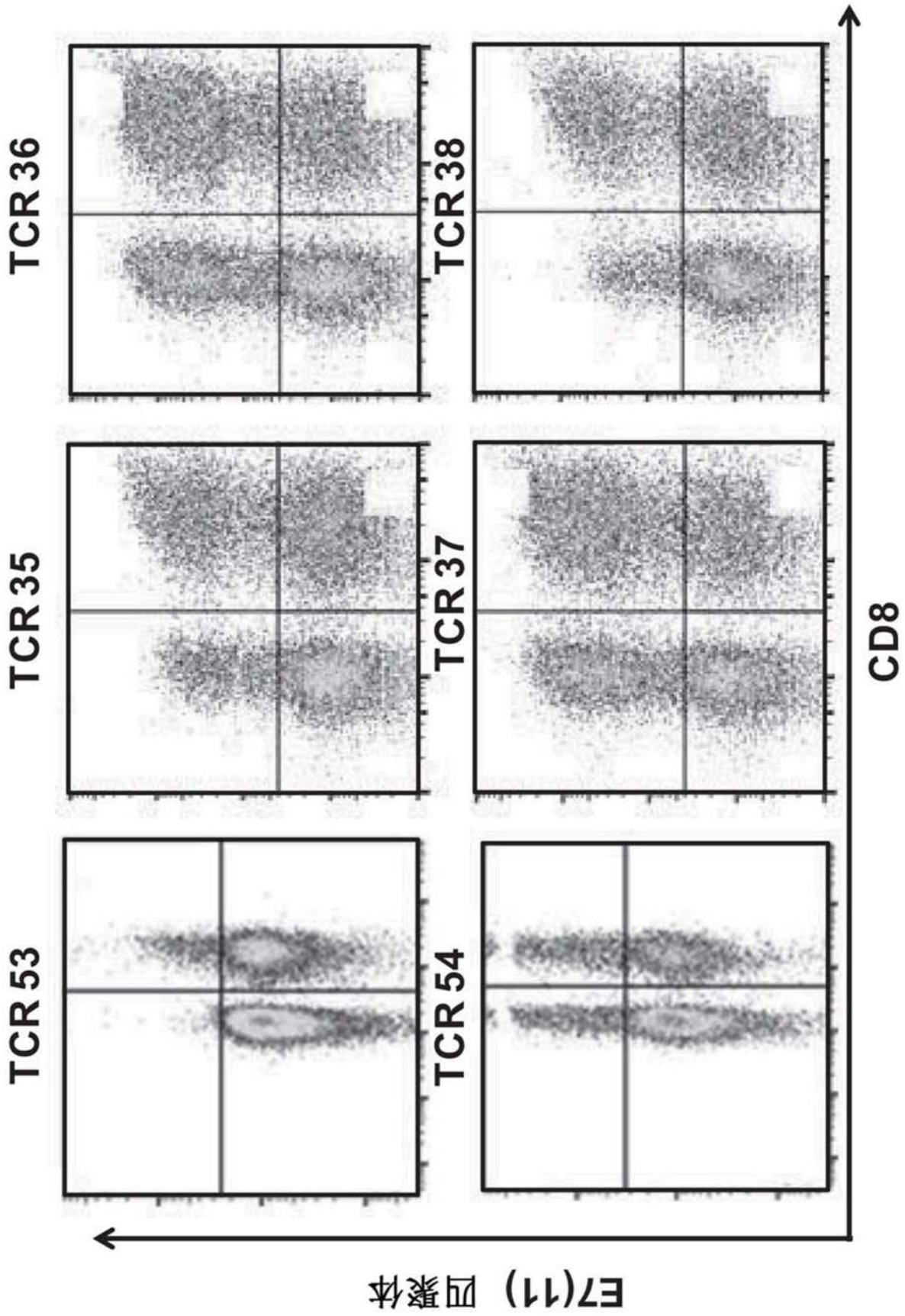


图6D

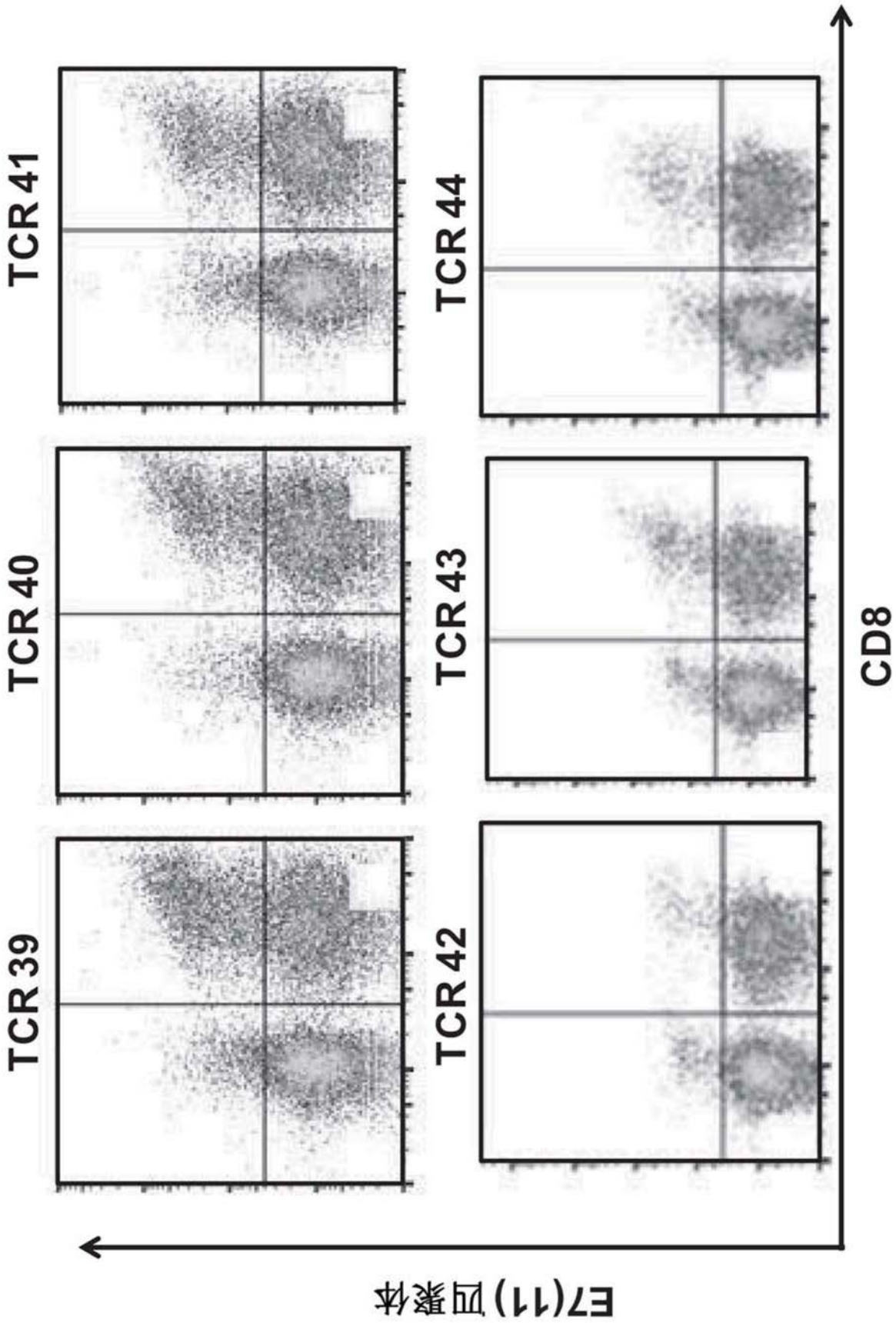


图6E

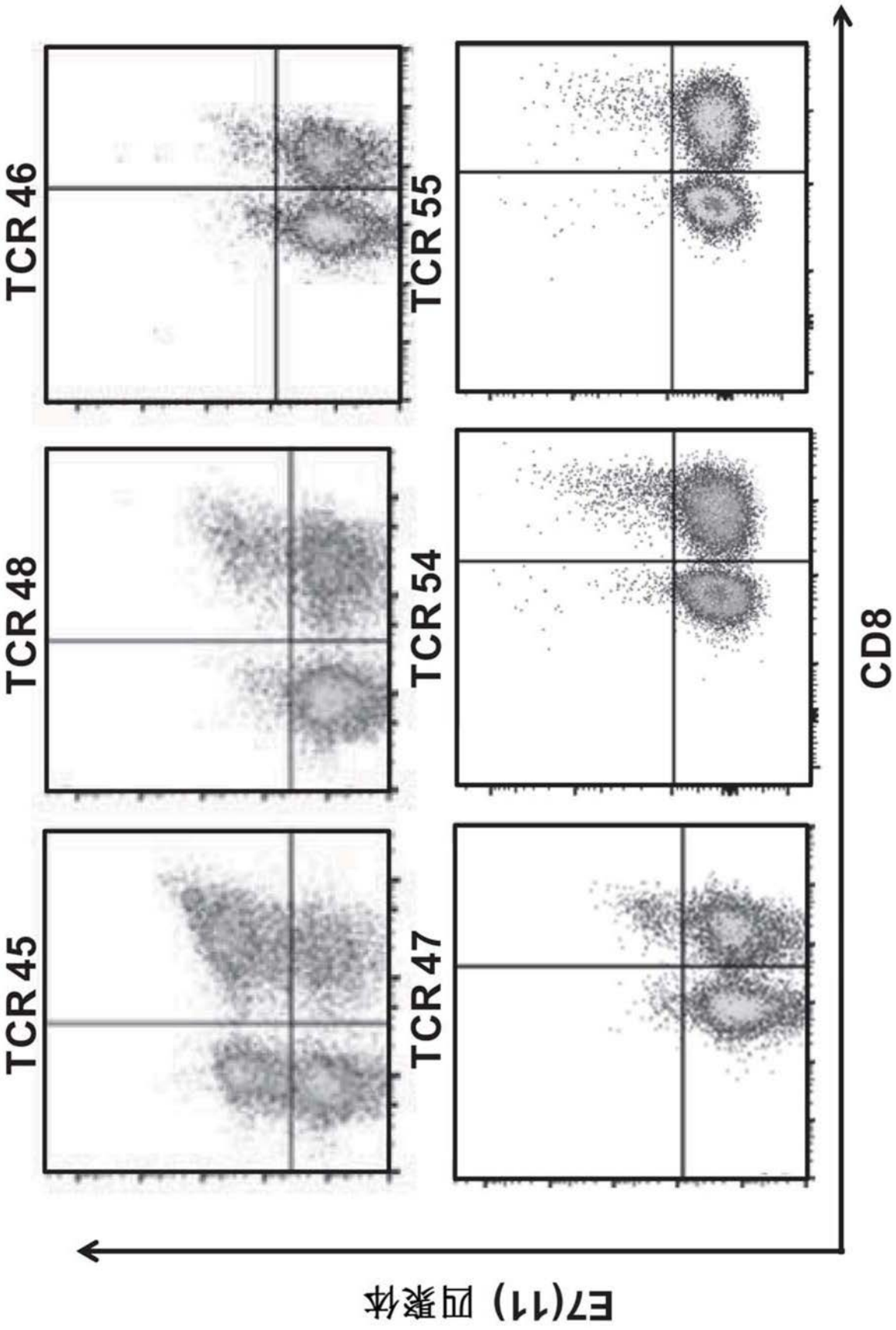


图6F