



# (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119278213 A

(43) 申请公布日 2025. 01. 07

(21) 申请号 202280089946.2

(22) 申请日 2022.11.23

(30) 优先权数据

63/282,887 2021.11.24 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.07.24

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/050934 2022.11.23

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2023/097024 EN 2023.06.01

(71) 申请人 丹娜-法伯癌症研究院

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 W·A·马拉斯科 M·张

(74) 专利代理机构 北京世峰知识产权代理有限公司 11713

专利代理师 王建秀 刘小立

(51) Int.Cl.

C07K 16/28 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

权利要求书29页 说明书116页 附图194页

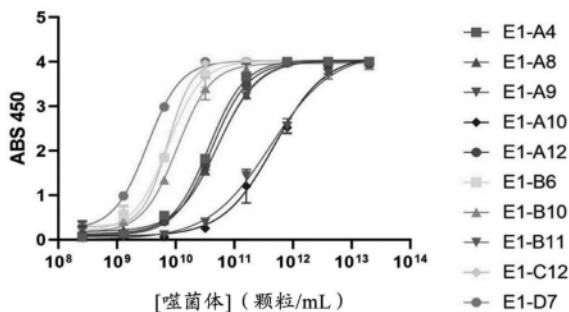
(54) 发明名称

针对CTLA-4的抗体及其使用方法

(57) 摘要

本发明涉及针对人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 的抗体及其使用方法。

抗CTLA4噬菌体结合



E1-D7为在第一组可溶性蛋白淘选中鉴定的阳性对照噬菌体

1. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的抗体或其片段, 所述分离的抗体或其片段包含:

(a) 包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:61的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:62的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:63的氨基酸序列的VL CDR3;或

(b) 包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:64的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:65的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:66的氨基酸序列的VL CDR3;或

(c) 包含SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:32的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:33的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:67的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:68的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:69的氨基酸序列的VL CDR3;或

(d) 包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:70的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:71的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:72的氨基酸序列的VL CDR3;或

(e) 包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:39的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:73的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:74的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:75的氨基酸序列的VL CDR3;或

(f) 包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:76的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:77的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:78的氨基酸序列的VL CDR3;或

(g) 包含SEQ ID NO:43的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:45的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:79的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:80的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:81的氨基酸序列的VL CDR3;或

(h) 包含SEQ ID NO:46的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:47的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:48的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:82的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:83的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:84的氨基酸序列的VL CDR3;或

(i) 包含SEQ ID NO:49的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:50的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:51的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:85的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:86的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:87的氨基酸序列的VL CDR3;或

(j) 包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:53的氨基酸序列的VH

CDR2、包含SEQ ID NO:54的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:88的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:89的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:90的氨基酸序列的VL CDR3;或

(k) 包含SEQ ID NO:55的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:56的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:57的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:91的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:92的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:93的氨基酸序列的VL CDR3;或

(l) 包含SEQ ID NO:58的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:59的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:60的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:94的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:95的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:96的氨基酸序列的VL CDR3;或

(m) 包含SEQ ID NO:413的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:414的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:415的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:455的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:456的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:457的氨基酸序列的VL CDR3;或

(n) 包含SEQ ID NO:416的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:417的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:418的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:458的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:459的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:460的氨基酸序列的VL CDR3;或

(o) 包含SEQ ID NO:419的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:420的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:421的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:461的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:462的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:463的氨基酸序列的VL CDR3;或

(p) 包含SEQ ID NO:422的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:423的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:424的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:464的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:465的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:466的氨基酸序列的VL CDR3;或

(q) 包含SEQ ID NO:425的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:426的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:427的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:467的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:468的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:469的氨基酸序列的VL CDR3;或

(r) 包含SEQ ID NO:428的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:429的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:430的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:470的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:471的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:472的氨基酸序列的VL CDR3;或

(s) 包含SEQ ID NO:431的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:432的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:433的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:473的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:474的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:475的氨基酸序列的VL CDR3;或

(t) 包含SEQ ID NO:434的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:435的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:436的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:476的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:477的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:478的氨基酸序列的VL CDR3;或

(u) 包含SEQ ID NO:437的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:438的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:439的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:479的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:480的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:481的氨基酸序列的VL CDR3;或

(v) 包含SEQ ID NO:440的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:441的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:442的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:482的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:483的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:484的氨基酸序列的VL CDR3;或

(w) 包含SEQ ID NO:443的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:444的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:445的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:485的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:486的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:487的氨基酸序列的VL CDR3;或

(x) 包含SEQ ID NO:446的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:447的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:448的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:488的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:489的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:490的氨基酸序列的VL CDR3;或

(y) 包含SEQ ID NO:449的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:450的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:451的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:491的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:492的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:493的氨基酸序列的VL CDR3;或

(z) 包含SEQ ID NO:452的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:453的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:454的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:494的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:495的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:496的氨基酸序列的VL CDR3;或

(aa) 包含SEQ ID NO:857的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:858的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:859的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:892的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:893的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:894的氨基酸序列的VL CDR3;或

(bb) 包含SEQ ID NO:860的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:861的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:862的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:895的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:896的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:897的氨基酸序列的VL CDR3;或

(cc) 包含SEQ ID NO:863的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:864的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:865的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:898的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:899的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:900的氨基

酸序列的VL CDR3;或

(dd) 包含SEQ ID NO:866的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:867的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:868的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:901的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:902的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:903的氨基酸序列的VL CDR3;或

(ee) 包含SEQ ID NO:869的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:870的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:871的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:904的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:905的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:906的氨基酸序列的VL CDR3;或

(ff) 包含SEQ ID NO:872的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:873的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:874的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:907的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:908的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:909的氨基酸序列的VL CDR3;或

(gg) 包含SEQ ID NO:875的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:876的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:877的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:910的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:911的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:912的氨基酸序列的VL CDR3;或

(hh) 包含SEQ ID NO:878的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:1000的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:879的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:913的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:914的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:915的氨基酸序列的VL CDR3;或

(ii) 包含SEQ ID NO:880的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:881的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:882的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:916的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:917的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:918的氨基酸序列的VL CDR3;或

(jj) 包含SEQ ID NO:883的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:884的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:885的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:919的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:920的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:921的氨基酸序列的VL CDR3;或

(kk) 包含SEQ ID NO:886的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:887的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:888的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:922的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:923的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:924的氨基酸序列的VL CDR3;或

(ll) 包含SEQ ID NO:889的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:890的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:891的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:925的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:926的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:927的氨基酸序列的VL CDR3。

2. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体, 所述分离的scFv抗体包含:

(a) 包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:61的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:62的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:63的氨基酸序列的VL CDR3;或

(b) 包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:64的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:65的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:66的氨基酸序列的VL CDR3;或

(c) 包含SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:32的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:33的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:67的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:68的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:69的氨基酸序列的VL CDR3;或

(d) 包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:70的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:71的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:72的氨基酸序列的VL CDR3;或

(e) 包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:39的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:73的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:74的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:75的氨基酸序列的VL CDR3;或

(f) 包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:76的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:77的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:78的氨基酸序列的VL CDR3;或

(g) 包含SEQ ID NO:43的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:45的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:79的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:80的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:81的氨基酸序列的VL CDR3;或

(h) 包含SEQ ID NO:46的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:47的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:48的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:82的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:83的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:84的氨基酸序列的VL CDR3;或

(i) 包含SEQ ID NO:49的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:50的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:51的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:85的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:86的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:87的氨基酸序列的VL CDR3;或

(j) 包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:53的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:54的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:88的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:89的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:90的氨基酸序列的

VL CDR3;或

(k) 包含SEQ ID NO:55的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:56的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:57的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:91的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:92的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:93的氨基酸序列的VL CDR3;或

(l) 包含SEQ ID NO:58的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:59的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:60的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:94的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:95的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:96的氨基酸序列的VL CDR3;或

(m) 包含SEQ ID NO:413的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:414的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:415的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:455的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:456的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:457的氨基酸序列的VL CDR3;或

(n) 包含SEQ ID NO:416的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:417的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:418的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:458的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:459的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:460的氨基酸序列的VL CDR3;或

(o) 包含SEQ ID NO:419的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:420的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:421的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:461的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:462的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:463的氨基酸序列的VL CDR3;或

(p) 包含SEQ ID NO:422的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:423的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:424的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:464的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:465的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:466的氨基酸序列的VL CDR3;或

(q) 包含SEQ ID NO:425的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:426的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:427的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:467的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:468的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:469的氨基酸序列的VL CDR3;或

(r) 包含SEQ ID NO:428的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:429的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:430的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:470的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:471的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:472的氨基酸序列的VL CDR3;或

(s) 包含SEQ ID NO:431的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:432的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:433的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:473的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:474的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:475的氨基酸序列的VL CDR3;或

(t) 包含SEQ ID NO:434的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:435的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:436的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:476的氨基酸序列

的VL CDR1、包含SEQ ID NO:477的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:478的氨基酸序列的VL CDR3;或

(u) 包含SEQ ID NO:437的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:438的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:439的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:479的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:480的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:481的氨基酸序列的VL CDR3;或

(v) 包含SEQ ID NO:440的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:441的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:442的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:482的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:483的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:484的氨基酸序列的VL CDR3;或

(w) 包含SEQ ID NO:443的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:444的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:445的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:485的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:486的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:487的氨基酸序列的VL CDR3;或

(x) 包含SEQ ID NO:446的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:447的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:448的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:488的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:489的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:490的氨基酸序列的VL CDR3;或

(y) 包含SEQ ID NO:449的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:450的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:451的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:491的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:492的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:493的氨基酸序列的VL CDR3;或

(z) 包含SEQ ID NO:452的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:453的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:454的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:494的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:495的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:496的氨基酸序列的VL CDR3;或

(aa) 包含SEQ ID NO:857的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:858的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:859的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:892的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:893的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:894的氨基酸序列的VL CDR3;或

(bb) 包含SEQ ID NO:860的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:861的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:862的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:895的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:896的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:897的氨基酸序列的VL CDR3;或

(cc) 包含SEQ ID NO:863的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:864的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:865的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:898的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:899的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:900的氨基酸序列的VL CDR3;或

(dd) 包含SEQ ID NO:866的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:867的氨基酸序列

的VH CDR2、包含SEQ ID NO:868的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:901的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:902的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:903的氨基酸序列的VL CDR3;或

(ee) 包含SEQ ID NO:869的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:870的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:871的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:904的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:905的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:906的氨基酸序列的VL CDR3;或

(ff) 包含SEQ ID NO:872的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:873的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:874的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:907的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:908的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:909的氨基酸序列的VL CDR3;或

(gg) 包含SEQ ID NO:875的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:876的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:877的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:910的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:911的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:912的氨基酸序列的VL CDR3;或

(hh) 包含SEQ ID NO:878的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:1000的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:879的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:913的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:914的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:915的氨基酸序列的VL CDR3;或

(ii) 包含SEQ ID NO:880的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:881的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:882的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:916的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:917的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:918的氨基酸序列的VL CDR3;或

(jj) 包含SEQ ID NO:883的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:884的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:885的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:919的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:920的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:921的氨基酸序列的VL CDR3;或

(kk) 包含SEQ ID NO:886的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:887的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:888的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:922的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:923的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:924的氨基酸序列的VL CDR3;或

(ll) 包含SEQ ID NO:889的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:890的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:891的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:925的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:926的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:927的氨基酸序列的VL CDR3。

3. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的抗体或其片段, 所述分离的抗体或其片段包含: 重链可变区, 所述重链可变区包含选自以下项组成的组的氨基酸序列: SEQ ID NO: 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、385、387、389、391、393、395、397、399、401、403、405、407、409、411、1001、1003、1005、1007、1009、1011、1013、1015、1017、

1019、1021和1023;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含选自由以下项组成的组的氨基酸序列:SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、368、388、390、392、394、396、398、400、402、404、406、408、410、412、1002、1004、1006、1008、1010、1012、1014、1016、1018、1020、1022和1024。

4. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,所述分离的scFv抗体包含:重链可变区,所述重链可变区包含选自由以下项组成的组的氨基酸序列:SEQ ID NO:1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、385、387、389、391、393、395、397、399、401、403、405、407、409、411、1001、1003、1005、1007、1009、1011、1013、1015、1017、1019、1021和1023;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含选自由以下项组成的组的氨基酸序列:SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、368、388、390、392、394、396、398、400、402、404、406、408、410、412、1002、1004、1006、1008、1010、1012、1014、1016、1018、1020、1022和1024。

5. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,所述分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:1约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:2约95%相同的氨基酸序列。

6. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,所述分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:1约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:2约95%相同的氨基酸序列。

7. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,所述分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:3约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:4约95%相同的氨基酸序列。

8. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,所述分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:3约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:4约95%相同的氨基酸序列。

9. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,所述分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:5约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:6约95%相同的氨基酸序列。

10. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,所述分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:5约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:6约95%相同的氨基酸序列。

11. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,所述分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:7约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:8约95%相同的氨基酸序列。

12. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,所述分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:7约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:8约95%相同的氨基酸序列。

13. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,所述分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:9约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:10约95%相同的氨基酸序列。

14. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,所述分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:9约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:10约95%相同的氨基酸序列。

15. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,所述分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:11约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:12约95%相同的氨基酸序列。

16. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,所述分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:11约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:12约95%相同的氨基酸序列。

17. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,所述分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:13约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:14约95%相同的氨基酸序列。

18. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,所述分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:13约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:14约95%相同的氨基酸序列。

19. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,所述分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:15约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:16约95%相同的氨基酸序列。

20. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,所述分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:15约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:16约95%相同的氨基酸序列。

21. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,所述分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:17约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:18约95%相同的氨基酸序列。

22. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,所述分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:17约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:18约95%相同的氨基酸序列。

23. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,所述分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:19约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:20约95%相同的氨基酸序列。

24. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体, 所述分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合, 其中所述重链包含与SEQ ID NO:19约95%相同的氨基酸序列, 并且所述轻链包含与SEQ ID NO:20约95%相同的氨基酸序列。

25. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段, 所述分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合, 其中所述重链包含与SEQ ID NO:21约95%相同的氨基酸序列, 并且所述轻链包含与SEQ ID NO:22约95%相同的氨基酸序列。

26. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体, 所述分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合, 其中所述重链包含与SEQ ID NO:21约95%相同的氨基酸序列, 并且所述轻链包含与SEQ ID NO:22约95%相同的氨基酸序列。

27. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段, 所述分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合, 其中所述重链包含与SEQ ID NO:23约95%相同的氨基酸序列, 并且所述轻链包含与SEQ ID NO:24约95%相同的氨基酸序列。

28. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体, 所述分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合, 其中所述重链包含与SEQ ID NO:23约95%相同的氨基酸序列, 并且所述轻链包含与SEQ ID NO:24约95%相同的氨基酸序列。

29. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段, 所述分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合, 其中所述重链包含与SEQ ID NO:385约95%相同的氨基酸序列, 并且所述轻链包含与SEQ ID NO:386约95%相同的氨基酸序列。

30. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体, 所述分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合, 其中所述重链包含与SEQ ID NO:385约95%相同的氨基酸序列, 并且所述轻链包含与SEQ ID NO:386约95%相同的氨基酸序列。

31. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段, 所述分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合, 其中所述重链包含与SEQ ID NO:387约95%相同的氨基酸序列, 并且所述轻链包含与SEQ ID NO:388约95%相同的氨基酸序列。

32. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体, 所述分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合, 其中所述重链包含与SEQ ID NO:387约95%相同的氨基酸序列, 并且所述轻链包含与SEQ ID NO:388约95%相同的氨基酸序列。

33. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段, 所述分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合, 其中所述重链包含与SEQ ID NO:389约95%相同的氨基酸序列, 并且所述轻链包含与SEQ ID NO:390约95%相同的氨基酸序列。

34. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体, 所述分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合, 其中所述重链包含与SEQ ID NO:389约95%相同的氨基酸序列, 并且所述轻链包含与SEQ ID NO:390约95%相同的氨基酸序列。

35. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗

原结合片段,所述分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:391约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:392约95%相同的氨基酸序列。

36. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,所述分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:391约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:392约95%相同的氨基酸序列。

37. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,所述分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:393约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:394约95%相同的氨基酸序列。

38. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,所述分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:393约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:394约95%相同的氨基酸序列。

39. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,所述分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:395约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:396约95%相同的氨基酸序列。

40. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,所述分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:395约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:396约95%相同的氨基酸序列。

41. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,所述分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:397约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:398约95%相同的氨基酸序列。

42. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,所述分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:397约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:398约95%相同的氨基酸序列。

43. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,所述分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:399约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:400约95%相同的氨基酸序列。

44. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,所述分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:399约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:400约95%相同的氨基酸序列。

45. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,所述分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:401约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:402约95%相同的氨基酸序列。

46. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,所述分

离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:401约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:402约95%相同的氨基酸序列。

47. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,所述分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:403约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:404约95%相同的氨基酸序列。

48. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,所述分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:403约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:404约95%相同的氨基酸序列。

49. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,所述分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:405约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:406约95%相同的氨基酸序列。

50. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,所述分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:405约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:406约95%相同的氨基酸序列。

51. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,所述分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:407约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:408约95%相同的氨基酸序列。

52. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,所述分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:407约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:408约95%相同的氨基酸序列。

53. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,所述分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:409约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:410约95%相同的氨基酸序列。

54. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,所述分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:409约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:410约95%相同的氨基酸序列。

55. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,所述分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:411约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:412约95%相同的氨基酸序列。

56. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,所述分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:411约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:412约95%相同的氨基酸序列。

57. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,所述分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中

所述重链包含与SEQ ID NO:1001约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:1002约95%相同的氨基酸序列。

58.一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,所述分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:1001约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:1002约95%相同的氨基酸序列。

59.一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,所述分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:1003约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:1004约95%相同的氨基酸序列。

60.一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,所述分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:1003约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:1004约95%相同的氨基酸序列。

61.一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,所述分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:1005约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:1006约95%相同的氨基酸序列。

62.一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,所述分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:1005约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:1006约95%相同的氨基酸序列。

63.一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,所述分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:1007约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:1008约95%相同的氨基酸序列。

64.一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,所述分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:1007约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:1008约95%相同的氨基酸序列。

65.一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,所述分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:1009约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:1010约95%相同的氨基酸序列。

66.一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,所述分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:1009约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:1010约95%相同的氨基酸序列。

67.一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,所述分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:1011约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:1012约95%相同的氨基酸序列。

68.一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,所述分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:1011约95%

相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:1012约95%相同的氨基酸序列。

69. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,所述分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:1013约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:1014约95%相同的氨基酸序列。

70. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,所述分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:1013约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:1014约95%相同的氨基酸序列。

71. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,所述分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:1015约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:1016约95%相同的氨基酸序列。

72. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,所述分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:1015约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:1016约95%相同的氨基酸序列。

73. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,所述分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:1017约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:1018约95%相同的氨基酸序列。

74. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,所述分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:1017约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:1018约95%相同的氨基酸序列。

75. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,所述分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:1019约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:1020约95%相同的氨基酸序列。

76. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,所述分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:1019约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:1020约95%相同的氨基酸序列。

77. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,所述分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:1021约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:1022约95%相同的氨基酸序列。

78. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,所述分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:1021约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID NO:1022约95%相同的氨基酸序列。

79. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,所述分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含与SEQ ID NO:1023约95%相同的氨基酸序列,并且所述轻链包含与SEQ ID

NO:1024约95%相同的氨基酸序列。

80. 一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体, 所述分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合, 其中所述重链包含与SEQ ID NO:1023约95%相同的氨基酸序列, 并且所述轻链包含与SEQ ID NO:1024约95%相同的氨基酸序列。

81. 根据权利要求1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77或79所述的分离的单克隆抗体或抗原结合片段, 其中所述分离的单克隆抗体或抗原结合片段包含野生型Fc或经修饰的Fc。

82. 一种分离的双特异性抗体, 所述分离的双特异性抗体包含根据权利要求1至81中任一项所述的抗体或片段以及对免疫细胞上的分子具有特异性的第二抗原结合片段。

83. 根据权利要求82所述的双特异性抗体, 其中所述分子选自由以下项组成的组: CCR4、B7H3、B7H4、CD27、CD28、CD40、CD40L、CD47、CD122、CTLA-4、GITR、GITRL、ICOS、ICOSL、LAG-3、LIGHT、OX-40、OX40L、PD-1、TIM3、4-1BB、TIGIT、VISTA、HEVM、BTLA、CD47、PDL 1、MICA、MICB和KIR。

84. 根据权利要求82所述的双特异性抗体, 其中所述片段和所述第二片段各自独立地选自Fab片段、单链可变片段(scFv)或单结构域抗体。

85. 根据权利要求82所述的双特异性抗体, 所述双特异性抗体还包含Fc片段。

86. 根据权利要求85所述的双特异性抗体, 其中所述Fc片段包括野生型Fc片段或经修饰的Fc片段。

87. 一种核酸, 所述核酸编码根据权利要求1至81中任一项所述的抗体。

88. 一种核酸, 所述核酸编码根据权利要求82至86中任一项所述的双特异性抗体。

89. 一种药物组合物, 所述药物组合物包含根据权利要求1至81中任一项所述的抗体或其片段以及药学上可接受的载剂或赋形剂。

90. 根据权利要求89所述的药物组合物, 所述药物组合物还包含至少一种附加的治疗剂。

91. 根据权利要求90所述的药物组合物, 其中所述治疗剂为毒素、放射标记物、siRNA、小分子或细胞因子。

92. 一种药物组合物, 所述药物组合物包含根据权利要求82至86中任一项所述的双特异性抗体以及药学上可接受的载剂或赋形剂。

93. 根据权利要求92所述的药物组合物, 所述药物组合物还包含至少一种附加的治疗剂。

94. 根据权利要求93所述的药物组合物, 其中所述治疗剂为毒素、放射标记物、siRNA、小分子或细胞因子。

95. 一种分离的细胞, 所述分离的细胞包含编码根据权利要求1至81中任一项所述的抗体或其片段的一种或多种多核苷酸。

96. 一种分离的细胞, 所述分离的细胞包含编码根据权利要求82至86中任一项所述的双特异性抗体或其片段的一种或多种多核苷酸。

97. 根据权利要求95或权利要求96所述的分离的细胞, 其中所述分离的细胞为免疫细胞。

98. 根据权利要求97所述的分离的细胞,其中所述免疫细胞为T细胞、NK细胞或B细胞。

99. 一种载体,所述载体包含根据权利要求87或88所述的核酸。

100. 一种细胞,所述细胞包含根据权利要求99所述的载体。

101. 根据权利要求100所述的细胞,其中所述细胞为免疫细胞。

102. 根据权利要求101所述的细胞,其中所述免疫细胞为T细胞、NK细胞或B细胞。

103. 一种治疗对其有需要的受试者的癌症的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的根据权利要求1至81中任一项所述的CTLA-4抗体或其片段。

104. 一种治疗对其有需要的受试者的癌症的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的根据权利要求82至86中任一项所述的CTLA-4双特异性抗体。

105. 一种嵌合抗原受体(CAR),所述CAR包含细胞内信号传导结构域、跨膜结构域和细胞外结构域,其中所述细胞外结构域为与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA-4)结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,其中所述单克隆抗体或其片段包含重链、轻链或它们的组合,其中所述重链包含

(a) 包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:61的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:62的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:63的氨基酸序列的VL CDR3;或

(b) 包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:64的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:65的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:66的氨基酸序列的VL CDR3;或

(c) 包含SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:32的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:33的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:67的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:68的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:69的氨基酸序列的VL CDR3;或

(d) 包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:70的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:71的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:72的氨基酸序列的VL CDR3;或

(e) 包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:39的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:73的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:74的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:75的氨基酸序列的VL CDR3;或

(f) 包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:76的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:77的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:78的氨基酸序列的VL CDR3;或

(g) 包含SEQ ID NO:43的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:45的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:79的氨基酸序列的VL

CDR1、包含SEQ ID NO:80的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:81的氨基酸序列的VL CDR3;或

(h) 包含SEQ ID NO:46的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:47的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:48的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:82的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:83的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:84的氨基酸序列的VL CDR3;或

(i) 包含SEQ ID NO:49的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:50的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:51的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:85的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:86的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:87的氨基酸序列的VL CDR3;或

(j) 包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:53的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:54的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:88的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:89的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:90的氨基酸序列的VL CDR3;或

(k) 包含SEQ ID NO:55的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:56的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:57的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:91的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:92的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:93的氨基酸序列的VL CDR3;或

(l) 包含SEQ ID NO:58的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:59的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:60的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:94的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:95的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:96的氨基酸序列的VL CDR3;或

(m) 包含SEQ ID NO:413的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:414的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:415的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:455的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:456的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:457的氨基酸序列的VL CDR3;或

(n) 包含SEQ ID NO:416的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:417的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:418的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:458的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:459的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:460的氨基酸序列的VL CDR3;或

(o) 包含SEQ ID NO:419的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:420的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:421的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:461的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:462的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:463的氨基酸序列的VL CDR3;或

(p) 包含SEQ ID NO:422的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:423的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:424的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:464的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:465的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:466的氨基酸序列的VL CDR3;或

(q) 包含SEQ ID NO:425的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:426的氨基酸序列的

VH CDR2、包含SEQ ID NO:427的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:467的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:468的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:469的氨基酸序列的VL CDR3;或

(r) 包含SEQ ID NO:428的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:429的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:430的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:470的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:471的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:472的氨基酸序列的VL CDR3;或

(s) 包含SEQ ID NO:431的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:432的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:433的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:473的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:474的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:475的氨基酸序列的VL CDR3;或

(t) 包含SEQ ID NO:434的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:435的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:436的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:476的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:477的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:478的氨基酸序列的VL CDR3;或

(u) 包含SEQ ID NO:437的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:438的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:439的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:479的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:480的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:481的氨基酸序列的VL CDR3;或

(v) 包含SEQ ID NO:440的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:441的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:442的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:482的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:483的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:484的氨基酸序列的VL CDR3;或

(w) 包含SEQ ID NO:443的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:444的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:445的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:485的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:486的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:487的氨基酸序列的VL CDR3;或(x) 包含SEQ ID NO:446的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:447的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:448的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:488的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:489的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:490的氨基酸序列的VL CDR3;或

(y) 包含SEQ ID NO:449的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:450的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:451的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:491的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:492的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:493的氨基酸序列的VL CDR3;或

(z) 包含SEQ ID NO:452的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:453的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:454的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:494的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:495的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:496的氨基酸序列的VL CDR3;或

(aa) 包含SEQ ID NO:857的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:858的氨基酸序列

的VH CDR2、包含SEQ ID NO:859的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:892的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:893的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:894的氨基酸序列的VL CDR3;或

(bb) 包含SEQ ID NO:860的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:861的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:862的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:895的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:896的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:897的氨基酸序列的VL CDR3;或

(cc) 包含SEQ ID NO:863的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:864的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:865的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:898的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:899的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:900的氨基酸序列的VL CDR3;或

(dd) 包含SEQ ID NO:866的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:867的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:868的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:901的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:902的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:903的氨基酸序列的VL CDR3;或

(ee) 包含SEQ ID NO:869的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:870的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:871的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:904的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:905的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:906的氨基酸序列的VL CDR3;或

(ff) 包含SEQ ID NO:872的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:873的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:874的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:907的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:908的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:909的氨基酸序列的VL CDR3;或

(gg) 包含SEQ ID NO:875的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:876的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:877的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:910的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:911的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:912的氨基酸序列的VL CDR3;或

(hh) 包含SEQ ID NO:878的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:1000的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:879的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:913的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:914的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:915的氨基酸序列的VL CDR3;或

(ii) 包含SEQ ID NO:880的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:881的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:882的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:916的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:917的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:918的氨基酸序列的VL CDR3;或

(jj) 包含SEQ ID NO:883的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:884的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:885的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:919的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:920的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:921的氨基酸序列的VL CDR3;或

(kk) 包含SEQ ID NO:886的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:887的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:888的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:922的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:923的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:924的氨基酸序列的VL CDR3;或

(11) 包含SEQ ID NO:889的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:890的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:891的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:925的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:926的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:927的氨基酸序列的VL CDR3。

106. 根据权利要求105所述的CAR,其中所述跨膜结构域还包含定位在所述细胞外结构域与所述跨膜结构域之间的茎区。

107. 根据权利要求105所述的CAR,其中所述跨膜结构域包含CD28。

108. 根据权利要求105所述的CAR,所述CAR还包含定位在所述跨膜结构域与所述细胞内信号传导结构域之间的一种或多种附加的共刺激分子

109. 根据权利要求105所述的CAR,其中共刺激分子为CD28、4-1BB、ICOS或OX40。

110. 根据权利要求105所述的CAR,其中所述细胞内信号传导结构域包含CD3 $\zeta$ 链。

111. 根据权利要求105所述的CAR,其中所述抗体为Fab或scFV。

112. 一种核酸,所述核酸编码根据权利要求105至111中任一项所述的CAR。

113. 根据权利要求112所述的核酸,所述核酸还包括编码定位在所述细胞内信号传导结构域之后的多肽的核酸。

114. 根据权利要求113所述的核酸,其中所述多肽为抗体或细胞因子。

115. 根据权利要求114所述的核酸,其中所述抗体为scFV。

116. 一种核酸,所述核酸编码CAR,其中所述CAR包含细胞内信号传导结构域、跨膜结构域和细胞外结构域,所述核酸还包括编码定位在所述细胞内信号传导结构域之后的多肽的核酸,其中所述多肽包括与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA-4)结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,其中所述单克隆抗体或其片段包含重链、轻链或它们的组合,

其中所述重链包含

(a) 包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:61的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:62的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:63的氨基酸序列的VL CDR3;或

(b) 包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:64的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:65的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:66的氨基酸序列的VL CDR3;或

(c) 包含SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:32的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:33的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:67的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:68的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:69的氨基酸序列的VL CDR3;或

(d) 包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列的VH

CDR2、包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:70的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:71的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:72的氨基酸序列的VL CDR3;或

(e) 包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:39的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:73的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:74的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:75的氨基酸序列的VL CDR3;或

(f) 包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:76的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:77的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:78的氨基酸序列的VL CDR3;或

(g) 包含SEQ ID NO:43的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:45的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:79的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:80的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:81的氨基酸序列的VL CDR3;或

(h) 包含SEQ ID NO:46的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:47的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:48的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:82的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:83的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:84的氨基酸序列的VL CDR3;或

(i) 包含SEQ ID NO:49的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:50的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:51的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:85的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:86的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:87的氨基酸序列的VL CDR3;或

(j) 包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:53的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:54的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:88的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:89的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:90的氨基酸序列的VL CDR3;或

(k) 包含SEQ ID NO:55的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:56的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:57的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:91的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:92的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:93的氨基酸序列的VL CDR3;或

(l) 包含SEQ ID NO:58的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:59的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:60的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:94的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:95的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:96的氨基酸序列的VL CDR3;或

(m) 包含SEQ ID NO:413的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:414的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:415的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:455的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:456的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:457的氨基酸序列的VL CDR3;或

(n) 包含SEQ ID NO:416的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:417的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:418的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:458的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:459的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:460的氨基酸序列的VL CDR3;或

(o) 包含SEQ ID NO:419的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:420的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:421的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:461的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:462的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:463的氨基酸序列的VL CDR3;或

(p) 包含SEQ ID NO:422的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:423的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:424的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:464的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:465的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:466的氨基酸序列的VL CDR3;或

(q) 包含SEQ ID NO:425的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:426的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:427的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:467的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:468的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:469的氨基酸序列的VL CDR3;或

(r) 包含SEQ ID NO:428的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:429的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:430的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:470的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:471的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:472的氨基酸序列的VL CDR3;或

(s) 包含SEQ ID NO:431的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:432的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:433的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:473的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:474的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:475的氨基酸序列的VL CDR3;或

(t) 包含SEQ ID NO:434的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:435的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:436的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:476的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:477的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:478的氨基酸序列的VL CDR3;或

(u) 包含SEQ ID NO:437的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:438的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:439的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:479的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:480的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:481的氨基酸序列的VL CDR3;或

(v) 包含SEQ ID NO:440的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:441的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:442的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:482的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:483的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:484的氨基酸序列的VL CDR3;或

(w) 包含SEQ ID NO:443的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:444的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:445的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:485的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:486的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:487的氨基酸

序列的VL CDR3;或

(x) 包含SEQ ID NO:446的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:447的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:448的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:488的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:489的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:490的氨基酸序列的VL CDR3;或

(y) 包含SEQ ID NO:449的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:450的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:451的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:491的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:492的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:493的氨基酸序列的VL CDR3;或

(z) 包含SEQ ID NO:452的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:453的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:454的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:494的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:495的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:496的氨基酸序列的VL CDR3;或

(aa) 包含SEQ ID NO:857的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:858的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:859的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:892的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:893的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:894的氨基酸序列的VL CDR3;或

(bb) 包含SEQ ID NO:860的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:861的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:862的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:895的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:896的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:897的氨基酸序列的VL CDR3;或

(cc) 包含SEQ ID NO:863的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:864的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:865的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:898的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:899的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:900的氨基酸序列的VL CDR3;或

(dd) 包含SEQ ID NO:866的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:867的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:868的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:901的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:902的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:903的氨基酸序列的VL CDR3;或

(ee) 包含SEQ ID NO:869的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:870的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:871的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:904的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:905的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:906的氨基酸序列的VL CDR3;或

(ff) 包含SEQ ID NO:872的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:873的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:874的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:907的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:908的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:909的氨基酸序列的VL CDR3;或

(gg) 包含SEQ ID NO:875的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:876的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:877的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:910的氨基酸序

列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:911的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:912的氨基酸序列的VL CDR3;或

(hh) 包含SEQ ID NO:878的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:1000的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:879的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:913的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:914的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:915的氨基酸序列的VL CDR3;或

(ii) 包含SEQ ID NO:880的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:881的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:882的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:916的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:917的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:918的氨基酸序列的VL CDR3;或

(jj) 包含SEQ ID NO:883的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:884的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:885的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:919的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:920的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:921的氨基酸序列的VL CDR3;或

(kk) 包含SEQ ID NO:886的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:887的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:888的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:922的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:923的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:924的氨基酸序列的VL CDR3;或(11) 包含SEQ ID NO:889的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:890的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:891的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:925的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:926的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:927的氨基酸序列的VL CDR3。

117. 一种载体,所述载体包含根据权利要求112至116中任一项所述的核酸。

118. 一种细胞,所述细胞包含根据权利要求117所述的载体。

119. 根据权利要求118所述的细胞,其中所述细胞为免疫细胞。

120. 一种遗传工程细胞,所述遗传工程细胞在细胞表面膜上表达和承载根据权利要求105至111中任一项所述的嵌合抗原受体。

121. 根据权利要求120所述的细胞,其中免疫细胞为T细胞、NK细胞或B细胞。

122. 根据权利要求121所述的细胞,其中所述T细胞为CD4<sup>+</sup>或CD8<sup>+</sup>。

123. 根据权利要求122所述的遗传工程细胞,所述遗传工程细胞包含CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>细胞的混合群体。

124. 一种遗传工程细胞,所述遗传工程细胞在细胞表面膜上表达和承载嵌合抗原受体,并且所述遗传工程细胞还经工程化以表达和分泌多肽,其中多肽为与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,其中所述单克隆抗体或其片段包含重链、轻链或它们的组合,

其中所述重链包含

(a) 包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:61的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:62的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:63的氨基酸序列的VL CDR3;或

(b) 包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:64的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:65的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:66的氨基酸序列的VL CDR3;或(c) 包含SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:32的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:33的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:67的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:68的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:69的氨基酸序列的VL CDR3;或

(d) 包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:70的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:71的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:72的氨基酸序列的VL CDR3;或

(e) 包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:39的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:73的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:74的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:75的氨基酸序列的VL CDR3;或

(f) 包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:76的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:77的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:78的氨基酸序列的VL CDR3;或

(g) 包含SEQ ID NO:43的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:45的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:79的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:80的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:81的氨基酸序列的VL CDR3;或

(h) 包含SEQ ID NO:46的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:47的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:48的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:82的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:83的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:84的氨基酸序列的VL CDR3;或

(i) 包含SEQ ID NO:49的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:50的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:51的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:85的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:86的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:87的氨基酸序列的VL CDR3;或

(j) 包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:53的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:54的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:88的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:89的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:90的氨基酸序列的VL CDR3;或

(k) 包含SEQ ID NO:55的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:56的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:57的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:91的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:92的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:93的氨基酸序列的VL CDR3;或

(l) 包含SEQ ID NO:58的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:59的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:60的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:94的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:95的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:96的氨基酸序列的VL CDR3;或

(m) 包含SEQ ID NO:413的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:414的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:415的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:455的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:456的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:457的氨基酸序列的VL CDR3;或

(n) 包含SEQ ID NO:416的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:417的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:418的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:458的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:459的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:460的氨基酸序列的VL CDR3;或

(o) 包含SEQ ID NO:419的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:420的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:421的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:461的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:462的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:463的氨基酸序列的VL CDR3;或

(p) 包含SEQ ID NO:422的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:423的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:424的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:464的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:465的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:466的氨基酸序列的VL CDR3;或

(q) 包含SEQ ID NO:425的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:426的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:427的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:467的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:468的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:469的氨基酸序列的VL CDR3;或

(r) 包含SEQ ID NO:428的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:429的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:430的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:470的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:471的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:472的氨基酸序列的VL CDR3;或

(s) 包含SEQ ID NO:431的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:432的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:433的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:473的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:474的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:475的氨基酸序列的VL CDR3;或

(t) 包含SEQ ID NO:434的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:435的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:436的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:476的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:477的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:478的氨基酸序列的VL CDR3;或

(u) 包含SEQ ID NO:437的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:438的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:439的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:479的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:480的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:481的氨基酸

序列的VL CDR3;或

(v) 包含SEQ ID NO:440的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:441的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:442的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:482的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:483的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:484的氨基酸序列的VL CDR3;或

(w) 包含SEQ ID NO:443的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:444的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:445的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:485的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:486的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:487的氨基酸序列的VL CDR3;或

(x) 包含SEQ ID NO:446的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:447的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:448的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:488的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:489的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:490的氨基酸序列的VL CDR3;或

(y) 包含SEQ ID NO:449的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:450的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:451的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:491的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:492的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:493的氨基酸序列的VL CDR3;或

(z) 包含SEQ ID NO:452的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:453的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:454的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:494的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:495的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:496的氨基酸序列的VL CDR3;或

(aa) 包含SEQ ID NO:857的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:858的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:859的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:892的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:893的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:894的氨基酸序列的VL CDR3;或

(bb) 包含SEQ ID NO:860的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:861的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:862的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:895的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:896的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:897的氨基酸序列的VL CDR3;或

(cc) 包含SEQ ID NO:863的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:864的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:865的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:898的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:899的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:900的氨基酸序列的VL CDR3;或

(dd) 包含SEQ ID NO:866的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:867的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:868的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:901的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:902的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:903的氨基酸序列的VL CDR3;或

(ee) 包含SEQ ID NO:869的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:870的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:871的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:904的氨基酸序

列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:905的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:906的氨基酸序列的VL CDR3;或

(ff) 包含SEQ ID NO:872的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:873的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:874的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:907的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:908的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:909的氨基酸序列的VL CDR3;或

(gg) 包含SEQ ID NO:875的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:876的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:877的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:910的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:911的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:912的氨基酸序列的VL CDR3;或

(hh) 包含SEQ ID NO:878的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:1000的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:879的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:913的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:914的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:915的氨基酸序列的VL CDR3;或

(ii) 包含SEQ ID NO:880的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:881的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:882的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:916的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:917的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:918的氨基酸序列的VL CDR3;或

(jj) 包含SEQ ID NO:883的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:884的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:885的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:919的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:920的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:921的氨基酸序列的VL CDR3;或

(kk) 包含SEQ ID NO:886的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:887的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:888的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:922的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:923的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:924的氨基酸序列的VL CDR3;或

(ll) 包含SEQ ID NO:889的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:890的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:891的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:925的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:926的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:927的氨基酸序列的VL CDR3。

## 针对CTLA-4的抗体及其使用方法

[0001] 本申请要求提交于2021年11月24日的美国临时申请号63/282,887的优先权,其全部内容以引用方式并入本文。

[0002] 本文所引用的所有专利、专利申请和出版物均特此通过引用以其全文并入本文。这些出版物的公开内容特此以全文引用的方式并入本申请中,以便更全面地描述自本文所描述和要求保护的发明的日期起本领域技术人员已知的现有技术状态。

[0003] 本专利公开含有受版权保护的材料。版权所有人反对任何人对本专利文件或专利公开内容进行复制再现,因为其出现在美国专利与商标局的专利文档和记录中,但在其他方面保留任何和所有版权。

[0004] 序列列表

[0005] 本申请包含已经以ASCII格式电子提交的序列列表,并特此通过引用以其全文并入。在[ ]上创建的所述ASCII副本被命名为[ ],并且大小为[ ]字节。

### 技术领域

[0006] 本发明涉及针对人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 的抗体及其使用方法。

### 背景技术

[0007] CTLA-4是充当T细胞应答的主要负调节因子的抑制性受体。CTLA4针对其天然B7家族配体CD80和CD86的亲和力强于它们的同源刺激辅助受体CD28的亲和力。

### 发明内容

[0008] 本发明提供了人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 及其使用方法。

[0009] 实施方案涉及与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的抗体或其片段,该分离的抗体或其片段包含:(a) 包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:61的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:62的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:63的氨基酸序列的VL CDR3;或(b) 包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:64的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:65的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:66的氨基酸序列的VL CDR3;或(c) 包含SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:32的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:33的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:67的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:68的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:69的氨基酸序列的VL CDR3;或(d) 包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:70的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:71的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:72的氨基酸序列的VL CDR3;或(e) 包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID





CDR1、包含SEQ ID NO:867的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:868的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:901的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:902的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:903的氨基酸序列的VL CDR3;或 (ee) 包含SEQ ID NO:869的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:870的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:871的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:904的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:905的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:906的氨基酸序列的VL CDR3;或 (ff) 包含SEQ ID NO:872的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:873的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:874的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:907的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:908的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:909的氨基酸序列的VL CDR3;或 (gg) 包含SEQ ID NO:875的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:876的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:877的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:910的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:911的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:912的氨基酸序列的VL CDR3;或 (hh) 包含SEQ ID NO:878的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:1000的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:879的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:913的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:914的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:915的氨基酸序列的VL CDR3;或 (ii) 包含SEQ ID NO:880的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:881的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:882的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:916的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:917的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:918的氨基酸序列的VL CDR3;或 (jj) 包含SEQ ID NO:883的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:884的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:885的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:919的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:920的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:921的氨基酸序列的VL CDR3;或 (kk) 包含SEQ ID NO:886的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:887的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:888的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:922的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:923的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:924的氨基酸序列的VL CDR3;或 (ll) 包含SEQ ID NO:889的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:890的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:891的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:925的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:926的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:927的氨基酸序列的VL CDR3。

[0010] 本发明的方面还涉及与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,该分离的scFv抗体包含:(a) 包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:61的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:62的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:63的氨基酸序列的VL CDR3;或 (b) 包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:64的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:65的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:66的氨基酸序列的VL CDR3;或 (c) 包含SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:32的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:33的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:67的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:68的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:69的氨基酸序列的VL CDR3;或 (d) 包含SEQ ID NO:34的

氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:70的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:71的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:72的氨基酸序列的VL CDR3;或(e)包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:39的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:73的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:74的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:75的氨基酸序列的VL CDR3;或(f)包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:76的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:77的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:78的氨基酸序列的VL CDR3;或(g)包含SEQ ID NO:43的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:45的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:79的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:80的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:81的氨基酸序列的VL CDR3;或(h)包含SEQ ID NO:46的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:47的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:48的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:82的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:83的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:84的氨基酸序列的VL CDR3;或(i)包含SEQ ID NO:49的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:50的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:51的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:85的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:86的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:87的氨基酸序列的VL CDR3;或(j)包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:53的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:54的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:88的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:89的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:90的氨基酸序列的VL CDR3;或(k)包含SEQ ID NO:55的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:56的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:57的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:91的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:92的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:93的氨基酸序列的VL CDR3;或(l)包含SEQ ID NO:58的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:59的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:60的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:94的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:95的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:96的氨基酸序列的VL CDR3;或(m)包含SEQ ID NO:413的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:414的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:415的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:455的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:456的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:457的氨基酸序列的VL CDR3;或(n)包含SEQ ID NO:416的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:417的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:418的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:458的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:459的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:460的氨基酸序列的VL CDR3;或(o)包含SEQ ID NO:419的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:420的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:421的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:461的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:462的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:463的氨基酸序列的VL CDR3;或(p)包含SEQ ID NO:422的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:423的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:424的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:464的氨



897的氨基酸序列的VL CDR3;或(cc)包含SEQ ID NO:863的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:864的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:865的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:898的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:899的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:900的氨基酸序列的VL CDR3;或(dd)包含SEQ ID NO:866的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:867的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:868的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:901的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:902的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:903的氨基酸序列的VL CDR3;或(ee)包含SEQ ID NO:869的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:870的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:871的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:904的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:905的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:906的氨基酸序列的VL CDR3;或(ff)包含SEQ ID NO:872的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:873的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:874的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:907的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:908的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:909的氨基酸序列的VL CDR3;或(gg)包含SEQ ID NO:875的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:876的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:877的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:910的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:911的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:912的氨基酸序列的VL CDR3;或(hh)包含SEQ ID NO:878的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:1000的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:879的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:913的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:914的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:915的氨基酸序列的VL CDR3;或(ii)包含SEQ ID NO:880的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:881的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:882的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:916的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:917的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:918的氨基酸序列的VL CDR3;或(jj)包含SEQ ID NO:883的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:884的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:885的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:919的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:920的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:921的氨基酸序列的VL CDR3;或(kk)包含SEQ ID NO:886的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:887的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:888的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:922的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:923的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:924的氨基酸序列的VL CDR3;或(ll)包含SEQ ID NO:889的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:890的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:891的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:925的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:926的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:927的氨基酸序列的VL CDR3。

[0011] 更进一步地,本发明的方面涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA-4)结合的分离的抗体或其片段,该分离的抗体或其片段包含:重链可变区,该重链可变区包含选自以下项组成的组的氨基酸序列:SEQ ID NO:1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、385、387、389、391、393、395、397、399、401、403、405、407、409、411、1001、1003、1005、1007、1009、1011、1013、1015、1017、1019、1021和1023;以及轻链可变区,该轻链可变区包含选自以下项组成的组的氨基酸序列:SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、368、388、390、392、394、396、398、400、402、404、406、408、410、412、1002、1004、1006、1008、1010、

1012、1014、1016、1018、1020、1022和1024。

[0012] 另外,本发明的方面涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA-4)结合的分离的scFv抗体,该分离的scFv抗体包含:重链可变区,该重链可变区包含选自由以下项组成的组的氨基酸序列:SEQ ID NO:1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、385、387、389、391、393、395、397、399、401、403、405、407、409、411、1001、1003、1005、1007、1009、1011、1013、1015、1017、1019、1021和1023;以及轻链可变区,该轻链可变区包含选自由以下项组成的组的氨基酸序列:SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、368、388、390、392、394、396、398、400、402、404、406、408、410、412、1002、1004、1006、1008、1010、1012、1014、1016、1018、1020、1022和1024。

[0013] 例如,实施方案涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA-4)结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,该分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:1约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:2约95%相同的氨基酸序列。

[0014] 另一个实施方案涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA-4)结合的分离的scFv抗体,该分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:1约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:2约95%相同的氨基酸序列。

[0015] 另一个实施方案涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA-4)结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,该分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:3约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:4约95%相同的氨基酸序列。

[0016] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA-4)结合的分离的scFv抗体,该分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:3约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:4约95%相同的氨基酸序列。

[0017] 实施方案涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA-4)结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,该分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:5约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:6约95%相同的氨基酸序列。

[0018] 另外,实施方案涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA-4)结合的分离的scFv抗体,该分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:5约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:6约95%相同的氨基酸序列。

[0019] 更进一步地,实施方案涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA-4)结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,该分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:7约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:8约95%相同的氨基酸序列。

[0020] 另外,实施方案涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA-4)结合的分离的scFv抗体,该分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:7约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:8约95%相同的氨基酸序列。

[0021] 另外的实施方案涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA-4)结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,该分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻

链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:9约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:10约95%相同的氨基酸序列。

[0022] 另外,实施方案涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,该分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:9约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:10约95%相同的氨基酸序列。

[0023] 实施方案涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,该分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:11约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:12约95%相同的氨基酸序列。

[0024] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,该分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:11约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:12约95%相同的氨基酸序列。

[0025] 另外,实施方案涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,该分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:13约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:14约95%相同的氨基酸序列。

[0026] 更进一步地,实施方案涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,该分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:13约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:14约95%相同的氨基酸序列。

[0027] 另外,实施方案涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,该分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:15约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:16约95%相同的氨基酸序列。

[0028] 更进一步地,实施方案涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,该分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:15约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:16约95%相同的氨基酸序列。

[0029] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,该分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:17约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:18约95%相同的氨基酸序列。

[0030] 另外,实施方案涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,该分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:17约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:18约95%相同的氨基酸序列。

[0031] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,该分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:19约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:20约95%相同的氨基酸序列。

[0032] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,该分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:19约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:20约95%相同的氨基酸序列。

[0033] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,该分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:21约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:22约95%相同的氨基酸序列。

[0034] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,该分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:21约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:22约95%相同的氨基酸序列。

[0035] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,该分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:23约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:24约95%相同的氨基酸序列。

[0036] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,该分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:23约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:24约95%相同的氨基酸序列。

[0037] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,该分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:385约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:386约95%相同的氨基酸序列。

[0038] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,该分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:385约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:386约95%相同的氨基酸序列。

[0039] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,该分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:387约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:388约95%相同的氨基酸序列。

[0040] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,该分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:387约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:388约95%相同的氨基酸序列。

[0041] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,该分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:389约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:390约95%相同的氨基酸序列。

[0042] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,该分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:389约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:390约95%相同的氨基酸序列。

[0043] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的

单克隆抗体或其抗原结合片段,该分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:391约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:392约95%相同的氨基酸序列。

[0044] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,该分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:391约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:392约95%相同的氨基酸序列。

[0045] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,该分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:393约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:394约95%相同的氨基酸序列。

[0046] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,该分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:393约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:394约95%相同的氨基酸序列。

[0047] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,该分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:395约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:396约95%相同的氨基酸序列。

[0048] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,该分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:395约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:396约95%相同的氨基酸序列。

[0049] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,该分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:397约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:398约95%相同的氨基酸序列。

[0050] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,该分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:397约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:398约95%相同的氨基酸序列。

[0051] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,该分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:399约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:400约95%相同的氨基酸序列。

[0052] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,该分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:399约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:400约95%相同的氨基酸序列。

[0053] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,该分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:401约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:402约95%相同的氨基酸序列。

[0054] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的

scFv抗体,该分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:401约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:402约95%相同的氨基酸序列。

[0055] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,该分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:403约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:404约95%相同的氨基酸序列。

[0056] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,该分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:403约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:404约95%相同的氨基酸序列。

[0057] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,该分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:405约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:406约95%相同的氨基酸序列。

[0058] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,该分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:405约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:406约95%相同的氨基酸序列。

[0059] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,该分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:407约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:408约95%相同的氨基酸序列。

[0060] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,该分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:407约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:408约95%相同的氨基酸序列。

[0061] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,该分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:409约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:410约95%相同的氨基酸序列。

[0062] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,该分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:409约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:410约95%相同的氨基酸序列。

[0063] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,该分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:411约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:412约95%相同的氨基酸序列。

[0064] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,该分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:411约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:412约95%相同的氨基酸序列。

[0065] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,该分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或

它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:1001约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:1002约95%相同的氨基酸序列。

[0066] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,该分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:1001约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:1002约95%相同的氨基酸序列。

[0067] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,该分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:1003约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:1004约95%相同的氨基酸序列。

[0068] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,该分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:1003约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:1004约95%相同的氨基酸序列。

[0069] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,该分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:1005约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:1006约95%相同的氨基酸序列。

[0070] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,该分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:1005约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:1006约95%相同的氨基酸序列。

[0071] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,该分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:1007约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:1008约95%相同的氨基酸序列。

[0072] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,该分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:1007约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:1008约95%相同的氨基酸序列。

[0073] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,该分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:1009约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:1010约95%相同的氨基酸序列。

[0074] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,该分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:1009约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:1010约95%相同的氨基酸序列。

[0075] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的

单克隆抗体或其抗原结合片段,该分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:1011约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:1012约95%相同的氨基酸序列。

[0076] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,该分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:1011约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:1012约95%相同的氨基酸序列。

[0077] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,该分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:1013约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:1014约95%相同的氨基酸序列。

[0078] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,该分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:1013约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:1014约95%相同的氨基酸序列。

[0079] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,该分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:1015约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:1016约95%相同的氨基酸序列。

[0080] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,该分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:1015约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:1016约95%相同的氨基酸序列。

[0081] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,该分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:1017约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:1018约95%相同的氨基酸序列。

[0082] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,该分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:1017约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:1018约95%相同的氨基酸序列。

[0083] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,该分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:1019约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:1020约95%相同的氨基酸序列。

[0084] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,该分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:1019约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:1020约95%相同的氨基酸序列。

[0085] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,该分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:1021约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:1022约95%相同的氨基酸序列。

[0086] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,该分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:1021约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:1022约95%相同的氨基酸序列。

[0087] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,该分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:1023约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:1024约95%相同的氨基酸序列。

[0088] 实施方案也涉及一种与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的scFv抗体,该分离的scFv抗体包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含与SEQ ID NO:1023约95%相同的氨基酸序列,并且轻链包含与SEQ ID NO:1024约95%相同的氨基酸序列。

[0089] 本发明的方面也涉及根据权利要求1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77或79所述的分离的单克隆抗体或抗原结合片段,其中分离的单克隆抗体或抗原结合片段包含野生型Fc或经修饰的Fc。

[0090] 另外,本发明的方面涉及一种分离的双特异性抗体,该分离的双特异性抗体包含如本文所述的抗体或片段以及对免疫细胞上的分子具有特异性的第二抗原结合片段。例如,该分子选自由以下项组成的组:CCR4、B7H3、B7H4、CD27、CD28、CD40、CD40L、CD47、CD122、CTLA-4、GITR、GITRL、ICOS、ICOSL、LAG-3、LIGHT、OX-40、OX40L、PD-1、TIM3、4-1BB、TIGIT、VISTA、HEVM、BTLA、CD47、PDL1、MICA、MICB和KIR。

[0091] 在实施方案中,该片段和该第二片段各自独立地选自Fab片段、单链可变片段(scFv)或单结构域抗体。

[0092] 实施方案还可包括Fc片段。例如,Fc片段包括野生型Fc片段或经修饰的Fc片段。

[0093] 本发明的方面涉及一种核酸,该核酸编码如本文所述的抗体。

[0094] 更进一步地,本发明的方面涉及一种核酸,该核酸编码如本文所述的双特异性抗体。

[0095] 另外,本发明的方面涉及一种药物组合物,该药物组合物包含如本文所述的抗体或其片段以及药学上可接受的载剂或赋形剂。

[0096] 实施方案还可包含至少一种附加的治疗剂。例如,治疗剂可以为毒素、放射标记物、siRNA、小分子或细胞因子。

[0097] 本发明的方面涉及一种药物组合物,该药物组合物包含如本文所述的双特异性抗体以及药学上可接受的载剂或赋形剂。

[0098] 在实施方案中,药物组合物还可包含至少一种附加的治疗剂。例如,治疗剂可以为毒素、放射标记物、siRNA、小分子或细胞因子。

[0099] 另外,本发明的方面涉及一种分离的细胞,该分离的细胞包含编码如本文所述的抗体或片段的一种或多种多核苷酸。

[0100] 另外,本发明的方面涉及一种分离的细胞,该分离的细胞包含编码如本文所述的双特异性抗体或其片段的一种或多种多核苷酸。

[0101] 另外,本发明的方面涉及一种载体,该载体包含如本文所述的核酸。

[0102] 另外,本发明的方面涉及一种细胞,该细胞包含如本文所述的载体。

[0103] 本发明的方面涉及治疗受试者的癌症的方法。例如,该方法包括向受试者施用治疗有效量的如本文所述的CTLA-4抗体或其片段。例如,该方法包括向受试者施用治疗有效量的如本文所述的CTLA-4双特异性抗体。

[0104] 本发明的方面也涉及一种嵌合抗原受体(CAR)。在实施方案中,该CAR包含细胞内信号传导结构域、跨膜结构域和细胞外结构域,其中细胞外结构域为与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA-4)结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,其中单克隆抗体或其片段包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含:(a)包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:61的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:62的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:63的氨基酸序列的VL CDR3;或(b)包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:64的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:65的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:66的氨基酸序列的VL CDR3;或(c)包含SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:32的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:33的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:67的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:68的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:69的氨基酸序列的VL CDR3;或(d)包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:70的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:71的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:72的氨基酸序列的VL CDR3;或(e)包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:39的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:73的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:74的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:75的氨基酸序列的VL CDR3;或(f)包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:76的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:77的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:78的氨基酸序列的VL CDR3;或(g)包含SEQ ID NO:43的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:45的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:79的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:80的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:81的氨基酸序列的VL CDR3;或(h)包含SEQ ID NO:46的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:47的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:48的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:82的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:83的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:84的氨基酸序列的VL CDR3;或(i)包含SEQ ID NO:49的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:50的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:51的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID

NO:85的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:86的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:87的氨基酸序列的VL CDR3;或(j)包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:53的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:54的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:88的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:89的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:90的氨基酸序列的VL CDR3;或(k)包含SEQ ID NO:55的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:56的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:57的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:91的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:92的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:93的氨基酸序列的VL CDR3;或(l)包含SEQ ID NO:58的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:59的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:60的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:94的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:95的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:96的氨基酸序列的VL CDR3;或(m)包含SEQ ID NO:413的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:414的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:415的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:455的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:456的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:457的氨基酸序列的VL CDR3;或(n)包含SEQ ID NO:416的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:417的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:418的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:458的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:459的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:460的氨基酸序列的VL CDR3;或(o)包含SEQ ID NO:419的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:420的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:421的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:461的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:462的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:463的氨基酸序列的VL CDR3;或(p)包含SEQ ID NO:422的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:423的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:424的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:464的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:465的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:466的氨基酸序列的VL CDR3;或(q)包含SEQ ID NO:425的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:426的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:427的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:467的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:468的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:469的氨基酸序列的VL CDR3;或(r)包含SEQ ID NO:428的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:429的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:430的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:470的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:471的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:472的氨基酸序列的VL CDR3;或(s)包含SEQ ID NO:431的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:432的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:433的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:473的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:474的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:475的氨基酸序列的VL CDR3;或(y)包含SEQ ID NO:434的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:435的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:436的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:476的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:477的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:478的氨基酸序列的VL CDR3;或(u)包含SEQ ID NO:437的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:438的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:439的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:479的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:480的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:481

的氨基酸序列的VL CDR3;或(v)包含SEQ ID NO:440的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:441的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:442的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:482的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:483的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:484的氨基酸序列的VL CDR3;或(w)包含SEQ ID NO:443的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:444的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:445的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:485的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:486的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:487的氨基酸序列的VL CDR3;或(x)包含SEQ ID NO:446的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:447的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:448的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:488的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:489的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:490的氨基酸序列的VL CDR3;或(y)包含SEQ ID NO:449的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:450的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:451的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:491的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:492的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:493的氨基酸序列的VL CDR3;或(z)包含SEQ ID NO:452的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:453的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:454的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:494的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:495的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:496的氨基酸序列的VL CDR3;或(aa)包含SEQ ID NO:857的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:858的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:859的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:892的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:893的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:894的氨基酸序列的VL CDR3;或(bb)包含SEQ ID NO:860的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:861的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:862的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:895的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:896的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:897的氨基酸序列的VL CDR3;或(cc)包含SEQ ID NO:863的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:864的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:865的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:898的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:899的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:900的氨基酸序列的VL CDR3;或(dd)包含SEQ ID NO:866的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:867的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:868的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:901的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:902的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:903的氨基酸序列的VL CDR3;或(ee)包含SEQ ID NO:869的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:870的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:871的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:904的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:905的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:906的氨基酸序列的VL CDR3;或(ff)包含SEQ ID NO:872的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:873的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:874的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:907的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:908的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:909的氨基酸序列的VL CDR3;或(gg)包含SEQ ID NO:875的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:876的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:877的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:910的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:911的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:912的氨基酸序列的VL CDR3;或(hh)包含SEQ ID NO:878的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ

ID NO:1000的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:879的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:913的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:914的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:915的氨基酸序列的VL CDR3;或(ii)包含SEQ ID NO:880的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:881的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:882的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:916的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:917的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:918的氨基酸序列的VL CDR3;或(jj)包含SEQ ID NO:883的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:884的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:885的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:919的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:920的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:921的氨基酸序列的VL CDR3;或(kk)包含SEQ ID NO:886的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:887的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:888的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:922的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:923的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:924的氨基酸序列的VL CDR3;或(11)包含SEQ ID NO:889的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:890的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:891的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:925的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:926的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:927的氨基酸序列的VL CDR3。例如,跨膜结构域包含CD28。

[0105] 在实施方案中,跨膜结构域还包含定位在细胞外结构域与跨膜结构域之间的茎区。

[0106] 实施方案还可包括定位在跨膜结构域与细胞内信号传导结构域之间的一种或多种附加的共刺激分子。例如,共刺激分子为CD28、4-1BB、ICOS或OX40。例如,细胞内信号传导结构域包含CD3 $\zeta$ 链。

[0107] 在实施方案中,抗体为Fab或scFV。

[0108] 本发明的方面也涉及一种核酸,该核酸编码如本文所述的CAR。在实施方案中,该核酸还可包括编码定位在细胞内信号传导结构域之后的多肽的核酸。例如,该多肽为抗体或细胞因子,诸如scFV。

[0109] 本发明的方面涉及一种核酸,该核酸编码CAR,其中该CAR包含细胞内信号传导结构域、跨膜结构域和细胞外结构域,该核酸还包括编码定位在细胞内信号传导结构域之后的多肽的核酸,其中多肽包括与人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA-4)结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,其中单克隆抗体或其片段包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含:(a)包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:61的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:62的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:63的氨基酸序列的VL CDR3;或(b)包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:64的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:65的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:66的氨基酸序列的VL CDR3;或(c)包含SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:32的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:33的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:67的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:68的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:69的氨基酸序列的VL CDR3;或(d)包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ

ID NO:35的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:70的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:71的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:72的氨基酸序列的VL CDR3;或(e)包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:39的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:73的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:74的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:75的氨基酸序列的VL CDR3;或(f)包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:76的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:77的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:78的氨基酸序列的VL CDR3;或(g)包含SEQ ID NO:43的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:45的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:79的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:80的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:81的氨基酸序列的VL CDR3;或(h)包含SEQ ID NO:46的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:47的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:48的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:82的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:83的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:84的氨基酸序列的VL CDR3;或(i)包含SEQ ID NO:49的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:50的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:51的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:85的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:86的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:87的氨基酸序列的VL CDR3;或(j)包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:53的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:54的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:88的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:89的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:90的氨基酸序列的VL CDR3;或(k)包含SEQ ID NO:55的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:56的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:57的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:91的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:92的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:93的氨基酸序列的VL CDR3;或(l)包含SEQ ID NO:58的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:59的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:60的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:94的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:95的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:96的氨基酸序列的VL CDR3;或(m)包含SEQ ID NO:413的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:414的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:415的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:455的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:456的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:457的氨基酸序列的VL CDR3;或(n)包含SEQ ID NO:416的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:417的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:418的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:458的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:459的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:460的氨基酸序列的VL CDR3;或(o)包含SEQ ID NO:419的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:420的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:421的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:461的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:462的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:463的氨基酸序列的VL CDR3;或(p)包含SEQ ID NO:422的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:423的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:424的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:464的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID



包含SEQ ID NO:863的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:864的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:865的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:898的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:899的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:900的氨基酸序列的VL CDR3;或(dd)包含SEQ ID NO:866的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:867的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:868的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:901的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:902的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:903的氨基酸序列的VL CDR3;或(ee)包含SEQ ID NO:869的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:870的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:871的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:904的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:905的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:906的氨基酸序列的VL CDR3;或(ff)包含SEQ ID NO:872的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:873的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:874的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:907的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:908的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:909的氨基酸序列的VL CDR3;或(gg)包含SEQ ID NO:875的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:876的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:877的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:910的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:911的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:912的氨基酸序列的VL CDR3;或(hh)包含SEQ ID NO:878的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:1000的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:879的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:913的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:914的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:915的氨基酸序列的VL CDR3;或(ii)包含SEQ ID NO:880的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:881的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:882的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:916的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:917的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:918的氨基酸序列的VL CDR3;或(jj)包含SEQ ID NO:883的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:884的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:885的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:919的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:920的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:921的氨基酸序列的VL CDR3;或(kk)包含SEQ ID NO:886的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:887的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:888的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:922的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:923的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:924的氨基酸序列的VL CDR3;或(ll)包含SEQ ID NO:889的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:890的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:891的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:925的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:926的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:927的氨基酸序列的VL CDR3。。

[0110] 本发明的方面涉及一种载体,该载体包含如本文所述的核酸。

[0111] 本发明的方面也涉及一种细胞,该细胞包含如本文所述的载体。

[0112] 本发明的方面涉及一种遗传工程细胞,该遗传工程细胞在细胞表面膜上表达和承载如本文所述的嵌合抗原受体。例如,该细胞为T细胞或NK细胞。例如,T细胞为CD4<sup>+</sup>或CD8<sup>+</sup>。

[0113] 实施方案还可包括CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>细胞的混合群体。

[0114] 本发明的方面也涉及一种遗传工程细胞,该遗传工程细胞在细胞表面膜上表达和承载嵌合抗原受体,并且该遗传工程细胞还经工程化以表达和分泌多肽,其中多肽为与人

细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,其中单克隆抗体或其片段包含重链、轻链或它们的组合,其中重链包含:(a) 包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:61的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:62的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:63的氨基酸序列的VL CDR3;或(b) 包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:64的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:65的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:66的氨基酸序列的VL CDR3;或(c) 包含SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:32的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:33的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:67的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:68的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:69的氨基酸序列的VL CDR3;或(d) 包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:70的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:71的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:72的氨基酸序列的VL CDR3;或(e) 包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:39的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:73的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:74的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:75的氨基酸序列的VL CDR3;或(f) 包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:76的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:77的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:78的氨基酸序列的VL CDR3;或(g) 包含SEQ ID NO:43的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:45的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:79的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:80的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:81的氨基酸序列的VL CDR3;或(h) 包含SEQ ID NO:46的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:47的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:48的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:82的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:83的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:84的氨基酸序列的VL CDR3;或(i) 包含SEQ ID NO:49的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:50的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:51的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:85的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:86的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:87的氨基酸序列的VL CDR3;或(j) 包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:53的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:54的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:88的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:89的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:90的氨基酸序列的VL CDR3;或(k) 包含SEQ ID NO:55的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:56的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:57的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:91的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:92的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:93的氨基酸序列的VL CDR3;或(l) 包含SEQ ID NO:58的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:59的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:60的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:94的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:95的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:96的氨基酸序列的VL CDR3;或(m) 包含



包含SEQ ID NO:451的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:491的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:492的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:493的氨基酸序列的VL CDR3;或(z)包含SEQ ID NO:452的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:453的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:454的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:494的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:495的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:496的氨基酸序列的VL CDR3;或(aa)包含SEQ ID NO:857的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:858的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:859的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:892的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:893的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:894的氨基酸序列的VL CDR3;或(bb)包含SEQ ID NO:860的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:861的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:862的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:895的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:896的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:897的氨基酸序列的VL CDR3;或(cc)包含SEQ ID NO:863的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:864的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:865的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:898的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:899的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:900的氨基酸序列的VL CDR3;或(dd)包含SEQ ID NO:866的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:867的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:868的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:901的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:902的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:903的氨基酸序列的VL CDR3;或(ee)包含SEQ ID NO:869的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:870的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:871的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:904的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:905的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:906的氨基酸序列的VL CDR3;或(ff)包含SEQ ID NO:872的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:873的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:874的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:907的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:908的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:909的氨基酸序列的VL CDR3;或(gg)包含SEQ ID NO:875的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:876的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:877的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:910的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:911的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:912的氨基酸序列的VL CDR3;或(hh)包含SEQ ID NO:878的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:1000的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:879的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:913的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:914的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:915的氨基酸序列的VL CDR3;或(ii)包含SEQ ID NO:880的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:881的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:882的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:916的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:917的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:918的氨基酸序列的VL CDR3;或(jj)包含SEQ ID NO:883的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:884的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:885的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:919的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:920的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:921的氨基酸序列的VL CDR3;或(kk)包含SEQ ID NO:886的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:887的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:888的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:922的氨基酸

序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:923的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:924的氨基酸序列的VL CDR3;或(11)包含SEQ ID NO:889的氨基酸序列的VH CDR1、包含SEQ ID NO:890的氨基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO:891的氨基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO:925的氨基酸序列的VL CDR1、包含SEQ ID NO:926的氨基酸序列的VL CDR2以及包含SEQ ID NO:927的氨基酸序列的VL CDR3。

[0115] 本发明的其他目的和优点根据随后的描述是显而易见的。

## 附图说明

[0116] 本专利或申请文件包含至少一幅以彩色绘制的附图。带有彩色附图的本专利或专利申请公开的副本将在请求并支付必要费用后由专利局提供。

[0117] 图1示出了将ELISA与处于变化的稀释度的经PEG纯化的噬菌体结合。

[0118] 图2示出了FACS确认CTLA-4噬菌体可与表达CTLA-4的1G5 Jurkat细胞结合。

[0119] 图3提供了抗CTLA-4抗体氨基酸(AA)和核苷酸(Nuc)序列。“HC”为重链,并且“LC”为轻链。

[0120] 图4至图8提供了抗CTLA-4抗体氨基酸(AA)和核苷酸(Nuc)序列。

[0121] 图9至图11提供了抗CTLA-4抗体氨基酸(AA)和核苷酸(Nuc)序列。

[0122] 图12示出了与CD80 hFc竞争与1G5 Jurkat上的CTLA4结合的百分比。1G5 Jurkat细胞被转导以过表达CTLA4。将细胞与处于指定浓度的可溶性抗体一起温育,洗涤,然后与经标记的CD80-Fc一起温育。在BD FACSCanto II上读取样品。荧光的减少用于指示对CD80与细胞表面上的CTLA4的结合的阻滞。

[0123] 图13示出了改编自Metzler,William J.等人“Solution Structure of Human CTLA-4and Delineation of a CD80/CD86 Binding Site Conserved in CD28”的带状图。

[0124] 图14示出了改编自Stamper,Carin C.等人“Crystal Structure of the B7-1/CTLA-4Complex That Inhibits Human Immune Responses.”Nature的带状图。

[0125] 图15示出了抑制免疫应答的机制的示意图。

[0126] 图16示出了现有疗法:伊匹木单抗-IgG1和曲美木单抗-IgG2的带状图。小图A和小图B示出了改编自Ramagopal,Udupi A.等人“Structural Basis for Cancer Immunotherapy by the First-in-Class Checkpoint Inhibitor Ipilimumab”的带状图。小图C示出了改编自He,Mengnan等人“Remarkably Similar CTLA-4Binding Properties of Therapeutic Ipilimumab and Tremelimumab Antibodies”的带状图。

[0127] 图17示出了针对抗CTLA4抗体的示例性淘选结果的图表。轮次:1、1b、2、2b、3、3b。在第3轮和第3b轮中引入小鼠CTLA4。结果是10种独特的抗体。

[0128] 图18示出了aCTLA4抗体的示例性动力学分析的图表。

[0129] 图19示出了aCTLA4抗体的示例性竞争分析的图表。

[0130] 图20示出了与T细胞结合的aCTLA4抗体的FACS的图。与T2-C10相比,E1-D7结合T细胞上显著更多的CTLA4。将来自biolegend的抗CTLA4ab在单个点(推荐的染色浓度)处用于对照。Ipi IgG为在实验室中进行克隆以代表伊匹木单抗的抗体,它不是商业制剂或生物类似物。

[0131] 图21示出了与T细胞结合的aCTLA4 Ab的示例性FACS。

[0132] 图22示出了小鼠/人CTLA4交叉反应性的ELISA结果的示例性图。E1-D7与小鼠CTLA4交叉反应。

[0133] 图23示出了改编自P.Ott等人2014的T细胞的示例性机制的示意图。

[0134] 图24示出了MLR测定的示意图。示意图由Explicitte提供。方案:CD4+T细胞与各自来自不同供体的单核细胞衍生DC的共培养。这指示树突状细胞的同种识别引起T细胞的活化。表达PDL1的DC可抑制T细胞活化。免疫检查点抑制剂的添加可使T细胞从抑制恢复。我们研究了抗PD1是否增强T细胞活化。测量的IFN $\gamma$ 和IL2细胞因子产生是T细胞活化的指标。

[0135] 图25示出了来自改编自Miltenyi的单核细胞、imMo-DC和mMo-DC的免疫分型的数据。在该方案中,将使用Miltenyi CD14+微珠的分离CD14+单核细胞在Miltenyi Mo-DC培养基(带有GM-CSF+IL4的预制备培养基)中培养并培养5天。然后,加入TNF- $\alpha$  (1000U/ml)、IL-1 $\beta$  (5ng/ml)、IL-6 (10ng/ml)和前列腺素E2 (PGE2) (1 $\mu$ M)并培养2天以使DC成熟。mMo-DC表达参与DC与原初T细胞之间的免疫学突触的形成的各种DC标志物,包括CD80、CD86和MHC II (HLA-DR)。成熟Mo-DC也表达DC活化标志物CD83、CD40和CCR7。

[0136] 图26示出了DC供体AD染色的数据和分析。

[0137] 图27示出了示例性MLR1数据:测量IFN $\gamma$ 产量的图。我们研究了E1-D7是否抑制T细胞活化。与仅T细胞+DC、抗PD1处理和无关Ab对照相比,在用E1-D7处理的孔中观察到IFN $\gamma$ 的降低。吸光度值4用于表示饱和。

[0138] 图28示出了aCTLA4/aPD-1MLR的组合的示例性数据:IFN $\gamma$ 产量的图。

[0139] 图29示出了使用CTLA4-PMPL的第二次淘选的示例性示意图。

[0140] 图30示出了来自于将ELISA与处于变化的稀释度的经PEG纯化的噬菌体结合的数据的示例性图。

[0141] 图31示出了示例性FACS确认我们的CTLA4噬菌体可与表达CTLA-4的1G5 Jurkat细胞结合。

[0142] 图32示出了aCTLA4 scFv-Fc上清液的示例性动力学筛选数据的图表。

[0143] 图33示出了针对hCTLA4的示例性结合曲线。

[0144] 图34示出了针对mCTLA4的示例性结合曲线。

[0145] 图35示出了BSA阴性对照结合曲线。

[0146] 图36示出了数据和观察结果的图表。按抗体的25nM浓度处的缔合应答的递减次序来排列数据。所有候选抗体都具有比伊匹木单抗和BiologendaCTLA4(商业对照)更高的解离速率。大多数候选物似乎具有比商业对照更高的缔合应答。4种候选物(在表中突出显示)具有比E1-D7(泰勒抗体—实验室对照)更低的解离常数。E2-D10和E1-A12具有相同的重链但具有不同的轻链家族。它们的应答速率中的差异由轻链结合介导。E2-H10也属于与上述两者相同的Vh家族。

[0147] 图37示出了来自竞争测定的示例性数据的图表。CD80阻滞:所有候选抗体都在一定程度上阻断CD80结合,但不超过伊匹木单抗,因此我选择具有比E1-D7(实验室对照,泰勒候选物)更高的阻滞(更低的第二缔合值)的候选物。CD86阻滞:所有候选物都具有负的第二缔合值,表示它们都完全阻断CD86(归一化值=0)。我选择具有在与伊匹木单抗进行比较时更接近于零的负值的候选物,因为较高的负值可指示抗体解离。E1-A8和E2-A4属于相同的种系家族。E1-D7阻滞:突出显示的候选物相比于伊匹木单抗更好地阻断E1-D7结合。伊匹木

单抗阻滞:突出显示的候选物比E1-D7更好地阻断伊匹木单抗结合。所有阻断CD80和CD86的候选物在动力学方面都表现得相对较差。

[0148] 图38示出了CTLA4结合的示例性图。将Jurkat细胞用hCTLA4转导并用于生成结合曲线。

[0149] 图39示出了改编自[www.moleculardevices.com/en/assets/app-note/br/characterize-biologics-for-immune-checkpoint-blockade-with-reporter-bioassays-using-spectramax-microplate-readers#gref](http://www.moleculardevices.com/en/assets/app-note/br/characterize-biologics-for-immune-checkpoint-blockade-with-reporter-bioassays-using-spectramax-microplate-readers#gref)的PROMEGA荧光素酶报告基因测定的示意图。

[0150] 图40示出了示例性Promega CTLA4生物测定数据的图。针对Ipi生物类似物IgG对抗CTLA4 scFv-Fc进行测试。使用BMG polarstar omega以1秒(左列)或10秒(右列)的间隔对板进行读取。E1-B10、E1-A8、E2-A4和E1-D7在Ipi的约40%处显示出类似的活性。在板2上,E2-G9显示出与ipi相当的活性,然而E2-H10、E1-A4和E2-H12显示出最小限度的改善。

[0151] 图41示出了双特异性设计的图示。当表达时,用IgG1铰链构建的BsAb显示出单体和二聚体的混合物,因此增加我们转换为IgG3铰链的二聚反应频率。我们最初建立两个构建体,一个在IgG3铰链之前带有(G4S)5接头,并且另一个没有前导接头。第二接头被保持在5个重复处,以为第2scFv提供充足的空间来达到结合位点而没有来自铰链的干扰。

[0152] 图42示出了IgG3铰链接头序列的序列。

[0153] 图43示出了针对非还原和还原的E1D7-IgG3铰链-P4B3M3和P4B3M3-IgG3铰链-E1D7 bsAb的示例性经标记的SDS Page Gel的图片。

[0154] 图44示出了示例性数据的图表。SA传感器装载有生物素酰化的CTLA4或PD1,并且允许所指示的ab缔合/解离。由于传感器漂移,装载PD1的传感器的解离速率是不可靠的。

[0155] 图45示出了来自示例性双重结合测定的数据。CTLA4+、PD1+或CTLA4+PD1+Jurkat细胞首先用指示量的单或双特异性蛋白包被。接下来添加可溶性蛋白并允许其与游离臂结合。如此处所示,单特异性ab不能结合显著量的可溶性抗原,然而当与表达PD1的细胞结合时,bsAb能够从溶液中捕获可溶性CTLA4。

[0156] 图46示出了来自针对Ab(包括组合mAb)相比CD80 hFc对于CTLA4+/PD1+1G5 Jurkat的竞争测定的非限制性示例性数据。在与单特异性抗体和混合物进行比较时,BsAb展示出CD80与PD1+CTLA4+ jurkat细胞结合的明显改善的竞争。

[0157] 图47示出了来自用CD80 hFc进行的针对与1G5 Jurkat上的CTLA4结合的%竞争测定的非限制性示例性数据。使用经CTLA4转导的Jurkat细胞的CD80竞争测定:针对CD80竞争对四种双特异性构建体进行了测试。两种具有完整的5,5接头构象,并且另外两种具有缩写的0,5接头。我们也转换了最终构建体中的aPD1/aCTLA4 ab的次序。如此处所示,E1-D7和E1-D7+P4B3m3组合疗法引起中度竞争,然而bsAb的形成显示出CD80竞争中的显著增加,这可能是由于由抗PD1结构域生成的附加的结合潜力。

[0158] 图48示出了透明细胞肾细胞癌小图(A)特征(改编自Li等人,2019)和小图(B)针对细胞分化的模型(改编自Tun等人,2010)。

[0159] 图49示出了改编自Feng等人,2019的ccRCC患者的OS的图。

[0160] 图50示出了改编自Chevrier等人,2017的ccRCC的免疫群体的表示的图。

[0161] 图51示出了CTLA4信号传导途径的图示和图。小图A示出了CTLA4信号传导途径的

图示。小图B示出了ccRCC中的CTLA4过表达的图(改编自Lie等人,2020)。小图C示出了伊匹木单抗和CTLA4阻滞的图示。

[0162] 图52示出了改编自Kim等人,2021的PD1信号传导途径的图片和图示。小图A示出了PD1-PDL1信号传导途径。小图B示出了ccRCC中的PD1过表达的组织学图像。小图C示出了PD1阻滞和非限制性效应的图示。

[0163] 图53示出了双特异性抗体的双重检查点阻滞的图示。小图A示出了双重CTLA4/PDL检查点阻滞的示意图。小图B示出了非限制性示例性双特异性抗体形式。

[0164] 图54示出了在临床中使用的示例性抗CTLA4/抗PD1双特异性抗体的表格。

[0165] 图55示出了用于使用ELISA来评估抗CTLA4候选物对处于不同浓度的人和小鼠CTLA4的结合亲和力的非限制性示例性实验设计的示意图。

[0166] 图56示出了ELISA结合曲线的非限制性数据和结果。小图A示出了ELISA结合曲线以指示抗CTLA4候选物对hCTLA4的结合亲和力。小图B示出了ELISA结合曲线以指示抗CTLA4候选物对mCTLA4的结合亲和力。小图C示出了ELISA结合曲线以指示抗CTLA4候选物对BSA(阴性对照)的结合亲和力。

[0167] 图57示出了用于使用BLI-Octet来表征抗体候选物的动力学特性的非限制性示例性实验设计。

[0168] 图58示出了指示抗CTLA4候选物的动力学特性的非限制性数据。在与伊匹木单抗进行比较时,所有测试的候选物都具有更高的解离速率,即使当它们具有更高的缔合应答时。在候选物当中,C、B和G看起来具有最低的解离速率。KD-解离常数、Kon-缔合速率、Kon-缔合速率。

[0169] 图59示出了用于确定抗CTLA4抗体阻断CD80/CD86/伊匹木单抗结合的能力以及确定抗体和配体在CTLA4的表面上的定位中的相似性的非限制性示例性实验设计的示意图。

[0170] 图60示出了抗CTLA4候选物对CD80/CD86/伊匹木单抗与CTLA4结合的阻滞百分比的图表。CD80:伊匹木单抗在最高程度上阻断CD80。显示出最高CD80阻滞的候选物:I、E、J。CD86:所有候选物都显示出对CD86结合的100%阻滞。这可能是由于记录的CD86与CTLA4结合的较低亲和力。伊匹木单抗:所有候选物都在一定程度上阻断伊匹木单抗与CTLA4的结合,甚至是与mCTLA4产生交叉反应的那些。

[0171] 图61示出了改编自He M,Chai Y,Qi J,Zhang CWH,Tong Z,Shi Y,Yan J,Tan S,Gao GF.Remarkably similar CTLA-4 binding properties of therapeutic ipilimumab and tremelimumab antibodies.Oncotarget.2017年5月19日;8(40):67129-67139.doi:10.18632/oncotarget.18004.PMID:28978021;PMCID:PMC5620161的伊匹木单抗复合物的带状图。小图A示出了与突出显示的hCTLA4-接触残基复合的伊匹木单抗。小图B示出了与突出显示的mCTLA4-对准表位复合的伊匹木单抗。

[0172] 图62示出了改编自Stamper CC,Zhang Y,Tobin JF,Erbe DV,Ikemizu S,Davis SJ,Stahl ML,Seehra J,Somers WS,Mosyak L.Crystal structure of the B7-1/CTLA-4 complex that inhibits human immune responses.Nature.2001年3月29日;410(6828):608-11.doi:10.1038/35069118.Nature 2001年5月31日中的勘误表;411(6837):617.PMID:11279502的CD80复合物的带状图。小图A示出了与突出显示的hCTLA4-接触残基复合的CD80。小图B示出了与突出显示的mCTLA4-对准表位复合的CD80。

[0173] 图63示出了用于确定候选抗体对表达CTLA4的Jurkat细胞的结合亲和力的实验设计的非限制性示例性示意图。

[0174] 图64示出了抗CTLA4候选物对CTLA4+Jurkat细胞的结合亲和力的非限制性示例性结合曲线。

[0175] 图65示出了用于评定抗体结合在促进CD28信号传导中的生物学意义的实验设计的非限制性示例性示意图。

[0176] 图66示出了荧光素酶的诱导倍数相比抗CTLA4候选物的浓度的非限制性示例性图。跨两个板,伊匹木单抗显示出最高的荧光素酶表达诱导。8种所测试的候选物中的五种:E、H、J、F和I显示出类似的应答。

[0177] 图67示出了抗CTLA-4抗体种系比对。

[0178] 图68示出了抗CTLA-4抗体氨基酸序列。

[0179] 图69示出了抗CTLA-4抗体核酸序列。

## 具体实施方式

### [0180] 缩写和定义

[0181] 本文提供了一个或多个实施方案的具体实施方式。然而,应当理解,本发明可以用各种形式来体现。因此,本文所公开的具体细节不应被解释为限制性的,而是作为权利要求书的基础并且作为教导本领域技术人员以任何适当的方式来采用本发明的代表性基础。

[0182] 除非上下文另外清楚地指明,否则单数形式“一个(a)”、“一种(an)”和“所述(the)”包含复数指示物。在权利要求书和/或说明书中,当结合术语“包括(comprising)”使用时,词语“一个”或“一种”的使用可以指“一个/一种(one)”,但是还与“一个或多个/一种或多种(one or more)”、“至少一个/至少一种(at least one)”、以及“一个或多于一个/一种或多于一种(one or more than one)”一致。

[0183] 无论本文何处使用了“例如”、“如”、“包含”等短语,除非另有明确说明,否则应理解为短语“和但不限于”跟随其后。类似地,“实例”、“示例性”等应理解为非限制性的。

[0184] 术语“基本上”允许与对预期目的不产生负面影响的描述符的偏离。即使“基本上”一词没有明确地列举出来,描述性术语也应理解为由术语“基本上”修饰。

[0185] 术语“包括(comprising)”和“包含(including)”和“具有(having)”和“涉及(involving)”(和类似地“包括(comprises)”、“包含(includes)”、“具有(has)”和“涉及(involves)”)等可互换使用且具有相同含义。具体地,这些术语中的每个术语被定义成与“包括”的通用美国专利法定义一致,并且因此应被解释为意指“至少以下”的开放术语,并且还应被解释为不排除另外的特征、限制、方面等。因此,例如,“涉及步骤a、b和c的过程”意指包含至少步骤a、b和c的过程。无论什么情况下使用术语“一个”或“一种”,除非这种解释在上下文中是没有意义的,否则应理解为“一个或多个/一种或多种”。

[0186] 本文中使用的术语“约”意指大约、大致、左右或在其区域中。当结合数值范围使用术语“约”时,该术语通过扩展所阐述的数值以上和以下的界限来修改所述范围。通常,本文中使用的术语“约”按向上或向下(更高或更低)例如20%的变化来修饰所述值以上和以下的数值。

### [0187] CTLA-4

[0188] 针对人CTLA-4 (第1轮至第3轮) 或鼠CTLA-4 (第3轮) 执行人抗体-噬菌体筛选。经由针对可溶性蛋白的淘选发现第一组抗体, 并且通过PMPL淘选发现第二组。

[0189] 已表征针对人CTLA-4的一组人单克隆抗体的结合活性。抗CTLA-4免疫疗法正作为新兴的免疫肿瘤学领域的一部分进行评估。本文所述的抗CTLA-4mAb可具有治疗潜力。CTLA-4抗体已被鉴定为带有对CTLA-4的变化的亲和力。

[0190] 本发明的方面提供了针对CTLA-4具有特异性的分离的抗体。如本文所用的关于细胞、核酸 (诸如DNA或RNA) 的术语“分离的”是指分别与大分子的天然来源中存在的其他DNA或RNA分开的分子。术语“分离的”也可指当通过重组DNA技术产生时基本上不含细胞物质、病毒物质或培养基或者当化学合成时基本上不含化学前体或其他化学品的核酸或肽。例如, “分离的核酸”可包括并非作为片段天然存在并且不会以天然状态被发现的核酸片段。“分离的”也可指从其他细胞蛋白或组织分离的细胞或多肽。分离的多肽可包括经纯化的多肽和重组的多肽两者。通过使用针对显示CTLA4作为选择靶标的可溶性或顺磁性蛋白脂质体进行淘选的270亿成员人单链抗体 (scFv) 噬菌体文库来鉴定分离的抗体。这些抗体代表新的一类针对CTLA-4的单克隆抗体。本文所讨论的单克隆CTLA-4抗体也可用于构建多特异性抗体或用作针对遗传工程细胞 (诸如CAR-T细胞、CAR-NK细胞或遗传工程B细胞) 的有效载荷。

[0191] 本文描述了独特的重组单克隆CTLA-4抗体。“重组的”在其涉及多肽 (诸如抗体) 或多核苷酸时是指天然不存在的多肽或多核苷酸的形式, 其非限制性示例可通过组合通常不会一起出现的多核苷酸或多肽来形成。

[0192] 本文提供了单克隆CTLA-4抗体的氨基酸序列 (参见表1至表26); CTLA-4抗体的重链和轻链互补决定区CDR的氨基酸序列为下文加下划线的 (CDR1)、加下划线且加粗的 (CDR2) 或加下划线、斜体且加粗的 (CDR3) :

<b>表 1. CTLA-4-PMPL-Rd2-A4 (E1-A4) Ab 可变区氨基酸序列</b>	
E1-A4 的 V <sub>H</sub> 链	
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCSCKASGGTFSTYPISWVRQAPGQGLEWMGG <u><b>IIPI</b></u> <u><b>LG</b></u> <u><b>TPKYA</b></u> <u><b>QKFQ</b></u> .DRVITITADESTSTAYMELSSLRSDDTAAYYC <u><b>AODNGAFDT</b></u> WGQGT MVTVSS (SEQ ID NO: 1)	
E1-A4 的 V <sub>L</sub> 链	
QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGSVDYVSWYQQHPGKAPKLIY <u><b>EV</b></u> SKRP SGVSDRFSGSKSGNTASLRISGLQAQDEADYYC <u><b>CSYAGSSTFV</b></u> FGSGTEVTVL (SEQ ID NO: 2)	

[0193]

	<b>表 2. CTLA-4-PMPL-Rd2-A8 (E1-A8) Ab 可变区氨基酸序列</b>
	E1-A8 的 V <sub>H</sub> 链
[0194]	QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYVMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG <u>GSTDYADSVKGRFPISRDN SKNTLYLEMNSLRAEDTAVYYC</u> <u>ARGGSAWSLDI</u> WGQ GTTVTVSS (SEQ ID NO: 3)
	E1-A8 的 V <sub>L</sub> 链
	DIQMTQSPSSVSASIGDRVTITCRASQDISNSLAWYQQKPGKAPKLLIYGASNLRS GVP.SRFSGGGSGTYFTLTISLQPEDFATYYC <u>QOGNSFPIT</u> FGQGTRLEIK (SEQ ID NO: 4)
	<b>表 3. CTLA-4-PMPL-Rd2-A9 (E1-A9) Ab 可变区氨基酸序列</b>
	E1-A9 的 V <sub>H</sub> 链
[0195]	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVWRQAPGQGLEWMGIINPS <u>GGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYC</u> <u>ARELKRGDY</u> YYYYY <u>GMDI</u> WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 5)
	E1-A9 的 V <sub>L</sub> 链
[0196]	QPVLTPHVSSESPGKTVTISCTRSGGSFADNYVQWYQQRPGSAPTLMIYEHHQRP FGVPDRFSGSIDSSNSASLTISGLKTEDEADYYC <u>QSYDSSTPVV</u> FGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 6)
	<b>表 4. CTLA-4-PMPL-Rd2-A10 (E1-A10) Ab 可变区氨基酸序列</b>
	E1-A10 的 V <sub>H</sub> 链
[0197]	QVQLVQSGGGLVQSGGSLRLSCAASGFTFSGYDMHWVRQAAGKGLEWVSNIGIR <u>GDTYYSDSVKGRFIISRENAKSSLYLQMNLSRAGDTAVYYC</u> <u>VRDPSGHGMDI</u> WG KTTVTVSS (SEQ ID NO: 7)
	E1-A10 的 V <sub>L</sub> 链
	QPVLTPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSG IPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYC <u>QVWANSTVIV</u> FGGGTKVTVL (SEQ ID NO: 8)
	<b>表 5. CTLA-4-PMPL-Rd2-A12 (E1-A12) Ab 可变区氨基酸序列</b>
	E1-A12 的 V <sub>H</sub> 链
[0198]	QVQLVQSGGEVKKPGASVKVSKASGDTFSRYGITWVRQAPGQGLEWMGWMST <u>VTGNTNSAQKFQGRVFLTRDTSTSTAYLELRSLRPDDTAVYYC</u> <u>ARGLCRDSSCLTP</u> <u>YYYYGMDI</u> WGKGLVTVSS (SEQ ID NO: 9)
	E1-A12 的 V <sub>L</sub> 链
	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTGHYPYWFQKPGQAPTTLIYDATHK HSWTPARFSGSVLGGKAALTLGAQPEDEADYYC <u>LLSYSGARV</u> FGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 10)

	<b>表 6. CTLA-4-PMPL-Rd2-B6 (E1-B6) Ab 可变区氨基酸序列</b>
	E1-B6 的 V <sub>H</sub> 链
[0199]	QVQLQQSGTEVKKPGASVKVSKASGYIFTSYGFTWVRQAPGQGLEWMGW <u>ISSY</u> <u>NGNTDYA</u> QKFE.GRVTMTTDTSTTTAYMELRGLKSDDTAMY <sup>YC</sup> <u>ARGPOMD</u> VWG QGTTVTVSS (SEQ ID NO: 11)
	E1-B6 的 V <sub>L</sub> 链
	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIY <u>GNSSRP</u> SGVP.DRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADY <sup>YC</sup> <u>LSWDESLNAYV</u> FGSGTKVTVL (SEQ ID NO: 12)
	<b>表 7. CTLA-4-PMPL-Rd2-B10 (E1-B10) Ab 可变区氨基酸序列</b>
[0200]	E1-B10 的 V <sub>H</sub> 链
	QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSA <u>ISGSG</u> <u>GSTYYADSVK</u> .GRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAV <sup>Y</sup> <u>AREEGITGTGF</u> DYW GQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 13)
[0201]	E1-B10 的 V <sub>L</sub> 链
	QTVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCGLSSGSVSTSY <sup>Y</sup> PSWYQQTPGQAPRTLIY <u>TTNTRS</u> SGVPDRFSGSILGNKAALTITGAQADDES <sup>Y</sup> <u>CVLYMGS</u> GIWVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 14)
	<b>表 8. CTLA-4-PMPL-Rd2-B11 (E1-B11) Ab 可变区氨基酸序列</b>
	E1-B11 的 V <sub>H</sub> 链
[0202]	EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDHYMDWVRQAPGKGLEWVGR <u>SRNK</u> <u>ANSYTTEYA</u> ASVKGRFTISRDESENSLYLQMNSLRAEDTAV <sup>Y</sup> <u>ARARGYMD</u> VWG KGTTVTVSS (SEQ ID NO: 15)
	E1-B11 的 V <sub>L</sub> 链
	NFMLTHPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIAS <sup>Y</sup> FVQWYQQRPGSSPTTVIY <u>DDN</u> QRPSG VPDRFSGSIDSSNSASLTISGLKTEDEADY <sup>YC</sup> <u>QSYHSSTFYV</u> FGTGKTVL (SEQ ID NO: 16)
	<b>表 9. CTLA-4-PMPL-Rd2-B12 (E1-B12) Ab 可变区氨基酸序列</b>
	E1-B12 的 V <sub>H</sub> 链
[0203]	QVQLVQSGGEVKKPGASVKVSKASGDTFSRYGITWVRQAPGQGLEWMGWM <u>MST</u> <u>VTGNTNSA</u> QKFQGRVFLTRDTSTSTAYLELRSLRPDDTAV <sup>Y</sup> <u>ARGLCRDSSCLTP</u> <u>YYYYGMD</u> VWGKGLTVTVSS (SEQ ID NO: 17)
	E1-B12 的 V <sub>L</sub> 链
	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTGHYPYWFQKPGQAPTTLIY <u>DATHK</u> HSWTPARFSGSVLGGKAALTLGAQPEDEADY <sup>YC</sup> <u>LLSYSGARV</u> FGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 18)

	<b>表 10. aCTLA-4_T2-C10 (T2-C10) Ab 可变区氨基酸序列</b>
	T2-C10 的 V <sub>H</sub> 链
[0204]	EVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYD <u>GSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC</u> <u>ARDFSSSFLGGY</u> WGQGT LVTVSS (SEQ ID NO: 19)
	T2-C10 的 V <sub>L</sub> 链
[0205]	LPVLTQSSASASLGSSVKLTCTLSGHSSYIIAWHQQP GKAPRYLMKLEGS GSYN KGS GVPDRFSGSSSGADRYLTISNLQSEDEADYYC <u>ETWDSNLPSWV</u> FGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 20)
	<b>表 11. CTLA-4-PMPL-Rd2-C12 (E1-C12) Ab 可变区氨基酸序列</b>
	E1-C12 的 V <sub>H</sub> 链
[0206]	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTSYGFTWVRQAPGQGLEWMGWISSY <u>NGNTDYAQKFEGRVTMTTDTSTTTAYMELRGLKSDDTAMY YC</u> <u>ARGPQMDV</u> WGQ GTTVTVSS (SEQ ID NO: 21)
	E1-C12 的 V <sub>L</sub> 链
	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSSRP SGV PDRFSGSKSGTSPSLAISGLQSEDEADYYC <u>LSWDESLNAYV</u> FGSGTKVTVL (SEQ ID NO: 22)
	<b>表 12. aCTLA-4_E1-D7 (E1-D7) Ab 可变区氨基酸序列</b>
	E1-D7 的 V <sub>H</sub> 链
[0207]	QVQLQESGGGVVPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQPPGEGLEWIGHISYSG <u>NTYYNPSLRSRFSISKDTSKNQFSLHLRSVTAADTAVYYC</u> <u>ARLPYCSGGNCYDM DV</u> WGQGT LVTVSS (SEQ ID NO: 23)
	E1-D7 的 V <sub>L</sub> 链
	NFMLTQPHSMSESPGKTVTISCTRSSGSIASNYVQWFQQRPGSAPTTVIYEDNQRP S GVPDRFSGSIDRSSNSASLIISGLKTEDEADYYC <u>QSYDSTNVV</u> FGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 24)
	<b>表 13. CTLA-4-PMPL-Rd2-E2-A4 (E2-A4) Ab 可变区氨基酸序列</b>
	E2-A4 的 V <sub>H</sub> 链
[0208]	QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYVMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG <u>GSTDYADSVKGRFPISRDN SKNTLYLEMNSLRAEDTAVYYC</u> <u>ARGGSAWSLDI</u> WGQ GTTVTVSS (SEQ ID NO: 385)
	E2-A4 的 V <sub>L</sub> 链
	DIQMTQSPSSVSASIGDRVITICRASQDISNSLAWYQQKPGKAPKLLIYGASNLRS G VPSRFGSGGSGTYFTLTISSLQPEDFATYYC <u>QOGNSFPIT</u> FGQGRLEIK (SEQ ID NO: 386)

	<b>表 14. CTLA-4-PMPL-Rd2-E2-A7 (E2-A7) Ab 可变区氨基酸序列</b>
	E2-A7 的 V <sub>H</sub> 链
[0209]	QVQLVQSGGSVVRPGRSLRLACAASGFTFRSYAMHWVRQTPGKGLEWVAVISYD <u>GDNTFYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLGVTTYAFDIW</u> GQGLTVTVSS
	(SEQ ID NO: 387)
[0210]	E2-A7 的 V <sub>L</sub> 链
	QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYKYVSWYQHHPGKAPKLMYDVSER PSGVPDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC <u>SSYAGSNSHFV</u> FGTGTGKVTVL (SEQ ID NO: 388)
	<b>表 15. CTLA-4-PMPL-Rd2-E2-A10 (E2-A10) Ab 可变区氨基酸序列</b>
	E2-A10 的 V <sub>H</sub> 链
[0211]	QVQLQQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGGLEWMGR <u>IIPILG</u> <u>IANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED</u> TAVYYC <u>ARDWDY</u> WGQGLTVV SS (SEQ ID NO: 389)
	E2-A10 的 V <sub>L</sub> 链
	QTVVTQEPSFSVAPGGTVLTCALSSGSVSSNYHPSWFQQTPGQAPRTLIY <u>NTDIRS</u> HGVPDRFSGSLLGNKAALTITGAQPNDESEYYC <u>ALYMGSGISI</u> FGGGTKVTVL (SEQ ID NO: 390)
	<b>表 16. CTLA-4-PMPL-Rd2-E2-A12 (E2-A12) Ab 可变区氨基酸序列</b>
	E2-A12 的 V <sub>H</sub> 链
[0212]	QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSG <u>GSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREEGITGTGFDYW</u> GQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 391)
	E2-A12 的 V <sub>L</sub> 链
	QTVVTQEPSFSVSPGGTVLTCGLSSGSVSTSYPSWYQQTPGQAPRTLIY <u>TTNTRS</u> SGVPDRFSGSILGNKAALTITGAQADDESDDYYC <u>VLYMGSGIWV</u> FGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 392)
	<b>表 17. CTLA-4-PMPL-Rd2-E2-C4 (E2-C4) Ab 可变区氨基酸序列</b>
	E2-C4 的 V <sub>H</sub> 链
[0213]	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWVRQAPGQGLEWMGI <u>INPS</u> <u>GGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED</u> TAVYYC <u>ARELKRGDYYYYY</u> <u>GMDV</u> WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 393)
	E2-C4 的 V <sub>L</sub> 链
	QPVLTPHVSSESPGKTVTISCTRSGGSFADNYVQWYQQRPGSAPTLMIY <u>EHHQRP</u> FGVPDRFSGSIDSSNSASLTISGLKTEDEADYYC <u>QSYDSSTPVV</u> FGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 394)

	<b>表 18. CTLA-4-PMPL-Rd2-E2-D4 (E2-D4) Ab 可变区氨基酸序列</b>
	E2-D4 的 V <sub>H</sub> 链
[0214]	QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKGSGYTFITDYIHWVRQAPGQGLEWMGR <b>LIPSD</b> <b>GSTIYAQKFRGRVTMTRDTSTRVYMESSLRSEDTALYYC</b> <u>ARDGSHYDFDN</u> WGQ GTLVTVSS (SEQ ID NO: 395)
	E2-D4 的 V <sub>L</sub> 链
	QPVLTPQRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLIH <b>YEVN</b> KRP SGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDADYYC <b>SSYSSSSTLV</b> FGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 396)
	<b>表 19. CTLA-4-PMPL-Rd2-E2-E5 (E2-E5) Ab 可变区氨基酸序列</b>
	E2-E5 的 V <sub>H</sub> 链
[0215]	QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSS <b>ITGN</b> G <b>GSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC</b> <u>AREEGITGTGFDYW</u> GQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 397)
	E2-E5 的 V <sub>L</sub> 链
	HTVVTQEPSFSVTPGGTVTLTCGLSSGSISTSYYPIWYQHTPGQAPRTLIY <b>TTNT</b> PSS GVPDRFSGSILGNKAALTITGAQEDDESYYC <b>VLYMGSGIWI</b> VFGGRTKLTVL (SEQ ID NO: 398)
	<b>表 20. CTLA-4-PMPL-Rd2-E2-F1 (E2-F1) Ab 可变区氨基酸序列</b>
	E2-F1 的 V <sub>H</sub> 链
[0216]	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYIFTSYGFTWVRQAPGQGLEWMGW <b>ISSY</b> <b>NGNTDYAQKFEGRVTMTTDTSTTAYMELRGLKSDDTAMYYC</b> <u>ARGPQMDV</u> WGQ GTTVTVSS (SEQ ID NO: 399)
	E2-F1 的 V <sub>L</sub> 链
	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIY <b>GNS</b> SRP SGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYC <b>LSWDESLNAYV</b> FGSGTKVTVL (SEQ ID NO: 400)
	<b>表 21. CTLA-4-PMPL-Rd2-E2-G5 (E2-G5) Ab 可变区氨基酸序列</b>
	E2-G5 的 V <sub>H</sub> 链
[0217]	EVQLVESGAEVRKPGESLTISCKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGW <b>ISAYN</b> <b>GNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYC</b> <u>ATDLWPIYCSGGSC</u> <u>YETSYYGMDV</u> WGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 401)
	E2-G5 的 V <sub>L</sub> 链
[0218]	QPGLTQPPSASGTPGQRVTLSCSGSSNIGSNYVFWYQQLPGTAPKLLIY <b>SNN</b> QRPS GVPDRFSASKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC <b>AAWDDSLSGWV</b> FGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 402)

	<b>表 22. CTLA-4_PMPL-Rd2-E2-G9 (E2-G9) Ab 可变区氨基酸序列</b>
	E2-G9 的 V <sub>H</sub> 链
[0219]	QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKGSGYTFITDYIHWVRQAPGQGLEWMGR <b>LIPSD</b> <b>GSTIYAQKFRGRVTMTRDTSTRVYMESSLRSEDTALYYC</b> <u>ARDGSHYDFDN</u> WGQ GTLVTVSS (SEQ ID NO: 403)
	E2-G9 的 V <sub>L</sub> 链
	QPVLTPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLIH <b>YEVN</b> KRP SGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYC <b>SSYSSSSTLV</b> FGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 404)
	<b>表 23. CTLA-4-PMPL-Rd2-E2-H5 (E2-H5) Ab 可变区氨基酸序列</b>
	E2-H5 的 V <sub>H</sub> 链
[0220]	EVQLVESGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYMHVWRQAPGQGLEWMGI <b>INPS</b> <b>GGSTSYAQKFQGRVTMTRDMSTSTVYMESSLRSEDTAVYYC</b> <u>AREEMAPFLSNY</u> <u>GMDV</u> WGQGMVTVSS (SEQ ID NO: 405)
	E1-H5 的 V <sub>L</sub> 链
	NFMLTHPHSVSESPGKTVTISCTGSSDSLASN <b>YVQWY</b> QQRPGSAPTTVI <b>YENN</b> QRPS GVPDRFSGSIDGSSNSASLTISALETEDEADYYC <u>QSYDGTPI</u> FGTGKLTVL (SEQ ID NO: 406)
	<b>表 24. CTLA-4_PMPL-Rd2-E2-H8 (E2-H8) Ab 可变区氨基酸序列</b>
	E2-H8 的 V <sub>H</sub> 链
[0221]	EVQLVQSGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSEYMTWVRQAPGKGLEWVS <b>NIYTSG</b> <b>PTY</b> YADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC <u>ARVGN</u> GGGYNLWGQ GTLVTVSS (SEQ ID NO: 407)
	E2-H8 的 V <sub>L</sub> 链
	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSGDVG <b>AHDY</b> VSWYQQHPGKAPKLM <b>IEGSKR</b> PSGVSNRFSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYC <b>SSFAGTNNYV</b> FGTGTKVAVL (SEQ ID NO: 408)
	<b>表 25. CTLA-4_PMPL-Rd2-E2-H9 (E2-H9) Ab 可变区氨基酸序列</b>
[0222]	E2-H9 的 V <sub>H</sub> 链
	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLPCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVS <b>VISGSG</b> <b>TN</b> THYADSVKGRFTISRDNFKNTVYLQVNSPRAEDTAVYYC <u>VREFGGPSNY</u> WGQ GTLVTVSS (SEQ ID NO: 409)
[0223]	E2-DH9 的 V <sub>L</sub> 链
	QSVLTHPPSVSGAPGQRVTISCTGNSSNIGAPYD <b>VH</b> WYQQLPGTAPKLLI <b>YANKYR</b> PSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSKDEADYYC <b>AAWDDSLGGLYV</b> FGTGTKVTVL (SEQ ID NO: 410)

	<b>表 26. CTLA-4 PMPL-Rd2-E2-H10 (E2-H10) Ab 可变区氨基酸序列</b>
	E2-H10 的 V <sub>H</sub> 链
[0224]	QVQLVQSGGEVKKPGASVKVSKASGDTFSRYGITWVRQAPGQGLEWMGWM <b><u>MST</u></b> <b><u>VTGNTNSAQKFQGRVFLTRDTSTSTAYLELRLSLRPDDTAVYYC</u></b> <b><u>ARGLCRDSSCLTP</u></b> <b><u>YYYYGMDV</u></b> WGKGTLVTVSS (SEQ ID NO: 411)
	E2-H10 的 V <sub>L</sub> 链
	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTGHYPYWFQKPGQAPTLLIY <b><u>DATHK</u></b> HSWTPARFSGSVLGGKAALTLGAQPEDEADYYC <b><u>LLSYSGARV</u></b> FGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 412)
	<b>表 57. hCTLA4-Rd3b-T1-E6 (T1-E6) Ab 可变区氨基酸序列</b>
	T1-E6 的 V <sub>H</sub> 链
[0225]	QVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQPPGEGLEWIGH <b><u>ISYSG</u></b> <b><u>NTYYNP</u></b> SLRSRFSISKDTSKNQFSLHLRSVTAADTAVYYC <b><u>ARLPYCSGGNCYDMDV</u></b> WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1001)
	T1-E6 的 V <sub>L</sub> 链
	NFMLTQPHS.MSESPGKTVTISCTRSSGSIASNYVQWFQQRPGSAPTTVIY <b><u>EDNQRPS</u></b> GVPDRFSGSIDRSSNSASLIISGLKTEDEADYYC <b><u>HSYDSTNVV</u></b> FGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 1002)
	<b>表 58. hCTLA4-Rd3b-E4-F2 (E4-F2) Ab 可变区氨基酸序列</b>
	E4-F2 的 V <sub>H</sub> 链
[0226]	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCRGSFTFGDYAMSWVRQAPGKGLEWIAF <b><u>ITAKA</u></b> <b><u>HGGVTEYAASVK</u></b> .GRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYC <b><u>SNQRWLSSPLW</u></b> GQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 1003)
	E4-F2 的 V <sub>L</sub> 链
	LPVLTQAPS.ASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQHLPGTAPKLLIY <b><u>SNNQRPS</u></b> GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC <b><u>AAWDDSLSGOV</u></b> FGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 1004)
	<b>表 59. hCTLA4-Rd3b-T1-A3 (T1-A3) Ab 可变区氨基酸序列</b>
	T1-A3 的 V <sub>H</sub> 链
[0227]	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCRGSFTFGDYAMSWVRQAPGKGLEWIAF <b><u>IRAKA</u></b> <b><u>HGGVTEYAASVK</u></b> .GRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYC <b><u>SNQRWLSSPLW</u></b> GQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 1005)
	T1-A3 的 V <sub>L</sub> 链
	LPVLTQAPS.ASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQHLPGTAPKLLIY <b><u>SNNQRPS</u></b> GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC <b><u>AAWDDSLSGOV</u></b> FGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 1006)

	<b>表 60. hCTLA4-T1-A6 (T1-A6) Ab 可变区氨基酸序列</b>
	T1-A6 的 V <sub>H</sub> 链
[0228]	QVQLVQSGG.GLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSS <b>ISSSSS</b> <b>YIYY</b> ADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYC <b>ARGVGGTMKMDVWG</b> QGLTVTVSS (SEQ ID NO: 1007)
	T1-A6 的 V <sub>L</sub> 链
	QSVLTQPPS.ASGTPGQTVTITCSGSDSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKLLIY <b>RNN</b> QRPS GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC <b>AAWDDSLSGPV</b> FGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 1008)
	<b>表 61. hCTLA4-Rd3b-T1-A10 (T1-A10) Ab 可变区氨基酸序列</b>
	T1-A10 的 V <sub>H</sub> 链
[0229]	QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFGFKNYWMTWVRQAPGKGLEWVAN <b>IKK</b> <b>DGSEK</b> YYVDSVKGRFTSSRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC <b>ARGHFGMDVW</b> GPGTTVTVSS (SEQ ID NO: 1009)
	T1-A10 的 V <sub>L</sub> 链
	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRRYYASWYQQKPGQAPLVVIF <b>GKDK</b> RPSG IPDRFSGSRSGNTASLTITATQAEDADYYC <b>GSRDSSGTRV</b> FGGGTKVTRP (SEQ ID NO: 1010)
	<b>表 62. hCTLA4-Rd3b-E2-D5 (E2-D5) Ab 可变区氨基酸序列</b>
	E2-D5 的 V <sub>H</sub> 链
[0230]	QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVSYAMSWVRQAPGKGLEWVSS <b>ISGSG</b> <b>GDT</b> YYADSVKGRFTISRDNSESRLYLQMNSLGPEDTALYYC <b>VKSKGGIRKYMVW</b> GQGMVTVSS (SEQ ID NO: 1011)
	E2-D5 的 V <sub>L</sub> 链
[0231]	QPGLTQPPSVSKGLRQTATLTCTGNSNNVGNQGAAWLQQHQGHPPKLLFF <b>RNGKR</b> PSGISERFSASRSGSTASLTITELQPDDEADYYC <b>SAWDRSLVAWV</b> FGGGTRVTVL (SEQ ID NO: 1012)
	<b>表 63. hCTLA4-Rd3b-E2-G6 (E2-G6) Ab 可变区氨基酸序列</b>
	E2-G6 的 V <sub>H</sub> 链
[0232]	QVPWCVWGRLGPAWGVPTLLCASGFTFVNYAMTWIRQAPGKGLEWVSC <b>IIGSG</b> <b>GDT</b> YYAHSVKGRTISKDNSQSRLYLLMNMLGPEDSVLYYC <b>VKSKGGIRKYMVW</b> GQGMVTVSS (SEQ ID NO: 1013)
	E2-G6 的 V <sub>L</sub> 链
	HPGLTHPPSESKGLIHTATLTCTGNSNNVGNQGAPWLHHHHGHPPKLLFF <b>INGKR</b> SWISKRFSAKSRSTASLTITELQPDADADYYC <b>TAWDRSLVAWV</b> FGGGTRVTVL (SEQ ID NO: 1014)

	<b>表 64. hCTLA4-Rd3b-E2-H3 (E2-H3) Ab 可变区氨基酸序列</b>
	E2-H3 的 V <sub>H</sub> 链
[0233]	EVQLVQSGPEVKKPGDSVKVPCKASGYTFSTYGISWVRQAPGQGLEWMGWV <u>SAY</u> <u>RRN</u> ANYAQKFQDRVTMTTDTSTNTAYMELKSLRSDDTAIYFC <u>ARKRYGAFD</u> VWG QGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 1015)
	E2-H3 的 V <sub>L</sub> 链
	SYELTQPPSVSEGLRQTATLTCTGNSNNVGNQGAAWLQQHQGHPPKLLSYR <u>NNNR</u> PSGISERLSASRSGNTASLTITGLQPEDEADYYC <u>SAWDSSLSA</u> VIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 1016)
	<b>表 65. CTLA4pmp1-Rd2-E2-H12 (E2-H12) Ab 可变区氨基酸序列</b>
	E2-H12 的 V <sub>H</sub> 链
[0234]	EVQLVQSGG.GLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSEYMTWVRQAPGKGLEWVSN <u>IYTS</u> <u>PT</u> YYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC <u>ARVGN</u> GGGYNLWGQ GTLVTVSS (SEQ ID NO: 1017)
	E2-H12 的 V <sub>L</sub> 链
	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSGDVG <u>AHDY</u> VSWYQQHPGKAPKLMY <u>EG</u> SKR PSGVSNRFSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYC <u>SSFAGTNNY</u> VFGTGTKVAVL (SEQ ID NO: 1018)
[0235]	<b>表 66. CTLA4pmp1-Rd2-E2-H2 (E2-H2) Ab 可变区氨基酸序列</b>
	E2-H2 的 V <sub>H</sub> 链
[0236]	QVQLQQSGTEVKKPGASVKVSCKASGYIFTSYGFTWVRQAPGQGLEWMGW <u>ISSY</u> <u>NGNT</u> DY AQKFEGRVMTTDTSTTTAYMELRGLKSDDTAMYYC <u>ARGPOMD</u> VWGQ GTTVTVSS (SEQ ID NO: 1019)
	E2-H2 的 V <sub>L</sub> 链
	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIY <u>GNS</u> SRP SGVPDRFSGSKSGTSPSLAISGLQSEDEADYYC <u>LSWDESLNAY</u> VFGSGTKVTVL (SEQ ID NO: 1020)
	<b>表 67. CTLA4pmp1-Rd2-E2-D10 (E2-D10) Ab 可变区氨基酸序列</b>
	E2-D10 的 V <sub>H</sub> 链
[0237]	QVQLVQSGGEVKKPGASVKVSCKASGDTFSRYGITWVRQAPGQGLEWMGWM <u>MST</u> <u>VTGNT</u> NSAQKFQGRVFLTRDTSTSTAYLELRSLRPDDTAVYYC <u>ARGLCRDSSCLTP</u> <u>YYYYGMD</u> VWGKTLVTVSS (SEQ ID NO: 1021)
	E2-D10 的 V <sub>L</sub> 链
	QTVVTQEPSLTVSPGGTVLTCGSSTGAVTSGHPYWFQKPGQAPRTLIY <u>DT</u> TNR HSWTPARFSGSLLGAKAALTLSGVQPEDEADYYC <u>LLSYSGDR</u> VFGGETKLTVL (SEQ ID NO: 1022)

	<b>表 68. CTLA4pmp1-Rd2-E2-D11 (E2-D11) Ab 可变区氨基酸序列</b>
	E2-D11 的 V <sub>H</sub> 链
[0238]	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYIMHWVRQAPGQGLEWMGIINPS <u>GGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSSTVYMESSLRSEDTAVYYCARELKRGDYYYYY</u> <u>GMDV</u> WGQGTITVTVSS (SEQ ID NO: 1023)
	E2-D11 的 V <sub>L</sub> 链
	QPVLTPHVSSESPGKTVTISCTRSGGSFADNYVQWYQQRPGSAPTLMIYEHHQRP FGVPDRFSGSIDSSNSASLTISGLKTEDEADYYC <u>QSYDSSTPVV</u> FGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 1024)

[0239] 本文提供了单克隆CTLA-4抗体的核酸序列(参见表27至表52):

	<b>表 27. CTLA-4-PMPL-Rd2-A4 (E1-A4) Ab 可变区核酸序列</b>
	E1-A4 的 V <sub>H</sub> 链
[0240]	cagggtgcagctggtgcagctctggagctgaggtgaagaagcctgggtcctcgggaaagtctcctgcaaggctctggaggcactttt agcacctatcctatcagctgggtgcgacagccctggacaagggcttgatggatgggagggattatccctattcttggaaacac caaagtacgcacagaagttccagacagagtcacgattaccgagcgaatccacgagcacggcctacatggagctgagcagcc  tgagatcagacgacacggccgctattattgtctcaagacaatgggtctttgatacctggggccaagggacaatggtcaccgtct cttcag (SEQ ID NO: 193)
	E1-A4 的 V <sub>L</sub> 链
[0241]	cagtctgccctgactcagcctcgctcagtgctccgggtctcctggacagtcagtcaccatctcctgactggaaccagcagtgatgttg gtggtctgactatgctcctgggtaccacagcaccagggcaagcccccaactcataattatgaggctcagtaagcggcctcag gggttctgatcgtctcctggcctcaagctggcaacacggcctcctgagaatctcgggctccaggctcaggacgaggtgatta ttactgctggtcatatgctggaagtagtactttgtcttcggtagtgggaccgaggtcaccgtcctgg (SEQ ID NO: 194)

	<b>表 28. CTLA-4-PMPL-Rd2-A8 (E1-A8) Ab 可变区核酸序列</b>
	E1-A8 的 V <sub>H</sub> 链
[0242]	cagggtgcagctggtgcagctctgggggaggctggtacagcctggggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcacgttt agcagctatgcatgagttgggtccgagcctccagggaaaggggctggagtggtctcaagtattagtggtagtggttagca cagactacgcagactccgtgaagggccggtccccatctccagagacaattccaagaacacattgtatctggaatgaacagcctg agagctgaggacacggctgtatattactgtcgagaggaggcagtgccctggctgatattctggggccaagggaccacgggtca cgtctcctcag (SEQ ID NO: 195)
	E1-A8 的 V <sub>L</sub> 链
	gacatccagatgaccagctcctctctgtgctgcatctataggagacagagtcaccatcactgtcggcgagtcaggatattag caactcgttagcctggtatcagcagaaaccagggaaagccctaaactcctgatctatgggtgatccaatttgcgaagtggggccc ttcaaggttcagcggcgggtgatctgggacgtattcactctcaatcagtagcctacagcctgaagatttgcgacttactattgcaa cagggtaacagttcccgatcaccctcggccaagggacgcgactggagattaac (SEQ ID NO: 196)

<b>表 29. CTLA-4-PMPL-Rd2-A9 (E1-A9) Ab 可变区核酸序列</b>	
E1-A9 的 V <sub>H</sub> 链	
[0243]	<p>gaggtgcagctggtgcagctctggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgagggttctcgaaggcatctggatacacctt  <u>caccagctactatgatcactgggtgcgacaggccccggacaagggcttgatggatgggaataatcaaccctagtgggtgtagc</u>  <u>acaagctacgcacagaagtccaggcagagtcaccatgaccaggacacgtccacgagcacagctacatggagctgagcagc</u>  <u>ctgagatctgaggacagggcctgtattactgtcggagagaactaaaacgcggggattactactactactcgggatggacgtct</u>  <u>ggggccaagggaccacggtcaccgtctcctca</u>  <b>(SEQ ID NO: 197)</b></p>
E1-A9 的 V <sub>L</sub> 链	
	<p>cagcctgtgctgactcagccgcaictgtgtcggagctcctggggaagacggtcaccatctcctgacccgcagcgggtggcagctt  <u>tggcacaactatgtgcagtggtaccaacagcggccggcagtgccccacccttatgatctatgaacatcac</u>caaaagaccctttg  <u>gggtccctgatcgattctctggctccatcgacagctcctccaactctgctccctcaccatctctggactgaagactgaggacgaggg</u>  <u>tgactactactgtcagtcctatgatagcagcactcccgtggtat</u>tcggcgaggggaccaagctgaccgtcctag  <b>(SEQ ID NO: 198)</b></p>

<b>表 30. CTLA-4-PMPL-Rd2-A10 (E1-A10) Ab 可变区核酸序列</b>	
E1-A10 的 V <sub>H</sub> 链	
[0244]	
[0245]	<p>caggtgcagctggtgcagctctgggggaggcttggtacagctctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcacctc  <u>agtggtactacagatgcactgggtccccaagcagcaggaaggtctagagtggtctcaaatattggtatacgtgggtacacat</u>  <u>actattcagactccgtgaagggccgattcatctccagagaaaatgcaagagctcctgtatctcaaatgaacagcctgagagc</u>  <u>cggggacacggctgtgtattattgttaagagatccgtccggccacgggatggacgtct</u>ggggccaagggaccacggtcaccgtc  <u>tctcag</u>  <b>(SEQ ID NO: 199)</b></p>
E1-A10 的 V <sub>L</sub> 链	
	<p>cagcctgtgctgactcagccaccctcagtgctcagtggtggccccaggacagacggccaggattacctgtggggaaacaacattggaa  <u>gtaaaagtgtgactggtaccagcagaagccaggccaggccccctgtgtggtcgtctatgatgacagc</u>gaccggccctcagggat  <u>ccctgagcgattctctggctccaactctgggaacacggccaccctgaccatcagcagggctcgaagccggggatgagccgactat</u>  <u>tactgtcagggtgtgggccaacagcactgtggtc</u>ttcggcgaggggaccaaggtgaccgtcctgg  <b>(SEQ ID NO: 200)</b></p>

<b>表 31. CTLA-4-PMPL-Rd2-A12 (E1-A12) Ab 可变区核酸序列</b>	
E1-A12 的 V <sub>H</sub> 链	
[0246]	<p>caggtgcagctggtgcagctctggaggtgaggtgaagaagcctggggcctcagtgagggtcctcgaaggctctggtgacacctt  <u>tagcaggtatgggatcacctgggtcgtcaggccccggacaagggcttgatggatgggatgatgagcaccgtcactggaaa</u>  <u>cacaaactccgcgcagaagtccaaggcagagctctctgacccgagacacatccacgagcacagcctactggagctgaggagc</u>  <u>ctgagacctgacgacagggcctattactgtcggagaggactatgctgtgatagcagctgctcaaccctactactattacgg</u>  <u>atggacgtct</u>ggggccaagggaccctggtcaccgtctcctcag  <b>(SEQ ID NO: 201)</b></p>
E1-A12 的 V <sub>L</sub> 链	
	<p>cagactgtggtgactcaggagccctcactgactgtgtccccaggaggacagtcactctcaccctgtggctccagcactggagctgct  <u>accactggtcattatccctactggtccagcagaagcctggccaggccccccagcactgattatgatgcaact</u>caaaactcct  <u>ggaccctgccccgtctcaggtccgtccttggggcaagctgccctgacccttcgggtgctgcagcctgaagatgaggctgac</u>  <u>tattactgcctctcctatagtggtctcgggt</u>ttcggcgaggggaccaagctgaccgtcctca  <b>(SEQ ID NO: 202)</b></p>

<b>表 32. CTLA-4-PMPL-Rd2-B6 (E1-B6) Ab 可变区核酸序列</b>	
E1-B6 的 V <sub>H</sub> 链	
[0247]	caggtacagctgcagcagtcaggaactgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaagtctcctgcaaggcttctggttacatcttt <u>acgagttatggtttcacttgggtgcggcaggccccggacaaggccttgagtggatgggatgagtcagttcttacaatggtaaca</u> <u>ca</u> gactatgcacaaaagttcagggcagagtcaccatgaccacagacacatccacgaccacagcctatatggagttgaggggtct gaaatctgacgacacggccatgtattattgt <u>gcgagaggtcccaaatggacgt</u> ctggggccaagggaccacggtcaccgtctcc tca <b>(SEQ ID NO: 203)</b>
E1-B6 的 V <sub>L</sub> 链	
	cagtctgtgctgactcagccacctcagtgctggggccccagggcagaggtcaccatctcctgcactgggagcagctccaacat <u>cggggcaggttatgatgtacactgggtaccagcagcttcagggaacagccccaaactcctcatctatggtaacagcagtcggccct</u> caggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagctccctggccatcagtgggctcagctgaagatgaggtg attattattgt <u>ctatcatgggatgaaagcctgaatgcttatgt</u> ctttggatctgggaccaaggtcaccgtcctgg <b>(SEQ ID NO: 204)</b>

<b>表 33. CTLA-4-PMPL-Rd2-B10 (E1-B10) Ab 可变区核酸序列</b>	
E1-B10 的 V <sub>H</sub> 链	
[0248]	caggtgcagctgggtcagctctgggggaggcttgggtacagcctggggggctccctgagactctcctgtgcagcctctggattcaccttt <u>agcagctatgcatgagctgggtccgcccaggctccagggaaggggctggagtgggtctcagctattagtggtagtggtgtagc</u> <u>ac</u> aactacgcagactccgtgaagggccgggtcaccatctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcct gagagctgaggacacggctgtgtattactgt <u>gcgagagaagagggtataactggaactggctttgactact</u> ggggccaggggac cctggtcaccgtctcctcag <b>(SEQ ID NO: 205)</b>
E1-B10 的 V <sub>L</sub> 链	
	cagactgtggtgactcaggagccatcgttctcagtgccccctggaggacagtcacactcacttggtgcttgagctctggctcagct <u>ctactagttactaccccagctgggtaccagcagaccccaggccaggtccacgcacactcatctacaccacaaacactcgtcttctg</u> gggtccctgatcgttctctggctccatcttgggaacaaagctgccctaccatcacgggggcccaggcagatgatgaatctgatta ttactgt <u>gtcctatatatgggtagtggcatttgggtg</u> ttcggcggagggaccaagctgaccgtcctag <b>(SEQ ID NO: 206)</b>

<b>表 34. CTLA-4-PMPL-Rd2-B11 (E1-B11) Ab 可变区核酸序列</b>	
E1-B11 的 V <sub>H</sub> 链	
[0249]	gaggtgcagctgggtcagctctgggggaggcttgggtccagcctggagggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcaccttt <u>agtgaccactacatggactgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggttggccgttagtagaaacaaagctaaca</u> <u>gttacaccaca</u> gaatacgcgcgtctgtgaaaggcagattcaccatctcaagagatgaatcagagaactcactgtatctgcaaatga acagcctgagagccgaggacacggctgtgtattactgt <u>gcgagagcaggggctacatggacgt</u> ctggggcaaagggaccacg gtcaccgtctcctca <b>(SEQ ID NO: 207)</b>
E1-B11 的 V <sub>L</sub> 链	
	aattttatgctgactacccccactctgtgtcggagtctccggggaagacggtaacatctcctgcaccgcagcagtggtggcagcattg <u>ccagctactttgtcagtggtaccagcagcggccggcagttccccaccactgtgatctatgacgataac</u> caaagacctctggg gtccctgatcgggtctctggctccatcagacgtctcctcaactctgctcctcaccatctctggactgaagactgaggacgaggtg actattactgt <u>cagcttatcatagcagcaccctttatgt</u> cttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctag <b>(SEQ ID NO: 208)</b>

<b>表 35. CTLA-4-PMPL-Rd2-B12 (E1-B12) Ab 可变区核酸序列</b>	
E1-B12 的 V <sub>H</sub> 链	
[0250]	<p>caggtgcagctggtgcagctctggaggtgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaggctcctgcaaggctctggtgacacctt  <u>tagcaggtatgggatcacctgggtcgtcaggccccggacaagggcttgagtggatgggatggatgagcaccgtcactggaaa</u>  <u>cacaaactccgcgcagaagttccagggcagagcttcttgaccgagacacatccacgagcacagcctactggagctgaggagc</u>  <u>ctgagacctgacgacacggcctctattactgtgagagagactatgctgtagtagcagctgcttaaccccctactactattacggt</u>  <u>atggacgtctggggcaaaaggcacacctggcaccgtctcctcag</u>          (SEQ ID NO: 209)</p>

E1-B12 的 V <sub>L</sub> 链	
[0251]	<p>cagactgtggtgactcaggagccctcactgactgtgtccccaggaggacagtcactctcacctgtggctccagcactggagctgtc  <u>accactggtcattatccctactggttccagcagaagcctggccaggccccacgacactgatttatgatgcaactc</u>  <u>caaaactcct</u>  <u>ggacccctgcccgggtctcaggtcctctgggggcaaaagctgccctgaccttctgggtgctgagcctgaagatgaggtgac</u>  <u>tattactgctgctcctatagtggtgctcgggtgtcggcggaggggaccaagctgacctcctca</u>          (SEQ ID NO: 210)</p>

<b>表 36. aCTLA-4_T2-C10 (T2-C10) Ab 可变区核酸序列</b>	
T2-C10 的 V <sub>H</sub> 链	
[0252]	<p>gaggtgcagctggtgcagctctgggggagggcgtggccagcctgggaggtccctgagactcctctgagcagccttgattcacctt  <u>cagtagctatgctatgcactgggtcccaggtccaggcaagggctggagtgggtggcagttatcatatgatggaagcaat</u>  <u>aaactactcgcagactccgtgaagggccgattcacctctccagagacaattccaagaacacgctglatctgcaaatgaacagcct</u>  <u>gagagctgaggacacggctgtgtattactgtgagagatttcagcagctcgttctccttgggtggctact</u>  <u>ggggccagggaacctggtcaccgtctcctcag</u>          (SEQ ID NO: 211)</p>
T2-C10 的 V <sub>L</sub> 链	
[0252]	<p>ctgctgtgctgactcaatcatcctctgctctgcttccctgggatcctcggtcaagctcacctgactctgagcagtgggcacagtag  <u>ctacatcatcgcagcagcagccagggaagggccctcggtacttgatgaagcttgaaggtagtggaagctacaacaa</u>  <u>ggggagcggagtctctgctctcaggtccagctctggggctgaccgctacctaccatctccaacctccagctgaggatga</u>  <u>ggctgattattactgtgagacctgggacagtaacctcctcttgggtgtcggcggagggaccaagctgacctccta</u>          (SEQ ID NO: 212)</p>

<b>表 37. CTLA-4-PMPL-Rd2-C12 (E1-C12) Ab 可变区核酸序列</b>	
E1-C12 的 V <sub>H</sub> 链	
[0253]	<p>caggtgcagctggtgcagctctggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaggctcctgcaaggctctggttacatcttt  <u>acgagttatggttacttgggtcggcaggccccggacaagggccttgagtggatgggatggatcagttcttacaatggtaaca</u>  <u>ca</u>  <u>gactatgcacaaaagttcagggcagagtcacatgaccacagacacatccacgaccacagcctataggagttgaggggtct</u>  <u>gaaatctgacgacacggccatgtattattgtgagagaggtccgcaaatggacgtctggggccaagggaccacggctaccgtctcc</u>  <u>tca</u>          (SEQ ID NO: 213)</p>
E1-C12 的 V <sub>L</sub> 链	
[0253]	<p>cagtctgtgctgactcagccacctcagtgctctggggccccaggcagagggtcaccatctcctgactgggagcagctccaacat  <u>cggggcaggttatgatgtactggtaccagcagctccaggaacagccccaaactctctatctatggtaacagcagtcggccct</u>  <u>caggggtccctgaccgattctctggtccaagctggcacctcacctcctggccatcagtggtctccagctgaagatgaggtg</u>  <u>attattgtctatcatgggatgaaagcctgaatgcttatgtcttggatctgggaccaaggtcaccgtcctgg</u>          (SEQ ID NO: 214)</p>

<b>表 38. aCTLA-4_E1-D7 (E1-D7) Ab 可变区核酸序列</b>	
E1-D7 的 V <sub>H</sub> 链	
[0254]	<p>caggtgcagctgcaggagtcggggggaggcgtgggtccagcctgggaggtctctgagactctcctgtgcagcctctggattcacctt  <u>cagcagctatggcatgcaactgggtccgccagccccaggggagggcctggagtggtggcagctctcttacagtggaaca</u>  <u>cttactacaacccgtcgtcagaagtcgatttagtatttcaaaagacacgtccaagaatcagttctcctgcacctgaggtctgtgactg</u>  ccgcagacacggccgttattactgt<u>ccagactgccatattgtagtggtgtaactgctacgatatggacgt</u>ctggggccaaggc  accctggtcaccgtctctca  <b>(SEQ ID NO: 215)</b></p>

E1-D7 的 V <sub>L</sub> 链	
[0255]	<p>aattttatgctgactcagccccactctatgtcggagtcctccggggaagacgggtgacctctcctgcacccgcagcagtgccagcattg  ccagcaactatgtgcagtggtccagcagcggccggcagtgccccaccactgtgatctat<u>gaggataac</u>caacgacctctgg  ggfctcctgatcggttctctggctccatgcagagtcctccaactctgcctccctcatctctgactgaagactgaggacgaggt  gactactactgt<u>cagtctatgatagcaccaatgtggtat</u>tcggcggagggaccaagctgaccgtctg  <b>(SEQ ID NO: 216)</b></p>

<b>表 39. CTLA-4-PMPL-Rd2-E2-A4 (E2-A4) Ab 可变区核酸序列</b>	
E2-A4 的 V <sub>H</sub> 链	
[0256]	<p>caggtgcagctgggtcagctctgggggaggcttggtacagcctggggggcctctgagactctcctgtgcagcctctggattcacgttt  agcagctatgcatgagttgggtccgccaggtccaggggaaggggctggagtggtctcaagt<u>attagtggtagtggtgtagca</u>  <u>cagactacgcagactccgtgaaggccgggttccccatctccagagacaattccaagaacacattgtatctggaaatgaacagcctg</u>  agagctgaggacacggctgtatattactgt<u>gcgagaggaggcagtgccctggctgctgatatc</u>tggggccaagggaccacggctca  ccgtctcctcag  <b>(SEQ ID NO: 609)</b></p>
E2-A4 的 V <sub>L</sub> 链	
	<p>gacatccagatgaccagctctccatcttctgtgtctcatctataggagacagagtcaccatcacttgcggcgagtcaggatattag  caactcgttagcctggatcagcagaaaccagggaaagcccctaaactcctgatctat<u>gggtcattcca</u>atttgcgaagtgggtccc  ttcaaggtcagcggcgggtgatctgggacgtattcactctcactatcagtagcctacagcctgaagatttgcgactactatt<u>gcaa</u>  <u>caggtaacagtttcccgatcacc</u>ttcggccaagggacgcgactggagattaac  <b>(SEQ ID NO: 610)</b></p>

<b>表 40. CTLA-4-PMPL-Rd2-E2-A7 (E2-A7) Ab 可变区核酸序列</b>	
E2-A7 的 V <sub>H</sub> 链	
[0257]	<p>caggtgcagctgggtcagctctgggggaagtgtgggtccggcctgggaggtccctgcgactcgcctgtgcagcctctggattcactttc  aggagttacgctatgcaactgggtccgccagactccaggcaaggggctggagtggtggcagtt<u>atatacatatgatggagacaac</u>  <u>actttttatgcagacgccgtgaaggccgggttccatctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctg</u>  agagctgaggacacggctgtgtattactgt<u>gcgaaactcggggtgactacgtatgcttttgatatac</u>tggggccaaggaaccctggtc  accgtctcctcag  <b>(SEQ ID NO: 611)</b></p>
E2-A7 的 V <sub>L</sub> 链	
	<p>cagtctgccctgactcagcctcgtcagtgctcgggtctcctggacagtcagtcaccatctcctgcactggaaccagcagtgatgttg  gtggtataagtatgtctctgtaccacaccaccagcgaagccccaaactcatgattat<u>gatgtcagt</u>gagcggccctcag  gggtccctgatcgtctctgtcctcaagctggcaacacggcctccctgacctctctgggtcctcagggcggagatgaggctgatt  attactgc<u>agctcatatgcaggcagcaacagtcattttgt</u>cttcggcactgggaccaagtcaccgtcctag  <b>(SEQ ID NO: 612)</b></p>

	<b>表 41. CTLA-4-PMPL-Rd2-E2-A10 (E2-A10) Ab 可变区核酸序列</b>
	E2-A10 的 V <sub>H</sub> 链
[0258]	caggtacagctgcagcagtcaggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtcctgcaaggctctggaggcacct tcagcagctatgctatcagctgggtgcgacaggccccctggacaaggcctgagtgatgggaagg <b>atcacccctatccttggat</b> <b>agca</b> aactacgcacagaagtccagggcagagtcacgattaccgggacgaatccacgagcacagcctacatggagctgagcag cctgagatctgaggacacggccgtgtattactgt <b>gcgagagattgggactact</b> ggggccagggcacccctggcaccgtctcctcag
	(SEQ ID NO: 613)
	E2-A10 的 V <sub>L</sub> 链
[0259]	cagactgtggtgactcaggagccatcgttctcagtgcccctggggggacagtcacactcacttgctcctgagctctggctcggctc ctagtaactatcaccccagctggtccagcagaccccaggccagggccacgcacactcatct <b>acaatacagac</b> atacgttctcat ggggtccctgatcgggtctctgctctccttggaaacaaagcagccctcaccatcacgggggccagccaaatgatgaatctgaa tactactgt <b>gctctctatatgggtagcggcatttcgata</b> ttcggcggagggaccaaggtgaccgtcctag
	(SEQ ID NO: 614)
	<b>表 42. CTLA-4-PMPL-Rd2-E2-A12 (E2-A12) Ab 可变区核酸序列</b>
	E2-A12 的 V <sub>H</sub> 链
[0260]	caggtgcagctggtgcagctctgggggagccttggtacagcctggggggcctcctgagactctcctgtgcagcctctggattcaccttt agcagctatgccatgagctgggtccgccaggtccaggggaagggcctggagtggtctcagct <b>attagtggtagtgggtgtagc</b> <b>acata</b> ctacgcagactcctggaagggccggttcaccatctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcct gagagctgaggacacggctgtgtattactgt <b>gcgagagaagaggggtataactggaactggccttgactact</b> ggggccagggcac cctggtcaccgtctcctcag
	(SEQ ID NO: 615)
	E2-A12 的 V <sub>L</sub> 链
	cagactgtggtgactcaggagccatcgttctcagtgcccctggagggacagtcacactcacttgctcctgagctctggctcagctc ctactagtactaccagctggtaccagcagaccccaggccaggtccacgcacactcatctac <b>accacaaac</b> actcgtctcttg gggtccctgatcgttctctgctccatccttgggaacaaagctgccctcaccatcacgggggccagggcagatgatgaatctgatta ttactgt <b>gtcctatatatgggtagtgccatttgggtg</b> ttcggcggagggaccaagctgaccgtcctag
	(SEQ ID NO: 616)
	<b>表 43. CTLA-4-PMPL-Rd2-E2-C4 (E2-C4) Ab 可变区核酸序列</b>
	E2-C4 的 V <sub>H</sub> 链
[0261]	gaggtgcagctggtgcagctctggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaggttctgcaaggcatctggatacacctt caccagctactatgactgggtgcgacaggccccctggacaagggccttgagtgatgggaata <b>atcaaccctagtgggtgtagc</b> <b>aca</b> agctacgcacagaagtccagggcagagtcacatgaccagggacacgtccacgagcacagctacatggagctgagcagc ctgagatctgaggacacggccgtgtattactgt <b>gcgagagaactaaacgcggggattactactactactacgggtatggacgtct</b> ggggccaagggaccacggtcaccgtctcctca
	(SEQ ID NO: 617)
	E2-C4 的 V <sub>L</sub> 链
	cagcctgtgctgactcagccgcactctgtgtcggagtctccgggaagacggtcaccatctcctgcaccgcagcgggtggcagctt tgccgacaactatgtgcagtggtaccaacagcggccggcagtgccccacccttatgatctat <b>gaacatcac</b> aaagaccctttg gggtccctgatcgttctctgctccatcgcagctcctccaactctgctcctcaccatctctggactgaagactgaggacgaggg tgactactgt <b>cagctctatgatagcagcactcccgtggtat</b> ttcggcggagggaccaagctgaccgtcctag
	(SEQ ID NO: 618)
	<b>表 44. CTLA-4-PMPL-Rd2-E2-D4 (E2-D4) Ab 可变区核酸序列</b>
[0262]	E2-D4 的 V <sub>H</sub> 链

[0263]

<p>caggtgcagctggtgcagctctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaagcttctgcaaggatctggatacacctt  <u>calcaccgactatatacactgggtgctggcaggccccctggacaagggcttgagtggatgggaagactcatccccagtgatggaag</u>  <u>tacaatttacgcacagaagttccggggcagagtcacatgaccaggacacgtccacgagaacggctacatggagctgagcag</u>  cctgcatcagaggacacggccctatattattgtg<u>cgagagatgtagtcattacgactttgacaact</u>ggggccagggcaccctgg  tcaccgtctcctcag  <b>(SEQ ID NO: 619)</b></p>
E2-D4 的 V <sub>L</sub> 链
<p>cagcctgtgctgactcagcctcgtcagtgctcgggtctcctggacagtcagtcaccatctcctgactggaaccagcagtgatgtg  gtggttataactatgctcctggtaccaacaacaccaggcaagggccccaaactcatcattatg<u>aggtcaata</u>agcggccctcag  gggtccctgatcgttctctggctccaagtctggcaacacggcctccctgaccgtctctgggtccaggctgaggatgaggctgatta  ttactg<u>cagtcataatcgagcagcagcactttggct</u>ttcggcggggggaccaagttgaccgtcctag  <b>(SEQ ID NO: 620)</b></p>

表 45. CTLA-4-PMPL-Rd2-E2-E5 (E2-E5) Ab 可变区核酸序列

[0264]

E2-E5 的 V <sub>H</sub> 链
<p>caggtgcagctggtgcagctctgggggaggcttgggtacagcctggggggctccctgagactctcctgtgcagcctctggattcacctt  agcagctatgccatgagctgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtctcatct<u>attactggtaatggtgtagca</u>  <u>ca</u>tactacgcagactcctgaagggccggtcaccatctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctga  gagctgaggacacggctgtgtattactgt<u>cgagagagaagaggggtataactggaactggctttgactact</u>ggggccagggcacc  tggtcaccgtctcctcag  <b>(SEQ ID NO: 621)</b></p>
E2-E5 的 V <sub>L</sub> 链
<p>catactgtggtgactcaggagccatccttctcagtgaccctggagggacagtcacactcactgtggttgagctctggctcaatctc  tactagtactaccctatctggtaccagcacaccaggccaggctccacgcacactcatctac<u>accacaaac</u>actcctcttctgg  ggtccctgatcgttctctggtccatccttgggaacaagctgccctcacatcacgggggcccagggaagatgatgaatctgattat  tactgt<u>tcctatatatggtagtggcatttgggtg</u>ttcggcggaaggaccaaactgaccgtcctag  <b>(SEQ ID NO: 622)</b></p>

表 46. CTLA-4-PMPL-Rd2-E2-F1 (E2-F1) Ab 可变区核酸序列

[0265]

E2-F1 的 V <sub>H</sub> 链
<p>caggtacagctgcagcagtcaggaactgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaagctcctgcaaggcttctggttacatctt  acgagttatggttctacttgggtgcggcaggccccggacaaggccttgagtggatgggatgagtc<u>agttcttacaatggttaaca</u>  <u>ca</u>gactatgcacaaaagttcagggcagagtcacatgaccacagacatccacgaccacagcctatatggagttgaggggtct  gaaatctgacgacacggccatgtattattgtg<u>cgagaggtccgcaaatggacgtc</u>tggggccaagggaccacggtcaccgtctcc  tca  <b>(SEQ ID NO: 623)</b></p>
E2-F1 的 V <sub>L</sub> 链
<p>cagtctgtgctgactcagccaccctcagtgctctggggccccagggcagagggtcaccatctcctgactgggagcagctccaacat  cggggcaggttatgatgtactggtaccagcagcttcaggaaacagccccaaactctctatctat<u>ggtaacagc</u>agctggccct  caggggtccctgaccgattctctggtccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtggtccagctgaagatgaggtg  attattattgt<u>ctatcatgggatgaaagcctgaatgcttatgt</u>tttggatctgggaccaaggtcaccgtctcgg  <b>(SEQ ID NO: 624)</b></p>

<b>表 47. CTLA-4-PMPL-Rd2-E2-G5 (E2-G5) Ab 可变区核酸序列</b>	
E2-G5 的 V <sub>H</sub> 链	
[0266]	<p>gaggtgcagctgggtgagctcggagccgaggtgagaaagcccggagagctctgacgatcctgcaaggcttctggttacacctt  accagctatggtatcagctgggtcgcacagggccctggacaagggcttgatggatggatgga<b>tcagcgttacaatggtaac</b>  <b>aca</b>aactatgcacagaagctccagggcagagtcacatgaccacagacacatccacgagcacagcctacatggagctgaggagc  ctgagatctgacgacagggcctgtattactgt<b>caacagatctatggccatattgtagtgggtgtagctgtacgaaacgag</b>  <b>ctactcggatggacgtc</b>tggggccaaggcacctgtcaccgtctctca  <b>(SEQ ID NO: 625)</b></p>
E2-G5 的 V <sub>L</sub> 链	
	<p>cagcctgggctgactcagccacccctcagcgtctgggacccccgggagagggtcaccctctctgttctggaagcagctccaacat  cggaaagtaattatgattctggtaccagcagctccaggaacggcccccactcctcatat<b>agtaataat</b>cagaggccctcagg  ggctccctgaccgattctctgcctcaagtctggcactcagctccctggccatcagtgggctccggctccgagatgaggctgattat  tactgt<b>gcagcatgggatgacagcctgagtggtgggt</b>tcggcggagggaccaagctgaccgtcctag  <b>(SEQ ID NO: 626)</b></p>

<b>表 48. CTLA-4-PMPL-Rd2-E2-G9 (E2-G9) Ab 可变区核酸序列</b>	
E2-G9 的 V <sub>H</sub> 链	
[0267]	<p>caggtgcagctgggtcagctcggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaagcttctgcaaggatctggatacacctt  catcaccgaactatatactgggtcggcagggccctggacaagggcttgatggatgggaag<b>ctcatccccagtgatggaag</b>  <b>taca</b>atttacgcacagaagtccggggcagagtcacatgaccagggacacgtccacgagaacggctacatggagctgagcag  cctgcatcagaggacacggccctatattgt<b>gcgagagatggtagtcattacgacttggacaact</b>tggggccagggcaccctgg  tcaccgtctctcag  <b>(SEQ ID NO: 627)</b></p>
E2-G9 的 V <sub>L</sub> 链	
	<p>cagcctgtgctgactcagcctcgtcagtgctcgggtctcctggacagtcagtcaccatctctgactggaaccagcagtgatggtg  gtggttataactatgtctcctggtaaccaacaacaccaggaagggcccccactcatcattat<b>gaggtcaata</b>agcggccctcag  gggtccctgatcgtctctgctccaagtctggcaacacggcctccctgaccgtctctgggtccaggtgaggatgaggctgatta  ttact<b>gcagctcatattcgagcagcagcacttgggt</b>cttcggcggggggaccaagttgaccgtcctag  <b>(SEQ ID NO: 628)</b></p>

<b>表 49. CTLA-4-PMPL-Rd2-E2-H5 (E2-H5) Ab 可变区核酸序列</b>	
E2-H5 的 V <sub>H</sub> 链	
[0268]	<p>gaggtgcagctgggtgagctcgggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaagttctgcaaggcatctggatacacctt  caccagctactatagcactgggtcgcacagggccctggacaagggcttgatggatgggaata<b>atcaaccctagtggtgtagc</b>  <b>aca</b>agctacgcacagaagtccagggcagagtcacatgaccagggacatgtccacgagcacagctacatggagctgagcagc  ctgagatctgaggacacggctgtgtattactgt<b>gcgagagaggagatggccccgttccttcgaactacggatggacgtc</b>tgggg  ccaagggacaatggtcaccgtctctca  <b>(SEQ ID NO: 629)</b></p>
E2-H5 的 V <sub>L</sub> 链	
	<p>aattttatgctgactacccccactctgtgtcggagctcgggggaagacggtaacctctctgcaccggcagcagtgacagccttg  ccagcaactatgtgcagtggtaccagcagcggccggcagtgccccaccactgtgatctat<b>gaaataa</b>ccaagaccctctgg  ggctccctgatcattctgtgctccatcagcggctcctccaactctgcctccctcaccatctctgactggagactgaggacgaggct  gactactactgt<b>cagtcctatgacccccgtt</b>tcggcacagggaccaactgaccgtcctcc  <b>(SEQ ID NO: 630)</b></p>
[0269]	

<b>表 50. CTLA-4-PMPL-Rd2-E2-H8 (E2-H8) Ab 可变区核酸序列</b>	
E2-H8 的 V <sub>H</sub> 链	
[0270]	gaggtgcagctgggtgcagctctggaggaggctgatccagccgggggggtcctgagactctctgcgcagcctctgggtcaccgtcagcagcgcagctacatgacctgggtccgcccaggctccagggaaaggggctggagtggtctcaaatattfatacaagtggtccaccctactacgcagactctgtgaagggccgaltcaccatctccagggacaacgccaaagaactcactgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggccgtgtattactgtgagagagtagggaatggaggtggctacaattgtggggccaggggaccctggtcacgctctcctcag (SEQ ID NO: 631)
E2-H8 的 V <sub>L</sub> 链	
	cagtctgccctgactcagcctgectccgctgacagggctcctggacagtcgatcaccatctcctgactggaaccagcgggtgacgttggtcgcatgactatgtctcgtgggtaccaacaacacccgggcaaaagccccaactcatgatttatgagggcagtaagcggccctcaggggtttctaatacgttctctggctccaagtctggcaacacggcctcctgaccgtctctgggtccaggtgaggatgaggctgattactactgcagctcattgcaggaaccaacaattacgtcttcggaactgggaccaaggtcggcgtcctag (SEQ ID NO: 632)

<b>表 51. CTLA-4-PMPL-Rd2-E2-H9 (E2-H9) Ab 可变区核酸序列</b>	
E2-H9 的 V <sub>H</sub> 链	
[0271]	gaggtgcagctgggtggagctctggggaggcctgggtcagccgggggggtccctaagactgccctgtgcagcctctgattcacgttagcagctatgccatgagctgggtccgcccaggctccagggaaagggctggagtggtctctgttataagtggtagtggtcactaatcacactacgcagactccgtgaagggccggtcaccatctccagagacaattcaagaacacgggtatctgcaagtgaacagccgagagccgaggacacggccgtctattattgtttagagaggtcgggtccctcaaaactactggggccaggggaccctggtcaccgctcctcag (SEQ ID NO: 633)
E2-H9 的 V <sub>L</sub> 链	
	cagtctgtgctgactcaccaccctcagtgtctggggccccagggcagaggggtcaccatctcctgactgggaacagctccaacatcggggcaccttatgatgtactgtgtaccagcagctccaggaacagccccaaactcctcatttatgctaacaagtatcgccctcaggggtcctgaccgattctctggctccaagtctggcaccicagcctcctggccatcagtggtctccggctccaaagatgaggtgatttactgtgcagcctgggatgacagcctgggtgtttatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctac (SEQ ID NO: 634)

<b>表 52. CTLA-4-PMPL-Rd2-E2-H10 (E2-H10) Ab 可变区核酸序列</b>	
E2-H10 的 V <sub>H</sub> 链	
[0272]	caggtgcagctgggtgcagctctggaggtgaggtgaagaagcctggggcctcagtgagggtcctcctgcaaggctctggtgacaccttagcaggtatgggatcacctgggtgctcaggccccggacaagggcttgagtgatggatggatgatgagcaccgtcactggaaaacacaactccgcgcagaagtccagggcagagctcttctgacccgagacacatccacgagcacagcctacttgagctgaggagcctgagacctgacgacacggcgtctattactgtgagagaggactatgtcgtgatagcagctgcctaaccctactactattacggtatgagcgtctggggcaaaaggcaccctggtcaccgtctcctcag (SEQ ID NO: 635)
E2-H10 的 V <sub>L</sub> 链	
[0273]	cagactgtggtgactcaggagccctcactgactgtgtccccaggaggacagtcactctcactgtggctccagcactggagctgtcaccactggtcattatccctactggttccagcaaaagcctggccagccccacgacactgatttatgatgcaactcacaacactctggaccctgccccgtctcaggtcctccttggggcaaaagctgccctgacccttcgggtgctgagcctgaagatgaggctgacttactgcctcctctatagtggtcctcgggtctcggcgaggaggaaccaagctgaccgtcctca (SEQ ID NO: 636)

[0274]

<b>表 69. hCTLA4-Rd3b-T1-E6_PelB-F_2021-02-10_E05 (T1-E6) Ab 可变区核酸序列</b>
T1-E6 的 V <sub>H</sub> 链
caggtgcagctgcaggagtcggggggaggcgtgggtccagcctgggaggtctctgagactctcctgtgcagcctctggattcacctt cagcagctatggcatgcaactgggtccgccagccccaggggagggcctggagtggattgggcacatctcttacagtggcaaca cttactacaaccgctgctcagaagtcgatttagtattcaaaagacacgtccaagaatcagttcctcgcacctgaggtctgtgactg ccgcagacacggccgttattactgtgagactgcatattgtagtggtgtaactgctacgatatggcgtctggggccaaggc accctggtcaccgtctctca <b>(SEQ ID NO: 833)</b>
T1-E6 的 V <sub>L</sub> 链
aattttatgctgactcagccccactctatgtcggagctccggggaagacgggtgacctctcctgcaccgcagcagtgaggcagcattg ccagcaactatgtgcagtggtccagcagcggccggcagtgccccaccactgtgatctatgaggataaccaacgacctctgg ggccctgatcgggtctctggctccatgcacaggtcctccaactctgcctccctcatctctggactgaagactgaggacgaggct gactactactgtcattctatgatagcacaatgtggtaattcggcggaggaccaagctgacctcctgg <b>(SEQ ID NO: 834)</b>

[0275]

<b>表 70. hCTLA4-Rd3b-E4-F2_PelB-F_2021-02-10_F06 (E4-F2) Ab 可变区核酸序列</b>
E4-F2 的 V <sub>H</sub> 链
caggtgcagctgggtgcagctctgggggaggcttggtacagccagggcggtccctgagactctcctgtagaggtctggattcaccttt gggtgattatgctatgagctgggtccgccaggctccagggaaagggcctggaatggatagctttcattacagccaaggctcagggtg gggtaacagaatatgccgcgtctgtgaaaggcagattcaccatctcaagagatgattcaagaacacggcgtatctgcaaatgaac agcctgaaaaccgaggacacggccgtgtattactgcagtaatacaacgatgggtgtcgtcgcctctctggggccaaggaccacgg tcaccgtctctcag <b>(SEQ ID NO: 835)</b>
E4-F2 的 V <sub>L</sub> 链
ctgcctgtgctgactcaggcaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaagcagctccaacatc ggaagtaataactgtaaacctggtaccaacacctcccaggaacggccccaaactcctcatctatagtaataatacaacggccctcagg ggfcccctgaccgattctctggctccaagtctggcaccctcagcctccctggccatcagtgggctccggctccgaggatgaggctgattat tactgtgcagcatgggatgacagcctgagtggtcaagtgttcggcggaggaccaagctgacctcctag <b>(SEQ ID NO: 836)</b>

[0276]

<b>表 71. hCTLA4-Rd3b-T1-A3_PelB-F_2021-02-10_B01 (T1-A3) Ab 可变区核酸序列</b>
T1-A3 的 V <sub>H</sub> 链
caggtgcagctgggtgcagctctgggggaggccttggtacagccagggcggtccctgagactctcctgtagaggtctggattcaccttt gggtgattatgctatgagctgggtccgccaggctccagggaaagggcctggaatggatagctttcattagagccaaggctcagggtg gggtaacagaatatgccgcgtctgtgaaaggcagattcaccatctcaagagatgattcaagaacacggcgtatctgcaaatgaac agcctgaaaaccgaggacacggccgtgtattactgcagtaatacaacgatgggtgtcgtcgcctctctggggccaaggaccacgg tcaccgtctctcag <b>(SEQ ID NO: 837)</b>

[0277]

T1-A3 的 V <sub>L</sub> 链
ctgcctgtgctgactcaggcaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaagcagctccaacatc ggaagtaataactgtaaacctggtaccaacacctcccaggaacggccccaaactcctcatctatagtaataatacagcggccctcagg ggfcccctgaccgattctctggctccaagtctggcaccctcagcctccctggccatcagtgggctccggctccgaggatgaggctgattat tactgtgcagcatgggatgacagcctgagtggtcaagtgttcggcggaggaccaagctgacctcctag <b>(SEQ ID NO: 838)</b>

[0278]

<b>表 72. hCTLA4-T1-A6_PelB-F_2021-02-05_B04 (T1-A6) Ab 可变区核酸序列</b>
T1-A6 的 V <sub>H</sub> 链
caggtgcagctggtgcagctctgggggaggcttggtacagcctggggggccttgagactctcctgtgcagcctctggattcaccttt agtagctatagcatgaactgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtctcatcc <b>attagtagtagtagttagtaca</b> <b>tata</b> ctactacgcagactcagtgaagggccgattcacatctccagagacaacgccaaagaactcactgtatctgcaaatgaacagcctga gagacgaggacacggctgtgtattactgt <b>gcgagagggtgcggggactatgaagatggacgtc</b> tggggccaaggcacctgg tcaccgtctcctcag (SEQ ID NO: 839)
T1-A6 的 V <sub>L</sub> 链
cagtctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagacgggtaccatcactgttctggaagc <b>gactccaacatc</b> <b>ggaagta</b> atfatgtatactggtaccagcagctcccaggaacggccccaaactcctcatctat <b>aggaataat</b> cagcggccctcagg ggtcctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccggctccgaggatgaggctgattat tactgt <b>gcagcatgggatgacagcctgagtggtccggtg</b> ttcggcggaggaccgaagctgaccgtcctag (SEQ ID NO: 840)

[0279]

<b>表 73. hCTLA4-Rd3b-T1-A10_PelB-F_2021-02-10_F01 (T1-A10) Ab 可变区核酸序列</b>
T1-A10 的 V <sub>H</sub> 链
caggtgcagctggtgcagctctgggggaggcttggtccagccggggggccttcgactctcctgtgcagcctctggattcgggtt <b>taaga</b> actactggatgacctgggtccgccaggccccaggaaggggctggagtgggtggccaat <b>ataaagaaagatggaagt</b> <b>gaga</b> aatactatgtgactctgtgaagggccgattcaccagctccagagacaacgccaaagaactcactgtatctccaaatgaacag cctgagagccgaggacacggccgtatatactgt <b>gcgaggggtcattfcggtatggacgtc</b> tggggcccaggaccaggtcacc gtctcctca (SEQ ID NO: 841)
T1-A10 的 V <sub>L</sub> 链
tctctgagctgactcaggacctgtgtctgtggccttgggacagacagtcaggatcacatgccaaaggagacagcctcagaag <b>gtat</b> atgcaagctgglaccagcagaagccaggacaggcccttgggtgcatctt <b>ggcaagaca</b> aagcggccctcggggatcc ccgaccgttctctggctccaggtcaggaacacagctccttgaccataactgcgaccaggcggaggatgaggctgattattatg <b>ggctcacgggacagcagtgccacccgtgtgtct</b> tcggcggaggaccgaaggtgaccgtccta (SEQ ID NO: 842)

[0280]

<b>表 74. hCTLA4-Rd3b-E2-D5_PelB-F_2021-02-10_B05 (E2-D5) Ab 可变区核酸序列</b>
E2-D5 的 V <sub>H</sub> 链
caggtgcagctggtgcagctctgggggaggcttggtccagcctggggggccttgagactctcctgtgcagcctctggattcaccttt <b>gtc</b> agctatgcatgagctgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtctcaagt <b>attagtgtagtggtggtgac</b> <b>ac</b> atactacgcagactcctggaagggccggttcaccatctccagagacaattccgagagcaggctgtatttgcaaatgaacagcct gggacctgaggacacggcccttattactgt <b>gtgaagtcaaaaggggaatacgaagtatatggaggtc</b> tggggccaaggga caatggtcaccgtctcctcag (SEQ ID NO: 843)
E2-D5 的 V <sub>L</sub> 链
cagcctgggtgactcagccaccctcgggtgtccaagggcttgagacagaccgccacactcactgcactgggaacagcaacaatg <b>ttgg</b> caaccaaggagcagcttggctgcagcagcaccaggccaccctccaaactcctctt <b>tagaaatggc</b> aagcggccctc agggatctcagagattctctgcatccaggtcaggaagtacagcctccctgaccattactgaactccagcctgatgacgaggctga cttactgt <b>ctagcatgggacaggacctctagcttgggtg</b> ttcggcggaggaccagggtgaccgtcctag (SEQ ID NO: 844)

[0281]

表 75. hCTLA4-Rd3b-E2-G6\_PelB-F\_2021-02-10\_C08 (E2-G6) Ab 可变区核酸序列

E2-G6 的 V <sub>H</sub> 链	
[0282]	caggtgccctggtgctgtggggaggcttggccagcctggggggtccctgatactctctgtgcgctctggattcaccttgtca actatgcatgacctggatccgccaggctccaggaaggggctggagtgggtctcatgtattattggtagtggtgacacata ctacgcacactccgtgaagggcgatcaccatctcaaagacaattcccagagcaggctgatttctaatgaacatgctgggacc tgaggactcggctcttattactgtggaagtcaaaagggggaatacgaagtatatggaggtctggggccaagggacaatgctc accgtctctcag (SEQ ID NO: 845)
E2-G6 的 V <sub>L</sub> 链	
	catcctgggctgactatccaccctcggagtcgaagggttgatacataccgccacactcacctgcaactgggaacagcaacaatgtt ggcaaccaaggagcacttggctgcatcaccacatggccacctccaaactcctctctttataaatggcaagcgccctcatg gatctcaaagagattctctgcatccaagtacgaagtacagcctccctgaccattactgaactccaactgatgacgacgctgactat actgtacagcatgggacaggagcctcgtagcttgggtctcggcgaggaccagggtgaccgtcctag (SEQ ID NO: 846)

表 76. hCTLA4-Rd3b-E2-H3\_PelB-F\_2021-02-10\_H08 (E2-H3) Ab 可变区核酸序列

E2-H3 的 V <sub>H</sub> 链	
[0283]	gaggtgcagctggtgctgctgggctgaggtgaagaagcctggggactcagtgaaagtcctcgaaggctctggttacacctt ctccactatggtatcagttgggtgcgacagggccctggacaagggcttgagtggatgggatgggtcagcgcttacagacgtaac gcaaatatgcacagaaatccaggacagagtcaccatgaccacagacacatccacgaacacagcctacatggagctgaagagc ctgagatctgacgacagggccatataattctgtcagagaaagcgtacgggtctttgatgtctggggccaagggacaatggtcacc gtctctcag (SEQ ID NO: 847)
E2-H3 的 V <sub>L</sub> 链	
[0284]	tctatgagctgactcagccacctcgggtgctcggagggttgagacagaccgccacactcacctgcaactgggaacagcaacaatgt tggcaaccaaggagcagcttggctgcagcagcaccagggccacctccaaactcctatctacaggaataacaaccggccctc agggatctcagagagattatctgcatccaggtcaggaaacagcctccctgaccattactggactccagcctgaggacgaggctg actattactgctcagcatgggacagcagcctcagtgctgtgatactcggcgaggaccagctgaccgtcctag (SEQ ID NO: 848)

表 77. CTLA4pmp1-Rd2-E2-H12\_PelB-F\_2021-08-06\_H06 (E2-H12) Ab 可变区核酸序列

E2-H12 的 V <sub>H</sub> 链	
[0285]	gaggtgcagctggtgctgctggaggaggcttgcagccgggggggtccctgagactctctgcgcagcctctgggttaccctg cagcagcgagctacatgacctgggtccgcccaggctccaggaaggggctggagtgggtctcaaatattfatacaagtggtccca ctactacgcagactctgtgaagggccgattcaccatctccagggacaacgccaagaactcactgtatctgcaaatgaacagcctgag agccgaggacacggccgtgattactgtcagagagtaggaatggaggtggctacaattgtggggccagggcaccctggtcac cgtctctca (SEQ ID NO: 849)
E2-H12 的 V <sub>L</sub> 链	
	cagtctgccctgactcagcctgcctcctgctcagggtctcctggacagtcgatcaccatctcctgcaactggaaccagcggtgacgtt gtgcgcatgactatgtctcgtggtaccaacaacacccgggcaaaagccccaaactcatgattatgagggcagtaagcgccctca ggggttctaatcgtctctggtccaagtctggcaacacggcctccctgaccgtctctgggtccaggtgaggatgaggctgatt actactgcagctcattgcaaggaaccaacaattactctcgggaactgggaccaaggtcggcgtcctag (SEQ ID NO: 850)

表 78. CTLA4pmp1-Rd2-E2-H2\_PelB-F\_2021-08-06\_H05 (E2-H2) Ab 可变区核酸序列

E2-H2 的 V <sub>H</sub> 链
<u>caggtacagctgcagcagtcaggaactgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaagtcctctgcaaggcttctggttacatcttt</u> <u>acgagttatggttctacttgggtgcggcaggccccggacaaggccttgagtggatgggatggatcagttcttacaatggttaaca</u> <u>cagactatgcacaaaagttcagggcagagtcaccatgaccacagacacatccacgaccacagcctatatggagttgaggggtct</u> <u>gaaatctgacgacacggccatgtattattg</u> <b><u>gcgagaggtccgcaaatggacgt</u></b> <u>ctggggccaagggaccacgggtcaccgtctcc</u> <u>tca</u> (SEQ ID NO: 851)
E2-H2 的 V <sub>L</sub> 链
<u>gacatccagatgaccagtcctcattctgtgtctcatctataggagacagagtcaccatcactgtcgggcgagtcaggatattag</u> <u>caactcgttagcctggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaaactcctgatctat</u> <b><u>ggggcatcca</u></b> <u>atftgcgaagtgggggtccc</u> <u>ttcaaggttcagcggcgggtgatctgggacgtattcactctcactatcagtagcctacagcctgaagattttgcgactactattg</u> <b><u>caa</u></b> <b><u>caggtaacagtttccgatcacc</u></b> <u>ttcggccaagggacgcgactggagattaac</u> (SEQ ID NO: 852)

[0286]

表 79. CTLA4pmp1-Rd2-E2-D10\_PelB-F\_2021-08-06\_H02 (E2-D10) Ab 可变区核酸序列

E2-D10 的 V <sub>H</sub> 链
<u>caggtgcagctggtgcagctctggaggtgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaagtcctctgcaaggcttctggtgacacctt</u> <u>tagcaggtatgggatcacctgggtgcgtcaggccccggacaagggccttgagtggatgggatggat</u> <b><u>gagcaccgtcactggaaa</u></b> <b><u>caca</u></b> <u>aactccgcgcagaagttccagggcagagtccttctgaccagagacacatccacgagcacagcctacttggagctgaggagc</u> <u>ctgagacctgacgacacggccttattactgt</u> <b><u>gcgagaggactatgtcgtgatagcagctgcctaaccctactactattacggt</u></b> <b><u>atggacgt</u></b> <u>ctggggcaaaggcaccctggtcaccgtctcctca</u> (SEQ ID NO: 853)
E2-D10 的 V <sub>L</sub> 链
<u>cagacggtggtgactcaggagccctcactgactgtgtccccaggaggacagtcactctcactgtggtccagcactggagctgt</u> <u>caccagtggtcattatccctactggttccagcagaagcctggccaagccccaggacactgattat</u> <b><u>gatacaacca</u></b> <u>acagacactc</u> <u>ctggactctgccccgttctcaggctccctccttggggccaaagctgccctgacactgtcaggtgtgcagcctgaggatgaggctga</u> <u>ctattactgct</u> <b><u>ctctcctatagtggtgacgagta</u></b> <u>ttcggcgagagaccaaactgaccgtcctag</u> (SEQ ID NO: 854)

[0287]

[0288]

表 80. CTLA4pmp1-Rd2-E2-D11\_PelB-F\_2021-08-06\_A03 (E2-D11) Ab 可变区核酸序列

E2-D11 的 V <sub>H</sub> 链
<u>gaggtgcagctggtgcagctctggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaagttctctgcaaggcatctggatacacctt</u> <u>caccagctactatagcactgggtgcgacaggccccggacaagggccttgagtggatgggaata</u> <b><u>atcaaccctagtgggtgtagc</u></b> <b><u>aca</u></b> <u>agctacgcacagaagttccagggcagagtcaccatgaccagggacagtcaccacgagcagctacatggagctgagcagc</u> <u>ctgagatctgaggacacggcctgtattactgt</u> <b><u>gcgagagaactaaaacgcggggattactactactactacgggatggacgtct</u></b> <u>ggggccaagggaccacgggtcaccgtctcctca</u> (SEQ ID NO: 855)
E2-D11 的 V <sub>L</sub> 链
<u>cagcctgtgctgactcagccgactctgtgtcggagtctccgggaagacggtcaccatctctctgacccgcagcgggtggcagctt</u> <u>tggcgacaactatgtcagtggtaccaacagcggccggcagtgccccacccttatgatctat</u> <b><u>gaacatcac</u></b> <u>caaagaccctttg</u> <u>gggtccctgatgattctctggtccatcagacagctctccaactctgcctccctcaccatctctggactgaagactgaggacgagge</u> <u>tgactactgt</u> <b><u>cagctctatgatagcagcactcccgtggtat</u></b> <u>ttcggcgagggaccaagctgaccgtcctag</u> (SEQ ID NO: 856)

[0289]

[0290] CTLA-4抗体的重链和轻链互补决定区的氨基酸序列在下表53A-B中示出：

[0291] 表53A.CTLA-4抗体的重链 ( $V_H$ ) 互补决定区 (CDR)

[0292]

序列 ID	$V_H$ CDR1	$V_H$ CDR2	$V_H$ CDR3
E1-A4	GGTFSTYP (SEQ ID NO: 25)	IIPILGTP (SEQ ID NO: 26)	AQDNGAFDT (SEQ ID NO: 27)
E1-A8	GFTFSSYV (SEQ ID NO: 28)	ISGSGGST (SEQ ID NO: 29)	ARGGSAWSLDI (SEQ ID NO: 30)
E1-A9	GYTFTSY Y (SEQ ID NO: 31)	INPSGGST (SEQ ID NO: 32)	ARELKRGDYYYYYYGMDV (SEQ ID NO: 33)
E1-A10	GFTFSGYD (SEQ ID NO: 34)	IGIRGDT (SEQ ID NO: 35)	VRDPSGHGMDV (SEQ ID NO: 36)
E1-A12	GDTFSRYG (SEQ ID NO: 37)	MSTVTGNT (SEQ ID NO: 38)	ARGLCRDSSCLTPYYYYYGM DV (SEQ ID NO: 39)

[0293]

序列 ID	V <sub>H</sub> CDR1	V <sub>H</sub> CDR2	V <sub>H</sub> CDR3
E1-B6	GYIFTSYG (SEQ ID NO: 40)	ISSYNGNT (SEQ ID NO: 41)	ARGPQMDV (SEQ ID NO: 42)
E1-B10	GFTFSSYA (SEQ ID NO: 43)	ISGSGGST (SEQ ID NO: 44)	AREEGITGTGFDY (SEQ ID NO: 45)
E1-B11	GFTFSDHY (SEQ ID NO: 46)	SRNKANSYTT (SEQ ID NO: 47)	ARARGYMDV (SEQ ID NO: 48)
E1-B12	GDTFSRYG (SEQ ID NO: 49)	MSTVTGNT (SEQ ID NO: 50)	ARGLCRDSSCLTPYYYYGM DV (SEQ ID NO: 51)
T2-C10	GFTFSSYA (SEQ ID NO: 52)	ISYDGSNK (SEQ ID NO: 53)	ARDFSSSFLGGY (SEQ ID NO: 54)
E1-C12	GYIFTSYG (SEQ ID NO: 55)	ISSYNGNT (SEQ ID NO: 56)	ARGPQMDV (SEQ ID NO: 57)
E2-A4	GFTFSSYV (SEQ ID NO: 413)	ISGSGGST (SEQ ID NO: 414)	ARGGSAWSLDI (SEQ ID NO: 415)
E2-A7	GFTFRSYA (SEQ ID NO: 416)	ISYDGDNT (SEQ ID NO: 417)	AKLGVTTYAFDI (SEQ ID NO: 418)
E2-A10	GGTFSSYA (SEQ ID NO: 419)	IIPILGIA (SEQ ID NO: 420)	ARDWDY (SEQ ID NO: 421)
E2-A12	GFTFSSYA (SEQ ID NO: 422)	ISGSGGST (SEQ ID NO: 423)	AREEGITGTGFDY (SEQ ID NO: 424)
E2-C4	GYTFTSY Y (SEQ ID NO: 425)	INPSGGST (SEQ ID NO: 426)	ARELKRGDYYYYYGM DV (SEQ ID NO: 427)
E2-D4	GYTFITDY (SEQ ID NO: 428)	LIPSDGST (SEQ ID NO: 429)	ARDGSHYDFDN (SEQ ID NO: 430)
E2-E5	GFTFSSYA (SEQ ID NO: 431)	ITGNGGST (SEQ ID NO: 432)	AREEGITGTGFDY (SEQ ID NO: 433)
E2-F1	GYIFTSYG (SEQ ID NO: 434)	ISSYNGNT (SEQ ID NO: 435)	ARGPQMDV (SEQ ID NO: 436)
E2-G5	GYTFTSYG (SEQ ID NO: 437)	ISAYNGNT (SEQ ID NO: 438)	ATDLWPIYCSGGSCYETSYY GMDV (SEQ ID NO: 439)
E2-G9	GYTFITDY (SEQ ID NO: 440)	LIPSDGST (SEQ ID NO: 441)	ARDGSHYDFDN (SEQ ID NO: 442)
E2-H5	GYTFTSY Y (SEQ ID NO: 443)	INPSGGST (SEQ ID NO: 444)	AREEMAPFLSNYGMDV (SEQ ID NO: 445)
E2-H8	GFTVSSEY (SEQ ID NO: 446)	IYTSGPT (SEQ ID NO: 447)	ARVGNGGGYNL (SEQ ID NO: 448)
E2-H9	GFTFSSYA (SEQ ID NO: 449)	ISGSGTNT (SEQ ID NO: 450)	VREFGGPSNY (SEQ ID NO: 451)
E2-H10	GDTFSRYG (SEQ ID NO: 452)	MSTVTGNT (SEQ ID NO: 453)	ARGLCRDSSCLTPYYYYGM DV (SEQ ID NO: 454)
E1-D7	GFTFSSY G (SEQ ID NO: 58)	ISYSGNT (SEQ ID NO: 59)	ARLPYCSGGNCYDMDV (SEQ ID NO: 60)
T1-E6	GFTFSSY G (SEQ ID NO: 857)	ISYSGNT (SEQ ID NO: 858)	ARLPYCSGGNCYDMDV (SEQ ID NO: 859)

序列 ID	V <sub>H</sub> CDR1	V <sub>H</sub> CDR2	V <sub>H</sub> CDR3
E4-F2	GFTFGDYA (SEQ ID NO: 860)	ITAKAHGGVT (SEQ ID NO: 861)	SNQRWLSSPL (SEQ ID NO: 862)
T1-A3	GFTFGDYA (SEQ ID NO: 863)	IRAKAHGGVT (SEQ ID NO: 864)	SNQRWLSSPL (SEQ ID NO: 865)
T1-A6	GFTFSSYS (SEQ ID NO: 866)	ISSSSSYI (SEQ ID NO: 867)	ARGVGGTMKMDV (SEQ ID NO: 868)
T1-A10	GFGFKNYW (SEQ ID NO: 869)	IKKDGSEK (SEQ ID NO: 870)	ARGHFGMDV (SEQ ID NO: 871)
E2-D5	GFTFVSYA (SEQ ID NO: 872)	ISGSGGDT (SEQ ID NO: 873)	VKSKGGIRKYMEV (SEQ ID NO: 874)
[0294] E2-G6	GFTFVNVA (SEQ ID NO: 875)	IIGSGGDT (SEQ ID NO: 876)	VKSKGGIRKYMEV (SEQ ID NO: 877)
E2-H3	GYTFSTYG (SEQ ID NO: 878)	VSAYRRNA (SEQ ID NO: 1000)	ARKRYGAFDV (SEQ ID NO: 879)
E2-H12	GFTVSSEY (SEQ ID NO: 880)	IYTSGPT (SEQ ID NO: 881)	ARVGNGGGYNL (SEQ ID NO: 882)
E2-H2	GYIFTSYG (SEQ ID NO: 883)	ISSYNGNT (SEQ ID NO: 884)	ARGPQMDV (SEQ ID NO: 885)
E2-D10	GDTFSRYG (SEQ ID NO: 886)	MSTVTGNT (SEQ ID NO: 887)	ARGLCRDSSCLTPYYYYGM DV (SEQ ID NO: 888)
E2-D11	GYTFTSYI (SEQ ID NO: 889)	INPSGGST (SEQ ID NO: 890)	ARELKRGDYYYYYGM MDV (SEQ ID NO: 891)

[0295] 表53B. CTLA-4抗体的轻链 (V<sub>L</sub>) 互补决定区 (CDR)

序列 ID	V <sub>L</sub> CDR1	V <sub>L</sub> CDR2	V <sub>L</sub> CDR3
E1-A4	SSDVGGSDY (SEQ ID NO: 61)	EVS (SEQ ID NO: 62)	CSYAGSSTFV (SEQ ID NO: 63)
E1-A8	QDISNS (SEQ ID NO: 64)	GAS (SEQ ID NO: 65)	QQGNSFPIT (SEQ ID NO: 66)
E1-A9	GGSFADNY (SEQ ID NO: 67)	EHH (SEQ ID NO: 68)	QSYDSSTPVV (SEQ ID NO: 69)
E1-A10	NIGSKS (SEQ ID NO: 70)	DDS (SEQ ID NO: 71)	QVWANSTVV (SEQ ID NO: 72)
[0296] E1-A12	TGAVTTGHY (SEQ ID NO: 73)	DAT (SEQ ID NO: 74)	LLSYSGARV (SEQ ID NO: 75)
E1-B6	SSNIGAGYD (SEQ ID NO: 76)	GNS (SEQ ID NO: 77)	LSWDESLNAYV (SEQ ID NO: 78)
E1-B10	SGSVSTSYI (SEQ ID NO: 79)	TT.....N (SEQ ID NO: 80)	VLYMGSGIWV (SEQ ID NO: 81)
E1-B11	SGSIASYF (SEQ ID NO: 82)	DDN (SEQ ID NO: 83)	QSYHSSTFYV (SEQ ID NO: 84)
E1-B12	TGAVTTGHY (SEQ ID NO: 85)	DAT (SEQ ID NO: 86)	LLSYSGARV (SEQ ID NO: 87)

[0297]

序列 ID	VL CDR1	VL CDR2	VL CDR3
T2-C10	SGHSSYI (SEQ ID NO: 88)	LEGSYSY (SEQ ID NO: 89)	ETWDSNLPSWV (SEQ ID NO: 90)
E1-C12	SSNIGAGYD (SEQ ID NO: 91)	GNS (SEQ ID NO: 92)	LSWDESLNAYV (SEQ ID NO: 93)
E1-D7	SGSIASNY (SEQ ID NO: 94)	EDN (SEQ ID NO: 95)	QSYDSTNVV (SEQ ID NO: 96)
E2-A4	QDISNS (SEQ ID NO: 455)	GAS (SEQ ID NO: 456)	QQGNSFPIT (SEQ ID NO: 457)
E2-A7	SSDVGGYKY (SEQ ID NO: 458)	DVS (SEQ ID NO: 459)	SSYAGSNSHFV (SEQ ID NO: 460)
E2-A10	SGSVSSNYH (SEQ ID NO: 461)	NTD (SEQ ID NO: 462)	ALYMGSGISI (SEQ ID NO: 463)
E2-A12	SGSVSTSY (SEQ ID NO: 464)	TTN (SEQ ID NO: 465)	VLYMGSGIWW (SEQ ID NO: 466)
E2-C4	GGSFADNY (SEQ ID NO: 467)	EHH (SEQ ID NO: 468)	QSYDSSTPVV (SEQ ID NO: 469)
E2-D4	SSDVGGYNY (SEQ ID NO: 470)	EVN (SEQ ID NO: 471)	SSYSSSTLV (SEQ ID NO: 472)
E2-E5	SGSISTSYY (SEQ ID NO: 473)	TTN (SEQ ID NO: 474)	VLYMGSGIWW (SEQ ID NO: 475)
E2-F1	SSNIGAGYD (SEQ ID NO: 476)	GNS (SEQ ID NO: 477)	LSWDESLNAYV (SEQ ID NO: 478)
E2-G5	SSNIGSNY (SEQ ID NO: 479)	SNN (SEQ ID NO: 480)	AAWDDSLSGWV (SEQ ID NO: 481)
E2-G9	SSDVGGYNY (SEQ ID NO: 482)	EVN (SEQ ID NO: 483)	SSYSSSTLV (SEQ ID NO: 484)
E2-H5	SDSLASNY (SEQ ID NO: 485)	ENN (SEQ ID NO: 486)	QSYDGTVPV (SEQ ID NO: 487)
E2-H8	SGDVGADY (SEQ ID NO: 488)	EGS (SEQ ID NO: 489)	SSFAGTNNYV (SEQ ID NO: 490)
E2-H9	SSNIGAPYD (SEQ ID NO: 491)	ANK (SEQ ID NO: 492)	AAWDDSLGGLYV (SEQ ID NO: 493)
E2-H10	TGAVTTGHY (SEQ ID NO: 494)	DAT (SEQ ID NO: 495)	LLSYSGARV (SEQ ID NO: 496)
T1-E6	SGSIASNY (SEQ ID NO: 892)	EDN (SEQ ID NO: 893)	HSYDSTNVV (SEQ ID NO: 894)
E4-F2	SSNIGSNT (SEQ ID NO: 895)	SNN (SEQ ID NO: 896)	AAWDDSLSGQV (SEQ ID NO: 897)
T1-A3	SSNIGSNT (SEQ ID NO: 898)	SNN (SEQ ID NO: 899)	AAWDDSLSGQV (SEQ ID NO: 900)
T1-A6	DSNIGSNT (SEQ ID NO: 901)	RNN (SEQ ID NO: 902)	AAWDDSLSGPV (SEQ ID NO: 903)
T1-A10	SLRRYY (SEQ ID NO: 904)	GKD (SEQ ID NO: 905)	GSRDSSGTRVV (SEQ ID NO: 906)
E2-D5	SNNVGNQG (SEQ ID NO: 907)	RNG (SEQ ID NO: 908)	SAWDRSLVAWV (SEQ ID NO: 909)
E2-G6	SNNVGNQG	ING	TAWDRSLVAWV

序列 ID	V <sub>L</sub> CDR1	V <sub>L</sub> CDR2	V <sub>L</sub> CDR3
	(SEQ ID NO: 910)	(SEQ ID NO: 911)	(SEQ ID NO: 912)
E2-H3	SNNVGNQG (SEQ ID NO: 913)	RNN (SEQ ID NO: 914)	SAWDSSLSAVI (SEQ ID NO: 915)
E2-H12	SGDVGADHDY (SEQ ID NO: 916)	EGS (SEQ ID NO: 917)	SSFAGTNNYV (SEQ ID NO: 918)
E2-H2	SSNIGAGYD (SEQ ID NO: 919)	GNS (SEQ ID NO: 920)	LSWDESLNAYV (SEQ ID NO: 921)
E2-D10	TGAVTSGHY (SEQ ID NO: 922)	DTT (SEQ ID NO: 923)	LLSYSGDRV (SEQ ID NO: 924)
E2-D11	GGSFADNY (SEQ ID NO: 925)	EHH (SEQ ID NO: 926)	QSYDSSTPVV (SEQ ID NO: 927)

[0299] CTLA-4抗体的重链和轻链互补决定区的核酸序列在下表54A-B中示出:

[0300] 表54A. CTLA-4抗体的重链 (V<sub>H</sub>) 互补决定区 (CDR)

序列 ID	V <sub>H</sub> CDR1	V <sub>H</sub> CDR2	V <sub>H</sub> CDR3
E1-A4	ggaggcacttttagcacctat cct (SEQ ID NO: 217)	attatccctattcttggaa acca (SEQ ID NO: 218)	gctcaagacaatggtgctttgatacc (SEQ ID NO: 219)
E1-A8	ggattcacgttttagcagctat gtc (SEQ ID NO: 220)	attagtggtagtggtgga gcaca (SEQ ID NO: 221)	gcgagaggaggcagtgctctgctgctg atatac (SEQ ID NO: 222)
E1-A9	ggatacaccttcaccagctac tat (SEQ ID NO: 223)	atcaaccctagtgggtg agcaca (SEQ ID NO: 224)	gcgagagaactaaacgcggggattact actactactacggtatggacgtc (SEQ ID NO: 225)
E1-A10	ggattcaccttcagtggctac gac (SEQ ID NO: 226)	attggtatagctggtgac aca (SEQ ID NO: 227)	gtaagagatccgtccggccacggtatgga cgtc (SEQ ID NO: 228)
E1-A12	ggtgacaccttttagcaggtat ggg (SEQ ID NO: 229)	atgagcaccgtcactgg aacaca (SEQ ID NO: 230)	gcgagaggactatgctgtatagcagctg cctaaccctactactattacggtatgga cgtc (SEQ ID NO: 231)
E1-B6	ggttacatctttacagttatg gt (SEQ ID NO: 232)	atcagttctacaatgga acaca (SEQ ID NO: 233)	gcgagaggcgcgcaatggacgtc (SEQ ID NO: 234)
E1-B10	ggattcaccttttagcagctat gcc (SEQ ID NO: 235)	attagtggtagtggtgga gcaca (SEQ ID NO: 236)	gcgagagaagagggtataactggaactg gctttgactac (SEQ ID NO: 237)
E1-B11	ggattcaccttttagtaccact ac (SEQ ID NO: 238)	agtagaacaagctaa cagttacaccaca (SEQ ID NO: 239)	gcgagagcaggggctacatggacgtc (SEQ ID NO: 240)

[0302]

序列 ID	V <sub>H</sub> CDR1	V <sub>H</sub> CDR2	V <sub>H</sub> CDR3
E1-B12	ggtgacaccttagcaggtat ggg (SEQ ID NO: 241)	atgagcacctcactgg aacaca (SEQ ID NO: 242)	gcgagaggactatgctgatagcagctg cctaaccctactactattacgggatgga cgtc (SEQ ID NO: 243)
T2-C10	ggattcacctcagtagctat gct (SEQ ID NO: 244)	atatcatatgatggaagc aataaa (SEQ ID NO: 245)	gcgagagattcagcagctcgttctcctt ggtggctac (SEQ ID NO: 246)
E1-C12	ggttacatcttagcaggtatg gt (SEQ ID NO: 247)	atcagttctacaatggta acaca (SEQ ID NO: 248)	gcgagaggiccgcaaatggacgtc (SEQ ID NO: 249)
E1-D7	ggattcacctcagcagctat ggc (SEQ ID NO: 250)	atctctacagtggcaac act (SEQ ID NO: 251)	gccagactgccatattgtagtgggtgtaac tgctacgatatggacgtc (SEQ ID NO: 252)
E2-A4	ggattcacgttagcagctat gtc (SEQ ID NO: 637)	attagtggtagtggtgga gcaca (SEQ ID NO: 638)	gcgagaggaggcagtgcttggctgcttg atac (SEQ ID NO: 639)
E2-A7	ggattcacctcaggagtac gct (SEQ ID NO: 640)	atatcatatgatggagac aacact (SEQ ID NO: 641)	gcgaaactcggggtgactacgtatgcttt gatac (SEQ ID NO: 642)
E2-A10	ggaggcacctcagcagctat tgct (SEQ ID NO: 643)	atcatccctatccttggtat agca (SEQ ID NO: 644)	gcgagagattgggactac (SEQ ID NO: 645)
E2-A12	ggattcaccttagcagctat gcc (SEQ ID NO: 646)	attagtggtagtggtgga gcaca (SEQ ID NO: 647)	gcgagagaagagggtataactggaactg gctttgactac (SEQ ID NO: 648)
E2-C4	ggatacacctcaccagctac tat (SEQ ID NO: 649)	atcaaccctagtgggtggt agcaca (SEQ ID NO: 650)	gcgagagaactaaacgcggggattact actactactacgggatggacgtc (SEQ ID NO: 651)
E2-D4	ggatacacctcatcaccgac tat (SEQ ID NO: 652)	ctcatcccagtgatgga agta (SEQ ID NO: 653)	gcgagagatggtagtcattacgactttgac aac (SEQ ID NO: 654)
E2-E5	ggattcaccttagcagctat gcc (SEQ ID NO: 655)	attactggtaatgggtgga gcaca (SEQ ID NO: 656)	gcgagagaagagggtataactggaactg gctttgactac (SEQ ID NO: 657)
E2-F1	ggttacatcttagcaggtatg gt (SEQ ID NO: 658)	atcagttctacaatggta acaca (SEQ ID NO: 659)	gcgagaggiccgcaaatggacgtc (SEQ ID NO: 660)
E2-G5	ggttacaccttaccagctatg gt (SEQ ID NO: 661)	atcagcgttacaatggt aacaca (SEQ ID NO: 662)	gcaacagatctatggccatattgtagt ggtggtagctgctacgaaacgagctacta cggtatggacgtc (SEQ ID NO: 663)
E2-G9	ggatacacctcatcaccgac tat (SEQ ID NO: 664)	ctcatcccagtgatgga agta (SEQ ID NO: 665)	gcgagagatggtagtcattacgactttgac aac (SEQ ID NO: 666)
E2-H5	ggatacacctcaccagctac tat (SEQ ID NO: 667)	atcaaccctagtgggtggt agcaca (SEQ ID NO: 668)	gcgagagaggagatggccccgttctttc gaactacgggatggacgtc (SEQ ID NO: 669)

序列 ID	V <sub>H</sub> CDR1	V <sub>H</sub> CDR2	V <sub>H</sub> CDR3
E2-H8	gggttcaccgtcagcagcga gtac (SEQ ID NO: 670)	atttatacaagtggtccca cc (SEQ ID NO: 671)	gcgagagtagggaatggaggtggctaca atttg (SEQ ID NO: 672)
E2-H9	ggattcacgtttagcagctat gcc (SEQ ID NO: 673)	ataagtggtagtggcact aataca (SEQ ID NO: 674)	gtagagagttcgggtggcctcaaactac (SEQ ID NO: 675)
E2-H10	ggtgacacctttagcaggtat ggg (SEQ ID NO: 676)	atgagcaccgtcactgg aacaca (SEQ ID NO: 677)	gcgagaggactatgtcgtgatagcagctg cctaaccctactactattacgggtatgga cgtc (SEQ ID NO: 678)
T1-E6	ggattcaccttcagcagctat ggc (SEQ ID NO: 928)	atctctacagtggcaac act (SEQ ID NO: 929)	gccagactgccatattgtagtgggtggaac tgctacgatatggacgtc (SEQ ID NO: 930)
E4-F2	ggattcacctttggtgattatg ct (SEQ ID NO: 931)	attacagccaaggctcac ggtgggtaaca (SEQ ID NO: 932)	agtaatcaacgatggttgcgtcgcctctc (SEQ ID NO: 933)
T1-A3	ggattcacctttggtgattatg ct (SEQ ID NO: 934)	attagagccaaggctcac ggtgggtaaca (SEQ ID NO: 935)	agtaatcaacgatggttgcgtcgcctctc (SEQ ID NO: 936)
T1-A6	ggattcaccttagtagctata gc (SEQ ID NO: 937)	attagtagtagtagtagt acata (SEQ ID NO: 938)	gcgagaggtgctgggggtactatgaaga tggacgtc (SEQ ID NO: 939)
T1-A10	ggattcgggttaagaactac tgg (SEQ ID NO: 940)	ataaagaagatggaag tgagaaa (SEQ ID NO: 941)	gcgaggggtcatttcgggtatggacgtc (SEQ ID NO: 942)
E2-D5	ggattcacctttgtcagctatg cc (SEQ ID NO: 943)	attagtggtagtgggtgtg gacaca (SEQ ID NO: 944)	gtgaagtcaaaagggggaatacgaaggt atatggaggtc (SEQ ID NO: 945)
E2-G6	ggattcacctttgtcaactatg cc (SEQ ID NO: 946)	attattggtagtgggtgtg acaca (SEQ ID NO: 947)	gtgaagtcaaaagggggaatacgaaggt atatggaggtc (SEQ ID NO: 948)
E2-H3	ggttacaccttccacttatg gt (SEQ ID NO: 949)	gtcagcgttacagacgt aacgca (SEQ ID NO: 950)	gcgagaaagcgtactcgggtcctttgatgctc (SEQ ID NO: 951)
E2-H12	gggttcaccgtcagcagcga gtac (SEQ ID NO: 952)	atttatacaagtggtccca cc(SEQ ID NO: 953)	gcgagagtagggaatggaggtggctaca atttg (SEQ ID NO: 954)
E2-H2	ggttacatctttacaggttatg gt (SEQ ID NO: 955)	atcagttctacaatggta acaca (SEQ ID NO: 956)	gcgagaggtccgcaaatggacgtc (SEQ ID NO: 957)
E2-D10	ggtgacacctttagcaggtat ggg (SEQ ID NO: 958)	atgagcaccgtcactgg aacaca (SEQ ID NO: 959)	gcgagaggactatgtcgtgatagcagctg cctaaccctactactattacgggtatgga cgtc (SEQ ID NO: 960)
E2-D11	ggatacaccttcaccagctac tat (SEQ ID NO: 961)	atcaaccctagtgggtgtg agcaca (SEQ ID NO: 962)	gcgagagaactaaacgcggggattact actactactacgggtatggacgtc (SEQ ID NO: 963)

[0303]

[0304] 表54B.CTLA-4抗体的轻链(V<sub>L</sub>)互补决定区(CDR)

[0305]

序列 ID	V <sub>L</sub> CDR1	V <sub>L</sub> CDR2	V <sub>L</sub> CDR3
E1-A4	agcagtgatggtggtggtctg actat (SEQ ID NO: 253)	gaggtcagt (SEQ ID NO: 254)	tgttcatatgctggaagtagtactttgtc (SEQ ID NO: 255)
E1-A8	caggatattagcaactcg (SEQ ID NO: 256)	ggtgcatcc (SEQ ID NO: 257)	caacagggtaacagttcccgatcacc (SEQ ID NO: 258)
E1-A9	ggtggcagctttgccgacaac tat (SEQ ID NO: 259)	gaacatcac (SEQ ID NO: 260)	cagtcttatgatagcagcactcccgtgga (SEQ ID NO: 261)
E1-A10	aacattggaagtaaaagt (SEQ ID NO: 262)	gatgacagc (SEQ ID NO: 263)	caggtgtgggccaacagcactgtggtc (SEQ ID NO: 264)
E1-A12	actggagctgtcaccactggt cattat (SEQ ID NO: 265)	gatgcaact (SEQ ID NO: 266)	ctgctctctatagtggtgctcggtg (SEQ ID NO: 267)
E1-B6	agctccaacatcggggcagg ttatgat (SEQ ID NO: 268)	ggtaacagc (SEQ ID NO: 269)	ctatcatgggatgaaagcctgaatgcttat gtc (SEQ ID NO: 270)
E1-B10	tctggctcagctctactagttat ctac (SEQ ID NO: 271)	accacaaac (SEQ ID NO: 272)	gtcctatatatgggtagtgccatttgggtg (SEQ ID NO: 273)
E1-B11	agtggcagcattgccagctac ttt (SEQ ID NO: 274)	gacgataac (SEQ ID NO: 275)	cagtcttatcatagcagcacttttatgtc (SEQ ID NO: 276)
E1-B12	actggagctgtcaccactggt cattat (SEQ ID NO: 277)	gatgcaact (SEQ ID NO: 278)	ctgctctctatagtggtgctcggtg (SEQ ID NO: 279)
T2-C10	agtgggcacagtagctacatc (SEQ ID NO: 280)	cttgaaggtagtggaagc tac (SEQ ID NO: 281)	gagacctgggacagtaacctcccttcttg gglg (SEQ ID NO: 282)
E1-C12	agctccaacatcggggcagg ttatgat (SEQ ID NO: 283)	ggtaacagc (SEQ ID NO: 284)	ctatcatgggatgaaagcctgaatgcttat gtc (SEQ ID NO: 285)
E1-D7	agtggcagcattgccagcaa ctat (SEQ ID NO: 286)	gaggataac (SEQ ID NO: 287)	cagtcttatgatagcaccaatgtggta (SEQ ID NO: 288)
E2-A4	caggatattagcaactcg (SEQ ID NO: 679)	ggtgcatcc (SEQ ID NO: 680)	caacagggtaacagttcccgatcacc (SEQ ID NO: 681)
E2-A7	agcagtgatggtggtgtata agtat (SEQ ID NO: 682)	gatgtcagt (SEQ ID NO: 683)	agctcatatgcaggcagcaacagtcattt gtc (SEQ ID NO: 684)
E2-A10	tctggctcgggtctctagtaact atcac (SEQ ID NO: 685)	aatacagac (SEQ ID NO: 686)	gctctctatatgggtagcggcatttcgata (SEQ ID NO: 687)

[0306]

序列 ID	V <sub>L</sub> CDR1	V <sub>L</sub> CDR2	V <sub>L</sub> CDR3
E2-A12	tctggctcagctctactagtta ctac (SEQ ID NO: 688)	accacaaac (SEQ ID NO: 689)	gtcctatatatgggtagtggcatttgggtg (SEQ ID NO: 690)
E2-C4	ggtaggcagctttgccgacaac tat (SEQ ID NO: 691)	gaacatcac (SEQ ID NO: 692)	cagtcttatgatagcagcactcccgtggta (SEQ ID NO: 693)
E2-D4	agcagtgatgttgggtgtata actat (SEQ ID NO: 694)	gaggtcaat (SEQ ID NO: 695)	agctcatattcgagcagcagcactttggtc (SEQ ID NO: 696)
E2-E5	tctggctcaatctactagtta ctac (SEQ ID NO: 697)	accacaaac (SEQ ID NO: 698)	gtcctatatatgggtagtggcatttgggtg (SEQ ID NO: 699)
E2-F1	agctccaacatcggggcagg ttatgat (SEQ ID NO: 700)	ggtaacagc (SEQ ID NO: 701)	ctatcatgggatgaaagcctgaatgcttat gtc (SEQ ID NO: 702)
E2-G5	agctccaacatcgggaagta tat (SEQ ID NO: 703)	agtaataat (SEQ ID NO: 704)	gcagcatgggatgacagcctgagtggtg gggtg (SEQ ID NO: 705)
E2-G9	agcagtgatgttgggtgtata actat (SEQ ID NO: 706)	gaggtcaat (SEQ ID NO: 707)	agctcatattcgagcagcagcactttggtc (SEQ ID NO: 708)
E2-H5	agtgacagccttccagcaac tat (SEQ ID NO: 709)	gaaataaac (SEQ ID NO: 710)	cagtcttatgatggcaccgggtg (SEQ ID NO: 711)
E2-H8	agcggtgacgttgggtgcgat gactat (SEQ ID NO: 712)	gagggcagt (SEQ ID NO: 713)	agctcatttgcaggaaccaacaattacgtc (SEQ ID NO: 714)
E2-H9	agctccaacatcggggcacct tatgat (SEQ ID NO: 715)	gctaacaag (SEQ ID NO: 716)	gcagcctgggatgacagcctgggtggctt ttatgtc (SEQ ID NO: 717)
E2-H10	actggagctgtcaccactggt cattat (SEQ ID NO: 718)	gatgcaact (SEQ ID NO: 719)	ctgctctctatagtggtgctcgggtg (SEQ ID NO: 720)
T1-E6	agtggcagcattgccagcaa ctat (SEQ ID NO: 964)	gaggataac (SEQ ID NO: 965)	cattcttatgatagcaccaatgtggta (SEQ ID NO: 966)
E4-F2	agctccaacatcgggaagta act (SEQ ID NO: 967)	agtaataat (SEQ ID NO: 968)	gcagcatgggatgacagcctgagtggtc aagtg (SEQ ID NO: 969)
T1-A3	agctccaacatcgggaagta act (SEQ ID NO: 970)	agtaataat (SEQ ID NO: 971)	gcagcatgggatgacagcctgagtggtc aagtg (SEQ ID NO: 972)
T1-A6	gactccaacatcgggaagta tat (SEQ ID NO: 973)	aggaataat (SEQ ID NO: 974)	gcagcatgggatgacagcctgagtggtc cgggtg (SEQ ID NO: 975)
T1-A10	agcctcagaaggtattat (SEQ ID NO: 976)	ggcaaagac (SEQ ID NO: 977)	ggctcacgggacagcagtgccaccgggtg tggtc

序列 ID	V <sub>L</sub> CDR1	V <sub>L</sub> CDR2	V <sub>L</sub> CDR3
			(SEQ ID NO: 978)
E2-D5	agcaacaatgttggaaccaa gga (SEQ ID NO: 979)	agaaatggc (SEQ ID NO: 980)	tcagcatgggacaggagcctcgtagcttg ggg (SEQ ID NO: 981)
E2-G6	agcaacaatgttggaaccaa gga (SEQ ID NO: 982)	ataaatggc (SEQ ID NO: 983)	acagcatgggacaggagcctcgtagctt ggg (SEQ ID NO: 984)
E2-H3	agcaacaatgttggaaccaa gga (SEQ ID NO: 985)	aggaataac (SEQ ID NO: 986)	tcagcatgggacagcagcctcagtgtgt gata (SEQ ID NO: 987)
E2-H12	agcggtgacgttggtgcgcat gactat (SEQ ID NO: 988)	gagggcagt (SEQ ID NO: 989)	agctcatttcaggaaccaacaattacgtc (SEQ ID NO: 990)
E2-H2	caggatattagcaactcg (SEQ ID NO: 991)	ggtgcatcc (SEQ ID NO: 992)	caacagggtaacagttcccgatcacc (SEQ ID NO: 993)
E2-D10	actggagctgtcaccagtgg cattat (SEQ ID NO: 994)	gatacaacc (SEQ ID NO: 995)	ttgctctcctatagtggtgatcgagta (SEQ ID NO: 996)
E2-D11	ggtggcagctttgccgacaac tat (SEQ ID NO: 997)	gaacatcac (SEQ ID NO: 998)	cagtcttatgatagcagcactcccgtggta (SEQ ID NO: 999)

[0308] CTLA4抗体的重链和轻链框架区的氨基酸序列在下表55A-B中示出:

[0309] 表55A. CTLA-4抗体的重链 (V<sub>H</sub>) 框架区 (FR)

Seq ID	VH FR1	VH FR2	VH FR3	VH FR4
E1-A4	QVQLVQSGAEV KKPGSSVKVSC KAS (SEQ ID NO: 97)	ISWVRQAPG QGLEWMGG (SEQ ID NO: 98)	KYAQKFQDRVTIT ADESTSTAYMELS SLRSDDTAAYYC (SEQ ID NO: 99)	WGQGTMTVTV SS (SEQ ID NO: 100)
E1-A8	QVQLVQSGGGL VQPGSLRLSC AAS (SEQ ID NO: 101)	MSWVRQAPG KGLEWVSS (SEQ ID NO: 102)	DYADSVKGRFPIS RDNSKNTLYLEM NSLRAEDTAVYY C (SEQ ID NO: 103)	WGQGTTVTVS S (SEQ ID NO: 104)
E1-A9	EVQLVQSGAEV KKPGASVKVSC KAS (SEQ ID NO: 105)	MHWVRQAP GQGLEWMGI (SEQ ID NO: 106)	SYAQKFQGRVTM TRDTSTSTVYMEL SSLRSEDVAVYYC (SEQ ID NO: 107)	WGQGTTVTVS S (SEQ ID NO: 108)
E1-A10	QVQLVQSGGGL VQSGSLRLSC AAS (SEQ ID NO: 109)	MHWVRQAA GKGLEWVSN (SEQ ID NO: 110)	YYSDSVKGRFIISR ENAKSSLYLQMNS LRAGDTAVYYC (SEQ ID NO: 111)	WGKGTTVTVS S (SEQ ID NO: 112)

[0311]

Seq ID	VH FR1	VH FR2	VH FR3	VH FR4
E1-A12	QVQLVQSGGEV KKPGASVKVSC KAS (SEQ ID NO: 113)	ITWVRQAPG QGLEWMGW (SEQ ID NO: 114)	NSAQKFQGRVFLT RDTSTSTAYLELR SLRPDDTAVYYC (SEQ ID NO: 115)	WGKGTLVTVS S (SEQ ID NO: 116)
E1-B6	QVQLQQSGTEV KKPGASVKVSC KAS (SEQ ID NO: 117)	FTWVRQAPG QGLEWMGW (SEQ ID NO: 118)	DYAKQFEGRVTM TTDTSTTTAYMEL RGLKSDDTAMYY C (SEQ ID NO: 119)	WGQGTTVTVS S (SEQ ID NO: 120)
E1-B10	QVQLVQSGGGL VQPGSLRLSC AAS (SEQ ID NO: 121)	MSWVRQAPG KGLEWVSA (SEQ ID NO: 122)	YYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYY C (SEQ ID NO: 123)	WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO: 124)
E1-B11	EVQLVQSGGGL VQPGSLRLSC AAS (SEQ ID NO: 125)	MDWVRQAP GKGLEWVGR (SEQ ID NO: 126)	EYAASVKGRFTIS RDESENSLYLQMN SLRAEDTAVYYC (SEQ ID NO: 127)	WGKGTTVTVS S (SEQ ID NO: 128)
E1-B12	QVQLVQSGGEV KKPGASVKVSC KAS (SEQ ID NO: 129)	ITWVRQAPG QGLEWMGW (SEQ ID NO: 130)	NSAQKFQGRVFLT RDTSTSTAYLELR SLRPDDTAVYYC (SEQ ID NO: 131)	WGKGTLVTVS S (SEQ ID NO: 132)
T2-C10	EVQLVQSGGGV VQGRSLRLSC AAS (SEQ ID NO: 133)	MHWVRQAP GKGLEWVAV (SEQ ID NO: 134)	YYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYY C (SEQ ID NO: 135)	WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO: 136)
E1-C12	QVQLVQSGAEV KKPGASVKVSC KAS (SEQ ID NO: 137)	FTWVRQAPG QGLEWMGW (SEQ ID NO: 138)	DYAKQFEGRVTM TTDTSTTTAYMEL RGLKSDDTAMYY C (SEQ ID NO: 139)	WGQGTTVTVS S (SEQ ID NO: 140)
E1-D7	QVQLQESGGGV VQGRSLRLSC AAS (SEQ ID NO: 141)	MHWVRQPPG EGLEWIGH (SEQ ID NO: 142)	YYNPSLRSRFSISK DTSKNQFSLHLRS VTAADTAVYYC (SEQ ID NO: 143)	WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO: 144)
E2-A4	QVQLVQSGGGL VQPGSLRLSC AAS (SEQ ID NO: 497)	MSWVRQAPG KGLEWVSS (SEQ ID NO: 498)	DYADSVKGRFPIS RDNSKNTLYLEM NSLRAEDTAVYY C (SEQ ID NO: 499)	WGQGTTVTVS S (SEQ ID NO: 500)
E2-A7	QVQLVQSGGSV VRPGRSLRLAC AAS (SEQ ID NO: 501)	MHWVRQTPG KGLEWVAV (SEQ ID NO: 502)	FYADAVKGRFTIS RDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYY C (SEQ ID NO: 503)	WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO: 504)

[0312]

Seq ID	VH FR1	VH FR2	VH FR3	VH FR4
E2-A10	QVQLQQSGAEV KKPGSSVKVSC KAS (SEQ ID NO: 505)	ISWVRQAPG QGLEWMGR (SEQ ID NO: 506)	NYAQKFQGRVTIT ADESTSTAYMELS SLRSED TAVYYC (SEQ ID NO: 507)	WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO: 508)
E2-A12	QVQLVQSGGGL VQPGGSLRLSC AAS (SEQ ID NO: 509)	MSWVRQAPG KGLEWVSA (SEQ ID NO: 510)	YYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYY C (SEQ ID NO: 511)	WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO: 512)
E2-C4	EVQLVQSGAEV KKPGASVKVSC KAS (SEQ ID NO: 513)	MHWVRQAP GQGLEWMGI (SEQ ID NO: 514)	SYAQKFQGRVTM TRDTSTSTVYMEL SSLRSED TAVYYC (SEQ ID NO: 515)	WGQGTTVTVS S (SEQ ID NO: 516)
E2-D4	QVQLVQSGAEV KKPGASVKLSC KGS (SEQ ID NO: 517)	IHWVRQAPG QGLEWMGR (SEQ ID NO: 518)	IYAQKFRGRVTMT RDTSTRTVYMELS SLRSED TALLYC (SEQ ID NO: 519)	WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO: 520)
E2-E5	QVQLVQSGGGL VQPGGSLRLSC AAS (SEQ ID NO: 521)	MSWVRQAPG KGLEWVSS (SEQ ID NO: 522)	YYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYY C (SEQ ID NO: 523)	WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO: 524)
E2-F1	QVQLVQSGAEV KKPGASVKVSC KAS (SEQ ID NO: 525)	FTWVRQAPG QGLEWMGW (SEQ ID NO: 526)	DYAKFEGRVTM TTDTSTTAYMEL RGLKSDDTAMYY C (SEQ ID NO: 527)	WGQGTTVTVS S (SEQ ID NO: 528)
E2-G5	EVQLVESGA.EV RKPGE SLTISCK AS (SEQ ID NO: 529)	ISWVRQAPG QGLEWMGW (SEQ ID NO: 530)	NYAQKLQ.GRVT MTTDTSTSTAYME LRSLRSDDTAVYY C (SEQ ID NO: 531)	WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO: 532)
E2-G9	QVQLVQSGAEV KKPGASVKLSC KGS (SEQ ID NO: 533)	IHWVRQAPG QGLEWMGR (SEQ ID NO: 534)	IYAQKFRGRVTMT RDTSTRTVYMELS SLRSED TALLYC (SEQ ID NO: 535)	WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO: 536)
E2-H5	EVQLVESGAEV KKPGASVKVSC KAS (SEQ ID NO: 537)	MHWVRQAP GQGLEWMGI (SEQ ID NO: 538)	SYAQKFQGRVTM TRDMSTSTVYME LSSLRSED TAVYY C (SEQ ID NO: 539)	WGQGTMTVTV SS (SEQ ID NO: 540)
E2-H8	EVQLVQSGGGL IQPGGSLRLSCA AS (SEQ ID NO: 541)	MTWVRQAPG KGLEWVSN (SEQ ID NO: 542)	YYADSVKGRFTIS RDNAKNSLYLQM NSLRAEDTAVYY C (SEQ ID NO: 543)	WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO: 544)

[0313]

Seq ID	VH FR1	VH FR2	VH FR3	VH FR4
E2-H9	EVQLVESGGGL VQPGGSLRLPC AAS (SEQ ID NO: 545)	MSWVRQAPG KGLEWVSV (SEQ ID NO: 546)	HYADSVKGRFTIS RDNFKNTVYLQV NSPRAEDTAVYYC (SEQ ID NO: 547)	WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO: 548)
E2-H10	QVQLVQSGGEV KKPGASVKVSC KAS (SEQ ID NO: 549)	ITWVRQAPG QGLEWMGW (SEQ ID NO: 550)	NSAQKFQGRVFLT RDTSTSTAYLELR SLRPDDTAVYYC (SEQ ID NO: 551)	WGKGTLVTVS S (SEQ ID NO: 552)
T1-E6	QVQLQESGG.G VVQPGRSLRLS CAAS (SEQ ID NO: [ ])	MHWVRQPPG EGLEWIGH (SEQ ID NO: [ ])	YYNPSLRSRFSISK DTSKNQFSLHLRS VTAADTAVYYC (SEQ ID NO: [ ])	WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO: [ ])
E4-F2	QVQLVQSGG.G LVQPGRSLRLS CRGS (SEQ ID NO: [ ])	MSWVRQAPG KGLEWIAF (SEQ ID NO: [ ])	EYAASVKGRFTIS RDDSKNTAYLQM NSLKTEDTAVYYC (SEQ ID NO: [ ])	WGQGTTVTVS S (SEQ ID NO: [ ])
T1-A3	QVQLVQSGG.G LVQPGRSLRLS CRGS (SEQ ID NO: [ ])	MSWVRQAPG KGLEWIAF (SEQ ID NO: [ ])	EYAASVKGRFTIS RDDSKNTAYLQM NSLKTEDTAVYYC (SEQ ID NO: [ ])	WGQGTTVTVS S (SEQ ID NO: [ ])
T1-A6	QVQLVQSGGGL VQPGGSLRLSC AAS (SEQ ID NO: [ ])	MNWVRQAP GKGLEWVSS (SEQ ID NO: [ ])	YYADSVKGRFTIS RDNAKNSLYLQM NSLRDEDTAVYY C (SEQ ID NO: [ ])	WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO: [ ])
T1-A10	QVQLVQSGGGL VQPGGSLRLSC AAS (SEQ ID NO: [ ])	MTWVRQAPG KGLEWVAN (SEQ ID NO: [ ])	YYVDSVKGRFTSS RDNAKNSLYLQM NSLRAEDTAVYY C (SEQ ID NO: [ ])	WGPGTTVTVS S (SEQ ID NO: [ ])
E2-D5	QVQLVQSGGGL VQPGGSLRLSC AAS (SEQ ID NO: [ ])	MSWVRQAPG KGLEWVSS (SEQ ID NO: [ ])	YYADSVKGRFTIS RDNSESRLYLQM NSLGPEDTALYYC (SEQ ID NO: [ ])	WGQGTMTVTV SS (SEQ ID NO: [ ])
E2-G6	QVPWCVWGRL GPAWGVPTLL CAS (SEQ ID NO: [ ])	MTWIRQAPG KGLEWVSC (SEQ ID NO: [ ])	YYAHSVKGGRITIS KDNSQSRLYLLM NMLGPEDSVLYY C (SEQ ID NO: [ ])	WGQGTMTVTV SS (SEQ ID NO: [ ])
E2-H3	EVQLVQSGPEV KKPGDSVKVPC KAS (SEQ ID NO: [ ])	ISWVRQAPG QGLEWMGW (SEQ ID NO: [ ])	NYAQKFQDRVTM TTDTSTNTAYMEL KSLRSDDTAIYFC (SEQ ID NO: [ ])	WGQGTMTVTV SS (SEQ ID NO: [ ])
E2-H12	EVQLVQSGGGL IQPGGSLRLSCA AS (SEQ ID NO: [ ])	MTWVRQAPG KGLEWVSN (SEQ ID NO: [ ])	YYADSVKGRFTIS RDNAKNSLYLQM NSLRAEDTAVYY C (SEQ ID NO: [ ])	WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO: [ ])

Seq ID	VH FR1	VH FR2	VH FR3	VH FR4
E2-H2	QVQLQQSGTEV KKPGASVKVSC KAS (SEQ ID NO: [ ])	FTWVRQAPG QGLEWMGW (SEQ ID NO: [ ])	DYAKKFEGRVTM TTDTSTTTAYMEL RGLKSDDTAMYY C (SEQ ID NO: [ ])	WGQGTTVTVS S (SEQ ID NO: [ ])
E2-D10	QVQLVQSGGEV KKPGASVKVSC KAS (SEQ ID NO: [ ])	ITWVRQAPG QGLEWMGW (SEQ ID NO: [ ])	NSAQKFQGRVFLT RDTSTSTAYLELR SLRPDDTAVYYC (SEQ ID NO: [ ])	WGKGLTVTVS S (SEQ ID NO: [ ])
E2-D11	EVQLVQSGAEV KKPGASVKVSC KAS (SEQ ID NO: [ ])	MHWVRQAP GQGLEWMI (SEQ ID NO: [ ])	SYAQKFQGRVTM TRDTSTSTVYMEL SSLRSEDVAVYYC (SEQ ID NO: [ ])	WGQGTTVTVS S (SEQ ID NO: [ ])

[0315] 表55B.CTLA-4抗体的轻链(V<sub>L</sub>) 框架区 (FR)

Seq ID	VL FR1	VL FR2	VL FR3	VL FR4
E1-A4	QSALTQPRSVS GSPGQSVTISCT GT (SEQ ID NO: 145)	VSWYQQHPG KAPKLIY (SEQ ID NO: 146)	KRPSGVSDRFSG SKSGNTASLRISG LQAQDEADYYC (SEQ ID NO: 147)	FGSGTEVTVL (SEQ ID NO: 148)
E1-A8	DIQMTQSPSSVS ASIGDRVTITCR AS (SEQ ID NO: 149)	LAWYQQKPG KAPKLLIY (SEQ ID NO: 150)	NLRSGVPSRFSG GGSGTYFTLTSS LQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 151)	FGQGTRLEIK (SEQ ID NO: 152)
E1-A9	QPVLTPHPSVS ESPGKTVTISCT RS (SEQ ID NO: 153)	VQWYQQRPG SAPTLMIY (SEQ ID NO: 154)	QRPFQVSDRFSG SIDSSNSASLTIS GLKTEDEADYY C (SEQ ID NO: 155)	FGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 156)
E1-A10	QPVLTPPPSVS VAPGQTARITC GGN (SEQ ID NO: 157)	VHWYQQKPG QAPVLVY (SEQ ID NO: 158)	DRPSGIPERFSGS NSGNTATLTISR VEAGDEADYYC (SEQ ID NO: 159)	FGGGTKVTVL (SEQ ID NO: 160)
E1-A12	QTVVTQEPSLT VSPGGTVTLTC GSS (SEQ ID NO: 161)	PYWFQQKPG QAPTTLIY (SEQ ID NO: 162)	HKHSWTPARFSG SVLGGKAALTL GAQPEDEADYY C (SEQ ID NO: 163)	FGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 164)
E1-B6	QSVLTQPPSVS GAPGQRTISC TGS (SEQ ID NO: 165)	VHWYQQLP TAPKLLIY (SEQ ID NO: 166)	SRPSGVSDRFSGS KSGTSASLAISGL QSEDEADYYC (SEQ ID NO: 167)	FGSGTKVTVL (SEQ ID NO: 168)
E1-B10	QTVVTQEPSFS VSPGGTVTLTC GLS	PSWYQQTPG QAPRTLIY	TRSSGVSDRFSG SILGNKAALITG AQADDESYYC	FGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 172)

[0317]

Seq ID	VL FR1	VL FR2	VL FR3	VL FR4
	(SEQ ID NO: 169)	(SEQ ID NO: 170)	(SEQ ID NO: 171)	
E1-B11	NFMLTHPHSVS ESPGKTVTISCT RS (SEQ ID NO: 173)	VQWYQQRPG SSPTTVIY (SEQ ID NO: 174)	QRPSGVPDRFSG SIDSSNSASLTIS GLKTEDEADYY C (SEQ ID NO: 175)	FGTGTKVTVL (SEQ ID NO: 176)
E1-B12	QTVVTQEPLT VSPGGTVTLTC GSS (SEQ ID NO: 177)	PYWFQQKPG QAPTTLIY (SEQ ID NO: 178)	HKHSWTPARFSG SVLGGKAALTLS GAQPEDEADYY C (SEQ ID NO: 179)	FGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 180)
T2-C10	LPVLTQSSASA SLGSSVKLTCTLS (SEQ ID NO: 181)	IAWHQQQPG KAPRYLMK (SEQ ID NO: 182)	NKGGVPDRFSG SSSGADRYLTISN LQSEDEADYYC (SEQ ID NO: 183)	FGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 184)
E1-C12	QSVLTQPPSVS GAPGQRVTISC TGS (SEQ ID NO: 185)	VHWYQQLPG TAPKLLIY (SEQ ID NO: 186)	SRPSGVPDRFSGS KSGTSPSLAISGL QSEDEADYYC (SEQ ID NO: 187)	FGSGTKVTVL (SEQ ID NO: 188)
E1-D7	NFMLTQPHSMS ESPGKTVTISCT RS (SEQ ID NO: 189)	VQWFQQRPG SAPTTVIY (SEQ ID NO: 190)	QRPSGVPDRFSG SIDRSSNSASLIIS GLKTEDEADYY C (SEQ ID NO: 191)	FGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 192)
E2-A4	DIQMTQSPSSVS ASIGDRVITICR AS (SEQ ID NO: 553)	LAWYQQKPG KAPKLLIY (SEQ ID NO: 554)	NLRSGVPSRFSG GGSGTYFTLTISS LQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 555)	FGQGTRLEIK (SEQ ID NO: 556)
E2-A7	QSALTQPRSVS GSPGQSVTISCT GT (SEQ ID NO: 557)	VSWYQHHPG KAPKLMY (SEQ ID NO: 558)	ERPSGVPDRFSG SKSGNTASLTISG LQAEDEADYYC (SEQ ID NO: 559)	FGTGTKVTVL (SEQ ID NO: 560)
E2-A10	QTVVTQEPSFS VAPGGTVTLTC ALS (SEQ ID NO: 561)	PSWFQQTPGQ APRTLIY (SEQ ID NO: 562)	IRSHGVPDRFSGS LLGNKAALTITG AQPNDSESEYYC (SEQ ID NO: 563)	FGGGTKVTVL (SEQ ID NO: 564)
E2-A12	QTVVTQEPSFS VSPGGTVTLTC GLS (SEQ ID NO: 565)	PSWYQQTPG QAPRTLIY (SEQ ID NO: 566)	TRSSGVPDRFSG SILGNKAALTITG AQADDESSEYYC (SEQ ID NO: 567)	FGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 568)
E2-C4	QPVLTQPHSVS ESPGKTVTISCT RS (SEQ ID NO: 569)	VQWYQQRPG SAPTLMIY (SEQ ID NO: 570)	QRPFVPDRFSG SIDSSNSASLTIS GLKTEDEADYY C (SEQ ID NO: 571)	FGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 572)

[0318]

Seq ID	VL FR1	VL FR2	VL FR3	VL FR4
E2-D4	QPVLTPQRSVS GSPGQSVTISCT GT (SEQ ID NO: 573)	VSWYQQHPG KAPKLIY (SEQ ID NO: 574)	KRPSGVPDRFSG SKSGNTASLTVS GLQAEDEADYY C (SEQ ID NO: 575)	FGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 576)
E2-E5	HTVVTQEPSFS VTPGGTVTLTC GLS (SEQ ID NO: 577)	PIWYQHTPGQ APRTLIIY (SEQ ID NO: 578)	TPSSGVPDRFSGS ILGNKAALTITG AQEDDES DYCYC (SEQ ID NO: 579)	FGGRTKLTVL (SEQ ID NO: 580)
E2-F1	QSVLTQPPSVS GAPGQRVTISC TGS (SEQ ID NO: 581)	VHWYQQLPG TAPKLLIY (SEQ ID NO: 582)	SRPSGVPDRFSGS KSGTSASLAISGL QSEDEADYYC (SEQ ID NO: 583)	FGSGTKVTVL (SEQ ID NO: 584)
E2-G5	QPGLTQPPSAS GTPGQRVTLSC SGS (SEQ ID NO: 585)	VFWYQQLPG TAPKLLIY (SEQ ID NO: 586)	QRPSGVPDRFSA SKSGTSASLAISG LRSEDEADYYC (SEQ ID NO: 587)	FGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 588)
E2-G9	QPVLTPQRSVS GSPGQSVTISCT GT (SEQ ID NO: 589)	VSWYQQHPG KAPKLIY (SEQ ID NO: 590)	KRPSGVPDRFSG SKSGNTASLTVS GLQAEDEADYY C (SEQ ID NO: 591)	FGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 592)
E2-H5	NFMLTHPHSVS ESPGKTVTISCT GS (SEQ ID NO: 593)	VQWYQQRPG SAPTTVIY (SEQ ID NO:594)	QRPSGVPDRFSG SIDGSSNSASLTIS ALETEDEADYYC (SEQ ID NO: 595)	FGTGTKLTVL (SEQ ID NO: 596)
E2-H8	QSALTPASVS GSPGQSITISCT GT (SEQ ID NO: 597)	VSWYQQHPG KAPKLMIIY (SEQ ID NO: 598)	KRPSGVS NRFSG SKSGNTASLTVS GLQAEDEADYY C (SEQ ID NO: 599)	FGTGTKVAVL (SEQ ID NO: 600)
E2-H9	QSVLTHPPSVS GAPGQRVTISC TGN (SEQ ID NO: 601)	VHWYQQLPG TAPKLLIY (SEQ ID NO: 602)	YRPSGVPDRFSG SKSGTSASLAISG LRSKDEADYYC (SEQ ID NO: 603)	FGTGTKVTVL (SEQ ID NO: 604)
E2-H10	QTVVTQEPLT VSPGGTVTLTC GSS (SEQ ID NO: 605)	PYWYQQKPG QAPTTLIY (SEQ ID NO: 606)	HKHSWTPARFSG SVLGGKAALTL GAQPEDEADYY C (SEQ ID NO: 607)	FGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 608)
T1-E6	NFMLTQPHSMS ESPGKTVTISCT RS (SEQ ID NO: [ ])	VQWFQQRPG SAPTTVIY (SEQ ID NO: [ ])	QRPSGVPDRFSG SIDRSSNSASLIIS GLKTEDEADYY C (SEQ ID NO: [ ])	FGGGTKLTVL (SEQ ID NO: [ ])
E4-F2	LPVLTPASAS GTPGQRVTISCS GS	VNWYQHLPG TAPKLLIY	QRPSGVPDRFSG SKSGTSASLAISG LRSEDEADYYC	FGGGTKLTVL (SEQ ID NO: [ ])

Seq ID	VL FR1	VL FR2	VL FR3	VL FR4
	(SEQ ID NO: [ ])	(SEQ ID NO: [ ])	(SEQ ID NO: [ ])	
T1-A3	LPVLTQAPSAS GTPGQRVTISCS GS (SEQ ID NO: [ ])	VNWYQHLPG TAPKLLIY (SEQ ID NO: [ ])	QRPSGVPDRFSG SKSGTSASLAISG LRSEDEADYYC (SEQ ID NO: [ ])	FGGGTKLTVL (SEQ ID NO: [ ])
T1-A6	QSVLTQPPSAS GTPGQTVTITCS GS (SEQ ID NO: [ ])	VYWYQQLPG TAPKLLIY (SEQ ID NO: [ ])	QRPSGVPDRFSG SKSGTSASLAISG LRSEDEADYYC (SEQ ID NO: [ ])	FGGGTKLTVL (SEQ ID NO: [ ])
T1-A10	SSELTQDPAVS VALGQTVRITC QGD (SEQ ID NO: [ ])	ASWYQQKPG QAPLVVIF (SEQ ID NO: [ ])	KRPSGIPDRFSGS RSGNTASLTITAT QAEDEADYYC (SEQ ID NO: [ ])	FGGGTKVTRP (SEQ ID NO: [ ])
E2-D5	QPGLTQPPSVS KGLRQTATLTC TGN (SEQ ID NO: [ ])	AAWLQQHQG HPPKLLFF (SEQ ID NO: [ ])	KRPSGISERFSAS RSGTASLTITEL QPDDEADYYC (SEQ ID NO: [ ])	FGGGTRVTVL (SEQ ID NO: [ ])
E2-G6	HPGLTHPPSESK GLIHTATLTCTG N (SEQ ID NO: [ ])	APWLHHHHG HPPKLLFF (SEQ ID NO: [ ])	KRPSWISKRFASAS KSRSTASLTITEL QPDDDADYYC (SEQ ID NO: [ ])	FGGGTRVTVL (SEQ ID NO: [ ])
E2-H3	SYELTQPPSVSE GLRQTATLTCT GN (SEQ ID NO: [ ])	AAWLQQHQG HPPKLLSY (SEQ ID NO: [ ])	NRPSGISERLSAS RSGNTASLTITGL QPEDEADYYC (SEQ ID NO: [ ])	FGGGTKLTVL (SEQ ID NO: [ ])
E2-H12	QSALTQPASVS GSPGQSITISCT GT (SEQ ID NO: [ ])	VSWYQQHPG KAPKLMYI (SEQ ID NO: [ ])	KRPSGVSNRFSG SKSGNTASLTVS GLQAEDEADYY C (SEQ ID NO: [ ])	FGTGTQKVAVL (SEQ ID NO: [ ])
E2-H2	QSVLTQPPSVS GAPGQRVTISC TGS (SEQ ID NO: [ ])	VHWYQQLPG TAPKLLIY (SEQ ID NO: [ ])	SRPSGVPDRFSGS KSGTSPSLAISGL QSEDEADYYC (SEQ ID NO: [ ])	FGSGTKVTVL (SEQ ID NO: [ ])
E2-D10	QTVVTQEPLT VSPGGTVTLTC GSS (SEQ ID NO: [ ])	PYWFQQKPG QAPRTLIIY (SEQ ID NO: [ ])	NRHSWTPARFSG SLLGAKAALTLS GVQPEDEADYY C (SEQ ID NO: [ ])	FGGETKLTVL (SEQ ID NO: [ ])
E2-D11	QPVLTQPHSVS ESPGKTVTISCT RS (SEQ ID NO: [ ])	VQWYQQRPG SAPTLMIY (SEQ ID NO: [ ])	QRPFQVPDRFSG SIDSSNSASLTIS GLKTEDEADYY C (SEQ ID NO: [ ])	FGGGTKLTVL (SEQ ID NO: [ ])

[0319]

[0320] CTLA-4抗体的重链和轻链框架区的核酸序列在下表56A-B中示出:

[0321] 表56A.CTLA-4抗体的重链(V<sub>H</sub>)框架区(FR)

[0322]

Seq ID	VH FR1	VH FR2	VH FR3	VH FR4
E1-A4	caggtgcagctggtgca gtctggagctgaggtga agaagcctgggtcctcg gtgaaagtctctgcaag gcttct (SEQ ID NO: 289)	atcagctgggtgcgac aggcccctggacaagg gcttgagtggatggga ggg (SEQ ID NO: 290)	aagtacgcacagaagttc caggacagagtcacgat taccgcggaatcca cgagcacggctacatg gagctgagcagcctgag atcagacgacacggccg cctattattgt (SEQ ID NO: 291)	tggggccaagggaca atggtcaccgtctctc ag (SEQ ID NO: 292)
E1-A8	caggtgcagctggtgca gtctgggggaggtgg tacagcctgggggtcc ctgagactctctgtgca gcctct (SEQ ID NO: 293)	atgagttgggtccgcca ggctccaggaagg gctggagtgggtctcaa gt (SEQ ID NO: 294)	gactacgcagactccgt gaaggccgggtcccca tctccagagacaattcca agaacacattgtatctgg aatgaacagcctgaga gctgaggacacggctgt atattactgt (SEQ ID NO: 295)	tggggccaagggacc acggtcaccgtctctc cag (SEQ ID NO: 296)
E1-A9	gaggtgcagctggtgca gtctggggctgaggtga agaagcctggggcctca gtgaaagttctctgcaag gcatct (SEQ ID NO: 297)	atgcactgggtgcgac aggcccctggacaagg gcttgagtggatgggaa ta (SEQ ID NO: 298)	agctacgcacagaagttc cagggcagagtcacat gaccagggacacgtcca cgagcacagtctacatg gagctgagcagcctgag atctgaggacacggccg tgtattactgt (SEQ ID NO: 299)	tggggccaagggacc acggtcaccgtctctc ca (SEQ ID NO: 300)
E1-A10	caggtgcagctggtgca gtctgggggaggtgg tacagtctgggggtcc ctgagactctctgtgca gcctct (SEQ ID NO: 301)	atgcactgggtccgcca agcagcaggaagg ctgagttgggtctcaaa t (SEQ ID NO: 302)	tactattcagactccgtga agggccgattcatct ccagagaaaatgccaag agctcctgtatctcaaat gaacagcctgagagccg gggacacggctgtgtatt attgt (SEQ ID NO: 303)	tggggcaaagggacc acggtcaccgtctctc cag (SEQ ID NO: 304)
E1-A12	caggtgcagctggtgca gtctggaggtgaggtga agaagcctggggcctca gtgaaagttctctgcaa ggcttct (SEQ ID NO: 305)	atcacctgggtgctgca ggcccctggacaagg cttgagtggatgggatg g (SEQ ID NO: 306)	aactccgcgcagaagttc cagggcagagtcctctg accgagacacatccac gagcacagcctacttgg agctgaggagcctgaga cctgacgacacggccgt ctattactgt (SEQ ID NO: 307)	tggggcaaagggacc ctggtcaccgtctctc ag (SEQ ID NO: 308)
E1-B6	caggtacagctgcagca gtcaggaactgaggtga agaagcctggggcctca	ttcacttgggtgcgga ggccccggacaagg	gactatgcacaaaagttc gagggcagagtcacat gaccacagacacatcca	tggggccaagggacc acggtcaccgtctctc ca

[0323]

Seq ID	VH FR1	VH FR2	VH FR3	VH FR4
	gtgaaagtctcctgcaag gcttct (SEQ ID NO: 309)	ccttgagtggatgggat gg (SEQ ID NO: 310)	cgaccacagcctatatgg agttgaggggtctgaaat ctgacgacacggccatg tattattgt (SEQ ID NO: 311)	(SEQ ID NO: 312)
E1-B10	caggtgcagctggtgca gtctgggggagggctgg tacagcctgggggtcc ctgagactctcctgtgca gcctct (SEQ ID NO: 313)	atgagctgggtccgcc aggctccaggaagg ggctggagtgggtctca gct (SEQ ID NO: 314)	tactacgcagactccgtg aagggccggtccaccat ctccagagacaattccaa gaacacgctgtatctgca aatgaacagcctgagag ctgaggacacggctgtgt attactgt (SEQ ID NO: 315)	tggggccagggcacc ctggtcaccgtctcctc ag (SEQ ID NO: 316)
E1-B11	gaggtgcagctggtgca gtctgggggagggctgg tccagcctggagggtcc ctgagactctcctgtgca gcctct (SEQ ID NO: 317)	atggactgggtccgcc aggctccaggaagg ggctggagtgggttgg ccgt (SEQ ID NO: 318)	gaatacggcgcgtctgtg aaaggcagattcaccatc tcaagagatgaatcaga gaactactgtatctgca aatgaacagcctgagag ccgaggacacggctgtg tattactgt (SEQ ID NO: 319)	tggggcaaagggacc acggtcaccgtctcct ca (SEQ ID NO: 320)
E1-B12	caggtgcagctggtgca gtctggaggtgaggtga agaagcctggggcctca gtgaaggtctcctgcaa ggcttct (SEQ ID NO: 321)	atcacctgggtgcgtca ggcccctggacaaggg cttgagtggatgggatg g (SEQ ID NO: 322)	aactccgcgcagaagttc cagggcagagcttcttg accgagacacatccac gagcacagcctacttgg agctgaggagcctgaga cctgacgacacggccgt ctattactgt (SEQ ID NO: 323)	tggggcaaagggcacc ctggtcaccgtctcctc ag (SEQ ID NO: 324)
T2-C10	gaggtgcagctggtgca gtctgggggagggcgtg gtccagcctgggaggtc cctgagactctcctgtgc agcctct (SEQ ID NO: 325)	atgcactgggtccgccca ggctccaggaaggg gctggagtgggtggca glt (SEQ ID NO: 326)	tactacgcagactccgtg aagggccgattcaccatc tccagagacaattccaa aacacgctgtatctgcaa atgaacagcctgagagc tgaggacacggctgtgta ttactgt (SEQ ID NO: 327)	tggggccagggcacc ctggtcaccgtctcctc ag (SEQ ID NO: 328)
E1-C12	caggtgcagctggtgca gtctggggctgaggtga agaagcctggggcctca gtgaaggtctcctgcaa ggcttct (SEQ ID NO: 329)	ttcacttgggtgcggca ggccccggacaagg ccttgagtggatgggat gg (SEQ ID NO: 330)	gactatgcacaaaagttc gagggcagagtcaccat gaccacagacacatcca cgaccacagcctatatgg agttgaggggtctgaaat ctgacgacacggccatg tattattgt (SEQ ID NO: 331)	tggggccaagggacc acggtcaccgtctcct ca (SEQ ID NO: 332)
E1-D7	caggtgcagctgcagga gtcgggggagggcgtg gtccagcctgggaggtc	atgcactgggtccgccca gccccaggggagggg	tactacaaccgtcgtc agaagtcgatttagtattt caaaagacacgtccaag	tggggccaagggcacc ctggtcaccgtctcctc a

[0324]

Seq ID	VH FR1	VH FR2	VH FR3	VH FR4
	tctgagactctcctgtgc agcctct (SEQ ID NO: 333)	cctggagtggtgggac ac (SEQ ID NO: 334)	aatcagttctccctgcacc tgaggctctgtgactgccg cagacacggccgtttatt actgt (SEQ ID NO: 335)	(SEQ ID NO: 336)
E2-A4	caggtgcagctggtgca gtctgggggaggcttgg tacagcctgggggtcc ctgagactctcctgtgca gcctct (SEQ ID NO: 721)	atgagttgggtccgcca ggctccaggggaaggg gctggagtggtctcaa gt (SEQ ID NO: 722)	gactacgcagactccgt gaaggccgggtcccca tctccagagacaattcca agaacacattgtatctgg aatgaacagcctgaga gctgaggacacggctgt atattactgt (SEQ ID NO: 723)	tggggccaagggacc acggtcaccgtctcct cag (SEQ ID NO: 724)
E2-A7	caggtgcagctggtgca gtctgggggaagtgtgg tccggcctgggaggtcc ctgcgactcgcctgtgca gcctct (SEQ ID NO: 725)	atgcactgggtccgcca gactccaggaagggg ctggagtggtggcag tt (SEQ ID NO: 726)	ttttatgcagacgccgtga agggccgggtcaccatct ccagagacaattccaag aacacgctgtatctgcaa atgaacagcctgagagc tgaggacacggctgtgta ttactgt (SEQ ID NO: 727)	tggggccaaggaacc ctggtcaccgtctcctc ag (SEQ ID NO: 728)
E2-A10	caggtacagctgcagca gtcaggggctgaggtga agaagcctgggtcctcg gtgaaggtctcctgcaa ggcttct (SEQ ID NO: 729)	atcagctgggtcgcgac aggcccctggacaagg gcttgagtggatgggaa gg (SEQ ID NO: 730)	aactacgcacagaagttc cagggcagagtcacgat taccgaggacaatcca cgagcacagcctacatg gagctgagcagcctgag atctgaggacacggccg tgtattactgt (SEQ ID NO: 731)	tggggccagggcacc ctggtcaccgtctcctc ag (SEQ ID NO: 732)
E2-A12	caggtgcagctggtgca gtctgggggaggcttgg tacagcctgggggtcc ctgagactctcctgtgca gcctct (SEQ ID NO: 733)	atgagctgggtccgcc aggctccaggggaagg ggctggagtggtctca gct (SEQ ID NO: 734)	tactacgcagactccgtg aaggccgggtcaccat ctccagagacaattccaa gaacacgctgtatctgca aatgaacagcctgagag ctgaggacacggctgtgt attactgt (SEQ ID NO: 735)	tggggccagggcacc ctggtcaccgtctcctc ag (SEQ ID NO: 736)
E2-C4	gaggtgcagctggtgca gtctggggctgaggtga agaagcctggggcctca gtgaaggttctcctgcaag gcactct (SEQ ID NO: 737)	atgcactgggtcgcgac aggcccctggacaagg gcttgagtggatgggaa ta (SEQ ID NO: 738)	agctacgcacagaagttc cagggcagagtcacat gaccagggacacgtcca cgagcacagctacatg gagctgagcagcctgag atctgaggacacggccg tgtattactgt (SEQ ID NO: 739)	tggggccaagggacc acggtcaccgtctcct ca (SEQ ID NO: 740)
E2-D4	caggtgcagctggtgca gtctggagctgaggtga agaagcctggggcctca	atacactgggtcgggc aggcccctggacaagg	atttacgcacagaagttc cggggcagagtcacat gaccagggacacgtcca	tggggccagggcacc ctggtcaccgtctcctc ag

[0325]

Seq ID	VH FR1	VH FR2	VH FR3	VH FR4
	gtgaagctttcctgcaaggatct (SEQ ID NO: 741)	gcttgagtggatgggaaga (SEQ ID NO: 742)	cgagaacgggtctacatgagctgagcagcctgcatcagaggacacggccctatattattgt (SEQ ID NO: 743)	(SEQ ID NO: 744)
E2-E5	caggtgcagctggtgcatgtctgggggagcctgtgtacagcctgggggtccctgagactctctgtgcatgcctct (SEQ ID NO: 745)	atgagctgggtccgccaggctccaggaagggtctggagtgggtctcatct (SEQ ID NO: 746)	tactacgcagactccgtgaagggccggtccaccatctccagagacaattccaa gaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagctgaggacacggctgtgtattactgt (SEQ ID NO: 747)	tggggccagggcaccctggtcaccgtctctcag (SEQ ID NO: 748)
E2-F1	caggtacagctgcagcagtcaggaactgaggtgagaagcctggggcctcagtgaagctctctgcaaggcttct (SEQ ID NO: 749)	ttcacttgggtgcggcaggccccggacaaggccttgagtggatgggatgg (SEQ ID NO: 750)	gactatgcacaaaagttcaggggcagagtcaccatgaccacagacacatccacgaccacagcctatatggagtgaggggtctgaaatctgacgacacggccatgtattattgt (SEQ ID NO: 751)	tggggccaagggaccacggtcaccgtctctca (SEQ ID NO: 752)
E2-G5	gaggtgcagctggtgcatgtctggagccgaggtgagaaagcccgagagtctctgacgatctctgcaaggcttct (SEQ ID NO: 753)	atcagctgggtgagcaggccccctggacaaggccttgagtggatgggatgg (SEQ ID NO: 754)	aactatgcacagaagttccagggcagagtcaccatgaccacagacacatccacgagcacagcctacatggagctgaggagcctgagatctgacgacacggccgtgtattactgt (SEQ ID NO: 755)	tggggccaagggcaccctggtcaccgtctctca (SEQ ID NO: 756)
E2-G9	caggtgcagctggtgcatgtctggagctgaggtgagaagcctggggcctcagtgaagctttcctgcaaggatct (SEQ ID NO: 757)	atacactgggtgagcaggccccctggacaaggccttgagtggatgggaaga (SEQ ID NO: 758)	attlacgcacagaagttccggggcagagtcaccatgaccagggacacgtcca cgagaacgggtctacatggagctgagcagcctgcatcagaggacacggccctatattattgt (SEQ ID NO: 759)	tggggccagggcaccctggtcaccgtctctcag (SEQ ID NO: 760)
E2-H5	gaggtgcagctggtgcatgtctggggctgaggtgagaagcctggggcctcagtgaaggtttcctgcaaggatct (SEQ ID NO: 761)	atgcactgggtgagcaggccccctggacaaggccttgagtggatgggaata (SEQ ID NO: 762)	agctacgcacagaagttccagggcagagtcaccatgaccagggacatgtccacgagcacagtctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggctgtgtattactgt (SEQ ID NO: 763)	tggggccaagggacatggtcaccgtctctca (SEQ ID NO: 764)
E2-H8	gaggtgcagctggtgcatgtctggaggagcctgtccagccgggggggtc	atgacctgggtccgccaggctccaggggaagg	tactacgcagactctgtgaagggccgattccaccatccagggacaacgccaa	tggggccagggcaccctggtcaccgtctctcag

[0326]

Seq ID	VH FR1	VH FR2	VH FR3	VH FR4
	cctgagactctcctgcgc agcctct (SEQ ID NO: 765)	gctggagtgggtctcaa at (SEQ ID NO: 766)	gaactcactgtatctgca aatgaacagcctgagag ccgaggacacggccgt gtattactgt (SEQ ID NO: 767)	(SEQ ID NO: 768)
E2-H9	gaggtgcagctggtgga gtctgggggaggcttgg ttcagccgggggggtcc ctaagactgccctgtgca gcctct (SEQ ID NO: 769)	atgagctgggtccgcc aggctccaggaagg ggctggagtgggtctct gtt (SEQ ID NO: 770)	cactacgcagactccgtg aagggccggtcaccat ctccagagacaattcaa gaacacggtatctgca agtgaacagcccagagag ccgaggacacggccgtc tattattgt (SEQ ID NO: 771)	tggggccagggcacc ctggtcaccgtctcctc ag (SEQ ID NO: 772)
E2-H10	caggtgcagctggtgca gtctggaggtgaggtga agaagcctggggcctca gtgaaggtctcctgcaa ggcttct (SEQ ID NO: 773)	atcacctgggtgcgtca ggccccctggacaaggg cttgagtggatgggatg g (SEQ ID NO: 774)	aactccgcgcagaagttc cag...ggcagagtcttct tgaccgagacacatcc acgagcacagcctactg gagctgaggagcctgag acctgacgacacggccg tctattactgt (SEQ ID NO: 775)	tggggcaaaggcacc ctggtcaccgtctcctc ag (SEQ ID NO: 776)
T1-E6	caggtgcagctgcagga gtcggggggaggcgtg gtccagcctgggaggtc tctgagactctcctgtgc agcctct (SEQ ID NO: [ ])	atgcactgggtccgcc gccccaggggaggg cctggagtggaltgggc ac (SEQ ID NO: [ ])	tactacaaccgctcgtc agaagtcgatttagtattt caaaagacacgtccaag aatcagttctccctgcacc tgaggtctgtactgccg cagacacggccgttatt actgt (SEQ ID NO: [ ])	tggggccaaggcacc ctggtcaccgtctcctc a (SEQ ID NO: [ ])
E4-F2	caggtgcagctggtgca gtctgggggaggcttgg tacagccagggcgggtcc ctgagactctcctgtaga ggttct (SEQ ID NO: [ ])	atgagctgggtccgcc aggctccaggaagg ggctggaatggatagct ttc (SEQ ID NO: [ ])	gaatatgccgctctgtg aaaggcagattcaccatc tcaagagatgattcaaag aacacggcgtatctgcaa atgaacagcctgaaaac cgaggacacggccgtgt attactgc (SEQ ID NO: [ ])	tggggccaagggacc acggtcaccgtctcct cag (SEQ ID NO: [ ])
T1-A3	caggtgcagctggtgca gtctgggggaggcttgg tacagccagggcgggtcc ctgagactctcctgtaga ggttct (SEQ ID NO: [ ])	atgagctgggtccgcc aggctccaggaagg ggctggaatggatagct ttc (SEQ ID NO: [ ])	gaatatgccgctctgtg aaaggcagattcaccatc tcaagagatgattcaaag aacacggcgtatctgcaa atgaacagcctgaaaac cgaggacacggccgtgt attactgc (SEQ ID NO: [ ])	tggggccaagggacc acggtcaccgtctcct cag (SEQ ID NO: [ ])
T1-A6	caggtgcagctggtgca gtctgggggaggcttgg tacagcctgggggtcc	atgaactgggtccgcc ggctccaggaagg	tactacgcagactcagtg aagggccgattcaccatc tccagagacaacgccaa	tggggccaaggcacc ctggtcaccgtctcctc ag

[0327]

Seq ID	VH FR1	VH FR2	VH FR3	VH FR4
	ctgagactctctgtgca gcctct (SEQ ID NO: [ ])	gctggagtgggtctcat cc (SEQ ID NO: [ ])	gaactcactgtatctgca aatgaacagcctgagag acgaggacacggctgtg tattactgt (SEQ ID NO: [ ])	(SEQ ID NO: [ ])
T1-A10	caggtgcagctggtgca gtctgggggaggcttgg tccagccgggggggtc cctgcgactctctgtgc agcctct (SEQ ID NO: [ ])	atgacctgggtccgcca ggccccaggggaaggg gctggagtgggtggcc aat (SEQ ID NO: [ ])	tactatgtggactctgtga agggccgattcaccagc tccagagacaacgcca gaactcactgtatctccaa atgaacagcctgagagc cgaggacacggccgtat attactgt (SEQ ID NO: [ ])	tggggcccagggacc acggtcaccgtctctc ca (SEQ ID NO: [ ])
E2-D5	caggtgcagctggtgca gtctgggggaggcttgg tccagcctgggggggtcc ctgagactctctgtgca gcctct (SEQ ID NO: [ ])	atgagctgggtccgcc aggctccaggggaagg ggctggagtgggtctca agt (SEQ ID NO: [ ])	tactacgcagactccctg aagggccggtcaccat ctccagagacaattccga gagcaggctgtatttga aatgaacagcctgggac ctgaggacacggcccttt attactgt (SEQ ID NO: [ ])	tggggccaagggaca atggtcaccgtctcttc ag (SEQ ID NO: [ ])
E2-G6	caggtgccctggtgcgt ctgggggaggcttggtc cagcctgggggggtccct gatactctctgtgcgcc tct (SEQ ID NO: [ ])	atgacctggatccgcca ggctccaggggaaggg gctggagtgggtctcat gt (SEQ ID NO: [ ])	tactacgcacactccctg aagggccggtcaccat ctccaaagacaattcca gagcaggctgtatttgt aatgaacatgctgggac ctgaggactcggctctta ttactgt (SEQ ID NO: [ ])	tggggccaagggaca atggtcaccgtctcttc ag (SEQ ID NO: [ ])
E2-H3	gaggtgcagctggtgca gtctgggctgaggtga agaagcctggggactca gtgaaggtcccctgcaa ggcttct (SEQ ID NO: [ ])	atcagttgggtgcgaca ggcccctggacaaggg cttgagtggatgggatg g (SEQ ID NO: [ ])	aactatgcacagaaattc caggacagagtcaccat gaccacagacacatcca cgaacacagcctacatg gagctgaagagcctgag atctgacgacacggccat atattctgt (SEQ ID NO: [ ])	tggggccaagggaca atggtcaccgtctcttc ag (SEQ ID NO: [ ])
E2-H12	gaggtgcagctggtgca gtctggaggaggcttga tccagccgggggggtc cctgagactctctgcgc agcctct (SEQ ID NO: [ ])	atgacctgggtccgcca ggctccaggggaaggg gctggagtgggtctcaa at (SEQ ID NO: [ ])	tactacgcagactctgtg aagggccgattcaccatc tccagggacaacgcca gaactcactgtatctgca aatgaacagcctgagag ccgaggacacggccgt gtattactgt (SEQ ID NO: [ ])	tggggccagggcacc ctggtcaccgtctctc a (SEQ ID NO: [ ])
E2-H2	caggtacagctgcagca gtcaggaactgaggtga agaagcctggggcctca	ttcacttgggtgcggca ggccccgggacaagg	gactatgcacaaaagtgc gagggcagagtcaccat gaccacagacacatcca	tggggccaagggacc acggtcaccgtctctc ca

[0328]

Seq ID	VH FR1	VH FR2	VH FR3	VH FR4
	gtgaaagtctcctgcaag gcttct (SEQ ID NO: [ ])	ccttgagtggatgggat gg (SEQ ID NO: [ ])	cgaccacagcctatatgg agttgaggggtctgaaat ctgacgacacggccatg tattattgt (SEQ ID NO: [ ])	(SEQ ID NO: [ ])
E2-D10	caggtgcagctggtgca gtctggaggtgaggtga agaagcctggggcctca gtgaaggctcctgcaa ggcttct (SEQ ID NO: [ ])	atcacctgggtgcgtca ggcccctggacaaggg cttgagtggatgggatg g (SEQ ID NO: [ ])	aactccgcgcagaagttc cagggcagagcttcttg accagagacacatccac gagcacagcctacttgg agctgaggagcctgaga cctgacgacacggccgt ctattactgt (SEQ ID NO: [ ])	tggggcaaaggcacc ctggtcaccgtctctc a (SEQ ID NO: [ ])
E2-D11	gaggtgcagctggtgca gtctggggctgaggtga agaagcctggggcctca gtgaaggcttctgcaag gcattct (SEQ ID NO: [ ])	atgcactgggtgcgac aggcccctggacaagg gcttgagtggatgggaa ta (SEQ ID NO: [ ])	agctacgcacagaagttc cagggcagagtcacat gaccagggacacgtcca cgagcacagtctacatg gagctgagcagcctgag atctgaggacacggccg tgtattactgt (SEQ ID NO: [ ])	tggggccaagggacc acggtcaccgtctctc ca (SEQ ID NO: [ ])

[0329] 表56B.CTLA-4抗体的轻链 (V<sub>L</sub>) 框架区 (FR)

[0330]

Seq ID	VL FR1	VL FR2	VL FR3	VL FR4
E1-A4	cagctgcctgact cagcctcgtcagtg tccgggtctcctgga cagtcagtcaccatc tctgcactggaacc (SEQ ID NO: 337)	gtctcctggtaccaaca gcaccaggcaaagcc ccaaactcataatttat (SEQ ID NO: 338)	aagcggccctcaggggttctgat cgcttctctggctccaagtctggca acacggcctccctgagaatctcgg ggctccaggctcaggacgaggt gattattactgc (SEQ ID NO: 339)	ttcggtagtggga ccgaggtcaccg tcctgg (SEQ ID NO: 340)
E1-A8	gacatccagatgacc cagctcctctctgt gtctgcatctatagga gacagagtcaccatc acttgcgggagtg (SEQ ID NO: 341)	ttagcctggtatcagca gaaaccagggaagc ccctaaactcctgatcta t (SEQ ID NO: 342)	aatttgcgaagtggggtccctcaa ggttcagcggcggtggatctggg acgtatttcaactcactatcagtag cctacagcctgaagatttgcgact tactattgt (SEQ ID NO: 343)	ttcggccaaggg acgcgactggag attaaac (SEQ ID NO: 344)
E1-A9	cagcctgtgctgact cagccgactct gtgtcggagctcctg gggaagacgggtcac catctcctgcaccg cagc (SEQ ID NO: 345)	gtgcagtgtaccaaca gcgccgggagtgcc cccacccttatgatctat (SEQ ID NO: 346)	caaagacccttgggggtccctgat cgattctctggctccatcgacagct ctccaactctgctccctcaccat ctctggactgaagactgaggacg aggetgactactactgt (SEQ ID NO: 347)	ttcggcggaggg accaagctgacc gtcctag (SEQ ID NO: 348)

[0331]

Seq ID	VL FR1	VL FR2	VL FR3	VL FR4
E1-A10	cagcctgtgctgact cagccaccctcagtg tcagtggccccagg acagacggccaggga ttacctgtgggggaa ac (SEQ ID NO: 349)	gtgcactggtaccagca gaagccaggccaggc ccctgtgttggtcgtcta t (SEQ ID NO: 350)	gaccggccctcagggatccct... gagcgattctctggctccaactctg ggaacacggccaccctgaccatc agcagggtcgaagccggggatg aggccgactattactgt (SEQ ID NO: 351)	ttcggcggaggg accaaggtgacc gtcctgg (SEQ ID NO: 352)
E1-A12	cagactgtggtgact caggagccctcact gactgtgtccccagg agggacagtcactct cacctgtggtccag c (SEQ ID NO: 353)	ccctactggtccagca gaagcctggccaggcc cccacgacactgattat (SEQ ID NO: 354)	cacaaacactcctggaccctggcc cggttctcaggctccgtccttggg ggcaaagctgccctgacctttcg ggtgcgcagcctgaagatgaggc tgactattactgc (SEQ ID NO: 355)	ttcggcggaggg accaagctgacc gtcctca (SEQ ID NO: 356)
E1-B6	cagtctgtgctgactc agccaccctcagtg ctggggccccaggg cagagggtcaccat ctcctgcactgggag c (SEQ ID NO: 357)	gtacactggtaccagca gcttcaggaacagcc cccaaactcctcatctat (SEQ ID NO: 358)	agtggccctcaggggtccctga ccgattctctggctccaagtctggc acctcagcctccctggccatcagt gggctccagtctgaagatgaggct gattattattgt (SEQ ID NO: 359)	tttgatctggga ccaaggtcaccg tcctgg (SEQ ID NO: 360)
E1-B10	cagactgtggtgact caggagccatcgctc tcagtgtcccctgga gggacagtcacact cactgtggcttgag c (SEQ ID NO: 361)	cccagctggtaccagc agaccccaggccagg ctccacgcacactcact tac (SEQ ID NO: 362)	actcgtcttctggggctccctgatc gcttctctggctccatccttgggaa caaagctgccctcaccatcacgg gggcccaggcagatgatgaatct gattattactgt (SEQ ID NO: 363)	ttcggcggaggg accaagctgacc gtcctag (SEQ ID NO: 364)
E1-B11	aattttatgctgactca ccccactctgtgtc ggagtctccgggga agacggtaaccatct cctgcaccgcagc (SEQ ID NO: 365)	gtgcagtgtggtaccagc agcgcccgggcaggtc cccaccactgtgatct at (SEQ ID NO: 366)	caaagaccctctggggctccctgat cggttctctggctccatcgacagct cctccaactctgctcctcaccat ctctggactgaagactgaggacg aggctgactattactgt (SEQ ID NO: 367)	ttcggactggga ccaaggtcaccg tcctag (SEQ ID NO: 368)
E1-B12	cagactgtggtgact caggagccctcact gactgtgtccccagg agggacagtcactct cacctgtggtccag c (SEQ ID NO: 369)	ccctactggtccagca gaagcctggccaggcc cccacgacactgattat (SEQ ID NO: 370)	cacaaacactcctggaccctggcc cggttctcaggctccgtccttggg ggcaaagctgccctgacctttcg ggtgcgcagcctgaagatgaggc tgactattactgc (SEQ ID NO: 371)	ttcggcggaggg accaagctgacc gtcctca (SEQ ID NO: 372)

[0332]

Seq ID	VL FR1	VL FR2	VL FR3	VL FR4
T2-C10	ctgctgtgctgactc aatcatcctctgcctc tgcttccctgggatcc tcggtaagctcacc tgactctgagc (SEQ ID NO: 373)	atcgcatggcatcagca gcagccagggaaaggc ccctcggctacttgatga ag (SEQ ID NO: 374)	aaacaggggagcggagtctga tcgttctcaggctccagctctggg gctgaccgtacctcaccatctcc aacctccagtctgaggatgaggct gattattactgt (SEQ ID NO: 375)	ttcggcggaggg accaagctgacc gtccta (SEQ ID NO: 376)
E1-C12	cagtctgtgctgactc agccaccctcagtg ctggggccccagg cagagggtcacat ctcctgcactgggag c (SEQ ID NO: 377)	gtacactgggtaccagca gcttcaggaacagcc cccaaactcctcatctat (SEQ ID NO: 378)	agtcggccctcaggggtccctga ccgattctctggctccaagtctggc acctcaccctccctggccatcagt gggctccagtctgaagatgaggct gattattattgt (SEQ ID NO: 379)	tttgatctggga ccaaggtcaccg tcctgg (SEQ ID NO: 380)
E1-D7	aattttatgctgactca gccccactctatgtc ggagtctccgggga agacggtgaccatct cctgcacccgcagc (SEQ ID NO: 381)	gtgcagtgggtccagca gcgccgggagtgcc ccaccactgtgatctat (SEQ ID NO: 382)	caacgacctctggggctccctgat cggttctctggctccatcgacaggt ctccaactctgectccctcatcat ctctggactgaagactgaggacg aggctgactactactgt (SEQ ID NO: 383)	ttcggcggaggg accaagctgacc gtcctg (SEQ ID NO: 384)
E2-A4	gacatccagatgacc cagtctccatcttctgt gtctgcatctatagga gacagagtcacatc actgtcgggagcag (SEQ ID NO: 777)	ttagcctggatcagca gaaaccagggaaagc ccctaaactcctgatcta t (SEQ ID NO: 778)	aatltgcgaagtggggctccctcaa gggtcagcggcgggtggatctggg acgtatttcaactcactatcagtag cctacagcctgaagatlttgcgact tactattgt (SEQ ID NO: 779)	ttcggccaaggg acgcgactggag attaaac (SEQ ID NO: 780)
E2-A7	cagtctgcctgact cagcctcgctcagtg tccgggtctcctgga cagtcagtcacatc tctgcactggaacc (SEQ ID NO: 781)	gtctcctggtaacca ccaccaggcaaagcc cccaaactcatgattiat (SEQ ID NO: 782)	gagcggccctcaggggtccctga tcgttctctggctccaagtctggc aacacggcctccctgaccatctct gggctccaggcggaggatgagg ctgattattactgc (SEQ ID NO: 783)	ttcggcactggga ccaaagtcaccgt cctag (SEQ ID NO: 784)
E2-A10	cagactgtggtgact caggagccatcgctc tcagtggcccctggg gggacagtcacact cactgtgccttgagc (SEQ ID NO: 785)	cccagctgggtccagca gacccagccaggc gccacgcacactcatc ac (SEQ ID NO: 786)	atagttctcatggggctccctgatc gggttctctggctctctccttggaaa caaagcagccctcaccatcacgg gggcccagccaaatgatgaatct gaataactactgt (SEQ ID NO: 787)	ttcggcggaggg accaaggtgacc gtcctag (SEQ ID NO: 788)
E2-A12	cagactgtggtgact caggagccatcgctc tcagtgtcccctgga gggacagtcacact	cccagctgggtaccagc agacccagggccagg ctccacgcacactcatc tac	actcgtcttctggggctccctgatc gcttctctggctccatccttgggaa caaagctgcctcaccatcacgg gggcccaggcagatgatgaatct gattattactgt	ttcggcggaggg accaagctgacc gtcctag (SEQ ID NO: 792)

[0333]

Seq ID	VL FR1	VL FR2	VL FR3	VL FR4
	cacttggtgcttgag c (SEQ ID NO: 789)	(SEQ ID NO: 790)	(SEQ ID NO: 791)	
E2-C4	cagcctgtgctgact cagccgcactctgtg tcggagtctccggg gaagacggtcacca tctcctgcacccgca gc (SEQ ID NO: 793)	gtgcagtggtagcaaca gcgcccgggcagtgcc cccacccctatgatctat (SEQ ID NO: 794)	caaagacccttgggggtccctgat cgattctctggctccatcgacagct cctccaactctgctccctcaccat ctctggactgaagactgaggacg aggctgactactactgt (SEQ ID NO: 795)	ttcggcggaggagg accaagctgacc gtcctag (SEQ ID NO: 796)
E2-D4	cagcctgtgctgact cagcctcgctcagtg tcgggtctctctgga cagtcagtcaccatc tctcactggaacc (SEQ ID NO: 797)	gtctcctggtagcaaca acaccaggcaaggcc cccaaactcatcattat (SEQ ID NO: 798)	aagcggccctcaggggtccctga tcgcttctctggctccaagtctggc aacacggcctccctgaccgtctct ggctccaggctgaggatgaggc tgattattactgc (SEQ ID NO: 799)	ttcggcggggggg accaagtgacc gtcctag (SEQ ID NO: 800)
E2-E5	catactgtggtgactc aggagccatcctct cagtgaccctgga gggacagtcacact cacttggtgcttgag c (SEQ ID NO: 801)	cccatctggtaccagca caccagccaggct ccacgcacactcatct c (SEQ ID NO: 802)	actccctctctgggggtccctgatc gcttctctggctccatccttgggaa caaagctgccctcaccatcacgg gggcccaggaagatgatgaatct gattattactgt (SEQ ID NO: 803)	ttcggcgggaagg accaaactgacc gtcctag (SEQ ID NO: 804)
E2-F1	cagtctgtgctgactc agccaccctcagtg ctggggccccaggg cagagggtcaccat ctcctgactgggag c (SEQ ID NO: 805)	gtacactggtaccagca gctccaggaacggcc cccaaactcctcatctat (SEQ ID NO: 806)	agtcggccctcaggggtccctga ccgattctctggctccaagtctggc acctcagcctccctggccatcagt gggctccagctgaagatgaggct gattattattgt (SEQ ID NO: 807)	tttggatctggga ccaaggtcaccg tcctgg (SEQ ID NO: 808)
E2-G5	cagcctgggctgact cagccaccctcagc gtctgggacccccg ggcagagggtcaccc ctctctgttctggaa gc (SEQ ID NO: 809)	gtattctggtaccagca gtcccaggaacggcc cccaaactcctcatctat (SEQ ID NO: 810)	cagaggccctcaggggtccctga ccgattctctgctccaagtctggc acctcagcctccctggccatcagt gggctccggctccgaggatgaggc tgattattactgt (SEQ ID NO: 811)	ttcggcggaggagg accaagctgacc gtcctag (SEQ ID NO: 812)
E2-G9	cagcctgtgctgact cagcctcgctcagtg tcgggtctctctgga cagtcagtcaccatc tctcactggaacc	gtctcctggtagcaaca acaccaggcaaggcc cccaaactcatcattat (SEQ ID NO: 814)	aagcggccctcaggggtccctga tcgcttctctggctccaagtctggc aacacggcctccctgaccgtctct ggctccaggctgaggatgaggc tgattattactgc	ttcggcggggggg accaagtgacc gtcctag (SEQ ID NO: 816)

[0334]

Seq ID	VL FR1	VL FR2	VL FR3	VL FR4
	(SEQ ID NO: 813)		(SEQ ID NO: 815)	
E2-H5	aattttatgctgactca ccccactctgtgtc ggagtctccgggga agacggtaaccatct cctgcaccggcagc (SEQ ID NO: 817)	gtgcagtgggtaccagc agcgcggggcagtgcc ccccaccactgtgatct at (SEQ ID NO: 818)	caaagaccctctgggggtccctgat cgattctctggctccatcgacggct cctccaactctgctccctcaccat ctctgcactggagactgaggacg aggetgactactactgt (SEQ ID NO: 819)	ttcggcacaggg accaaactgacc gtcctcc (SEQ ID NO: 820)
E2-H8	cagtctgccctgact cagcctgcctccgtg tcagggtctcctgga cagtcgatcaccatc tctgcactggaacc (SEQ ID NO: 821)	gtctcgtgggtaccaaca acaccgggcaaagcc cccaaactcatgatttat (SEQ ID NO: 822)	aagcggccctcaggggtttcta cgcttctctggctccaagtctggca acacggcctccctgaccgtctctg ggctccaggctgaggatgaggct gattactactgc (SEQ ID NO: 823)	ttcggaaactggga ccaaggtcggcg tcctag (SEQ ID NO: 824)
E2-H9	cagtctgtgctgactc accaccctcagtg ctggggccccagg cagagggtcaccat ctcctgcactgggaa c (SEQ ID NO: 825)	gtacactgggtaccagca gcttcagggaacagcc cccaaactcctcatttat (SEQ ID NO: 826)	tatcggccctcaggggtccctgac cgattctctggctccaagtctggca cctcagcctcctggccatcagtg ggctccgggtccaagatgaggct gattattactgt (SEQ ID NO: 827)	ttcggaaactggga ccaaggtcaccg tcctac (SEQ ID NO: 828)
E2-H10	cagactgtggtgact caggagccctcact gactgtgtcccagg agggacagtcactct cacctgtggtccag c (SEQ ID NO: 829)	ccctactgggtccagca aaagcctggccaggcc cccacgacactgatttat (SEQ ID NO: 830)	cacaaactcctggaccctgcc cgggtctcaggctccgtccttggg ggcaaagctgccctgacccttctg ggctcgcagcctgaagatgaggc tgactattactgc (SEQ ID NO: 831)	ttcggcggaggg accaagctgacc gtcctca (SEQ ID NO: 832)
T1-E6	aattttatgctgactca gccccactctatgtc ggagtctccgggga agacgggtgaccatct cctgcaccggcagc (SEQ ID NO: [ ])	gtgcagtgggtccagca gcgcccgggcagtgcc cccaccactgtgatctat (SEQ ID NO: [ ])	caacgaccctctgggggtccctgat cgggtctctggctccatcgacaggt cctccaactctgctccctcatcat ctctggactgaagactgaggacg aggetgactactactgt (SEQ ID NO: [ ])	ttcggcggaggg accaagctgacc gtcctgg (SEQ ID NO: [ ])
E4-F2	ctgcctgtgctgactc aggcaccctcagcg tctgggacccccgg gcagagggtcacca tctctgttctggaag c (SEQ ID NO: [ ])	gtaaactgggtaccaaca ctcccaggaacggcc cccaaactcctcatctat (SEQ ID NO: [ ])	caacggccctcaggggtccctga ccgattctctggctccaagtctggc acctcagcctccctggccatcagtg gggtccgggtccgaggatgaggc tgattattactgt (SEQ ID NO: [ ])	ttcggcggaggg accaagctgacc gtcctag (SEQ ID NO: [ ])

[0335]

Seq ID	VL FR1	VL FR2	VL FR3	VL FR4
T1-A3	ctgctgtgctgact aggcacctcagcg ctgggacccccgg gcagagggtcacca tctctgttctggaag c (SEQ ID NO: [ ])	gtaaactggtaccaaca cctcccaggaacggcc cccaaactcctcatctat (SEQ ID NO: [ ])	cagcggccctcaggggtcctga ccgattctctggctccaagtctggc acctcagcctcctggccatcagt gggctccgggtccgaggatgaggc tgattattactgt (SEQ ID NO: [ ])	ttcggcggaggg accaagctgacc gtcctag (SEQ ID NO: [ ])
T1-A6	cagtctgtgctgact agccaccctcagcgt ctgggacccccggg cagacggtcacctac actgttctggaagc (SEQ ID NO: [ ])	gtatactggtaccagca gtccccaggaacggcc cccaaactcctcatctat (SEQ ID NO: [ ])	cagcggccctcaggggtcctga ccgattctctggctccaagtctggc acctcagcctcctggccatcagt gggctccgggtccgaggatgaggc tgattattactgt (SEQ ID NO: [ ])	ttcggcggaggg accaagctgacc gtcctag (SEQ ID NO: [ ])
T1-A10	tcttctgagctgact aggaccctgctgtgt ctgtggccttgggac agacagtcaggatc acatgcccaaggaga c (SEQ ID NO: [ ])	gcaagctggtaccagc agaagccaggacagg ccccttgggttgcactt t (SEQ ID NO: [ ])	aagcggccctcggggatccccga ccgttctctggctccaggtcagg aaacacagcttccctgaccataact gcgaccaggcggaggatgagg ctgattattattgt (SEQ ID NO: [ ])	ttcggcggaggg accaaggtgacc cgtccta (SEQ ID NO: [ ])
E2-D5	cagcctgggctgact cagccaccctcgggt gtccaagggcttgag acagaccgccacac tcacctgactggga ac (SEQ ID NO: [ ])	gcagcttggtgcagc agcaccagggccacc tcccaaactcctcttctt (SEQ ID NO: [ ])	aagcggccctcagggatctcaga gagattctctgcatccaggtcagg aagtacagcctcctgaccattact gaactccagcctgatgacgaggc tgactattactgc (SEQ ID NO: [ ])	ttcggcggaggg accagggtgacc gtcctag (SEQ ID NO: [ ])
E2-G6	catcctgggctgact catccaccctcggag tccaaggggttgatac ataccgccacactca cctgactgggaac (SEQ ID NO: [ ])	gcacctgggtgcatca ccaccatggccaccctc ccaaactcctcttctt (SEQ ID NO: [ ])	aagcggccctcatggatctcaaag agattctctgcatccaagtcacgaa gtacagcctcctgaccattactga actccaacctgatgacgacgtga ctattactgt (SEQ ID NO: [ ])	ttcggcggaggg accagggtgacc gtcctag (SEQ ID NO: [ ])
E2-H3	tctatgagctgact agccaccctcgggt ccgagggcttgaga cagaccgccacact cacctgactggga ac (SEQ ID NO: [ ])	gcagcttggtgcagc agcaccagggccacc tcccaaactcctataccta c (SEQ ID NO: [ ])	aaccggccctcagggatctcaga gagattatctgcatccaggtcagg aaacacagcctcctgaccattac tggactccagcctgaggacgagg ctgactattactgc (SEQ ID NO: [ ])	ttcggcggaggg accaagctgacc gtcctag (SEQ ID NO: [ ])

[0336]

Seq ID	VL FR1	VL FR2	VL FR3	VL FR4
E2-H12	cagtctgcctgact cagcctgcctccgtg tcagggtctctgga cagtcgatcaccatc tctgcaactggaacc (SEQ ID NO: [ ])	gtctcgtggtaccaaca acacccgggcaaagcc cccaaactcatgattat (SEQ ID NO: [ ])	aagcggcctcaggggttcta cgcttctctggctccaagtctggca acacggcctccctgaccgtctctg ggctccaggctgaggatgaggct gattactactgc (SEQ ID NO: [ ])	ttcgaactggga ccaaggtcgccg tcctag (SEQ ID NO: [ ])
E2-H2	gacatccagatgacc cagtctccatctctgt gtctgcatctatagga gacagagtcaccatc acttgcgggcgagt (SEQ ID NO: [ ])	ttagcctggtatcagca gaaaccagggaagc ccctaaactcctgatcta t (SEQ ID NO: [ ])	aatttgcgaagtggggtccctcaa ggttcagcggcggtggatctggg acgtatttcactctcactatcagtag cctacagcctgaagatttgcgact tactattgt (SEQ ID NO: [ ])	ttcggccaaggg acgcgactggag attaaac (SEQ ID NO: [ ])
E2-D10	cagacggtggtgact caggagccctcact gactgtgtcccagg agggacagtcactct cacctgtggtccag c (SEQ ID NO: [ ])	ccctactggtccagca gaagcctggccaagcc cccaggacactgattat (SEQ ID NO: [ ])	aacagacactcctggactcctgcc cgggtctcaggctccctccttggg gccaaagctgcctgacactgtca ggtgtgcagcctgaggatgaggc tgactattactgc (SEQ ID NO: [ ])	ttcggcggagag accaaactgacc gtcctag (SEQ ID NO: [ ])
E2-D11	cagcctgtgctgact cagccgcaactctgtg tcggagtctccggg gaagacggtcacca tctcctgcaccgca gc (SEQ ID NO: [ ])	gtgcagtgtaccaaca gcgccgggagtgcc cccacccttatgatctat (SEQ ID NO: [ ])	caagacccttgggggtccctgat cgattctctggctccatcgacagct cctccaactctgcctccctcaccat ctctggactgaagactgaggacg aggetgactactactgt (SEQ ID NO: [ ])	ttcggcggaggg accaagctgacc gtcctag (SEQ ID NO: [ ])

[0337] 本文所述的CTLA-4抗体与CTLA-4结合。在一个实施方案中,CTLA-4抗体具有针对CTLA-4的高亲和力和高特异性。一些实施方案也以与本文所述的抗CTLA-4抗体的氨基酸序列或核苷酸序列具有指定百分比同一性或相似性的抗体为特征。例如,“同源性”或“同一性”或“相似性”是指两个肽之间或两个核酸分子之间的序列相似性。同源性可通过将每个序列中的位置进行比较来确定,出于比较的目的,可对每个序列进行比对。当所比较的序列中的位置被相同的碱基或氨基酸占据时,则分子在该位置处是同源的。序列之间的同源性的程度是序列共享的匹配或同源位置的数量函数的函数。例如,在与本文所述的抗CTLA-4抗体中的任一种抗体的指定区域或全长进行比较时,抗体可具有60%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的氨基酸序列同一性。例如,在与本文所述的抗CTLA-4抗体中的任一种抗体的指定区域或全长进行比较时,抗体可具有60%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的核酸同一性。与本发明的核酸和蛋白质的序列同一性或相似性可通过本领域中已知的方法通过序列比较和/或比对来确定,例如,使用本领域中已知的软件程序,诸如Ausubel等人编写(2007)Current Protocols in Molecular Biology中所描述的那些。例如,序列比较算法(即BLAST或BLAST 2.0)、人工比对或目视检查可用于确定针对本发明的核酸和蛋白质的百分比序列同一性或相似性。

[0338] 如本文所用,“多肽”可涵盖单数“多肽”以及复数“多肽”,并且是指由通过酰胺键(也称为肽键)线性联结的单体(氨基酸)组成的分子。术语“多肽”是指两个或更多个氨基酸的任何一条或多条链,而不是指产物的特定长度。因此,肽、二肽、三肽、低聚肽、“蛋白质”、“氨基酸链”或者用于指两个或更多个氨基酸的一条或多条链的任何其他术语在本文中可指“多肽”,并且术语“多肽”可代替这些术语中的任一个术语或与这些术语中的任一个术语可互换地使用。“多肽”也可指多肽的表达后修饰(包括但不限于通过已知的保护(protecting)/保护(blocking)基团糖基化、乙酰化、磷酸化、酰胺化、衍生化、蛋白水解裂解或通过非天然存在的氨基酸修饰)的产物。多肽可衍生于天然生物来源或通过重组技术产生,但不必从指定的核酸序列翻译而成。它可以任何方式生成,包括通过化学合成。关于氨基酸序列,本领域技术人员将易于认识到,改变、添加、缺失或取代编码的序列中的单个氨基酸或小百分比氨基酸的对核酸序列、肽序列、多肽序列或蛋白质序列的单独取代、缺失或添加在本文中统称为“保守地修饰的变异体”。在一些实施方案中,该改变引起氨基酸被化学上相似的氨基酸取代。提供功能上相似的氨基酸的保守取代表在本领域中是众所周知的。与未修饰的CTLA-4抗体相比,本文所公开的抗CTLA-4抗体的此类保守地修饰的变异体可表现出对CTLA-4增加的交叉反应性。

[0339] 例如,“保守氨基酸取代”是其中氨基酸残基被具有相似侧链的氨基酸残基替代的氨基酸取代。具有相似侧链的氨基酸残基的家族在本领域中已被定义,包括碱性侧链(例如,赖氨酸、精氨酸、组氨酸)、酸性侧链(例如,天冬氨酸、谷氨酸)、不带电荷的极性侧链(例如,甘氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸、半胱氨酸)、非极性侧链(例如,丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、甲硫氨酸、色氨酸)、 $\beta$ -支链侧链(例如,苏氨酸、缬氨酸、异亮氨酸)和芳族侧链(例如,酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、组氨酸)。因此,免疫球蛋白多肽中的非必需氨基酸残基被来自相同侧链家族的另一种氨基酸残基替代。在另一个实施方案中,氨基酸串可被在侧链家族成员的次序和/或组成上不同的结构上相似的串替代。

#### [0340] 抗体

[0341] 如本文所用,“抗体”或“抗原结合多肽”可指特异性地识别抗原并与该抗原结合的多肽或多肽复合物。抗体可以为整个抗体以及任何抗原结合片段或其单链。例如,“抗体”可包括含有这样的分子的任何蛋白质或肽,该分子包含具有与抗原结合的生物学活性的免疫球蛋白分子的至少一部分。非限制性示例为重链或轻链的互补决定区(CDR)或者其配体结合部分、重链或轻链可变区、重链或轻链恒定区、框架(FR)区、或它们的任何部分、或结合蛋白的至少一部分。如本文所用,术语“抗体”可指免疫球蛋白分子和免疫球蛋白(Ig)分子的免疫学活性部分,即,含有特异性地结合抗原(与抗原发生免疫反应)的抗原结合位点的分子。所谓“特异性地结合”或“与……发生免疫反应”意指抗体与期望抗原的一种或多种抗原决定簇发生反应,并且不与其他多肽发生反应。

[0342] 如本文所用,术语“抗体片段”或“抗原结合片段”是抗体的一部分,诸如 $F_{(ab)2}$ 、 $F_{(ab)2}$ 、 $F_{ab}'$ 、 $F_{ab}$ 、 $F_v$ 、 $scF_v$ 等。无论结构如何,抗体片段都与被完整抗体识别的相同抗原结合。术语“抗体片段”可包括适体(诸如spiegelmer)、微抗体和双体。术语“抗体片段”也可包括通过与特异性抗原结合以形成复合物而像抗体一样起作用的任何合成或遗传工程蛋白质。本文所述的抗体、抗原结合多肽、变异体或衍生物包括但不限于多克隆抗体、单克隆抗体、

多特异性抗体、人抗体、人源化抗体或嵌合抗体、单链抗体、表位结合片段,例如,Fab、Fab'和F(ab')<sub>2</sub>、Fd、Fv、单链Fv(scFv)、单链抗体、dAb(结构域抗体)、微抗体、二硫键联结的Fv(sdFv)、包含VL结构域或VH结构域的片段、由Fab表达文库产生的片段和抗独特型(抗Id)抗体。

[0343] “单链可变片段”或“scFv”是指免疫球蛋白的重链的可变区(V<sub>H</sub>)和轻链的可变区(V<sub>L</sub>)的融合蛋白。单链Fv(“scFv”)多肽分子为共价联结的VH:VL异质二聚体,其可由包括通过肽编码接头联结的VH编码基因和VL编码基因的基因融合体表达。(参见Huston等人(1988)Proc Nat Acad Sci USA 85(16):5879-5883)。在一些方面,这些区域用十个至约25个氨基酸的短接头肽连接。接头可为了灵活性而富含甘氨酸以及为了溶解性而富含丝氨酸或苏氨酸,并且可将V<sub>H</sub>的N-末端与V<sub>L</sub>的C-末端连接,或者反之亦然。该蛋白质保持初始免疫球蛋白的特异性,尽管去除了恒定区并引入了接头。已经描述了许多方法来辨别用于将来自抗体V区的天然聚集但化学上分开的轻多肽链和重多肽链转化成scFv分子的化学结构,该scFv分子将折叠成基本上类似于抗原结合位点的结构的三维结构。参见例如美国专利号5,091,513;美国专利号5,892,019;美国专利号5,132,405;和美国专利号4,946,778,这些专利中的每个专利的全部内容以引用方式并入本文。

[0344] 已经创建并且可以创建非常大的原初人scFv文库,以提供针对过多靶分子的大量重排抗体基因来源。可以从患有感染性疾病的个体构建较小的文库,以便分离疾病特异性抗体。(参见Barbas等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 89:9339-43(1992);Zebedee等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 89:3175-79(1992))。

[0345] 还可以修饰本发明的抗体以产生镶嵌抗体。镶嵌抗体是这样一种抗体:其中一个物种的抗体的外部氨基酸残基被第二物种的抗体的外部氨基酸残基合理地替代或“镶嵌”,使得第一物种的抗体在第二物种中无免疫原性,从而降低该抗体的免疫原性。由于蛋白质的抗原性主要取决于其表面特性,因此抗体的免疫原性可以通过取代暴露的残基来降低,这些暴露的残基不同于通常在另一哺乳动物物种的抗体中发现的那些残基。这种外部残基的合理置换应当对内部结构域或结构域间接触几乎没有影响,或完全没有影响。因此,由于变化限于可变区框架残基,所以配体结合特性不应受到影响。该过程被称为“镶嵌”,是因为只有抗体的外表面或外层发生改变,支持残基保持未受干扰。

[0346] “镶嵌”过程利用由可获得的Kabat等人(1987)Sequences of Proteins of Immunological interest,第4版,Bethesda,Md.,National Institutes of Health,该数据库的更新,以及其他可访问的美国和国外数据库(核酸和蛋白质)汇编的人抗体可变结构域的序列数据。用于生成镶嵌抗体的方法的非限制性实例包括EP 519596、美国专利6,797,492号;并且在Padlan等人,1991中有所描述。

[0347] 从人获得的抗体分子分为五类免疫球蛋白:IgG、IgM、IgA、IgE和IgD,它们因分子中存在的重链的性质而彼此不同。本领域技术人员将理解,重链被分类为gamma、mu、alpha、delta或epsilon(γ、μ、α、δ、ε),其中在它们当中有一些亚类(例如,γ<sub>1</sub>至γ<sub>4</sub>)。某些类别也具有亚类,诸如IgG<sub>1</sub>、IgG<sub>2</sub>、IgG<sub>3</sub>和IgG<sub>4</sub>等等。免疫球蛋白亚类(同种型),例如IgG<sub>1</sub>、IgG<sub>2</sub>、IgG<sub>3</sub>、IgG<sub>4</sub>、IgG<sub>5</sub>等被充分表征并且已知赋予功能特化。关于IgG,标准免疫球蛋白分子包含分子量约23,000道尔顿的两个相同轻链多肽以及分子量53,000至70,000的两个相同重链多肽。这四条链通常通过二硫键以“Y”构象接合,其中轻链在“Y”的开口处开始并继续通过

可变区来支撑重链。本文所述的免疫球蛋白或抗体分子可具有免疫球蛋白分子的任何类型(例如,IgG、IgE、IgM、IgD、IgA和IgY)、类别(例如,IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2)或亚类。

[0348] 轻链被分类为kappa或lambda ( $\kappa$ 、 $\lambda$ )。每种重链类别可与 $\kappa$ 轻链或 $\lambda$ 轻链结合。一般来讲,轻链和重链彼此共价结合,并且当免疫球蛋白由杂交瘤、B细胞或遗传工程宿主细胞生成时这两条重链的“尾区”部分通过共价二硫键或非共价键彼此结合。在重链中,氨基酸序列从Y构象的分叉端处的N-末端延伸至每条链的底部处的C-末端。

[0349] 轻链和重链两者都被分成结构和功能同源性区域。术语“恒定的”和“可变的”在功能上进行使用。轻(VL)链部分和重(VH)链部分两者的可变结构域决定抗原识别和特异性。相反地,轻链(CL)和重链(CH1、CH2或CH3)的恒定结构域赋予重要的生物学特性,诸如分泌、经胎盘移动性、Fc受体结合、补体结合等。术语“抗原结合位点”或“结合部分”可指参与抗原结合的免疫球蛋白分子部分。抗原结合位点由重链(“H”)和轻链(“L”)的N-末端可变(“V”)区的氨基酸残基形成。重链和轻链的V区内的三个高度差异区段,称为“高变区”,插入在称为“框架区”或“FR”的更保守的侧翼区段之间。因此,术语“FR”可指天然存在于免疫球蛋白的高变区之间以及与这些高变区相邻的氨基酸序列。在抗体分子中,轻链的三个高变区和重链的三个高变区在三维空间中相对于彼此设置以形成抗原结合表面。抗原结合表面与结合抗原的三维表面互补,并且重链和轻链各自的三个高变区称为“互补决定区”或“CDR”。含有CDR的VH区和VL区以及CTLA-4抗体的框架(FR)在表1A至表12B中示出。

[0350] 每个抗原结合结构域中存在的六个CDR为短的非连续氨基酸序列,这些短的非连续氨基酸序列被特异性地定位以形成抗原结合结构域,因为抗体在水性环境中呈现其三维构象。抗原结合结构域(FR区)中的氨基酸中的其余氨基酸显示出较小的分子间可变性。框架区主要采用 $\beta$ -折叠( $\beta$ -sheet)构象,并且CDR形成连接 $\beta$ -折叠结构(并且在一些情况下形成 $\beta$ -折叠结构的一部分)的环。框架区用于形成支架,该支架通过链间非共价相互作用来提供以正确取向定位CDR。由被定位的CDR形成的抗原结合结构域提供与免疫反应性抗原上的表位互补的表面,这促进了抗体与其同源表位的非共价结合。对于重链可变区或轻链可变区,本领域普通技术人员可易于鉴定分别包含CDR和框架区的氨基酸,因为它们先前已被定义(参见“Sequences of Proteins of Immunological Interest,”Kabat,E.等人,U.S.Department of Health and Human Services,(1983);以及Chothia和Lesk,J.Mol.Biol.,196:901-917(1987))。

[0351] 在存在本领域内使用和/或接受的术语的两种或更多种定义的情况下,如本文所用的术语的定义旨在包括所有此类含义,除非有相反的确切说明。具体示例是使用术语“互补决定区”(“CDR”)来描述在重链多肽和轻链多肽的可变区内存在的非连续抗原结合位点。已由Kabat等人,U.S.Dept.of Health and Human Services,“Sequences of Proteins of Immunological Interest”(1983)以及由Chothia等人,J.Mol.Biol.196:901-917(1987)描述了这种特定区,这些文献的全部内容以引用方式并入本文。根据Kabat和Chothia的CDR定义包括在针对彼此进行比较时氨基酸残基的重叠或子集。然而,用于指抗体或其变异体的CDR的任一定义的应用旨在处于如本文所定义和所使用的术语的范围内。在下表中列出涵盖如上文引用的参考文献中的每个参考文献所定义的CDR的适当氨基酸残基来作为比较。涵盖特定CDR的确切残基数量将根据CDR的序列和大小而变化。考虑到抗体的可变区氨基酸

序列,本领域技术人员可以常规方式来确定哪些残基包含特定CDR。

[0352]	CDR	Kabat 编号	Chothia 编号
	VH CDR1	31 至 35	26 至 32
	VH CDR2	50 至 65	52 至 58
	VH CDR3	95 至 102	95 至 102
[0353]	VL CDR1	24 至 34	26 至 32
	VL CDR2	50 至 56	50 至 52
	VL CDR3	89 至 97	91 至 96

[0354] Kabat等人定义了适用于任何抗体的针对可变结构域序列的编号系统。技术人员可明确地将该“Kabat编号”系统分配给任何可变结构域序列,而不依赖于序列本身以外的任何实验数据。如本文所用,“Kabat编号”是指由Kabat等人,U.S.Dept.of Health and Human Services,“Sequence of Proteins of Immunological Interest”(1983)阐述的编号系统。

[0355] 除上表之外,Kabat编号系统还描述了如下CDR区:CDR-H1在约氨基酸31(即,在第一个半胱氨酸残基之后约9个残基)处开始,包括约5个至7个氨基酸,并且在下一个色氨酸残基处结束。CDR-H2在CDR-H1的端部之后第十五个残基处开始,包括约16个至19个氨基酸,并且在下一个精氨酸或赖氨酸残基处结束。CDR-H3在CDR-H2的端部之后约第三十个氨基酸残基处开始;包括3个至25个氨基酸;并且在序列W-G-X-G处结束,其中X为任何氨基酸。CDR-L1在约残基24处(即,在半胱氨酸残基之后)开始;包括约10个至17个残基;并且在下一个色氨酸残基处结束。CDR-L2在CDR-L1的端部之后约第十六个残基处开始并且包括约7个残基。CDR-L3在CDR-L2的端部之后约第三十个残基处(即,在半胱氨酸残基之后)开始;包括约7个至11个残基并且在序列F或W-G-X-G处结束,其中X为任何氨基酸。

[0356] 如本文所用,术语“表位”可包括可与免疫球蛋白、scFv或T细胞受体特异性地结合的任何蛋白质决定簇。可变区允许抗体选择性地识别以及特异性地结合抗原上的表位。例如,抗体的VL结构域和VH结构域或互补决定区(CDR)子集组合形成定义三维抗原结合位点的可变区。这种四级抗体结构(quaternary antibody structure)形成存在于Y的每个臂的端部处的抗原结合位点。表位决定簇可由分子的化学活性表面基团(诸如氨基酸或糖侧链)组成,并且通常具有特定的三维结构特征以及特定的电荷特征。例如,可针对多肽的N-末端肽或C-末端肽而产生抗体。更具体地,抗原结合位点由VH链和VL链中的每一者上的三个CDR定义(即CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3)。在一个实施方案中,抗体可针对具有Ann UniProt参考号:P16410的人细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA-4)(CTLA-4\_HUMAN)(长度为223个氨基酸残基),其包含SEQ ID NO:[ ]的氨基酸序列:

[0357]

```

      10   20   30   40   50
MACLGFQRHK AQLNLATRTW PCTLLFLLF IPVFCKAMHV AQPAVVLASS
      60   70   80   90  100
RGIASFVCEY ASPGKATEVR VTVLRQADSQ VTEVCAATYM MGNELTFLDD
      110  120  130  140  150
SICTGTSSGN QVNLTIQGLR AMDTGLYICK VELMYPPPPYY LGIGNGTQIY
      160  170  180  190  200
VIDPEPCPDS DFLWILAAV SSGLFFYSFL LTAVSLSKML KKRSPLTTGV
      210  220
YVKMPPEPE CEKQFQPYFI

```

[0358] 如本文所用,术语“免疫结合”和“免疫结合特性”可以指发生在免疫球蛋白分子和免疫球蛋白对其具有特异性的抗原之间发生的类型的非共价相互作用。免疫结合相互作用的强度或亲和力可以用相互作用的解离常数( $K_d$ )表示,其中 $K_d$ 越小代表亲和力越大。可以使用本领域熟知的方法来定量所选多肽的免疫结合特性。一种此类方法需要测量抗原结合位点/抗原复合物形成和解离的速率,其中这些速率取决于复合物配偶体的浓度、相互作用的亲和力以及在两个方向上同等影响速率的几何参数。因此,“结合速率常数”( $K_{on}$ )和“解离速率常数”( $K_{off}$ )均可以通过计算浓度以及实际结合和解离速率来确定。(参见Nature 361: 186-87(1993))。 $K_{off}/K_{on}$ 的比率使得能够消除与亲和力无关的所有参数,并且等于平衡结合常数 $K_D$ 。(一般参见Davies等人(1990)Annual Rev Biochem 59:439-473)。如通过动力学测定(诸如放射性配体结合测定)或本领域技术人员已知的类似测定(诸如BIAcore或Octet (BLI))所测量的,当平衡结合常数( $K_D$ )为 $\leq 1\mu\text{M}$ 、 $\leq 10\mu\text{M}$ 、 $\leq 10\text{nM}$ 、 $\leq 10\text{pM}$ 或 $\leq 100\text{pM}$ 至约 $1\text{pM}$ 时,本发明的抗体可与CTLA4表位特异性地结合。例如,在一些实施方案中, $K_D$ 为约 $1\text{E}-12\text{M}$ 至 $K_D$ 约 $1\text{E}-11\text{M}$ 。在一些实施方案中, $K_D$ 为约 $1\text{E}-11\text{M}$ 至 $K_D$ 约 $1\text{E}-10\text{M}$ 。在一些实施方案中, $K_D$ 为约 $1\text{E}-10\text{M}$ 至 $K_D$ 约 $1\text{E}-9\text{M}$ 。在一些实施方案中, $K_D$ 为约 $1\text{E}-9\text{M}$ 至 $K_D$ 约 $1\text{E}-8\text{M}$ 。在一些实施方案中, $K_D$ 为约 $1\text{E}-8\text{M}$ 至 $K_D$ 约 $1\text{E}-7\text{M}$ 。在一些实施方案中, $K_D$ 为约 $1\text{E}-7\text{M}$ 至 $K_D$ 约 $1\text{E}-6\text{M}$ 。例如,在一些实施方案中, $K_D$ 为约 $1\text{E}-12\text{M}$ ,而在其他实施方案中, $K_D$ 为约 $1\text{E}-11\text{M}$ 。在一些实施方案中, $K_D$ 为约 $1\text{E}-10\text{M}$ ,而在其他实施方案中, $K_D$ 为约 $1\text{E}-9\text{M}$ 。在一些实施方案中, $K_D$ 为约 $1\text{E}-8\text{M}$ ,而在其他实施方案中, $K_D$ 为约 $1\text{E}-7\text{M}$ 。在一些实施方案中, $K_D$ 为约 $1\text{E}-6\text{M}$ ,而在其他实施方案中, $K_D$ 为约 $1\text{E}-5\text{M}$ 。在一些实施方案中,例如, $K_D$ 为约 $3\text{E}-11\text{M}$ ,而在其他实施方案中, $K_D$ 为约 $3\text{E}-12\text{M}$ 。在一些实施方案中, $K_D$ 为约 $6\text{E}-11\text{M}$ 。“特异性地结合”或“对……具有特异性”可指经由其抗原结合结构域与表位结合的抗体,并且该结合需要抗原结合结构域与表位之间的一些互补性。例如,当抗体经由其抗原结合结构域比其会与随机的不相关表位结合更容易地与表位结合时,称该抗体与该表位“特异性地结合”。

[0359] 例如,CTLA4抗体可以为一价或二价的,并且可包含单链或双链。在功能上,CTLA4抗体的结合亲和力处于 $10^{-5}\text{M}$ 至 $10^{-12}\text{M}$ 的范围内。例如,CTLA4抗体的结合亲和力为 $10^{-6}\text{M}$ 至 $10^{-12}\text{M}$ 、 $10^{-7}\text{M}$ 至 $10^{-12}\text{M}$ 、 $10^{-8}\text{M}$ 至 $10^{-12}\text{M}$ 、 $10^{-9}\text{M}$ 至 $10^{-12}\text{M}$ 、 $10^{-5}\text{M}$ 至 $10^{-11}\text{M}$ 、 $10^{-6}\text{M}$ 至 $10^{-11}\text{M}$ 、 $10^{-7}\text{M}$ 至 $10^{-11}\text{M}$ 、 $10^{-8}\text{M}$ 至 $10^{-11}\text{M}$ 、 $10^{-9}\text{M}$ 至 $10^{-11}\text{M}$ 、 $10^{-10}\text{M}$ 至 $10^{-11}\text{M}$ 、 $10^{-5}\text{M}$ 至 $10^{-10}\text{M}$ 、 $10^{-6}\text{M}$ 至 $10^{-10}\text{M}$ 、 $10^{-7}\text{M}$ 至 $10^{-10}\text{M}$ 、 $10^{-8}\text{M}$ 至 $10^{-10}\text{M}$ 、 $10^{-9}\text{M}$ 至 $10^{-10}\text{M}$ 、 $10^{-5}\text{M}$ 至 $10^{-9}\text{M}$ 、 $10^{-6}\text{M}$ 至 $10^{-9}\text{M}$ 、 $10^{-7}\text{M}$ 至 $10^{-9}\text{M}$ 、 $10^{-8}\text{M}$ 至 $10^{-9}\text{M}$ 、 $10^{-5}\text{M}$ 至 $10^{-8}\text{M}$ 、 $10^{-6}\text{M}$ 至 $10^{-8}\text{M}$ 、 $10^{-7}\text{M}$ 至 $10^{-8}\text{M}$ 、 $10^{-5}\text{M}$ 至 $10^{-7}\text{M}$ 、 $10^{-6}\text{M}$ 至 $10^{-7}\text{M}$ 或 $10^{-5}\text{M}$ 至 $10^{-6}\text{M}$ 。

[0360] CTLA-4蛋白或者其衍生物、片段、类似物、同源物或直系同源物可在免疫特异性地

结合这些蛋白组分的抗体的生成中用作免疫原。与蛋白脂质体偶联的CTLA-4蛋白或者其衍生物、片段、类似物、同源物或直系同源物可在免疫特异性地结合这些蛋白组分的抗体的生成中用作免疫原。

[0361] 本领域技术人员将认识到,通过查明人单克隆抗体是否阻止本发明的人单克隆抗体与CTLA-4结合,无需过度实验就可以确定前者是否具有与后者相同的特异性。例如,如果受测试的人单克隆抗体与本发明的人单克隆抗体竞争,如通过由本发明的人单克隆抗体进行的结合的降低所示,那么这两种单克隆抗体可能与相同表位或者与密切相关的表位结合。

[0362] 另一种确定人单克隆抗体是否具有本发明的人单克隆抗体的特异性的方式是将本发明的人单克隆抗体与CTLA-4蛋白(本发明的人单克隆抗体通常与该蛋白发生反应)一起预温育,并且随后添加受测试的人单克隆抗体以确定受测试的人单克隆抗体在其结合CTLA-4的能力方面是否受到抑制。如果受测试的人单克隆抗体受到抑制,则极有可能具有与本发明的单克隆抗体相同或功能等同的表位特异性。对本发明的人单克隆抗体的筛选也可通过利用CTLA-4并且确定测试单克隆抗体是否能够中和CTLA-4来进行。

[0363] 本领域已知的各种方法可用于产生针对本发明的蛋白或针对其衍生物、片段、类似物同源物或直系同源物的多克隆抗体或单克隆抗体。(参见例如Antibodies:A Laboratory Manual,Harlow E和Lane D,1988,Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,NY,该文献以引用方式并入本文)。

[0364] 可以通过熟知的技术纯化抗体,例如使用蛋白A或蛋白G的亲合层析,其主要提供免疫血清的IgG级分。随后,或另选地,可将作为所探索的免疫球蛋白的靶标的特异性抗原或其表位固定在柱上,以通过免疫亲合层析来纯化免疫特异性抗体。例如,D.Wilkinson (The Scientist,The Scientist,Inc.出版,Philadelphia PA,第14卷,第8期(2000年4月17日),第25至28页)论述了免疫球蛋白的纯化方法。

[0365] 如本文所用,术语“单克隆抗体”或“mAb”或“Mab”或“单克隆抗体组合物”可指包含由独特的轻链基因产物和独特的重链基因产物组成的抗体分子的仅一个分子种类的抗体分子的群体。具体地,单克隆抗体的互补决定区(CDR)在该群体的所有分子中都是相同的。Mab包含能够与抗原特定表位发生免疫反应的抗原结合位点,该抗原特定表位的特征在于对该抗原结合位点具有独特的结合亲和力。

[0366] 可以使用杂交瘤方法制备单克隆抗体,例如由Kohler和Milstein,Nature,256:495(1975)描述的那些方法。在杂交瘤方法中,通常用免疫剂对小鼠、仓鼠或其他合适的宿主动物进行免疫,以诱发生成或能够产生将特异性地结合到该免疫剂的抗体的淋巴细胞。替代性地,淋巴细胞可以进行体外免疫。

[0367] 免疫剂可以包括蛋白抗原、其片段或其融合蛋白。例如,如果需要人源细胞,则可使用外周血淋巴细胞,或者如果需要非人哺乳动物来源的细胞,则可使用脾细胞或淋巴细胞。然后使用合适的融合剂(诸如聚乙二醇)将淋巴细胞与无限增殖化细胞系融合以形成杂交瘤细胞(参见Goding,Monoclonal Antibodies:Principles and Practice,Academic Press,(1986)第59至103页)。无限增殖化细胞系可以为转化的哺乳动物细胞,特别是啮齿动物源、牛源和人源的骨髓瘤细胞。例如,采用大鼠或小鼠骨髓瘤细胞系。杂交瘤细胞可在合适的培养基中培养,该培养基含有抑制未融合细胞的无限增殖化细胞的生长或存活的一种或

多种物质。例如,如果亲代细胞缺乏次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖基转移酶(HGPRT或HPRT),则杂交瘤的培养基通常将包含次黄嘌呤、氨基蝶呤和胸苷(“HAT培养基”),这些物质防止HGPRT缺陷细胞生长。

[0368] 可用的无限增殖化细胞系为有效地融合、支持由所选择的抗体产生细胞进行抗体的稳定的高水平表达并且对培养基(诸如HAT培养基)敏感的那些。例如,无限增殖化细胞系可以为鼠骨髓瘤系,其可获自例如Salk Institute Cell Distribution Center(加利福尼亚州圣地亚哥)和American Type Culture Collection(弗吉尼亚州马纳萨斯)。人骨髓瘤细胞系和小鼠-人异质骨髓瘤细胞系也已被描述用于产生人单克隆抗体。(参见Kozbor, J. Immunol, 133:3001(1984); Brodeur等人, Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications, Marcel Dekker, Inc., New York, (1987)第51至63页)。

[0369] 然后可以测定培养杂交瘤细胞的培养基中存在针对抗原的单克隆抗体。例如,由杂交瘤细胞产生的单克隆抗体的结合特异性通过免疫沉淀或通过体外结合测定(诸如放射性免疫测定(RIA)或酶联免疫吸附测定(ELISA))来确定。这样的技术和测定是本领域已知的。例如,单克隆抗体的结合亲和力可以通过Munson和Pollard, Anal. Biochem., 107:220(1980)的斯卡查德分析来确定。此外,在单克隆抗体的治疗应用中,重要的是识别对靶抗原具有高度特异性和高结合亲和力的抗体。

[0370] 在鉴别期望的杂交瘤细胞之后,可以通过有限稀释程序对克隆进行亚克隆,然后通过标准方法培育。(参见Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, Academic Press, (1986)第59至103页)。用于此目的合适培养基包括,例如, Dulbecco改良的Eagle培养基和RPMI-1640培养基。可选地,杂交瘤细胞可以作为哺乳动物的腹水在体内生长。

[0371] 亚克隆分泌的单克隆抗体可以通过常规免疫球蛋白纯化程序(诸如,蛋白A-琼脂糖凝胶、羟基磷灰石层析、凝胶电泳、透析或亲和层析)从培养基或腹水中分离或纯化。

[0372] 单克隆抗体也可通过重组DNA方法(诸如美国专利号4,816,567(全文以引用方式并入本文)中描述的那些)来制备。可使用常规程序(例如,通过使用能够与编码鼠抗体的重链和轻链的基因特异性地结合的寡核苷酸探针)容易地对编码本发明的单克隆抗体的DNA进行分离和测序。本发明的杂交瘤细胞充当此类DNA的来源。一旦分离,可以将DNA置于表达载体中,然后将其转染至宿主细胞,例如猴COS细胞、中国仓鼠卵巢(CHO)细胞或不产生免疫球蛋白的骨髓瘤细胞,在重组宿主细胞中获得单克隆抗体的合成。也可对DNA进行修饰,例如,通过用针对人重链和轻链恒定结构域的编码序列取代同源鼠序列(参见美国专利号4,816,567; Morrison, Nature 368, 812-13(1994)),或者通过将针对非免疫球蛋白多肽的编码序列的全部或部分共价接合到免疫球蛋白编码序列。这种非免疫球蛋白多肽可以取代本发明抗体的恒定结构域,或者可以取代本发明抗体的一个抗原结合位点的可变结构域,以产生嵌合二价抗体。

[0373] 完全人抗体例如为其中轻链和重链两者的整个序列(包括CDR)来自人基因的抗体分子。此类抗体被称为“人抗体”或“完全人抗体”。可通过使用三源杂交瘤(trioma)技术;人B细胞杂交瘤技术(参见Kozbor等人, 1983 Immunol Today 4:72);以及用于产生人单克隆抗体的EBV杂交瘤技术(参见Cole等人, 1985 MONOCLONAL ANTIBODIES AND CANCER THERAPY, Alan R. Liss, Inc., 第77至96页中)来制备人单克隆抗体(诸如完全人抗体和人源化抗体)。

可利用人单克隆抗体,并且可通过使用人杂交瘤(参见Cote等人,1983.Proc Natl Acad Sci USA 80:2026-2030)或通过在外用爱泼斯坦-巴尔病毒转化人B细胞(参见Cole等人,1985MONOCLONAL ANTIBODIES AND CANCER THERAPY,Alan R.Liss,Inc.,第77至96页中)来产生人单克隆抗体。

[0374] “人源化抗体”可以为来自非人物种(诸如小鼠)的抗体,其氨基酸序列(例如,在CDR区中)已被修饰以增加它们与人产生的抗体变异体的相似性。抗体可以通过本领域已知的方法(例如CDR移植)进行人源化。还可参见Safdari等人,(2013)Biotechnol Genet Eng Rev.;29:175-86。此外,人源化抗体可在转基因植物中产生,作为现有哺乳动物系统的廉价产生替代形式。例如,转基因植物可以是烟草植物,即本氏烟草(*Nicotiana benthamiana*)和普通烟草(*Nicotiana tabaccum*)。抗体从植物叶中纯化。植物的稳定转化可以通过使用根癌农杆菌(*Agrobacterium tumefaciens*)或粒子轰击来实现。例如,至少含有重链和轻链序列的核酸表达载体通过转化在细菌培养物(即根癌农杆菌菌株BLA4404)中表达。植物的渗透可以通过注射来完成。可溶性叶提取物可以通过在研钵中研磨叶组织并通过离心进行制备。可以通过本领域技术人员已知的许多方法容易地进行抗体的分离和纯化。在植物中产生抗体的其他方法描述于,例如,Fischer等人,Vaccine,2003,21:820-5;和Ko等人,Current Topics in Microbiology and Immunology,第332卷,2009,第55-78页。因此,本发明还提供了包括编码本发明的抗体或产生本发明的抗体的载体的任何细胞或植物。

[0375] 可使用本领域中已知的多种技术将抗体人源化,包括例如CDR移植(EP 239,400;PCT公开WO 91/09967;美国专利号5,225,539;5,530,101;和5,585,089)、镶面(veneering)或表面重塑(resurfacing)(EP 592,106;EP 519,596;Padlan,Molecular Immunology 28(4/5):489-498(1991);Studnicka等人,Protein Engineering 7(6):805-814(1994);Roguska.等人,Proc.Natl.Sci.USA 91:969-973(1994))和链改组(美国专利号5,565,332,该美国专利以其全文以引用方式并入本文)。“人源化”(也称为再成形或CDR移植)是为技术人员所理解的用于降低来自异种来源(通常为啮齿动物)的单克隆抗体(mAb)的免疫原性以及用于改善它们对人免疫系统的活化的完善的技术(参见例如Hou S,Li B,Wang L,Qian W,Zhang D,Hong X,Wang H,Guo Y(2008年7月)。“Humanization of an anti-CD34 monoclonal antibody by complementarity-determining region grafting based on computer-assisted molecular modeling”.J Biochem.144(1):115-20)。

[0376] 此外,也可使用其他技术(包括噬菌体展示文库)来产生抗体(诸如人抗体)。(参见Hoogenboom和Winter,J.Mol.Biol,227:381(1991);Marks等人,J.Mol.Biol,222:581(1991))。类似地,可通过将人免疫球蛋白基因座引入到转基因动物(例如,其中已使内源性免疫球蛋白基因部分或完全失活的小鼠)中来制备人抗体。在攻击后,观察到人抗体产生,这在所有方面(包括基因重排、组装和抗体组库)与在人体中见到的高度相似。该方法描述于例如以下文献中:美国专利5,545,807号、5,545,806号、5,569,825号、5,625,126号、5,633,425号、5,661,016号;以及Marks等人,Bio/Technology 10,779-783(1992);Lonberg等人,Nature 368 856-859(1994);Morrison,Nature 368,812-13(1994);Fishwild等人,Nature Biotechnology 14,845-51(1996);Neuberger,Nature Biotechnology 14,826(1996);以及Lonberg和Huszar,Intern.Rev.Immunol.13:65-93(1995)。

[0377] 可另外使用转基因非人动物来产生人抗体,该动物经修饰以便产生完全人抗体,

而不是响应于抗原激发的动物的内源性抗体。(参见PCT公开号W094/02602和美国专利号6,673,986)。已使非人宿主中编码重免疫球蛋白链和轻免疫球蛋白链的内源性基因失去功能,并且编码人重链和轻链免疫球蛋白的活性基因座被插入到宿主的基因组中。例如,使用包含必需的人DNA区段的酵母人工染色体掺入人基因。然后,通过杂交所包含的修饰比全部期望修饰的全互补物少的中间转基因动物,获得提供全部期望修饰的动物作为后代。此类非人动物的非限制性示例为小鼠,并且如PCT公开号W096/33735和W096/34096中所公开的被称作Xenomouse<sup>TM</sup>。这种动物产生的B细胞可分泌完全人免疫球蛋白。抗体可以在用目标免疫原免疫后直接从动物获得,例如,多克隆抗体的制备物,或可选地从动物衍生的永生化B细胞获得,例如产生单克隆抗体的杂交瘤。此外,可以回收和表达编码具有人可变区的免疫球蛋白的基因以直接获得抗体,或可以进一步修饰以获得抗体的类似物,例如单链Fv(scFv)分子。

[0378] 因此,使用此类技术,可产生治疗上可用的IgG、IgA、IgM和IgE抗体。关于用于产生人抗体的这种技术的综述,参见Lonberg和Huszar *Int.Rev.Immunol.* 73:65-93(1995)。关于用于产生人抗体和人单克隆抗体的这种技术以及用于产生此类抗体的方案的详细讨论,参见例如PCT公开号W0 98/24893;W0 96/34096;W0 96/33735;美国专利号5,413,923;5,625,126;5,633,425;5,569,825;5,661,016;5,545,806;5,814,318;和5,939,598,这些文献以其全文以引用方式并入本文。此外,可雇佣诸如Creative BioLabs(纽约州雪莉)等公司使用与本文所述的技术类似的技术来提供针对所选择的抗原的人抗体。

[0379] 美国专利号5,939,598中公开了产生缺乏内源性免疫球蛋白重链表达的非人宿主(例如小鼠)的方法的实例。它可以通过以下方法获得:该方法包括从胚胎干细胞中的至少一个内源重链基因座使J区段基因缺失以防止该基因座重排以及防止形成重排免疫球蛋白重链基因座的转录物,该缺失是通过包含编码选择性标志物的基因的靶向载体来实现的;然后从胚胎干细胞产生转基因小鼠,其体细胞和生殖细胞含有编码选择性标志物的基因。

[0380] 在美国专利号5,916,771中公开了一种用于产生目标抗体(例如人抗体)的方法。该方法包括将包含编码重链的核苷酸序列的表达载体引入培养中的一个哺乳动物宿主细胞中,将包含编码轻链的核苷酸序列的表达载体引入另一个哺乳动物宿主细胞中,并将两个细胞融合以形成杂交细胞。杂交细胞表达包含重链和轻链的抗体。

[0381] 在该程序的进一步改善中,PCT公开号W099/53049中公开了一种用于鉴别免疫原上的临床相关表位的方法以及一种用于选择以高亲和力与相关表位免疫特异性地结合的抗体的相关方法。

[0382] 也可通过包含编码本文所述的单链抗体的DNA区段的载体来表达感兴趣抗体。载体包括但不限于:具有靶向部分(例如细胞表面受体的配体)和核酸结合部分(例如聚赖氨酸)的化学缀合物(诸如W0 93/64701中所描述的);病毒载体(例如DNA或RNA病毒载体);作为含有靶部分(例如对靶细胞特异的抗体)和核酸结合部分(例如鱼精蛋白)的融合蛋白的融合蛋白(诸如PCT/US 95/02140(W0 95/22618)中所描述的);质粒;噬菌体;病毒载体等。载体可以为染色体的、非染色体的或合成的。逆转录病毒载体也可被使用并且包括莫洛尼鼠白血病病毒。DNA病毒载体也可被使用并且包括:痘病毒载体,诸如正痘病毒或禽痘病毒载体;疱疹病毒载体,诸如单纯疱疹I型病毒(HSV)载体(参见Geller,A.I.等人,*J.Neurochem*,64:487(1995);Lim,F.等人,*DNA Cloning:Mammalian Systems*,D.Glover编

中 (Oxford Univ.Press, Oxford England) (1995); Geller, A. I. 等人, Proc Natl. Acad. Sci.: U.S.A. 90:7603 (1993); Geller, A. I. 等人, Proc Natl. Acad. Sci USA 87: 1149 (1990); 腺病毒载体 (参见 LeGal LaSalle 等人, Science, 259:988 (1993); Davidson 等人, Nat. Genet 3:219 (1993); Yang 等人, J. Virol. 69:2004 (1995); 以及腺相关病毒载体 (参见 Kaplitt, M. G. 等人, Nat. Genet. 8:148 (1994))。

[0383] 痘病毒载体将基因引入细胞的细胞质中。禽痘病毒载体仅引起核酸的短期表达。腺病毒载体、腺相关病毒载体和单纯疱疹病毒 (HSV) 载体可用于将核酸引入到神经细胞中。与腺相关病毒 (约4个月) 相比, 腺病毒载体引起较短期表达 (约2个月), 而腺相关病毒的表达时间又比HSV载体更短。所选择的特定载体将取决于靶细胞和所治疗的病况。引入可通过标准技术例如感染、转染、转导或转化来进行。基因转移模式的示例包括例如裸DNA、CaPO<sub>4</sub> 沉淀、DEAE葡聚糖、电穿孔、原生质体融合、脂质体转染、细胞显微注射和病毒载体。

[0384] 该载体可以用于基本上靶向任何期望的靶细胞。例如, 立体定向注射可用于将载体 (例如, 腺病毒、HSV) 引导至期望的位置。此外, 可以使用微型泵输注系统, 诸如 SynchroMed 输注系统, 通过脑室内 (icv) 输注来递送颗粒。一种基于整体流动 (称为对流) 的方法也已被证明可有效地将大分子递送至大脑的扩展区域, 并可用于将载体递送至靶细胞。(参见 Bobo 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:2076-2080 (1994); Morrison 等人, Am. J. Physiol. 266:292-305 (1994))。可以使用的其他方法包括导管、静脉内注射、肠胃外注射、腹膜内注射和皮下注射, 以及口服或其他已知的施用途径。

[0385] 这些载体可用于表达可用于多种方式的大量抗体。例如, 用于检测样品中 CTLA4 的存在。该抗体也可用于尝试与 CTLA4 结合并破坏其活性。

[0386] 在实施方案中, 可使用基于基因的方法将本文的抗体递送至受试者。例如, 可使用载体、DNA 或 RNA 将如本文所述的抗 CTLA4 抗体的核苷酸序列递送到受试者中。参见例如 Deal, Cailin E., Andrea Carfi 和 Obadiah J. Plante. "Advancements in mRNA Encoded Antibodies for Passive Immunotherapy." Vaccines 9.2 (2021): 108。此类方法可允许设计和生成带有改善和/或增加的功能的更复杂的抗体分子。

[0387] 病毒载体 (诸如腺病毒 (Ad) 和腺相关病毒 (AAV)) 已通过用编码感兴趣抗体的核酸序列取代它们的基因组的一部分而被工程化用于体内 mAb 表达。术语“病毒载体”可指包括病毒来源的至少一个元件并且具有被封装到病毒载体颗粒中的能力的核酸载体构建体。病毒载体可含有编码如本文所述的抗体、其抗原结合部分或 CAR 的核酸以取代非必需病毒基因。载体和/或颗粒可用于在体外或体内将任何核酸转移到细胞中的目的。

[0388] 逆转录病毒是用于基因递送的常用工具。在实施方案中, 逆转录病毒用于将编码抗体的多核苷酸递送至细胞。术语“逆转录病毒”可指将其基因组 RNA 逆转录成线性双链 DNA 拷贝并且随后将其基因组 DNA 共价地整合到宿主基因组中的 RNA 病毒。一旦病毒被整合到宿主基因组中, 则称之为“原病毒”。原病毒充当针对 RNA 聚合酶 II 的模板并且引导编码产生新病毒颗粒所需的结构蛋白和酶的 RNA 分子的表达。

[0389] 适用于具体实施方案中的例示性逆转录病毒包括但不限于: 莫洛尼鼠白血病病毒 (M-MuLV)、莫洛尼鼠肉瘤病毒 (MoMSV)、哈维鼠肉瘤病毒 (HaMuSV)、鼠乳腺肿瘤病毒 (MuMTV)、长臂猿白血病病毒 (GaLV)、猫白血病病毒 (FLV)、泡沫病毒、Friend 鼠白血病病毒、鼠干细胞病毒 (MSCV) 和劳斯肉瘤病毒 (RSV) 和慢病毒属。

[0390] 术语“慢病毒属”可指复杂逆转录病毒的组(或属)。例示性慢病毒属包括但不限于:HIV(人免疫缺陷病毒;包括HIV 1型和HIV 2型);维斯纳-梅迪病毒(VMV)病毒;山羊关节炎-脑炎病毒(CAEV);马传染性贫血病毒(EIAV);猫免疫缺陷病毒(FIV);牛免疫缺陷病毒(BIV);和猴免疫缺陷病毒(SIV)。在一个实施方案中,基于HIV的载体骨架(即,HIV顺式作用序列元件)是优选的。在具体实施方案中,慢病毒属用于将包含CAR的多核苷酸递送至细胞。

[0391] 抗体核苷酸序列本身(如DNA或RNA)的基因转移是针对瞬态体内抗体产生的另选的选项。例如,质粒DNA方法可利用电穿孔组分以增强IM递送后的转染效率。此外,mRNA递送可用于抗体的体内表达。在实施方案中,编码感兴趣抗体的mRNA可被修饰,诸如优化mRNA密码子使用,并且脂质纳米颗粒可用于mRNA递送。

[0392] 在一个实施方案中,本文所述的抗体可以为全长抗体,含有和与Fc受体结合的野生型Fc区相似的Fc区。

[0393] 多种技术可适于产生对本发明的抗原蛋白具有特异性的单链抗体(参见例如美国专利号4,946,778)。此外,多种方法可适用于构建 $F_{ab}$ 表达文库(参见例如Huse等人,1989Science 246:1275-1281)以允许快速和有效地鉴定带有针对蛋白质或者其衍生物、片段、类似物或同系物的期望特异性的单克隆 $F_{ab}$ 片段。含有针对蛋白质抗原的独特型的抗体片段可通过本领域中已知的技术来产生,包括但不限于:(i)通过抗体分子的胃蛋白酶消化所产生的 $F_{(ab)2}$ 片段;(ii)通过还原 $F_{(ab)2}$ 片段的二硫桥所生成的 $F_{ab}$ 片段;(iii)通过用木瓜蛋白酶和还原剂处理抗体分子所生成的 $F_{ab}$ 片段,以及(iv) $F_v$ 片段。

[0394] 异源缀合抗体也在本发明的范围内。异源缀合抗体由两个共价连接的抗体组成。例如,此类抗体可将免疫系统细胞靶向不需要的细胞(参见美国专利号4,676,980)以及用于治疗HIV感染(参见PCT公开号W091/00360;W092/20373)。可使用合成蛋白化学中的已知方法(包括涉及交联剂的那些)在体外制备抗体。例如,可以使用二硫键交换反应或通过形成硫醚键来构建免疫毒素。用于该目的合适试剂的实例包括亚氨基硫醇盐和甲基-4-巯基丁酰亚胺酸酯,以及例如在美国专利4,676,980号中所公开的那些。

[0395] 本发明的抗体可在效应子功能方面被修饰,以便增强例如抗体在治疗癌症中的有效性。例如,可以将半胱氨酸残基引入Fc区,从而使得在该区域中形成链间二硫键。由此生成的同源二聚体抗体可具有改善的内化能力和/或增加的补体介导的细胞杀伤和抗体依赖性细胞毒性(ADCC)。(参见Caron等人,J.Exp Med.,176:1 191-1 195(1992)和Shopes,J.Immunol.,148:2918-2922(1992))。可选地,可以设计具有双Fc区的抗体,从而可以增强补体裂解和ADCC能力。(参见Stevenson等人,Anti-Cancer Drug Design,3:219-230(1989))。在一个实施方案中,本发明的抗体具有对Fc区的修饰,使得Fc区不与Fc受体结合。例如,Fc受体为Fc $\gamma$ 受体。带有对Fc区的修饰使得Fc区不与Fc $\gamma$ 结合但仍与新生Fc受体结合的抗体是可用的,如本文所述。

[0396] 在某些实施方案中,本发明的抗体可包含Fc变异体,该Fc变异体包含改变抗体的非抗原依赖性效应子功能,特别是抗体的循环半衰期的氨基酸取代。在与缺乏这些取代的抗体进行比较时,此类抗体表现出增加的或减少的与FcRn的结合,因此分别具有增加的或减少的在血清中的半衰期。预期带有针对FcRn的改善的亲合力的Fc变异体具有较长的血清半衰期,并且此类分子可用于治疗哺乳动物的方法(其中期望所施用的抗体的长半衰期,例如以治疗慢性疾病或疾患)中。相比之下,预计带有降低的FcRn结合亲和力的Fc变异体具有

较短的半衰期,并且此类分子也可用于例如施用于哺乳动物(其中缩短的循环时间可有利地例如用于体内诊断成像,或者在其中起始抗体在循环中存在达延长的周期时具有毒性副作用的情况下)。带有降低的FcRn结合亲和力的Fc变异体也不太可能穿过胎盘,并且因此也可用于治疗怀孕妇女的疾病或疾患。此外,其中可能期望降低的FcRn结合亲和力的其他应用包括其中期望定位到脑、肾脏和/或肝脏的那些应用。在一个实施方案中,含有Fc变异体的抗体可表现出减少的从脉管系统穿过肾脏肾小球的上皮的转运。在另一个实施方案中,含有Fc变异体的抗体可表现出减少的从脑穿过血脑屏障(BBB)进入脉管空间的转运。在一个实施方案中,带有改变的FcRn结合的抗体包含在Fc结构域的“FcRn结合环”内具有一个或多个氨基酸取代的Fc结构域。FcRn结合环由氨基酸残基280至299(根据EU编号)组成。带有改变的FcRn结合活性的示例性氨基酸取代公开于PCT公开号W005/047327中,其以引用方式并入本文。在某些示例性实施方案中,本发明的抗体或其片段包含具有以下取代中的一个或多个取代的Fc结构域:V284E、H285E、N286D、K290E和S304D(EU编号)。

[0397] 在一些实施方案中,将突变引入到mAb的恒定区,使得mAb的抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)活性被改变。例如,突变为CH2结构域中的LALA突变。在一个实施方案中,抗体(例如,人mAb或双特异性Ab)在异质二聚体mAb的一个scFv单元上含有突变,其降低ADCC活性。在另一个实施方案中,mAb在异质二聚体mAb的两条链上都含有突变,其完全消除ADCC活性。例如,引入到mAb的一个或两个scFv单元中的突变为CH2结构域中的LALA突变。可优化带有可变ADCC活性的这些mAb,使得mAb对表达被mAb识别的一种抗原的细胞表现出最大选择性杀伤,然而对被mAb识别的第二种抗原表现出最小杀伤。

[0398] 在其他实施方案中,用于本文所述的诊断和治疗方法中的本发明的抗体具有恒定区,例如,IgG<sub>1</sub>、IgG<sub>2</sub>或IgG<sub>4</sub>重链恒定区,其可被改变以减少或消除糖基化。例如,本发明的抗体也可包含Fc变异体,该Fc变异体包含改变抗体的糖基化的氨基酸取代。例如,Fc变异体可具有减少的糖基化(例如,N-联结或O-联结的糖基化)。在一些实施方案中,Fc变异体包含通常存在于氨基酸位置297(EU编号)处的N-联结的聚糖的减少的糖基化。在另一个实施方案中,抗体在糖基化基序(例如,含有氨基酸序列NXT或NXS的N-联结的糖基化基序)附近或之内具有氨基酸取代。在具体实施方案中,抗体包含在氨基酸位置228或299(EU编号)处带有氨基酸取代的Fc变异体。在更具体的实施方案中,抗体包含IgG1或IgG4恒定区,该恒定区包含S228P和T299A突变(EU编号)。

[0399] 赋予减少或改变的糖基化的示例性氨基酸取代描述于PCT公开号W005/018572中,该文献以其全文以引用方式并入本文。在一些实施方案中,修饰本发明的抗体或其片段以消除糖基化。此类抗体或其片段可被称为“agly”抗体或其片段(例如“agly”抗体)。不受理论的束缚,“agly”抗体或其片段可具有改善的体内安全性和稳定性特征。示例性agly抗体或其片段包含IgG<sub>4</sub>抗体的非糖基化Fc区,其缺乏Fc效应子功能,从而消除对表达CTLA4的正常生命组织和细胞的Fc介导的毒性的可能性。在其他实施方案中,本发明的抗体或其片段包含改变的聚糖。例如,抗体可在Fc区的Asn297处的N-聚糖上具有减少数量的岩藻糖残基,即,该抗体为非岩藻糖基化的。在另一个实施方案中,抗体可在Fc区的Asn297处的N-聚糖上具有改变的数量唾液酸残基。

[0400] 本发明也涉及包含与细胞毒性剂诸如毒素(例如,细菌、真菌、植物或动物来源的酶活性毒素或其片段)或放射性同位素(即,放射性缀合物)缀合的抗体的免疫缀合物。

[0401] 可以使用的酶活性毒素及其片段包括白喉A链、白喉毒素的非结合活性片段、外毒素A链(来自铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*))、蓖麻毒素A链、相思豆毒素A链、蒴莲根毒素A链、 $\alpha$ -帚曲霉素、三年桐(*Aleurites fordii*)蛋白、石竹素蛋白、垂序商陆(*Phytolaca americana*)蛋白(PAPI、PAPII和PAP-S)、苦瓜(*Momordica charantia*)抑制剂、麻风树毒蛋白、巴豆毒蛋白、肥皂草(*Saponaire officinalis*)抑制剂、白树毒素、丝裂菌褶素(mitogellin)、局限曲菌素、酚霉素、伊诺霉素和单端孢霉烯。多种放射性核素可用于产生放射性缀合的抗体。非限制性示例包括 $^{212}\text{Bi}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{131}\text{In}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 和 $^{186}\text{Re}$ 。

[0402] 使用多种双官能蛋白偶联剂制成抗体和细胞毒性剂的缀合物,诸如N-琥珀酰亚胺-3-(2-吡啶基二硫基)丙酸酯(SPDP)、亚氨基硫杂环戊烷(IT)、亚氨酸酯的双官能衍生物(诸如己二亚氨基盐酸二甲酯)、活性酯类(诸如辛酸二琥珀酰亚胺酯)、醛类(诸如戊二醛)、双叠氮基化合物(诸如双(对叠氮基苯甲酰基)己二胺)、双重氮衍生物(诸如双(对重氮苯甲酰基)-乙二胺)、二异氰酸酯(诸如甲苯2,6-二异氰酸酯)和双活性含氟化合物(诸如1,5-二氟-2,4-二硝基苯)。例如,可如Vitetta等人, *Science* 238:1098(1987)中所描述的来制备蓖麻毒素免疫毒素。碳14标记的1-异硫氰基苄基-3-甲基二亚乙基三胺五乙酸(MX-DTPA)为用于将放射性核苷酸与抗体缀合的示例性螯合剂。(参见PCT公开号W094/11026和美国专利号5,736,137)。

[0403] 本领域的普通技术人员理解,各种各样的可能部分均可与本发明的所得抗体或其他分子偶联。(参见例如“Conjugate Vaccines”, *Contributions to Microbiology and Immunology*, J.M. Cruse和R.E. Lewis, Jr (编), Carger Press, New York, (1989), 其全部内容以引用方式并入本文)。

[0404] 只要抗体和其他部分保留它们各自的活性,偶联可以通过将结合两个分子的任何化学反应来完成。这种连接可包括许多化学机制,例如共价结合、亲和结合、嵌入、配位结合和络合。在一个实施方案中,结合为共价结合。共价结合可以通过现有侧链的直接缩合或通过掺入外部桥接分子来实现。许多二价或多价连接剂可用于将蛋白分子(诸如本发明的抗体)与其他分子偶联。例如,代表性偶联剂可以包括有机化合物,例如硫酯、碳二亚胺、琥珀酰亚胺酯、二异氰酸酯、戊二醛、重氮苯和六亚甲基二胺。该列表并非旨在穷尽本领域已知的各种类型的偶联剂,而是更常见的偶联剂的示例。(参见Killen和Lindstrom, *Jour. Immun.* 133:1335-2549(1984); Jansen等人, *Immunological Reviews* 62:185-216(1982); 以及Vitetta等人, *Science* 238:1098(1987))。接头的非限制性示例描述于文献中。(参见例如Ramakrishnan, S.等人, *Cancer Res.* 44:201-208(1984)描述了MBS(间马来酰亚胺苯甲酰基-N-羟基琥珀酰亚胺酯)的用途)。另见,美国专利号5,030,719,描述了通过寡肽接头与抗体偶联的卤代乙酰酰肼衍生物的用途。可与本发明的抗体一起使用的可用接头的非限制性示例包括:(i) EDC(1-乙基-3-(3-二甲基氨基-丙基)碳二亚胺盐酸盐); (ii) SMPT(4-琥珀酰亚胺氧羰基- $\alpha$ -甲基- $\alpha$ -(2-吡啶基-二硫代)-甲苯(Pierce Chem. Co., 目录号21558G); (iii) SPDP, 琥珀酰亚胺基-6[3-(2-吡啶基二硫代)丙酰胺基]己酸酯(Pierce Chem. Co., 目录号21651G); (iv) 磺基-LC-SPDP(磺基琥珀酰亚胺基6[3-(2-吡啶基二硫代)-丙酰胺]己酸酯(Pierce Chem. Co. 目录号2165-G); 以及(v) 与EDC缀合的磺基-NHS(-羟基磺基-琥珀酰亚胺:Pierce Chem. Co., 目录号24510)。

[0405] 本文所述的接头包含具有不同属性的组分,从而产生具有不同物理化学性质的缀

合物。例如,烷基羧酸酯的磺基-NHS酯比芳族羧酸酯的磺基-NHS酯更稳定。包含NHS酯的接头比磺基-NHS酯的溶解度更低。此外,接头SMPT包含空间位阻二硫键,并且可以形成稳定性更高的缀合物。二硫键通常比其他键更不稳定,因为二硫键在体外裂解,导致可获得的缀合物更少。特别地,磺基-NHS可以提高碳二亚胺偶联的稳定性。当与磺基-NHS结合使用时,碳二亚胺偶联(例如EDC)形成比单独的碳二亚胺偶联反应更耐水解的酯。

[0406] 本文公开的抗体也可以配制成免疫脂质体。含有该抗体的脂质体通过本领域中已知的方法来制备,诸如以下文献中描述的那些:Epstein等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,82:3688(1985);Hwang等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,77:4030(1980);以及美国专利4,485,045号和4,544,545号。美国专利号5,013,556中公开了循环时间延长的脂质体。

[0407] 可用的脂质体的非限制性示例可用包含磷脂酰胆碱、胆固醇和PEG衍生的磷脂酰乙醇胺(PEG-PE)的脂质组合物通过反相蒸发法来生成。脂质体通过限定孔径的滤器挤出,得到具有所需直径的脂质体。本发明的抗体的Fab'片段可经由二硫化物交换反应与如Martin等人,J.Biol.Chem.,257:286-288(1982)所述的脂质体缀合。

[0408] 多特异性抗体(双特异性和三特异性)

[0409] 多特异性抗体为可识别两种或更多种不同抗原的抗体。例如,双特异性抗体(bsAb)为包含两种可变结构域或scFv单元使得所得抗体识别两种不同抗原的抗体。例如,三特异性抗体(tsAb)为包含两种可变结构域或scFv单元使得所得抗体识别三种不同抗原的抗体。本发明提供了识别CTLA-4和第二抗原和/或第三抗原的多特异性抗体,诸如双特异性抗体和三特异性抗体。在一个实施方案中,多特异性抗体(例如,双特异性抗体和三特异性抗体)可包括涵盖本文所述的抗体的CTLA-4特异性融合蛋白。示例性第二抗原和/或第三抗原包括肿瘤相关抗原(例如,LINGO1)、细胞因子(例如,IL-12(具有NCBI参考号NP\_000873.2的IL-12A(p35亚单位)蛋白序列;具有NCBI参考号NP\_002178.2的IL-12B(p40亚单位)蛋白序列);IL-18(具有NCBI参考号NP\_001553.1的蛋白序列);IL-15(具有NCBI参考号NP\_000576.1的蛋白序列);IL-7(具有NCBI参考号NP\_000871.1的蛋白序列);IL-2(具有NCBI参考号NP\_000577.2的蛋白序列);和IL-21(具有NCBI参考号NP\_068575.1的蛋白序列))、细胞因子同源受体(例如,IL-12R)和细胞表面受体。第二抗原和/或第三抗原的非限制性示例包括CTLA-4、LAG-3、CD28、CD122、4-1BB、TIM3、OX-40、OX40L、CD40、CD40L、LIGHT、ICOS、ICOSL、GITR、GITRL、TIGIT、CD27、VISTA、B7H3、B7H4、HEVM(或BTLA)、CD47、PDL1、MICA、MICB和CD73。在一个实施方案中,双特异性抗体和三特异性抗体包括CTLA-4融合蛋白。例如,如本文所述,融合蛋白包含:包含可变结构域或scFv单元的抗体,以及配体或抗原和/或第三配体或抗原,使得所得抗体识别抗原并与配体特异性受体结合。可用于设计如本文所述的CTLA-4融合蛋白的示例性抗体组合物(例如,VH序列和/或VL序列或它们的片段)包括但不限于PCT/US2006/046350和PCT/US2015/067178中所述的抗CAIX抗体;PCT/US2006/005691中所述的抗CXCR4抗体;PCT/US2008/088435、PCT/US2013/039744和PCT/US2015/054202中所述的抗CCR4抗体;PCT/US2008/088435和PCT/US2020/062815中所述的抗PD-L1抗体;PCT/US2020/037791和PCT/US2020/037781中所述的抗PD-1抗体;PCT/US2017/043504中所述的抗GITR抗体;PCT/US2019/022272中所述的抗紧密连接蛋白-4抗体;以及PCT/US2020/037783中所述的抗MUC1抗体(这些申请中的每个申请以其全文以引用方式并入本文)。在一个实施方案中,融合蛋白还包含如本文所述的恒定区和/或接头。本文描述了不同

形式的多特异性抗体(例如,双特异性抗体和三特异性抗体,诸如包含识别CTLA-4的抗体和配体的融合蛋白)。配体可以为肿瘤相关抗原(例如,LINGO1、ErbB2 (HER2/neu)、癌胚抗原(CEA)、上皮细胞粘附分子(EpCAM)、表皮生长因子受体(EGFR)、MUC1、MSLN、CD19、CD20、CD30、CD40、CD22、RAGE-1、MN-CA IX、RET1、RET2 (AS)、前列腺特异性抗原(PSA)、TAG-72、PAP、p53、Ras、前列腺特异性蛋白(prostein)、PSMA、存活蛋白、9D7、前列腺癌肿瘤抗原-1 (PCTA-1)、GAGE、MAGE、间皮蛋白、 $\beta$ -连环蛋白、TGF- $\beta$ RII、BRCA1/2、SAP-1、HPV-E6、HPV-E7(对于附加的肿瘤相关表面抗原,还可参见PCT/US2015/067225和PCT/US2019/022272,这些文献以其全文以引用方式并入本文));细胞因子(例如,IL-12(具有NCBI参考号NP\_000873.2的IL-12A(p35亚单位)蛋白序列;具有NCBI参考号NP\_002178.2的IL-12B(p40亚单位)蛋白序列);IL-18(具有NCBI参考号NP\_001553.1的蛋白序列);IL-15(具有NCBI参考号NP\_000576.1的蛋白序列);IL-7(具有NCBI参考号NP\_000871.1的蛋白序列);IL-2(具有NCBI参考号NP\_000577.2的蛋白序列);和IL-21(具有NCBI参考号NP\_068575.1的蛋白序列));CTLA-4、LAG-3、CD28、CD122、4-1BB、TIM3、OX-40、OX40L、CD40、CD40L、LIGHT、ICOS、ICOSL、GITR、GITRL、TIGIT、CD27、VISTA、B7H3、B7H4、HEVM(或BTLA)、CD47、PDL1、MICA、MICB和CD73。本文也提供了不同形式的双特异性抗体或三特异性抗体。在一些实施方案中,抗CTLA-4片段和第二抗原特异性片段和/或第三抗原特异性片段中的每一者各自独立地选自Fab片段、单链可变片段(scFv)或单结构域抗体。在一些实施方案中,双特异性抗体或三特异性抗体还包含Fc片段(例如,如PCT/US2015/021529和PCT/US2019/023382中所描述的,这些文献中的每个文献以其全文以引用方式并入本文)。本发明的双特异性抗体或三特异性抗体可包含本文所述的CTLA-4抗体的重链和轻链组合或scFv。

[0410] 可使用本领域已知的方法来构建本发明的多特异性抗体(例如,双特异性抗体和三特异性抗体)(例如,抗CTLA-4-scFv融合蛋白)。在一些实施方案中,双特异性抗体为单一多肽,其中两个scFv片段通过长接头多肽接合,该长接头多肽具有足够的长度以允许两个scFv单元之间的分子内缔合以形成抗体。在其他实施方案中,双特异性抗体为通过共价键或非共价键联结的多于一个多肽。在一些实施方案中,本文所描述的氨基酸接头(GGGGSGGGGS;“(G4S)2”(SEQ ID NO:[ ]))可用较长的G4S接头来生成以改善灵活性。例如,接头也可以为“(G4S)3”(例如,GGGSGGGGSGGGGS(SEQ ID NO:[ ]));“(G4S)4”(例如,GGGSGGGGSGGGGSGGGGS(SEQ ID NO:[ ]));“(G4S)5”(例如,GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS(SEQ ID NO:[ ]));“(G4S)6”(例如,GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS(SEQ ID NO:[ ]));“(G4S)7”(例如,GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS(SEQ ID NO:[ ]));等等。例如,(G4S)5接头的使用可为本文所述的配体提供更大的灵活性并且可改善表达。在一些实施方案中,接头也可以为(GS)<sub>n</sub>、(GS)<sub>n</sub>、(GG)<sub>n</sub>、(GG)<sub>n</sub>、(GGG)<sub>n</sub>、(GGG)<sub>n</sub>、(GGSG)<sub>n</sub>、(GGSG)<sub>n</sub>或(GGGGS)<sub>n</sub>,其中n为1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。本领域技术人员已知的可用于构建本文所述的融合体的接头的非限制性示例可见于美国专利号9,708,412;美国专利申请公开号US 20180134789和US20200148771;以及PCT公开号W02019051122(这些文献中的每个文献以其全文以引用方式并入本文)。

[0411] 在另一个实施方案中,可使用“杵臼结构(knob into hole)”法(Ridgway等人,Protein Eng 7:617-621(1996))来构建多特异性抗体(例如,双特异性抗体和三特异性抗体,诸如抗CTLA-4-scFv融合体)。在该方法中,减少两个不同可变结构域的Ig重链以选择性

地断开重链配对,同时保持重-轻链配对。将识别两种不同抗原/配体或三种不同抗原/配体的两种重-轻链异质二聚体混合以促进异质连接配对,该异质连接配对是通过CH3结构域的工程化“杵臼结构”来介导的。

[0412] 在另一个实施方案中,可通过交换来自两种或更多种不同抗体的重-轻链二聚体以生成杂交抗体来构建多特异性抗体(例如,双特异性抗体和三特异性抗体,诸如抗CTLA-4-scFv融合体),其中第一重-轻链二聚体识别CTLA-4并且第二重-轻链二聚体识别第二抗原和/或第三抗原。针对重-轻链二聚体的机制与也用作双特异性分子的人IgG<sub>4</sub>的形成类似。IgG重链的二聚反应由分子内力(诸如使每个重链的CH3结构域与二硫键配对)驱动。已显示CH3结构域中的特定氨基酸(R409)的存在促进二聚体交换和IgG<sub>4</sub>分子的构建。还通过抗体的铰链区中的重链间二硫键也使重链配对稳定。具体地,在IgG<sub>4</sub>中,铰链区在氨基酸226至230处含有氨基酸序列Cys-Pro-Ser-Cys(与含有序列Cys-Pro-Pro-Cys的稳定的IgG1铰链区相比)。已将在第229位处的丝氨酸的这种序列差异与IgG<sub>4</sub>在铰链区中形成链内二硫键的趋势相联系(Van der Neut Kolfshoten, M.等人,2007,Science 317:1554-1557以及Labrijn, A.F.等人,2011,Journal of Immunol 187:3238-3246)。

[0413] 可通过以下操作来形成本发明的多特异性抗体(例如,双特异性抗体和三特异性抗体,诸如抗CTLA-4-scFv融合体):引入识别CTLA-4或者第二抗原和/或第三抗原的抗体的CH3结构域中的R409残基以及铰链区中的Cys-Pro-Ser-Cys序列,使得重-轻链二聚体交换以产生带有识别CTLA-4的一个重-轻链二聚体以及识别第二抗原和/或第三抗原的第二重-轻链二聚体的抗体分子,其中第二抗原(或配体)和/或第三抗原(或配体)为本文所公开的任何抗原(或配体)。也可改变已知的IgG<sub>4</sub>分子,使得重链和轻链识别CTLA-4或者第二抗原和/或第三抗原,如本文所公开的。使用用于构建本发明的多特异性抗体(例如,双特异性抗体和三特异性抗体,诸如抗CTLA-4-scFv融合物)的该方法可以是有益的,这是由于IgG<sub>4</sub>分子的固有特征,其中Fc区与其他IgG亚型的不同之处在于其与免疫应答的效应子系统(诸如由某些白血细胞表达的补体和Fc受体)的相互作用较差。这种特定特性使得这些基于IgG<sub>4</sub>的多特异性抗体(例如,双特异性抗体和三特异性抗体,诸如抗CTLA-4-scFv融合体)对于这样的治疗应用是有吸引力的,在该治疗应用中需要抗体结合靶标并且功能性地改变与靶标相关联的信号传导途径,然而不触发效应子活性。

[0414] 本文所述的多特异性抗体(例如,双特异性抗体和三特异性抗体,诸如抗CTLA-4-scFv融合体)可用非耗尽重链同种型(诸如IgG1-LALA或稳定化的IgG4或其他非耗尽变体中的一种非耗尽变体)来工程化。在一些实施方案中,将突变引入到bsAb的恒定区,使得bsAb的抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)活性被改变。例如,突变为CH2结构域中的LALA突变。在一个方面,多特异性抗体(例如,双特异性抗体和三特异性抗体,诸如抗CTLA-4-scFv融合体)在异质二聚体多特异性抗体的一个scFv单元上含有突变,其降低ADCC活性。另一个方面,多特异性抗体(例如,双特异性抗体和三特异性抗体,诸如抗CTLA-4-scFv融合体)在异质二聚体多特异性抗体的两条链上都含有突变,其完全消除ADCC活性。例如,在多特异性抗体(例如,双特异性抗体和三特异性抗体,诸如抗CTLA-4-scFv融合体)的一个或两个scFv单元中引入的突变为CH2结构域中的LALA突变。可优化带有可变ADCC活性的这些多特异性抗体(例如,双特异性抗体和三特异性抗体,诸如抗CTLA-4-scFv融合体),使得多特异性抗体对表达被多特异性抗体识别的一种抗原的细胞表现出最大选择性杀伤,然而对被

多特异性抗体识别的第二种抗原表现出最小杀伤。

[0415] 本文所述的多特异性抗体(例如,双特异性抗体)可被工程化为模块化四聚体双特异性抗体(tBsAb)。参见例如WO 2018/071913,该文献以其全文以引用方式并入本文。例如,四价抗体可以为包含针对第一抗原的第一结合位点以及针对第二抗原的第二结合位点的双特异性scFv片段的二聚体。在实施方案中,抗CTLA-4抗体可以为针对第一抗原的第一结合位点。在实施方案中,抗CTLA-4抗体可以为针对第二抗原的第二结合位点。这两个结合位点可经由接头结构域接合在一起。在实施方案中,scFv片段为串联scFv,接头结构域包含免疫球蛋白铰链区(例如,IgG1、IgG2、IgG3或IgG4铰链区)氨基酸序列。在实施方案中,免疫球蛋白铰链区氨基酸序列可侧接有灵活接头氨基酸序列,例如具有接头氨基酸序列(GGGG)<sub>x1-6</sub>、(GGGGG)<sub>x1-6</sub>或GSAGSAAGSGEF。在实施方案中,接头结构域包含免疫球蛋白Fc结构域的至少一部分,例如,IgG1、IgG2、IgG3或IgG4 Fc结构域。在实施方案中,免疫球蛋白Fc结构域的该至少一部分不包含CH2结构域。在实施方案中,免疫球蛋白Fc结构域的该至少一部分可以为CH2结构域。示例性CH2结构域氨基酸序列包含APELLGGPDVFLF(SEQ ID NO:[ ])。Fc结构域可与免疫球蛋白铰链区(例如,IgG1、IgG2、IgG3或IgG4铰链区)氨基酸序列的C-末端联结。接头结构域可在一个末端处或在两个末端处包含灵活接头氨基酸序列(例如,(GGG)<sub>x1-6</sub>、(GGGG)<sub>x1-6</sub>或GSAGSAAGSGEF(SEQ ID NO:[ ]))。

[0416] 在实施方案中,本文所述的多特异性抗体(例如,双特异性抗体)可用野生型Fc区或修饰的Fc区来工程化。例如,实施方案可包括IgG<sub>3</sub> CH2结构域。在其他实施方案中,多特异性抗体(例如,双特异性抗体)被工程化而没有Fc结构域和/或Fc片段。

[0417] 在实施方案中,tBsAb可针对CTLA-4具有特异性,并且也可以为选自由以下项组成的组的靶标:B7H3、B7H4、CD27、CD28、CD40、CD40L、CD47、CD122、CCR4、CTLA-4、GITR、GITRL、ICOS、ICOSL、LAG-3、LIGHT、OX-40、OX40L、PD-L1、PD-1、TIM3、4-1BB、TIGIT、VISTA、HEVM、BTLA、MICA、MICB和KIR。

[0418] 本文所公开的多特异性抗体(例如,双特异性抗体和三特异性抗体,诸如抗CTLA-4-scFv融合体)可用于治疗慢性感染、疾病或医学病症,例如癌症。

[0419] 针对抗CTLA-4的抗体的用途

[0420] 可施用特异性地结合CTLA-4蛋白的本发明抗体或其片段来治疗CTLA-4相关疾病或疾患。“CTLA-4相关疾病或疾患”包括其中发现增加的CTLA-4水平和/或涉及CTLA-4的细胞信号传导途径的活化的疾病状态和/或与疾病状态相关联的症状。在一些实施方案中,癌可以为肺癌、肾脏癌、卵巢癌、前列腺癌、结肠癌、乳腺癌、宫颈癌、子宫癌、脑癌、皮肤癌、肝癌、胰腺癌、多形性胶质母细胞瘤、皮肤鳞状细胞癌、黑素瘤、肾癌(诸如透明细胞肾细胞癌)或胃癌。

[0421] 本发明的抗体(包括双特异性抗体、多克隆抗体、单克隆抗体、人源化抗体和完全人抗体)可用作治疗剂。此类药剂通常会用于治疗受试者的癌症、增加疫苗效率或增强天然免疫应答。抗体制备物(例如,对其靶抗原具有高特异性和高亲和力的抗体制备物)被施用给受试者并且通常会由于其与靶标结合而具有效果。抗体的施用可消除或抑制或干扰CTLA-4蛋白的活性。

[0422] 药物组合物

[0423] 特异性地结合CTLA-4蛋白的本发明抗体或其片段可以药物组合物的形式施用以

治疗癌症。制备包含抗体的治疗药物组合物中所涉及的原则与考虑以及在组分选择方面的指导在例如以下文献中提供: Remington: The Science And Practice Of Pharmacy第20版 (Alfonso R. Gennaro等人编者) Mack Pub. Co., Easton, Pa., 2000; Drug Absorption Enhancement: Concepts, Possibilities, Limitations, And Trends, Harwood Academic Publishers, Langhorne, Pa., 1994; 以及 Peptide And Protein Drug Delivery (Advances In Parenteral Sciences, 第4卷), 1991, M. Dekker, New York。

[0424] 针对任何特定患者的具体剂量和治疗方案将取决于多种因素, 包括所使用的特定抗体、其变异体或衍生物, 患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食, 以及施用的时间、排泄率、药物组合和所治疗的特定疾病的严重程度。医护人员对此类因素的判断在本领域普通技术人员的范围内。量也将取决于要治疗的个体患者、施用的途径、制剂的类型、所使用的化合物的特征、疾病的严重程度和期望的效果。所使用的量可通过本领域中众所周知的药理学和药代动力学原理来确定。

[0425] 本发明的抗体的治疗有效量可以为实现治疗目标所需的量。如本文所指出的, 这可以为抗体与其靶抗原之间的结合相互作用, 在某些情况下, 该结合相互作用干扰靶标的功能。此外, 需要施用的量将取决于抗体对其特异性抗原的结合亲和力, 还将取决于所施用的抗体从其所施用的其他受试者的自由体积中消耗的速率。本文所述的抗原结合多肽施用给受试者 (例如, 患者) 的剂量通常为0.1mg/kg患者体重至100mg/kg患者体重、0.1mg/kg患者体重至20mg/kg患者体重、或1mg/kg患者体重至10mg/kg患者体重。由于对外来多肽的免疫应答, 人抗体在人体内具有比来自其他物种的抗体更长的半衰期。因此, 较低剂量的人抗体和较低频率的施用通常是可能的。此外, 本公开的抗体的施用剂量和频率可通过经由修饰 (诸如, 例如, 脂化) 增强抗体的摄入和组织渗透 (例如, 进入到脑中) 来降低。作为非限制性示例, 针对本发明的抗体或抗体片段的治疗有效给药的常见范围可以为约0.1mg/kg体重至约50mg/kg体重。常见的给药频率的范围可以为例如从每天两次到每周一次。

[0426] 在使用抗体片段的情况下, 优选的是与靶蛋白的结合结构域特异性结合的最小抑制片段。例如, 基于抗体的可变区序列, 可以设计保留结合靶蛋白序列的能力的肽分子。此类肽可以化学合成, 以及/或者通过重组DNA技术生产。(参见例如Marasco等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90: 7889-7893 (1993))。该制剂也可含有如对于所治疗的特定适应症必需的多于一种活性化合物, 例如, 带有不会对彼此产生不利影响的互补活性的那些。另选地或除此之外, 该组合物可包含增强其功能的药剂, 诸如, 例如, 细胞毒性剂、细胞因子 (例如IL-15)、化学治疗剂或生长抑制剂。此类分子以能够有效实现预期目的的量适当地组合存在。

[0427] 活性成分也可包埋在例如通过凝聚技术或通过界面聚合制备的微胶囊中, 例如, 分别在胶态药物递送体系 (例如, 脂质体、白蛋白微球、微乳液、纳米颗粒和纳米胶囊) 中或者在粗乳液中的羟甲基纤维素或明胶微胶囊和聚 (甲基丙烯酸甲酯) 微胶囊。

[0428] 用于体内施用的制剂必须是无菌的。这很容易通过无菌过滤膜过滤来实现。

[0429] 可以制备缓释制剂。缓释制备物的合适的示例包括含有抗体的固体疏水性聚合物的半渗透基质, 该基质呈成型制品的形式, 例如, 膜或微胶囊。缓释基质的示例包括聚酯、水凝胶 (例如, 聚 (2-甲基丙烯酸羟乙酯) 或聚 (乙烯醇))、聚交酯 (美国专利号3, 773, 919)、L-谷氨酸与  $\gamma$  乙基-L-谷氨酸酯的共聚物、不可降解的乙烯-乙酸乙烯酯、可降解的乳酸-乙醇

酸共聚物(诸如LUPRON DEPOT™(由乳酸-乙醇酸共聚物和醋酸亮丙瑞林构成的可注射微球))以及聚-D-(-)-3-羟基丁酸。尽管诸如乙烯-乙酸乙烯酯和乳酸-乙醇酸等聚合物能够释放分子超过100天,但某些水凝胶释放蛋白质的时间段较短。

[0430] 可以将本发明的抗体或试剂(在本文中也称为“活性化合物”)及其衍生物、片段、类似物和同系物掺入适于施用的药物组合物中。此类药物组合物可包含抗体或药剂以及药学上可接受的载剂。如本文所用,术语“药学上可接受的载剂”可包括与药物施用相容的任何和所有溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。合适的载剂描述于最新版的Remington's Pharmaceutical Sciences中,该文献是本领域的标准参考文本,以引用方式并入本文。此类载剂或稀释剂的非限制性示例包括水、盐水、林格氏溶液、右旋糖溶液和5%人血清白蛋白。也可使用脂质体和非水性媒介物(诸如固定油)。此类介质和试剂用于药物活性物质的用途是本领域熟知的。除非任何常规介质或试剂与活性化合物不相容,否则考虑此类介质和试剂在组合物中的用途。补充活性化合物也可以掺入组合物中。

[0431] 本发明的药物组合物被配制成与其预期的施用途径相容。施用途径的示例包括肠胃外施用,例如,静脉内施用、真皮内施用、皮下施用、口服施用(例如,吸入施用)、透皮施用(即,局部施用)、经粘膜施用和经直肠施用。用于肠胃外、皮内或皮下施用的溶液剂或混悬剂可以包含以下组分:无菌稀释剂,诸如注射用水、盐溶液、固定油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成溶剂;抗菌剂,诸如苯甲醇或对羟基苯甲酸甲酯;抗氧化剂,诸如抗坏血酸或亚硫酸氢钠;螯合剂,诸如乙二胺四乙酸(EDTA);缓冲剂,诸如醋酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐;以及用于调节张力的试剂,诸如氯化钠或右旋糖。pH可以用酸或碱(诸如盐酸或氢氧化钠)来调节。肠胃外制剂可以封装在安瓿、一次性注射器,或者由玻璃或塑料制成的多剂量小瓶中。

[0432] 适用于可注射用途的药物组合物可包括无菌水溶液(在水溶性的情况下)或分散体以及用于临时制备无菌可注射溶液或分散体的无菌粉末。对于静脉内施用,合适的载剂包括生理盐水、抑菌水、Cremophor EL™(BASF,新泽西州帕西波尼)或磷酸盐缓冲盐水(PBS)。在实施方案中,组合物是无菌的并且是达到易于注射的程度的流体。其在制造和储存的条件下可以是稳定的,并且可被保存为防止微生物(诸如细菌和真菌)的污染作用。载剂可以是含有例如水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等)及其合适混合物的溶剂或分散介质。例如,通过使用包衣诸如卵磷脂,通过在分散体的情况下维持所需的粒径,以及通过使用表面活性剂,可以保持适当的流动性。通过各种抗菌剂和抗真菌剂,例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、抗坏血酸、硫柳汞等,可以防止微生物的作用。在许多情况下,可在组合物中包含等渗剂,例如,糖、多元醇(诸如甘露醇、山梨醇)、氯化钠。可注射组合物的延长吸收可以通过在组合物中包含延迟吸收的试剂(例如,单硬脂酸铝和明胶)来实现。

[0433] 无菌可注射溶液剂可以通过将所需量的活性化合物与上文枚举成分中的一种或组合(根据需要)掺入适当溶剂中,之后过滤灭菌来制备。例如,通过将活性化合物掺入到含有基本分散介质和来自上文所枚举的那些成分的所需的其他成分的无菌媒介物中来制备分散体。就用于制备无菌可注射溶液剂的无菌粉末而言,制备方法是真空干燥和冷冻干燥,从先前无菌过滤的溶液剂中产生活性成分加上任何附加期望成分的粉末。

[0434] 口服组合物可包含惰性稀释剂或可食用载剂。口服组合物可以封装在明胶胶囊中,或者压制成片剂。出于口服治疗施用的目的,活性化合物可以与赋形剂掺和,然后以片剂、锭剂或胶囊剂的形式使用。口服组合物还可以使用流体载剂制备以用作漱口剂,其中流体载剂中的化合物经口施用,漱口后吐出或吞下。药学上相容的粘合剂和/或助剂材料可以作为组合物的一部分包含在组合物中。片剂、丸剂、胶囊剂、锭剂等可以含有任何下列成分,或具有类似性质的化合物:粘结剂,诸如微晶纤维素、黄蓍胶或明胶;赋形剂,诸如淀粉或乳糖;崩解剂,诸如海藻酸、Primogel或玉米淀粉;润滑剂,诸如硬脂酸镁或Sterotes;助流剂,诸如胶体二氧化硅;甜味剂,诸如蔗糖或糖精;或者调味剂,诸如胡椒薄荷、水杨酸甲酯或橙味调味剂。

[0435] 对于吸入施用,化合物以气溶胶喷雾剂的形式从包含合适的推进剂(例如,气体,诸如二氧化碳)的加压容器或分配器或者从喷雾器递送。

[0436] 全身施用也可以通过经粘膜或经皮方式进行。对于经粘膜或经皮施用,在制剂中使用适合渗透屏障的渗透剂。此类渗透剂在本领域中是公知的,并且包括例如用于经粘膜施用的洗涤剂、胆汁盐和夫西地酸衍生物。经粘膜施用可以通过使用鼻喷雾剂或栓剂来实现。对于经皮施用,将活性化合物配制成如本领域众所周知的软膏剂、油膏剂、凝胶剂或乳膏剂。

[0437] 也可将化合物制备成用于直肠递送的栓剂(例如,带有常规栓剂基质,诸如可可油和其他甘油酯)或滞留型灌肠剂的形式。

[0438] 在一个实施方案中,活性化合物与将保护化合物免于从身体快速消除的载剂一起制备,诸如控释制剂,包括植入物和微胶囊化递送系统。可以使用可生物降解的生物相容性聚合物,诸如乙烯-乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、胶原蛋白、聚原酸酯和聚乳酸。用于制备此类制剂的方法对于本领域技术人员来说是显而易见的。这些材料也可以从Alza Corporation和Nova Pharmaceuticals, Inc.商购获得。脂质体混悬剂(包含靶向感染细胞的脂质体,与针对病毒抗原的单克隆抗体)也可以用作药学上可接受的载剂。这些材料可以根据本领域技术人员已知的方法来制备,例如,如美国专利号4,522,811中所述。

[0439] 口服组合物或肠胃外组合物可配制成剂量单位形式,以便于施用和剂量的均匀度。如本文所用的单位剂型,是指适合作为用于待治疗受试者的单位剂量的物理上离散的单位;每单位含有与所需药物载剂缔合的经计算可产生期望治疗效果的预定量活性化合物。本发明单位剂型的规格由活性化合物的独特特征和要实现的特定治疗效果,以及本领域中配混这种活性化合物以治疗个体所固有的限制因素来规定并直接取决于此。

[0440] 药物组合物可以连同施用说明书一起包含在容器、包装或分配器中。

[0441] 诊断

[0442] 根据本发明的抗体可作用于检测样品中CTLA-4(或其蛋白片段)的存在的药剂。例如,抗体可包含可检测的标记。抗体可以是多克隆或单克隆的。可使用完整抗体或其片段(例如, $F_{ab}$ 、scFv或 $F_{(ab)_2}$ )。关于探针或抗体,术语“标记的”可涵盖通过将可检测物质与探针或抗体偶联(即,物理地联结)来直接标记探针或抗体,以及通过与另一种被直接标记的试剂的反应性来间接标记探针或抗体。间接标记的实例包括使用荧光标记的二抗检测一抗,以及用生物素对DNA探针进行末端标记,使得可以用荧光标记的链霉亲和素进行检测。术语“生物学样品”可包括从受试者分离的组织、细胞和生物学流体,以及存在于受试者内的组

织、细胞和流体。因此,在术语“生物学样品”的使用中包括血液以及血液的级分或组分,包括血清、血浆或淋巴液。也就是说,本发明的检测方法可以用于在体外以及在体内检测生物样品中的分析物mRNA、蛋白质或基因组DNA。例如,用于检测分析物mRNA的体外技术包括北方杂交和原位杂交。用于检测分析物蛋白的体外技术包括酶联免疫吸附测定(ELISA)、蛋白质印迹、免疫沉淀和免疫荧光。用于检测分析物基因组DNA的体外技术包括南方杂交。

[0443] 用于进行免疫测定的过程描述于例如以下文献中:“ELISA:Theory and Practice:Methods in Molecular Biology”,第42卷,J.R.Crowther(编)Human Press, Totowa,NJ,1995;“Immunoassay”,E.Diamandis和T.Christopoulus,Academic Press, Inc.,San Diego,CA,1996;以及“Practice and Theory of Enzyme Immunoassays”,P.Tijssen,Elsevier Science Publishers,Amsterdam,1985。此外,用于检测分析物蛋白的体内技术包括将标记的抗分析物蛋白抗体引入受试者体内。例如,抗体可以用放射性标志物标记,其在受试者中的存在和位置可以通过标准成像技术检测。

[0444] 针对CTLA-4(或其片段)的抗体可用于本领域中已知的与CTLA-4蛋白的定位和/或定量相关的方法(例如,用于测量适当的生理学样品内的CTLA-4蛋白的水平,用于诊断方法,用于对蛋白质成像等)。在一个给定的实施方案中,包含抗体衍生的抗原结合结构域的对CTLA-4蛋白或者其衍生物、片段、类似物或同系物具有特异性的抗体被用作药理学活性化合物(本文称为“治疗剂”)。

[0445] 对于CTLA-4蛋白具有特异性的本发明抗体可用于通过标准技术(诸如免疫亲和、层析或免疫沉淀)来分离CTLA-4多肽。针对CTLA-4蛋白(或其片段)的抗体可用于作为临床检测过程的一部分诊断性地监测组织中的蛋白质水平,例如,以例如确定给定的处理方案的功效。

[0446] 可通过将抗体与可检测物质偶联(即,物理地联结)来促进检测。可检测物质的示例包括但不限于各种酶、辅基、荧光材料、发光材料、生物发光材料和放射性材料。合适的酶的非限制性示例包括辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶、 $\beta$ -半乳糖苷酶或乙酰胆碱酯酶;合适的辅基复合物的实例包括链霉亲和素/生物素和抗生物素蛋白/生物素;合适的荧光材料的实例包括伞形酮、荧光素、异硫氰酸荧光素、罗丹明、二氯三嗪基氨基荧光素、丹磺酰氯或藻红蛋白;发光材料的实例包括鲁米诺;生物发光材料的示例包括荧光素酶、虫荧光素和水母发光蛋白,并且合适的放射性材料的示例包括 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{32}\text{P}$ 或 $^3\text{H}$ 。

#### [0447] 细胞疗法

[0448] 这里也提供了细胞疗法。例如,细胞疗法可包含经遗传工程化以表达如本文所述的抗CTLA4抗体的细胞,诸如T细胞、NK细胞或B细胞。“遗传工程细胞”可指通过添加或修饰基因、DNA序列或RNA序列或者蛋白质或多肽而被修饰、转化或操纵的任何生物体的任何细胞。分离的细胞、宿主细胞和遗传工程细胞可包括分离的免疫细胞,诸如NK细胞、T细胞和B细胞,其含有编码如本文所述的抗体的DNA序列或RNA序列,和/或在细胞表面上表达的嵌合受体或嵌合受体复合物。

[0449] “T细胞”是在胸腺中成熟并产生T细胞受体(TCR)的免疫系统的细胞。T细胞可以为原初细胞(未与抗原接触;与 $T_{\text{CM}}$ 相比增加的CD62L、CCR7、CD28、CD3、CD127和CD45RA表达以及减少的CD45RO表达)、记忆T细胞( $T_{\text{M}}$ ) (与抗原接触且长寿命)和效应细胞(与抗原接触,具有细胞毒性)。 $T_{\text{M}}$ 可进一步细分为中心记忆T细胞的亚群( $T_{\text{CM}}$ ,与原初T细胞相比增加的CD62L、

CCR7、CD28、CD127、CD45RO和CD95表达以及降低的CD54RA表达)和效应记忆T细胞的亚群( $T_{EM}$ ,与原初T细胞或 $T_{CM}$ 相比减少的CD62L、CCR7、CD28、CD45RA表达以及增加的CD127表达)。效应T细胞( $T_E$ )可指与 $T_{CM}$ 相比具有减少的CD62L、CCR7、CD28表达并且对颗粒酶和穿孔蛋白呈阳性的CD8+抗原接触细胞毒性T淋巴细胞。

[0450] 可从多个来源获得T细胞,包括外周血单核细胞(PBMC)、骨髓、淋巴结组织、脐带血、胸腺组织、来自感染部位的组织、腹水、胸腔积液、脾组织和肿瘤。在某些实施方案中,可使用本领域技术人员已知的任何数量的技术(诸如FICOLL™分离)从收集自受试者的单位血液获得T细胞。在一个实施方案中,通过单采血液成分法获得来自受试者的循环血液的细胞。单采血液成分法产物通常含有淋巴细胞,包括T细胞、单核细胞、粒细胞、B细胞、其他有核白血细胞、红血细胞和血小板。在一个实施方案中,可对通过单采血液成分法收集的细胞进行洗涤以去除血浆级分并置于适当的缓冲液或介质中用于后续的处理。在本发明的一个实施方案中,用PBS对细胞进行洗涤。在另选的实施方案中,经洗涤的溶液不含钙和/或镁或者可不含许多(如果不是全部的话)二价阳离子。如本领域普通技术人员将理解的,可通过本领域技术人员已知的方法来实现洗涤步骤,诸如通过使用半自动化流通式离心机,例如,Cobe 2991细胞处理器、Baxter CytoMate等。在洗涤之后,可将细胞重悬于多种生物相容性缓冲液或者含有或不含缓冲液的其他盐水溶液中。在某些实施方案中,可去除单采血液成分法样品的不期望的组分并且将细胞直接重悬于培养基中。

[0451] 在实施方案中,从PBMC分离T细胞。可从通过全血的密度梯度离心(例如通过LYMPHOPREP™梯度、PERCOLL™梯度或FICOLL™梯度的离心)获得的血沉棕黄层分离PBMC。可通过耗尽单核细胞(例如通过使用CD14 DYNABEADS®)从PBMC分离T细胞。在一些实施方案中,可在密度梯度离心之前裂解红血细胞。

[0452] “NK细胞”为大颗粒淋巴细胞,它是衍生于普通淋巴样祖细胞的天然不包含抗原特异性受体(例如T细胞受体或B细胞受体)的细胞毒性淋巴细胞。NK细胞可通过其CD3<sup>-</sup>、CD56<sup>+</sup>表型来表征。在实施方案中,NK细胞可指任何已知的NK细胞或任何NK样细胞或具有NK细胞特征的任何细胞。因此,可使用原代NK细胞,或者在另一个实施方案中可使用本领域中已知的先前已分离和培养的NK细胞。因此,可使用NK细胞系。多种不同的NK细胞是已知的且在文献中有报告,并且可使用这些NK细胞中的任何NK细胞,或者可从原代NK细胞制备细胞系,例如通过病毒转化(Vogel等人2014,Leukemia 28:192-195)。除NK-92之外,合适的NK细胞包括(但决不限于)NK-YS、NK-YT、MOTN-1、NKL、KHYG-1、HANK-1或NKG细胞系。也可使用其他细胞系的变异体。

[0453] “B细胞”为B淋巴细胞,其在活化后可产生抗体分子。B细胞的活化可以但不限于经由通过B细胞表面上的抗原特异性免疫球蛋白受体或通过非特异性刺激物(例如,B细胞促细胞分裂剂,诸如脂多糖或美洲商陆促细胞分裂剂)识别抗原来进行。因此,B细胞可以为先前从未被活化的“原始”B淋巴细胞、或先前已被活化的“记忆”B淋巴细胞、或此类B淋巴细胞的子代。

[0454] 本文也提供了细胞疗法,诸如嵌合抗原受体(CAR)T细胞疗法或嵌合抗原受体(CAR)NK细胞疗法。例如,CAR T细胞疗法通过CAR在T细胞或NK细胞上的外源性表达来重新引导患者的T细胞和NK细胞杀伤肿瘤细胞。例如,当在T细胞或NK细胞中表达时,CAR具有利用单克隆抗体的抗原结合特性以非MHC限制性方式朝所选择的靶标重新引导T细胞或NK细

胞特异性和反应性的能力。非MHC限制性抗原识别赋予表达CAR的T细胞或NK细胞独立于抗原处理来识别抗原的能力,因此绕过主要的肿瘤逃逸机制。

[0455] CAR可以为跨膜融合蛋白,其将抗体的抗原识别结构域与T细胞受体和辅助受体的细胞内信号传导结构域联结。可使用合适的细胞,例如,其可分泌本发明的抗CTLA-4抗体(或另选地经工程化以表达要分泌的如本文所述的抗CTLA-4抗体)。要分泌的抗CTLA-4“有效载荷”可以为例如微抗体、scFv、IgG分子、双特异性融合分子以及如本文所述的其他抗体片段。在接触或工程化时,本文所述的细胞然后通过本领域技术人员已知的输注疗法被引入到需要治疗的患者。患者可患有如本文所述的CTLA-4相关疾病或疾患,诸如慢性感染或癌症。细胞(例如,T细胞或NK细胞)可以非限制地为例如T淋巴细胞、CD4+T细胞、CD8+T细胞或它们的组合。可用于本发明的方面中的示例性CAR和CAR工厂包括在例如PCT/US2015/067225和PCT/US2019/022272中所公开的那些,这些文献中的每个文献据此以其全文以引用方式并入本文。在一个实施方案中,本文所讨论的CTLA-4抗体可用于构建多特异性抗体或用作针对遗传工程细胞(诸如CAR-T细胞、CAR NK细胞或遗传工程B细胞)的有效载荷。例如,在一个实施方案中,本文所讨论的抗CTLA-4抗体可用于靶向CARS(即,作为靶向部分)。在另一个实施方案中,本文所讨论的抗CTLA-4抗体可用作靶向部分,并且靶向不同表位的不同CTLA-4抗体可用作有效载荷。在另一个实施方案中,有效载荷可以为免疫调节抗体有效载荷。

#### [0456] 处理方法

[0457] 如本文所用,术语“治疗(treat)”或“治疗(treatment)”是指治疗性治疗以及预防性或防止性措施两者,其中目的是预防或减缓(减轻)不期望的生理变化或疾患,诸如癌症的进展。有益的或期望的临床结果包括但不限于症状的减轻、疾病程度的消减、稳定的(即,不恶化的)疾病状态、疾病进展的延迟或减缓、疾病状态的改善或缓和以及缓解(无论是部分的还是全部的),无论是可检测的还是不可检测的。“治疗”可指与在不接受治疗的情形下的预期存活相比延长存活。需要治疗者包括已经患有病症或疾患者,以及倾向于患有病症或疾患者,或者其中要预防病症或疾患者。

[0458] 本发明提供了治疗有癌症风险(或易受癌症影响)的受试者(例如,如果在此类受试者中鉴定出早期检测癌症生物标志物)或者有其他细胞增殖相关疾病或疾患风险(或者易受其他细胞增殖相关疾病或疾患影响)的受试者的预防性方法和治疗性方法两者。此类疾病或疾患包括但不限于例如与CTLA-4的异常表达相关联的那些疾病或疾患。例如,该方法用于治疗、预防或缓解癌症的症状。在一个实施方案中,该方法用于治疗、预防或缓解实体肿瘤的症状。可通过本文所述的组合物治疗的其他肿瘤的非限制性示例包括肺癌(例如,非小细胞肺癌或肺腺癌)、胃癌、结肠直肠癌、膀胱癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、结肠癌、宫颈癌、脑癌、皮肤癌、肝癌、胰腺癌、食管鳞状细胞癌、鼻咽癌、多形性胶质母细胞瘤、鳞状细胞癌、黑素瘤、肾细胞癌、尿道上皮癌、肝细胞癌、恶性胸膜间皮瘤和液体肿瘤或胃癌。另外,本发明的方法可用于治疗血液学癌症,诸如白血病和淋巴瘤。另选地,该方法可用于治疗、预防或缓解已转移的癌症的症状。例如,可治疗或预防或者可缓解其症状的癌症包括B细胞慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、非小细胞肺癌、黑素瘤、卵巢癌、淋巴瘤或肾细胞癌。也可治疗或预防或者可缓解其症状的癌症包括带有高突变负荷和滤液中WBC的那些实体肿瘤。

[0459] 因此,在一个方面,本发明提供了用于通过向受试者施用本发明的单克隆抗体、

scFv抗体或双特异性抗体来预防、治疗或缓解受试者的癌症或者细胞增殖性疾病或疾患的症状的方法。例如,抗CTLA-4抗体可以治疗有效量施用。

[0460] 有癌症或者细胞增殖相关疾病或疾患风险的受试者可包括具有癌症家族史的患者或暴露于已知或怀疑的致癌剂的受试者。预防剂的施用可在癌症表现之前进行,使得疾病被预防或者另选地在其进展方面被延迟。

[0461] 另一方面,通过使细胞与本发明的抗CTLA4抗体接触来抑制肿瘤细胞生长。该细胞可以为表达CTLA-4的任何细胞。

[0462] 本发明中也包括增加或增强对抗原的免疫应答的方法。通过向受试者施用本发明的单克隆抗体、scFv抗体或双特异性抗体来增加或增强免疫应答。例如通过增强抗原特异性T效应子功能来增强免疫应答。抗原为病毒(例如HIV)、细菌、寄生生物或肿瘤抗原。免疫应答为天然免疫应答。所谓天然免疫应答意指因感染引起的免疫应答。感染为慢性感染。增加或增强对抗原的免疫应答可通过本领域中已知的多种方法来测量。例如,可通过测量以下项中的任一项来测量免疫应答:T细胞活性、T细胞增殖、T细胞活化、效应细胞因子的产生和T细胞转录谱。另选地,免疫应答为由于疫苗接种诱导的应答。

[0463] 因此,在另一方面,本发明提供了通过向受试者施用本发明的单克隆抗体或scFv抗体以及疫苗来增加疫苗效率的方法。抗体和疫苗相继或同时施用。疫苗为肿瘤疫苗、细菌疫苗或病毒疫苗。

#### [0464] 组合方法

[0465] 如本文所述的本发明组合物可与化学治疗剂组合施用。可与本公开的组合物一起施用的化学治疗剂包括但不限于抗生素衍生物(例如,多柔比星、博莱霉素、柔红霉素和更生霉素);抗雌激素(例如,他莫昔芬);抗代谢物(例如,氟尿嘧啶、5-FU、甲氨蝶呤、氟尿苷、干扰素 $\alpha$ -2b、谷氨酸、普卡霉素、巯嘌呤和6-硫鸟嘌呤);细胞毒素剂(例如,卡莫司汀、BCNU、洛莫司汀、CCNU、胞嘧啶阿拉伯糖苷、环磷酰胺、雌莫司汀、羟基脲、丙卡巴肼、丝裂霉素、白消安、顺铂和硫酸长春新碱);激素(例如,甲羟孕酮、雌莫司汀磷酸钠、乙炔雌二醇、雌二醇、醋酸甲地孕酮、甲基睾酮、己烯雌酚二磷酸酯、氯烯雌醚和睾内酯);氮芥子气衍生物(例如,mephalen、苯丁酸氮芥、双氯乙基甲胺(氮芥子气)和噻替哌);类固醇和组合(例如,倍他米松磷酸钠);以及其他(例如,dicarbazine、门冬酰胺酶、米托坦、硫酸长春新碱、硫酸长春碱和依托泊苷)。

[0466] 在另外的实施方案中,如本文所述的本发明组合物可与细胞因子组合施用。可与组合物一起施用的细胞因子包括但不限于IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-10、IL-12、IL-13、IL-15、抗CD40、CD40L和TNF- $\alpha$ 。

[0467] 在另外的实施方案中,本文所述的组合物可与其他治疗性方案或预防性方案(诸如,例如,放射疗法)组合施用。

[0468] 在一些实施方案中,本文所述的组合物可与其他免疫治疗剂组合施用。免疫治疗剂的非限制性示例包括辛妥珠单抗、阿巴伏单抗、阿德木单抗、阿夫土珠单抗、阿仑单抗、阿妥莫单抗、阿麦妥单抗、安那莫单抗、阿西莫单抗、巴维昔单抗、贝妥莫单抗、贝伐珠单抗、比伐珠单抗、博纳吐单抗、本妥昔单抗、坎妥珠单抗、卡妥索单抗、西妥昔单抗、西他土珠单抗、西妥木单抗、克利妥珠单抗、可那木单抗、达雷木单抗、曲齐妥单抗、杜利戈妥单抗(duligotumab)、度司妥单抗、地莫单抗、达西组单抗、达罗托组单抗、依美昔单抗、埃罗妥珠

单抗、恩妥昔单抗、厄妥索单抗、埃达组单抗、法妥组单抗、非拉妥组单抗、芬妥木单抗、法兰妥单抗、伏妥昔单抗、加尼妥单抗、吉妥珠单抗、吉妥昔单抗、格巴妥木单抗、替伊莫单抗、伊戈伏单抗、伊马曲单抗、英达妥昔单抗、奥英妥珠单抗、英妥木单抗、伊匹木单抗、伊妥木单抗、拉贝珠单抗、来沙木单抗、林妥珠单抗、洛沃妥珠单抗、卢卡木单抗、马帕木单抗、马妥珠单抗、米拉组单抗、明瑞莫单抗、米妥莫单抗、莫赛妥莫单抗、那呐妥单抗、那普妥莫单抗、耐昔妥珠单抗、尼妥珠单抗、诺非妥莫单抗、奥卡妥珠单抗、奥法木单抗、奥拉妥单抗、奥那妥组单抗、莫妥组单抗、奥戈伏单抗、帕尼单抗、帕萨妥珠单抗、帕曲妥单抗、佩图莫单抗 (pemtumomab)、帕妥珠单抗、平妥莫单抗、普托木单抗、雷妥莫单抗、雷曲妥单抗、利妥木单抗、利妥昔单抗、罗妥木单抗、沙妥莫单抗、西罗珠单抗、司妥昔单抗、索利托单抗、替组单抗、他利妥莫单抗、替妥莫单抗、替妥木单抗、替加组单抗、托西莫单抗、曲妥珠单抗、西莫白介素单抗、乌妥昔单抗、维妥组单抗、沃瑟妥珠单抗、伏妥莫单抗、扎芦木单抗、CC49和3F8。

[0469] 本发明提供了通过施用与CTLA-4蛋白的相同表位或另选地CTLA-4蛋白的两种不同表位结合的两种抗体来治疗患者的癌症的方法。另选地,可通过施用与CTLA-4结合的第一抗体以及与CTLA-4之外的蛋白质结合的第二抗体来治疗癌症。在其他实施方案中,可通过施用与CTLA-4结合并与CTLA-4之外的蛋白质结合的双特异性抗体来治疗癌症。例如,CTLA-4之外的其他蛋白质可包括但不限于IL-12、IL-12R、IL-2、IL-2R、IL-15、IL-15R、IL-7、IL-7R、IL-21或IL-21R。例如,CTLA-4之外的其他蛋白质为肿瘤相关抗原;CTLA-4之外的其他蛋白质也可以为细胞因子。

[0470] 在一些实施方案中,本发明提供了与能够实现或增强免疫应答的细胞一起单独地或与识别CTLA-4之外的另一种蛋白质的附加的抗体组合地施用抗PD-1抗体。例如,这些细胞可以为外周血单核细胞(PBMC)或PBMC中存在的任何细胞类型,例如,细胞毒性T细胞、巨噬细胞和天然杀伤(NK)细胞。

[0471] 另外,本发明提供了与CTLA4蛋白结合的抗体和抗肿瘤剂的施用,该抗肿瘤剂诸如小分子、生长因子、细胞因子或其他治疗剂,包括生物分子,诸如肽、肽模拟物、类肽、多核苷酸、脂质衍生调节剂、小生物胺、激素、神经肽和蛋白酶。小分子包括但不限于无机分子和小有机分子。合适的生长因子或细胞因子包括IL-2、GM-CSF、IL-12和TNF- $\alpha$ 。小分子文库在本领域中是已知的。(参见Lam, Anticancer Drug Des., 12:145, 1997。)

[0472] 嵌合抗原受体(CAR)T细胞疗法

[0473] 本文也提供了细胞疗法,诸如嵌合抗原受体(CAR)T细胞疗法。例如,CAR T细胞疗法通过CAR在T细胞上的外源性表达来重新引导患者的T细胞杀伤肿瘤细胞。CAR可以为跨膜融合蛋白,其将抗体的抗原识别结构域与T细胞受体和辅助受体的细胞内信号传导结构域联结。可使用合适的细胞,例如,其可分泌本发明的抗CTLA-4抗体(或另选地经工程化以表达要分泌的如本文所述的抗CTLA-4抗体)。要分泌的抗CTLA-4“有效载荷”可以为例如微抗体、ScFv、IgG分子、双特异性融合分子以及如本文所述的其他抗体片段。

[0474] 实体肿瘤对CAR-T疗法提出了独特的挑战。CAR-T在实体肿瘤中的有效性的一些障碍包括异质抗原表达、不充分的组织归巢、活化、持续和免疫抑制性肿瘤微环境。与血癌不同,肿瘤相关靶蛋白在肿瘤与健康组织之间过表达,导致对健康组织的非肿瘤靶向毒性(on-target/off-tumor)T细胞杀伤。此外,肿瘤微环境(TME)中的免疫阻遏限制了CAR-T细胞朝杀伤肿瘤的活化。在此类接触或工程化时,细胞然后可通过本领域技术人员已知的输

注疗法被引入到需要治疗的癌症患者。癌症患者可患有如本文所公开的类型中的任何类型的癌症。细胞(例如,T细胞)可以非限制地为例如肿瘤浸润性T淋巴细胞、CD4+T细胞、CD8+T细胞或它们的组合。

[0475] 可用于本发明的方面中的示例性CAR和CAR工厂包括在例如PCT/US2015/067225和PCT/US2019/022272中所公开的那些,这些文献中的每个文献据此以其全文以引用方式并入本文。例如,可根据本领域中已知的方法使用慢病毒属系统(经由转导)、逆转录病毒系统(经由转染(电穿孔))和转座子系统(经由PiggyBac)来生成CAR-T细胞。针对可用于生成CAR-T或CAR NK的有效载荷的可用启动子包括例如组成型启动子(其中该启动子与针对CAR-T或CAR NK的启动子相同,诸如EF1a然后IRES或2A);诱导型启动子(其中该启动子与针对CAR-T的启动子不同,诸如NFAT、IL-2prom);和遗传工程启动子(诸如细胞因子的CTLA-4基因座“敲入”和/或在内源性启动子的控制下的启动子)。在一个实施方案中,本文所讨论的CTLA-4抗体或CTLA-4融合蛋白可用于构建多特异性抗体或用作针对遗传工程细胞(诸如CAR-T细胞、CAR NK细胞或遗传工程B细胞)的有效载荷。例如,在一个实施方案中,本文所讨论的抗CTLA-4抗体或CTLA-4融合蛋白可用于靶向CARS(即,作为靶向部分)。在一个实施方案中,本文所讨论的抗CTLA-4抗体或CTLA-4融合蛋白可用作要由遗传工程细胞(诸如CAR-T细胞、CARNK细胞或遗传工程B细胞)分泌的有效载荷。在另一个实施方案中,本文所讨论的抗CTLA-4抗体或CTLA-4融合蛋白可用作靶向部分,并且靶向不同表位的不同CTLA-4抗体可用作有效载荷。在另一个实施方案中,有效载荷可以为免疫调节抗体有效载荷。在一些实施方案中,用于CAR-T组合物中的如本文所述的CTLA-4抗体或CTLA-4融合蛋白不是高亲和性CTLA-4抗体(例如,使得抗体不与其CTLA-4靶标强结合)。例如,本文所述的CTLA-4抗体或CTLA-4融合蛋白可用作由遗传工程细胞(诸如CAR-T细胞、CAR-NK细胞或遗传工程B细胞)分泌的有效载荷,其中两个靶向部分(例如,肿瘤相关表面抗原)针对特定癌症而被选择(即针对卵巢癌的MSLN和MUC1)。肿瘤相关表面抗原的非限制性示例包括ErbB2(HER2/neu)、癌胚抗原(CEA)、上皮细胞粘附分子(EpCAM)、表皮生长因子受体(EGFR)、MUC1、MSLN、CD19、CD20、CD30、CD40、CD22、RAGE-1、MN-CA IX、RET1、RET2(AS)、前列腺特异性抗原(PSA)、TAG-72、PAP、p53、Ras、前列腺特异性蛋白、PSMA、存活蛋白、9D7、前列腺癌肿瘤抗原-1(PCTA-1)、GAGE、MAGE、间皮蛋白、 $\beta$ -连环蛋白、TGF- $\beta$ RII、BRCA1/2、SAP-1、HPV-E6、HPV-E7(对于附加的肿瘤相关表面抗原,还可参见PCT/US2015/067225和PCT/US2019/022272,这些文献以其全文以引用方式并入本文)。示例性的装甲CAR-T细胞列于下表中。

	CART	有效载荷	形式	启动子	公开文献
	PSMA	DN-TGFb			Molecular Therapy 26: 1855 (2018)
	GD2	cJun	cDNA		Nature 576: 293(2019)
	纤连蛋白	CD47	VHH		Cancer Immunol Res. 8:518-529 (2020)
[0476]	PD-L1	PD-L1 CTLA-4			
	GPC3	IL-12			J Immunol 2019; 203:198
	CD20	PD-1			Cancer Science. 2019;110:3079
	CD19 Muc16	PD-1			nature biotechnology 36:847 (2018)

	CD19 Muc16	IL-18			Cell Reports 23:2130 (2018)
[0477]	CD19 Muc16	IL-12	融合	IRES	Scientific REPOrTS 7: 10541 (2017)
	CD19	PD-1	scFv	P2A	Clin Cancer Res 23:6982 (2017)
	CAE	IL-18		NFAT	Cell Reports 21:3205 (2017)
		IL-12		IL-2	
	VEGF2	IL-12			Clin Cancer Res 18:1672 (2012)

[0478] 在一个实施方案中,提供了双特异性(或双重靶向)CAR-T。在另一个实施方案中,CAR-T为包含嵌合抗原受体的工程化细胞,其中嵌合抗原受体包含针对癌细胞表面上的第一抗原和第二抗原具有特异性的细胞外配体结合结构域,其中第一抗原包含CXCR4且第二抗原包含CLDN4,或者第一抗原包含CAIX且第二抗原包含CD70,或者第一抗原包含MUC1且第二抗原包含Ms1n。例如,本文所述的抗CTLA-4抗体或CTLA-4融合蛋白可用作针对遗传工程细胞(诸如本文所述的CAR-T、CAR-NK细胞或遗传工程B细胞)的有效载荷。在一个实施方案中,带有抗CTLA-4融合有效载荷的CXCR4/CLDN4双重靶向CAR-T可用于乳腺癌。在一个实施方案中,带有抗CTLA-4融合有效载荷的CAIX/CD70双重靶向CAR-T可用于透明细胞肾细胞癌(ccRCC)。在一个实施方案中,带有抗CTLA-4融合有效载荷的MUC1/Ms1n双重靶向CAR-T可用于卵巢癌。

#### [0479] 诊断测定

[0480] 抗CTLA-4抗体可在诊断上用于例如作为临床测试过程的一部分监测癌症的发展或进展,以例如确定给定的治疗和/或预防方案的功效。

[0481] 在一些实施方案中,出于诊断目的,本发明的抗CTLA-4抗体与可检测部分联结,例如以便提供用于检测有癌症风险或患有癌症的受试者的癌细胞的方法。

[0482] 可检测部分可直接与抗体或片段缀合或者通过使用例如荧光二抗间接地与抗体或片段缀合。可通过例如荧光团与抗体或抗体片段的标准化学偶联或者通过遗传工程来实现直接缀合。可构建含有与荧光或生物发光蛋白偶联的抗体或抗体片段的嵌合体或融合蛋白。例如,Casadei等人(Proc Natl Acad Sci U S A.1990年3月;87(6):2047-51)描述了一种制备能够在哺乳动物细胞中表达水母发光蛋白和抗体基因的融合蛋白的载体构建体的方法。

[0483] 如本文所用,关于探针或抗体,术语“标记的”可涵盖通过将可检测物质与探针或抗体偶联(即,物理地联结)来直接标记探针或抗体,以及通过与另一种被直接标记的试剂的反应性来间接标记探针或抗体。间接标记的实例包括使用荧光标记的二抗检测一抗,以及用生物素对DNA探针进行末端标记,使得可以用荧光标记的链霉亲和素进行检测。术语“生物样品”旨在包括从受试者分离的组织、细胞和生物学流体(诸如活组织检查),以及存在于受试者体内的组织、细胞和流体。即,本发明的检测方法可用于在体外以及在体内检测在生物样品中表达CTLA-4的细胞。例如,用于检测CTLA-4的体外技术包括酶联免疫吸附测定(ELISA)、蛋白质印记、免疫沉淀和免疫荧光。此外,用于检测CTLA-4的体内技术包括将标记的抗CTLA-4抗体引入受试者。例如,抗体可以用放射性标志物标记,其在受试者中的存在和位置可以通过标准成像技术检测。

[0484] 在“靶向”缀合物(即,含有靶向部分的缀合物,该靶向部分为设计成将缀合物在受

试者或动物体内定位在一个或多个特定位点处的分子或特征)的情况下,定位可指当受试者体内的结合的“定位的”实体与未结合的“游离的”实体之间的平衡已基本实现时的状态。在其处实现此类平衡的速率取决于施用的途径。例如,通过静脉内注射施用的缀合物可在注射几分钟内实现定位。另一方面,口服施用的缀合物可能需要数小时才能实现定位。另选地,定位可只是指在施用实体之后在所选择的时间段处实体在受试者或动物体内的定位。作为另一个示例,当部分在施用后变成为分布的时实现定位。

[0485] 应当理解,本领域技术人员可对实现定位的时间进行合理的估计。此外,可通过根据本发明的方法对可检测部分(例如,发光缀合物)进行成像来跟踪随时间变化的定位状态,诸如利用光电检测器装置。所使用的“光电检测器装置”应具有足够高的灵敏度以使得能够在合理的时间量内对来自哺乳动物体内的微弱光进行成像,并且以使用来自此类装置的信号来构建图像。

[0486] 在其中可以使用极其明亮的光生成部分和/或检测定位在被成像的受试者或动物的表面附近的光生成融合蛋白的情况下,可使用一对“夜视”护目镜或标准高灵敏度摄像机,诸如Silicon Intensified Tube (SIT) 相机(例如,来自Hamamatsu Photonic Systems,新泽西州布里奇沃特)。然而,更典型地,需要更灵敏的光检测方法。

[0487] 在极低的光水平下,每单位面积的光子通量变得如此之低以至于被成像的场景不再看起来是连续的。相反,其由在时间上以及在空间上彼此不同的单独的光子来表示。在监测器上观察,此类图像看起来是闪烁的光点,每个光点表示单个检测到的光子。通过随时间推移在数字图像处理器中聚积这些检测到的光子,可获取并构建图像。与其中在每个图像点处的信号被指派强度值的常规相机相比,在光子计数成像中,信号的幅度不具有显著性。目的是只是检测信号(光子)的存在并且相对于其随时间推移的位置来对信号的出现进行计数。

[0488] 下文描述的至少两种类型的光电检测器装置可检测单独的光子并生成可由图像处理器分析的信号。与放大光子信号相比,减少噪音光电检测装置通过减少光子检测器中的背景噪音来实现灵敏度。主要通过冷却检测器阵列来减少噪音。该装置包括电荷耦合器件(CCD)相机,该相机被称为“背薄化(backthinned)”冷却式CCD相机。在更灵敏的仪器中,使用例如液氮来实现冷却,这使得CCD阵列的温度达到约-120°C。“背薄化”是指超薄背板,其减小光子遵循以被检测的路径长度,从而增加量子效率。特别灵敏的背薄化致冷CCD相机为“TECH 512”,它是购自Photometries, Ltd. (亚利桑那州图森)的200系列相机。

[0489] “光子放大装置”在光子撞击检测屏之前放大光子。该类别包括带有增强器(诸如微通道增强器)的CCD相机。微通道增强器通常含有与相机的检测屏垂直且共同延伸的通道金属阵列。将微通道阵列置于要成像的样品、受试者或动物与相机之间。进入阵列通道的光子中的大多数光子在离开之前接触通道的侧面。跨阵列施加的电压引起从每次光子碰撞释放许多电子。来自此类碰撞的电子以“鸟枪”模式离开它们的原始通道,并且被相机检测到。

[0490] 通过串联放置强化微通道阵列可实现甚至更高的灵敏度,使得在第一级中生成的电子继而引起第二级处的电子的放大的信号。然而,灵敏度的增加是以空间分辨率为代价来实现的,空间分辨率随着放大的每个附加级而降低。示例性的基于微通道增强器的单光子检测装置为购自Hamamatsu的C2400系列。

[0491] 图像处理器对由光电检测器装置生成的信号进行处理,该光电检测器装置对光子进行计数以便构建图像,该图像可例如显示在监测器上或打印在视频打印机上。此类图像处理器通常作为包括上述灵敏光子计数相机的系统的一部分出售,并且因此可购自相同的来源。图像处理器通常连接至个人计算机,诸如兼容IBM的PC或Apple Macintosh (Apple Computer,加利福尼亚州库比蒂诺),其可被包括或可不被包括作为购买的成像系统的一部分。一旦图像呈数字文件的形式,则可通过多种图像处理程序(诸如“ADOBE PHOTOSHOP”, Adobe Systems, Adobe Systems,加利福尼亚州Mt.View)来对它们进行操纵和打印。

[0492] 在一个实施方案中,生物学样品含有来自测试受试者的蛋白质分子。一种示例性生物学样品为通过常规方式从受试者分离的外周血白细胞样品。

[0493] 本发明也涵盖用于检测生物学样品中CTLA-4或表达CTLA-4的细胞的存在试剂盒。例如,试剂盒可包括:能够检测生物学样品中的癌症或肿瘤细胞(例如,抗CTLA-4scFv或单克隆抗体)的标记的化合物或药剂;用于确定样品中的CTLA-4的量的装置;以及用于将样品中的CTLA-4的量与标准物进行比较的装置。在一些实施方案中,标准物为非癌细胞或其细胞提取物。化合物或试剂可以包装在合适的容器中。试剂盒还可包括针对使用该试剂盒来检测样品中的癌症的说明。

#### [0494] 其他实施方案

[0495] 尽管已经结合其具体实施方式对本发明进行描述,但前述描述旨在说明而不是限制本发明的范围,本发明的范围由所附权利要求的范围限定。其他方面、优点和修改在所附权利要求的范围内。

[0496] 在以下实施例中进一步描述本发明,这些实施例并不限制权利要求中所描述的本发明的范围。

#### [0497] 实施例

[0498] 下面提供了实施例,以促进更全面地理解本发明。以下实施例展示了制备和实践本发明的示例性模式。然而,本发明的范围并不限于仅出于说明目的在这些实施例中所公开的具体实施方案,因为可以使用替代性方法获得类似的结果。

#### [0499] 实施例1

[0500] 本文描述了经由噬菌体展示鉴定的阻断CTLA-4/CD80结合的抗CTLA-4抗体。此外,也从该淘选活动生成酵母展示文库以进一步询问第2轮和第3轮淘选的结果。在对结合高于本体的克隆进行分选之后,对克隆进行测序,并且鉴定出与在第三轮ELISA筛选中发现的原始克隆相比展示出改善的结合曲线的附加的克隆。

[0501] 本文的实施方案可作为独立的抗体疗法或与其他疗法相组合而具有商业应用。

#### [0502] 实施例2—来自PMPL淘选的aCTLA-4ab(第一组)

[0503] 如图1所示,执行了抗CTLA-4噬菌体结合测定。所执行的测定是使用PEG+NaCl以沉淀出噬菌体并对它们进行纯化的中等规模噬粒营救。

[0504] 利用经纯化的噬菌体,从ELISA数据形成结合曲线。我们从 $2 \times 10^{13}$ 噬粒颗粒/mL开始稀释9个噬菌体PMPL候选物+E1-D7中的每一者并降低,降低倍数为5倍。对于CTLA-4Fc包被的板和CAIX Fc包被的板,我们重复三次地添加这些噬菌体。

[0505] 如图2所示,FACS确认CTLA-4噬菌体可与表达CTLA-4的1G5 Jurkat细胞结合。阴性对照为细胞+二抗(红色框),并且阳性比较/对照为当前的E1-D7候选物(绿色框)。

[0506] 处于过滤出候选物的目的,我们将认为具有超过25%阳性细胞的任何CTLA-4噬菌体候选物都是阳性的。在我们的9个可能的噬菌体候选物中,仅有一个可比较的候选物B10(以蓝色圈出),因为它是超过75%阳性。也存在一些部分阳性,这些以橙色圈出并且是超过25%阳性的B6和C12。

[0507] 实施例3

[0508] 本文所利用的可溶性蛋白质包括:

[0509] 从人293细胞(HEK293)表达人CTLA-4,His Tag(CT4-H5229)。其含有AA Ala 37-Phe 162(登录号NP\_005205.2)

[0510] 1 maclgfrhk aqlnlartw pctlflflf ipvfckamhv aqpavvlass rgiasfvcey  
61 aspgkatevr vtlrqadsq vtevcaatym mgneltfldd sictgtssgn qvnltiqglr  
121 amdtglyick velmypppyy lgigngtqiy vidpepcpds dflwilaav ssglffysfl  
181 ltavslskml kkrsppltgv yvkmppptepe cekqfpyfi pin

[0511] 从人293细胞(HEK293)表达小鼠CTLA-4,His Tag(CT4-M52H5)。

[0512] 其含有AA Glu 36-Phe 162(登录号NP\_033973)。

[0513] 1 maclglrrik aqlqlpsrtw pfvalltlf ipvfseaiqv tqpsvvllass hgvasfpcey  
61 spshntdevr vtlrqndq mtevcattft ekntvgfldy pfcsgtfnes rvnltiqglr  
121 avdtglylck velmypppyf vgmngtqiy vidpepcpds dflwilvav slglffysfl  
181 vtavslskml kkrsppltgv yvkmppptepe cekqfpyfi pin

[0514] 使用来自Transomic(BC074893)的cDNA克隆全长CTLA4

[0515] 实施例4—aCTLA-4

[0516] CTLA4概述:

[0517] -用作免疫检查点的蛋白受体

[0518] -整体结构:细胞外V结构域、跨膜结构域、细胞质尾区

[0519] -膜结合时的同源二聚体:可溶形式的单体

[0520] CTLA4结合:

[0521] -CD28同系物

[0522] -与CD-80/86(B7-1/2)结合

[0523] -参与结合的高度保守的MYPPY基序

[0524] 抑制免疫应答的机制(图15)

[0525] -仍有许多争论:配体竞争、负信号传导、配体去除、对T细胞移动性的影响

[0526] 背景(图23):

[0527] -T细胞是抗肿瘤免疫的重要调节剂

[0528] -它们表达抑制性免疫检查点:这些免疫检查点用于限制T细胞活化,防止不受限制的T细胞活性对身体的附带损害

[0529] -PD1蛋白在T细胞的表面上表达:在连接到其配体PDL-1和PDL-2时,负途径被促进以抑制T细胞功能

[0530] -在连接到其配体PDL-1和PDL-2时,负途径被促进以抑制T细胞功能:肿瘤细胞也表达可促进肿瘤逃逸的PDL1。

[0531] MLR测定(图24):

[0532] -CD4+T细胞与各自来自不同供体的单核细胞衍生DC的共培养:

[0533] 树突状细胞的同种识别引起T细胞的活化

- [0534] -表达PDL1的DC可抑制T细胞活化:免疫检查点抑制剂的添加可使T细胞从抑制恢复
- [0535] -研究抗PD1是否增强T细胞活化
- [0536] -测量IFN $\gamma$ 和IL2细胞因子产生,T细胞活化的指标
- [0537] 方案:
- [0538] -使用Miltenyi CD14+微珠分离CD14+单核细胞
- [0539] -在Miltenyi Mo-DC培养基(用GM-CSF+IL4预先制备的培养基)中培养
- [0540] -培养5天,然后加入:TNF- $\alpha$  (1000U/ml)、IL-1 $\beta$  (5ng/ml)、IL-6 (10ng/ml) 和前列腺素E2 (PGE2) (1 $\mu$ M),并培养2天以使DC成熟
- [0541] -mMo-DC表达参与DC与原初T细胞之间的免疫学突触的形成的多种DC标志物,包括CD80、CD86和MHC II (HLA-DR)。成熟Mo-DC也表达DC活化标志物CD83、CD40和CCR7
- [0542] 续前的方案:
- [0543] -MLR实验日分离T细胞(CD4+负选择试剂盒StemCell)
- [0544] -用于MLR的每孔100,000个T细胞和10,000个MoDC细胞
- [0545] -以期望的浓度加入抗体并将培养物温育5天
- [0546] -保存上清液用于ELISA筛选(IL2和IFN $\gamma$ )
- [0547] aCTLA4抗体MLR 1和2:
- [0548] MLR 1:
- [0549] -2个T细胞供体,2个DC供体
- [0550] -DC培养7天—在第5天加入辅助细胞因子
- [0551] -合并细胞并培养4天
- [0552] -阳性对照:aPD-1抗体
- [0553] -阴性对照:aSARS2抗体
- [0554] MLR 2:
- [0555] -测试2种aCTLA4抗体(D7、C10)与aPD-1抗体的组合。
- [0556] -4个板:2个T细胞供体,2种aPD1浓度
- [0557] -用于制备抗体稀释液(从100nM处开始,5份4倍稀释液)的所使用的aPD-1培养基:5nM aPD-1培养基和100nM aPD-1培养基
- [0558] -100000个T细胞+10000个MoDC/孔
- [0559] -首先与50u1 T细胞相组合的50u1的抗体
- [0560] -然后将Ab/T细胞加入DC
- [0561] -对照:aPD-1+细胞、aPD-1高+细胞、DC+T细胞
- [0562] -温育5天
- [0563] 用于确认我们的CTLA4噬菌体可与表达CTLA-4的1G5 Jurkat细胞结合的FACS(图31)
- [0564] -为了确保我们能够找到合适的候选物,我们返回并筛选CTLA4PMPL噬菌体菌落的第2个板,并将它们与来自板E1的数据相组合。将所有独特的菌落克隆到scFv-Fc表达载体中,并转染到Expi293F细胞中,以经由Octet进行高通量筛选。
- [0565] -SA传感器装载有生物素酰化的CTLA4。经由IgG定量ELISA(Bethyl)测量expi293

上清液中的scFv-Fc浓度并用于对样品进行归一化。使用OctetRed96来测量上清液中的scFv-Fc的结合。

[0566] 这里考虑分析数据的分类的非限制性示例：

[0567] 非常重要

[0568] 1. CD80阻滞

[0569] 2. CD86阻滞

[0570] 3. 解离常数 (Kd)

[0571] 中等重要

[0572] 1. 小鼠交叉反应性

[0573] 具有低重要性

[0574] 1. 应答

[0575] 示例性的所选择的候选物：

[0576] E1-A8

[0577] 针对候选物选择的非限制性原因：

[0578] 显示最终挑选的候选物当中的最高CD80阻滞

[0579] CD86阻滞与伊匹木单抗相当

[0580] 显示与小鼠CTLA4的显著交叉反应性

[0581] 具有比伊匹木单抗和E1-D7两者更高的应答

[0582] 缺点：

[0583] 显示在与大多数其他测试抗体进行比较时相对较高的解离速率

[0584] 注释：

[0585] E1-A8具有与E2-A4相同的重链，其显示出最高应答速率和低解离常数。

[0586] E1-A8衍生于与伊匹木单抗相同的V基因 (IGHV3) 但不同的等位基因

[0587] 实施例5—抗PD1/抗CTLA4双特异性抗体的工程化和表征

[0588] 双特异性抗体的双重检查点阻滞 (图53)：

[0589] 不受理论的束缚，优点可包括：较低的治疗剂量、协同结合、靶向疗法和减少的制造成本。

[0590] 本文所述的目标的非限制性概述：

[0591] 1. 新的抗CTLA4抗体的发现和表征：

[0592] 1A: 动力学筛选和表征

[0593] 1B: 表位分选

[0594] 1C: 细胞结合测定

[0595] 1D: 生物学测定

[0596] 2. 抗PD1/抗CTLA4双特异性抗体的工程化和表征

[0597] 3. 作为CAR T有效载荷的抗PD1/抗CTLA4双特异性抗体的表征

[0598] hCTLA2 ELISA结合曲线数据和结果 (图56小图A)：

[0599] -用于展示抗CTLA4候选物与hCTLA4的结合亲和力的ELISA结合曲线。

[0600] -所有候选物在最高浓度处都具有相当的与hCTLA4的结合亲和力。

[0601] -大多数候选物显示出相当的与伊匹木单抗的结合亲和力

- [0602] -顶部3:I、J、H
- [0603] -A、E、I具有最佳饱和浓度
- [0604] mCTLA4 ELISA结合曲线数据和结果(图56小图B)
- [0605] -显示出高交叉反应性的候选物:E、F、A
- [0606] -显示出中等交叉反应性的候选物:J、H
- [0607] -伊匹木单抗和Biolegend抗CTLA4未显示出忠实于文献的交叉反应性
- [0608] BSA阴性曲线(图56小图C)
- [0609] -指示抗CTLA4候选物与BSA的结合亲和力(阴性对照)
- [0610] 抗CTLA4候选物与CTLA4+Jurkat细胞的结合亲和力(图64)
- [0611] -抗体与细胞的结合亲和力相比与可溶性蛋白的结合亲和力的明显不一致性。
- [0612] -J和H对伊匹木单抗具有高得多的结合亲和力和较低的饱和浓度
- [0613] -E和F具有相当的与伊匹木单抗的结合特征
- [0614] 来自本文所述的数据的非限制性示例性结论:
- [0615] -从不同候选物的文库筛选的5种抗CTLA4抗体显示:
- [0616] a. 与CTLA4的显著的结合亲和力
- [0617] b. 阻断CTLA4与CD80/86相互作用的能力
- [0618] c. 通过促进效应细胞中的CD80/CD28信号传导的生物学功能相关性。
- [0619] 不受理论的束缚,以下实验可对本文所述的数据进行补充:
- [0620] -用于确定对于抗PD1/抗CTLA4双特异性最合适的抗CTLA4抗体的用双特异性形式进行的进一步实验
- [0621] -用于表征双特异性抗体的体外测定
- [0622] -作为CAR T细胞疗法中的有效载荷的双特异性的表征和功效研究。
- [0623] 等效物
- [0624] 仅使用常规实验,本领域技术人员将认识到或能够确定本文描述的特定物质和程序的许多等效物。这样的等效物被认为是在本发明的范围内并且被所附权利要求所覆盖。

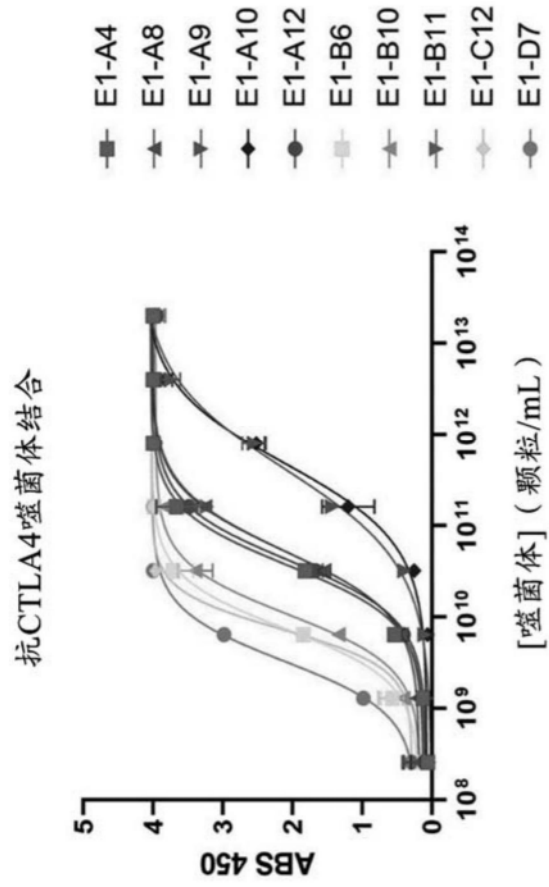
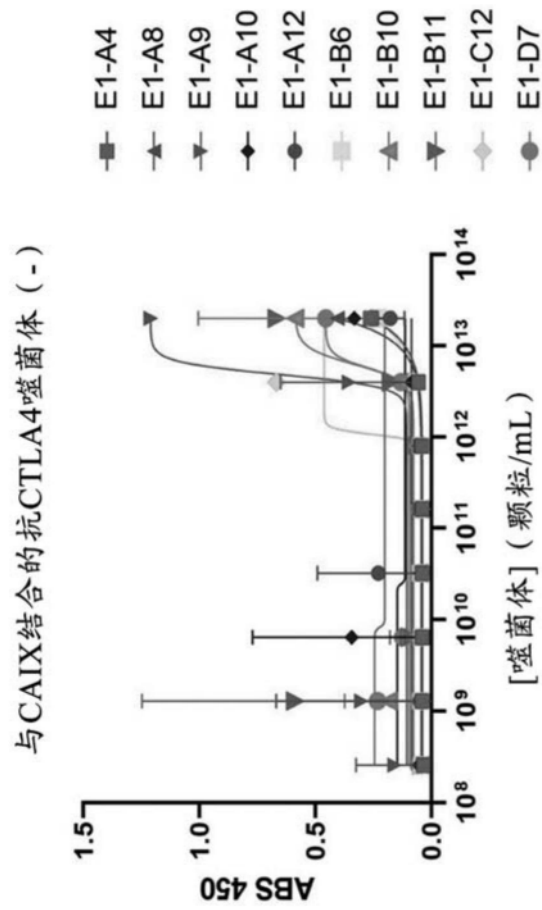


图1

E1-D7为在第一组可溶性蛋白淘选中鉴定的阳性对照噬菌体



E1-D7为在第一组可溶性蛋白淘选中鉴定的阳性对照噬菌体

图1续前

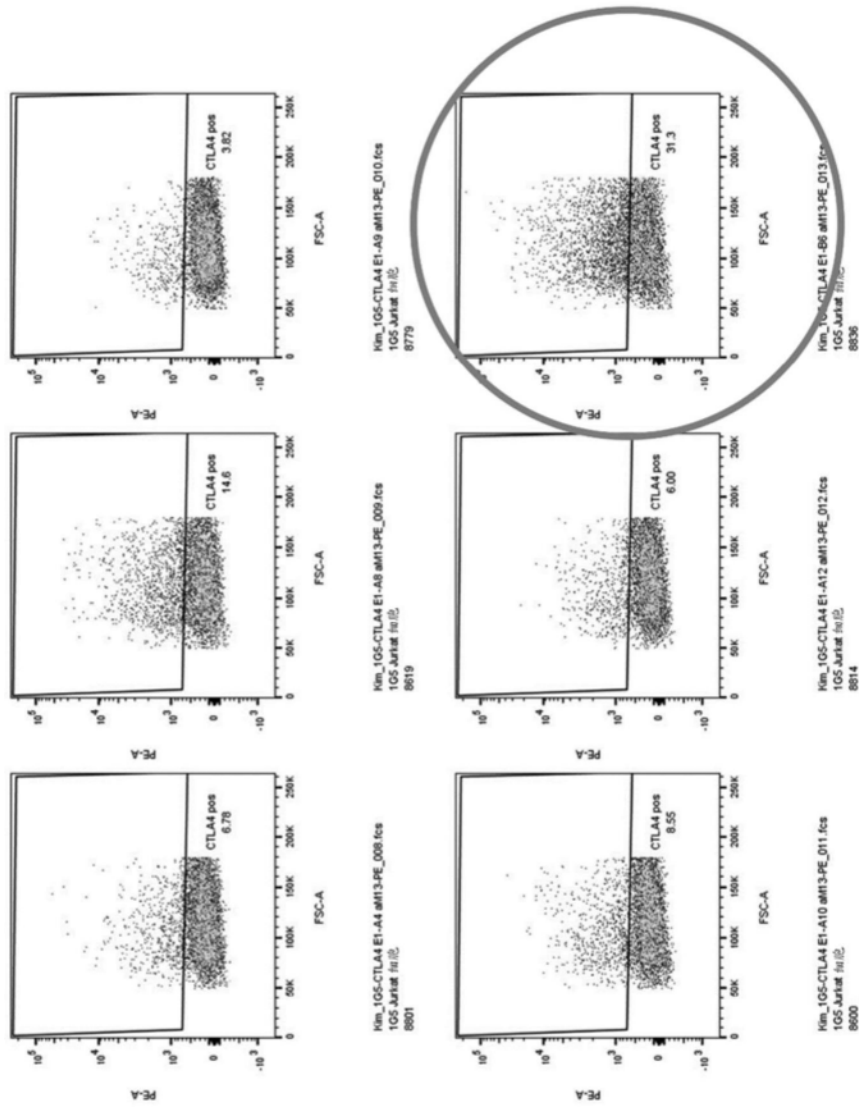
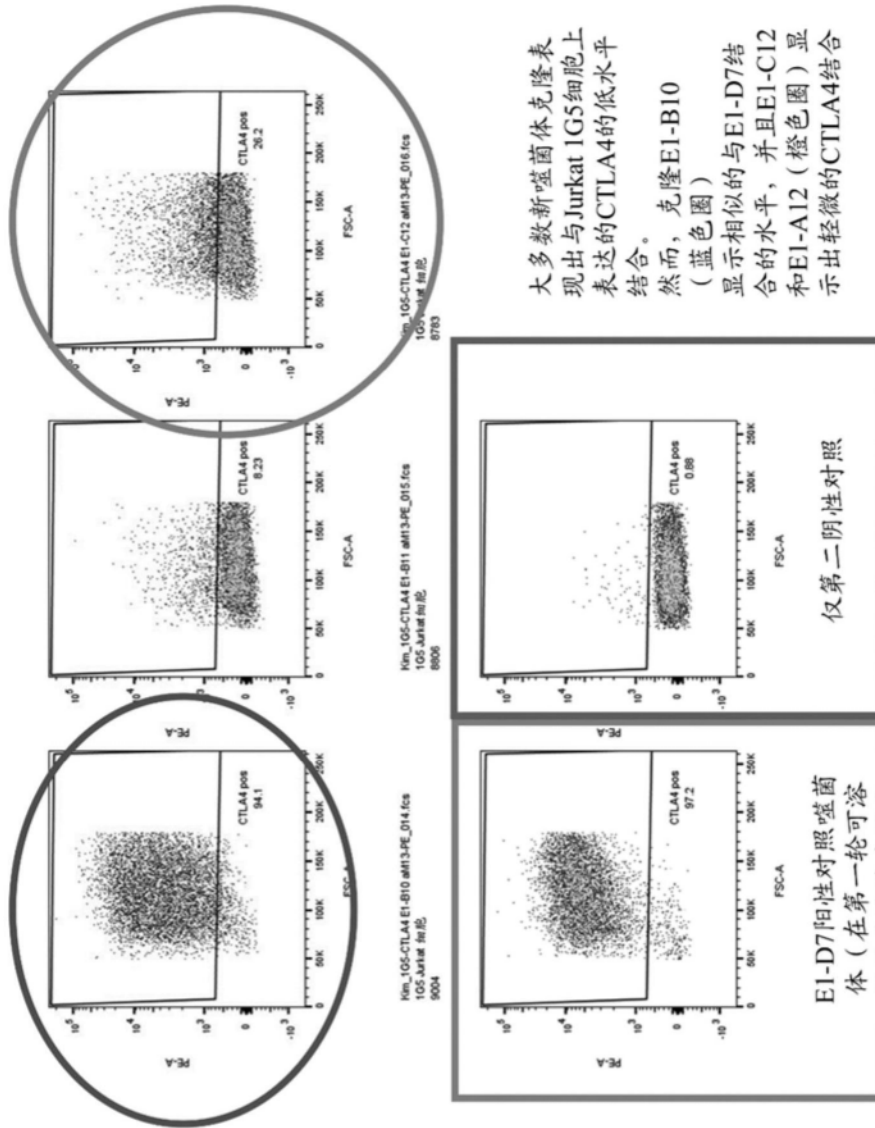


图2



大多数新噬菌体克隆表现出与Jurkat 1G5细胞上表达的CTLA4的低水平结合。  
然而，克隆E1-B10（蓝色圈）显示相似的与E1-D7结合的水平，并且E1-C12和E1-A12（橙色圈）显示出轻微的CTLA4结合

仅第二阴性对照

E1-D7阳性对照噬菌体（在第一轮可溶性蛋白淘选中鉴定的克隆）

图2续前

HC (NUC)	aCTLA4_E1-D7	aCTLA4_T2-C10
FR1-IMG1	caggtgcagctgcaggagtcggggga...ggcgtggt ccagcctgggaggtctctgagactctcctgtgcagcctct	gaggtgcagctggtgcagctctggggga...ggcgtggt tccagcctgggaggtccctgagactctcctgtgcagc ctct
CDR1-IMG1	ggattcacctc.....agcagctatggc	ggattcacctc.....agtagctatgct
FR2-IMG1	atgcactgggtccgccagccccaggggagggcctgg agtggattgggcac	atgcactgggtccgccaggtccaggaaggggct ggagtgggtggcagtt
CDR2-IMG1	atctcttacagt.....ggcaacact	atatcatatgat.....ggaagcaataaa
FR3-IMG1	tactacaaccgtcgtcaga...agtcgatttagtatttca aaagacagtcctcaagaatcagttctccctgcacctgag gtctgtgactccgcagacacggccgcttattactgt	tactacgcagactcgtgaag...ggccgattcaccat ctccagagacaattccaagaacacagctgtatctgca aatgaacagcctgagagctgaggacacggctgtgt attactgt
CDR3-IMG1	gccagactgcccatattgtagtggtgtaactgctacgata tggacgtc	gcgagagatttcagcagctcgttccctccttggggcta c
FR4-IMG1	tggggccaagaccctggtcaccgtctcctca	tggggccagggaaaccctggtcaccgtctcctcag

图3

LC (NUC)	aCTLA4_E1-D7	aCTLA4_T2-C10
FR1-IMGT	aattttatgctgactcagcccactct...atgtcggagtctc cggggaagacggtgaccatctcctgcaccgcagc	ctgcctgtgctgactcaatcatcctct...gcctctgcttc cctgggatcctcgggtcaagctcacctgcactctgagc
CDR1-IMGT	agtggcagcatt.....gccagcaactat	agtgggcacagt.....agctacatc
FR2-IMGT	gtgcagtggttccagcagcgcggcggcagtgccccca ccactgtgatctat	atcgcattggcatcagcagcagccaggaagggccc ctcgggtacttgatgaag
CDR2-IMGT	gaggat.....aac	cttgaaggtagt.....ggaagctac
FR3-IMGT	caacgaccctctgggtccct...gatcgggtctctggtc catcgacaggtcctccaactctgcctccctcatctctg gactgaagactgaggacgaggctgactactactgt	aacaaggggagcggagtct...gatcgtctctcag gctccagc.....tctggggtgaccgctacctcaccat ctccaacctccagctcaggatgaggctgattattact gt
CDR3-IMGT	cagtcttatgatagaccaatgtggta	gagacctgggacagtaacctccttcttgggtg
FR4-IMGT	ttcggcggagggaaccaagctgaccgtcctg	ttcggcggagggaaccaagctgaccgtccta

图3续前

<b>HC (AA)</b>	<b>aCTLA4_E1-D7</b>	<b>aCTLA4_T2-C10</b>
<b>FR1-IMGT</b>	QVQLQESGG.GVVQPGRSLRLSCAAS	EVQLVQSGG.GVVQPGRSLRLSCAAS
<b>CDR1-IMGT</b>	GFTF...SSYG	GFTF...SSYA
<b>FR2-IMGT</b>	MHWVRQPPGEGLEWIGH	MHWVRQAPGKGLEWVAV
<b>CDR2-IMGT</b>	ISYS...GNT	ISYD...GSNK
<b>FR3-IMGT</b>	YYNPSLR.SRFSISKDTSKNQFSLHLRSVTAADTAVYYC	YYADSVK.GRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC
<b>CDR3-IMGT</b>	ARLPYCSCGGNCYDMDV	ARDFSSFLGGY
<b>FR4-IMGT</b>	WGQGTILVTVSS	WGQGTILVTVSS

图3续前

<b>LC (AA)</b>	<b>aCTLA4_E1-D7</b>	<b>aCTLA4_T2-C10</b>
<b>FR1-IMG1</b>	NFMLTQPHS.MSESPGKTVTISCTRS	LPVLTQSSS.ASASLGSSVKLTCTLS
<b>CDR1-IMG1</b>	SGSI....ASNY	SGHS....SYI
<b>FR2-IMG1</b>	VQWFQQRPGSAPTIVY	IAWHQQPGKAPRYLMK
<b>CDR2-IMG1</b>	ED.....N	LEGS...GSY
<b>FR3-IMG1</b>	QRPSGVP.DRFSGSIDRSSNSASLIISGLKTEDEADYIC	NKSGGVP.DRFSGSS..SGADRYLTISLNLOSEADYIC
<b>CDR3-IMG1</b>	QSYDSTNVV	ETWDSNLPWV
<b>FR4-IMG1</b>	FGGGTKLTVL	FGGGTKLTVL

图3续前

序列ID	V-基因和等位基因	J-基因和等位基因	D-基因和等位基因
CTLA4-PMPL-Rd2-A4	Homsap IGHV1-69*01 F	Homsap IGHJ3*02 F	Homsap IGHJ1-1*01 F
CTLA4-PMPL-Rd2-B11	Homsap IGHV3-72*01 F	Homsap IGHJ6*03 F	Homsap IGHJ3-3*01 F
aCTLA4_T2-C10	Homsap IGHV3-30-3*01 F	Homsap IGHJ4*02 F	Homsap IGHJ6-6*01 F
CTLA4-PMPL-Rd2-B10	Homsap IGHV3-23*04 F	Homsap IGHJ4*02 F	Homsap IGHJ1-7*01 F
CTLA4-PMPL-Rd2-A9	Homsap IGHV1-46*01 F	Homsap IGHJ6*02 F	Homsap IGHJ1-1*01 F
CTLA4-PMPL-Rd2-A8	Homsap IGHV3-23*04 F	Homsap IGHJ3*02 F	Homsap IGHJ6-19*01 F
CTLA4-PMPL-Rd2-A12	Homsap IGHV1-18*01 F	Homsap IGHJ6*04 F	Homsap IGHJ2-15*01 F
CTLA4-PMPL-Rd2-B12	Homsap IGHV1-18*01 F	Homsap IGHJ6*04 F	Homsap IGHJ2-15*01 F
CTLA4-PMPL-Rd2-B6	Homsap IGHV1-18*01 F	Homsap IGHJ6*02 F	Homsap IGHJ1-14*01 ORF
CTLA4-PMPL-Rd2-C12	Homsap IGHV1-18*01 F	Homsap IGHJ6*02 F	Homsap IGHJ1-14*01 ORF
aCTLA4_E1-D7	Homsap IGHV4-30-4*08 (F)	Homsap IGHJ6*02 F	Homsap IGHJ2-15*01 F
CTLA4-PMPL-Rd2-A10	Homsap IGHV3-13*01 F	Homsap IGHJ6*04 F	Homsap IGHJ6-6*01 F

图4

结论—A12和B12是相同的

FR1-IMG1	CDR1-IMG1	FR2-IMG1	CDR2-IMG1
QVQLVQSGA.EVKKPGSSVKVCKAS	GGTF....STYP	ISWVRQAPGQGLEWMGG	IPLI..LGTP
EVQLVQSGG.GLVQPGGSLRLSCAAS	GFTF....SDHY	MDWVRQAPGKGLEWVGR	SRNKANSYTT
EVQLVQSGG.GWVQPGRSRLSCAAS	GFTF....SSYA	MHWVRQAPGKLEWVAV	ISYD..GSNK
QVQLVQSGG.GLVQPGGSLRLSCAAS	GFTF....SSYA	MSWVRQAPGKLEWVSA	ISGS..GGST
EVQLVQSGA.EVKKPGASVKVCKAS	GYTF....TSYY	MHWVRQAPGQGLEWIMGI	INPS..GGST
QVQLVQSGG.GLVQPGGSLRLSCAAS	GFTF....SSV	MSWVRQAPGKLEWVSS	ISGS..GGST
QVQLVQSGG.EVKKPGASVKVCKAS	GDTF....SRYG	ITWVRQAPGQGLEWMGW	MSTV..TGNT
QVQLVQSGG.EVKKPGASVKVCKAS	GDTF....SRYG	ITWVRQAPGQGLEWMGW	MSTV..TGNT
QVQLQQSGT.EVKKPGASVKVCKAS	GYIF....TSYG	FTWVRQAPGQGLEWMGW	ISSY..NGNT
QVQLVQSGA.EVKKPGASVKVCKAS	GYIF....TSYG	FTWVRQAPGQGLEWMGW	ISSY..NGNT
QVQLQESGG.GWVQPGRSRLSCAAS	GFTF....SSYG	MHWVRQPPGEGLEWIGH	ISYS...GNT
QVQLVQSGG.GLVQSGGSLRLSCAAS	GFTF....SGYD	MHWVRQAAGKLEWVSN	IGIR...GDT

图4续前



序列ID	V-基因和等位基因	J-基因和等位基因	FR1-IMGT
CTLA4-PMPL-Rd2-A4	Homsap IGLV2-11*01 F	Homsap IGLJ1*01 F	QSALIQPRS.VSGSPGQSVTISCTGT
CTLA4-PMPL-Rd2-B11	Homsap IGLV6-57*01 F	Homsap IGLJ1*01 F	NFMLTHPHS.VSESPGKTVTISCTRS
aCTLA4_T2-C10	Homsap IGLV4-60*03 F	Homsap IGLJ3*02 F	LPVLTQSSS.ASASLGSSVKLTCTLS
CTLA4-PMPL-Rd2-B10	Homsap IGLV8-61*01 F	Homsap IGLJ3*02 F	QTVVTQEPS.FSVSPGGTVLTCGLS
CTLA4-PMPL-Rd2-A9	Homsap IGLV6-57*04 (F)	Homsap IGLJ2*01 F	QPVL TQPHS.VSESPGKTVTISCTRS
CTLA4-PMPL-Rd2-A8	Homsap IGLV1D-12*01 F	Homsap IGLJ5*01 F	DIQMTQSPSSVSASIGDRVTITCRAS
CTLA4-PMPL-Rd2-A12	Homsap IGLV7-46*01 F	Homsap IGLJ3*02 F	QTVVTQEPS.LTVSPGGTVLTCGSS
CTLA4-PMPL-Rd2-B12	Homsap IGLV7-46*01 F	Homsap IGLJ3*02 F	QTVVTQEPS.LTVSPGGTVLTCGSS
CTLA4-PMPL-Rd2-B6	Homsap IGLV1-40*01 F	Homsap IGLJ1*01 F	QSVLTQPPS.VSGAPGQRVTISCTGS
CTLA4-PMPL-Rd2-C12	Homsap IGLV1-40*01 F	Homsap IGLJ1*01 F	QSVLTQPPS.VSGAPGQRVTISCTGS
aCTLA4_E1-D7	Homsap IGLV6-57*03 F	Homsap IGLJ2*01 F	NFMLTQPHS.MSESPGKTVTISCTRS
CTLA4-PMPL-Rd2-A10	Homsap IGLV3-21*02 F	Homsap IGLJ2*01 F	QPVL TQPPS.VSVAPGQTARITCGGN

图4续前

CDR1-IMGT	FR2-IMGT	CDR2-IMGT
SSDVG...GSDY	VSWYQQHPGKAPKLIY	EV.....S
SGSI...ASYF	VQWYQQRPGSSPTTVIY	DD.....N
SGHS.....SYI	IAWHQQQPGKAPRYLMK	LEGS...GSY
SGSVS...TSYY	PSWYQQTPGQAPRTLIY	TT.....N
GGSF...ADNY	VQWYQQRPGSAPTLMIY	EH.....H
QDI.....SNS	LAWYQQKPGKAPKLLIY	GA.....S
TGAVT...TGHY	PYWFQQKPGQAPTLLIY	DA.....T
TGAVT...TGHY	PYWFQQKPGQAPTLLIY	DA.....T
SSNIG...AGYD	VHWYQQLPGTAPKLLIY	GN.....S
SSNIG...AGYD	VHWYQQLPGTAPKLLIY	GN.....S
SGSI...ASNY	VQWFQQRPGSAPTVIY	ED.....N
NIG.....SKS	VHWYQQRPGQAPLVWY	DD.....S

图4续前



序列ID	V-结构域 功能性	V-基因和 等位基因	J-基因和 等位基因	D-基因和 等位基因	V-D-J-区	V-J-区	V-区	FR1-IMG1	
aCTLA4_E1-D7	生产性	Homsap IGHV4-30- 4*08 (F)	Homsap IGHJ6*02 F	Homsap IGHD2- 15*01 F	caggcagctgcaggagctggggga...gg cgtgtccagccctggagagctctcagactctc ctgtcagctctcggattcaccctc.....ag cagctatggcagtcagcagctggctccagcccc caggggagggccctggagctggatggcaccat ctctacag.....ggcaaccatcaccacac ccgtgcctcaga...agtcgatttagtattcaaa agacacgtcccaagaaacagctctcccgcacct gaggctgtgactcgcgcagacagccggcttt attactgtccagactgcacatattgtagtgggt aacctcagatagagctcctggggcccaagg caaccctgctcaccctctctca		caaggcagctgcaggagctggggga...ggcgt ggctccagctggagagctctcagactctcctgtcca ggctcctggattcaccctc.....agcagctatggc atgcactgtggctccagccccagggggagggcc tgagctggatggggcaccatctctacag.....ggc aacactacacacacacccctgtctcaga...agtcgatt tagtattcaaaagacacagctcccaagatcagttctcc ctgcacactgagctctgtgactgctccgcagacagggc cgtttattactgtccagaa		caggctcagct gcaggagctcg ggggga...gg cgtgtccagc ctgggaggtct ctgagactc ctgtgcagcct ct
aCTLA4_T2-C10	生产性	Homsap IGHV3-30- 3*01 F	Homsap IGHJ4*02 F	Homsap IGHD6- 6*01 F	gaggctcagctgtgcagctctggggga...ggc gtggctccagccctggagagctctcagactctcc tgctcagctctcggattcaccctc.....agt agctatgtctatgtcactgtggctccagctcca ggcaaggggctggagctggctggcagttatc atattgat.....ggagcaataaatactacgcag actcctgtgaag...ggcctattcaccatctccag agacacattccagaaacagctgtatctgcgaaa tgaaacagctggagctggggacacagctgt gtattactgtcggagagatttcagcagctcgttc ctcctgggtgctactcctggggccagggaaaccctg gtcaccctctctcag		gaggctcagctctggctggcagctctggggga...ggcgtg gtccagccctggagagctctcagactctcctgtcca ggctcctggattcaccctc.....agtagctatgcta tgctcagctggctccagccccagggggagggctg gagctggctggcagttatcattatgat.....ggagcc aataaatactacgcagactcctgtgaag...ggcctga ttcaccatctccagagacacatctccagaaacagctg tattcgcacaaatgaaacagctggagagctggagacac ggctgtgtattactgtcgtgagaga		gaggctcagct gggtcagctc ggggga...ggc gtgtgtcagcc tgaggaggtccc tgagactctct gtcagctctct

图5

<b>CDR1-IMG1</b>	<b>FR2-IMG1</b>	<b>CDR2-IMG1</b>	<b>FR3-IMG1</b>	<b>CDR3-IMG1</b>	<b>结合部</b>	<b>J-区</b>	<b>FR4-IMG1</b>
ggattcacccttc .....agca gctatgac	atgcactgggt ccgcccagccc ccaggggagg gccgggagtg attgggcac	atctctatagat. .....ggcaac act	tactacaacc gtcgtctcaga... .agtctgattagt atttcaaaaga cagttccaag aatcagttctcc ctgcacctgag gtctgtgactgc cgcagacaag ggcgtttattact gt	gccagactgc catalatgtag gtggiaacgtct acgatatggac gtc	tgccagact gccatattgtag tggggiaacig ctacgatatgg acgtctgg	atgtctacgat atggaactctg gggccaagcc accctgtcac cgtctccca	tggggccaag gcaaccctggtc accgtctccca g
ggattcacccttc .....agta gctatgct	atgcactgggt ccgcccagctc caggcaaggg gctgggagtg tggcagtt	atataatagat. .....ggaagca ataaa	tactacgcaga ctccgtgaaag... .ggcggattca ccatctccaga gacaattccaa gaacacgctgt atctgcaaatg aacagccga gagctgaggga cagggctgtgt attactgt	gccagagattt cagcagctcgt tcctcttggig gtc	tgctcagaga tttcagcagctc gttctctcttgg ggctactgg	tggctactggg gccagggaac ctgtgtcaacg tctctcag	tggggccaag gcaaccctggtc accgtctccca g

图5续前

序列ID	V-结构域 功能性	V-基因和 等位基因	J-基因和 等位基因	D-基因和 等位基因	V-D-J-区	V-J-区	V-区	FR1-IMG1	
CTLA4- PMPL-Rd2- A8_PelB- F_2021-07- 12_A08	生产性	Homsap IGHV3- 23*04 F	Homsap IGHJ3*02 F	Homsap IGHD6- 19*01 F	cagggtgagctgggtgacgtcggggga...ggc ttgtacagcctgggggtccctgagagactcct gtgacgcccctggattcacgtht.....agca gctatgtcattgagttgggtccgaccaggtccag ggaaaggggtggagtggtgctcagattagtt ggtagt.....gggtgtagcagacacacagcag actccgtgaag...ggccgggtcccatcctccag agacaattccaagaacaacattgtatctggaat gaacagcctgagagctgaggaacagcgtgta tattactgtgagagagggcaggtccctgtg ctgtatctgggggccaagggacaccggctcac		cagggtgacgtgggtgacgtcggggga...ggc ttgtacagcctgggggtccctgagagactcct gtgacgcccctggattcacgtht.....agca gctatgtcattgagttgggtccgaccaggtccag ggaaaggggtggagtggtgctcagattagtt ggtagt.....gggtgtagcagacacacagcag actccgtgaag...ggccgggtcccatcctccag agacaattccaagaacaacattgtatctggaat gaacagcctgagagctgaggaacagcgtgta tattactgtgagagagggcaggtccctgtg ctgtatctgggggccaagggacaccggctcac		cagggtgacgtgggtgacgtcggggga...ggc ttgtacagcctgggggtccctgagagactcct gtgacgcccctggattcacgtht.....agca gctatgtcattgagttgggtccgaccaggtccag ggaaaggggtggagtggtgctcagattagtt ggtagt.....gggtgtagcagacacacagcag actccgtgaag...ggccgggtcccatcctccag agacaattccaagaacaacattgtatctggaat gaacagcctgagagctgaggaacagcgtgta tattactgtgagagagggcaggtccctgtg ctgtatctgggggccaagggacaccggctcac
CTLA4- PMPL-Rd2- B10_PelB- F_2021-07- 12_F08	生产性	Homsap IGHV3- 23*04 F	Homsap IGHJ4*02 F	Homsap IGHD1- 7*01 F	cagggtgacgtgggtgacgtcggggga...ggc ttgtacagcctgggggtccctgagagactcct gtgacgcccctggattcacgtht.....agca gctatgtcattgagttgggtccgaccaggtccca ggaaaggggtgagtggtgctcagctattagtt ggtagt.....gggtgtagcacaatcagcaga ctccgtgaag...ggccgggtcccatcctcaga gacaattccaagaacaacattgtatctgcaaat gaacagcctgagagctgaggaacacagcgtggtg tattactgtgagagagggggtatcagctgg aacgggtttgagactcagggggcaggggcaacct ggctaccggtcctccctcag		cagggtgacgtgggtgacgtcggggga...ggc ttgtacagcctgggggtccctgagagactcct gtgacgcccctggattcacgtht.....agca gctatgtcattgagttgggtccgaccaggtccag ggaaaggggtgagtggtgctcagctattagtt ggtagt.....gggtgtagcacaatcagcaga ctccgtgaag...ggccgggtcccatcctcaga gacaattccaagaacaacattgtatctgcaaat gaacagcctgagagctgaggaacacagcgtggtg tattactgtgagagagggggtatcagctgg aacgggtttgagactcagggggcaggggcaacct ggctaccggtcctccctcag		cagggtgacgtgggtgacgtcggggga...ggc ttgtacagcctgggggtccctgagagactcct gtgacgcccctggattcacgtht.....agca gctatgtcattgagttgggtccgaccaggtccag ggaaaggggtgagtggtgctcagctattagtt ggtagt.....gggtgtagcacaatcagcaga ctccgtgaag...ggccgggtcccatcctcaga gacaattccaagaacaacattgtatctgcaaat gaacagcctgagagctgaggaacacagcgtggtg tattactgtgagagagggggtatcagctgg aacgggtttgagactcagggggcaggggcaacct ggctaccggtcctccctcag

图5续前

<b>CDR1-IMG1</b>	ggattcagtt. .....agca gctatgic	<b>FR2-IMG1</b>	atgagttgggtc cgcaggtctcc agggaaagggg ctggagtggtg ctcaagt	<b>CDR2-IMG1</b>	atagtgtagt. .....ggtgtag caca	<b>FR3-IMG1</b>	gactacgcag atctctgaag ...ggccggttc cccatctccag agacaattcca agaacacattg tattctggaatg aacagccctga gagctgagga cagggctglat attactgt	<b>CDR3-IMG1</b>	gcyagggag gcagtgccgg tgccttgatc	<b>结合部</b>	tgctcagagag aggcagtgcc ggctcctgata tctgg	<b>J-区</b>	ttgatctggg gccaagggac caggtccacc gtctccacag	<b>FR4-IMG1</b>	tggggcccaag ggaccacgggt caccgtctctc ag
<b>CDR1-IMG2</b>	ggattcaccitt. .....agca gctatgcc	<b>FR2-IMG2</b>	atgagctgggt ccgccaggtcc cagggaaaggg gctggagtggtg tctcagct	<b>CDR2-IMG2</b>	atagtgtagt. .....ggtgtag caca	<b>FR3-IMG2</b>	tactaacgcaga ctccgtgaag. ggccggttca cccatctcaga gacaattccaa gaaacagctgt atctgcaaatg aacagccctga gagctgagga cagggctgtgt attactgt	<b>CDR3-IMG2</b>	gcyagggag agggataact ggactggcttt gactac	<b>结合部</b>	tgctcagagaga aggggataaa ctggactggc tttgactactgg	<b>J-区</b>	ctttgactactg gggccagggc accctggctac cgtctctcag	<b>FR4-IMG2</b>	tggggcccaag gcaccctgggtc accgtctctca g

图5续前

序列ID	V-结构域 功能性	V-基因 和等位 基因	J-基因和 等位基因	D-基因 和等位 基因	V-D-J-区	V-J-区	V-区	FR1-IMG1	
CTLA4- PMPL-Rd2- A10_PelB- F_2021-07- 12_C08	生产性	Homsap IGHV3- 13*01F	Homsap IGHJ6*04F	Homsap IGHD6- 6*01F	cagggtcagctgggtgcagctcggggga...ggc ttgtacagctcgggggtccctgagactcctctcct gtgcagcctcgggtaccctc.....agtg gctacgacatgcctgggtccgccaagcagc aggaaaaggctcagagtggtcacaatattg gtatacgt.....gggtacacatacattcaga ctccgtgag...ggccgattcattcattccaga gaaaatgcccaagagcctctgtatctcaaatg aacagccgagagccgggggacacaggtctgt attatgtgaagatccgtccggccacggtat ggacgtcggggcaaaagggaaccaaggtcac		cagggtcagctgggtgcagctcggggga...ggc ttacagctcgggggtccctgagactcctctcctgacg ctcctgggtaccctc.....agtggtaccacat gcaatgggtccgccaagcagcaggaagaaggtcia gagtggtcacaatattgtatacgtl.....gggta cacatacattcagactcctggaag...ggccgattca tcattccagagaaaatgccaagagcctctgtatctt caaatgaaacagccgtgagagccggtggaacaggtct gtatattattgttaagagga		cagggtcagct gggtgcagctc ggggga...ggc tgggtaccgctg gggggtccctg agactcctctg gcaagcctct gcaagcctct
CTLA4- PMPL-Rd2- B11_PelB- F_2021-07- 12_C08	生产性	Homsap IGHV3- 72*01F	Homsap IGHJ6*03F	Homsap IGHD3- 3*01F	cagggtcagctgggtgcagctcggggga...ggc ttgtccagccgggggtccctgagactcctctcct gtgcagcctcgggtaccctl.....agtg accactacatggactgggtccgccaagctcca gggaaggggtcggagtggtgggtgggtgagta gaaacaagctaaacagttacaccaacaagaata cgcgcgtcgtgaaa...ggcagattcaccatc tcaagagatgatacagagactcactgtatctg caaatgacagccctgagagccgaggtgacag gctgtgtattactcgtcggagagcgggggtctac atggacgtcggggcaaaagggaaccaaggtca ccgtctcctca		cagggtcagctgggtgcagctcggggga...ggc tcagccgtgggggtccctgagactcctctcctgacg cctcctgggtaccctl.....agtgacacacat ggactgggtccgccaagctccaggggaaggggtc gagtggtgggtccggtgagtaaaacaagaagctaa ttacaccaagaataacgctggtgtgtaaa...ggc agattcaccatcctcagagatgaaatcagagaa actgtatctgcaaatgaaacagccctgagagccg acacggctcgtgtattactcgtcggagag		cagggtcagct gggtgcagctc ggggga...ggc tgggtaccgct gggggtccct ggaggggtccct gagactcctct gagactcctct gtgcagcctct

图5续前

<b>CDR1-IMG1</b> ggattcaccitc .....agtg gctacgac	<b>FR2-IMG1</b> atggcactgggt ccgccacagca gcaggaaaag gtctagagtg gtctcaaat	<b>CDR2-IMG1</b> attgtatacgt. .....ggtagc aca	<b>FR3-IMG1</b> tactattcagac tcctgtgaag... ggccgattcat catctccagag aaaatgcca gagctcctgta tcttcaaatgaa cagccctgaga gcccgggaca cggctgtatt attgt	<b>CDR3-IMG1</b> gtaagagatcc gtccggccac ggtaggacgt c	<b>结合部</b> tgttaagagat ccgtccggcca cggtaggagag tctgg	<b>J-区</b> acggtatggac gtctggggcaa aggagaccag gtcacctctcc tcag	<b>FR4-IMG1</b> tggggcaaaag ggaccacgggt cacctctctcc ag
<b>CDR1-IMG2</b> ggattcaccitc .....agtga ccatcac	<b>FR2-IMG2</b> atggactgggt ccgccaggctc cagggaagg gctggagtg ttggccgt	<b>CDR2-IMG2</b> agtgaaca aagcacaagt tacacaca	<b>FR3-IMG2</b> gaaatccg cgtctgaaa. ..ggcagattca ccatctcaaga gataatcaga gaaatcactgt atctcaaatg aacagccga gagccgagga cagggctgtgt attactgt	<b>CDR3-IMG2</b> gcaagagcga ggggctacatg gactc	<b>结合部</b> tgttcgagagc gagggctac atggactg g	<b>J-区</b> ctacatggagc tctggggcaa gggacacagg tcacctctctc ca	<b>FR4-IMG2</b> tggggcaaaag ggaccacgggt cacctctctcc a

图5续前

序列ID	V-结构域 功能性	V-基因 和等位 基因	J-基因和 等位基因	D-基因和 等位基因	V-D-J-区	V-J-区	V-区	FR1-IMG1	
CTLA4- PMPL-Rd2- A9_PeIB- F_2021-07- 12_B08	生产性	Homsap IGHV1- 46*01 F, 或 Homsap IGHV1- 46*03 F	Homsap IGHJ6*02 F	Homsap IGHD1- 1*01 F	gagggtcagctgggtgcagctctggggct...gag gtgaagagccctggggccctcagtgaaagtttccctgcaag ctgcaaggcattctggatatacccttc.....a ccagctataataatgcaatgggtgctgcaacagggcc cctggaacaagggcttgatggatggatggatgaat caaccctagt.....ggtggtgagcaacaagctac gcacaagaattccag...ggcagagttccacct gaccagggacaatgccaagagcacaagctctac atggagctgagcagcctgagatctgagtgaca cggcctgtaatactgctgctgagagaaataaaa cggcgggtattactactactactactactactgtaggac gtctggggcccaagggaccaccctgctaccctctc		gagggtcagctgggtgcagctctggggct...gagggtga agaagccctggggccctcagtgaaagtttccctgcaag gcatctggatatacccttc.....accagctactat atgcaatgggtgctgcaacagggccctgcaacaagggct tgagtgatgggaataatacaaccctagt.....ggtgg tagcaacaagctagcaacaagaagttccag...ggca gagtcaccatgaccagggacaacagctccacagcagcac agctcaatggagctgagcaagcctgagatctgagg acaagggcctgtaatactctgctgagagaga		gagggtcagct gggtcagctc gggtc...gagg tgaaagaagcct ggggccctcagt gaagtttccctg caaggctactct
CTLA4- PMPL-Rd2- B6_PeIB- F_2021-07- 12_E08	生产性	Homsap IGHV1- 18*01 F	Homsap IGHJ6*02 F, 或 Homsap IGHJ6*03 F	Homsap IGHD1- 14*01 ORF	cagggtacagctgcagcagctcagggaact...ga ggtgaaagagccctggggccctcagtgaaagttct cctgcaagcctctctgtaatactctt.....ac gagttatggtttcactctggtgctgctggcagggcccc cggacaagggccctgagtgatggatggatgataca gtttctac.....aatgtaacaacagactatgcac aaaagttcag...ggcagagttaccatcctgacc acagacacatccacagaccacagcctataatgg agttgaggggtctgaaatactgacagacacagggcc atgtaattatgctgagaggtcccgcaaatggac gtctggggcccaagggaccaccctgctaccctctc		cagggtacagctgcagcagctcagggaact...gagggtg aagaaagccctggggccctcagtgaaagttctctgcaa ggctctggttaatactctt.....accagttatggttt cacttgggtgctgcaagggccctgcaacaagggccttg agtgatggatggatgatactctctac.....aatgta acaacaatgctcaacaagaattcag...ggcaga gtcaacatgaccacacacacacacacacacacag cctataatggtgaggggtctgaaatactgacagaca cggccatgtaattatgctgagagag		cagggtacagct gcagcagctca ggaaact...gag gtgaagaagc ctggggccctca gtgaagaagctc ctgcaagggctt ct

图5续前

<b>CDR1-IMGT</b> ggatacactt c.....acc agctactat	<b>FR2-IMGT</b> atgcactgggt gcgacagggcc ccctgacaag ggctgagtg atgggaata	<b>CDR2-IMGT</b> atcaaccctag t.....ggtgta gcaca	<b>FR3-IMGT</b> agctacgcac agaagttccag ...ggcagagtc accatgacca gggacacgtc cacgagcaca gtctacatgga gctgagcagc ctgagatctga ggacacggcc gtgtattactgt	<b>CDR3-IMGT</b> gcygagagac taaaacggg ggattactacia ctactacggtat ggacgtc	<b>结合部</b> tgctgagagaga actaaaacgc ggggattactacia ctactactacg gtatggagctct gg	<b>J-区</b> attactactact actacggtatg gacgtctgggg ccaagggaacc acggtcacccgt ctctcca	<b>FR4-IMGT</b> tggggccaag ggacacaggt cacccgtctcctc a
<b>CDR1-IMGT</b> ggttacatctt.. .....acgag ttatggt	<b>FR2-IMGT</b> ttcacttgggig cggcagggccc ccggacaagg ccctgagtggtat gggatalgg	<b>CDR2-IMGT</b> atcagttcttac. .....aatgtaa caca	<b>FR3-IMGT</b> gactatgacaca aaagttcgag.. .ggcagagctca ccatgaccac agaccacatcc acgaccacag ccctatgaggt tgaggggtctg aaatctgacga cacggccatgt attattgt	<b>CDR3-IMGT</b> gcygagaggtc cgcaaatgga cgtc	<b>结合部</b> tgctgagagag tcgcaaatgg acgtctgg	<b>J-区</b> atggacgtctg gggccaaggg accacggctca cgtctctcca	<b>FR4-IMGT</b> tggggccaag ggacacaggt cacccgtctcctc a

图5续前

序列ID	V-结构域 功能性	V-基因 和等位 基因	J-基因和 等位基因	D-基因和 等位基因	V-D-J-区	V-J-区	V-区	FR1-IMG1	
CTLA4- PMPL-Rd2- C12_PelB- F_2021-07- 12_A09	生产性	Homsap IGHV1- 18*01 F	Homsap IGHJ6*02 F, 或Homsap IGHJ6*03 F	Homsap IGHD1- 14*01 ORF	caggcagcctggcagctcggggct...gag ggaagaagccggggcccaagcagcgaagctc ctgcaaggctcggttacatctt.....acg agttatggttcactcgggctggcaggccccc ggacaagcctcagcggatggggaatggaatcag ttcttac.....aatggtaacaacagacatgacca aaagttgag...ggcagagtcaccatgacca cagacacatccagacacacagccatataaggaa gttgggggtcgaatatcagcagcagccca tgtattattgctggagggccggcaaatggagcgt ctggggccaaggggaccacaggtcacccgtctcct		caggcagcctggcagctcggggct...gagggtga agaagccggggcccaagcagcgaagctcctgcaag gctcgtggtacatctt.....acgagttatggtttc acttgggctggcaggcccccggacacaagccttga gtggatggggaatggaatcagttcttac.....aatggtaaac acaagacatgaccaaaagttggag...ggcagagctc accatgaccacagacacacacagcagcagccct ataaggagttgaggggtcgaatatcgaagacaacggg ccatgtattattgctggag		caggcagcct ggcagctcig gggct...gagg tgaagaagcct ggggccctcagt gaaggctcct gcaaggctctc

图5续前

CDR1-IMG1	FR2-IMG1	CDR2-IMG1	FR3-IMG1	CDR3-IMG1	结合部	J-区	FR4-IMG1
ggttacatctt.. .....acgag ttatggt	ttcactgggig cggcaggccc ccggacaagg cctgagtgat gggatgg	atcagttcttac. .....aatggtaa caca	gactatgcaca aaagttcag.. .ggcagagtca ccatgaccac agacacatcc acgaccacag cctatatggagt tgaggggtctg aaatctgacga cacggccatgt attatgt	ggcagaggtc cgcacaatgga cgtc	tgctcggagag tcgcacaatgg aggtctgg	atggacgtctg gggccaaggg accacgggtca ccgtctctca	tgggccaag ggaccacggt cacctctctc a

图5续前

序列ID	V-结构域 功能性	V-基因 和等位 基因	J-基因和 等位基因	D-基因和 等位基因	V-D-J-区	V-J-区	V-区	FR1-IMG1	
CTLA4- PIMPL-Rd2- A4_PelB- F_2021-07- 12_H07	生产性	Homsap IGHV1- 69*01 F <sub>1</sub> 或 Homsap IGHV1- 69D*01 F	Homsap IGHJ3*02 F	Homsap IGHD1- 1*01 F	caggctcagctggctcagctcggagct...gag ggaagaagccctggctccctcgggaagctc ctgcaggctcggaggacattt...ag caactatctatcagctggctcggacagggcc ctggacaaggctcagctggctcggaggatt atccatt...ctggacaacacaagtagc acagaagttccag...gacagctcagctac cggcgaagcaatccagcagcagcagccatcag gagctgagcagctgagatcagacagcagc ggccctattatgctcagacacatgctctt tgataccctggggccaagggaacatggtcaccc		caggctcagctggctcagctcggagct...gaggtga agaagccctggggccctcagctgaagctcctcgcag gcttcgggacacatt...agcaggtaggg atcacctggctcagcggccctgacagggctt gagctgagggagtagtagcaccctc...actgg aaacaacaacccctcgcagagctccag...ggca gagctcttgaaccggagacatccagcagaca ggctactgagctgagagaccttagaccctgacca cagcggctctattactctgctgagagag		caggctcagct gggtcagctc gagct...gagg tgaagaagcct gggtccctgg gaaagctcct gcaaggctct
CTLA4- PIMPL-Rd2- A12_PelB- F_2021-07- 12_D08	生产性	Homsap IGHV1- 18*01 F	Homsap IGHJ6*04 F	Homsap IGHD2- 15*01 F	caggctcagctggctcagctcggagct...gag gtgaagaagccctggggccctcagctgaagctc ctgcaggctcgggacacatt...ag cagctatggatcacctggctcagcggcc ctggacaaggctcagctggctcggagtaggag agcaccctc...actggacaacaacaacccg cgcagagttccag...ggcagagctctctgac ccgagacacatccagcagcagcagcctacttg gagctgagggagccctgagaccctgacagcag ggctctattactgctgagagctatgctg atagcagctccttaaccctctactactattacg gtatggagctcctggggccaagggaacacccctggctc accgtctctcag		caggctcagct gggtcagctc gagct...gagg tgaagaagcct gggtccctgg gaaagctcct gcaaggctct		

图5续前

<b>CDR1-IMG1</b> ggaggcacttt .....agca cctatcct	<b>FR2-IMG1</b> atcagctgggt gggacagggcc cctggacaag ggctgagtgg atgggaggg	<b>CDR2-IMG1</b> attatccctatt.. ....cttgaaca cca	<b>FR3-IMG1</b> aagtaacgac agaagttccag ...gacagagtc acgattaccgc ggacgaaacc acgagcaggg cctacatggag ctgagcagcct gagatcagac gacacggccg cctattattgt	<b>CDR3-IMG1</b> gtcaagaca atggctctttga tacc	结合部 tggtctcaaga caatggctcttt gataccgg	J-区 tggtgctttgat accctggggcc aagggacaat ggcaccgctct cttcag	<b>FR4-IMG1</b> tggggcaag ggacaatggtc accgtctctca g
<b>CDR1-IMG2</b> gggacaccttt .....agca ggatggg	<b>FR2-IMG2</b> atcaccctgggt gggtcagggcc cctggacaag ggctgagtgg atgggaggg	<b>CDR2-IMG2</b> atgagcaccgt c.....actgga aacaca	<b>FR3-IMG2</b> aacctccggc agaagttccag ...ggcagagtc ttcttgaccgga gacacalcca cgggacacagc ctactggagct gaggagccctg agaccigacg acacggccgt ctattactgt	<b>CDR3-IMG2</b> ggcagagac tatgtctgata gcagctgcca accctacta ctattacgtat ggacgtc	结合部 tggtcagaggg actatgtctgga tagcagctgcc taacccctact actattacgtta tggagctctgg	J-区 ctactactata cggtagtgaag tcggggcaaa ggcaccctggt caccgtctctc ag	<b>FR4-IMG2</b> tggggcaag gcacccctggtc accgtctctca g

图5续前

序列ID	V-结构域 功能性	V-基因和 等位基因	J-基因和 等位基因	D-基因和 等位基因	V-D-J-区	V-J-区	V-区	FR1-IMG1	
CTLA4- PMPL-Rd2- B12 PeIB- F_2021-07- 12_H08	生产性	Homsap IGHV1- 18*01 F	Homsap IGHJ6*04 F	Homsap IGHD2- 15*01 F	caggctcagctggctgcaagctggaggt...gag gtgaagaagcctggggcccaagtgaaagctc ctgcaaggtctctgggagacccttt.....ag caggtatgggatcaccctgggctgctcaggcccc ctggacaagggcttgagtgatggatggatg agcaccgtc.....actggaaacaacaactccg cgcagaaagtccag...ggcagagctctctgac ccgagacacatccaccgagcaccagccctctg gagctgagggagccctgagaccctgacacacg gcccctctattactgtctgagagagactatgtctg atagcagctgcccacaacccccctactactactacg gtatggagctctggggcacaaggcaccctctgctc accgtctctcag		caggctcagctggctgcaagctggaggt...gaggtga agaagcctggggcccaagtgaaagctctccctgcaag gctctctgggagacccttt.....agcaggtatggg atcaccctgggctgctcaggccccctgacaaggctt gagtgatgggatggatgagcaccgtc.....actgg aaacacaaactccgagcagaaagttccag...ggca gagctctctgaccctggagacacatccacagagcaca gcccctactgtgagctgagggagccctgagaccctgacga caccggccgtctattactgtctgagagag		caggctcagct ggctgcaagctg gaggt...gaggt tgaaagaagcct ggggccctcagt gaaggtctctct gcaaggctctct

图5续前

CDR1-IMG1	FR2-IMG1	CDR2-IMG1	FR3-IMG1	CDR3-IMG1	结合部	J-区	FR4-IMG1
gggtacacccitt .....agca gggtatggg	atcaccctgggt gggtcaggcc ccctgacaag ggctttagtgg atgggatgg	atgagcacccgt C.....atcggg aacaca	aactccgggc agaagttccag ...ggcagagtc ttctgacccga gacacatcca cgagcacagc ctactggagct gaggagccig agaccctgacg acacggccgt ctattactgt	ggagagggac taigtctgata gcagctctcta accccctacta ctattagggtat ggagctc	tgttcgagaggg actatgtctgta tagcagctgccc taacccccctact actattacggta tggagctctggg	ctactactatta cggtatggacg tcttggggcaaa ggcaccctgggt cacctctctcc ag	tggggcaag gcaccctgggc accctctctcca g

图5续前

序列ID	V-结构域 功能性	V-基因 和等位 基因	J-基因和 等位基因	D-基因和 等位基因	V-D-J-区	V-J-区	V-区	FR1-IMG1
aCTLA4_E1- D7	生产性	Homsap IGHV4-30- 4*08 (F)	Homsap IGHJ6*02 F	Homsap IGHD2- 15*01 F	QVQLQESGGGVVQPGRSLRSCAA SGFTF...SSYGMHWWRQPPGEGLE WIGHISYS...GNTYINPSLR.SRFSSIS KDTSKNQFSLHRSVTAADTAVYYC ARLPYCSCGGNCYDMDVWGQGLV TVSS		QVQLQESGGGVVQPGRSLRSCAAS GFTF...SSYGMHWWRQPPGEGLEWIG HISYS...GNTYINPSLR.SRFSSISKDTSK NQFSLHRSVTAADTAVYYCAR	QVQLQESG G.GVVQPG RSLRSCA AS
aCTLA4_T2- C10	生产性	Homsap IGHV3-30- 3*01 F	Homsap IGHJ4*02 F	Homsap IGHD6-6*01 F	EVQLVQSGG.GVVQPGRSLRSCAA SGFTF...SSYAMHWWRQAPGKGLE WVAVISYD..GSNKYYADSVK.GRFTI SRDNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYY CARDFSSFLGGVWGQGLTVTVS S		EVQLVQSGG.GVVQPGRSLRSCAAS GFTF...SSYAMHWWRQAPGKLEW AVISYD..GSNKYYADSVK.GRFTISRDN SKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCAR	EVQLVQSG G.GVVQPG RSLRSCA AS
CTLA4- PMPL-Rd2- A8_PelB- F_2021-07- 12_A08	生产性	Homsap IGHV3- 23*04 F	Homsap IGHJ3*02 F	Homsap IGHD6- 19*01 F	QVQLVQSGG.GLVQPGGSLRSCAA SGFTF...SSYMSWWRQAPGKGLE WVSSISGS..GGSTDYADSVK.GRFP SRDNSKNTLYLEMNLSRAEDTAVYY CARGGSAWSLDWGQGLTVTVSS		QVQLVQSGG.GLVQPGGSLRSCAAS GFTF...SSYMSWWRQAPGKLEW SSISGS..GGSTDYADSVK.GRFPISRD NSKNTLYLEMNLSRAEDTAVYYCAR	QVQLVQSG G.GLVQPG GSLRSCA AS
CTLA4- PMPL-Rd2- B10_PelB- F_2021-07- 12_F08	生产性	Homsap IGHV3- 23*04 F	Homsap IGHJ4*02 F	Homsap IGHD1-7*01 F	QVQLVQSGG.GLVQPGGSLRSCAA SGFTF...SSYMSWWRQAPGKGLE WVSAISGS..GGSTDYADSVK.GRFTI SRDNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYY CAREEGITGTFDWGQGLTVTVS S		QVQLVQSGG.GLVQPGGSLRSCAAS GFTF...SSYMSWWRQAPGKLEW SAISGS..GGSTDYADSVK.GRFTISRDN SKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCAR	QVQLVQSG G.GLVQPG GSLRSCA AS

图6

CDR1-IMG1	FR2-IMG1	CDR2-IMG1	FR3-IMG1	CDR3-IMG1	结合部	J-区	FR4-IMG1
GFTF ...SSY G	MHWVRQP PGEGLEW GH	ISYS...GNT	YVNPVLR.S RFSISKDTS KNQFSLHL RSVTAADT AVYYC	ARLPYCSG GNCYDMD V	CARLPYCS GGNCYDM DWW	CYDMDVW GQGLTVV SS	WGQGLTV VSS
GFTF ...SSY A	MHWVRQA PGKGLEW AV	ISYD..GSNK	YYADSVK.G RFTISRDNS KNLYLQIM NSLRAEDT AVYYC	ARDFSSSF LLGGY	CARDFSSS FLGGYW	GYWGGQT LTVSS	WGQGLTV VSS
GFTF ...SSY V	MSWVRQA PGKGLEW SS	ISGS..GGS T	DYADSVK. GRFPISR NSKNTLYL EMNSLRAE DTAVYYC	ARGGSAW SLDI	CARGGSA WSLDIW	DHWGGTT VTSS	WGQGLTV TVSS
GFTF ...SSY A	MSWVRQA PGKGLEW SA	ISGS..GGS T	YYADSVK.G RFTISRDNS KNLYLQIM NSLRAEDT AVYYC	AREEGITG TGFDY	CAREEGIT GTGFDYW	FDYWGQG TLTVSS	WGQGLTV VSS

图6续前





序列ID	V-结构域 功能性	V-基因 和等位 基因	J-基因和 等位基因	D-基因和 等位基因	V-D-J-区	V-J-区	V-区	FR1-IMG1
CTLA4- PMPL-Rd2- C12_PelB- F_2021-07- 12_A09	生产性	Homsap IGHV1- 18*01 F	Homsap IGHJ6*02 F, 或Homsap IGHJ6*03 F	Homsap IGHD1- 14*01 ORF	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKA SGYIF...TSYGTWVRQAPGGGLE WMGWISSY..NGNTDYAQKFE.GRV TMTTDTSTTAYMELRGLKSDDTAM YYCARGPQMDVWGQGTIVTVSS		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKAS GYIF...TSYGTWVRQAPGGGLEWMG WISSY..NGNTDYAQKFE.GRVTMTTDT STTAYMELRGLKSDDTAMYYCAR	QVQLVQSG A.EVKKPG ASVKVSK AS
CTLA4- PMPL-Rd2- A4_PelB- F_2021-07- 12_H07	生产性	Homsap IGHV1- 69*01 F, 或 Homsap IGHV1- 69D*01 F	Homsap IGHJ3*02 F	Homsap IGHD1-1*01 F	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKA SGGTF...STYPSWVRQAPGGGLE WMGGIPL..LGTPKYAQKFE.DRVTTT ADESTAYMELSSLRSDDTAAAYC AQNNGAFDTWGQGTIVTVSS		QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKAS GGTF...STYPSWVRQAPGGGLEWMG GIPL..LGTPKYAQKFE.DRVTTTADST STAYMELSSLRSDDTAAAYC	QVQLVQSG A.EVKKPG SSVKVSK AS
CTLA4- PMPL-Rd2- A12_PelB- F_2021-07- 12_D08	生产性	Homsap IGHV1- 18*01 F	Homsap IGHJ6*04 F	Homsap IGHD2- 15*01 F	QVQLVQSGGAEVKKPGASVKVSKA SGDTF...SRYGITWVRQAPGGGLE WMGWMSTV..TGNTNSAQKFE.GRV FLTRDTSTAYLELRSRPPDTAV YYCARGLCRDSCLTPYYYGMDV WGKGLTVTVSS		QVQLVQSGGAEVKKPGASVKVSKAS GDTF...SRYGITWVRQAPGGGLEWMG WMSTV..TGNTNSAQKFE.GRVFLTRD TSTAYLELRSRPPDTAVYYCAR	QVQLVQSG G.EVKKPG ASVKVSK AS
CTLA4- PMPL-Rd2- B12_PelB- F_2021-07- 12_H08	生产性	Homsap IGHV1- 18*01 F	Homsap IGHJ6*04 F	Homsap IGHD2- 15*01 F	QVQLVQSGGAEVKKPGASVKVSKA SGDTF...SRYGITWVRQAPGGGLE WMGWMSTV..TGNTNSAQKFE.GRV FLTRDTSTAYLELRSRPPDTAV YYCARGLCRDSCLTPYYYGMDV WGKGLTVTVSS		QVQLVQSGGAEVKKPGASVKVSKAS GDTF...SRYGITWVRQAPGGGLEWMG WMSTV..TGNTNSAQKFE.GRVFLTRD TSTAYLELRSRPPDTAVYYCAR	QVQLVQSG G.EVKKPG ASVKVSK AS

图6续前

CDR1-IMG1	FR2-IMG1	CDR2-IMG1	FR3-IMG1	CDR3-IMG1	结合部	J-区	FR4-IMG1
GYIF...TSY G	FTWVRQAP GQGLEWM GW	ISSY..NGNT	DYAKFE. GRVTMTID TSTTTAYM ELRGLKSD DTAMYCY	ARGPQMD V	CARGPQM DWW	MDVWGGG TTVTSS	WGQGTTV TVSS
GGTF...ST YP	ISWVRQAP GQGLEWM GG	IPI..LGTP	KYAKFKQ. DRVITADE STSTAYME LSSLRSD TAAAYC	AQDNGAFD T	CAQDNGAF DTW	GAFDTWG QGTMVTS S	WGQGTMV TVSS
GDTF...SR YG	ITWVRQAP GQGLEWM GW	MSTV..TGN T	NSAKFKQ. GRVFLTRD TSTSTAYLE LRLRPDD TAVYYC	ARGLCRDS SCLTPYY YGMDV	CARGLCD SSCLTPY YVGMDVW	YYYYGMDV WGKGLTV VSS	WGKGLTV VSS
GDTF...SR YG	ITWVRQAP GQGLEWM GW	MSTV..TGN T	NSAKFKQ. GRVFLTRD TSTSTAYLE LRLRPDD TAVYYC	ARGLCRDS SCLTPYY YGMDV	CARGLCD SSCLTPY YVGMDVW	YYYYGMDV WGKGLTV VSS	WGKGLTV VSS

图6续前

序列ID	V-结构域 功能性	V-基因 和等位 基因	J-基因和 等位基因	D-基因和 等位基因	V-D-J-区	V-J-区	V-区	FR1-IMG1						
aCTLA4_E1- D7	生产性	Homsap IGLV6-57*03 F	Homsap IGLJ2*01 F, 或 Homsap IGLJ3*01 F			aattttatgtgactcagccccactct...atgtcggagctct ccggggaagagcgtgaccatctctcgcaccccgagc agtgccagcatt.....gccagcaactatgtcagtc ggttccagcagccgccccggcagtgcccccccactcgt gactatgaggat.....aaccaacgacct ctggggctcc...gatcggttctcggctccatcgacag gtctccaaactcgcctccatcactctcggacgaaag actgaggacgagcgtgactactcgtcagtcattatgat agcaccatgtggttattcggcggagggaccacaagctga ccgtccg	aattttatgtgactcagccccactct...atgtcggagctct ccggggaagagcgtgaccatctctcgcaccccgagc agtgccagcatt.....gccagcaactatgtcagtc ggttccagcagccgccccggcagtgcccccccactcgt gactatgaggat.....aaccaacgacct ctggggctcc...gatcggttctcggctccatcgacag gtctccaaactcgcctccatcactctcggacgaaag actgaggacgagcgtgactactcgtcagtcattatgat agcaccatgtggttattcggcggagggaccacaagctga ccgtccg	aattttatgtgactcagccccactct...atgtcggagctct ccggggaagagcgtgaccatctctcgcaccccgagc agtgccagcatt.....gccagcaactatgtcagtc ggttccagcagccgccccggcagtgcccccccactcgt gactatgaggat.....aaccaacgacct ctggggctcc...gatcggttctcggctccatcgacag gtctccaaactcgcctccatcactctcggacgaaag actgaggacgagcgtgactactcgtcagtcattatgat agcaccatgtggttattcggcggagggaccacaagctga ccgtccg	aattttatgtgactcagccccactct...atgtcggagctct ccggggaagagcgtgaccatctctcgcaccccgagc agtgccagcatt.....gccagcaactatgtcagtc ggttccagcagccgccccggcagtgcccccccactcgt gactatgaggat.....aaccaacgacct ctggggctcc...gatcggttctcggctccatcgacag gtctccaaactcgcctccatcactctcggacgaaag actgaggacgagcgtgactactcgtcagtcattatgat agcaccatgtggttattcggcggagggaccacaagctga ccgtccg					
aCTLA4_T2- C10	生产性	Homsap IGLV4-60*03 F	Homsap IGLJ3*02 F			ctgcccgtgctgactcaatcactctct...gccctctgctcc ctgggatctcgtgcaagctcaccctgcactctgagcagt gggcaagt.....agctacatcctcgtcagtcagtc tcagcagcagccagggagggccccctcgttactgtatg aagcttgaaggtagt.....ggaaagctacaacaagg ggagcggagttcct...gatcgtctcagggctccagc... ...ctcggggcggaccctcaaccacacatctccaaacctcc agtctgaggatgaggctgattattactgtgagaccctggg acagtaacctccctctcgtgggttctcggcggagggacc aagctgaccgtccca	ctgcccgtgctgactcaatcactctct...gccctctgctcc ctgggatctcgtgcaagctcaccctgcactctgagcagt gggcaagt.....agctacatcctcgtcagtcagtc tcagcagcagccagggagggccccctcgttactgtatg aagcttgaaggtagt.....ggaaagctacaacaagg ggagcggagttcct...gatcgtctcagggctccagc... ...ctcggggcggaccctcaaccacacatctccaaacctcc agtctgaggatgaggctgattattactgtgagaccctggg acagtaacctccctctcgtgggttctcggcggagggacc aagctgaccgtccca	ctgcccgtgctgactcaatcactctct...gccctctgctcc ctgggatctcgtgcaagctcaccctgcactctgagcagt gggcaagt.....agctacatcctcgtcagtcagtc tcagcagcagccagggagggccccctcgttactgtatg aagcttgaaggtagt.....ggaaagctacaacaagg ggagcggagttcct...gatcgtctcagggctccagc... ...ctcggggcggaccctcaaccacacatctccaaacctcc agtctgaggatgaggctgattattactgtgagaccctggg acagtaacctccctctcgtgggttctcggcggagggacc aagctgaccgtccca	ctgcccgtgctgactcaatcactctct...gccctctgctcc ctgggatctcgtgcaagctcaccctgcactctgagcagt gggcaagt.....agctacatcctcgtcagtcagtc tcagcagcagccagggagggccccctcgttactgtatg aagcttgaaggtagt.....ggaaagctacaacaagg ggagcggagttcct...gatcgtctcagggctccagc... ...ctcggggcggaccctcaaccacacatctccaaacctcc agtctgaggatgaggctgattattactgtgagaccctggg acagtaacctccctctcgtgggttctcggcggagggacc aagctgaccgtccca					

图7

CDR1-IMGT	FR2-IMGT	CDR2-IMGT	FR3-IMGT	CDR3-IMGT	结合部	J-区	FR4-IMGT
agtggcagcatt .....gcca gcaaciat	gtgcagtggttcc agcagggcccg ggcaagcccc caccacigtgat ctat	gaggat..... .....aac	caacgacccctc ggggtccct...g atcggttctctgg ctccatcgacag gtccccaacct gcccccctc atctcggactga agactgaggac gagcctgactac tactgt	cagtcattatata gaccacatgtgg ta	tgcagcttattg atagcaccatg tggattc	gtgtattcggc ggagggacca agctgaccgtcc tg	ttcggcggagg gaccacagctga ccgtcccg
agtgggcacag t.....ag ctacatc	atcgcattggcat cagcagcagccc agggagggccc ctcggactctgat gaag	ctgaaaggtagt .....ggaagct ac	aacaagggga gcggagttcct... gatcgtcttcag gctccagc.....t ctggggctgacc gctaccctcacca tctccaaccicc agtctgaggag aggcgatattta ctgt	gagaccctggga cagtaaccctcc ttcttgggig	tggagaccctgg gacagtaaccct cctcttgggtgt c	ttgggttctggc ggagggacca agctgaccgtcc ta	ttcggcggagg gaccacagctga ccgtcccg

图7续前

序列ID	V-结构域 功能性	V-基因 和等位 基因	J-基因和 等位基因	D-基因和 等位基因	V-D-J-区	V-J-区	V-区	FR1-IMG1
CTLA4- PIMPL-Rd2- A8_PelB- F_2021-07- 12_A08	生产性	Homsap IGKV1D- 12*01 F	Homsap IGKJ5*01 F			gacatccagatgaccaccagtcctccatctctctgctgcat ctatagggagacagatccaccatcactctctctgctgcat caggatatt.....agcaactctgtagccctggt atcagcagaaccaccgggaagcccccaaacctccga tctatggtgca.....tccaatctggaagtg gggtccct....tcaaggttcagccgctgga.....ctcg ggaggtattcactctcactatcagtagccacagccg aagatttgcactactattgtcaacagggtaacagtttc ccgataccctctggcccaagggagccgacitggagatta aac	gacatccagatgaccaccagtcctccatctctctgctgcat ctatagggagacagatccaccatcactctctctgctgcat caggatatt.....agcaactctgtagccctggt tcaagcagaaccaccgggaagcccccaaacctccgac tatgtgca.....tccaatctggaagtg gtccct....tcaaggttcagccgctgga.....ctcg aggtattcactctcactatcagtagccacagccgaaag atttgcgactactattgtcaacagggtaacagtttccc	gacatccagatg accaccagtcctca tctctgctgctgctg atctatagggaga cagatcaccat cactctgctgctg gagt
CTLA4- PIMPL-Rd2- B10_PelB- F_2021-07- 12_F08	生产性	Homsap IGLV8-61*01 F	Homsap IGLJ3*02 F			cagactgtgtgactcagggaccatog...ttctcagttg ccccctggaggagacagtcacactcactctggtgctgagc tctggctcagctct.....actagtactacccccagctg gtaccagcagaccaccagggccaggtccacagcaccat cactcaccaccaca.....aacactctgctctt ctgggtccct...gatcgtctctggtccatc.....ctgg ggacaacagctgcccacacatcagggggccacagg cagatgagaaatcigtattactctgctctatataatgggt agtgccatttgggttctggccgagggaccacagctgac cgtccctag	cagactgtgtgactcagggaccatog...ttctcagttg ccccctggaggagacagtcacactcactctggtgctgagc ctggctcagctct.....actagtactacccccagctg taccagcagaccaccagggccaggtccacagcaccac atcaccaccaca.....aacactctgctctt gggtccct...gatcgtctctggtccatc.....ctgg ggacaacagctgcccacacatcagggggccacagg cactctgctgctg agg gacatccagatg accaccagtcctca tctctgctgctgctg atctatagggaga cagatcaccat cactctgctgctg gagt	

图7续前

CDR1-IMGT	FR2-IMGT	CDR2-IMGT	FR3-IMGT	CDR3-IMGT	结合部	J-区	FR4-IMGT
caggatatt..... .....agca actcg	tttagcctggtatc agcagaaca gggaaagcccc taaacctcctgac tat	ggtgca..... .....tcc	aatttgcgaagt gggtccct....tc aaggttcagcg gcggtgga..... tcgtggagcgtatt tcactcaccat cagtagcctaca gcccgaagatttt gcgacttactatt gt	caacagggtaa cagttccccgac acc	tgtaacagggt aacagtttcccg atcaccttc	gatcaccctogg ccaagggagc gactggagatta aac	ttcggccaaggg acggagactgga gattaaac
tcctgctcagtc ct.....actag ttactac	cccagctggtac cagcagaacccc aggcaggctc cagcacaacac atctiac	accaca..... .....aac	actcgcctctcig gggtccct...gat cgtctctciggct ccalc.....cttg ggacaacaagct gcccaccacac acggggggccca ggcagatgag aatcigattatia ctgt	gtccatataatgg gtagtggcatttg ggig	tgigtccatataat gggtagtgcat ttgggtgttc	gggtgtcggcg gaggagaccaa gctgacccgtct ag	ttcggggggagg gaccagaagcga ccgtccctag

图7续前

序列ID	V-结构域 功能性	V-基因 和等位 基因	J-基因和 等位基因	D-基因和 等位基因	V-D-J-区	V-J-区	V-区	FR1-IMGT
CTLA4- PMPL-Rd2- A10_PelB- F_2021-07- 12_C08	生产性	Homsap IGLV3-21*02 F	Homsap IGLJ2*01 F, 或Homsap IGLJ3*01 F			cagccctgtcgtactcagccaccctca...ggttcagttgg cccacagacagagcagccaggtattaccctgtgggggaa acaacattgga.....agtaaaagttgcaact ggtaccagcagaagccagggccagcccccgtgtgtgt cgtctatgatgac.....agcagaccggccct cagggatccct...gagcgtattctctggctccaac.....tc ctgggaaacacagccaccaccctgaccatcagcagggctgg aagccggggatgtgagccgactattactgtcaggggtggg gccaacagcaactgtgtctctcgtcgtgaggggaccacag gtgaccgtccctgg	cagccctgtcgtactcagccaccctca...ggttcagttgg cccacagacagagcagccaggtattaccctgtgggggaa acaacattgga.....agtaaaagttgcaact ggtaccagcagaagccagggccagcccccgtgtgtgt cgtctatgatgac.....agcagaccggccct cagggatccct...gagcgtattctctggctccaac.....tc ctgggaaacacagccaccaccctgaccatcagcagggctgg aagccggggatgtgagccgactattactgtcaggggtggg gccaacagcaactgtgtctctcgtcgtgaggggaccacag ccaacagcactg	FR1-IMGT

图7续前

CDR1-IMG1	FR2-IMG1	CDR2-IMG1	FR3-IMG1	CDR3-IMG1	结合部	J-区	FR4-IMG1
aacattgga..... .....agta aaagt	gtgcactggtac cagcagaagcc aggcaggccc ctgttggctgtc tat	gatgac..... .....agc	gaccggccctc agggatccct... gagcgattctcig gctccaac.....t ctgggaacacg gccacccctgac calcagcagggt cgaagccgggg atgaggcggact attactgt	cagggtggggcc aacagcactgtg gtc	tgtcagggtggtg gccaacagcac tgtggtcttc	tggcttcggggg agggaccacg gtgaccgtccig g	ttccggccgagg gaccagggtga ccgtccctgg

图7续前

序列ID	V-结构域 功能性	V-基因 和等位 基因	J-基因和 等位基因	D-基因和 等位基因	V-D-J-区	V-J-区	V-区	FR1-IMG1
CTLA4- PMPL-Rd2- B11_PelB- F_2021-07- 12_G08	生产性	Homsap IGLV6-57*01 F	Homsap IGLJ1*01 F			aatfttatgtgacacccccacact...gtgtggaggtct ccggggaagagcggtaaacatctctgcaaccggcagc agtggcagcatt.....gccagctactttgtgcagtg gtaccagcagcggccggggcagttccccaccacgtg atctatgagat.....aaccaagaccctc tgggtccct...gatcggttctcgtgctccatcgacagct ccccaactctgcccaccacatctctggacgtgaaga ctggagcagcgtgacattactgtcagttctatcatag cagcacctttatgtctcgggaactggggaccacaaggtcac cgtctctag	aatfttatgtgacacccccacact...gtgtggaggtct ccggggaagagcggtaaacatctctgcaaccggcagc agtggcagcatt.....gccagctactttgtgcagtg gtaccagcagcggccggggcagttccccaccacgtg atctatgagat.....aaccaagaccctc tgggtccct...gatcggttctcgtgctccatcgacagct ccccaactctgcccaccacatctctggacgtgaaga ctggagcagcgtgacattactgtcagttctatcatag cagcacctttatgtctcgggaactggggaccacaaggtcac cagca	aatfttatgtgacacccccacact...gtgtggaggtct ccggggaagagcggtaaacatctctgcaaccggcagc agtggcagcatt.....gccagctactttgtgcagtg gtaccagcagcggccggggcagttccccaccacgtg atctatgagat.....aaccaagaccctc tgggtccct...gatcggttctcgtgctccatcgacagct ccccaactctgcccaccacatctctggacgtgaaga ctggagcagcgtgacattactgtcagttctatcatag cagca
CTLA4- PMPL-Rd2- A9_PelB- F_2021-07- 12_B08	生产性	Homsap IGLV6-57*04 (F)	Homsap IGLJ2*01 F, 或 Homsap IGLJ3*01 F			cagccctgtctgactcagccgacact...gtgtggaggt ctccggggaagagcggtaaacatctctgcaaccggcag cgggtggcagcttt.....gccgacaactatgtgcagt ggtaaccaacagcggccggggcagttccccaccacat gactatgaaact.....caccaagaaccct ttgggtccct...gatcgtattctcgtgctccatcgacagc tccccaactctgcccaccacatctctggactgaag actgagcagcggcgtgactactactgtcagttctatgat agcagcactcccggtgattcggggagggaccacaag ctgaccggtctctag	cagccctgtctgactcagccgacact...gtgtggaggt ctccggggaagagcggtaaacatctctgcaaccggcag cgggtggcagcttt.....gccgacaactatgtgcagt ggtaaccaacagcggccggggcagttccccaccacat gactatgaaact.....caccaagaaccct ttgggtccct...gatcgtattctcgtgctccatcgacagc tccccaactctgcccaccacatctctggactgaag cctccaactctgcccaccacatctctggactgaaga ctgagcagcggcgtgactactactgtcagttctatgata gcagcactc	

图7续前

CDR1-IMGT	FR2-IMGT	CDR2-IMGT	FR3-IMGT	CDR3-IMGT	结合部	J-区	FR4-IMGT
agtggcagcatt .....gcca gctacttt	gtgcagtggctac cagcagcgccc gggcagttcccc caccacigtgat ctat	gacgat..... .....aac	caaagaccctct ggggtccct...g atcggttctcigg ctccatcgacag ctctccaactct gccctcccacc atctctggactga agactgaggac gaggctgactat tactgt	cagttattatata gcagcacccttta tctc	tgtcagtttatac tagcagcacccttt taatcttc	ttaigtctcggga actcgggaccaa ggtcaccgtcct ag	ttcggacgtggg accaaggtcac cgtctctag
ggtggcagcctt. .....gcca caactat	gtgcagtggctac caacagcgccc gggcagttcccc ccacccatgat ctat	gaacat..... .....cac	caaagaccctt ggggtccct...g atcggttctcigg ctccatcgacag ctctccaactct gccctcccacc atctctggactga agactgaggac gaggctgactac tactgt	cagttattatata gcagcactccc gtggta	tgtcagtttatac atagcagcacttc ccgtggatttc	gttgattcggc ggagggacca agctgacccgtcc tag	ttcggcgggagg gaccacagctga ccgtctctag

图7续前

序列ID	V-结构域 功能性	V-基因 和等位 基因	J-基因和 等位基因	D-基因和 等位基因	V-D-J-区	V-J-区	V-区	FR1-IMG1
CTLA4- PIMPL-Rd2- B6_PelB- F_2021-07- 12_E08	生产性	Homsap IGLV1-40*01 F	Homsap IGLJ1*01 F			cagtcgtctgacacagcccccaca...gtgtctgggg ccccagggcagaggggcacacatctccctgacacctgggag cagctccacacatcggg.....gcaggtatgatgataca ctggtaaccagcagctccaggaacagcccccaaac ctcattatgtaac.....agcagtcggcc ctcaggggtccct...gacccgattctctggctcccaag.... .ctggcaccctcagctccctggccacacagctgggctcca gtctgaagatgaggtgatattatgctatcctatggatg aaagccgaatgctatgctctttggatctgggaccacaggt cacccgtccgg	cagtcgtctgacacagcccccaca...gtgtctgggg ccccagggcagaggggcacacatctccctgacacctgggag cagctccacacatcggg.....gcaggtatgatgataca ctggtaaccagcagctccaggaacagcccccaaac ctcattatgtaac.....agcagtcggcc ctcaggggtccct...gacccgattctctggctcccaag.... .ctggcaccctcagctccctggccacacagctgggctcca gtctgaagatgaggtgatattatgctatcctatgggag	cagtcgtctgacacagcccccaca...gtgtctgggg ccccagggcagaggggcacacatctccctgacacctgggag cagctccacacatcggg.....gcaggtatgatgataca ctggtaaccagcagctccaggaacagcccccaaac ctcattatgtaac.....agcagtcggcc ctcaggggtccct...gacccgattctctggctcccaag.... .ctggcaccctcagctccctggccacacagctgggctcca gtctgaagatgaggtgatattatgctatcctatgggag
CTLA4- PIMPL-Rd2- C12_PelB- F_2021-07- 12_A09	生产性	Homsap IGLV1-40*01 F	Homsap IGLJ1*01 F			cagtcgtctgacacagcccccaca...gtgtctgggg ccccagggcagaggggcacacatctccctgacacctgggag cagctccacacatcggg.....gcaggtatgatgataca ctggtaaccagcagctccaggaacagcccccaaac ctcattatgtaac.....agcagtcggcc ctcaggggtccct...gacccgattctctggctcccaag.... .ctggcaccctcagctccctggccacacagctgggctcca gtctgaagatgaggtgatattatgctatcctatgggag	cagtcgtctgacacagcccccaca...gtgtctgggg ccccagggcagaggggcacacatctccctgacacctgggag cagctccacacatcggg.....gcaggtatgatgataca ctggtaaccagcagctccaggaacagcccccaaac ctcattatgtaac.....agcagtcggcc ctcaggggtccct...gacccgattctctggctcccaag.... .ctggcaccctcagctccctggccacacagctgggctcca gtctgaagatgaggtgatattatgctatcctatgggag	cagtcgtctgacacagcccccaca...gtgtctgggg ccccagggcagaggggcacacatctccctgacacctgggag cagctccacacatcggg.....gcaggtatgatgataca ctggtaaccagcagctccaggaacagcccccaaac ctcattatgtaac.....agcagtcggcc ctcaggggtccct...gacccgattctctggctcccaag.... .ctggcaccctcagctccctggccacacagctgggctcca gtctgaagatgaggtgatattatgctatcctatgggag

图7续前

CDR1-IMGT	FR2-IMGT	CDR2-IMGT	FR3-IMGT	CDR3-IMGT	结合部	J-区	FR4-IMGT
agctccaacalc ggg.....gca ggttatgat	giacacigtgtac cagcagcttcca ggaacagcccc caaacctccat ctat	ggtaac..... .....agc	agtcggccctca ggggtccct...g accgattctctgg ctccaag.....tc tggcaccctcagc ctcccctggccat cagtggtctcca gtctgaagatga ggcgtattattatt gt	ctatcatgggat gaaagccctgaa tgcctatgctc	tgctctatcatggg atgaagccctg aatgcttatgctct t	ttatgctttggat ctgggaccaag gtcacccgtccctg g	ttggatctggga ccaaggtcacc gtccctgg
agctccaacalc ggg.....gca ggttatgat	giacacigtgtac cagcagcttcca ggaacagcccc caaacctccat ctat	ggtaac..... .....agc	agtcggccctca ggggtccct...g accgattctctgg ctccaag.....tc tggcaccctcacc ctcccctggccat cagtggtctcca gtctgaagatga ggcgtattattatt gt	ctatcatgggat gaaagccctgaa tgcctatgctc	tgctctatcatggg atgaagccctg aatgcttatgctct t	ttatgctttggat ctgggaccaag gtcacccgtccctg g	ttggatctggga ccaaggtcacc gtccctgg

图7续前

序列ID	V-结构域 功能性	V-基因 和等位 基因	J-基因和 等位基因	D-基因和 等位基因	V-D-J-区	V-J-区	V-区	FR1-IMG1			
CTLA4- PIMPL-Rd2- A4_PelB- F_2021-07- 12_H07	生产性	Homsap IGLV2-11*01 F	Homsap IGLJ1*01 F			cagctcgcctgactcagccctcgtca...gtgtccgggt ctccggacagtcagtcaccatctctgcaaggaaacc agcagtgatgtgtt.....ggttctgactatgctcctg gtaccacagcaccagcaggcaaaagcccccaaacat aatattgaggct.....agtaagcggccct caggggttct...gatcgtctctcgtctccaag.....tct ggcaacacggccctccctgagaaatcctgggctccagg ctcaggacaggctgattatctcgttccatgctgg aagtagctactttgctctcgtgtagtgggaccagggtcacc gtccgg	cagctcgcctgactcagccctcgtca...gtgtccgggt ctccggacagtcagtcaccatctctgcaaggaaacc agcagtgatgtgtt.....ggttctgactatgctcctg gtaccacagcaccagcaggcaaaagcccccaaacat aatattgaggct.....agtaagcggccct caggggttct...gatcgtctctcgtctccaag.....tctgg ggcaacacggccctccctgagaaatcctgggctccagg ctcaggacaggctgattatctcgttccatgctgg aagtagctactttgctctcgtgtagtgggaccagggtcacc gttagctatt				

图7续前

CDR1-IMG1	agcagtgatgt ggt.....ggt ctgactat	FR2-IMG1	gtctcctggtaacc aacagcaccoca ggcaagcccc caaatcataatt tat	CDR2-IMG1	gaggtc..... .....agt	FR3-IMG1	aaggggccctc aggggtttct...g atcgcctctcgg ctccaag.....tc tggcaacacagg cctcccctgagaa tctcggggctcc aggctcaggac gaggctgattatt accgic	CDR3-IMG1	gtttcatalgcg gaagtagtacttt tgic	结合部	tgcctttcatalgc tggagtagtjac ttttgtctc	J-区	tgctctcggtagt gggaccgaggt caccgtccggg	FR4-IMG1	ttcggtagtggg accgaggtcac cgtcctgg
-----------	--	----------	---	-----------	-------------------------	----------	--	-----------	---------------------------------------	-----	---	-----	---	----------	---

图7续前

序列ID	V-结构域 功能性	V-基因 和等位 基因	J-基因和 等位基因	D-基因和 等位基因	V-D-J-区	V-J-区	V-区	FR1-IMG1
CTLA4- PMPL-Rd2- A12_PelB- F_2021-07- 12_D08	生产性	Homsap IGLV7-46*01 F	Homsap IGLJ3*02 F			cagactgtgtgactcagagccctca...ctgacttgtt ccccagggaggacagtcactcaccctgtgctccag cactggagctgacc.....actgttcattatccctac tggttccagcagaagccctggccagggccccacagaca ctgattatgatgca.....actcaacaacac tcctggaccct...gcccggttctcaggctccgctc.....c ttggggcaaaagctgcccctgacccttccgggtgcygag ccgaaagatgaggctgactattatctgctctccctata gtgtgctcgggtgttccggaggagggacaaagctgac cgtctctca	cagactgtgtgactcagagccctca...ctgacttgtt ccccagggaggacagtcactcaccctgtgctccag cactggagctgacc.....actgttcattatccctact ggttcagcagaagccctggccagggccccacagacac tattatgatgca.....actcaacaacac cttggaccct...gcccggttctcaggctccgctc.....ct ttggggcaaaagctgcccctgacccttccgggtgcygagc ctgaaagatgaggctgactattatctgctctccctatag tgggtctcggg	cagactgtgtg adtcaggagcc ctca...ctgactg tgtccccagggag ggacagctcactc tcaacctgtggtc cagc
CTLA4- PMPL-Rd2- B12_PelB- F_2021-07- 12_H08	生产性	Homsap IGLV7-46*01 F	Homsap IGLJ3*02 F			cagactgtgtgactcagagccctca...ctgacttgtt ccccagggaggacagtcactcaccctgtgctccag cactggagctgacc.....actgttcattatccctac tggttccagcagaagccctggccagggccccacagaca ctgattatgatgca.....actcaacaacac tcctggaccct...gcccggttctcaggctccgctc.....c ttggggcaaaagctgcccctgacccttccgggtgcygag ccgaaagatgaggctgactattatctgctctccctata gtgtgctcgggtgttccggaggagggacaaagctgac cgtctctca	cagactgtgtgactcagagccctca...ctgacttgtt ccccagggaggacagtcactcaccctgtgctccag cactggagctgacc.....actgttcattatccctact ggttcagcagaagccctggccagggccccacagacac tattatgatgca.....actcaacaacac cttggaccct...gcccggttctcaggctccgctc.....ct ttggggcaaaagctgcccctgacccttccgggtgcygagc ctgaaagatgaggctgactattatctgctctccctatag tgggtctcggg	cagactgtgtg adtcaggagcc ctca...ctgactg tgtccccagggag ggacagctcactc tcaacctgtggtc cagc

图7续前

CDR1-IMGT	FR2-IMGT	CDR2-IMGT	FR3-IMGT	CDR3-IMGT	结合部	J-区	FR4-IMGT
actggagctgc acc.....actg gtcattat	ccctactgggtcc agcagaagcct ggccaggcccc cacgacactgat ttat	gatgca..... .....act	cacaaacacdc ctggacccct... gcccggttcca ggctccgctc..... ctfgggggcaa agctgcccctgac cccttggggggg cagccgaagat gaggctgactat tactgc	ctgctctctata gtggctctggg tg	tgccctctctct atagtggtctc gggtgttc	gtgttcggcggg gggaccaagct gaccgtctcca	ttcggcggagg gaccaagctga ccgtctcca
actggagctgc acc.....actg gtcattat	ccctactgggtcc agcagaagcct ggccaggcccc cacgacactgat ttat	gatgca..... .....act	cacaaacacdc ctggacccct... gcccggttcca ggctccgctc..... ctfgggggcaa agctgcccctgac cccttggggggg cagccgaagat gaggctgactat tactgc	ctgctctctata gtggctctggg tg	tgccctctctct atagtggtctc gggtgttc	gtgttcggcggg gggaccaagct gaccgtctcca	ttcggcggagg gaccaagctga ccgtctcca

图7续前

序列ID	V-结构域 功能性	V-基因和 等位基因	J-基因和 等位基因	D-基因和 等位基因	V-D-J-区	V-J-区	V-区	FR1-IMG1
aCTLA4_E1- D7	生产性	Homsap IGLV6- 57*03 F	Homsap IGLJ2*01 F, 或Homsap IGLJ3*01 F			NFMILTQPHS.MSESPGK TVTISCTRSSGSI.....ASN YVQWFFQQRPGSAPTTVI ED.....NORPSGVP.DRF SGSIDRSSNSASLIISGLK TEDEADYYCQSYDSTNV VFGGGTKLTVL	NFMILTQPH S.MSESPG KTVTISCTR S	
aCTLA4_T2- C10	生产性	Homsap IGLV4- 60*03 F	Homsap IGLJ3*02 F			LPVLTQSSS.ASASLGSS VKLCTLSSGHS.....SVII AWHQQPPGKAPRYLMK LEGS...GSYNKGGVP.D RFGSS..SGADRYLTIS LQSEDEADYYCETWDSN LPSWVFGGGTKLTVL	LPVLTQSS S.ASASLGSS SVKLTCTL S	
CTLA4- PMP.L-Rd2- A8_PelB- F_2021-07- 12_A08	生产性	Homsap IGKV1D- 12*01 F	Homsap IGKJ5*01 F			DIQMTQSPSSYSASIGDR VTITCRASQDI.....SNSLA WYQQKPGKAPKLLIYGA. .....SNLRSQVP.SRFSGG G..SGTYFTLTISSLPED FATYYCQQGNSFPITFG QGTRLEIK	DIQMTQSP SSYSASIG DRVTITCR AS	

图8

CDR1-IMGT	FR2-IMGT	CDR2-IMGT	FR3-IMGT	CDR3-IMGT	结合部	J-区	FR4-IMGT
SGSI.....ASN Y	VQWFQQR PGSAPTTVI Y	ED.....N	QRFSGVP. DRFSGSID RSSNSASLI ISGLKTEDE ADYYC	QSYDSTNV V	CQSYDSTN WF	WFGGGTK LTVL	FGGGTKLT VL
SGHS.....SY I	IAWHQQQP GKAPRYLM K	LEGS...GSY	NKGSQVP. DRFSGSS.. SGADRYLTI SNLQSEDE ADYYC	ETWDSNLP SWV	CETWDSNL PSWVF	WVFGGGT KLTVL	FGGGTKLT VL
QDI.....SNS	LAWYQQQP GKAPKLLIY	GA.....S	NLRSGVP. SRFSGGG.. SGTYFTLTI SSLQPEDF ATYYC	QQGNSFPI T	CQQGNSF PITF	ITFGQGTR LEIK	FGQGTRLE IK

图8续前

序列ID	V-结构域 功能性	V-基因和 等位基因	J-基因和 等位基因	D-基因和 等位基因	V-D-J-区	V-J-区	V-区	FR1-IMG1
CTLA4- PMPL-Rd2- B10_PelB- F_2021-07- 12_F08	生产性	Homsap IGLV8- 61*01 F	Homsap IGLJ3*02 F			QVTWTQEPS.FSVSPGGT VTLTGGLSSGSVS...TSY YPSWYQQTPGQAPRTLJ YTT.....NTRSSGVP.D SGS!.LGNKAALITGAQ ADDESYYCVLYMGSGI WVFGGTKLTVL	QVTWTQEPS.FSVSPGG TVLTGGLSSGSVS...TS YPSWYQQTPGQAPRT LIYTT.....NTRSSGVP.D RFSGS!.LGNKAALITG AQADESDYYCVLYMG SGI	QVTWTQEP S.FSVSPG GTVTLTGG LS
CTLA4- PMPL-Rd2- A10_PelB- F_2021-07- 12_C08	生产性	Homsap IGLV3- 21*02 F	Homsap IGLJ2*01 F, 或Homsap IGLJ3*01 F			QPVLTPPPS.VSVAPGQT ARITCGNNIG.....SKSV HWYQQKPGQAPVLVWY DD.....SDRPSGIP.ERFS GSN..SGNTAILTISRVEA GDEADYYCQVWVNSTV VFGGKTKTVL	QPVLTPPPS.VSVAPGQ TARITCGNNIG.....SKS VHWYQQKPGQAPVLW YDD.....SDRPSGIP.ER FSGSN..SGNTAILTISR V EAGDEADYYCQVWVANS T	QPVLTPPP S.VSVAPG QTARITCG GN
CTLA4- PMPL-Rd2- B11_PelB- F_2021-07- 12_G08	生产性	Homsap IGLV6- 57*01 F	Homsap IGLJ1*01 F			NFMLTHPHS.VSESPGKT VTISCTRSSGS!...ASYFV QWYQQRPSSPTTVYD D.....NQRPSGVP.DRFS GSDSSNSASLTISGLKT EDEADYYCQVHSSIFY VFGTGTKTVL	NFMLTHPHS.VSESPGK TVTISCTRSSGS!...ASY FVQWYQQRPSSPTTVI YDD.....NQRPSGVP.DR FSGSDSSNSASLTISG LKTEDEADYYCQVHSS	NFMLTHPH S.VSESPGK TVTISCTRS

图8续前

CDR1-IMG1	FR2-IMG1	CDR2-IMG1	FR3-IMG1	CDR3-IMG1	结合部	J-区	FR4-IMG1
SGSVS...TS YY	PSWYQQT PGQAPRTL Y	TT.....N	TRSSGVP. DRFSGS...L GNKAALTT GAQADDES DYIC	VLYMGSGI WV	CVLYMGSG IWF	VFGGGTKL TVL	FGGGTKLT VL
NIG...SKS	VHWYQQK PGQAPVLV Y	DD.....S	DRPSGIP.E RFSGSN...S GNATLITIS RVEAGDEA DYIC	QVWVNST WV	QQVWVNS TWF	VFGGGTKV TVL	FGGGTKVT VL
SGSL...ASY F	VQWYQQR PGSSPTTVI Y	DD.....N	QRPSGVP. DRFSGSID SSNSASL TISGLKTED EADYIC	QSYHSSTF YV	QSYHSST FYF	YVFGGTK VTVL	FGTGTKVT VL

图8续前

序列ID	V-结构域 功能性	V-基因和 等位基因	J-基因和 等位基因	D-基因和 等位基因	V-D-J-区	V-J-区	V-区	FR1-IMG1
CTLA4- PMPL-Rd2- A9_PelB- F_2021-07- 12_B08	生产性	Homsap IGLV6- 57*04 (F)	Homsap IGLJ2*01 F, 或Homsap IGLJ3*01 F			QPVLTPHS.VSESPGKT VTISCTRSGGSF...ADNY VQWYQQRPQSAPTLMYI EH.....HQRPFV.P.DRF SGSIDSSNSASLISGL KTEDEADYCCSYDSSIT PWFGGTKLTVL	QPVLTPHS.VSESPGK TVTISCTRSGGSF...AD NWQWYQQRPQSAPTLL MIYEH.....HQRPFV.P. DRFSGSIDSSNSASLTI SGLKTEDEADYCCSYD SST	QVLTQPH S.VSESPGK TVTISCTRS
CTLA4- PMPL-Rd2- B6_PelB- F_2021-07- 12_E08	生产性	Homsap IGLV1- 40*01F	Homsap IGLJ1*01 F			QSVLTQPPS.VSGAPGQ RVTISCTGSSSNIG...AGY DVHWYQQLPGTAPKLLI YGN.....SSRPSGVP.DR FSGSK.SGTSASLAI QSEDEADYCLSWDESL NAYVFGSGTKVTVL	QSVLTQPPS.VSGAPGQ RVTISCTGSSSNIG...AG YDVHWYQQLPGTAPKLL IYGN.....SSRPSGVP.D RFSGSK..SGTSASLAI S GLQSEDEADYCLSW	QSVLTQPP S.VSGAPG QRVTISCT GS
CTLA4- PMPL-Rd2- C12_PelB- F_2021-07- 12_A09	生产性	Homsap IGLV1- 40*01F	Homsap IGLJ1*01 F			QSVLTQPPS.VSGAPGQ RVTISCTGSSSNIG...AGY DVHWYQQLPGTAPKLLI YGN.....SSRPSGVP.DR FSGSK.SGTSASLAI QSEDEADYCLSWDESL NAYVFGSGTKVTVL	QSVLTQPPS.VSGAPGQ RVTISCTGSSSNIG...AG YDVHWYQQLPGTAPKLL IYGN.....SSRPSGVP.D RFSGSK..SGTSASLAI S GLQSEDEADYCLSW	QSVLTQPP S.VSGAPG QRVTISCT GS

图8续前

CDR1-IMG1	FR2-IMG1	CDR2-IMG1	FR3-IMG1	CDR3-IMG1	结合部	J-区	FR4-IMG1
GGSF...AD NY	VQWYQQR PGSAPTLM IY	EH.....H	QRPFQVP. DRFSGSID SSNSASL TISGLKTED EADYYC	QSYDSSTP W	QSYDSST PWF	WFGGGTK LTVL	FGGGTKLT VL
SSNIG...AG YD	VHWYQQL PGTAPKLLI Y	GN.....S	SRPSGVP. DRFSGSK.. SGTSASLAI SGLQSEDE ADYYC	LSWDESIN AY	CLSWDES NAYVF	YVFGSGTK VTVL	FGSGTKVT VL
SSNIG...AG YD	VHWYQQL PGTAPKLLI Y	GN.....S	SRPSGVP. DRFSGSK.. SGTSAPSLAI SGLQSEDE ADYYC	LSWDESIN AY	CLSWDES NAYVF	YVFGSGTK VTVL	FGSGTKVT VL

图8续前

序列ID	V-结构域 功能性	V-基因和 等位基因	J-基因和 等位基因	D-基因和 等位基因	V-D-J-区	V-J-区	V-区	FR1-IMG1
CTLA4- PMPL-Rd2- A4_PelB- F_2021-07- 12_H07	生产性	Homsap IGLV2- 11*01 F	Homsap IGLJ1*01 F			QSALTQPRS.VSGSPGQ SVTISCTGTSSDVG...GS DYVSWYQQHPGKAPKLI YEV.....SKRPSGVS.DR SGSK..SGNTASLRISGL AQDEADYYCCSYAGSST FVFGSGTEVTVL	QSALTQPRS.VSGSPGQ SVTISCTGTSSDVG...GS DYVSWYQQHPGKAPKLI YEV.....SKRPSGVS.DR FSGSK..SGNTASLRISGL QAQDEADYYCCSYAGS ST	QSALTQPR S.VSGSPG QSVTISCT GT
CTLA4- PMPL-Rd2- A12_PelB- F_2021-07- 12_D08	生产性	Homsap IGLV7- 46*01 F	Homsap IGLJ3*02 F			QVWTQEPS.LTVSPGGT VTLTCCSSTGAVT...TGH YPYWFQQKPGQAPTLLI YDA.....THKHSWTP.A FSGSV..LGGKAALTLGA QPEDEADYYCLLSYSGA R/VFGGGTKLTVL	QVWTQEPS.LTVSPGG TVTLTCCSSTGAVT...TG HYPYWFQQKPGQAPT LIYDA.....THKHSWTP.A RFSGSV..LGGKAALTL S GAQPEDEADYYCLLSYS GAR	QVWTQEP S.LTVSPGG TVTLTCCGS S
CTLA4- PMPL-Rd2- B12_PelB- F_2021-07- 12_H08	生产性	Homsap IGLV7- 46*01 F	Homsap IGLJ3*02 F			QVWTQEPS.LTVSPGGT VTLTCCSSTGAVT...TGH YPYWFQQKPGQAPTLLI YDA.....THKHSWTP.A FSGSV..LGGKAALTLGA QPEDEADYYCLLSYSGA R/VFGGGTKLTVL	QVWTQEPS.LTVSPGG TVTLTCCSSTGAVT...TG HYPYWFQQKPGQAPT LIYDA.....THKHSWTP.A RFSGSV..LGGKAALTL S GAQPEDEADYYCLLSYS GAR	QVWTQEP S.LTVSPGG TVTLTCCGS S

图8续前

CDR1-IMGT	FR2-IMGT	CDR2-IMGT	FR3-IMGT	CDR3-IMGT	结合部	J-区	FR4-IMGT
SSDVG...G SDY	VSWYQQH PGKAPKLI Y	EV.....S	KRPSGVS. DRFSGSK.. SGNTASLRI SGLQAQDE ADYYC	CSYAGSST FV	CCSYAGSS TFVF	VFGSGTEV TVL	FGSGTEVT VL
TGAVT...TG HY	PYWFQQK PGQAPTTLI Y	DA.....T	HKHSWTP. ARFSGSV.. LGGKAALT LSGAQPED EADYYC	LLSYSGAR V	CLLSYSGA RVF	VFGGGTKL TVL	FGGGTKLT VL
TGAVT...TG HY	PYWFQQK PGQAPTTLI Y	DA.....T	HKHSWTP. ARFSGSV.. LGGKAALT LSGAQPED EADYYC	LLSYSGAR V	CLLSYSGA RVF	VFGGGTKL TVL	FGGGTKLT VL

图8续前

CTLA4 PMPL Rd 2板E2噬菌体测序的比对

序列ID	V-基因和等位基因	J-基因和等位基因	D-基因和等位基因	FR1-IMG T	CDR1-IMG T
CTLA4pmp1-Rd2-E2-A7	HV3-30-3*01 F	HJ3*02 F	HD4-17*01 F	QVQLVQSGG.SVWRPGRSLRLACAAS	GFTF ....RSYA
CTLA4pmp1-Rd2-E2-D4	HV1-46*01 F	HJ4*02 F	HD2-21*01 F	QVQLVQSGA.EVKKPGASVKLSCKGS	GYTF ....ITDY
CTLA4pmp1-Rd2-E2-G9	HV1-46*01 F	HJ4*02 F	HD2-21*01 F	QVQLVQSGA.EVKKPGASVKLSCKGS	GYTF ....ITDY
CTLA4pmp1-Rd2-E2-A10	HV1-69*04 F	HJ4*02 F		QVQLQQSGA.EVKKPGSSVKVSKKAS	GGTF ....SSYA
CTLA4pmp1-Rd2-E2-A12	HV3-23*04 F	HJ4*02 F	HD1-7*01 F	QVQLVQSGG.GLVQPGGSLRLSACAAS	GFTF ....SSYA
CTLA4pmp1-Rd2-E2-E5	HV3-23*04 F	HJ4*02 F	HD1-7*01 F	QVQLVQSGG.GLVQPGGSLRLSACAAS	GFTF ....SSYA
CTLA4pmp1-Rd2-E2-H5	HV1-46*01 F	HJ6*02 F	HD5-24*01 ORF	EVQLVESGA.EVKKPGASVKVSKKAS	GYTF ....TSY Y
CTLA4pmp1-Rd2-E2-C4	HV1-46*01 F	HJ6*02 F	HD1-1*01 F	EVQLVQSGA.EVKKPGASVKVSKKAS	GYTF ....TSY Y
CTLA4pmp1-Rd2-E2-A4	HV3-23*04 F	HJ3*02 F	HD6-19*01 F	QVQLVQSGG.GLVQPGGSLRLSACAAS	GFTF ....SSV V
CTLA4pmp1-Rd2-E2-H10	HV1-18*01 F	HJ6*04 F	HD2-15*01 F	QVQLVQSGG.EVKKPGASVKVSKKAS	GDTF ....SRY G
CTLA4pmp1-Rd2-E2-F1	HV1-18*01 F	HJ6*02 F	HD1-14*01 ORF	QVQLVQSGA.EVKKPGASVKVSKKAS	GYF ....TSY G
CTLA4pmp1-Rd2-E2-H8	HV3-53*08	HJ1*01 F	HD5-24*01 ORF	EVQLVQSGG.GLIQPGGSLRLSACAAS	GFTV ....SSEY
CTLA4pmp1-Rd2-E2-G5	HV1-18*01 F	HJ6*02 F	HD2-15*01 F	EVQLVESGA.EVRKPGESLTISKKAS	GYTF ....TSY G
CTLA4pmp1-Rd2-E2-H9	HV3-23*04 F	HJ1*01 F	HD4-23*01 ORF	EVQLVESGG.GLVQPGGSLRLPCAAS	GFTF ....SSY A

图9

CTLA4 PMPL Rd 2板E2噬菌体测序的比对

FR2-IMG	CDR2-IMG	FR3-IMG	CDR3-IMG	FR4-IMG
MHWVRQTPGKLEWVAV	ISYD..GDNT	FYADAVK.GRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC	AKLGVTTYAFDI	WGQGLTVTVSS
IHWVRQAPGQGLEWMGR	LIPS..DGST	IYAQKFR.GRVTMTRDTSRTVYMEISSLRSEDALYYC	ARDGSHYDFDN	WGQGLTVTVSS
IHWVRQAPGQGLEWMGR	LIPS..DGST	IYAQKFR.GRVTMTRDTSRTVYMEISSLRSEDALYYC	ARDGSHYDFDN	WGQGLTVTVSS
ISWVRQAPGQGLEWMGR	IPII..LGIA	NYAQKFQ.GRVTITADESTAYMEISSLRSEDALYYC	ARDWDY	WGQGLTVTVSS
MSWVRQAPGKLEWWSA	ISGS..GGST	YYADSVK.GRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC	AREEGITGFDY	WGQGLTVTVSS
MSWVRQAPGKLEWSS	ITGN..GGST	YYADSVK.GRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC	AREEGITGFDY	WGQGLTVTVSS
MHWVRQAPGQGLEWMGI	ITGN..GGST	SYAQKFQ.GRVTMTRDMSTVYMEISSLRSEDALYYC	AREEMAPFLSNYGMVDV	WGQGLTVTVSS
MHWVRQAPGQGLEWMGI	INPS..GGST	SYAQKFQ.GRVTMTRDTSRTVYMEISSLRSEDALYYC	ARELKRGDYNYNYGMVDV	WGQGLTVTVSS
MSWVRQAPGKLEWSS	ISGS..GGST	DYADSVK.GRFPISRDNKNTLYLEMNSLRAEDTAVYYC	ARGGSANSLDI	WGQGLTVTVSS
ITWVRQAPGQGLEWMGW	MSTV..TGNT	NSAQKFQ.GRVFLTRDTSRTVYMEISSLRSEDALYYC	ARGLCRDSSCLTPYNYNYGMVDV	WGKGLTVTVSS
FTWVRQAPGQGLEWMGW	ISSY..NGNT	DYAQKFE.GRVTMTTDTSTTAYMEISSLRSEDALYYC	ARGFQMDV	WGQGLTVTVSS
MTWVRQAPGKLEWVSN	IYTS...GPT	YYADSVK.GRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC	ARVGNNGGYNL	WGQGLTVTVSS
ISWVRQAPGQGLEWMGW	ISAY..NGNT	NYAQKLQ.GRVTMTTDTSTAYMEISSLRSEDALYYC	ATDLWPIYCSGGSCVETSYYGMVDV	WGQGLTVTVSS
MSWVRQAPGKLEWVSV	ISGS..GTNT	HYADSVK.GRFTISRDNKNTLYLQVNSPRAEDTAVYYC	VREFGGPSNY	WGQGLTVTVSS

图9续前

CTLA4 PMPL Rd 2板E2噬菌体测序的比对

序列ID	V-基因和 等位基因	J-基因和 等位基因	D-基因和 等位基因	FR1-IMGT	CDR1-IMGT
CTLA4pmp1-Rd2-E2-A7	LV2-11*01 F	LJ1*01 F		QSALTQPRS.VSGSPGQS/ITISCTGT	SSDVG...GKYK
CTLA4pmp1-Rd2-E2-D4	LV2-11*01 F	LJ2*01 F		QPVLTPQRS.VSGSPGQS/ITISCTGT	SSDVG...GNYN
CTLA4pmp1-Rd2-E2-G9	LV2-11*01 F	LJ2*01 F		QPVLTPQRS.VSGSPGQS/ITISCTGT	SSDVG...GNYN
CTLA4pmp1-Rd2-E2-A10	LV8-61*01 F	LJ2*01 F		QTVTQEPS.FSVAPGGTVLTCALS	SGSVS...SNYH
CTLA4pmp1-Rd2-E2-A12	LV8-61*01 F	LJ3*02 F		QTVTQEPS.FSVSPGGTVLTCGLS	SGSVS...TSYY
CTLA4pmp1-Rd2-E2-E5	LV8-61*01 F	LJ3*02 F		HTVVTQEPS.FSVTPGGTVLTCGLS	SGSIS...TSYY
CTLA4pmp1-Rd2-E2-H5	LV6-57*02 F	LJ3*02 F		NFMLTHPHS.VSESPGKTVITISCTGS	SDSL...ASNY
CTLA4pmp1-Rd2-E2-C4	LV6-57*04 (F)	LJ2*01 F		QPVLTPQRS.VSESPGKTVITISCTRS	GGSF...ADNY
CTLA4pmp1-Rd2-E2-A4	KV1D-12*01 F	KJ5*01 F		DIQMTQSPSSVSAIGDRVITICRAS	QDI.....SNS
CTLA4pmp1-Rd2-E2-H10	LV7-46*01 F	LJ3*02 F		QTVTQEPS.LTVSPGGTVLTCGSS	TGAVT...TGHY
CTLA4pmp1-Rd2-E2-F1	LV1-40*01 F	LJ1*01 F		QSVLTQPPS.VSGAPGQRVITISCTGS	SSNIG...AGYD
CTLA4pmp1-Rd2-E2-H8	LV2-14*01 F	LJ1*01 F		QSALTQPAS.VSGSPGQS/ITISCTGT	SGDVG...AHDY
CTLA4pmp1-Rd2-E2-G5	LV1-47*02 F	LJ3*02 F		QPGLTQPPS.ASGTPEGQRVITISCTGS	SSNI.....GSNY
CTLA4pmp1-Rd2-E2-H9	LV1-40*01 F	LJ1*01 F		QSVLTHPPS.VSGAPGQRVITISCTGN	SSNIG...APYD

图9续前

CTLA4 PMPL Rd 2板E2噬菌体测序的比对

FR2-IMGT	CDR2-IMGT	FR3-IMGT	CDR3-IMGT	FR4-IMGT
VSWYQHHPGKAPKLMYI	DV.....S	ERPSGVP.DRFSGSK..SGNTASLTISGLQAEDEADYYC	SSYAGNSHFV	FGTGTKVTVL
VSWYQQHPGKAPKLIY	EV.....N	KRPSGVP.DRFSGSK..SGNTASLTISGLQAEDEADYYC	SSYSSSTLV	FGGGTKLTVL
VSWYQQHPGKAPKLIY	EV.....N	KRPSGVP.DRFSGSK..SGNTASLTISGLQAEDEADYYC	SSYSSSTLV	FGGGTKLTVL
PSWFQQTPGQAPRTLIY	NT.....D	IRSHGVP.DRFSGSL..LGNKAALITGAQPNDESEYYC	ALYMGSGISI	FGGGTKVTVL
PSWYQQTPGQAPRTLIY	TT.....N	TRSSGVP.DRFSGSI..LGNKAALITGAQADDESYYC	VLYMGSGIIV	FGGGTKLTVL
PIWYQHTPGQAPRTLIY	TT.....N	TPSSGVP.DRFSGSI..LGNKAALITGAQEDDESYYC	VLYMGSGIIV	FGGRTKLTVL
VQWYQQRPGSAPTTVIY	EN.....N	QRPSGVP.DRFSGSIDSSNSASLTISALETEDEADYYC	QSYDGTVP	FGTGTKLTVL
VQWYQQRPGSAPTLMIY	EH.....H	QRPFVP.DRFSGSIDSSNSASLTISGLKTEDEADYYC	QSYDSTPW	FGGGTKLTVL
LAWYQQKPGKAPKLLIY	GA.....S	NLRSGVP.SRFSGG..SGTYFTLTISLQPEDFATYYC	QQGNSFPIT	FGGTRLEIK
PYWFQQKPGQAPTLLIY	DA.....T	HKHMTVP.ARFSGSV..LGGKAALTISGAQPEDEADYYC	LLSYSGARV	FGGGTKLTVL
VHWYQQLPGTAPKLLIY	GN.....S	SRPSGVP.DRFSGSK..SGTSASLAISGLQSEDEADYYC	LSWDESLNAVY	FGSGTKVTVL
VSWYQQHPGKAPKLMYI	EG.....S	KRPSGVS.NRFSGSK..SGNTASLTISGLQAEDEADYYC	SSFAGTNNVY	FGTGTKVAVL
VFWYQQLPGTAPKLLIY	SN.....N	QRPSGVP.DRFASAK..SGTSASLAISGLRSEDEADYYC	AAWDDSLSGWV	FGGGTKLTVL
VHWYQQLPGTAPKLLIY	AN.....K	YRPSGVP.DRFSGSK..SGTSASLAISGLRSKDEADYYC	AAWDDSLGGLYV	FGTGTKVTVL

图9续前

CTLA4 PMPL Rd 2板E2噬菌体测序的比对

序列ID	V-基因和等位基因	J-基因和等位基因	D-基因和等位基因	FR1-IMG1	CDR1-IMG1
CTLA4pmp1-Rd2-E2-A7	HV3-30-3*01 F	HJ3*02 F	HD4-17*01 F	QVQLVQSGG.SVWRPGRSRLACAAS	GFTF..RSYA
CTLA4pmp1-Rd2-E2-D4	HV1-46*01 F	HJ4*02 F	HD2-21*01 F	QVQLVQSGA.EVKKPGASVKLSCKGS	GYTF..ITDY
CTLA4pmp1-Rd2-E2-G9	HV1-46*01 F	HJ4*02 F	HD2-21*01 F	QVQLVQSGA.EVKKPGASVKLSCKGS	GYTF..ITDY
CTLA4pmp1-Rd2-E2-A10	HV1-69*04 F	HJ4*02 F		QVQLQSGA.EVKKPGSSVKVSKKAS	GGTF..SSYA
CTLA4pmp1-Rd2-E2-A12	HV3-23*04 F	HJ4*02 F	HD1-7*01 F	QVQLVQSGG.GLVQPGGSLRSLCAAS	GFTF..SSYA
CTLA4pmp1-Rd2-E2-E5	HV3-23*04 F	HJ4*02 F	HD1-7*01 F	QVQLVQSGG.GLVQPGGSLRSLCAAS	GFTF..SSYA
CTLA4pmp1-Rd2-E2-H5	HV1-46*01 F	HJ6*02 F	HD5-24*01 ORF	EVQLVESGA.EVKKPGASVKVSKKAS	GYTF..TSYY
CTLA4pmp1-Rd2-E2-C4	HV1-46*01 F	HJ6*02 F	HD1-1*01 F	EVQLVQSGA.EVKKPGASVKVSKKAS	GYTF..TSYY
CTLA4pmp1-Rd2-E2-D11	HV1-46*01 F	HJ6*02 F	HD1-1*01 F	EVQLVQSGA.EVKKPGASVKVSKKAS	GYTF..TSYY
CTLA4pmp1-Rd2-E2-H1	HV1-46*01 F	HJ6*02 F	HD1-1*01 F	EVQLVQSGA.EVKKPGASVKVSKKAS	GYTF..TSYY
CTLA4pmp1-Rd2-E2-E11	HV1-46*01 F	HJ6*02 F	HD1-1*01 F	EVQLVQSGA.EVKKPGASVKVSKKAS	GYTF..TSYY
CTLA4pmp1-Rd2-E2-A4	HV3-23*04 F	HJ3*02 F	HD6-19*01 F	QVQLVQSGG.GLVQPGGSLRSLCAAS	GFTF..SSYV
CTLA4pmp1-Rd2-E2-H10	HV1-18*01 F	HJ6*04 F	HD2-15*01 F	QVQLVQSGG.EVKKPGASVKVSKKAS	GDTF..SRYG
CTLA4pmp1-Rd2-E2-F3	HV1-18*01 F	HJ6*04 F	HD2-15*01 F	QVQLVQSGG.EVKKPGASVKVSKKAS	GDTF..SRYG
CTLA4pmp1-Rd2-E2-F6	HV1-18*01 F	HJ6*04 F	HD2-15*01 F	QVQLVQSGG.EVKKPGASVKVSKKAS	GDTF..SRYG

图10

CTLA4 PMPL Rd 2板E2噬菌体测序的比对

FR2-IMG1	CDR2-IMG1	FR3-IMG1	CDR3-IMG1	FR4-IMG1
MHWVRQTPGKGLEWVAV	ISYD..GDNT	FYADAVK.GRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC	AKLGVTTYAFDI	WGQGLTVTVSS
IHWVRQAPGQGLEWMGR	LIPS..DGST	IYAQKFR.GRVTMTRDTSTRVTVMELSSLRSEDALYYC	ARDGSHYDFDN	WGQGLTVTVSS
IHWVRQAPGQGLEWMGR	LIPS..DGST	IYAQKFR.GRVTMTRDTSTRVTVMELSSLRSEDALYYC	ARDGSHYDFDN	WGQGLTVTVSS
ISWVRQAPGQGLEWMGR	IIPL..LGIA	NYAQKFQ.GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDALYYC	ARDWDY	WGQGLTVTVSS
MSWVRQAPGKGLEWVSA	ISGS..GGST	YYADSVK.GRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC	AREEGITGTFDY	WGQGLTVTVSS
MSWVRQAPGKGLEWVSS	ITGN..GGST	YYADSVK.GRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC	AREEGITGTFDY	WGQGLTVTVSS
MHWVRQAPGQGLEWMGI	INPS..GGST	SYAQKFQ.GRVTMTRDMSTSTVMELSSLRSEDALYYC	AREEMAPFLSNYGMDV	WGQGTIMTVTVSS
MHWVRQAPGQGLEWMGI	INPS..GGST	SYAQKFQ.GRVTMTRDTSTSTVMELSSLRSEDALYYC	ARELKRGDYYYYYGMVDV	WGQGTITVTVSS
MHWVRQAPGQGLEWMGI	INPS..GGST	SYAQKFQ.GRVTMTRDTSTSTVMELSSLRSEDALYYC	ARELKRGDYYYYYGMVDV	WGQGTITVTVSS
MHWVRQAPGQGLEWMGI	INPS..GGST	SYAQKFQ.GRVTMTRDTSTSTVMELSSLRSEDALYYC	ARELKRGDYYYYYGMVDV	WGQGTITVTVSS
MHWVRQAPGQGLEWMGI	INPS..GGST	SYAQKFQ.GRVTMTRDTSTSTVMELSSLRSEDALYYC	ARELKRGDYYYYYGMVDV	WGQGTITVTVSS
MSWVRQAPGKGLEWVSS	ISGS..GGST	DYADSVK.GRFPISRDNKNTLYLEMNLSLRAEDTAVYYC	ARGGSAWSLDI	WGQGTITVTVSS
ITWVRQAPGQGLEWMGW	MSTV..TGNT	NSAQKFQ.GRVFLTRDTSTAYLELRSRPPDDTAVYYC	ARGLCRDSSCLTPYYYYGMDV	WGKGLTVTVSS
ITWVRQAPGQGLEWMGW	MSTV..TGNT	NSAQKFQ.GRVFLTRDTSTAYLELRSRPPDDTAVYYC	ARGLCRDSSCLTPYYYYGMDV	WGKGLTVTVSS
ITWVRQAPGQGLEWMGW	MSTV..TGNT	NSAQKFQ.GRVFLTRDTSTAYLELRSRPPDDTAVYYC	ARGLCRDSSCLTPYYYYGMDV	WGKGLTVTVSS

图10续前

CTLA4 PMPL Rd 2板E2噬菌体测序的比对

序列ID	V-基因和 等位基因	J-基因和 等位基因	D-基因和 等位基因	FRI-IMG1	CDRI-IMG1
CTLA4pmp1-Rd2-E2-D8	HV1-18*01 F	HJ6*04 F	HD2-15*01 F	QVQLVQSGG.EVKKPGASVKISCKAS	GDTF..SRYG
CTLA4pmp1-Rd2-E2-D10	HV1-18*01 F	HJ6*04 F	HD2-15*01 F	QVQLVQSGG.EVKKPGASVKISCKAS	GDTF..SRYG
CTLA4pmp1-Rd2-E2-H6	HV1-18*01 F	HJ6*04 F	HD2-15*01 F	QVQLVQSGG.EVKKPGASVKISCKAS	GDTF..SRYG
CTLA4pmp1-Rd2-E2-F12	HV1-18*01 F	HJ6*02 F	HD1-14*01 ORF	QVQLQQSGT.EVKKPGASVKISCKAS	GYIF..TSYG
CTLA4pmp1-Rd2-E2-H2	HV1-18*01 F	HJ6*02 F	HD1-14*01 ORF	QVQLQQSGT.EVKKPGASVKISCKAS	GYIF..TSYG
CTLA4pmp1-Rd2-E2-E1	HV1-18*01 F	HJ6*02 F	HD1-14*01 ORF	QVQLQQSGT.EVKKPGASVKISCKAS	GYIF..TSYG
CTLA4pmp1-Rd2-E2-F10	HV1-18*01 F	HJ6*02 F	HD1-14*01 ORF	QVQLQQSGT.EVKKPGASVKISCKAS	GYIF..TSYG
CTLA4pmp1-Rd2-E2-E9	HV1-18*01 F	HJ6*02 F	HD1-14*01 ORF	QVQLQQSGT.EVKKPGASVKISCKAS	GYIF..TSYG
CTLA4pmp1-Rd2-E2-G2	HV1-18*01 F	HJ6*02 F	HD1-14*01 ORF	QVQLQQSGT.EVKKPGASVKISCKAS	GYIF..TSYG
CTLA4pmp1-Rd2-E2-H11	HV1-18*01 F	HJ6*02 F	HD1-14*01 ORF	QVQLQQSGT.EVKKPGASVKISCKAS	GYIF..TSYG
CTLA4pmp1-Rd2-E2-E7	HV1-18*01 F	HJ6*02 F	HD1-14*01 ORF	QVQLQQSGT.EVKKPGASVKISCKAS	GYIF..TSYG
CTLA4pmp1-Rd2-E2-D5	HV1-18*01 F	HJ6*02 F	HD1-14*01 ORF	QVQLQQSGT.EVKKPGASVKISCKAS	GYIF..TSYG
CTLA4pmp1-Rd2-E2-G3	HV1-18*01 F	HJ6*02 F	HD1-14*01 ORF	QVQLQQSGT.EVKKPGASVKISCKAS	GYIF..TSYG
CTLA4pmp1-Rd2-E2-A8	HV1-18*01 F	HJ6*02 F	HD1-14*01 ORF	QVQLQQSGT.EVKKPGASVKISCKAS	GYIF..TSYG
CTLA4pmp1-Rd2-E2-D6	HV1-18*01 F	HJ6*02 F	HD1-14*01 ORF	QVQLQQSGT.EVKKPGASVKISCKAS	GYIF..TSYG

图10续前

CTLA4 PMPL Rd 2板E2噬菌体测序的比对

FR2-IMG1	CDR2-IMG1	FR3-IMG1	CDR3-IMG1	FR4-IMG1
ITWVRQAPGGGLEWMGW	MSTV..TGNT	NSAQKFQ.GRVFLTRDTSSTAYLELRSLRPDDTAVYYC	ARGLCRDSSCLTPYYYYGMDV	WGKGLTVTVSS
ITWVRQAPGGGLEWMGW	MSTV..TGNT	NSAQKFQ.GRVFLTRDTSSTAYLELRSLRPDDTAVYYC	ARGLCRDSSCLTPYYYYGMDV	WGKGLTVTVSS
ITWVRQAPGGGLEWMGW	MSTV..TGNT	NSAQKFQ.GRVFLTRDTSSTAYLELRSLRPDDTAVYYC	ARGLCRDSSCLTPYYYYGMDV	WGKGLTVTVSS
FTWVRQAPGGGLEWMGW	ISSY..NGNT	DYAKQFE.GRVMTTDTSTTTAYMELRGLKSDDTAMYYC	ARGPQMDV	WGQGTTVTVSS
FTWVRQAPGGGLEWMGW	ISSY..NGNT	DYAKQFE.GRVMTTDTSTTTAYMELRGLKSDDTAMYYC	ARGPQMDV	WGQGTTVTVSS
FTWVRQAPGGGLEWMGW	ISSY..NGNT	DYAKQFE.GRVMTTDTSTTTAYMELRGLKSDDTAMYYC	ARGPQMDV	WGQGTTVTVSS
FTWVRQAPGGGLEWMGW	ISSY..NGNT	DYAKQFE.GRVMTTDTSTTTAYMELRGLKSDDTAMYYC	ARGPQMDV	WGQGTTVTVSS
FTWVRQAPGGGLEWMGW	ISSY..NGNT	DYAKQFE.GRVMTTDTSTTTAYMELRGLKSDDTAMYYC	ARGPQMDV	WGQGTTVTVSS
FTWVRQAPGGGLEWMGW	ISSY..NGNT	DYAKQFE.GRVMTTDTSTTTAYMELRGLKSDDTAMYYC	ARGPQMDV	WGQGTTVTVSS
FTWVRQAPGGGLEWMGW	ISSY..NGNT	DYAKQFE.GRVMTTDTSTTTAYMELRGLKSDDTAMYYC	ARGPQMDV	WGQGTTVTVSS
FTWVRQAPGGGLEWMGW	ISSY..NGNT	DYAKQFE.GRVMTTDTSTTTAYMELRGLKSDDTAMYYC	ARGPQMDV	WGQGTTVTVSS
FTWVRQAPGGGLEWMGW	ISSY..NGNT	DYAKQFE.GRVMTTDTSTTTAYMELRGLKSDDTAMYYC	ARGPQMDV	WGQGTTVTVSS
FTWVRQAPGGGLEWMGW	ISSY..NGNT	DYAKQFE.GRVMTTDTSTTTAYMELRGLKSDDTAMYYC	ARGPQMDV	WGQGTTVTVSS
FTWVRQAPGGGLEWMGW	ISSY..NGNT	DYAKQFE.GRVMTTDTSTTTAYMELRGLKSDDTAMYYC	ARGPQMDV	WGQGTTVTVSS
FTWVRQAPGGGLEWMGW	ISSY..NGNT	DYAKQFE.GRVMTTDTSTTTAYMELRGLKSDDTAMYYC	ARGPQMDV	WGQGTTVTVSS
FTWVRQAPGGGLEWMGW	ISSY..NGNT	DYAKQFE.GRVMTTDTSTTTAYMELRGLKSDDTAMYYC	ARGPQMDV	WGQGTTVTVSS

图10续前

CTLA4 PMPL Rd 2板E2噬菌体测序的比对

序列ID	V-基因和 等位基因	J-基因和 等位基因	D-基因和 等位基因	FR1-IMGT	CDR1-IMGT
CTLA4pmp1-Rd2-E2-G10	HV1-18*01 F	HJ6*02 F	HD1-14*01 ORF	QVQLVQSGA.EVKKPGASVKVSKAS	GYIF..TSYG
CTLA4pmp1-Rd2-E2-F1	HV1-18*01 F	HJ6*02 F	HD1-14*01 ORF	QVQLVQSGA.EVKKPGASVKVSKAS	GYIF..TSYG
CTLA4pmp1-Rd2-E2-C10	HV3-53*01	HJ1*01 F	HD5-24*01 ORF	EVQLVQSGG.GLIQPGGSLRLSCAAS	GFTV..SSEY
CTLA4pmp1-Rd2-E2-F2	HV3-53*02	HJ1*01 F	HD5-24*01 ORF	EVQLVQSGG.GLIQPGGSLRLSCAAS	GFTV..SSEY
CTLA4pmp1-Rd2-E2-E2	HV3-53*03	HJ1*01 F	HD5-24*01 ORF	EVQLVQSGG.GLIQPGGSLRLSCAAS	GFTV..SSEY
CTLA4pmp1-Rd2-E2-G6	HV3-53*04	HJ1*01 F	HD5-24*01 ORF	EVQLVQSGG.GLIQPGGSLRLSCAAS	GFTV..SSEY
CTLA4pmp1-Rd2-E2-D3	HV3-53*05	HJ1*01 F	HD5-24*01 ORF	EVQLVQSGG.GLIQPGGSLRLSCAAS	GFTV..SSEY
CTLA4pmp1-Rd2-E2-H3	HV3-53*06	HJ1*01 F	HD5-24*01 ORF	EVQLVQSGG.GLIQPGGSLRLSCAAS	GFTV..SSEY
CTLA4pmp1-Rd2-E2-H12	HV3-53*07	HJ1*01 F	HD5-24*01 ORF	EVQLVQSGG.GLIQPGGSLRLSCAAS	GFTV..SSEY
CTLA4pmp1-Rd2-E2-H8	HV3-53*08	HJ1*01 F	HD5-24*01 ORF	EVQLVQSGG.GLIQPGGSLRLSCAAS	GFTV..SSEY
CTLA4pmp1-Rd2-E2-G5	HV1-18*01 F	HJ6*02 F	HD2-15*01 F	EVQLVESGA.EVRKPGESLTISCKAS	GYTF..TSYG
CTLA4pmp1-Rd2-E2-H9	HV3-23*04 F	HJ1*01 F	HD4-23*01 ORF	EVQLVESGG.GLVQPGGSLRTPCAAS	GFTF..SSYA

图10续前

CTLA4 PMPL Rd 2板E2噬菌体测序的比对

FR2-IMG	CDR2-IMG	FR3-IMG	CDR3-IMG	FR4-IMG
FTWVRQAPGGGLEWVGW	ISSY..NGNT	DYAQKFE.GRVTIMTTDTSITTAYMELRGLKSDDTAMYYC	ARGPQMDV	WGQGTTLTVSS
FTWVRQAPGGGLEWVGW	ISSY..NGNT	DYAQKFE.GRVTIMTTDTSITTAYMELRGLKSDDTAMYYC	ARGPQMDV	WGQGTTLTVSS
MTWVRQAPGKGLEWVSN	IYTS...GPT	YYADSVK.GRFTISRDNVAKNSLYLQMNLSRAEDTAVYYC	ARVGNNGGGYNL	WGQGTTLTVSS
MTWVRQAPGKGLEWVSN	IYTS...GPT	YYADSVK.GRFTISRDNVAKNSLYLQMNLSRAEDTAVYYC	ARVGNNGGGYNL	WGQGTTLTVSS
MTWVRQAPGKGLEWVSN	IYTS...GPT	YYADSVK.GRFTISRDNVAKNSLYLQMNLSRAEDTAVYYC	ARVGNNGGGYNL	WGQGTTLTVSS
MTWVRQAPGKGLEWVSN	IYTS...GPT	YYADSVK.GRFTISRDNVAKNSLYLQMNLSRAEDTAVYYC	ARVGNNGGGYNL	WGQGTTLTVSS
MTWVRQAPGKGLEWVSN	IYTS...GPT	YYADSVK.GRFTISRDNVAKNSLYLQMNLSRAEDTAVYYC	ARVGNNGGGYNL	WGQGTTLTVSS
MTWVRQAPGKGLEWVSN	IYTS...GPT	YYADSVK.GRFTISRDNVAKNSLYLQMNLSRAEDTAVYYC	ARVGNNGGGYNL	WGQGTTLTVSS
MTWVRQAPGKGLEWVSN	IYTS...GPT	YYADSVK.GRFTISRDNVAKNSLYLQMNLSRAEDTAVYYC	ARVGNNGGGYNL	WGQGTTLTVSS
MTWVRQAPGKGLEWVSN	IYTS...GPT	YYADSVK.GRFTISRDNVAKNSLYLQMNLSRAEDTAVYYC	ARVGNNGGGYNL	WGQGTTLTVSS
ISWVRQAPGGGLEWVGW	ISAY..NGNT	NYAQKLG.GRVTIMTTDTSITTAYMELRGLKSDDTAMYYC	ATDLWPIYCSGGSCYETSYYGMDV	WGQGTTLTVSS
MSWVRQAPGKGLEWVSV	ISGS..GTNT	HYADSVK.GRFTISRDNVAKNSLYLQMNLSRAEDTAVYYC	VREFGGPSNY	WGQGTTLTVSS

图10续前

CTLA4 PMPL Rd 2板E2噬菌体测序的比对

序列ID	V-基因和 等位基因	J-基因和 等位基因	FR1-IMG1	CDRI-IMG1
CTLA4pmp1-Rd2-E2-A7	LV2-11*01 F	LJ1*01 F	QSALTQPRS.VSGSPGQSVTISCTGT	SSDVG...GKYK
CTLA4pmp1-Rd2-E2-D4	LV2-11*01 F	LJ2*01 F	QPVLTPQRS.VSGSPGQSVTISCTGT	SSDVG...GNYN
CTLA4pmp1-Rd2-E2-G9	LV2-11*01 F	LJ2*01 F	QPVLTPQRS.VSGSPGQSVTISCTGT	SSDVG...GNYN
CTLA4pmp1-Rd2-E2-A10	LV8-61*01 F	LJ2*01 F	QTVTQEPS.FSVAPGGTVLTCALS	SGSVS...SNYH
CTLA4pmp1-Rd2-E2-A12	LV8-61*01 F	LJ3*02 F	QTVTQEPS.FSVSPGGTVLTCGLS	SGSVS...TSYY
CTLA4pmp1-Rd2-E2-E5	LV8-61*01 F	LJ3*02 F	HTVVTQEPS.FSVTPGGTVLTCGLS	SGSIS...TSYY
CTLA4pmp1-Rd2-E2-H5	LV6-57*02 F	LJ3*02 F	NFMLTHPHS.VSESPGKTVTISCTGS	SDSL...ASNY
CTLA4pmp1-Rd2-E2-C4	LV6-57*04 (F)	LJ2*01 F	QPVLTPQPHS.VSESPGKTVTISCTRS	GGSF...ADNY
CTLA4pmp1-Rd2-E2-D11	LV6-57*04 (F)	LJ2*01 F	QPVLTPQPHS.VSESPGKTVTISCTRS	GGSF...ADNY
CTLA4pmp1-Rd2-E2-H1	LV6-57*04 (F)	LJ2*01 F	QPVLTPQPHS.VSESPGKTVTISCTRS	GGSF...ADNY
CTLA4pmp1-Rd2-E2-E11	LV6-57*04 (F)	LJ2*01 F	QPVLTPQPHS.VSESPGKTVTISCTRS	GGSF...ADNY
CTLA4pmp1-Rd2-E2-A4	KV1D-12*01 F	KJ5*01 F	DIQMTQSPSSVSASIGDRVITCRAS	QDI...SNS
CTLA4pmp1-Rd2-E2-H10	LV7-46*01 F	LJ3*02 F	QTVTQEPS.LTVSPGGTVLTCGSS	TGAVT...TGHY
CTLA4pmp1-Rd2-E2-F3	LV7-46*01 F	LJ2*01 F	QTVTQEPS.LTVSPGGTVLTCGSS	TGAVT...SGHY
CTLA4pmp1-Rd2-E2-F6	LV7-46*01 F	LJ2*01 F	QTVTQEPS.LTVSPGGTVLTCGSS	TGAVT...SGHY

图10续前

CTLA4 PMPL Rd 2板E2噬菌体测序的比对

FR2-IMG1	CDR2-IMG1	FR3-IMG1	CDR3-IMG1	FR4-IMG1
VSWYQHHPGKAPKLMY	DV.....S	ERPSGVP.DRFSGSK..SGNTASLTISGLQAEDEADYYC	SSYAGSNSHFV	FGTGTKLTVL
VSWYQQHPGKAPKLIY	EV.....N	KRPSGVP.DRFSGSK..SGNTASLTISGLQAEDEADYYC	SSYSSSSTLV	FGGGTKLTVL
VSWYQQHPGKAPKLIY	EV.....N	KRPSGVP.DRFSGSK..SGNTASLTISGLQAEDEADYYC	SSYSSSSTLV	FGGGTKLTVL
PSWYFQQTPGQAPRTLIY	NT.....D	IRSHGVP.DRFSGSL..LGNKAALTTTGAQPNDESEYYC	ALYMGSGISI	FGGGTKVTVL
PSWYQQTPGQAPRTLIY	TT.....N	TRSSGVP.DRFSGSL..LGNKAALTTTGAQADESDYYC	VLYMGSGIIVV	FGGGTKLTVL
PIWYQHTPGQAPRTLIY	TT.....N	TPSSGVP.DRFSGSL..LGNKAALTTTGAQEDDESYYC	VLYMGSGIIVV	FGGRTKLTVL
VQWYQQRPGSAPTTVIY	EN.....N	QRPSGVP.DRFSGSIDSSNSASLTISALETEDEADYYC	QSYDGTVP	FGTGTKLTVL
VQWYQQRPGSAPTLMIY	EH.....H	QRPFGVP.DRFSGSIDSSNSASLTISGLKTEDEADYYC	QSYDSSTPW	FGGGTKLTVL
VQWYQQRPGSAPTLMIY	EH.....H	QRPFGVP.DRFSGSIDSSNSASLTISGLKTEDEADYYC	QSYDSSTPW	FGGGTKLTVL
VQWYQQRPGSAPTLMIY	EH.....H	QRPFGVP.DRFSGSIDSSNSASLTISGLKTEDEADYYC	QSYDSSTPW	FGGGTKLTVL
VQWYQQRPGSAPTLMIY	EH.....H	QRPFGVP.DRFSGSIDSSNSASLTISGLKTEDEADYYC	QSYDSSTPW	FGGGTKLTVL
LAWYQQKPGKAPKLIY	GA.....S	NLRSGVP.SRFSGGG..SGTYFTLTISSLQPEDFAITYC	QQGNSFPIT	FGQGRTRLEIK
PYWFQQKPGQAPTTLIY	DA.....T	HKHSWTP.ARFSGSV..LGGKAALTLGSAQPEDEADYYC	LLSYSGARV	FGGGTKLTVL
PYWFQQKPGQAPRTLIY	DT.....T	NRHSWTP.ARFSGSL..LGAKAALTLGSAQPEDEADYYC	LLSYSGDRV	FGGGTKLTVL
PYWFQQKPGQAPRTLIY	DT.....T	NRHSWTP.ARFSGSL..LGAKAALTLGSAQPEDEADYYC	LLSYSGDRV	FGGGTKLTVL

图10续前

CTLA4 PMPL Rd 2板E2噬菌体测序的比对

序列ID	V-基因和 等位基因	J-基因和 等位基因	FR1-IMG1	CDR1-IMG1
CTLA4pmp1-Rd2-E2-D8	LV7-46*01F	LJ2*01F	QTVWTQEPS.LTVSPGGTVLTCGSS	TGAVT...SGHY
CTLA4pmp1-Rd2-E2-D10	LV7-46*01F	LJ2*01F	QTVWTQEPS.LTVSPGGTVLTCGSS	TGAVT...SGHY
CTLA4pmp1-Rd2-E2-H6	LV7-46*01F	LJ2*01F	QTVWTQEPS.LTVSPGGTVLTCGSS	TGAVT...SGHY
CTLA4pmp1-Rd2-E2-F12	LV1-40*01F	LJ1*01F	QSVLTQPPS.VSGAPGQRVTISCTGS	SSNIG...AGYD
CTLA4pmp1-Rd2-E2-H2	LV1-40*01F	LJ1*01F	QSVLTQPPS.VSGAPGQRVTISCTGS	SSNIG...AGYD
CTLA4pmp1-Rd2-E2-E1	LV1-40*01F	LJ1*01F	QSVLTQPPS.VSGAPGQRVTISCTGS	SSNIG...AGYD
CTLA4pmp1-Rd2-E2-F10	LV1-40*01F	LJ1*01F	QSVLTQPPS.VSGAPGQRVTISCTGS	SSNIG...AGYD
CTLA4pmp1-Rd2-E2-E9	LV1-40*01F	LJ1*01F	QSVLTQPPS.VSGAPGQRVTISCTGS	SSNIG...AGYD
CTLA4pmp1-Rd2-E2-G2	LV1-40*01F	LJ1*01F	QSVLTQPPS.VSGAPGQRVTISCTGS	SSNIG...AGYD
CTLA4pmp1-Rd2-E2-H11	LV1-40*01F	LJ1*01F	QSVLTQPPS.VSGAPGQRVTISCTGS	SSNIG...AGYD
CTLA4pmp1-Rd2-E2-E7	LV1-40*01F	LJ1*01F	QSVLTQPPS.VSGAPGQRVTISCTGS	SSNIG...AGYD
CTLA4pmp1-Rd2-E2-D5	LV1-40*01F	LJ1*01F	QSVLTQPPS.VSGAPGQRVTISCTGS	SSNIG...AGYD
CTLA4pmp1-Rd2-E2-G3	LV1-40*01F	LJ1*01F	QSVLTHPPS.VSGAPGQRVTISCTGS	SSNIG...AGYD
CTLA4pmp1-Rd2-E2-A8	LV1-40*01F	LJ1*01F	QSVLTHPPS.VSGAPGQRVTISCTGS	SSNIG...AGYD
CTLA4pmp1-Rd2-E2-D6	LV1-40*01F	LJ1*01F	QSVLTQPPS.VSGAPGQRVTISCTGS	SSNIG...AGYD

图10续前

CTLA4 PMPL Rd 2板E2噬菌体测序的比对

FR2-IMG1	CDR2-IMG1	FR3-IMG1	CDR3-IMG1	FR4-IMG1
PYWFQQKPGQAPRTLIY	DT.....T	NRHSWTP.ARFSGSL..LGAKAALTLGVPQPEDEADYYC	LLSYSGDRV	FGGGTKLTVL
PYWFQQKPGQAPRTLIY	DT.....T	NRHSWTP.ARFSGSL..LGAKAALTLGVPQPEDEADYYC	LLSYSGDRV	FGGGTKLTVL
PYWFQQKPGQAPRTLIY	DT.....T	NRHSWTP.ARFSGSL..LGAKAALTLGVPQPEDEADYYC	LLSYSGDRV	FGGGTKLTVL
VHWYQQLPGTAPKLLIY	GN.....S	SRPSGVP.DRFSGSK...SGTSASLAISGLQSEDEADYYC	LSWDESLNAYV	FGSGTKVTVL
VHWYQQLPGTAPKLLIY	GN.....S	SRPSGVP.DRFSGSK...SGTSASLAISGLQSEDEADYYC	LSWDESLNAYV	FGSGTKVTVL
VHWYQQLPGTAPKLLIY	GN.....S	SRPSGVP.DRFSGSK...SGTSASLAISGLQSEDEADYYC	LSWDESLNAYV	FGSGTKVTVL
VHWYQQLPGTAPKLLIY	GN.....S	SRPSGVP.DRFSGSK...SGTSASLAISGLQSEDEADYYC	LSWDESLNAYV	FGSGTKVTVL
VHWYQQLPGTAPKLLIY	GN.....S	SRPSGVP.DRFSGSK...SGTSASLAISGLQSEDEADYYC	LSWDESLNAYV	FGSGTKVTVL
VHWYQQLPGTAPKLLIY	GN.....S	SRPSGVP.DRFSGSK...SGTSASLAISGLQSEDEADYYC	LSWDESLNAYV	FGSGTKVTVL
VHWYQQLPGTAPKLLIY	GN.....S	SRPSGVP.DRFSGSK...SGTSASLAISGLQSEDEADYYC	LSWDESLNAYV	FGSGTKVTVL
VHWYQQLPGTAPKLLIY	GN.....S	SRPSGVP.DRFSGSK...SGTSASLAISGLQSEDEADYYC	LSWDESLNAYV	FGSGTKVTVL
VHWYQQLPGTAPKLLIY	GN.....S	SRPSGVP.DRFSGSK...SGTSASLAISGLQSEDEADYYC	LSWDESLNAYV	FGSGTKVTVL
VHWYQQLPGTAPKLLIY	GN.....S	SRPSGVP.DRFSGSK...SGTSASLAISGLQSEDEADYYC	LSWDESLNAYV	FGSGTKVTVL
VHWYQQLPGTAPKLLIY	GN.....S	SRPSGVP.DRFSGSK...SGTSASLAISGLQSEDEADYYC	LSWDESLNAYV	FGSGTKVTVL
VHWYQQLPGTAPKLLIY	GN.....S	SRPSGVP.DRFSGSK...SGTSASLAISGLQSEDEADYYC	LSWDESLNAYV	FGSGTKVTVL
VHWYQQLPGTAPKLLIY	GN.....S	SRPSGVP.DRFSGSK...SGTSASLAISGLQSEDEADYYC	LSWDESLNAYV	FGSGTKVTVL

图10续前

CTLA4 PMPL Rd 2板E2噬菌体测序的比对

序列ID	V-基因和 等位基因	J-基因和 等位基因		FR1-IMGT	CDR1-IMGT
CTLA4pmp1-Rd2-E2-G10	LV1-40*01F	LJ1*01F		QSVLTHPPS.VSGAPGQRVTISCTGS	SSNIG...AGYD
CTLA4pmp1-Rd2-E2-F1	LV1-40*01F	LJ1*01F		QSVLTQPPS.VSGAPGQRVTISCTGS	SSNIG...AGYD
CTLA4pmp1-Rd2-E2-C10	LV2-14*01F	LJ1*01F		QSALTQPAS.VSGSPGQSITISCTGT	SGDVG...AHDY
CTLA4pmp1-Rd2-E2-F2	LV2-14*01F	LJ1*01F		QSALTQPAS.VSGSPGQSITISCTGT	SGDVG...AHDY
CTLA4pmp1-Rd2-E2-E2	LV2-14*01F	LJ1*01F		QSALTQPAS.VSGSPGQSITISCTGT	SGDVG...AHDY
CTLA4pmp1-Rd2-E2-G6	LV2-14*01F	LJ1*01F		QSALTQPAS.VSGSPGQSITISCTGT	SGDVG...AHDY
CTLA4pmp1-Rd2-E2-D3	LV2-14*01F	LJ1*01F		QSALTQPAS.VSGSPGQSITISCTGT	SGDVG...AHDY
CTLA4pmp1-Rd2-E2-H3	LV2-14*01F	LJ1*01F		QSALTQPAS.VSGSPGQSITISCTGT	SGDVG...AHDY
CTLA4pmp1-Rd2-E2-H12	LV2-14*01F	LJ1*01F		QSALTQPAS.VSGSPGQSITISCTGT	SGDVG...AHDY
CTLA4pmp1-Rd2-E2-H8	LV2-14*01F	LJ1*01F		QSALTQPAS.VSGSPGQSITISCTGT	SGDVG...AHDY
CTLA4pmp1-Rd2-E2-G5	LV1-47*02F	LJ3*02F		QPGLTQPPS.ASGTPGQRVTLSCTGS	SSNI....GSNY
CTLA4pmp1-Rd2-E2-H9	LV1-40*01F	LJ1*01F		QSVLTHPPS.VSGAPGQRVTISCTGN	SSNIG...APYD

图10续前



序号		V-基因和等位基因	J-基因和等位基因	D-基因和等位基因	V-D-J-区
CTLA4pmpI-Rd2-E2-A7		Homsap IGHV3-30-3*01 F	Homsap IGHJ3*02 F	Homsap IGHD4-17*01 F	cagggtgcagctgggtgcagctctggggga...agtgtgt ccggcctgggaggtccctgcgactcgcctgtgcagcc ctgtgattcacttc.....aggagtacgctatgca ctgggtccgcaactccaggcaagggctggagtg ggtggcagttatacatatgat.....ggagacaacactf ttatgcagacccgtgaag...ggccggtcaccatct ccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaat gaacagcctgagagctgaggacacggctgtgtatta ctgtgcgaaactcgggtgactactgtatgctttgat ctggggccaaggaaacctgggtcaccgtctctcag
CTLA4pmpI-Rd2-E2-D4		Homsap IGHV1-46*01 F, 或 Homsap IGHV1-46*02 F 或 Homsap IGHV1-46*03 F	Homsap IGHJ4*02 F	Homsap IGHD2-21*01 F	cagggtgcagctgggtgcagctctggagct...gaggtgaa gaagcctggggcctcagtgagcttctctgcaaggga ctggatacaccttc.....atcaccgactatataca ctgggtgcggcagggccctggacaagggcttgagt gatgggaagactatccccagt.....gatggaagtac aattacgcacagaagttccgg...ggcagagtcacca tgaccaggacacgctccagagaaacggctcatatgg agctgagcagcctgcgatacagaggaacggccctat attattgtgcgagagatggtagtacttacgacttgaca actggggccaggaccctgggtcaccgtctctcag
CTLA4pmpI-Rd2-E2-G9		Homsap IGHV1-46*01 F, 或 Homsap IGHV1-46*02 F 或 Homsap IGHV1-46*03 F	Homsap IGHJ4*02 F	Homsap IGHD2-21*01 F	cagggtgcagctgggtgcagctctggagct...gaggtgaa gaagcctggggcctcagtgagcttctctgcaaggga ctggatacaccttc.....atcaccgactatataca ctgggtgcggcagggccctggacaagggcttgagt gatgggaagactatccccagt.....gatggaagtac aattacgcacagaagttccgg...ggcagagtcacca tgaccaggacacgctccagagaaacggctcatatgg agctgagcagcctgcgatacagaggaacggccctat attattgtgcgagagatggtagtacttacgacttgaca actggggccaggaccctgggtcaccgtctctcag
CTLA4pmpI-Rd2-E2-A10		Homsap IGHV1-69*04 F, 或 Homsap IGHV1-69*09 F 或 Homsap IGHV1-69*11 F	Homsap IGHJ4*02 F		cagggtacagctgcagcagtcaggggct...gaggtga agaagcctgggtcctcggggaaggtctctgcaaggc ttctggaggcaccttc.....agcagctatgctatca gctgggtgcgacagggccctggacaagggcttgagt ggatgggaaggatcctctatc.....cttggtatagc aaactacgcacagaagttccag...ggcagagtcacg attaccgagcgaatccacgagcagcagcctacatg gagctgagcagcctgagatctgaggaacggccgtg fatactgtgcgagagatgggactactggggccagg gcaccctgggtcaccgtctctcag

图11

V-J-区	V-区	FR1-IMGT	CDR1-IMGT	FR2-IMGT
	<p>caggtgcagctggtgcagctctgggga...agtgtg tccggcctgggaggtccctgcgactgcctgtcag cctctggatcaccttc.....aggagttacgctatg cactgggtccgacagctccaggcaagggtctgga gtgggtggcagttatcatatgat.....ggagaca cactttttatgcagagcgcgtgaag...ggccggttca ccatctccagagacaattccaagaacacgctgtatct gcaaatgaacagcctgagagctgaggacacggct gtgtattactgtcga</p>	<p>caggtgcagctggtgc agctctgggga...agtg tggccggcctgggag gtccctgcgactgcct gtgcagcctct</p>	<p>ggattcacttc... .....aggagtt acgct</p>	<p>atgcactgggtc cgccagactcc aggcaagggg ctggagtggtg gcagtt</p>
	<p>caggtgcagctggtgcagctctggagct...gaggtga agaagcctggggcctcagtgaaagcttctcgaagg gatctggatacaccttc.....atcaccgactat acactgggtgcggcagggccctggacaagggtctg agtggatgggaagactatccccagt.....gatgga agtacaattacgcacagaattccgg...ggcagag tcaccatgaccaggacacgtccacgagaacggct tacatggagctgagcagcctgcgactcagaggacac ggccctataattgtgcgagaga</p>	<p>caggtgcagctggtgc agctctggagct...gagg tgaagaagcctggggc ctcagtgaaagcttctg caagggatct</p>	<p>ggatacaccttc. .....atcacc gactat</p>	<p>atacactgggtg cggcagggcccc tggacaagggc ttgagtgatgg gaaga</p>
	<p>caggtgcagctggtgcagctctggagct...gaggtga agaagcctggggcctcagtgaaagcttctcgaagg gatctggatacaccttc.....atcaccgactat acactgggtgcggcagggccctggacaagggtctg agtggatgggaagactatccccagt.....gatgga agtacaattacgcacagaattccgg...ggcagag tcaccatgaccaggacacgtccacgagaacggct tacatggagctgagcagcctgcgactcagaggacac ggccctataattgtgcgagaga</p>	<p>caggtgcagctggtgc agctctggagct...gagg tgaagaagcctggggc ctcagtgaaagcttctg caagggatct</p>	<p>ggatacaccttc. .....atcacc gactat</p>	<p>atacactgggtg cggcagggcccc tggacaagggc ttgagtgatgg gaaga</p>
	<p>caggtacagctgcagcagtcaggggt...gaggtg aagaagcctgggtcctcgggtgaaggtctctcgaag gctctggagcaccttc.....agcagctatgct atcagctgggtgcgacagggccctggacaagggtct tgagtgatgggaaggatcaccctatc.....cttgg atagcaactacgcacagaagttccag...ggcaga gtcacgattaccgggacgaatccacgagcacagc ctacatggagctgagcagcctgagatctgaggaca cggccgtgtattactgtgcgagaga</p>	<p>caggtacagctgcagc agtcaggggt...gag gtgaagaagcctgggt cctcgggtgaaggtctcct gcaaggctct</p>	<p>ggaggcaccttc .....agcag ctatgct</p>	<p>atcagctgggtg cgacagggcccc tggacaagggc ttgagtgatgg gaagg</p>

图11续前

CDR2-IMGT	FR3-IMGT	CDR3-IMGT	结合部	J-区	FR4-IMGT
atatcatatgat... ...ggagacaac act	ttttatgcagacg cogtgaag...g gccgggtcacca tctccagagaca attccaagaac acgctgtatctgc aaatgaacagc ctgagagctga ggacacggctg tgtattactgt	gogaaactcgggg tgactacgtatgcitt tgatac	tgtgcgaaactcg gggtgactacgta tgctttgatactg g	atgctttgatat ctggggccaa ggaaccctggt caccgtctctc ag	tggggccaagg aaccctggtcac cgtctctcag
ctcatccccagt.. ....gatggaagta ca	atttacgcacag aagttccg...g gcagagtcacc atgaccaggga cacgtccacga gaacggctctac atggagctgag cagcctgcgatc agaggacacg gccctatattatf gt	gogagagatggtg gtcattacgactttg acaac	tgtgcgagagat ggtagtcattacg actttgacaactg g	acgacttgac aactggggcc agggcaccctg gtcaccgtctcc tcag	tggggccaggg caccctggtcac cgtctctcag
ctcatccccagt.. ....gatggaagta ca	atttacgcacag aagttccg...g gcagagtcacc atgaccaggga cacgtccacga gaacggctctac atggagctgag cagcctgcgatc agaggacacg gccctatattatf gt	gogagagatggtg gtcattacgactttg acaac	tgtgcgagagat ggtagtcattacg actttgacaactg g	acgacttgac aactggggcc agggcaccctg gtcaccgtctcc tcag	tggggccaggg caccctggtcac cgtctctcag
atcatccctatc... ...cttgatagc a	aactacgcaca gaagttccag... ggcagagtcac gattaccgagg acgaatccacg agcacagccta catggagctga gcagcctgaga tctgaggacac ggccgtgatta ctgt	gogagagattggg actac	tgtgcgagagatt gggactactgg	gactactgggg ccagggcacc ctggtcaccgtc tctcag	tggggccaggg caccctggtcac cgtctctcag

图11续前

序号	V-基因和等位基因	J-基因和等位基因	D-基因和等位基因	V-D-J-区
CTLA4pmp1-Rd2-E2-A12	Homsap IGHV3-23*04 F	Homsap IGHJ4*02 F	Homsap IGHD1-7*01 F	cagggtgcagctgggtgcagctcggggga...ggcttgg acagcctgggggtccctgagactcctctgagcagcct ctggattaccctt.....agcagctatgccatgagc tgggtccgccaaggtccaaggaagggctggagtg ggctcagctattagtgtagt.....gggtgtagcacat actacgcagactccgtgaag...ggccggtcaccatc tcagagacaattccaagaacacgctglatctgcaa tgaacagcctgagagctgaggacaaggctgtgtatta ctgtgcgagagaaggggataactggaaactggcctt gactactggggccaggggcaccctggcaccgctcct cag
CTLA4pmp1-Rd2-E2-E5	Homsap IGHV3-23*04 F	Homsap IGHJ4*02 F	Homsap IGHD1-7*01 F	cagggtgcagctgggtgcagctcggggga...ggcttgg acagcctgggggtccctgagactcctctgagcagcct ctggattaccctt.....agcagctatgccatgagc tgggtccgccaaggtccaaggaagggctggagtg ggctcactctattactgtgtaat.....gggtgtagcacata ctacgcagactccgtgaag...ggccggtcaccatc cagagacaattccaagaacacgctglatctgcaa aacagcctgagagctgaggacaaggctgtgtattact gtgcgagagaaggggataactggaaactggccttga ctactggggccaggggcaccctggcaccgctcctca g
CTLA4pmp1-Rd2-E2-H5	Homsap IGHV1-46*01 F, 或 Homsap IGHV1-46*03 F	Homsap IGHJ6*02 F	Homsap IGHD5-24*01 ORF	gagggtgcagctgggtgcagctcggggct...gagggtgaa gaagcctggggcctcagtgaaagttcctgcaaggca ctggatacacctt.....accagctactatagca ctgggtgcgacagggccctggacaagggctgagtg gatgggaataatcaaccctagt.....gggtgtagcac aagctacgcacagaagttccag...ggcagagtcacc atgaccagggacatgtccacgagcacagctacatg gagctgagcagcctgagatctgaggacaaggctgtg tattactgtgcgagagagagatggcccccctccttcg aactacggtatggagctcggggccaaggacaatg gtcaccgctcctca
CTLA4pmp1-Rd2-E2-C4	Homsap IGHV1-46*01 F, 或 Homsap IGHV1-46*03 F	Homsap IGHJ6*02 F	Homsap IGHD1-1*01 F	gagggtgcagctgggtgcagctcggggct...gagggtgaa gaagcctggggcctcagtgaaagttcctgcaaggca ctggatacacctt.....accagctactatagca ctgggtgcgacagggccctggacaagggctgagtg gatgggaataatcaaccctagt.....gggtgtagcac aagctacgcacagaagttccag...ggcagagtcacc atgaccagggacacgctcagagcacagctacatg gagctgagcagcctgagatctgaggacaaggcctgtg tattactgtgcgagagaactaaaacgggggattact actactactacggtatggagctcggggccaagggac cacgggtcaccgctcctca

图11续前

V-J-区	V-区	FR1-IMGT	CDR1-IMGT	FR2-IMGT
	<p>caggTgcagctggTgcagTctggggga...ggctTg                      tacagcctgggggtccctgagactctcctgTgcagc                      ctctggattcaccTtT.....agcagctatgccaTg                      agctgggtccccaagctccagggaaagggctTg                      agtgggtTctcagctattagtTgTagt.....gTgTgTgTg                      cacatactacgcagactccgtgaag...ggccggTtTc                      accatctccagagacaattccaagaacacgcTgTat                      ctgcaaatgaacagcctgagagctgaggacaagg                      ctgTgtattactgTgcgagaga</p>	<p>caggTgcagctggTgc                      agTctggggga...ggct                      TgTtacagcctgggg                      gTccctgagactctcctg                      Tgcagcctct</p>	<p>ggattcaccTtT...                      .....agcagct                      atgcc</p>	<p>atgagctgggtc                      cgccaggctcc                      agggaaaggg                      ctggagtgggtc                      Tcagct</p>
	<p>caggTgcagctggTgcagTctggggga...ggctTg                      tacagcctgggggtccctgagactctcctgTgcagc                      ctctggattcaccTtT.....agcagctatgccaTg                      agctgggtccccaagctccagggaaagggctTg                      agtgggtTctcactattactgTgTaat.....gTgTgTgTg                      acatactacgcagactccgtgaag...ggccgTtTca                      ccatctccagagacaattccaagaacacgcTgTatct                      gcaaatgaacagcctgagagctgaggacacggct                      gTgtattactgTgcgagaga</p>	<p>caggTgcagctggTgc                      agTctggggga...ggct                      TgTtacagcctgggg                      gTccctgagactctcctg                      Tgcagcctct</p>	<p>ggattcaccTtT...                      .....agcagct                      atgcc</p>	<p>atgagctgggtc                      cgccaggctcc                      agggaaaggg                      ctggagtgggtc                      TcaTct</p>
	<p>gaggTgcagctggTgagTctggggct...gaggTga                      agaagcctggggcctcagTgaagTtTcTgcaagg                      catctggatacacctTc.....accagctactat                      gcactgggtTgcgacagggcccTggacaagggctTg                      agTggaTgggaataatcaaccctagT.....gTgTgTgTg                      gcacaagctacgcacagaagTtccaag...ggcaga                      gTcaccatgaccagggacatgTccacgagcacagT                      ctacatggagctgagcagcctgagatctgaggaca                      cggctgTgtattactgTgcgagaga</p>	<p>gaggTgcagctggTg                      agTctggggct...gagg                      Tgaagaagcctggggc                      ctcagTgaagTtTcctg                      caaggcatct</p>	<p>ggatacacctTc.                      .....accag                      ctactat</p>	<p>atgcactgggtg                      cgacagggccc                      Tggacaagggc                      TtgagTggaTgg                      gaata</p>
	<p>gaggTgcagctggTgcagTctggggct...gaggTga                      agaagcctggggcctcagTgaagTtTcTgcaagg                      catctggatacacctTc.....accagctactat                      gcactgggtTgcgacagggcccTggacaagggctTg                      agTggaTgggaataatcaaccctagT.....gTgTgTgTg                      gcacaagctacgcacagaagTtccaag...ggcaga                      gTcaccatgaccagggacatgTccacgagcacagT                      ctacatggagctgagcagcctgagatctgaggaca                      cggcctgTgtattactgTgcgagaga</p>	<p>gaggTgcagctggTgc                      agTctggggct...gagg                      Tgaagaagcctggggc                      ctcagTgaagTtTcctg                      caaggcatct</p>	<p>ggatacacctTc.                      .....accag                      ctactat</p>	<p>atgcactgggtg                      cgacagggccc                      Tggacaagggc                      TtgagTggaTgg                      gaata</p>

图11续前

CDR2-IMGT	FR3-IMGT	CDR3-IMGT	结合部	J-区	FR4-IMGT
attagtggtagt... ...ggtagtagca ca	tactacgcagac tccgtgaag...g gccggttcacca tctccagagaca attccaagaac acgctgtatctgc aaatgaacagc ctgagagctga ggacacggctg tgtattactgt	gcgagagaagag ggfataactggaac tggcttgactac	tgtgcgagagaa gagggataact ggaactggcttg actactgg	ctttgactactg gggccagggc accctggtcac cgtctcctcag	tggggccaggg caccctggtcac cgtctcctcag
attactggtaat... ...ggtagtagca ca	tactacgcagac tccgtgaag...g gccggttcacca tctccagagaca attccaagaac acgctgtatctgc aaatgaacagc ctgagagctga ggacacggctg tgtattactgt	gcgagagaagag ggfataactggaac tggcttgactac	tgtgcgagagaa gagggataact ggaactggcttg actactgg	ctttgactactg gggccagggc accctggtcac cgtctcctcag	tggggccaggg caccctggtcac cgtctcctcag
atcaaccctagt. ....ggtagtagc aca	agctacgcaca gaagttccag... ggcagagtcac catgaccaggg acatgtccacga gcacagcttaca tggagctgagc agcctgagatct gaggacacgg ctgtattactgt	gcgagagaggag atggccccgtcctt cgaactacgggatg gacgtc	tgtgcgagagag gagatggccccg ttccttcgaacta cgggatggacgtc tgg	actacgggatg gacgtctgggg ccaagggaca atggtcaccgtc tcttca	tggggccaagg gacaatggtcac cgtctctca
atcaaccctagt. ....ggtagtagc aca	agctacgcaca gaagttccag... ggcagagtcac catgaccaggg acacgtccacg agcacagtctac atggagctgag cagccctgagatc tgaggacacgg ccgtgtattactg t	gcgagagaactaa aacgccccgatta ctactactactacgg tatggacgtc	tgtgcgagagaa ctaaaacgcggg gattactactacta ctacggtatggac gtctgg	attactactact actacgggatg gacgtctgggg ccaagggacc acggtcaccgt ctcctca	tggggccaagg gaccacggtcac cgtctctca

图11续前

序号		V-基因 和等位 基因	J-基因 和等位 基因	D-基因和 等位基因	V-D-J-区
CTLA4pmp1-Rd2-E2-A4		Homsap IGHV3- 23*04 F	Homsap IGHJ3*02 F	Homsap IGH D6- 19*01 F	cagggtgcagctgggtgcagctggggga...ggcttgg acaagcctgggggtccctgagactctctgtgcagcct ctggattcacgitt.....agcagctatgcatgagtt gggtccgccaaggctccagggaagggctggagtg gtctcaagattagtgtagt.....gggtgtagcacaga ctacgcagactccggaag...ggccggtcccatctc cagagacaattccaagaacattgtatctggaaatg aacagcctgagagctgaggacacggctgtatattact gtgcgagaggagcagtgccctggctgatactg ggccaaggaccacggctcacgtctctcag
CTLA4pmp1-Rd2-E2-H10		Homsap IGHV1- 18*01 F	Homsap IGHJ6*04 F	Homsap IGH D2- 15*01 F	cagggtgcagctgggtgcagctggagg...gaggtgaa gaagcctggggcctcagtgaaagctctctgcaaggct tctgtgacacctt.....agcaggatgggatca cctgggtgcctcaggccctggacaaggcttgatg gatgggatggatgagcacctc.....actggaaca caaacctccgagcagaagttccag...ggcagagcttc ttgaccggagacacatccagagcacagcctacttg agctgaggagcctgagacctgacgacagcggctct attactgtgcgagaggactatgtcgtgatacagctgc ctaacccctactactattacgtatgacgtctgggg caaaggcaccctggctcacgtctctcag
CTLA4pmp1-Rd2-E2-F1		Homsap IGHV1- 18*01 F	Homsap IGHJ6*02 F, 或 Homsap IGHJ6*03 F	Homsap IGH D1- 14*01 ORF	cagggtacagctgcagcagtcaggaact...gaggtga agaagcctggggcctcagtgaaagctctctgcaagg ctctggtacatctt.....acgagttatggttact tgggtgcgagcagcccgacaaagcctgagtg atgggatggatcagttctac.....aatgtaacacag actatgcacaaaagttcag...ggcagagtcacat gaccacagacacatccagaccacagcctatagga gttgaggggtctgaaatctgacgacagcctatgatt attgtgcgagaggtccgaaatggacgtctggggcc aagggaccacggctcacgtctctcag
CTLA4pmp1-Rd2-E2-H8		Homsap IGHV3- 53*01 F, 或 Homsap IGHV3- 53*03 F	Homsap IGHJ1*01 F	Homsap IGH D5- 24*01 ORF	gaggtgcagctgggtgcagctggagga...ggcttgat ccagccgggggtccctgagactctctgagcagc ctctgggtcacctg.....agcagcagatcatg acctgggtccgcaagcctcagggaagggctgga gtgggtctcaaatattatacaagt.....gtccac ctactacgcagactctgtag...ggccgaltaccat ctccagggacaacccaagaactcactgtatctgca aatgaacagcctgagagccgaggacacggcgtgt attactgtgcgagtaggggaatggaggtggctaca ttgtggggccaggccacctggtcacgtctctcag

图11续前

V-J-区	V-区	FR1-IMGT	CDR1-IMGT	FR2-IMGT
	<p>cagggtcagctgggtcagctctggggga...ggcttgg                      tacagcctgggggctccctgagactctcctgtgcagc                      ctctggattcacggtt.....agcagctatgtcatga                      gttgggtccgcccaggctccagggaagggtggag                      tgggtcacaagtaattagtgtagt.....ggtgtagca                      cagactacgcagactccgtgaag...ggccggttccc                      catctccagagacaattccaagaacacattgtatctg                      gaaatgaacagcctgagagctgaggacacggctgt                      atattactgtgcgagag</p>	<p>cagggtcagctgggtc                      agtctggggga...ggct                      tggtaagcctggggg                      gtcctgagactctcctg                      tgcagcctct</p>	<p>ggattcacggtt...                      .....agcagct                      atgtc</p>	<p>atgagttgggtc                      cgccaggctcc                      agggaagggtg                      ctggagttgggtc                      tcaagt</p>
	<p>cagggtcagctgggtcagctctggagg...gaggtga                      agaagcctggggcctcagtgaggctcctgcaag                      gcttctgtgacacctt.....agcaggtatggg                      atcacctgggtcgtcagggccctggacaagggtt                      gagtggatgggatggatgagcaccgtc.....actgg                      aaacacaaactccgagcagaagttccag...ggca                      gactctctgacccgagacacatccacgagcacag                      cctacttggagctgaggagcctgagacctgacgac                      acggccgtctattactgtgagagag</p>	<p>cagggtcagctgggtc                      agtctggagg...gagg                      tgaagaagcctggggc                      ctgagtgaggctcctg                      caaggctct</p>	<p>ggtgacacctt..                      .....agcagg                      tatggg</p>	<p>atcacctgggtg                      cgtcaggccct                      ggacaagggt                      tgaatgatggg                      atgg</p>
	<p>caggtaagctgcagcagctcaggaact...gaggtg                      aagaagcctggggcctcagtgaaagctcctgcaa                      ggctctgtgtacatctt.....acgagttatggtt                      cacttgggtcggcaggccccggacaaggcctg                      agtggatgggatggatcagttctac.....aatggtaa                      cacagactatgcacaaaagttcag...ggcagagt                      caccatgaccacagacacatccacgaccacagcct                      atatggagttgaggggtctgaaactgacgacacgg                      ccatgtattatgtgcgagag</p>	<p>caggtaagctgcagc                      agtcaggaact...gag                      gtgaagaagcctgggg                      cctcagtgaaagctcct                      gcaaggctct</p>	<p>ggttacatctt....                      .....acgagtta                      tgg</p>	<p>ttcacttgggtg                      ggcaggcccc                      ggacaaggcct                      gagtggatggg                      atgg</p>
	<p>gaggtcagctgggtcagctctggagga...ggcttga                      tccagccgggggctccctgagactctcctgagcag                      cctctgggtcaccgtc.....agcagcagtagtac                      atgacctgggtccgcccaggctccagggaagggtt                      ggagtggtctcaaatattatcaagt.....ggtc                      ccacctactacgagactctgtgaag...ggccgattc                      accatctccaggacaacgccaagaactcactgtat                      ctgcaaatgacagcctgagagccgagacacgg                      ccgtgtattactgtgcgagag</p>	<p>gaggtcagctgggtc                      agtctggagga...ggct                      tgatccagccggggg                      gtcctgagactctcctg                      cgcagcctct</p>	<p>gggtcaccgtc.                      .....agcag                      cgagtac</p>	<p>atgacctgggtc                      cgccaggctcc                      agggaagggtg                      ctggagttgggtc                      tcaaat</p>

图11续前

CDR2-IMGT	FR3-IMGT	CDR3-IMGT	结合部	J-区	FR4-IMGT
attagtggtagt... ...ggtgtagca ca	gactacgcaga ctccgtgaag... ggccgggtcccc atctccagagac aattccaagaa cacattgtatctg gaaatgaacag cctgagagctg aggacacggct gtatattactgt	gcgagaggaggc agtgcctggtcgtt gatatc	tgtgcgagagga ggcagtgccctgt cgcttgatctcgtg	ttgatctctggg gccaaggagac cacggtcaccg tctcctcag	tggggccaagg gaccacggtcac cgctcctcag
atgagcaccgtc .....actggaaa caca	aactccgcga gaagttccag... ggcagagctctc ttgacccgagac acatccacgag cacagcctactt ggagctgagga gacctgagacctg acgacacggcc gtctattactgt	gcgagaggactat gtcgtgatagcagc tgcctaaccctfac tactattacggtag gacgtc	tgtgcgagagga ctatgtcgtgatag cagctgcctaacc ccctactactatta cggtatggacgtc tgg	ctactactattac ggtatggacgt ctggggcaaa ggcaccctggt cacctctcctc ag	tggggcaaagg caccctggtcac cgctcctcag
atcagttcttac... ...aatgtaaca ca	gactatgcaca aaagttcgag... ggcagagtcac catgaccacag acacatccacg accacagcctat atggagttgagg ggtctgaaatct gacgacacggc catgtattatgt	gcgagagggtccgc aaatggacgtc	tgtgcgagaggtc cgcaaatggacg tctgg	atggacgtctg ggccaagg accacggtcac cgctcctca	tggggccaagg gaccacggtcac cgctcctca
atttatacaagt... .....ggtcccacc	tactacgcagac tctgtgaag...g gccgattacca tctccagggaca acgccaagaac tcactgtatctgc aaatgaacagc ctgagagccga ggacacggccg tgtattactgt	gcgagagtaggga atggagggtggctac aatttg	tgtgcgagagta gggaatggaggt ggctacaattgtg g	tggggccagg gcaccctggtc accgtctcctca g	tggggccagg caccctggtcac cgctcctcag

图11续前

序号		V-基因 和等位 基因	J-基因 和等位 基因	D-基因和 等位基因	V-D-J-区
CTLA4pmp1-Rd2- E2-G5		Homsap IGHV1- 18*01 F	Homsap IGHJ6*02 F	Homsap IGH D2- 15*01 F	gagggtgcagctgggtgagctcggagcc...gagggtga gaaagcccggagagctctcgaatctcctgcaagg ctctcgtttacacctt.....accagctatggtatca gctgggtgcgacagggcccctggacaagggctgagt ggatgggatggatcagcgttac.....aatggtaca caaacctatgcacagaagctccag...ggcagagtcac catgaccacagacacatccacgagcacagcctacat ggagctgaggagcctgagatctgacgacacggccgt gtattactgtgcaacagatctatggccatatafttagt ggtgtagctgctacgaaacgagctactacggtatgg acgtcggggccaaggcaccctggtcaccgtctctca
CTLA4pmp1-Rd2- E2-H9		Homsap IGHV3- 23*04 F	Homsap IGHJ1*01 F	Homsap IGH D4- 23*01 ORF	gagggtgcagctgggtgagctcggggga...ggctgggt cagccgggggggtccctaagactgcccctgtagcct ctggattcacgtt.....agcagctatgcatgag ctgggtcccaggctcaggaagggtgtagtg ggtctctgtataagtggtagt.....ggcactaatacac actacgcagactccgtgaag...ggccggtcaccatc tccagagacaattcaagaacacggatatactgcaag tgaacagcccagagcggagggacacggccgtctatt attgtttagagagttcgggtccctcaactactggg gccagggcaccctggtcaccgtctctcag

图11续前

V-J-区	V-区	FR1-IMGT	CDR1-IMGT	FR2-IMGT
	gaggtgcagctggtgagctctggagcc...gaggtg agaaagcccggagagctctgacgatctcctgcaa ggcttctggttacacctt.....accagctatggtg tcagctgggtgcgacagggccctggacaagggtt gagtggatggatggatcagccttac.....aatggt aacacaaactatgcacagaagctccag...ggcag agtcaccatgaccacagacacatccacgagcaca gctacatggagctgaggagcctgagatctgacga cacggccgtgtattactgtgcaacaga	gaggtgcagctggtg agtctggagcc...gag gtgagaagcccgga gagtctctgacgatctcc tgaaggcttct	ggttacacctt... .....accagct atggt	atcagctgggtg cgacaggcccc tggacaagggtc ttgagtgatgg gatgg
	gaggtgcagctggtgagctctggggga...ggcttgg ttcagccgggggggtcccaagactgccctgtcag cctctggattcacgttt.....agcagctatgcat gagctgggtccgaccaggtccagggaagggtctg gagtgggtctctgtataagtgtagt.....ggcacta atacacactcgcagactccgtgaag...ggccggtt caccatctccagagacaattcaagaacacggtata tctgcaagtgaacagcccagagccgagggacacg gccgtctattattgtg	gaggtgcagctggtg agtctggggga...ggct tggttcagccggggg gtcccaagactgccct gtgcagcctct	ggattcacgttt... .....agcagct atgcc	atgagctgggtc cgccaggctcc aggggaagggtc ctggagtggtc tctgtt

图11续前

CDR2-IMGT	FR3-IMGT	CDR3-IMGT	结合部	J-区	FR4-IMGT
atcagcgcttac. .....aatggaac aca	aactatgcaca gaagctccag.. .ggcagagtca ccatgaccaca gacacatccac gagcacagcct acatggagctg aggagcctgag atctgacgacac ggccgtgtatta ctgt	gcaacagatctatg gcccataatgttag tgggtgtagctgcta cgaaacgagctact acggtatggacgtc	tgtgcaacagatc tatgcccataat tgtagtgggtgta gctgctacgaaa cgagtactactg gtatggacgtctg g	ctactacggtat ggacgtctggg gccaaggcac cctggtcaccgt ctctca	tggggccaagg caccctggtcac cgtctctca
ataagtggtagt.. ....ggcactaata ca	cactacgcaga ctccgtgaag... ggccggttcacc atctccagagac aattcaagaac acgtataatctg caagtgaacag cccagagagccg aggacacggcc gtctattatgt	gttagagagttcgg ggtccctcaaacta c	tgtttagagagtt cgggtgtccctca aactactgg	actggggcca gggcaccctgg tcaccgtctct cag	tggggccaggg caccctggtcac cgtctctcag

图11续前

序号	V-结构域 功能性	V-基因和 等位基因	J-基因和 等位基因	D-基因和 等位基因	V-D-J-区	V-J-区	V-区
CTLA4pmp1- Rd2-E2-A7	生产性	Homsap IGLV2- 11*01 F	Homsap IGLJ1*01 F			cagctcgcgcgactcagccctcgtca...ggtccgggt ctctcggacagtcagtcaccatctcctgcactggaaac agcagtgatgtgtt.....ggtataagatgctcctc gtaaccaacaaccaccaggcaagcccccaaacatc gattatgagtc.....agtgagcgcct caggggtccct...gatcgtctcctgctccaaag.....tc tggcaacaacggccctccctgaccatctctgggctccag gccgagagatgagggctgattattactgacgctcatalgc aggcagcaacaacagtcatttctctcggcaccctgggacca aagtcacgcctctag	cagctcgcgcgactcagccctcgtca...ggtccgggt gtctcctggaacagtcagtcaccatctcctgcactggga acccagcagtgatgtgtt.....ggtataagatgagtc tccctgtaaccaacaaccaccaggcaagccccca aactcattatgagtc.....agtga gccggccctcaggggtccct...gatcgtctcctggtc caag.....tctggcaacaacggccctccctgaccatctc tgggctccaggccggagatgagggctgattattactgc agctcattatgacagggcagcaaca
CTLA4pmp1- Rd2-E2-D4	生产性	Homsap IGLV2- 11*01 F	Homsap IGLJ2*01 F <sub>1</sub> 或 Homsap IGLJ3*01 F 或Homsap IGLJ3*02 F			cagccctgctgactcagccctcgtca...ggtccgggt ctctcggacagtcagtcaccatctcctgcactggaaac agcagtgatgtgtt.....ggtataacatgctcctc gtaaccaacaacaaccaggcaagcccccaaacatc cattatgagtc.....aataagcgcct caggggtccct...gatcgtctcctgctccaaag.....tc tggcaacaacggccctccctgaccatctctgggctccag gctgagagatgagggctgattattactgacgctcataltgg agcagcagcatttctcctcggcggggggacacaagt tgaccgtcttag	cagccctgctgactcagccctcgtca...ggtccgggt gtctcctggaacagtcagtcaccatctcctgcactggga acccagcagtgatgtgtt.....ggtataacatgagtc tccctgtaaccaacaacaaccaggcaagccccca aactcattatgagtc.....aataa gccggccctcaggggtccct...gatcgtctcctggtc caag.....tctggcaacaacggccctccctgaccatctc tgggctccaggctgagatgagggctgattattactgc agctcattatgagcagcagcagcattt

图11续前

FR1-IMG1	CDR1-IMG1	FR2-IMG1	CDR2-IMG1	FR3-IMG1	CDR3-IMG1	结合部	J-区	FR4-IMG1
cagtcgcccagacica gcccgcica...gtgtcc gggtctctggacagtc agtcaccatctctgca ctggaacc	agcagtgatgtg gt.....ggttat aagtat	gtctctgtgtacc aacaccacca ggcaagagcccc caaacatcatt tat	gatgtc..... .....agt	gagcggccctcaggggtccct...gatic gctctctgtgtccaag.....ctgtggcaa cagcggccctctgaccatctctgtggctc cagcggaggtgagggctgattattact gc	agctcatatgcagg cagcaacagtcattt tgtc	tgcaagctcatatg caggcagcaac agtcattttgtctc	ttttgtctctggc atcgggacca aagtcaccgtc ctag	ttcggcagcggg accaagtgacc gtccttag
cagccctgtctgacica gcccgcica...gtgtcc gggtctctggacagtc agtcaccatctctgca ctggaacc	agcagtgatgtg gt.....ggttat aactat	gtctctgtgtacc aacaccacca ggcaagagcccc caaacatcatt tat	gaggtc..... .....aat	aagcggccctcaggggtccct...gatic gctctctgtgtccaag.....ctgtggcaa cagcggccctctgaccgtctctgtggctc cagcgtgaggtgagggctgattattact gc	agctcatatgcagg agcagcactgtgtc	tgcaagctcatatc gagcagcagca ctttgtctc	ggctctctggc gggggaccaca gttgaccgtctc ag	ttcggcagcggg accaagtgacc gtccttag

图11续前

序号	V-结构域 功能性	V-基因和 等位基因	J-基因和 等位基因	D-基因和 等位基因	V-D-J-区	V-J-区	V-区
<b>CTLA4pmp1- Rd2-E2-G9</b>	生产性	Homsap IGLV2- 11*01 F	Homsap IGLJ2*01 F <sub>1</sub> 或 Homsap IGLJ3*01 F 或Homsap IGLJ3*02 F			cagcctgtctgactcagcctcgtc...gltcgggt ctctgtgacagtcagtcacatctctgcactggaa agcagtgatgtgtggt.....ggttaaacatgctccg gtaacaacaacacacacagcagcccccaaacatcat cattataggtc.....ataaagcggccct caggggtccct...gatgctctctggctccag.....tc tggcaacagcctccctgacccgtctctggctccag gctgaggtgagcctgattattactcagctcattatg agcagcagcacttggctctcggcgggggggacaaagt tgaccgtcctag	cagcctgtctgactcagcctcgtc...gltcgggt gtcctctgacagtcagtcacatctctgcactggaa accagcagtgatgtgtggt.....ggttaaacatgctcc tctctglaacaacaacacacacagcagccccca aactcattatgaggtc.....ataa gggggccctcaggggtccct...gatgctctctggctcc caag.....tctggcaacacagcctccctgacccgtctc tggctccagcctgaggtgaggtgaggtgattattactc agctcattctcagcagcagcacttt
<b>CTLA4pmp1- Rd2-E2-A10</b>	生产性	Homsap IGLV8- 61*01 F	Homsap IGLJ2*01 F <sub>1</sub> 或 Homsap IGLJ3*01 F			cagcctgtctgactcagcctcgtc...gltcgggt gccccgggggagcagtcacatctctgcttggag ctctggctggctctct.....agtaactatccccagc tggttccagcagacccagggccagcgcagcaca ctcatctacaataca.....gacatacgtctct calgggggtccct...gatcgggtctctggctctc.....ctt ggaaacaacagcagcccccaacacacagcgggggcca gccaaatgagaaatgaaatactactctgctctatag ggttagcggcatttctggtcggcgggggacacaaagg tgaaccgtcctag	cagcctgtctgactcagcctcgtc...gltcgggt gggccccgggggagcagtcacatctctgcttggcttgg agctctggctggctctct.....agtaactatcccc cagctggttccagcagacccagggccagggccaca cgcacactctacaataca.....gac ataccgtctcaggggtccct...gatcgggtctctggct ctctc.....cttggaaacaacagcagcccccaacac cagggggccagcagcaaaatgaaatactact ggtctctataggtggttagcggcatttc

图11续前

FR1-IMG1	CDR1-IMG1	FR2-IMG1	CDR2-IMG1	FR3-IMG1	CDR3-IMG1	结合部	J-区	FR4-IMG1
cagccctgctgactca gcctgcctca...gtgtcc gggtctctggacagtc agtcaccatctctgca ctggaacc	agcagtgatgtg gt.....ggttat aactat	gtctctgtgtacc aacaacaccca ggcaaggcccc caaacatcatt tat	gaggtc..... .....aat	aaggggccctcagggtccct...gatc gctctctgtgtccaag.....ctgtgcaa caggccctccctgaccgtctctgtgtctc caggctgaggatgaggctgtattact gc	agctcatattcagc agcagcactttgttc	tgacgtcatattc gagcagcagca ctttgtcttc	ggctctgtgtg ggggaccaca gttgaccgtctc ag	ttcggggggggg accaagttgacc gtctctag
cagactgtgtgactca ggagccatg...ttctca gtggccctggggga cagtcacatcactgtg ccttgagc	ctgtgtgtgtc t.....agtaact atcac	ccagctgttc cagcagacccc aggcagggtc cagccacatc atctac	aataca..... .....gac	atagcttcatgtgggtccct...gatgg ttctctgtgtctc.....cttggaaaca agcagccctcacaccatcagggggccc agcccaatgtagaatctgaatactactg t	gctctatattgggt agcggcatttcgat a	tgctctctatag ggtagcggcattt cgtatctc	tattcgggga gggaccacagg tgaccgtctctag	ttcggggggggg accaagttgac cgtctctag

图11续前

序号	V-结构域 功能性	V-基因和 等位基因	J-基因和 等位基因	D-基因和 等位基因	V-D-J-区	V-J-区	V-区
CTLA4pmp1- Rc2-E2-A12	生产性	Homsap IGLV8- 61*01F	Homsap IGLJ3*02F			cagacatgttggtgactcaggagccatcg...ttctcagttg cccctggaggagacagtcacacactcactctggttgagc tctggctcagttctt.....actagttactaccaccagctg gtaccagcagaccaccaggccagctccacagcactact catctacaccaca.....aacactgcctt ctggggtccct...gatcgctctctggctccalc.....ctt gggacaacaagctgcccaccacacacagggggccca ggcagatgagaaatctgattattactgtccatataatg ggtagtggcatttgggttctggcggaggagaccacagct gaccgtccctag	cagactggtggtgactcaggagccatcg...ttctcagttg gtcccctggaggagacagtcacacactcactctggttgagc agctctggctcagttctt.....actagttactaccacc agctgtaccagcagaccaccaggccagctccac gcaractcatctacaccaca.....aac actgctctctggggtccct...gatcgctctctggctc calc.....cttgggaacaacaagctgcccaccacac gggggccaccaggccagatgagaaatctgattattactgt gtccatataatgggttgggttggcattt

图11续前

<b>FR1-IMG1</b>	<b>CDR1-IMG1</b>	<b>FR2-IMG1</b>	<b>CDR2-IMG1</b>	<b>FR3-IMG1</b>	<b>CDR3-IMG1</b>	结合部	J-区	<b>FR4-IMG1</b>
cagactggtgactca ggagccatcg...ttctca gtgtccctggaggac agtcacactcactgtgg cttgagc	tctggctcagtc t.....actagtt actac	cccagctgtgac cagcagaccoc aggcaggcic cagcacacic atctac	accaca..... .....aac	actogctctctcgggtccct...gatogct tctcggctccatc.....ctgggaacaa aggccccccacacatcacggggggccc aggcagatgatgaatcigattattactgt	gtccatataatgggt agtggcatttgggtg	tggtccatataatg ggtagtggcattt gggtgtc	gggtgtggc ggagggacca agctgaccgc ctag	ttcggcgaggagg accaagctgacc gtccatag

图11续前



FR1-IMG1	CDR1-IMG1	FR2-IMG1	CDR2-IMG1	FR3-IMG1	CDR3-IMG1	结合部	J-区	FR4-IMG1
catactgtgtgactca ggagcatcc...tttcca gtgacccctggaggga cagtcaacacactgttg gcttgagc	tctggcicaatctc t.....actagtt actiac	cccatctgggtac cagcacacccc aggccaggctc cagcacacac atctiac	accaca..... .....aac	actccctctctggggccct...gatcgct tctctggctccatc.....cttgggaacaa agctgcccaccacatcacggggggccc aggaaagatgataatctgattattactgt	gtccatataatgggt agtgccatttggggg	tggtccctataatg ggtagtggcattt gggtgttc	gggtgttcggc gggaaggacca aacctgacccgtc ctag	ttcggcggaagg accacaactgacc gtccctag
aattttatgtgactcacc cccactct...gtgtcggga gtctccgggggaagacg gtaacatctctgcac cggcagc	agtgacagccct. .....gcccag caactiat	gtgcagtggtiac cagcagcggccc gggcagtgccc ccaccactgtga tctiat	gaaat..... .....aac	caaagacccctctggggctccct...gatc gattctctggctccatcagacggctccctcc aacctgcccctccaccatctctgcaat ggagactgaaggagcaggctgactact actgt	cagtcctatgatggc accccggg	gtcagtcctatga tggcacccccgggt gttc	gggtgttcgca cagggacacaa acctgacccgtctct cc	ttcggcacaggg accacaactgacc gtccctcc

图11续前

序号	V-结构域 功能性	V-基因 和等位 基因	J-基因 和等位 基因	D-基因和 等位基因	V-D-J-区	V-J-区	V-区
<b>CTLA4pmp1- Rd2-E2-C4</b>	生产性	Homsap IGLV6- 57*04 (F)	Homsap IGLJ2*01 F <sub>1</sub> 或 Homsap IGLJ3*01 F			cagccctgctgactcagccagccactct...ggttcggagt ctccgggggagagcaggtccaccatctccctgcaaccgca gccgtggcagcttt.....gccgacaactatgtgca gtggtaaccaacagcgcggggcagtgccccaccctt atgatactatgaacat.....caccacaagac cctttgggtccct...gatcgattctctggctccatgac agctccccaactctgcccaccatctctgtgactg aagacgtgagagaggtgactactactactcagctctta tgatagcagcactcccggtgttctccggcggaggacc aagctgaccctctag	cagccctgctgactcagccagccactct...ggttcggaga gctccgggggagagcaggtccaccatctccctgcaaccg cagcgtggcagcttt.....gccgacaactatgt gacgtgtaaccaacagcgcggggcagtgccccaccctt accctatgactatgaacat.....cacc aaagaccctttgggtccct...gatcgattctctggct ccaltgacagctctcccaactctgcccaccat ctctgacgtgagagcgtgagagaggtgactactacta ctgtcagctctatgtagcagcactc
<b>CTLA4pmp1- Rd2-E2-A4</b>	生产性	Homsap IGKV1D- 12*01 F	Homsap IGKJ5*01 F			gacatccagatgacccagctccatctctgtgctgcat ctatagggagacaggtccaccatctactgtccggggag tcaggatatt.....agcaactctgttagccctgg taicagcagaacaaccagggagagcccaactctctg atctatgggtgca.....tccaatttgcgagat ggggtccct...tcaagttcagcgcgggtggga.....tct gggagcgtatttccctccactactcagtagccacagcct gaagatttgcgactactactatgtcaacaagggttaacagt tccggatccactctggcccaaggagcgcgactgagat taaac	gacatccagatgacccagctccatctctgtgctgctg atctatagggagacaggtccaccatctactgtccgggc gactcaggatatt.....agcaactctgttag ctgtgtaicagcagaacaaccagggagagcccaactaa actccgtgactatgggtgca.....tccaatt tgcgagagtggttccct...tcaagttcagcgcgggt gga.....tctggagcgtatttccactctcactactcagtag cctacagcctggaagatttgcgactactactatgtcaac agggtaacagtttccc

图11续前

FR1-IMG1	CDR1-IMG1	FR2-IMG1	CDR2-IMG1	FR3-IMG1	CDR3-IMG1	结合部	J-区	FR4-IMG1
cagccigtctgactca gccgcact...gigtog gagctccggggaaga cggtcaccatctccgc accgcagc	ggtggcagcttt... .....gcccagc aactat	ggtcagtggttac caacagggccc gggcagtgccc ccaccctatgat ctat	gaacat..... .....cac	caaagaccctttgggtccct...gatcg attctcggctccatcgacagctctccca actcgcctccctaccatctctgggactg aagacigaggagagggcgactactacia ctgt	cagtcctatgatagc agcactcccggtggt a	gtcagctctatgat agcagcactccc gtgggtatic	gttggtatccgc ggagggacca agctgaccgtc ctag	ttcggccgaaggg accaagctgacc gtcctag
gacatccagatgacc agctccatctctgtct gcatctataggagaca gagtcaccatcactgtc gggcgagt	caggatatt..... .....agcaa ctcg	ttagccgtgtatc agcagaaacca gggaagagccc taaacctctgatic tat	gggtca..... .....tcc	aatttgcgaagtggtgggtccct...tcaag gttcagcggcgggga.....tctgggac glatctcctcactatcagtagccctac agccgaaatgttgcgacttactattgt	caacagggtaaca gtttcccgatcacc	tgtcaacagggta acagttcccgat caccttc	gatcaccctcgg ccaagggagc cgactggagat taaac	ttcggccgaaggg acgggactgga gattaaac

图11续前

序号	V-结构域 功能性	V-基因和 等位基因	J-基因和 等位基因	D-基因和 等位基因	V-D-J-区	V-J-区	V-区
CTLA4pmp1- Rd2-E2-H10	生产性	Homsap IGLV7- 46*01 F	Homsap IGLJ3*02 F			cagactgtggtgactcaggagcccca...ctgactgtg tccccaggaggagcagtcactctcaccctgtggctcca gcactggagctgtcacc.....actggcattatccct actggttcagcaaaagcttggcaggccccccacaga cacigtattatgagca.....actcacaaa cactcttggaccct...gcccggttctcaggctccgtc.. ....cttggggggcaaaagctgcccagacccttctgggtgcy cagccgaagagagagggctgactattactgcccctcc tatagtgtgtctcgggtgttccggcggaggagaccacaagct gaccgtccca	cagactgtggtgactcaggagcccca...ctgactgtg gtccccaggaggagcagtcactctcaccctgtggctcca cagcactggagctgtcacc.....actggcattatc cctactgttcagcaaaagcttggcaggcccccc acgcaactgtattatgagca.....actc acaaacactcttggaccct...gcccggttctcagg ctccgtc.....cttggggggcaaaagctgcccagaccct tctgggtgcyagagagggctgactattact gcccgtctctctatagttgggtctcgg

图11续前

<b>FR1-IMG1</b>	<b>CDR1-IMG1</b>	<b>FR2-IMG1</b>	<b>CDR2-IMG1</b>	<b>FR3-IMG1</b>	<b>CDR3-IMG1</b>	<b>结合部</b>	<b>J-区</b>	<b>FR4-IMG1</b>
cagactggtgactca ggagcccica...ctgac tggtccccagggagg acagtcactcaccigt ggctccagc	actggagctgtc acc.....actg gtcattat	ccctactggttcc agcaaaagcct ggccaggcccc cagacactgat ttat	gatgca..... .....act .....	caaaacacactccggaccct...gcc gggttcaggctccgtc.....ctggggg caaaagctgcccagaccattgggggog cagccggaagatgaggctgactattact gc	ctgctctctatagtg gtgctcgggtg	tgccgtctctcta tagtggtgtcggg gtgttc	gtgttcggggg agggaccaag ctgaccgtccctc a	ttcggcgggaggg accaagctgacc gtcctca

图11续前

序号	V-结构域 功能性	V-基因 和等位 基因	J-基因 和等位 基因	D-基因和 等位基因	V-D-J-区	V-J-区	V-区	
CTLA4pmp1- Rd2-E2-F1	生产性	Homsap IGLV1- 40*01 F	Homsap IGLJ1*01 F			cagtcgtgctgactcagccaccctca...ggtctgggg gcccagggcagaggtcaccatctctgcactgg gagcagctccacaatcctggg.....gcaggttatgat gtaccactggtaccagcagctccaggaacagcccc caaactcctcctatgtgtaac.....ag cagtcggccctcaggggtccct...gacggattctcg gctcccaag.....ctggcaacctcagcctccctggcca tcagtggtctccagctcgtgaaatgaggtctgattat tgtctatcctggga	cagtcgtgctgactcagccaccctca...ggtctgggg ccccagggcagaggtcaccatctctgcactggga gcagctccacaatcctggg.....gcaggttatgatgta cactggtaccagcagctccaggaacagcccccaaa ctctcctcctatgtgtaac.....agcagtcg gcccctcaggggtccct...gacggattctctgctccaa g.....ctggcaacctcagcctccctggccatcagtggg ctccagctcgtgaaatgaggtctgattatgtctatcctg ggatgaaagccgtgaaatgtatgtctgtggtcctgggac caagtcaccctcctggg	cagtcgtgctgactcagccaccctca...ggtctgggg gctctcctggacagctggtatcaccatctcctgcaatgga acccagcgggtgacgttgggt.....gcgcaigtactatg tctcgtgggtaccacaacaaccccggtgcaaaagcccc aaactcagttatgagggc.....agt aagcggccctcaggggttct...aatcgtctctctggc tccaag.....ctggcaacaagcctccctgacccgic tctgggtccaggtcgtgaggtgaggtctgattactact gcagctcatttgcagggaaccaaca
CTLA4pmp1- Rd2-E2-H8	生产性	Homsap IGLV2- 14*01 F,或 Homsap IGLV2- 14*03 F	Homsap IGLJ1*01 F			cagtcgtgctgactcagccaccctca...ggtctcaggggt ctctcctggacagctggtatcaccatctcctgcaatggaacc agcgggtgacgttgggt.....gcgcaigtactatgtctcgt ggtaccacaacaaccccggtgcaaaagcccccaaac atgattatgagggc.....agtgaagcggc cctcaggggttct...aatcgtctctctggcctcaag..... .ctggcaacaagcctccctgacccgtctctgggtcca ggtcgtgaggtgaggtctgattactactcagctcatttgc aggaaaccaaatcgtctctgggaactctgggaccaaa ggtcgtcctctctag	cagtcgtgctgactcagccaccctca...ggtctcaggggt gctctcctggacagctggtatcaccatctcctgcaatgga acccagcgggtgacgttgggt.....gcgcaigtactatg tctcgtgggtaccacaacaaccccggtgcaaaagcccc aaactcagttatgagggc.....agt aagcggccctcaggggttct...aatcgtctctctggc tccaag.....ctggcaacaagcctccctgacccgic tctgggtccaggtcgtgaggtgaggtctgattactact gcagctcatttgcagggaaccaaca	

图11续前

FR1-IMG1	CDR1-IMG1	FR2-IMG1	CDR2-IMG1	FR3-IMG1	CDR3-IMG1	结合部	J-区	FR4-IMG1
cagctcgtcgtgactcag ccacctca...gtgtctg ggggccaggggcaga gggtcaccatctctgc actgggagc	agctccaacatc ggg.....gca ggttatgat	gtacacgtgtac cagcagcttcca ggaacagcccc caaacctctcat ctat	ggtaac..... .....agc	agtcggccctcagggtccct...gacc gattctctggctccaag.....ctggcac ctcagctccctggccatcagtggtctc cagctcgaagatgaggctgattatttg t	ctatcattgggatga aagcctgaatgctt atgic	gtctatcatggga tgaagacctgat gcttatgtctt	ttatgctttggat ctgggaccaa ggtcacagctct gg	tttggatctggga ccaaggtcacccg tccctgg
cagctcgtcgtgactca ggcctgctcc...gtgtca gggtctctggacagtc gatcaccatctctgca ctgggacc	agcggtgacgtt ggt.....ggc atgactat	gtctcgtgtgtacc aacaacacccg ggcaagcccc caaacctcagatt tat	gagggc..... .....agt	aagcggccctcagggtttct...aatcg ctctctggctccaag.....ctggcac acggccctccctgaccctctctgggtctcc aggctgaggatgaggctgattactctg c	agctcattggcagg aaccacaattag tc	tcagctcatttc aggacaaca attacgtctc	ttacgtctcgg aacctgggacc aaggctgcctg ccctag	ttcggaacctggg accaaggtctcc gtcctag

图11续前

序号	V-结构域 功能性	V-基因和 等位基因	J-基因和 等位基因	D-基因和 等位基因	V-D-J-区	V-J-区	V-区
CTLA4pmp1- Rd2-E2-G5	生产性	Homsap IGLV1- 47*02 F	Homsap IGLJ3*02 F			cagcctggctgactcagccaccctca...ggtctgg ggaacccgggagaggggagaggggcaaccctcttcttctgg aagcagctcccaacalc.....ggaagtaattatg tattctgtaaccagcagctcccaaggaagggccccca aactccatctatagtaat.....aatca gagcccccaaggggtccct...gaccgattcttgcct ccaag.....tctggcaaccacagctccctggccalca gtggctccggctccagagatgagctgattattactgt gcaagcattgggagagcaagcctgaggtgt	cagcctggctgactcagccaccctca...ggtctgg ggaacccgggagaggggagaggggcaaccctcttcttctgg gcaagctcccaacalc.....ggaagtaattatg tggtaaccagcagctcccaaggaagggcccccaacalc ctcatctatagtaat.....aatcagagggcc ctcaaggggtccct...gaccgattcttgcctcaag..... .tctggcaaccacagctccctggccalcaagctggctccg gtccagagatgagctgattattactgtcagcattggg atgacagcctgaggtgggtgggttctggcggaggggac caagctgaccgtccctag
CTLA4pmp1- Rd2-E2-H9	生产性	Homsap IGLV1- 40*01 F,或 Homsap IGLV1- 50*01 ORF	Homsap IGLJ1*01 F			cagctctgtctgactcaccaccctca...gtgtctggg ccccaaggggagaggggcaaccctctctctgacatggga acaagctcccaacatggg.....gcaacctatgattga cactgtgtaccagcagcttccaggaacagcccccaaa ctccctattatgtaac.....aagtatcgg cctcaggggtccct...gaccgattcttgcctcaag. .....tctggcaaccctcagctccctggccatcaggggct ccgggtccaaagatgagctgattattactgtcagcct gggatgacagcctgggtgggttattatgctctgggaactg ggacccaaggtcaccgtccctac	cagctctgtctgactcaccaccctca...gtgtctggg gccccaggggagaggggcaaccctctctctgacatgg gaacagctcccaacatggg.....gcaacctatgattga gtaccctgtgtaccagcagcttccaggaacagcccc caaactctctattatgtaac.....aag tatggccctcaggggtccct...gaccgattcttgcct tccaag.....tctggcaaccctcagctccctggccalca agtgggtccgggttccaaagatgagctgattattact ggtcagcctggga

图11续前

FR1-IMG1	CDR1-IMG1	FR2-IMG1	CDR2-IMG1	FR3-IMG1	CDR3-IMG1	结合部	J-区	FR4-IMG1
cagccctgggctgactca gccaccctca...ggctc tgggacccccggggcag agggcaccctctctgtt ctggaagc	agctccaacalc. .....ggaag taattat	gtattctgtacc agcagctccca ggaacggcccc caaacctctcat ctat	agtaat..... .....aat	cagaagcccccaagggtccct...gacc gattctctgcccacaag.....ctctggcac ctcagcccctctggccatcagctggggctc cggctcggaggatgaggctgattattact gt	gcagcctgggatg acagcccagctgggt tgggtg	tgtcagcatggg atgacagcccga ggtgtgggtgttc	tgggtgttcggc ggagggacca agctgaccgtc ctag	ttcggcgggagg accaagctgacc gtcctag
cagtctgtctgactcac ccaccctca...gtgtctg gggccccagggcaga gggtcaccatctccctgc actgggaac	agctccaacalc ggg.....gca cctatgat	glacatggtac cagcagctcca ggaacagcccc caaacctctcatt tat	gctaac..... .....aag	tatggccctcaggggtccct...gaccg attctctggctccaag.....ctctggcaccc tcagcccctctggccatcagctggggctcc gggtcacaagatgaggctgattattactg t	gcagcctgggatg acagcccagctgggt ctttatgic	tgtcagcctggg atgacagcccgg ggtgtctttatgtctt c	ttatgtcttcggga actgggacca aggtcaccgtc ctac	ttcggcactggg accaaggtcacc gtcctac

图11续前

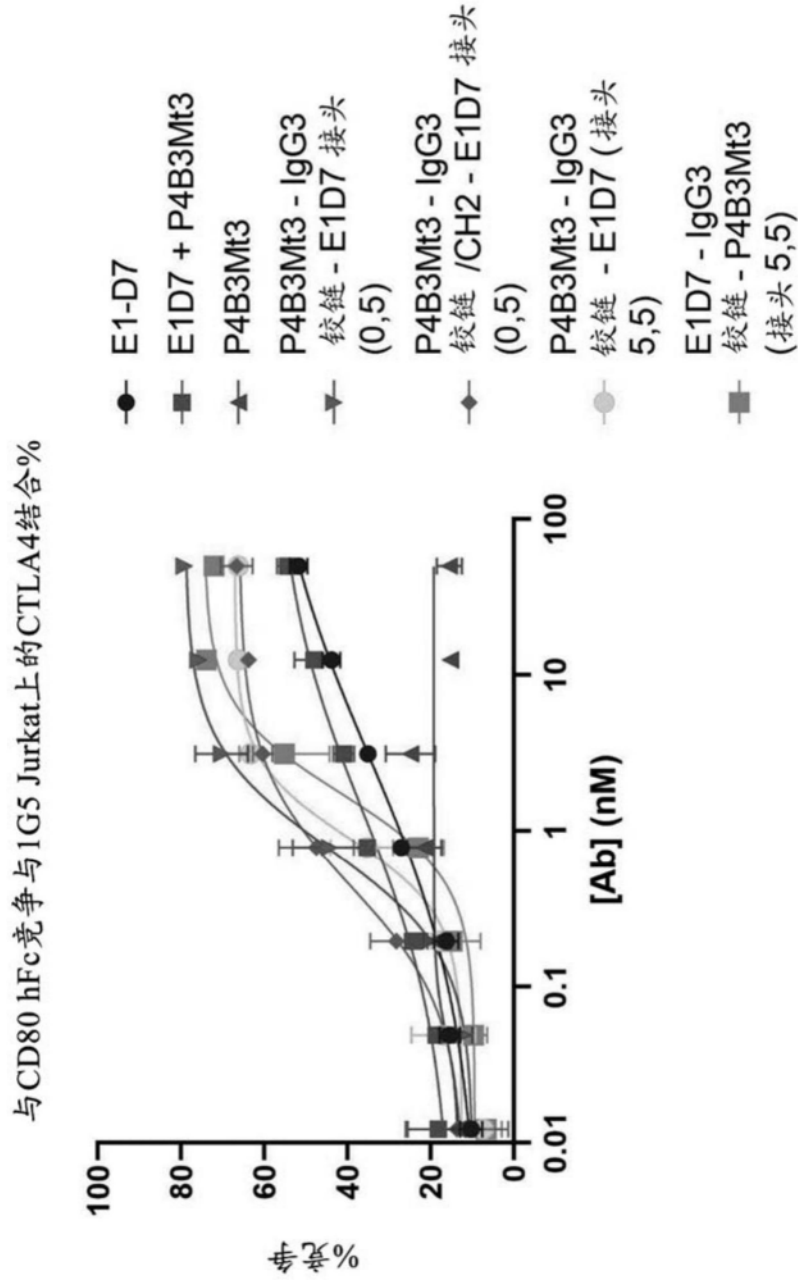


图12

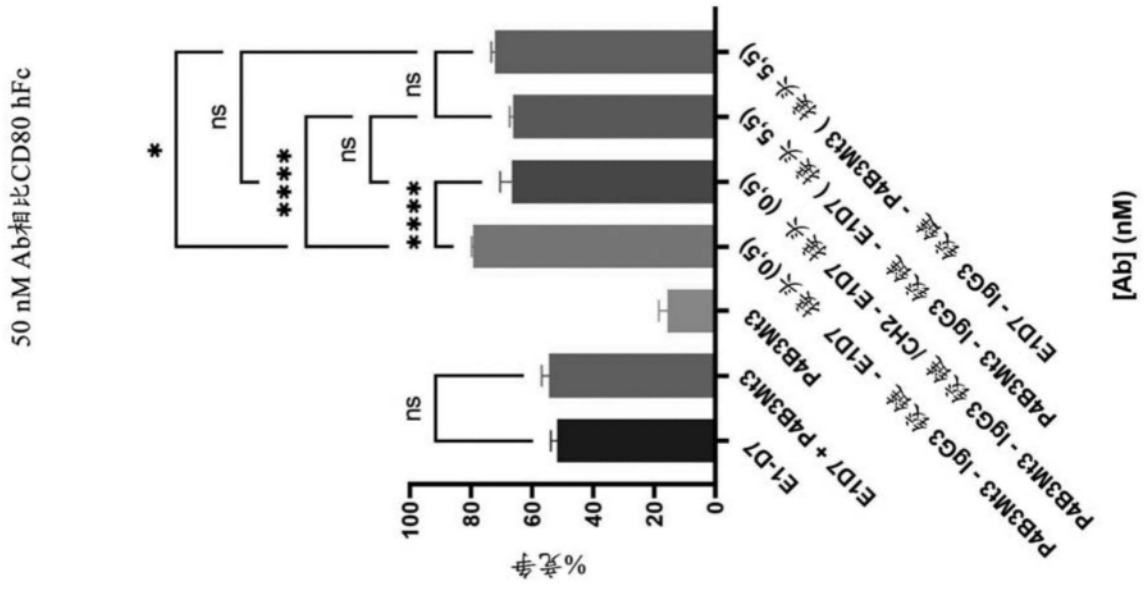


图12续前

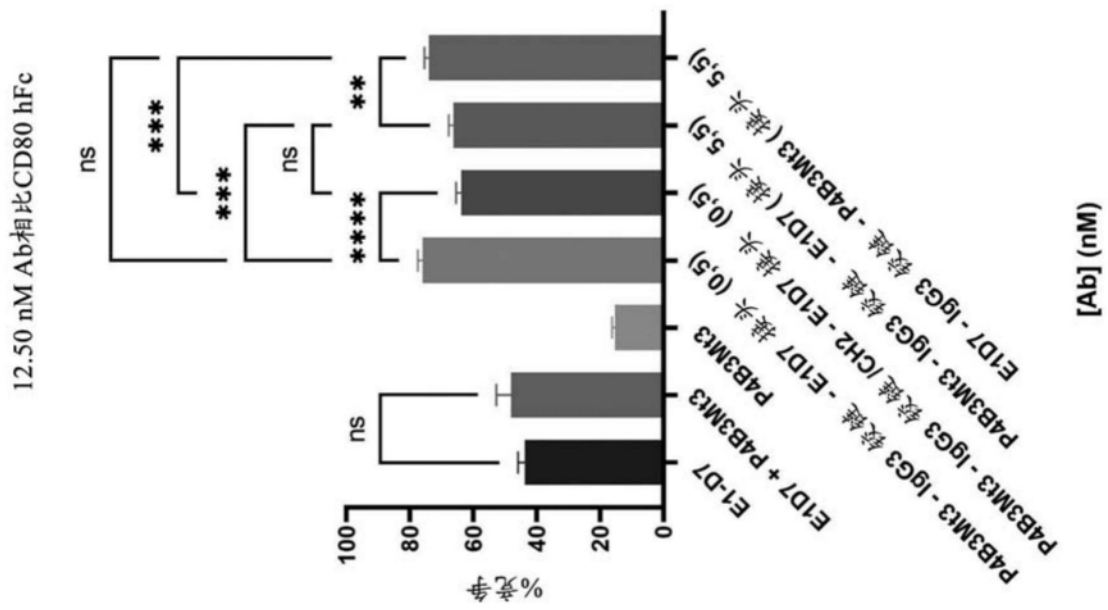


图12续前

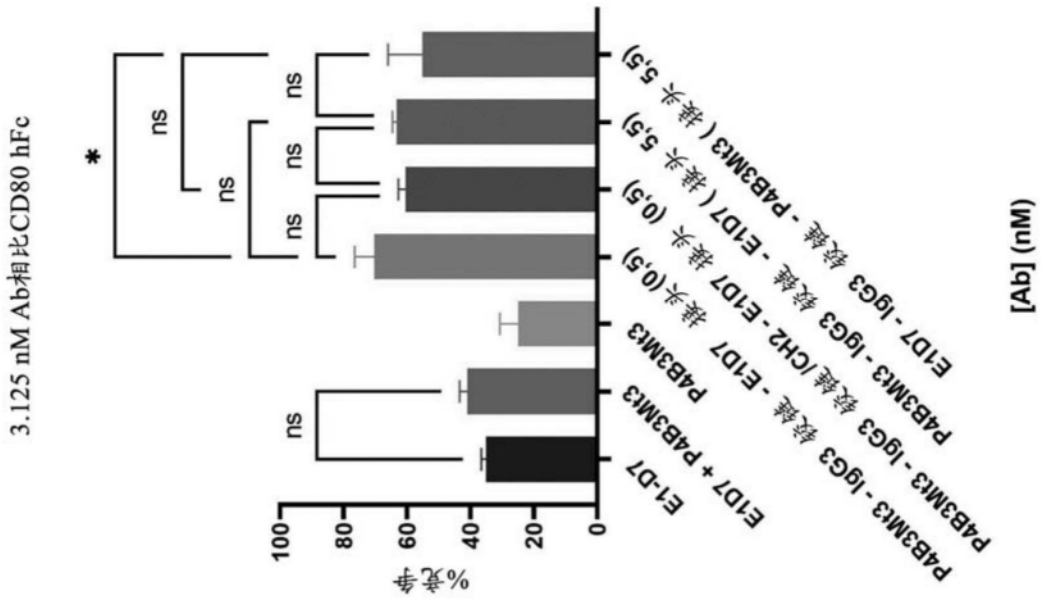


图12续前

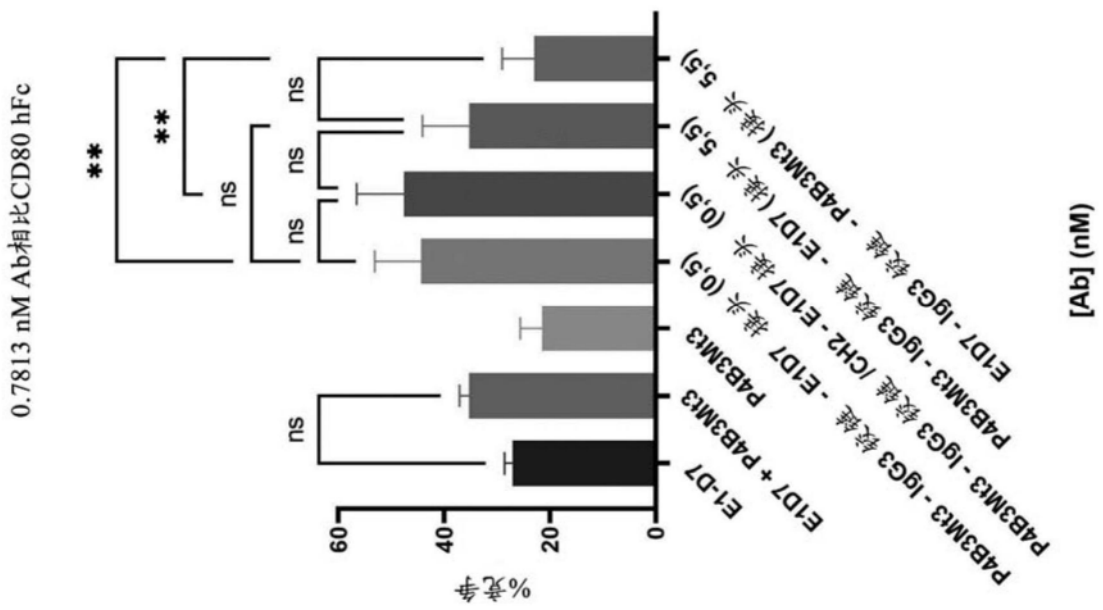


图12续前

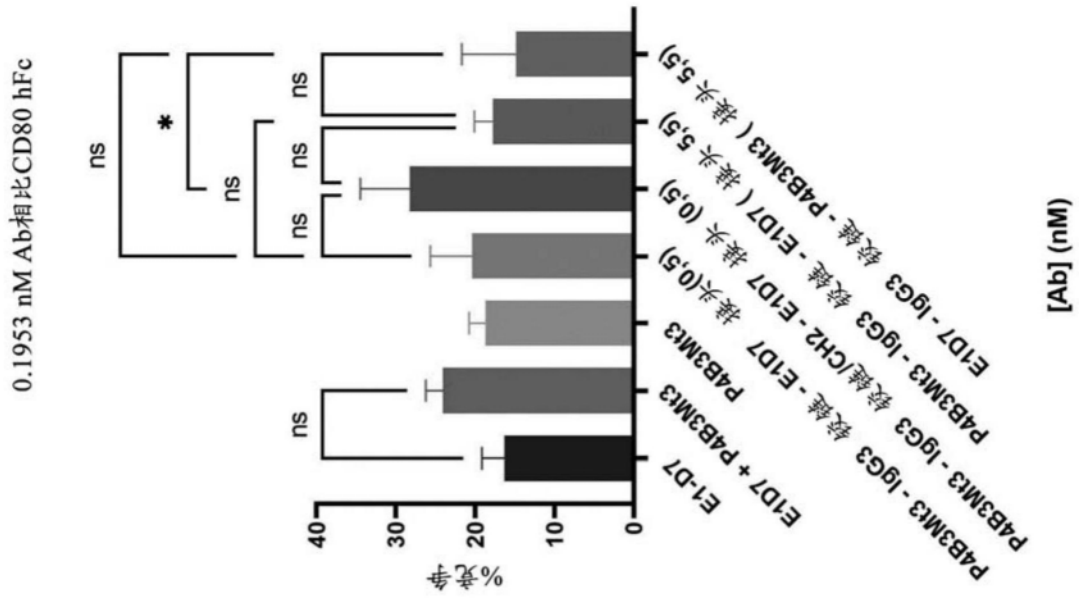


图12续前

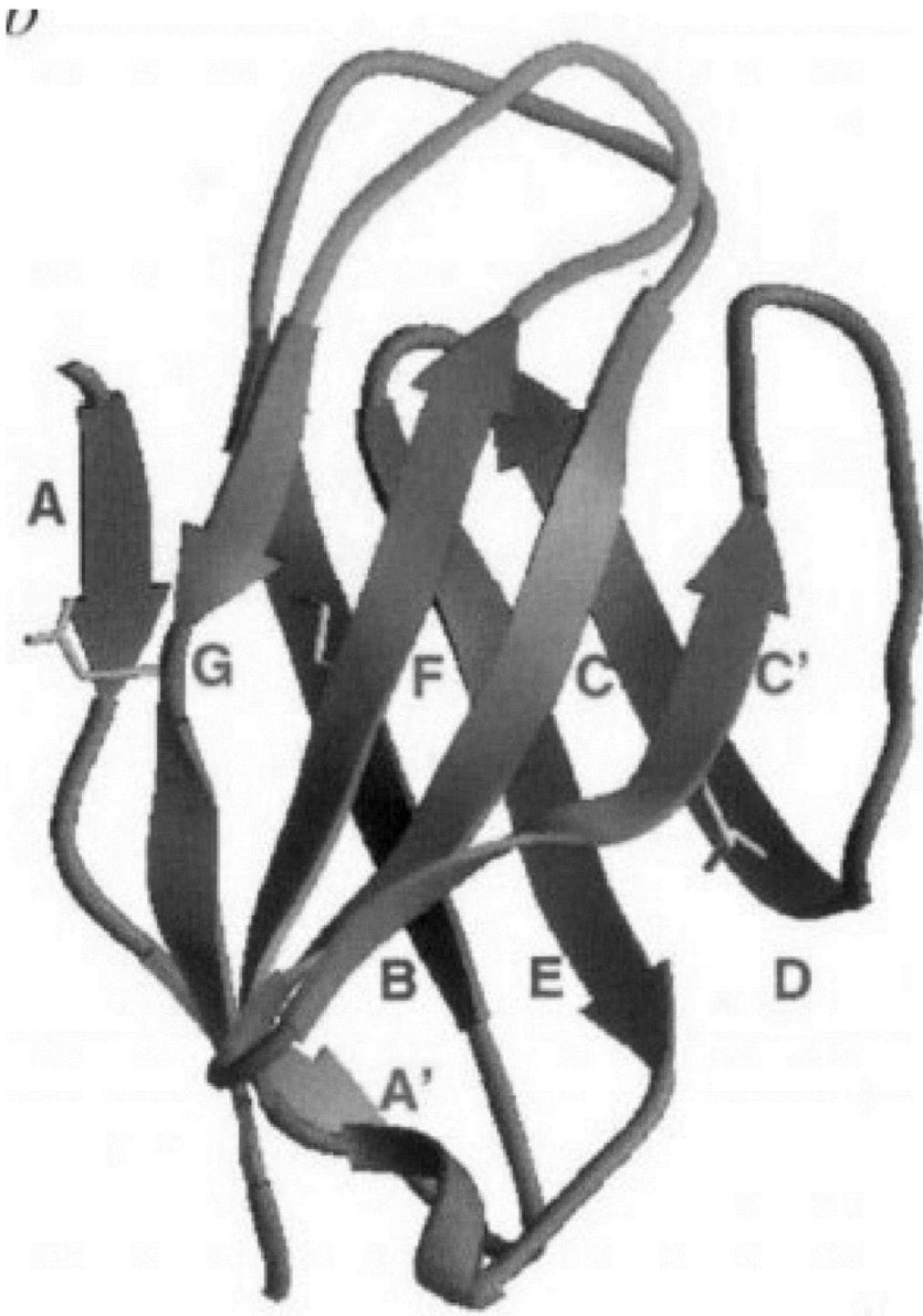


图13

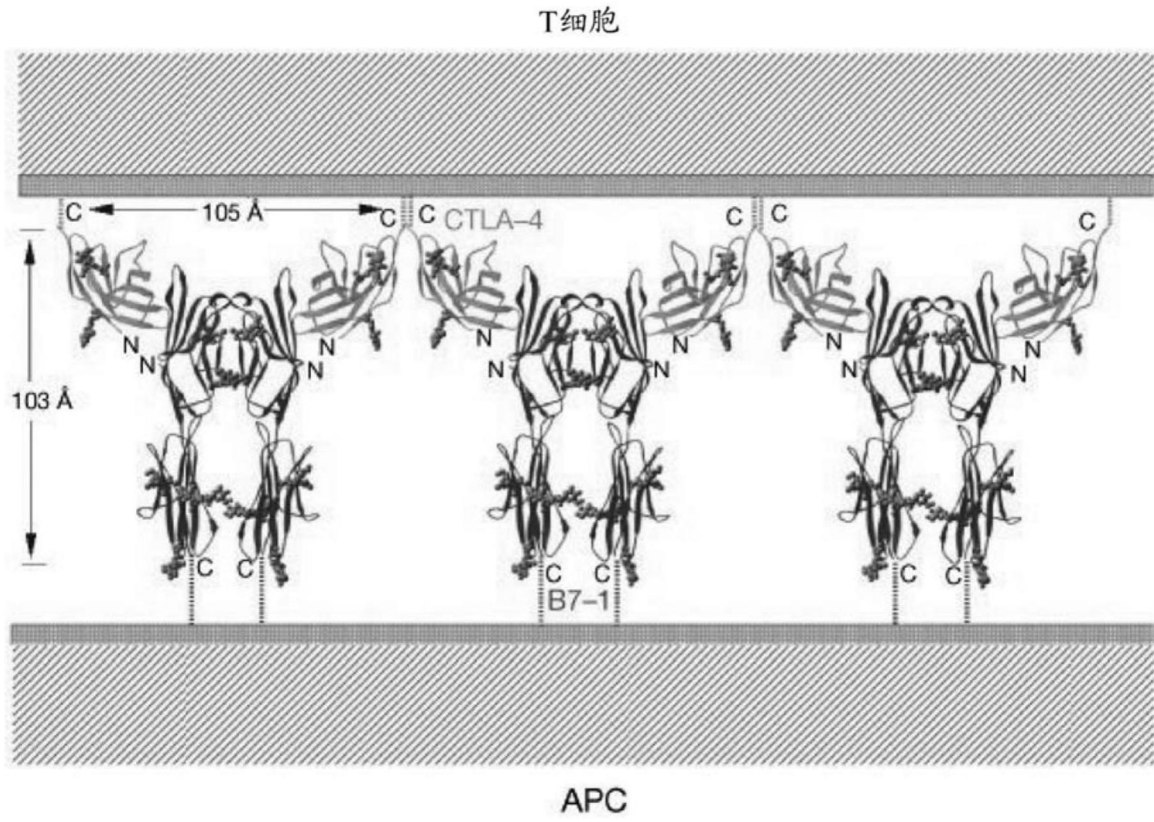
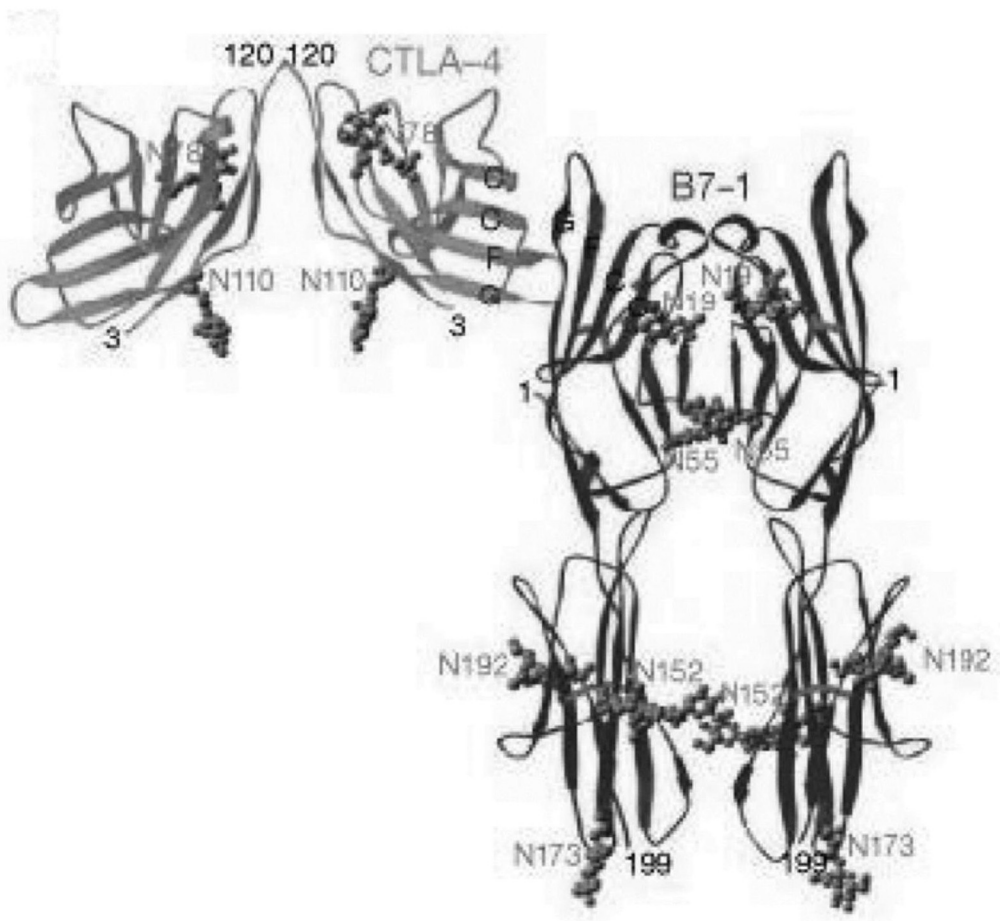


图14



CTLA-4二聚体

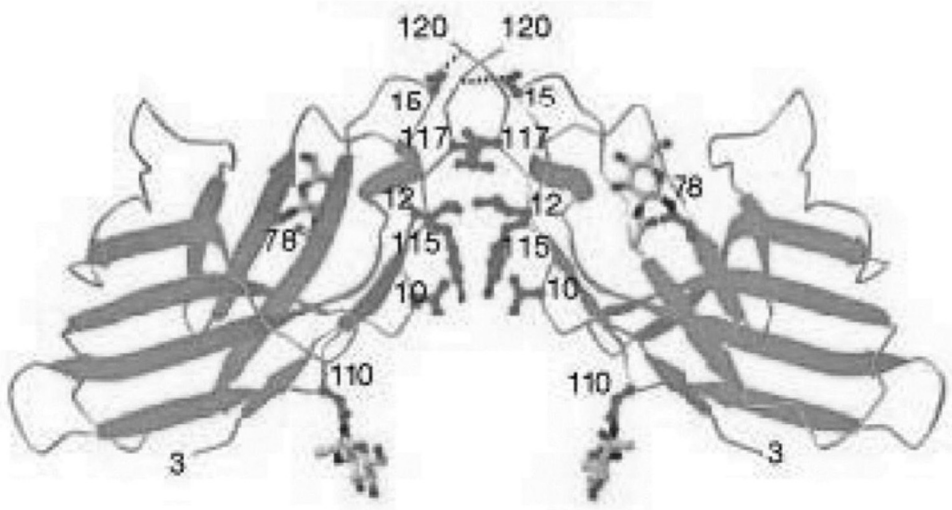


图14(续前)

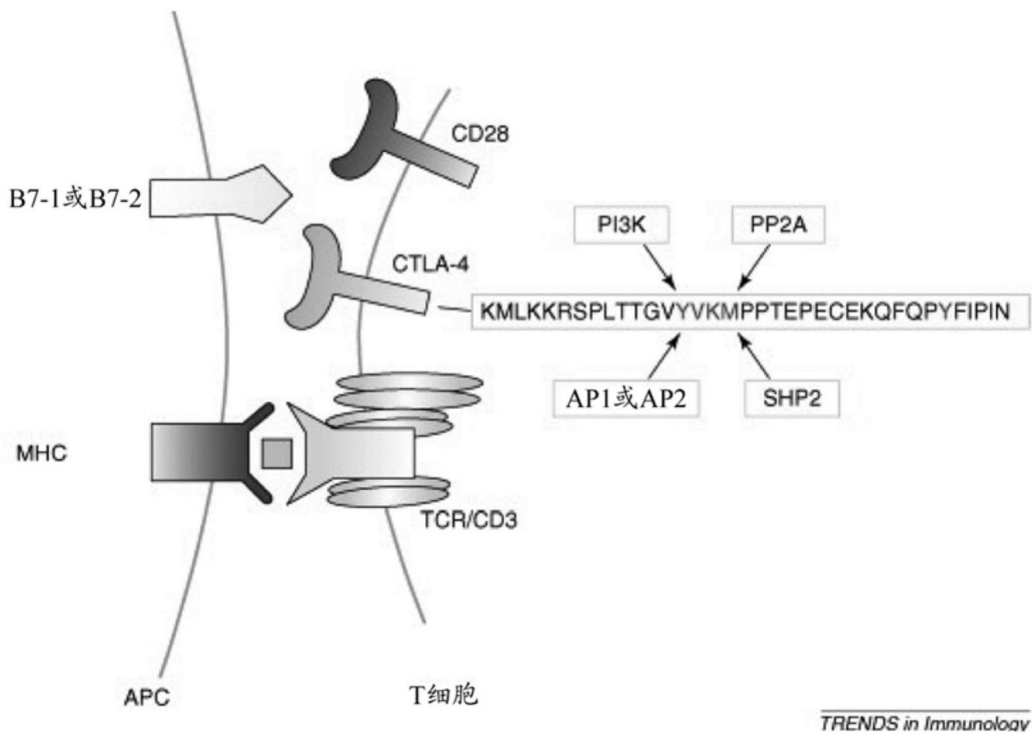
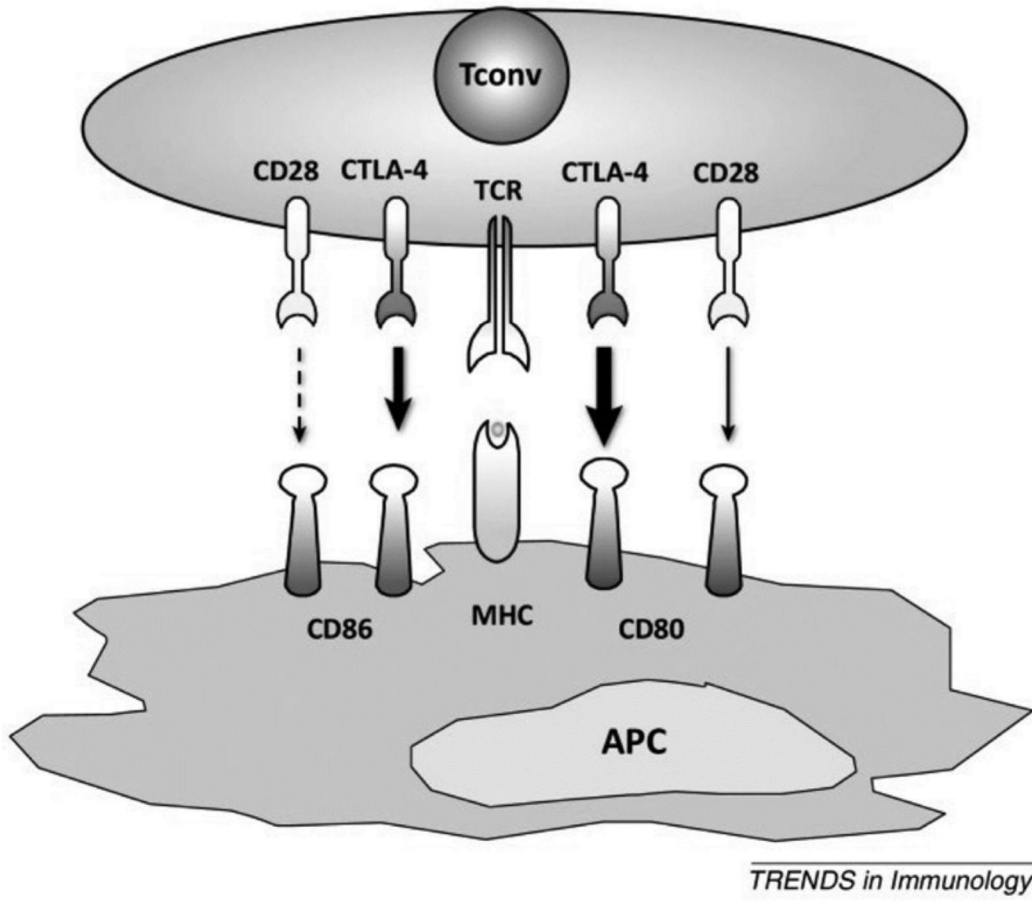


图15

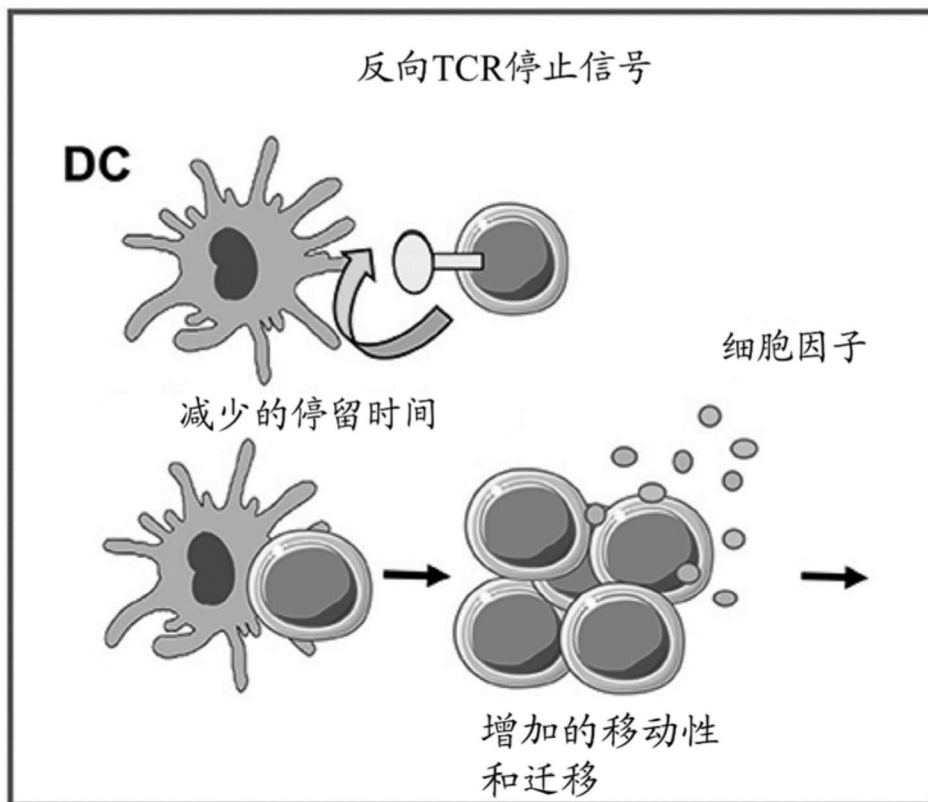
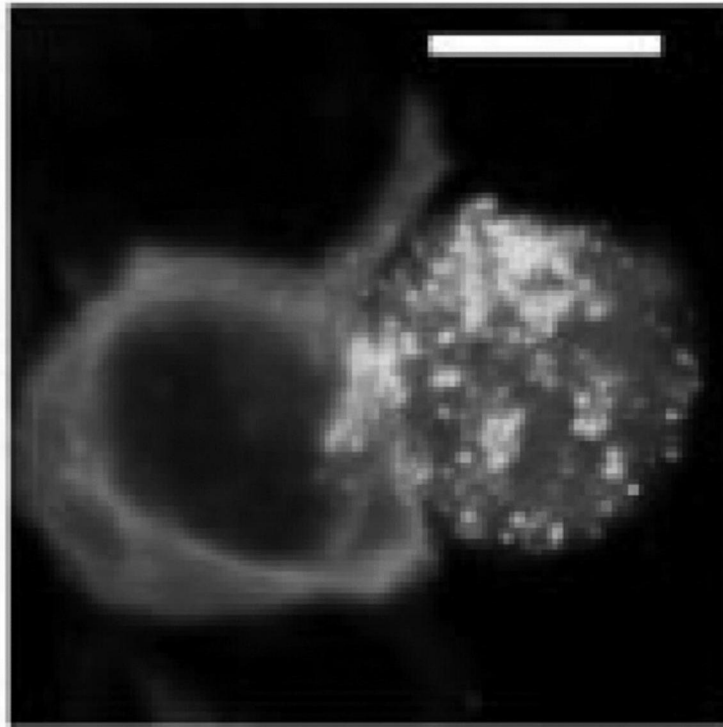


图15(续前)

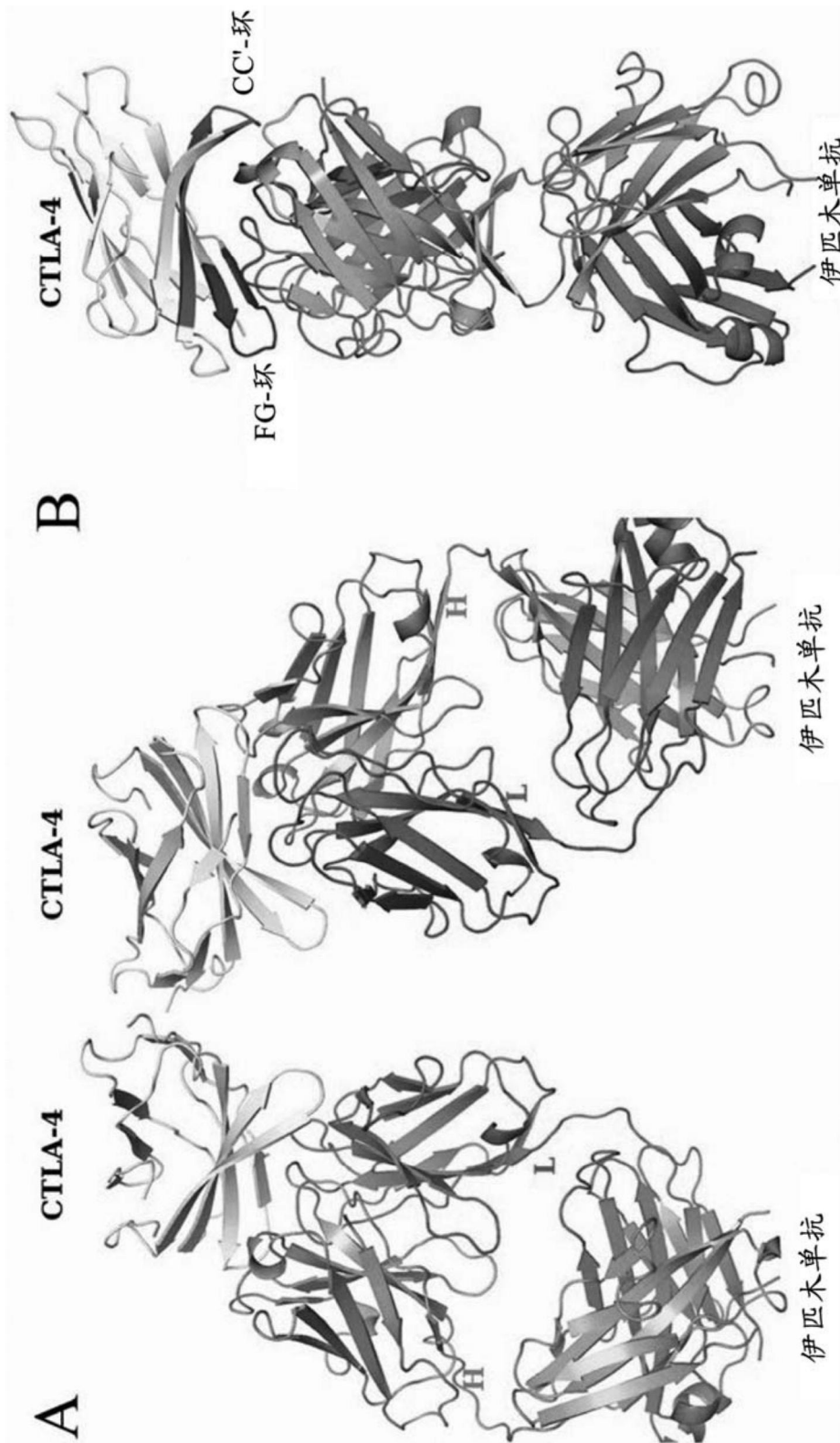


图16



图16(续前)

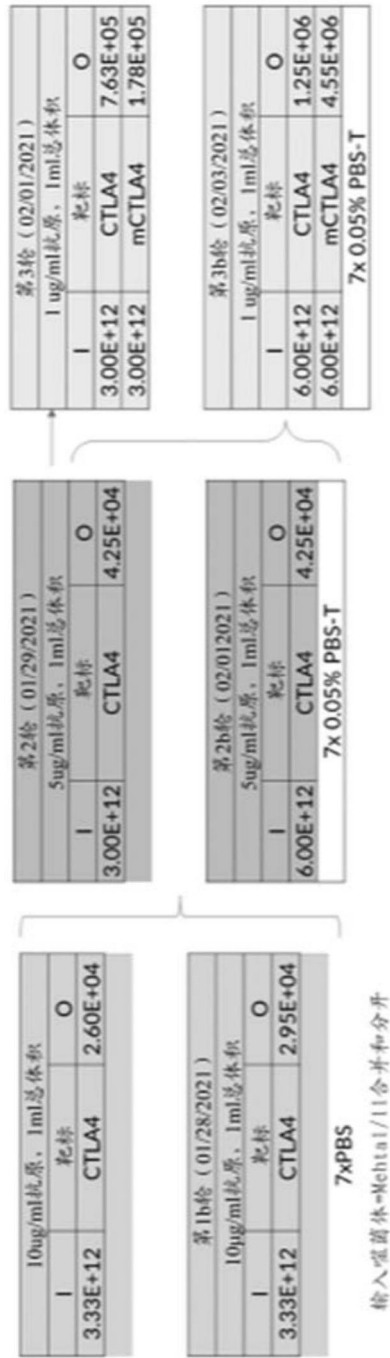


图17

抗体	浓度 (nm)	应答	KD (M)	kon(1/Ms)	kdis(1/s)
E1-D7	20	1.1527	3.66E-10	4.64E+05	1.70E-04
T2-C10	20	0.3398	1.43E-11	4.23E+05	6.07E-06

\*从噬菌体克隆到scFv-Fc中后的测序将10个克隆合并到上面2个克隆中

图18

		竞争性Ab (150 nM)		
Ab号		E1-D7	T2-C10	CD80
饱和Ab (250 nM)	E1-D7	7.8	0	0
	T2-C10	33.6	0.4	0
	PBST	100	100	100

最大结合的%

\*负值为0

E1-D7和T2-C10均阻断CD80与CTLA4结合

图19

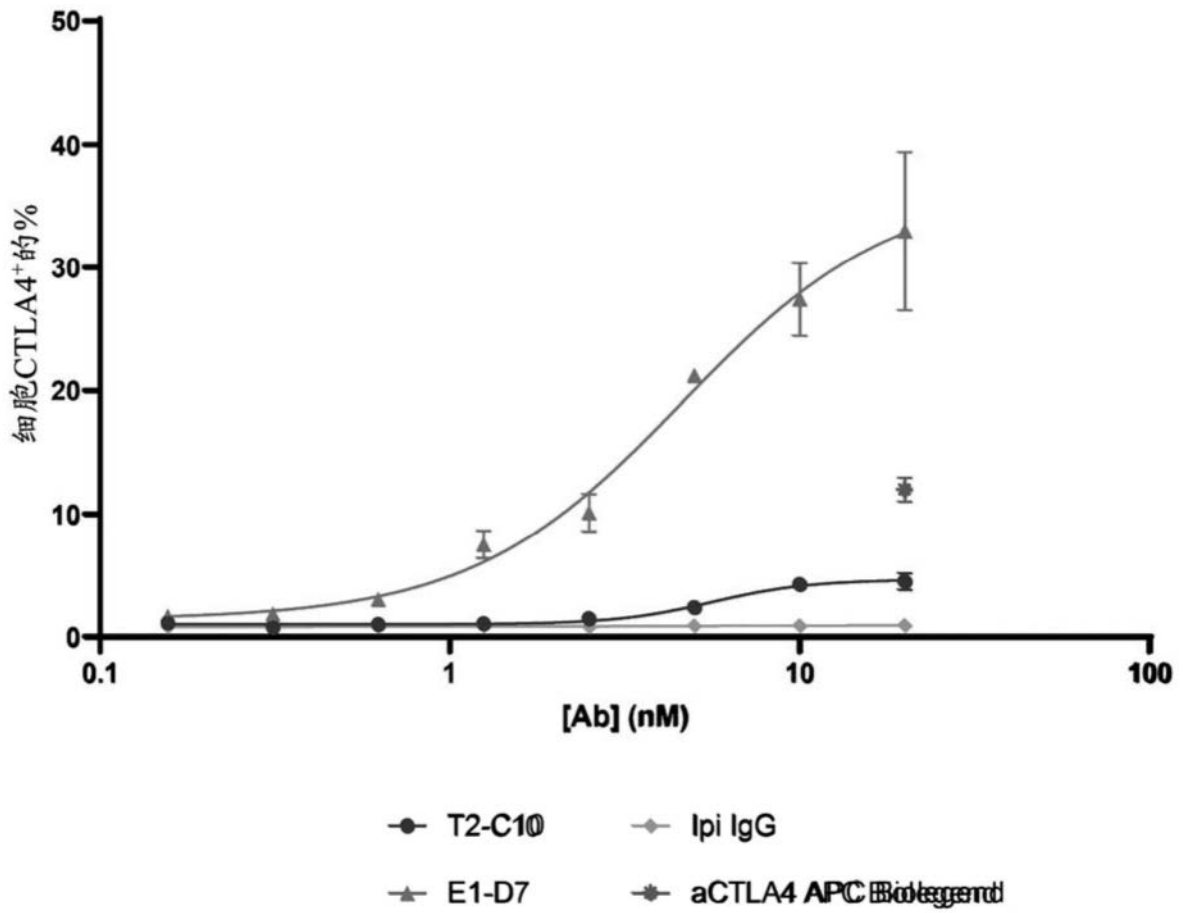
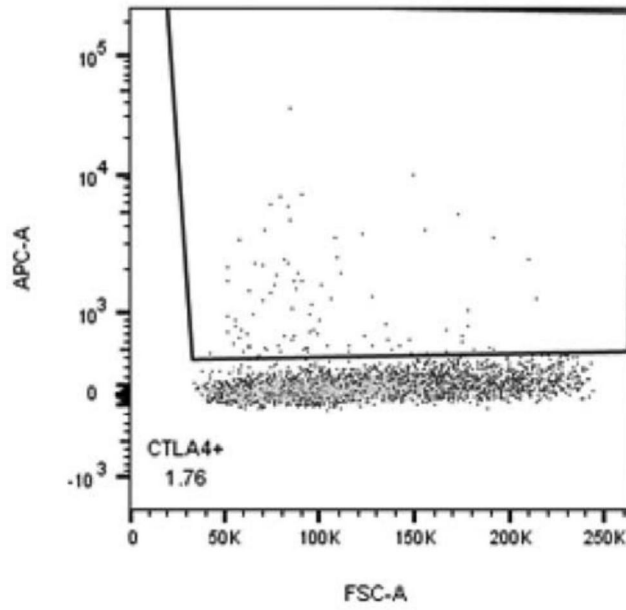


图20

### 仅ahFc



### aCTLA4 (Biolegend)

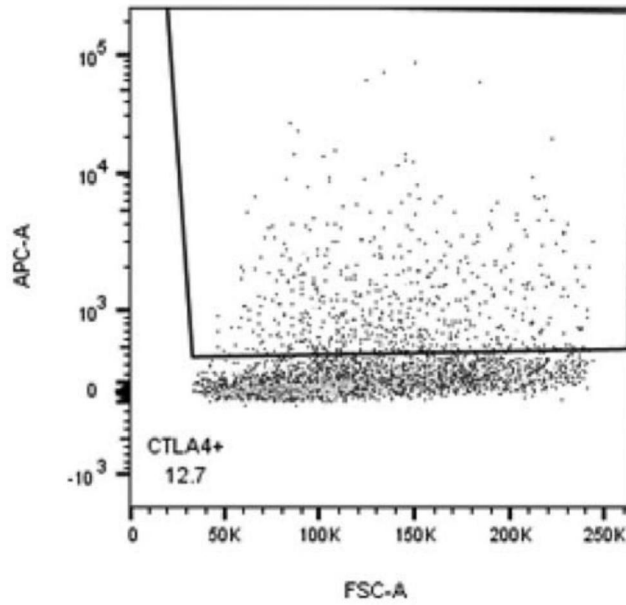


图21

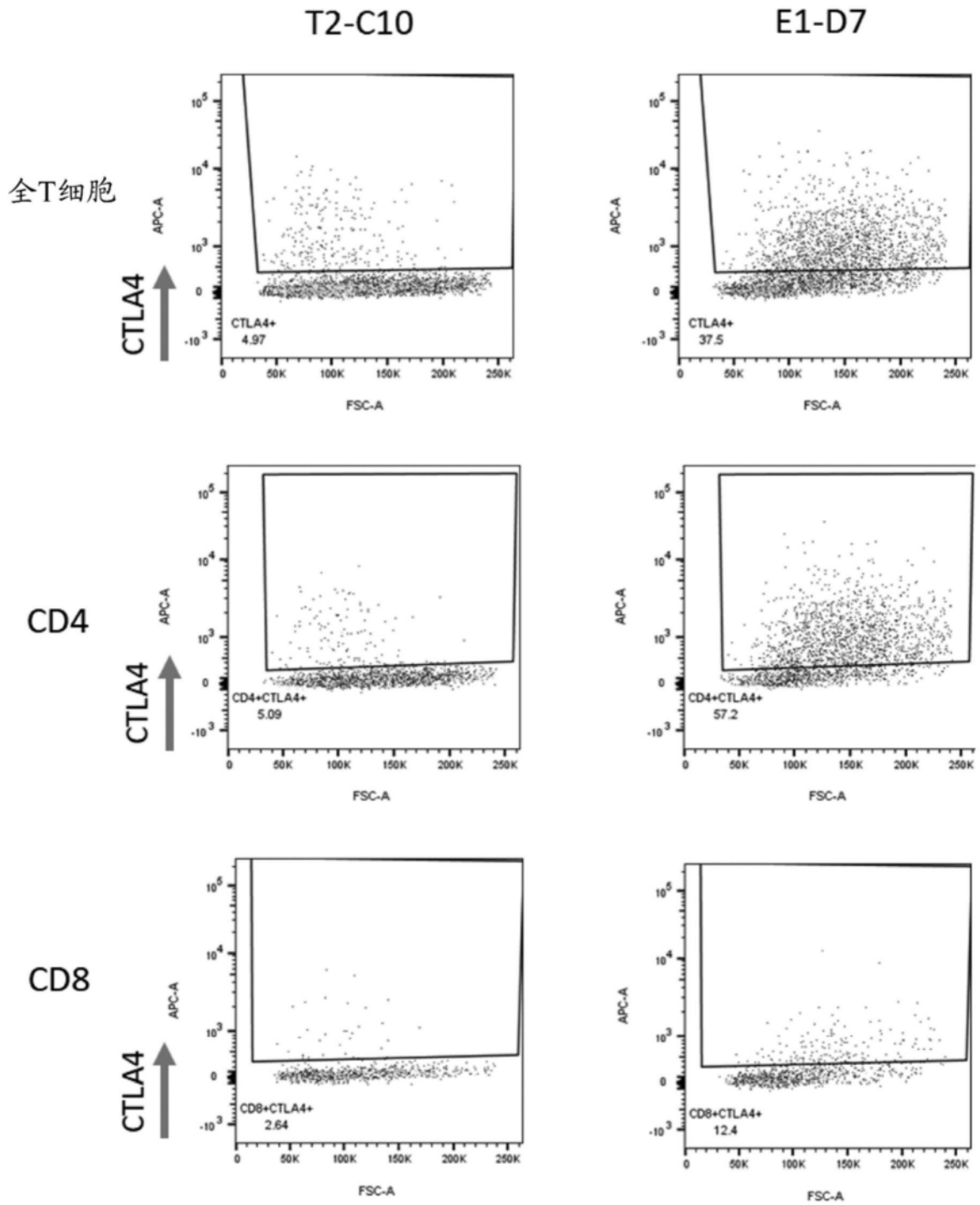


图21(续前)

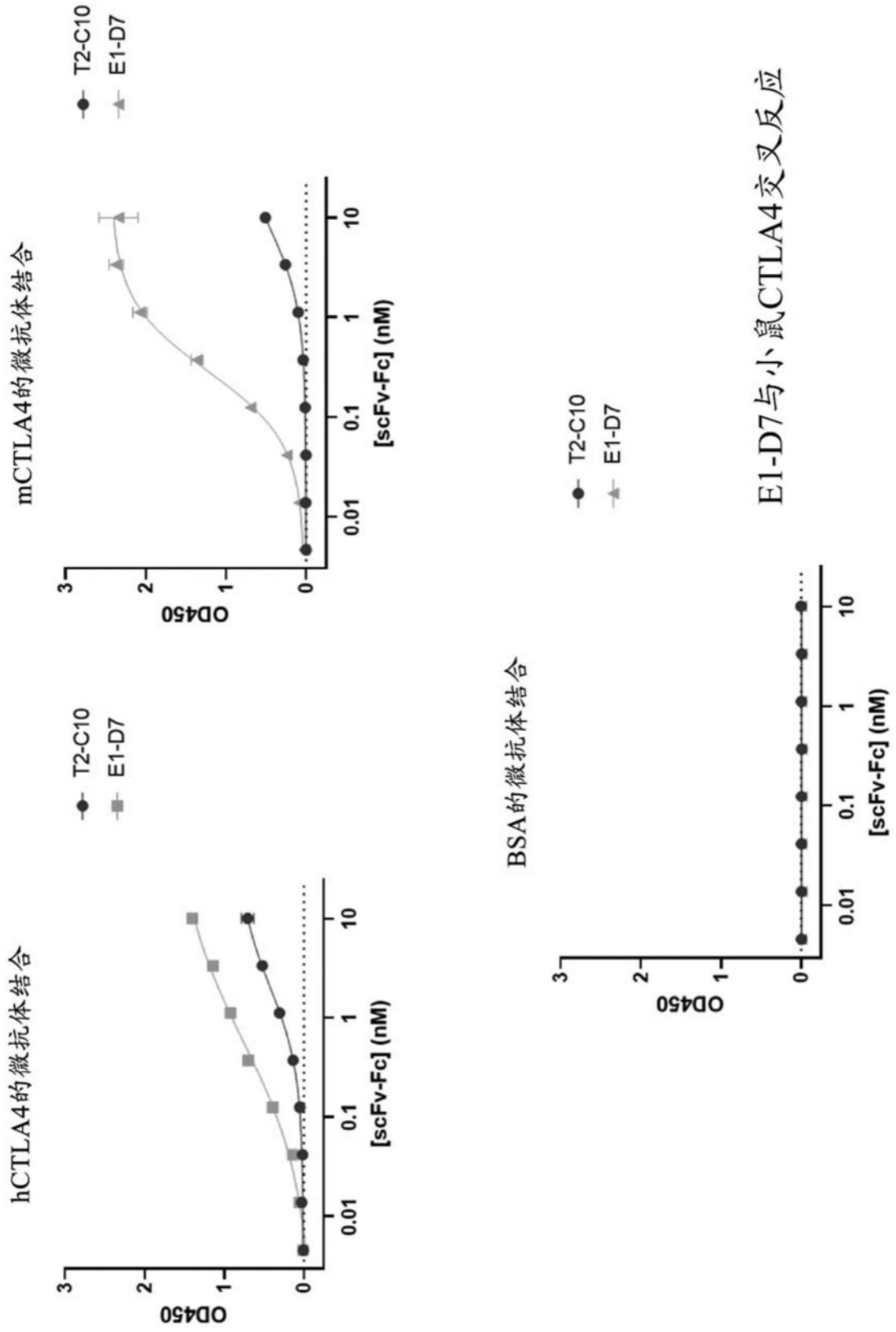


图22

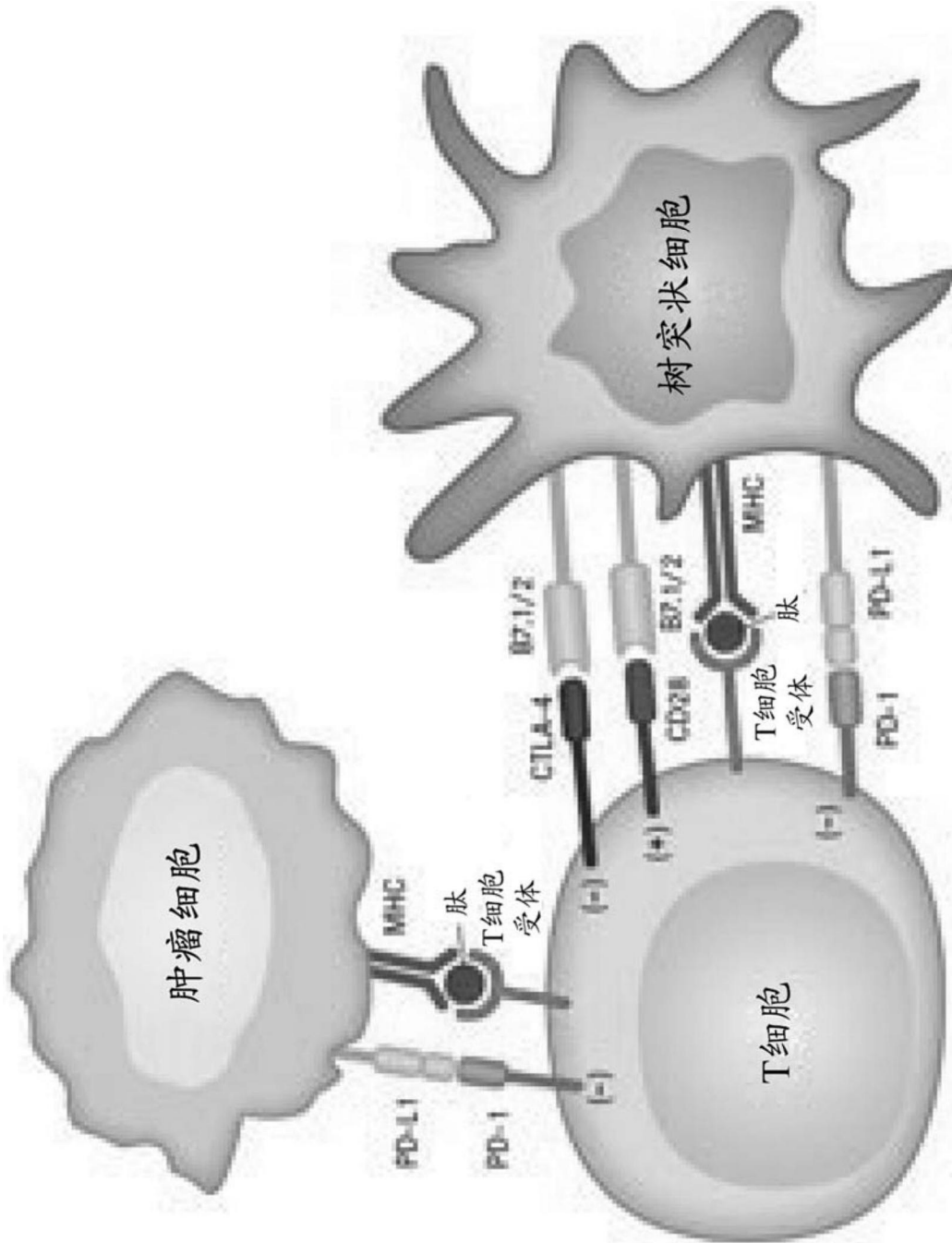


图23

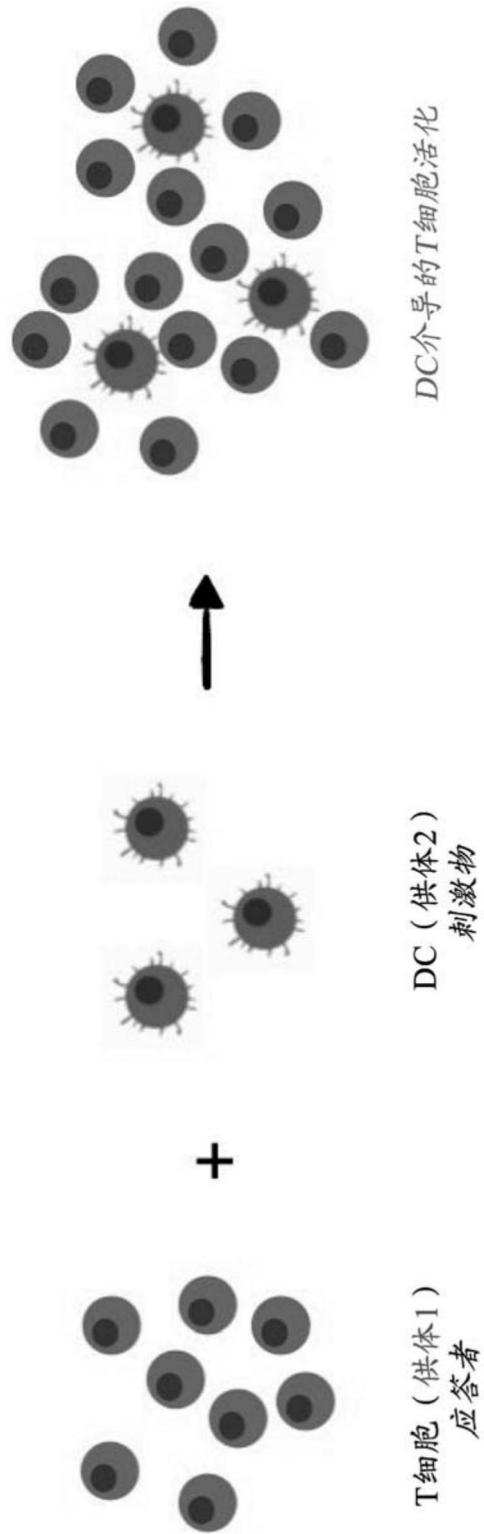


图24

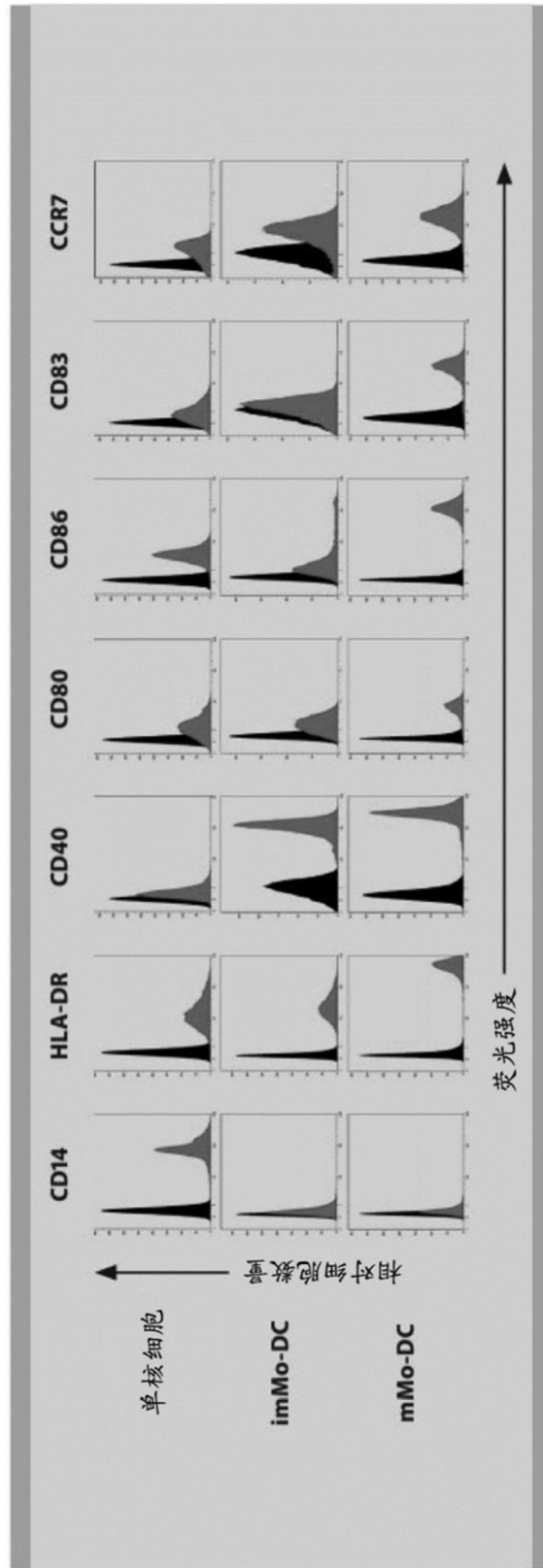


图25

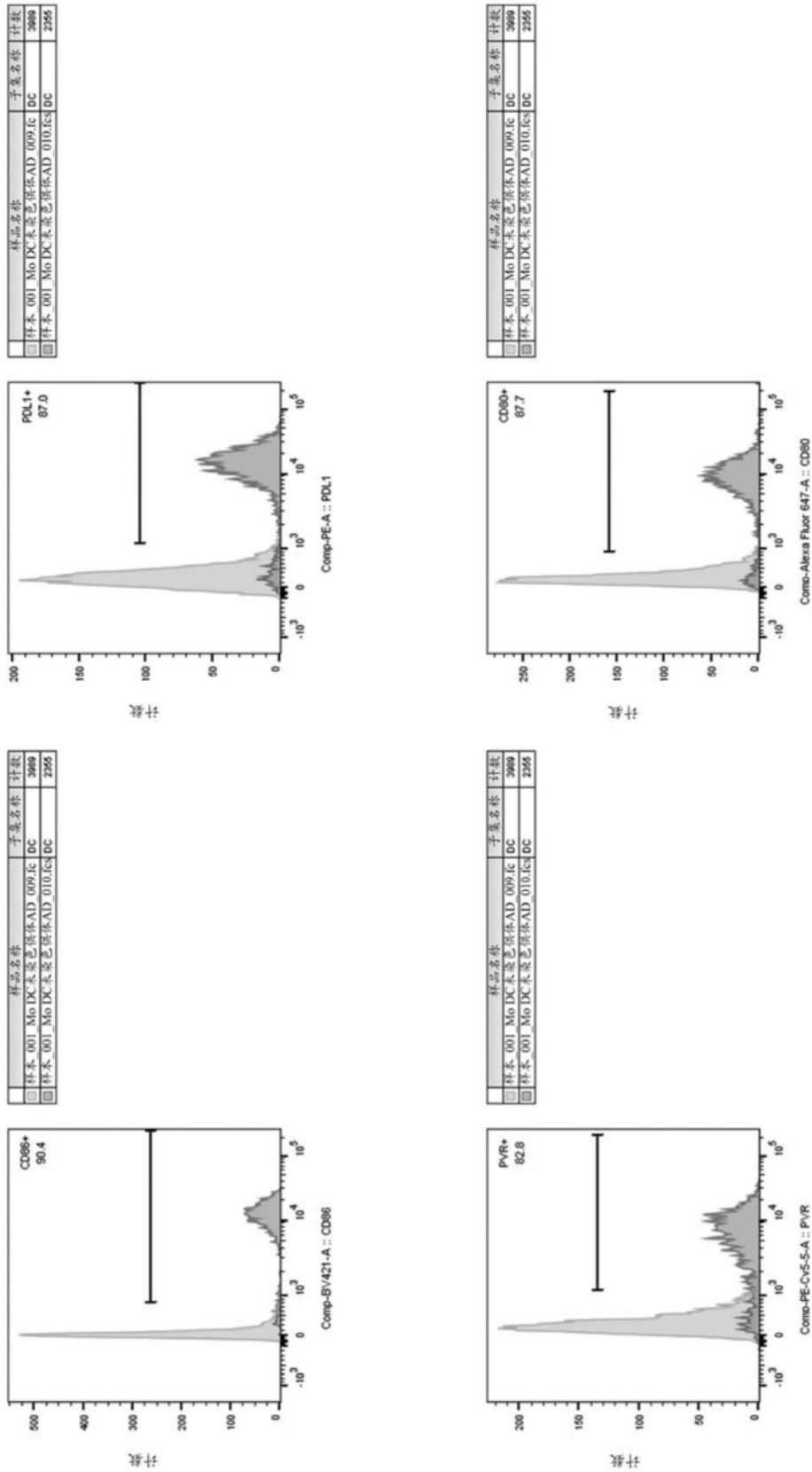


图26

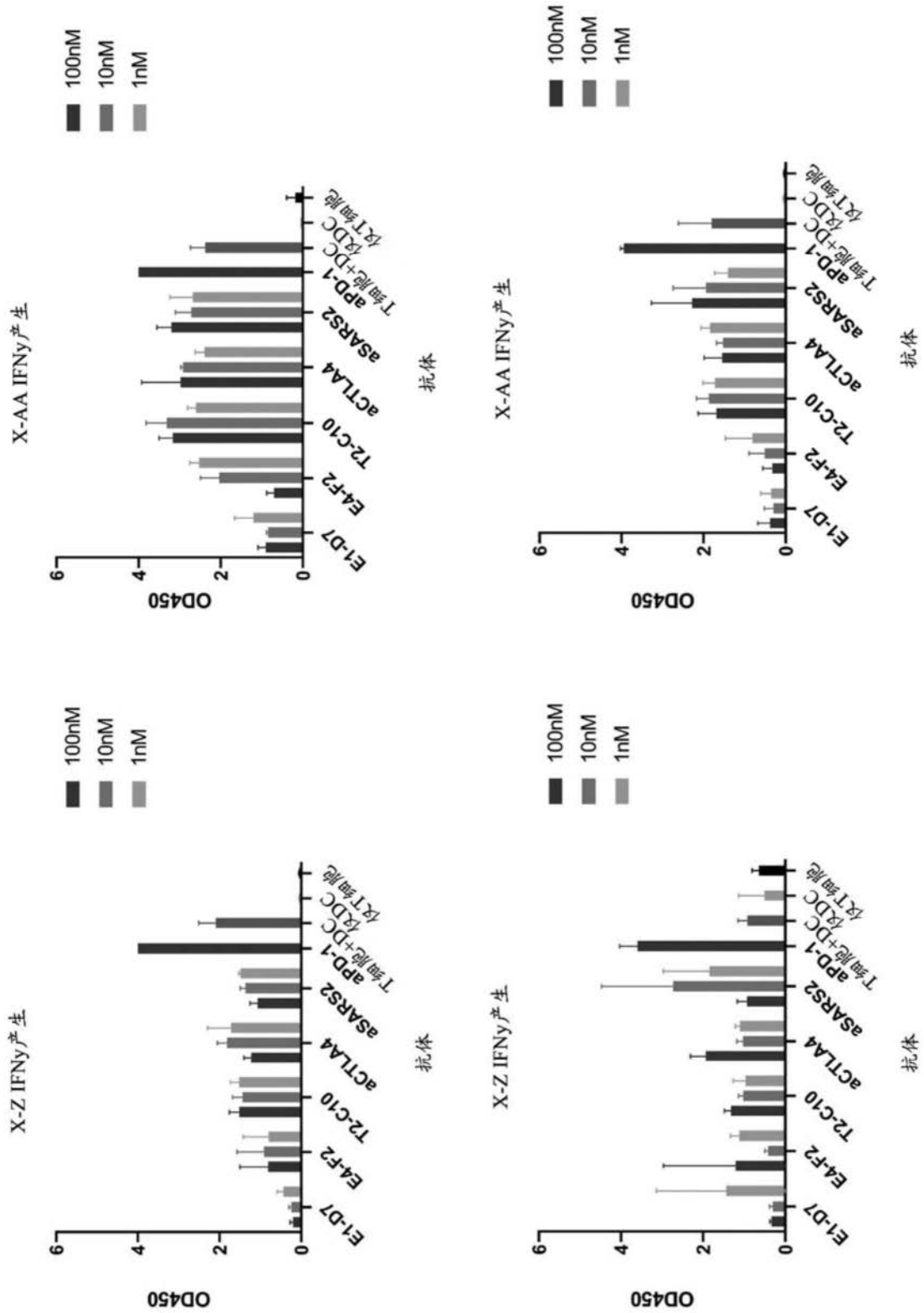


图27

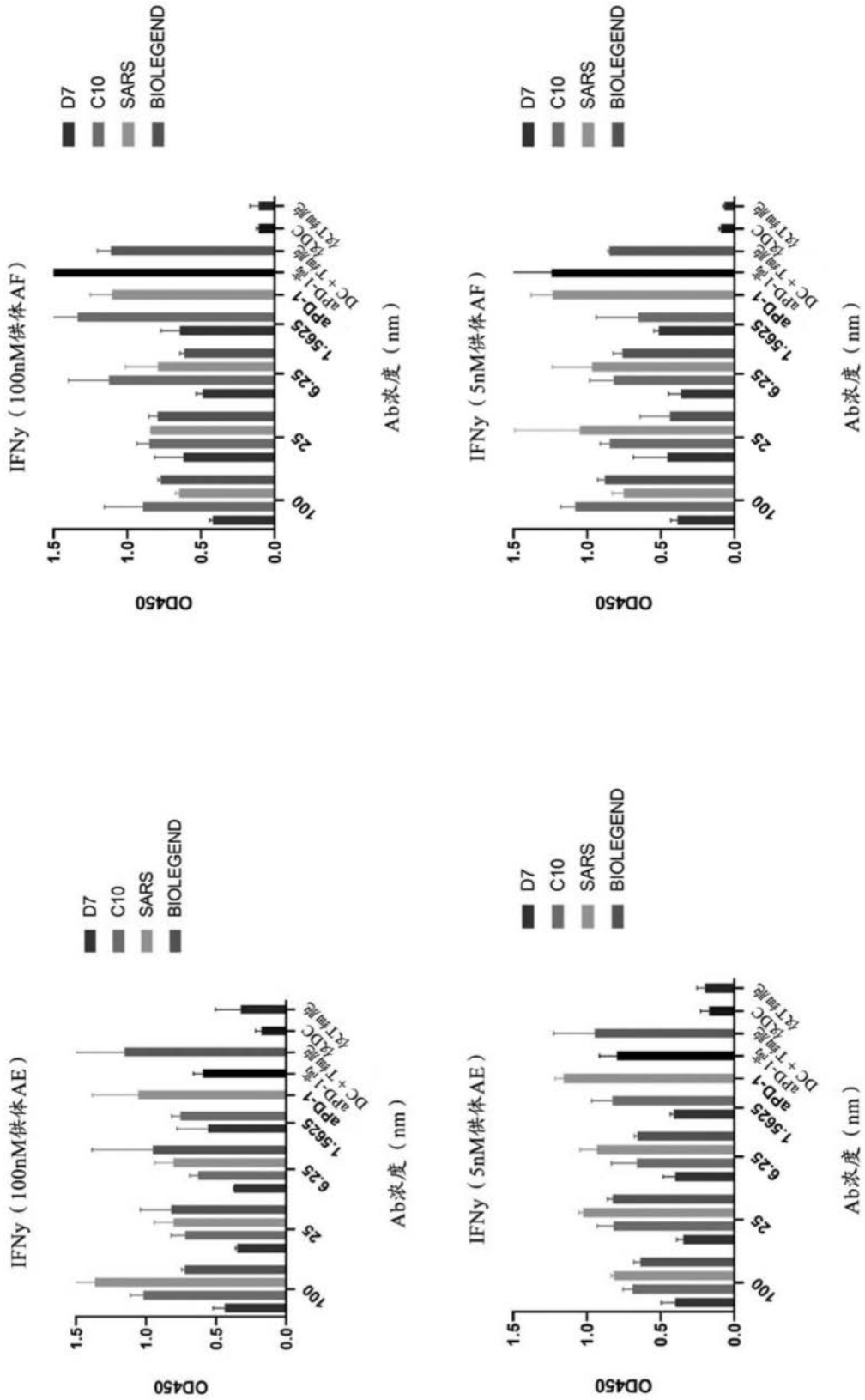


图28

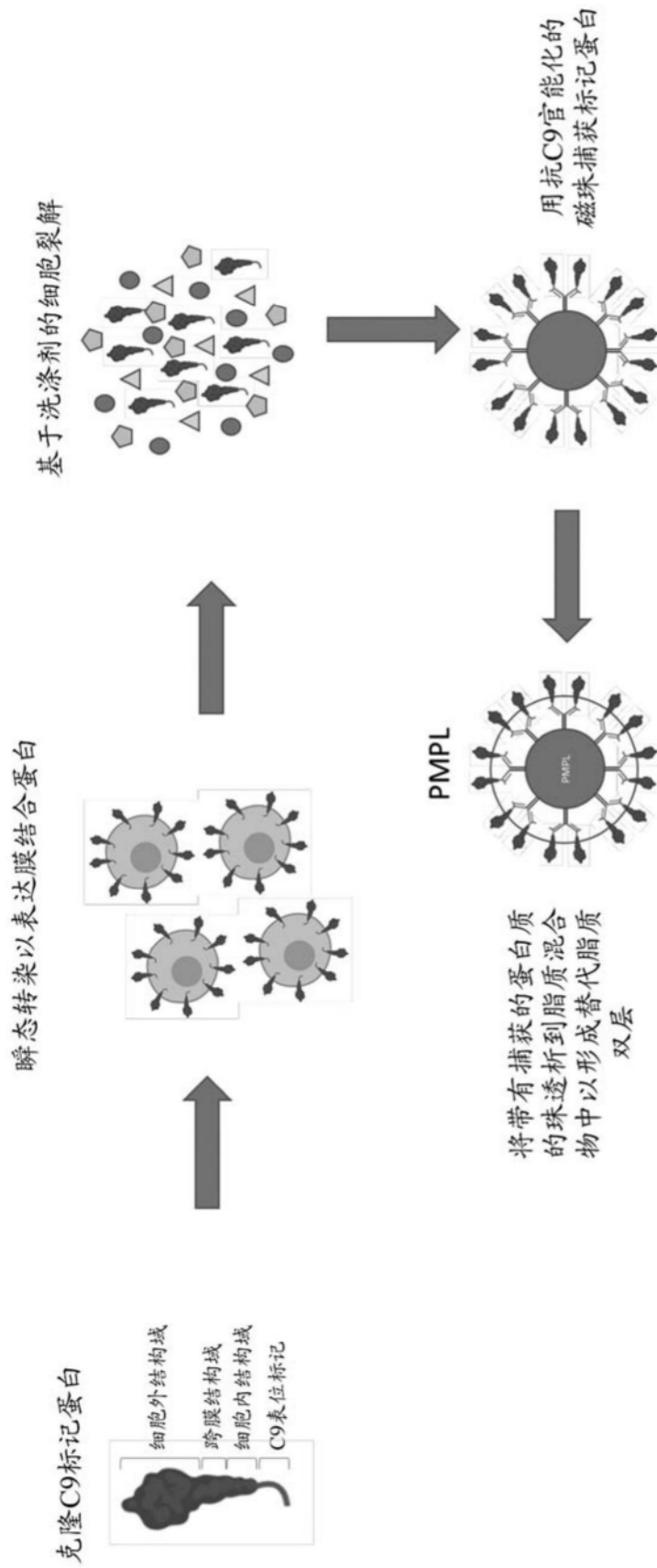
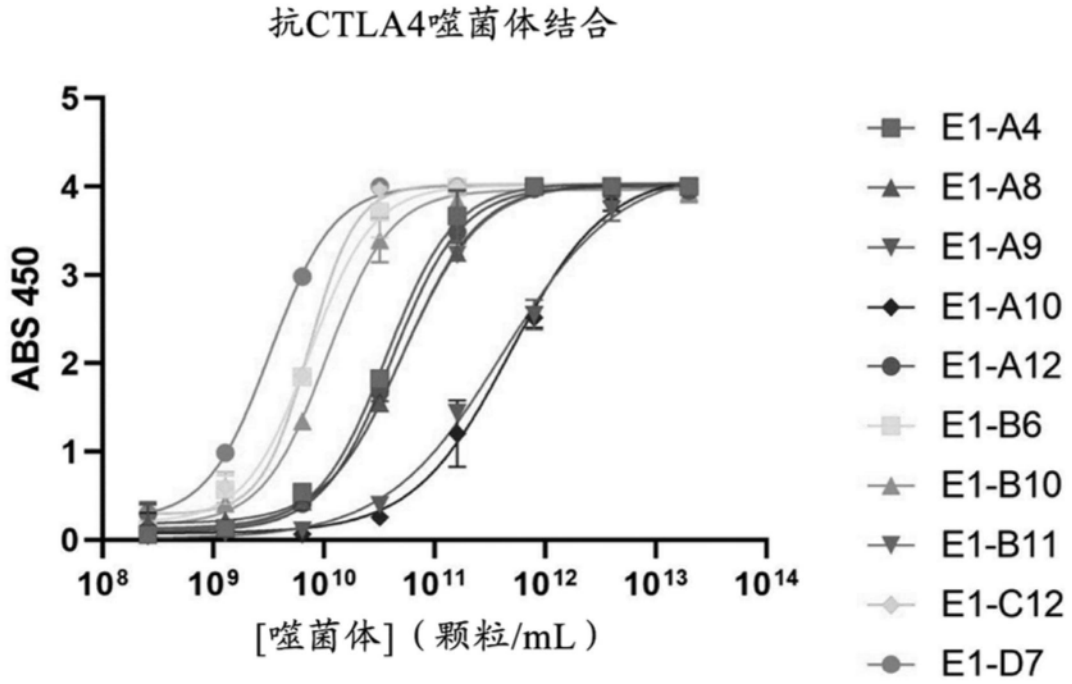


图29



在ELISA中测试来自板E1的独特克隆的结合

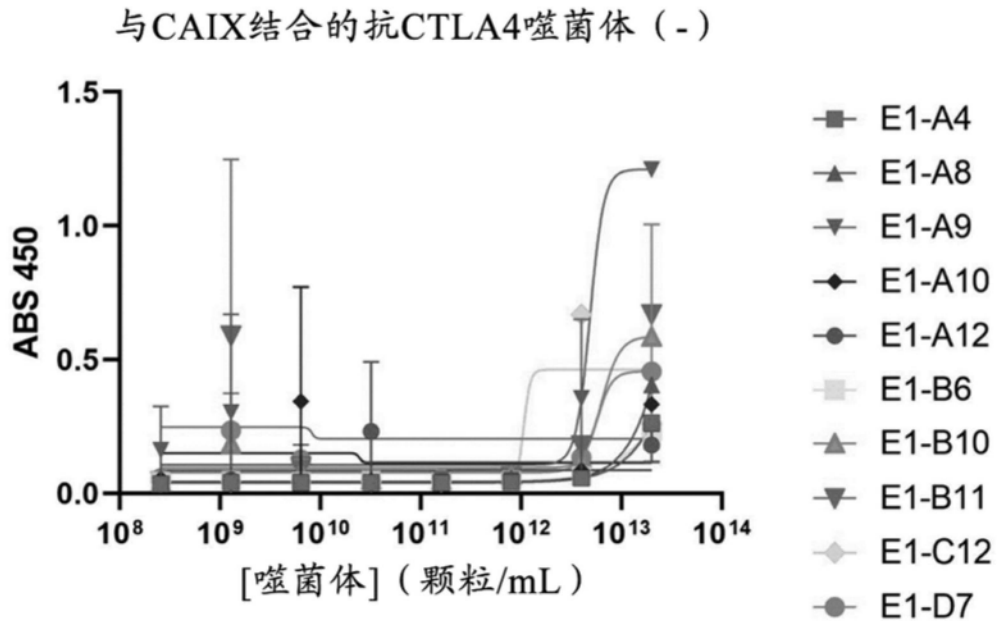


图30

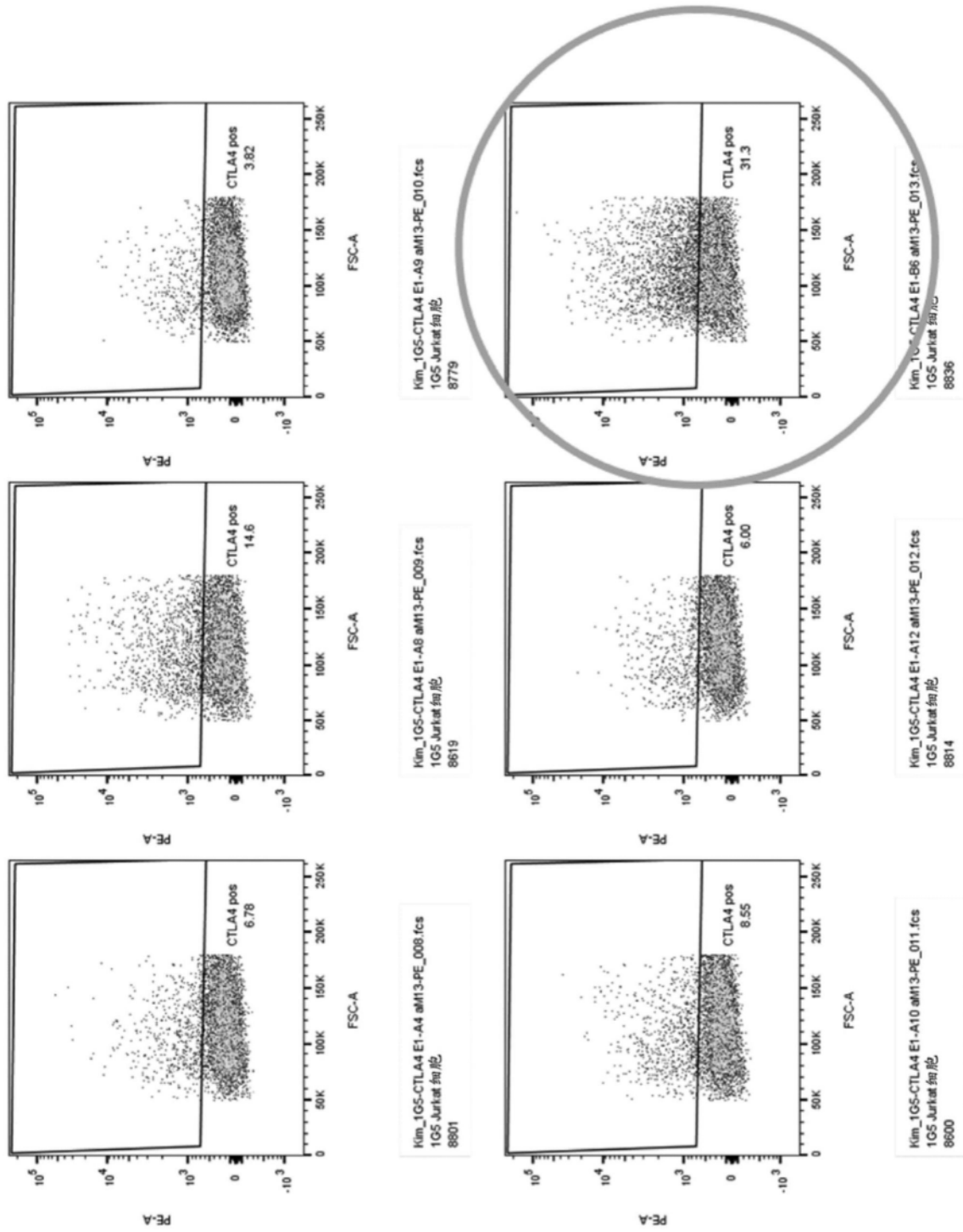


图31

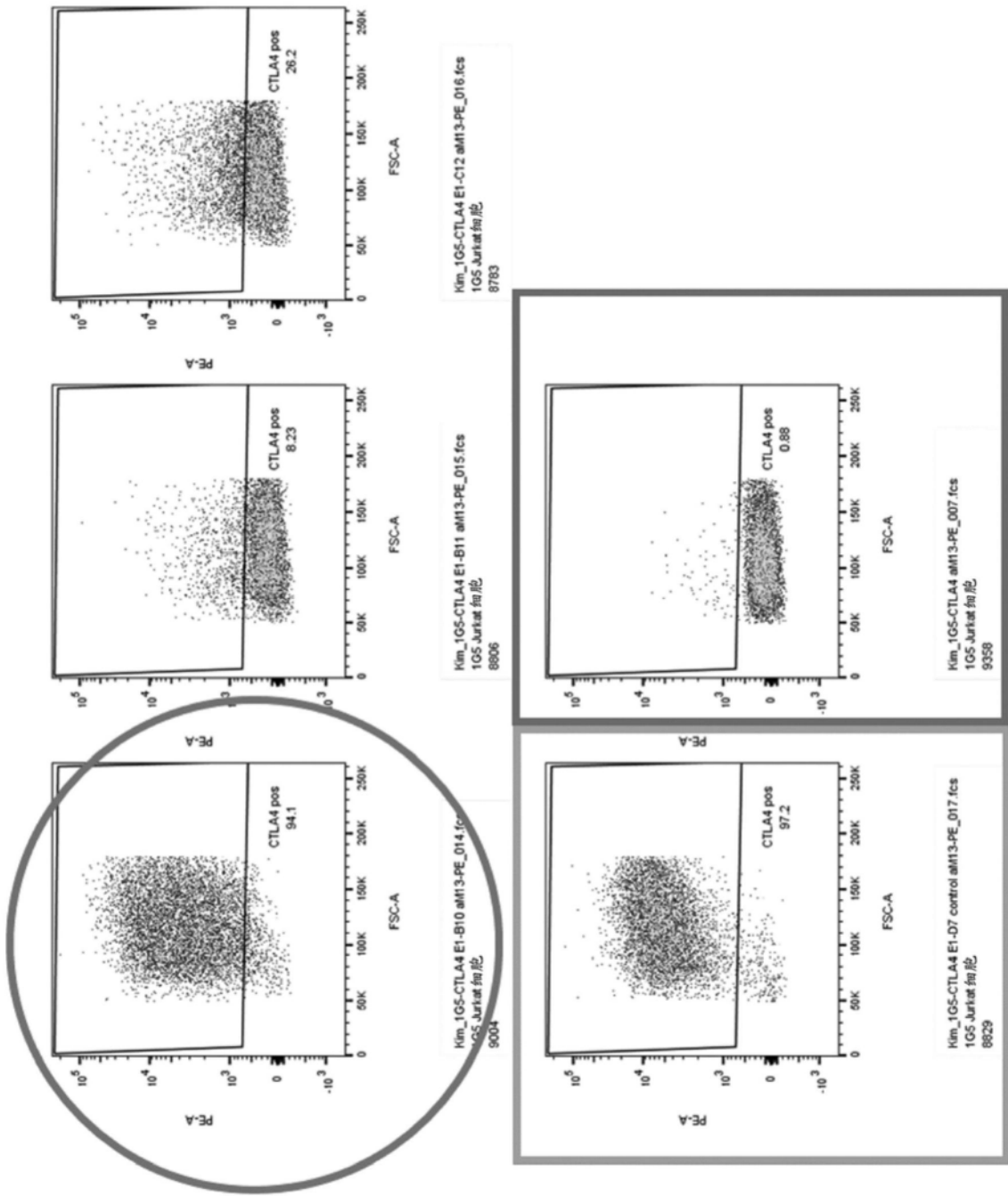
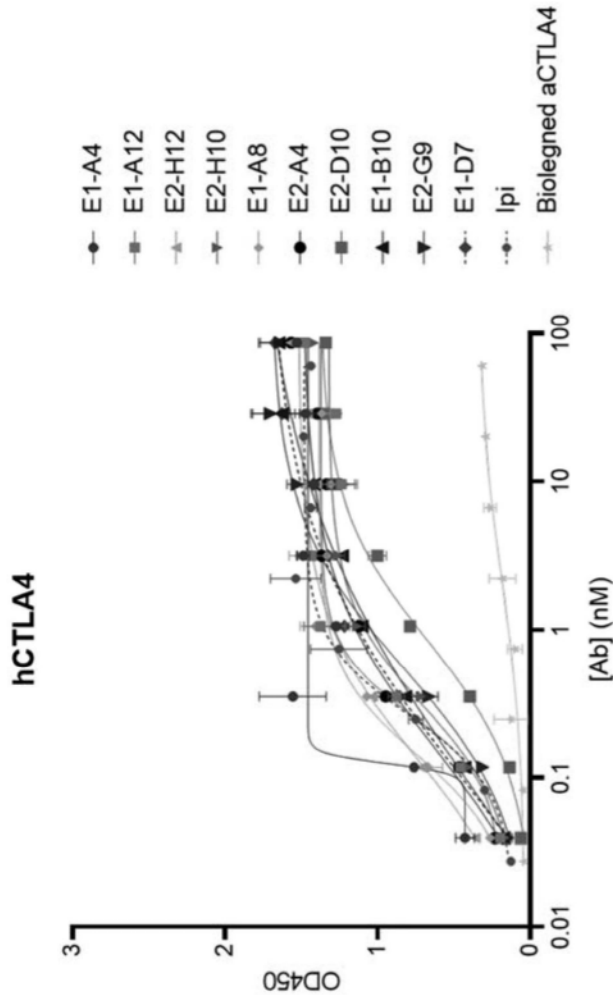


图31(续前)

样品ID	在以2ug/mL 加样时的应答	在关联时间 30s时的应答
E2-H10	0.1429	0.1012
E1-A12	0.1338	0.1015
E1-A8	0.1269	0.052
E2-G9	0.1229	0.0759
maCD152 (商业Ab)	0.1213	0.0758
E2-D10	0.1029	0.0786
E1-D7 (C)	0.1012	0.082
E2-A4	0.099	0.0505
E1-B10	0.0845	0.0677
E1-A4	0.0725	0.0615
E2-H12	0.0721	0.0617
E2-A10	0.0602	0.0418
E1-D7 (经纯化的)	0.0459	0.0365
E2-G5	0.0318	0.0365
E1-A9	0.0264	0.0286
E1-B11	0.023	0.0167
T2-C10 (C)	0.0223	0.0135
E1-B6	0.0107	0.009
E1-C12	0.0081	0.0095
CD80	0.0076	0.0096
E2-H2	0.0028	0.0006
E2-D11	0.0016	0.0026
E1-A10	-0.0003	-0.0017
E2-H5	-0.0032	-0.0008

将在30秒处的0.05应答的截止  
值用作截止值。重表达和纯化  
突出显示的克隆以进一步表征

图32



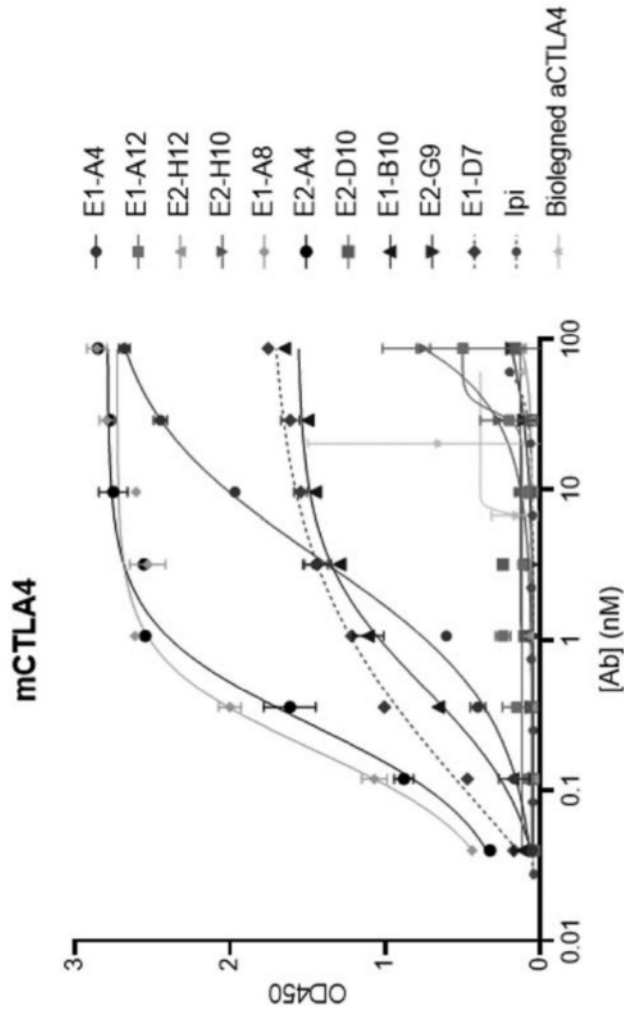
E1-A4、E1-A8和E2-G9似乎具有比其他候选物更好的饱和和浓度  
(与伊匹木单抗相当)

Biologned aCTLA4显示出非常低的结合亲和力和

• 基于结合亲和力的抗体的排序

- 1) E2-G9
- 2) E1-D7
- 3) E1-B10
- 4) E2-A4
- 5) E2-H12
- 6) E1-A4
- 7) E1-A12
- 8) E1-A8
- 9) 伊匹木单抗
- 10) E2-H10
- 11) E2-D10
- 12) Biologned aCTLA4

图33



• 显示出高交叉反应性的抗体:

- E1-A8
- E2-A4

• 显示出中等水平交叉反应性的抗体:

- E1-D7
- E1-B10

- E1-D7显示出与小鼠CTLA4的显著交叉反应性, 这与泰勒数据一致
- 伊匹木单抗和BiolegendaCTLA4显示无交叉反应性, 这与文献一致
- E2-A4和E1-B10衍生于相同的V基因和等位基因, 表明它们可与CTLA4上的相同表位结合

图34

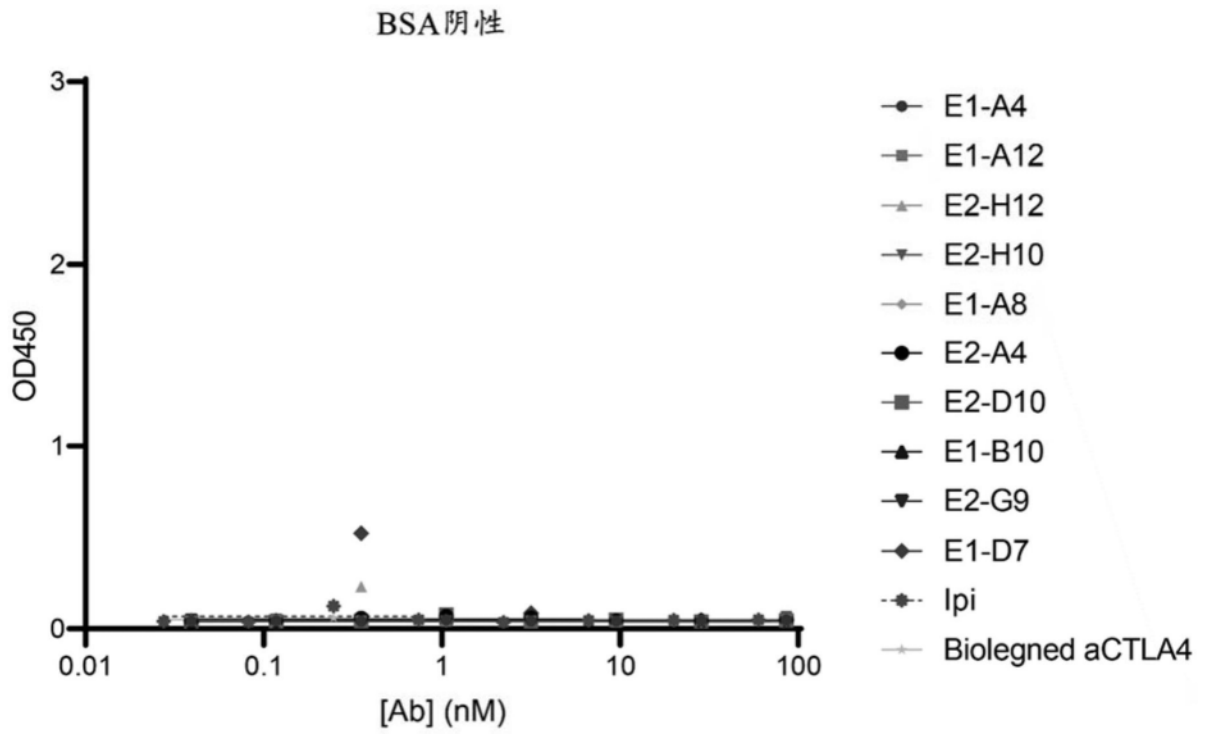


图35

	KD (M)	KD误差	应答 (25nM)	应答 (12.5nM)	kon(1/Ms)	kdis(1/s)
E1-A4	3.92E-10	1.24E-11	0.76	0.43	6.29E+05	2.46E-04
E2-A4	1.25E-09	4.30E-11	0.76	0.41	6.88E+05	8.60E-04
E2-G9	1.02E-09	2.78E-11	0.71	0.45	1.09E+06	1.11E-03
E2-H12	1.26E-10	8.54E-12	0.69	0.39	5.39E+05	6.79E-05
E1-B10	3.83E-10	1.26E-11	0.64	0.35	5.02E+05	1.92E-04
E1-A8	1.31E-09	4.27E-11	0.64	0.34	5.59E+05	7.32E-04
E2-H10	2.15E-10	9.84E-12	0.63	0.34	4.75E+05	1.02E-04
E1-A12	1.98E-10	1.04E-11	0.61	0.30	4.22E+05	8.35E-05
伊匹木单抗	<1.0E-12	1.11E-11	0.60	0.33	5.09E+05	<1.0E-07
E1-D7	3.56E-10	1.30E-11	0.59	0.32	4.83E+05	1.72E-04
E2-D10	2.94E-10	1.02E-11	0.45	0.24	5.41E+05	1.59E-04
Biologend aCTLA4	<1.0E-12	2.58E-11	0.38	0.21	4.91E+05	<1.0E-07

图36

Ab号	CD80	CD86	E1-D7	伊匹木单抗
E1-A4	0.181	-0.061	0.072	0.214
E1-A12	0.150	-0.074	0.071	0.222
E1-B10	0.124	-0.053	0.054	0.166
E1-D7	0.095	-0.051	0.064	0.170
E1-A8	0.104	-0.033	0.021	0.082
E2-A4	0.133	-0.031	0.009	0.072
E2-D10	0.143	-0.089	0.110	0.315
E2-G9	0.107	-0.020	0.061	0.185
E2-H10	0.133	-0.070	0.074	0.211
E2-H12	0.177	-0.065	0.077	0.219
伊匹木单抗	0.039	-0.030	0.000	0.015
T2-C10	0.186	-0.029	0.175	1.329
PBST	0.885	0.259	0.922	1.266

图37

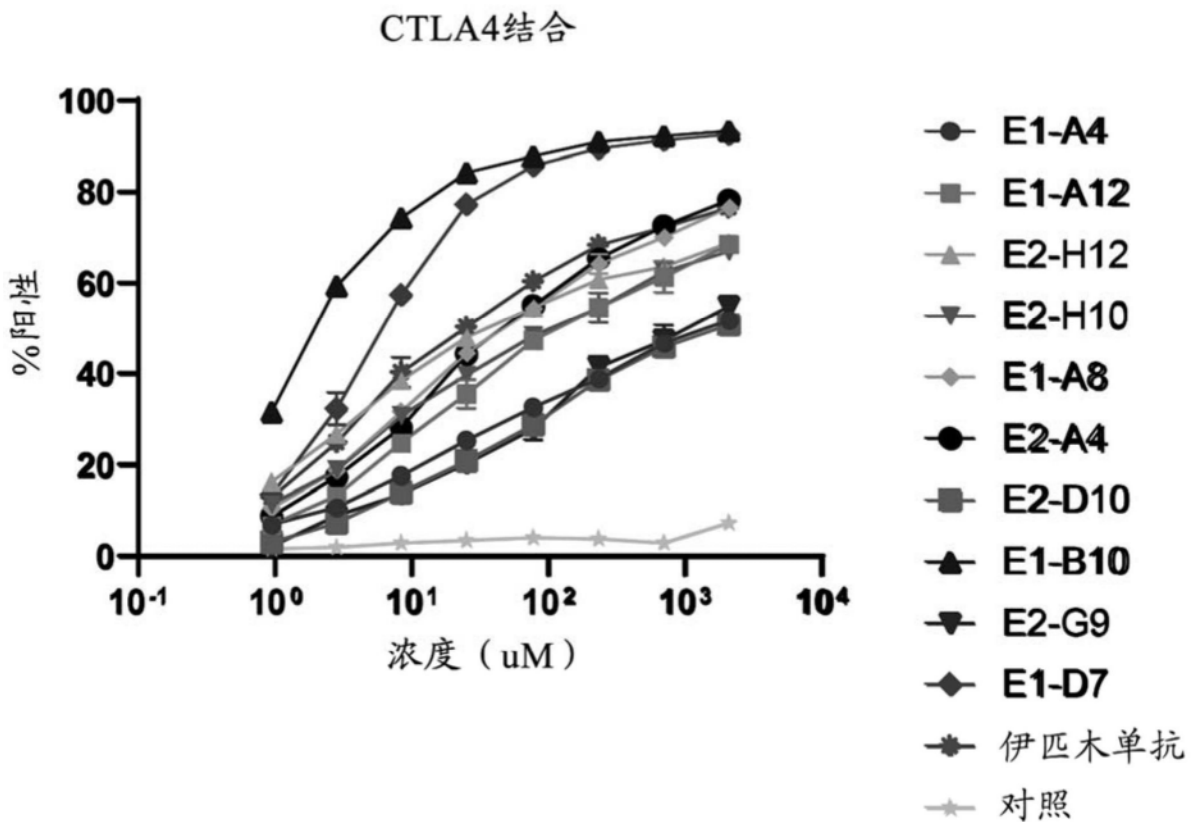


图38

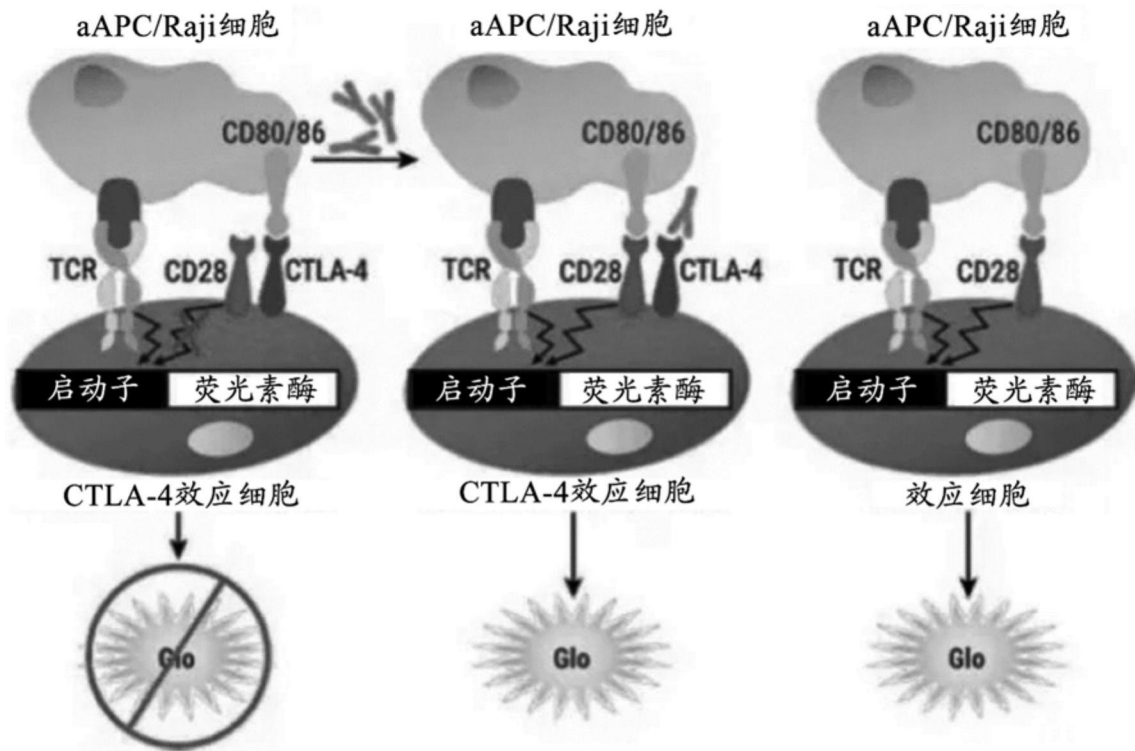


图39

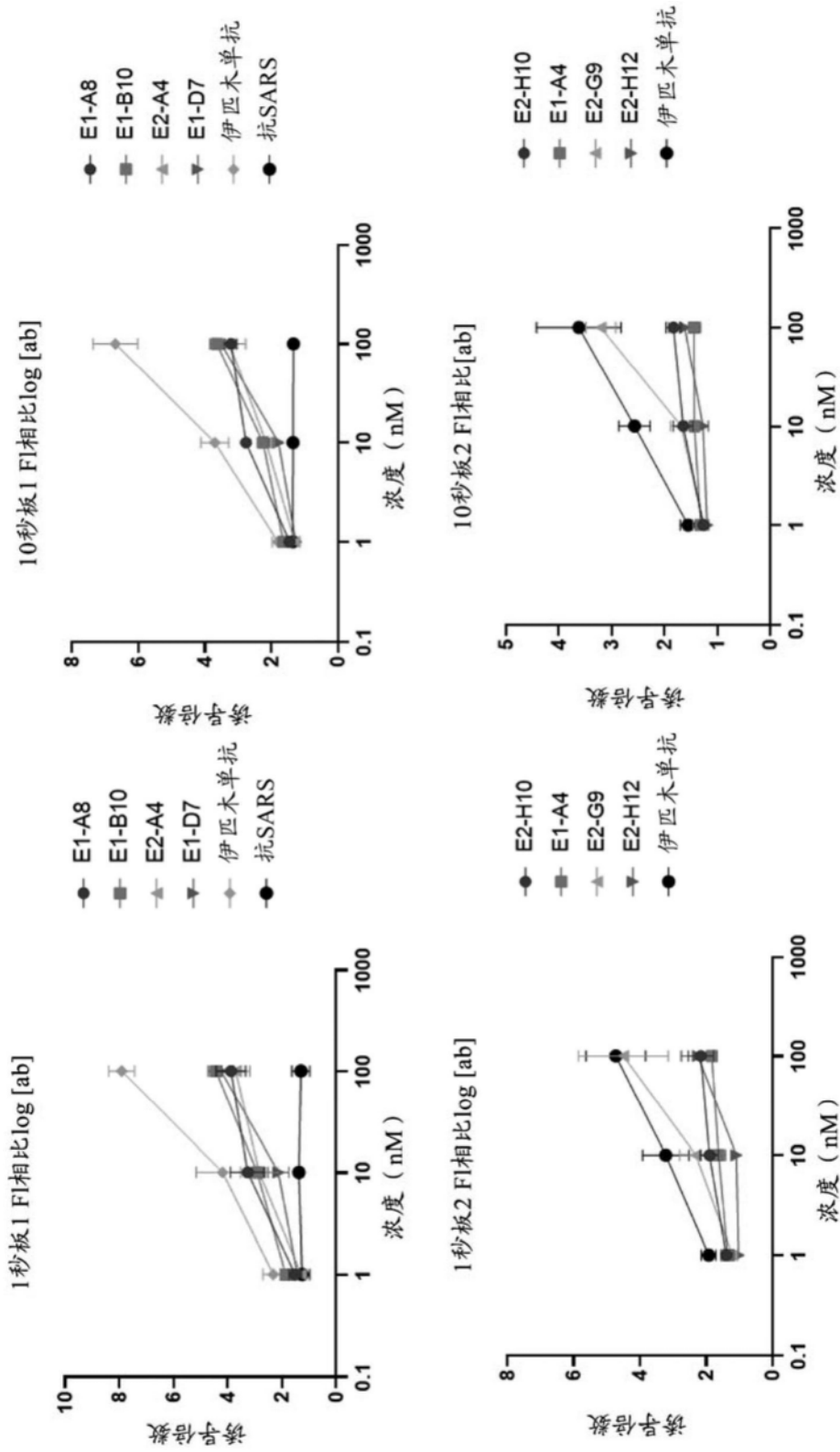


图40



图41





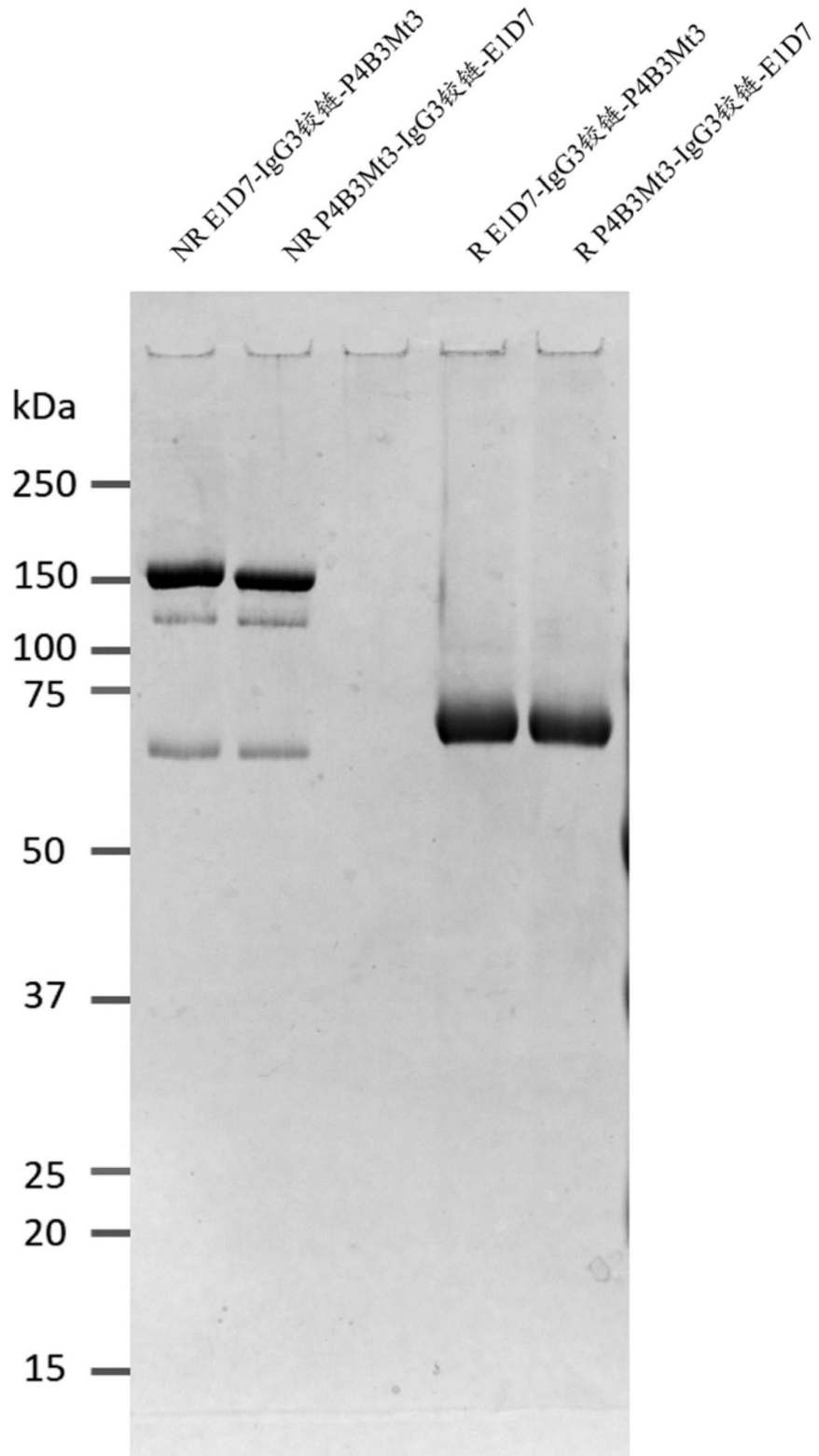


图43

CTLA4生物素	样品ID	浓度 (nm)	应答	KD (M)	kon(1/Ms)	kdis(1/s)
	E1-D7scFv-Fc	50	0.2902	6.21E-10	3.21E+06	1.99E-03
	P4B3Mt3 scFv-Fc	50	-0.0097	-	-	-
	P4B3Mt3 - IgG3铰链- E1D7接头 (0,5)	50	0.2192	8.48E-10	1.43E+06	1.21E-03
	P4B3Mt3 - IgG3 CH2 - E1D7接头 (0,5)	50	0.2939	4.11E-10	2.93E+06	1.20E-03
	P4B3Mt3 - IgG3铰链- E1D7接头 (5,5)	50	0.2291	8.84E-10	1.93E+06	1.71E-03
	E1D7 - IgG3铰链-P4B3Mt3接头 (5,5)	50	0.2585	4.53E-10	2.62E+06	1.19E-03
PDI生物素	样品ID	浓度 (nm)	应答	KD (M)	kon(1/Ms)	kdis(1/s)
	E1-D7scFv-Fc	50	0.0109	-	-	-
	P4B3Mt3 scFv-Fc	50	1.183	<1.0E-12	3.96E+05	<1.0E-07
	P4B3Mt3 - IgG3铰链- E1D7接头 (0,5)	50	1.1275	<1.0E-12	2.47E+05	<1.0E-07
	P4B3Mt3 - IgG3 CH2 - E1D7接头 (0,5)	50	1.8981	<1.0E-12	6.70E+05	<1.0E-07
	P4B3Mt3 - IgG3铰链- E1D7接头 (5,5)	50	1.3714	<1.0E-12	3.48E+05	<1.0E-07
	E1D7 - IgG3铰链-P4B3Mt3接头 (5,5)	50	1.0476	<1.0E-12	3.64E+05	<1.0E-07

图44

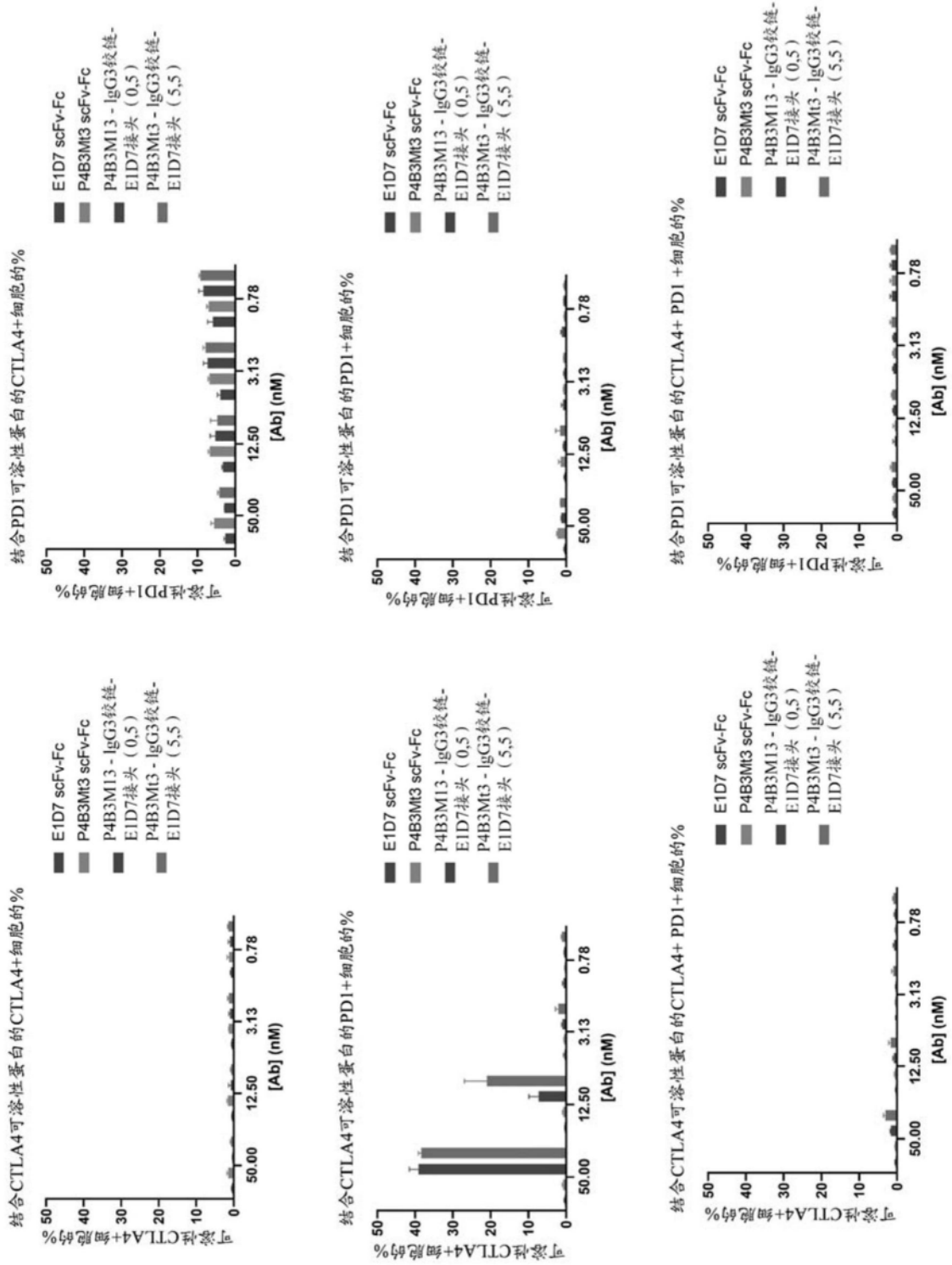


图45

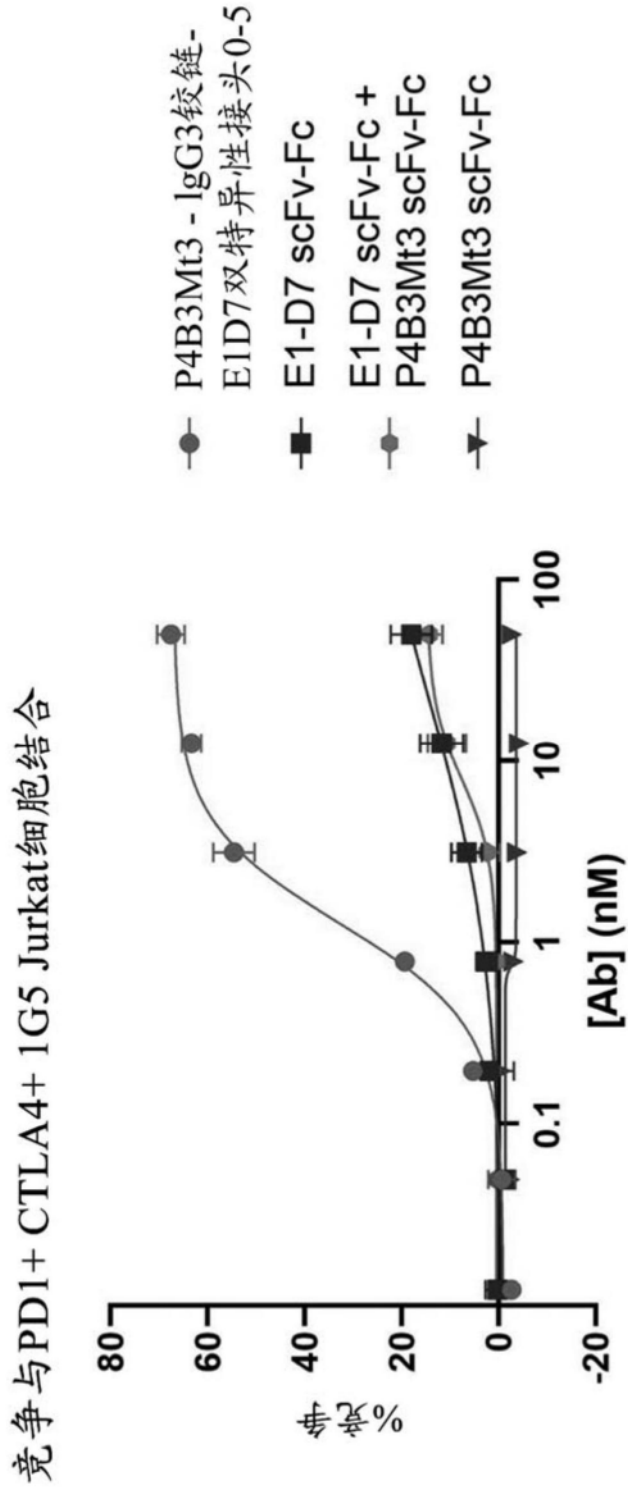


图46

与CD80 hFc竞争与1G5 Jurkat上的CTLA4结合%

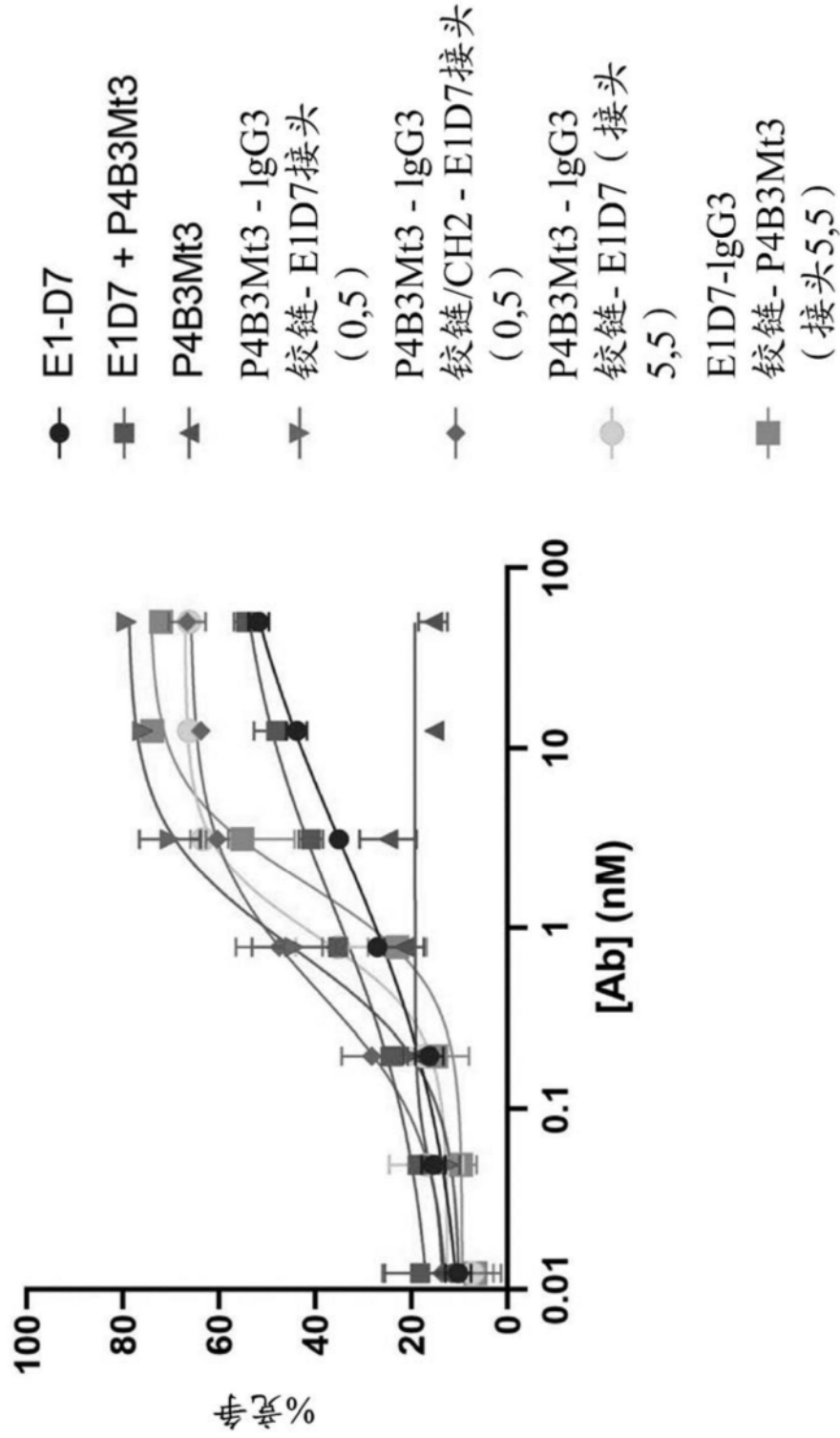


图47

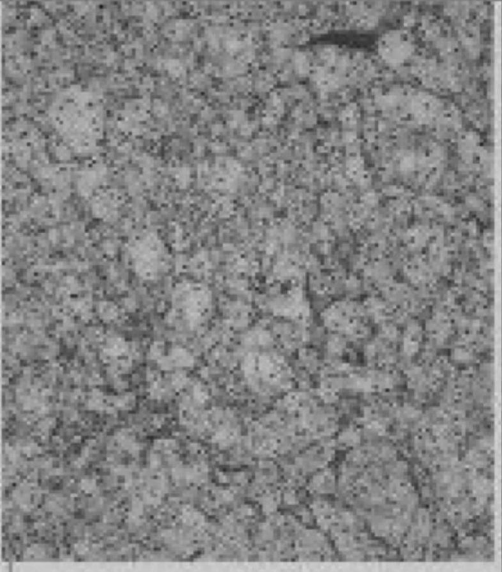
A. 肿瘤类型	<b>ccRCC</b>
形态	
发生率 (%)	<b>75%</b>
涉及的基因	<p>3p损失 (&gt;90%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>VHL (52-90%)</b></li> <li>• <b>PBRM1 (33-41%)</b></li> <li>• <b>SETD2 (11%)</b></li> <li>• <b>BAP1 (10%)</b></li> </ul> <p>其他</p>
平均年龄	64岁

图48

B.

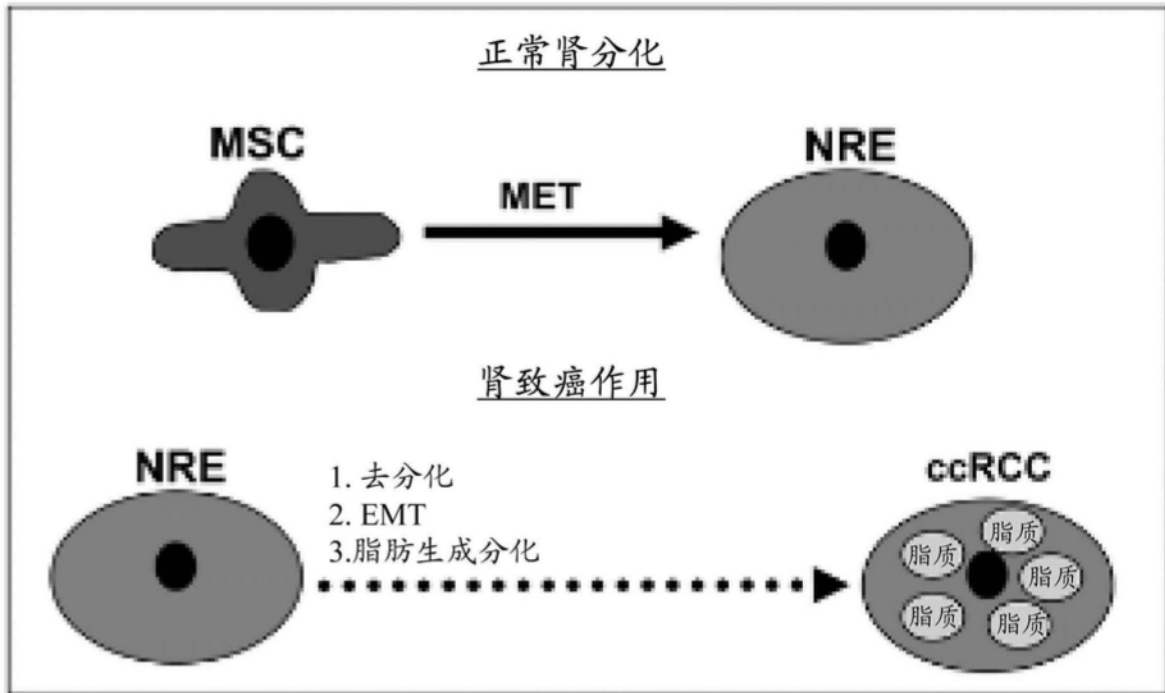


图48 (续前)

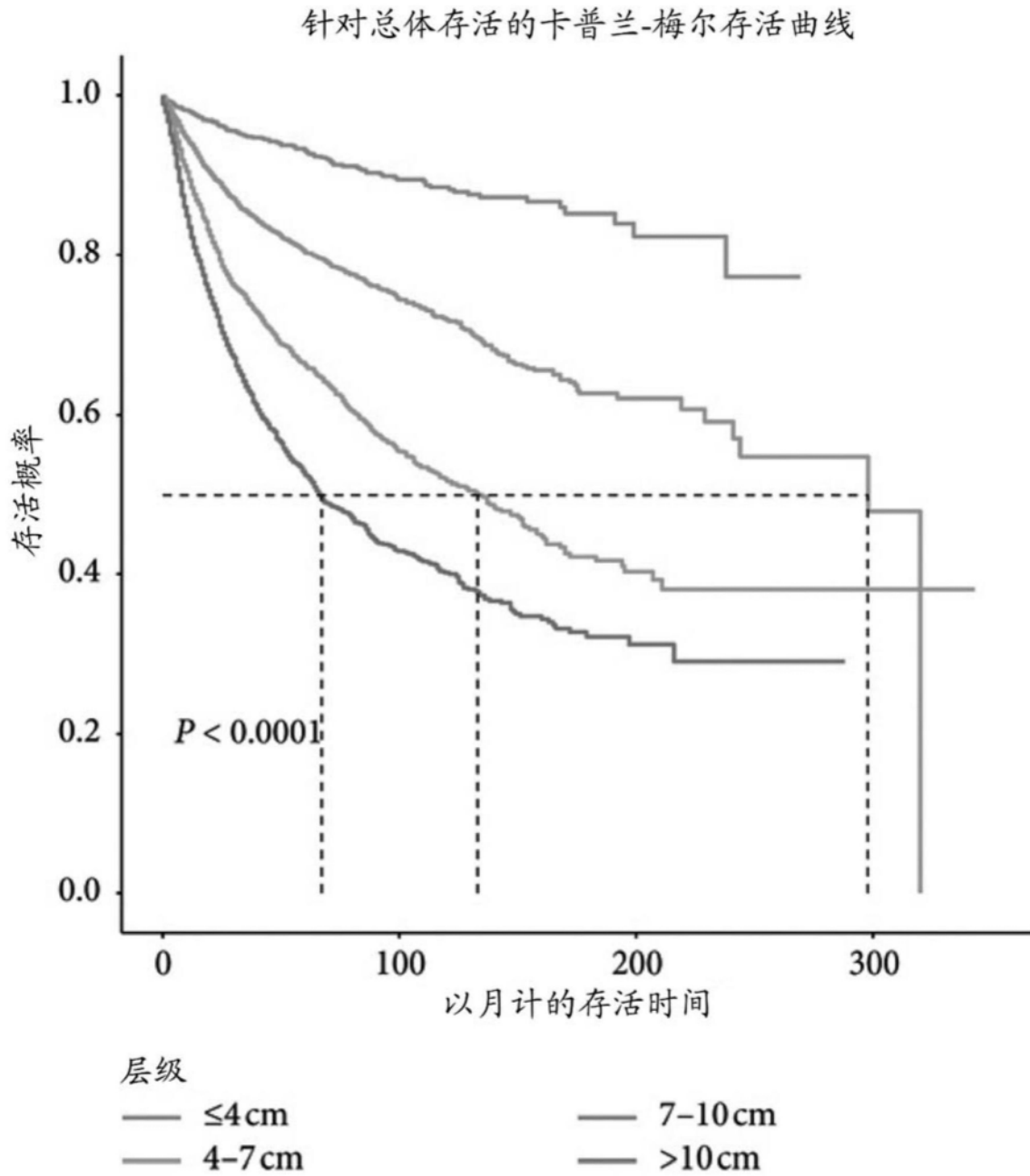


图49

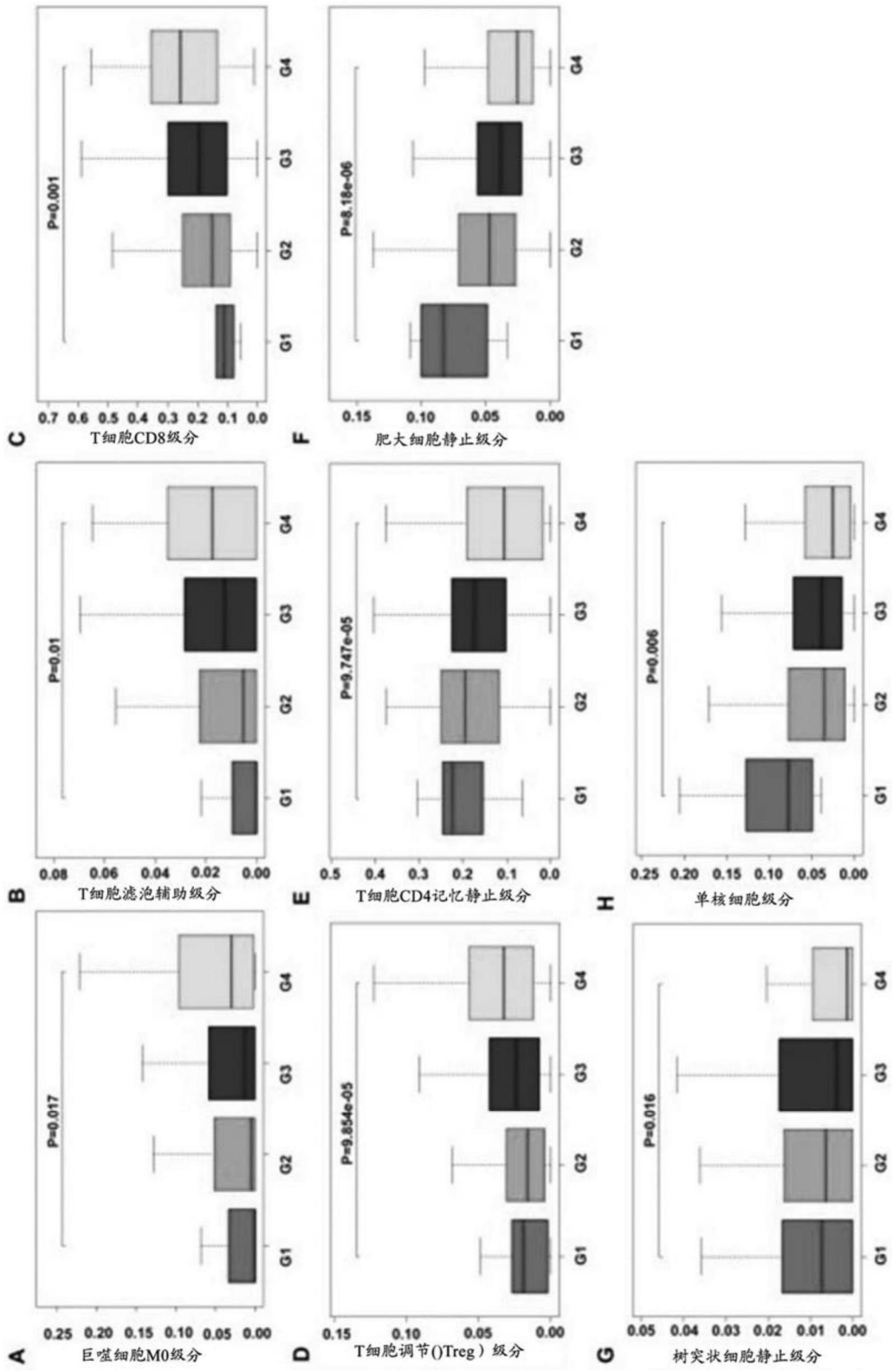


图50

A.

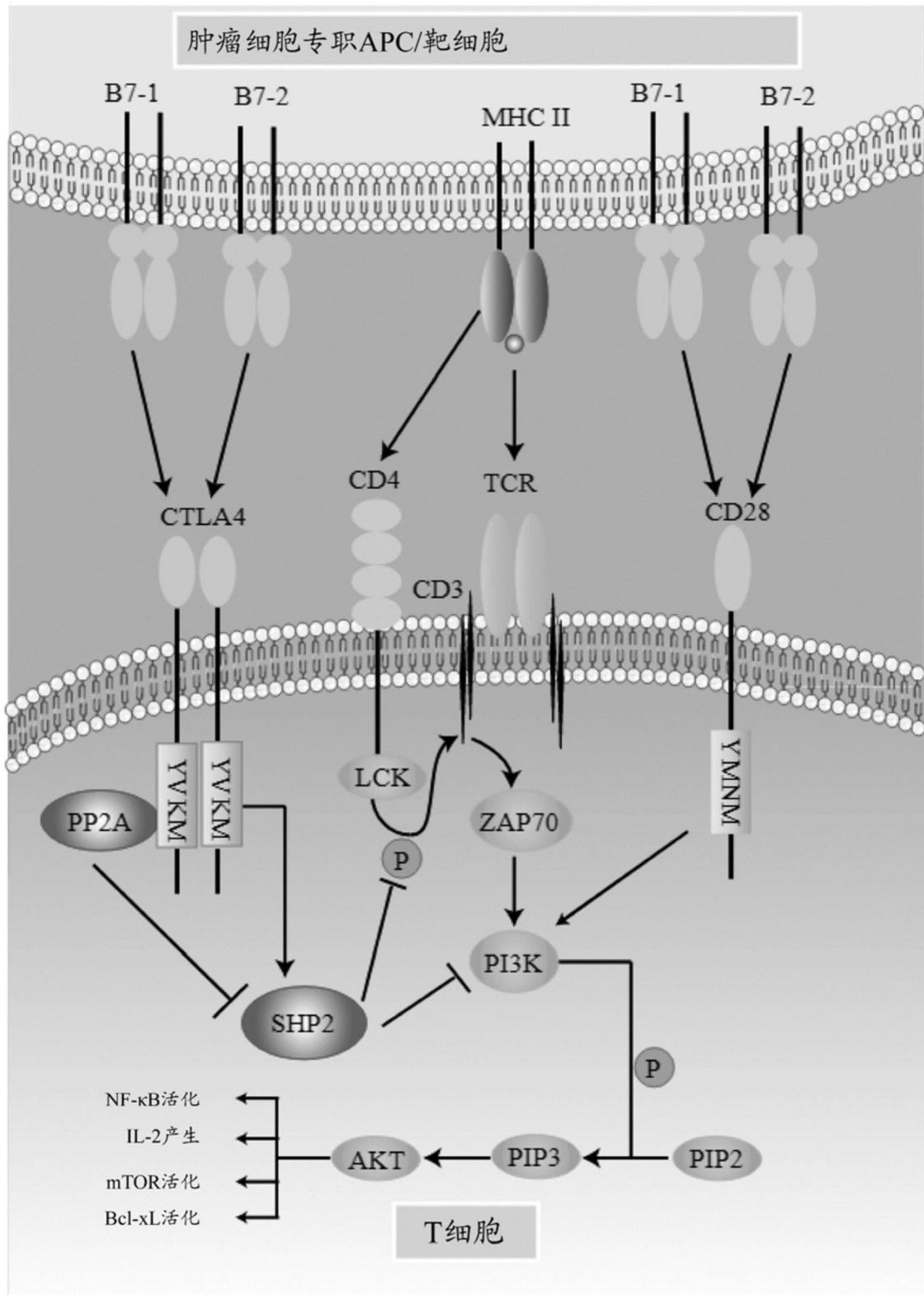


图51

B.

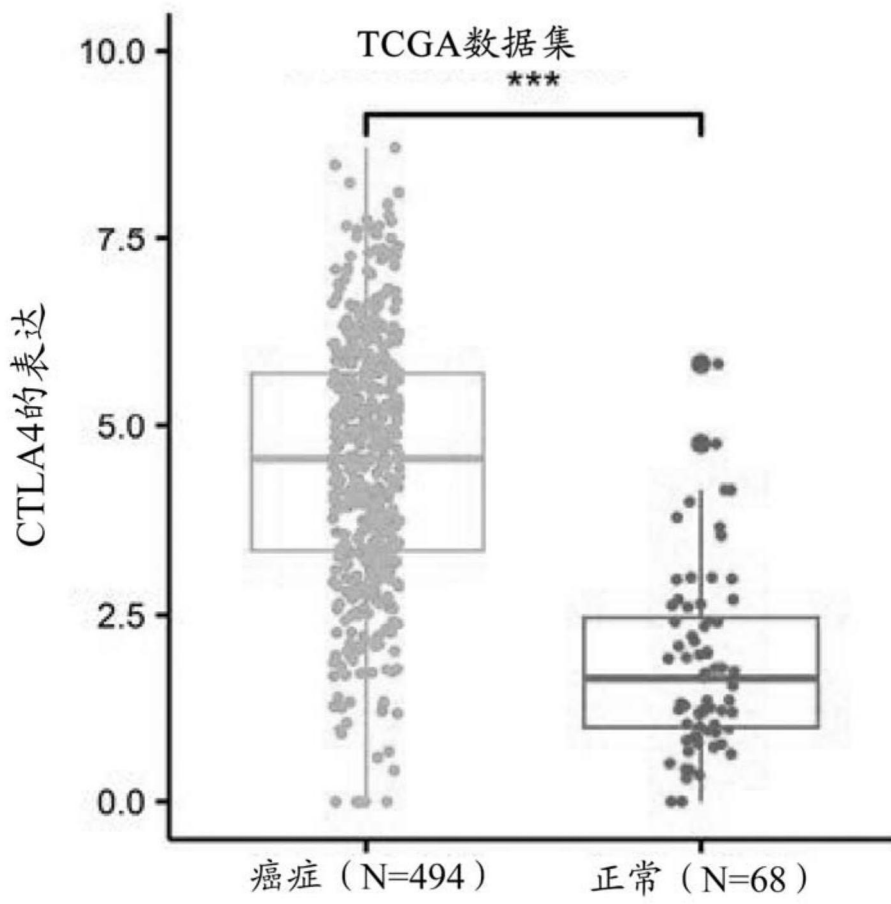
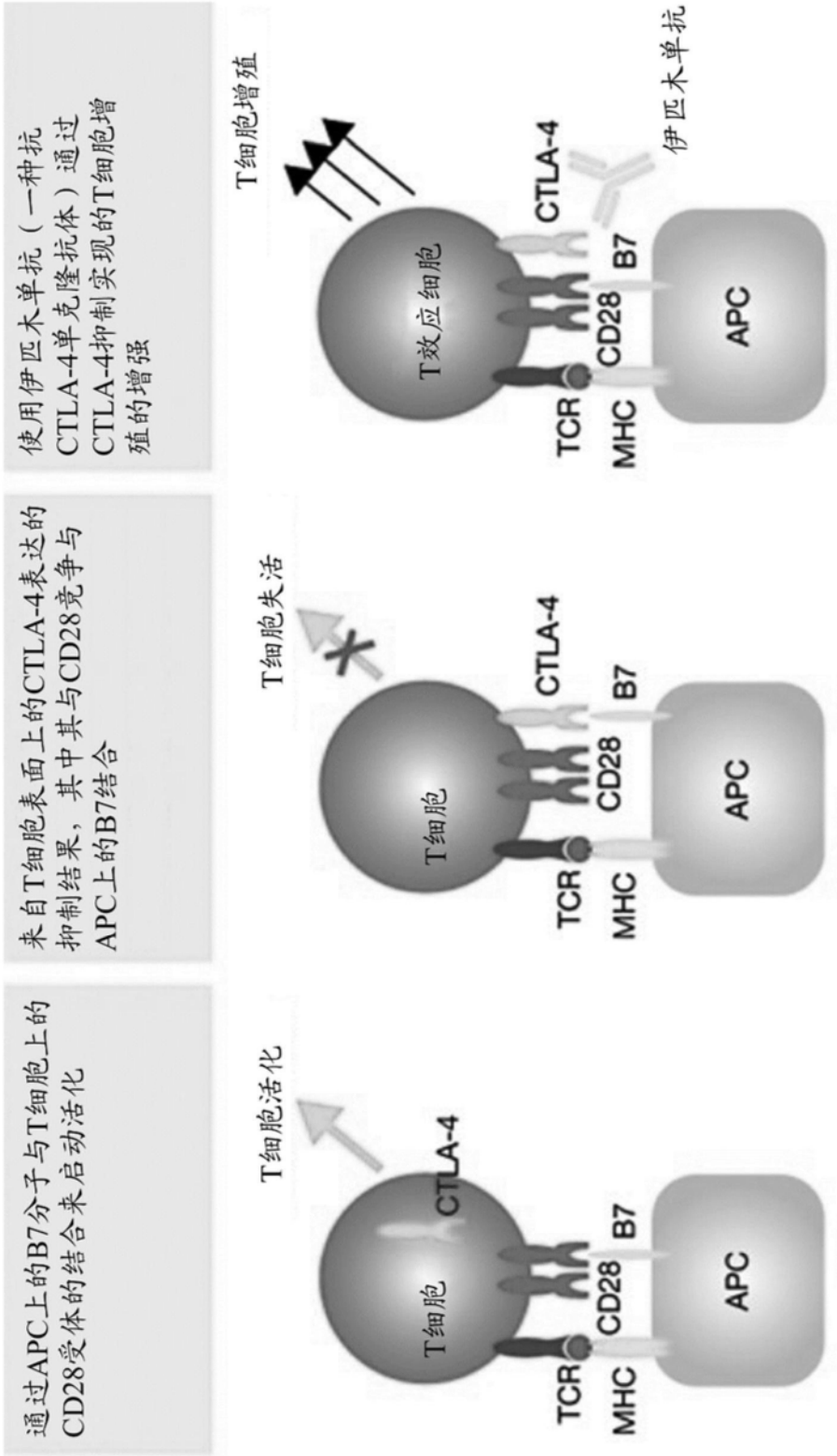


图51(续前)

C.



通过APC上的B7分子与T细胞上的CD28受体的结合来启动活化

来自T细胞表面上的CTLA-4表达的抑制结果，其中其与CD28竞争与APC上的B7结合

使用伊匹木单抗（一种抗CTLA-4单克隆抗体）通过CTLA-4抑制实现的T细胞增殖的增强

MHC = 主要组织相容性复合物; APC = 抗原递呈细胞; TCR = T细胞受体; CTLA-4 = 细胞毒性T淋巴细胞4

图51 (续前)

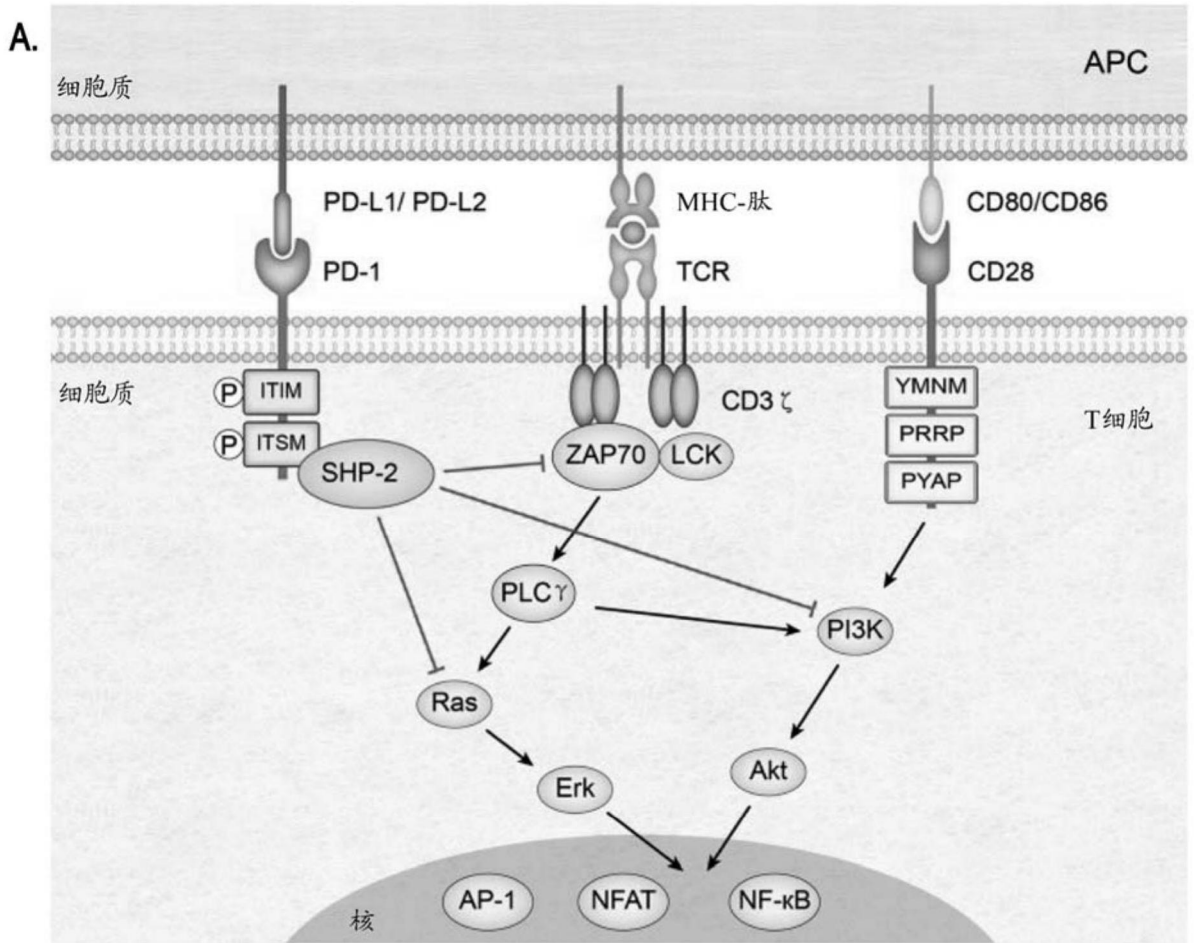


图52

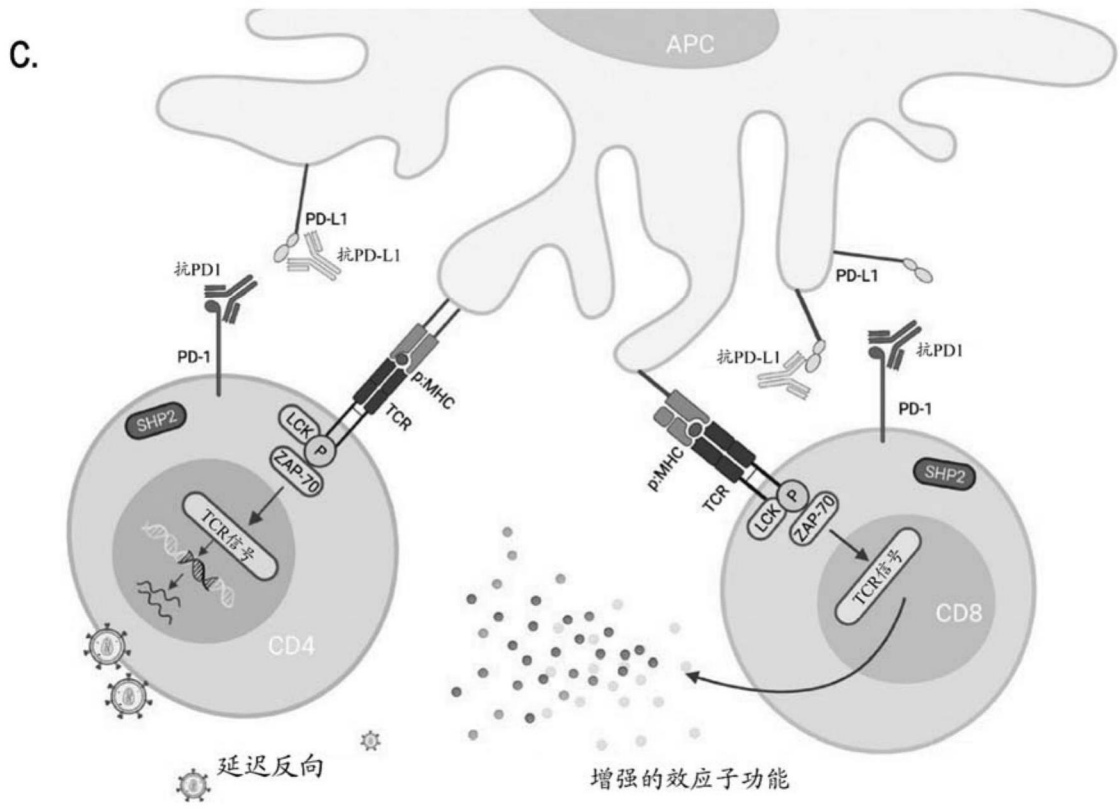
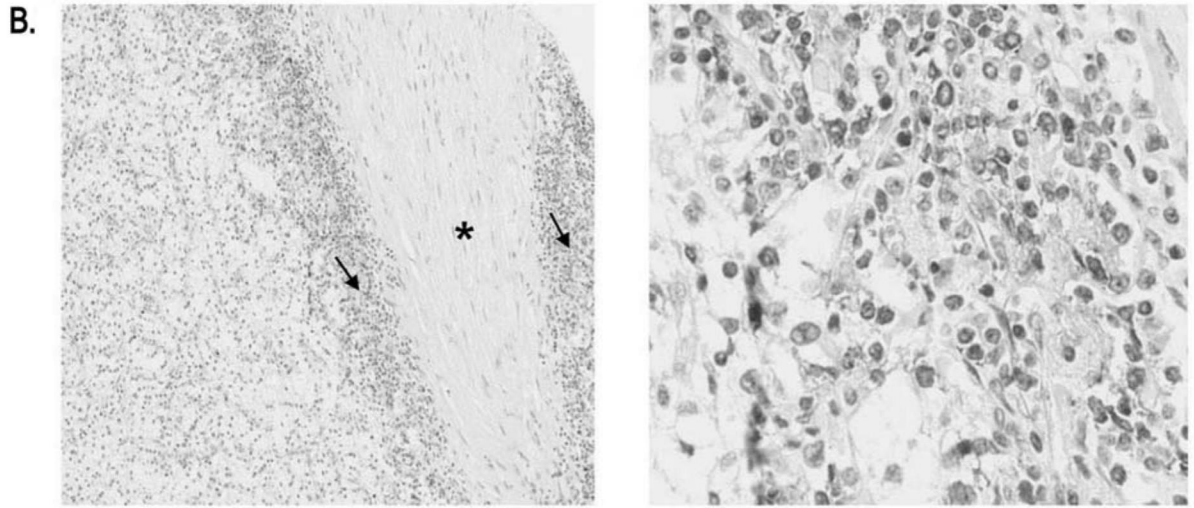
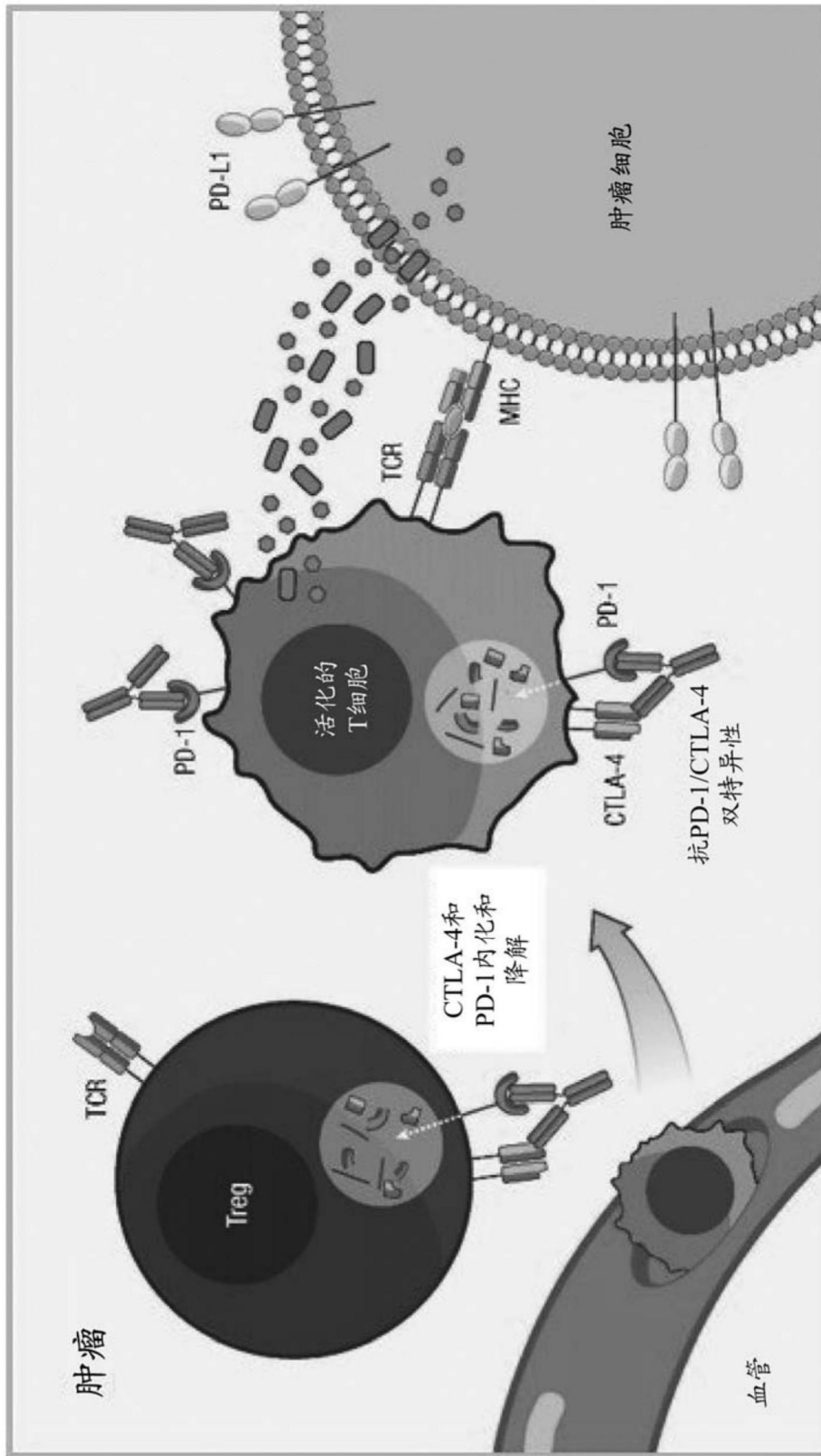
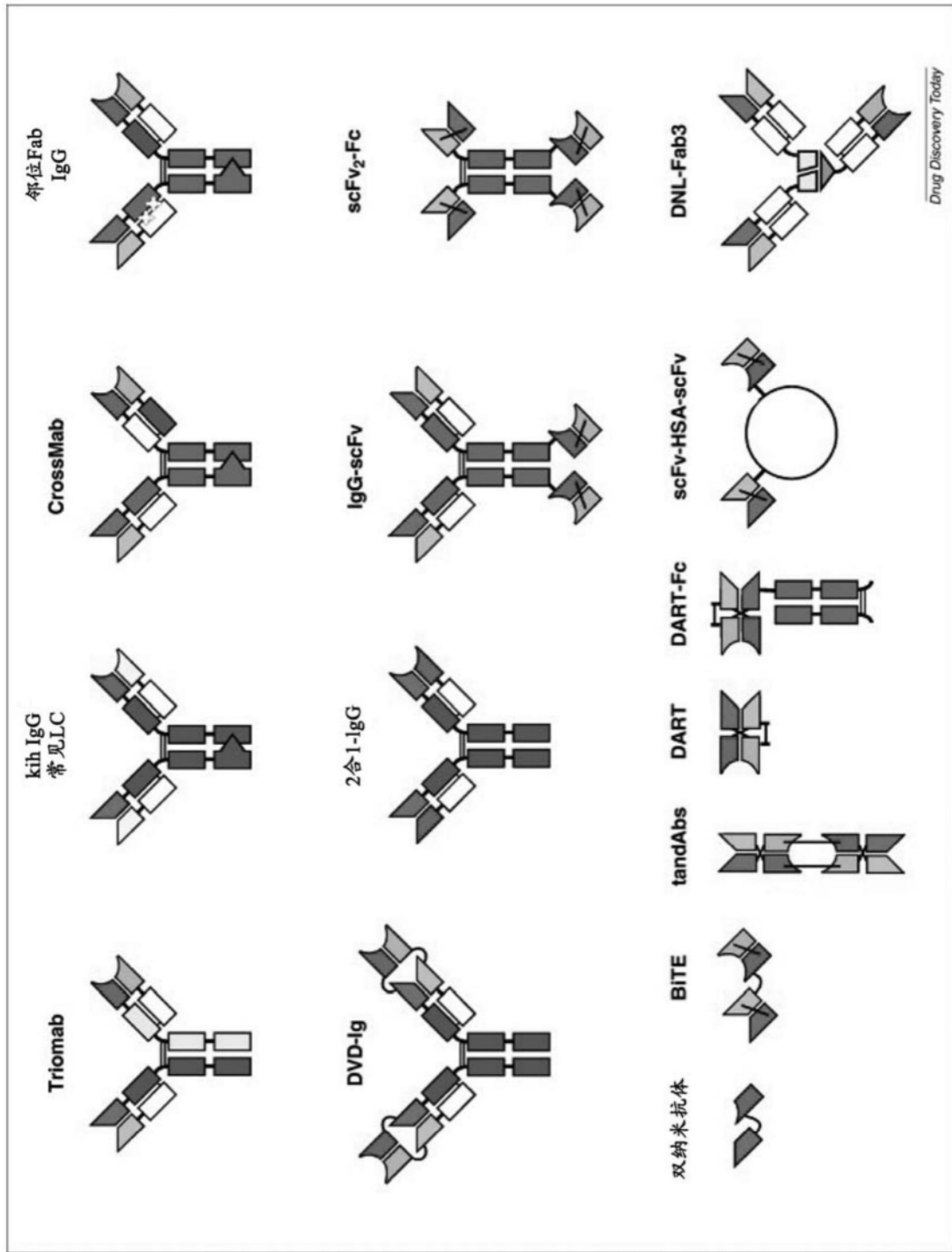


图52(续前)



A.

图53



B.

图53 (续前)

名称	形式	临床阶段	开发者
MGD2019	DART	1期（无法切除的转移性 实体肿瘤）	Macrogenomics
MEDI5752	二价	1期与化学疗法药物的组合	Astrazeneca
AK104	四聚体	1期与化学疗法药物的组合	Akeso
KN049	Sc-双体抗体-Fc	2期	Alphamab

图54

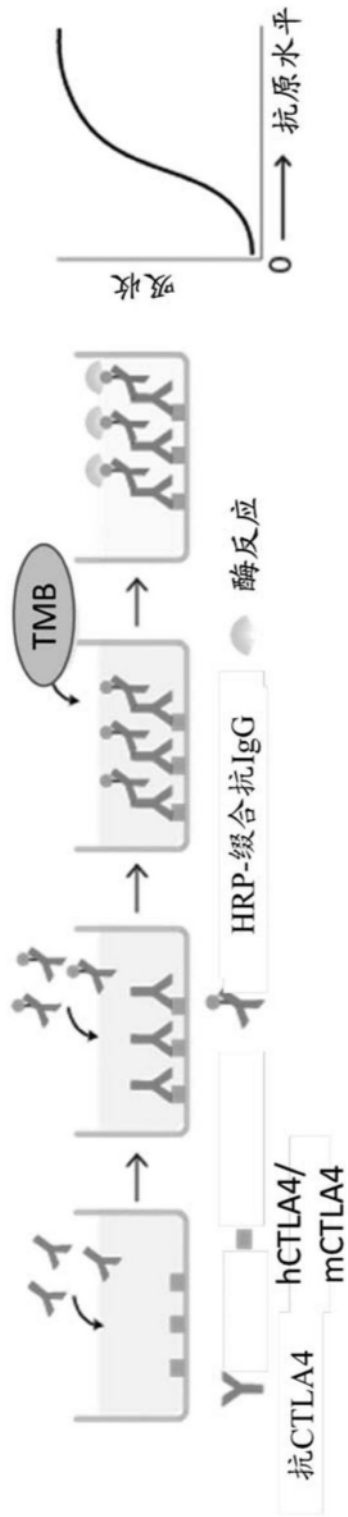


图55

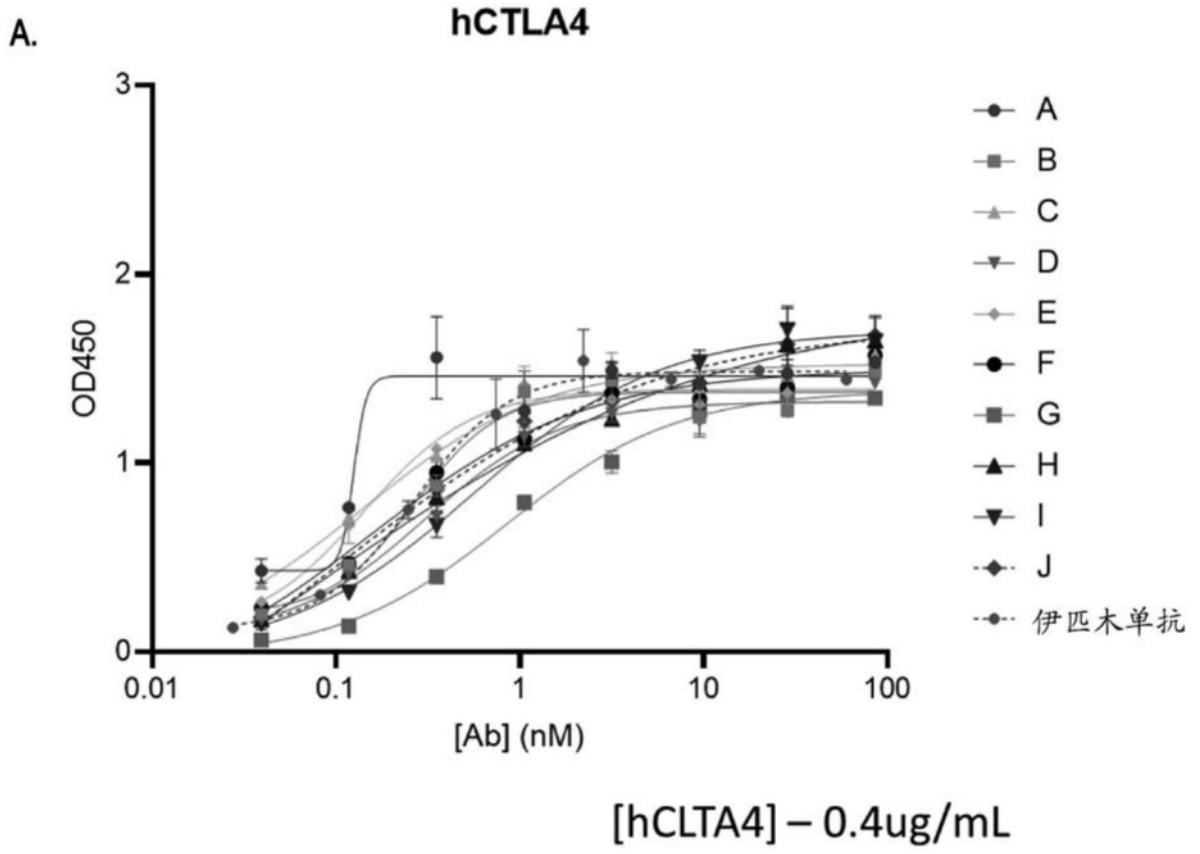


图56

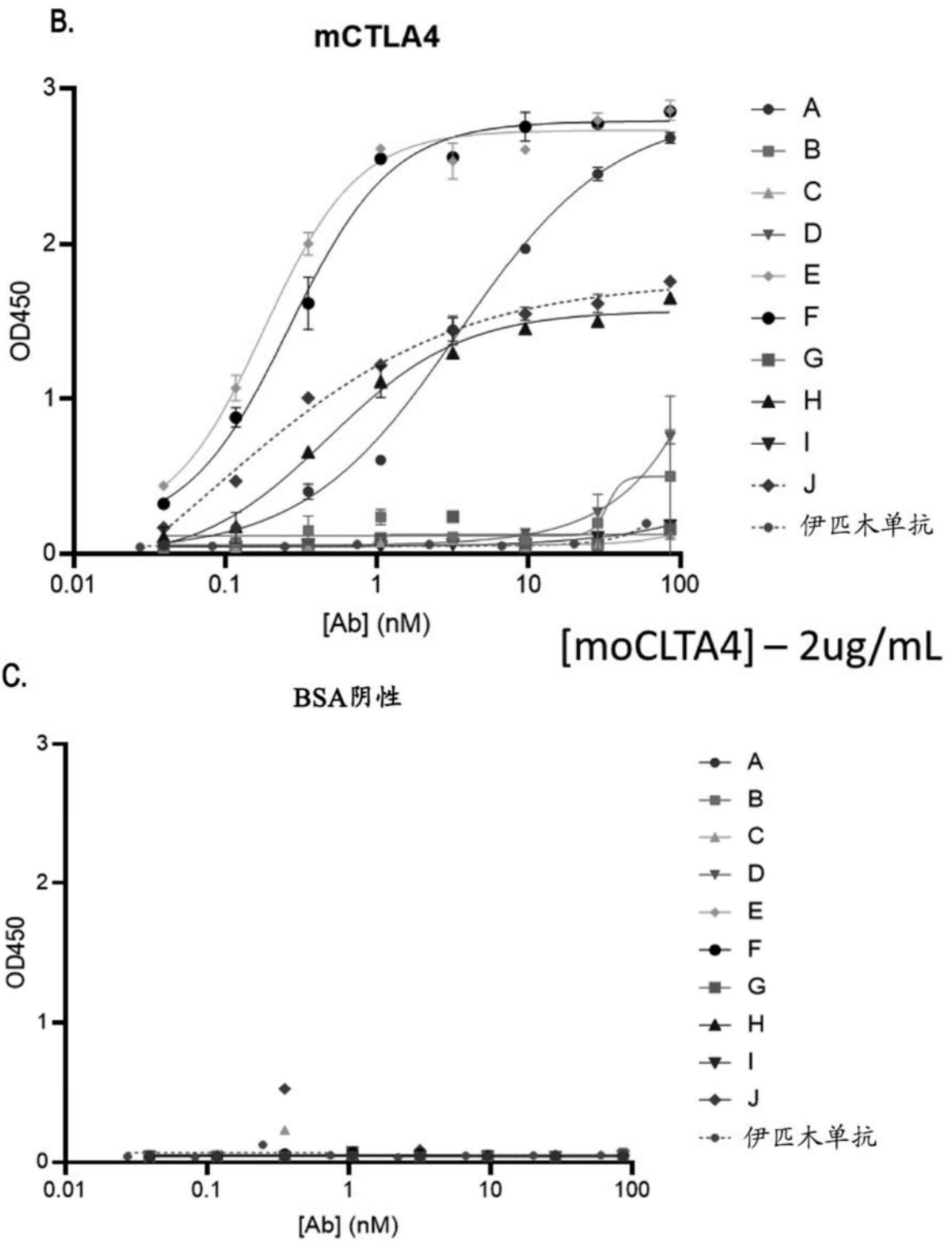


图56(续前)

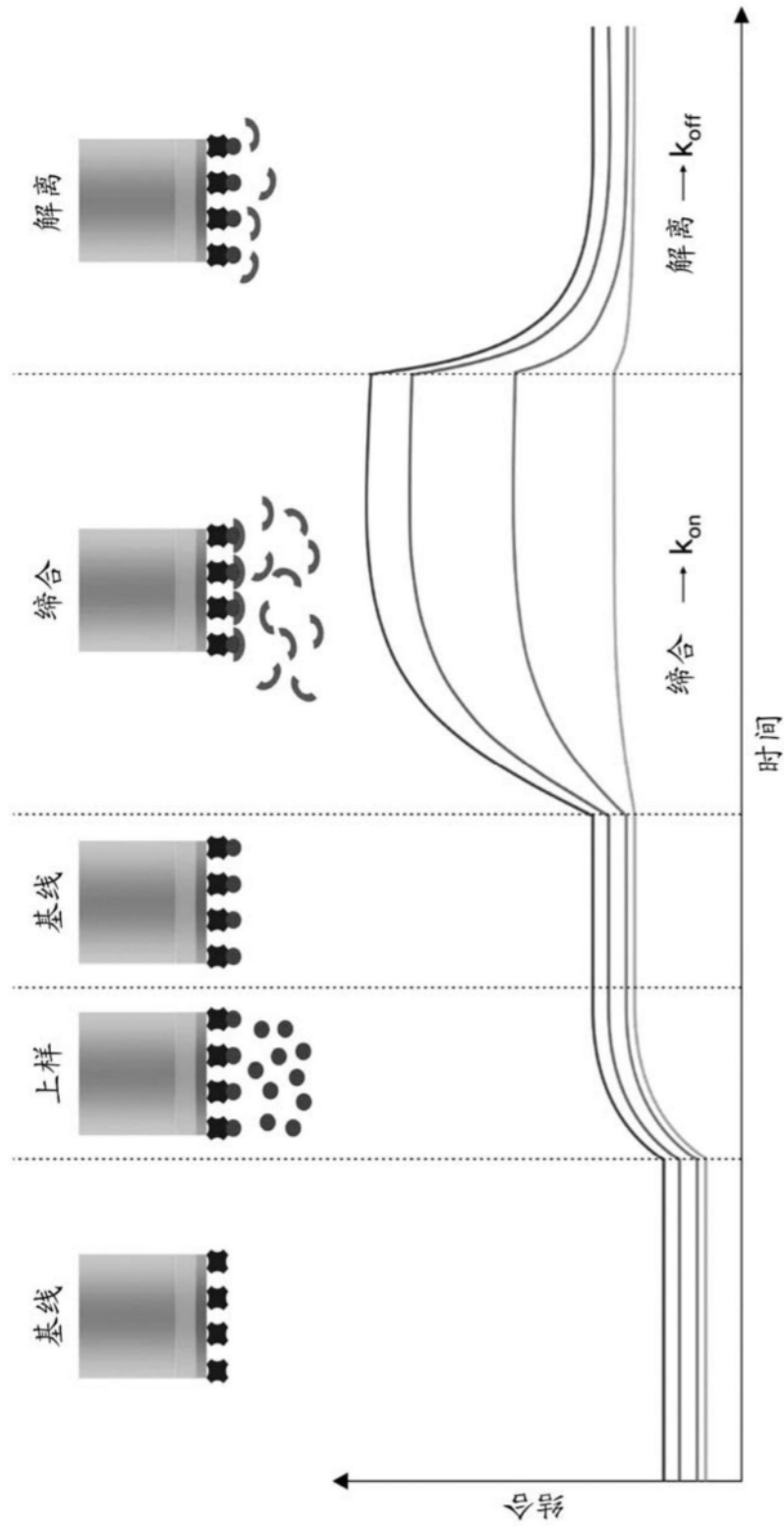


图57

Ab	KD (M)	kon(1/Ms)	kdis(1/s)	应答 (25nM)	应答 (12.5 nM)
A	3.92E-10	6.29E+05	2.46E-04	0.76	0.43
F	1.25E-09	6.88E+05	8.60E-04	0.76	0.41
I	1.02E-09	1.09E+06	1.11E-03	0.71	0.45
C	1.26E-10	5.39E+05	6.79E-05	0.69	0.39
H	3.83E-10	5.02E+05	1.92E-04	0.64	0.35
E	1.31E-09	5.59E+05	7.32E-04	0.64	0.34
D	2.15E-10	4.75E+05	1.02E-04	0.63	0.34
B	1.98E-10	4.22E+05	8.35E-05	0.61	0.30
伊匹木单抗	<1.0E-12	5.09E+05	<1.0E-07	0.60	0.33
J	3.56E-10	4.83E+05	1.72E-04	0.59	0.32
G	2.94E-10	5.41E+05	1.59E-04	0.45	0.24

图58

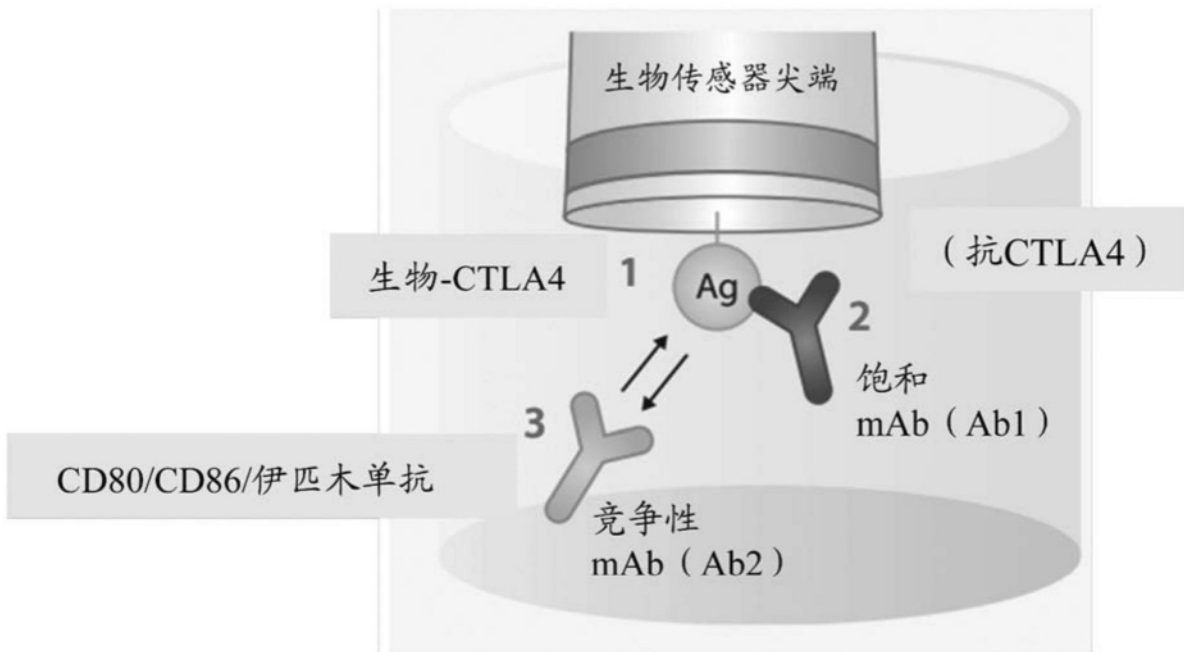
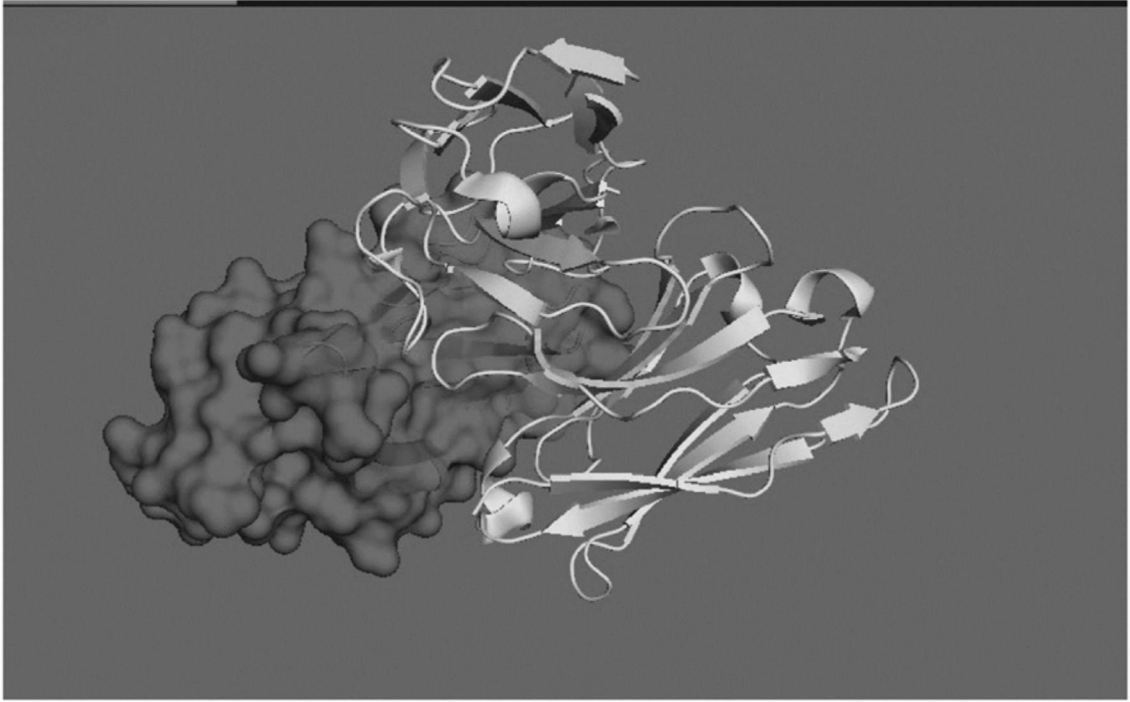


图59

结合阻滞百分比			
Ab	CD80	伊匹木单抗	CD86
A	79.6	83.1	100
B	83.1	82.5	100
H	86	86.9	100
J	89.3	86.6	100
E	88.3	93.6	100
F	85	94.4	100
G	83.85	76	100
I	88	85.6	100
D	85	83.6	100
C	80	86.7	100
伊匹木单抗	95.6	99	100
实验室对照	79	-1	100
PBST	0	0	0

图60

A.



B.

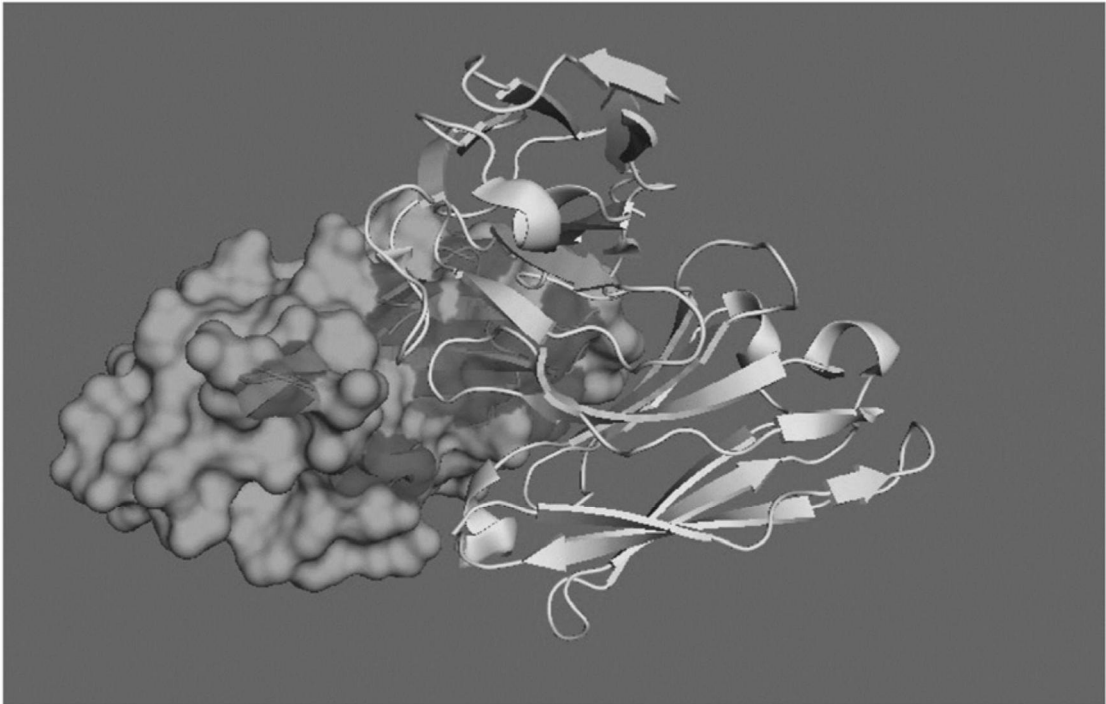
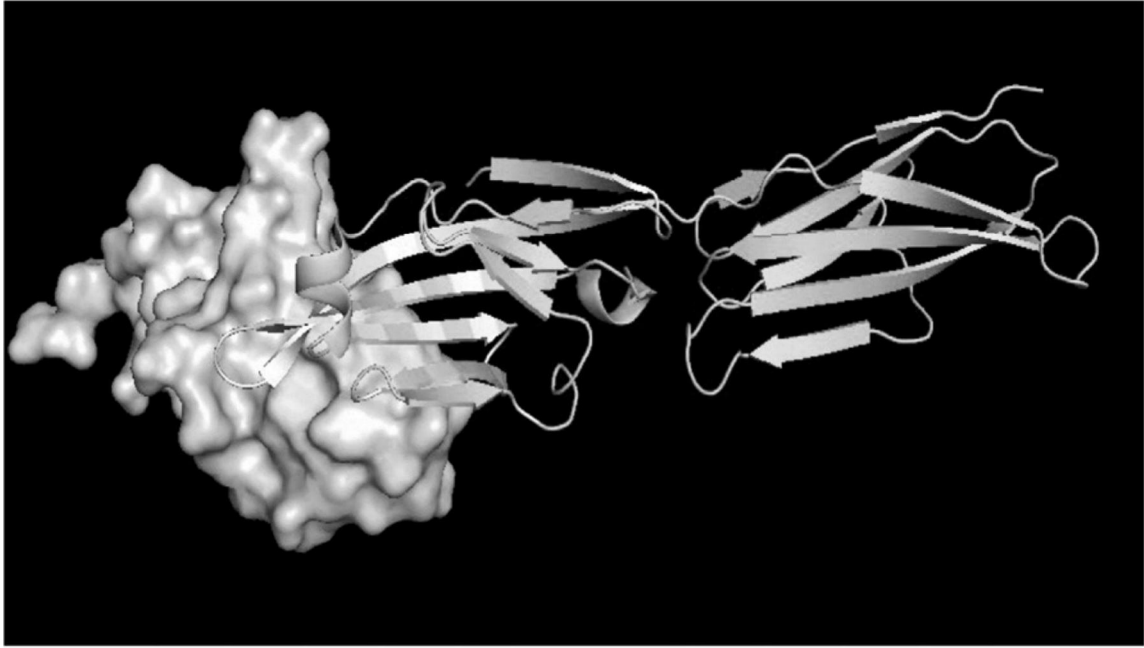


图61

A.



B.

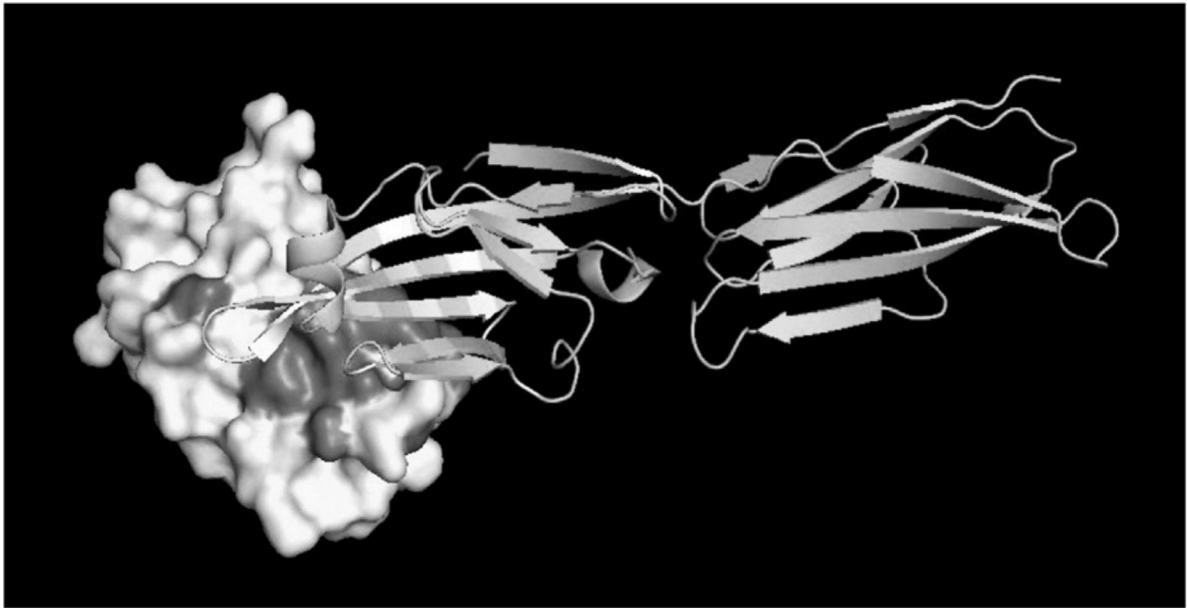


图62

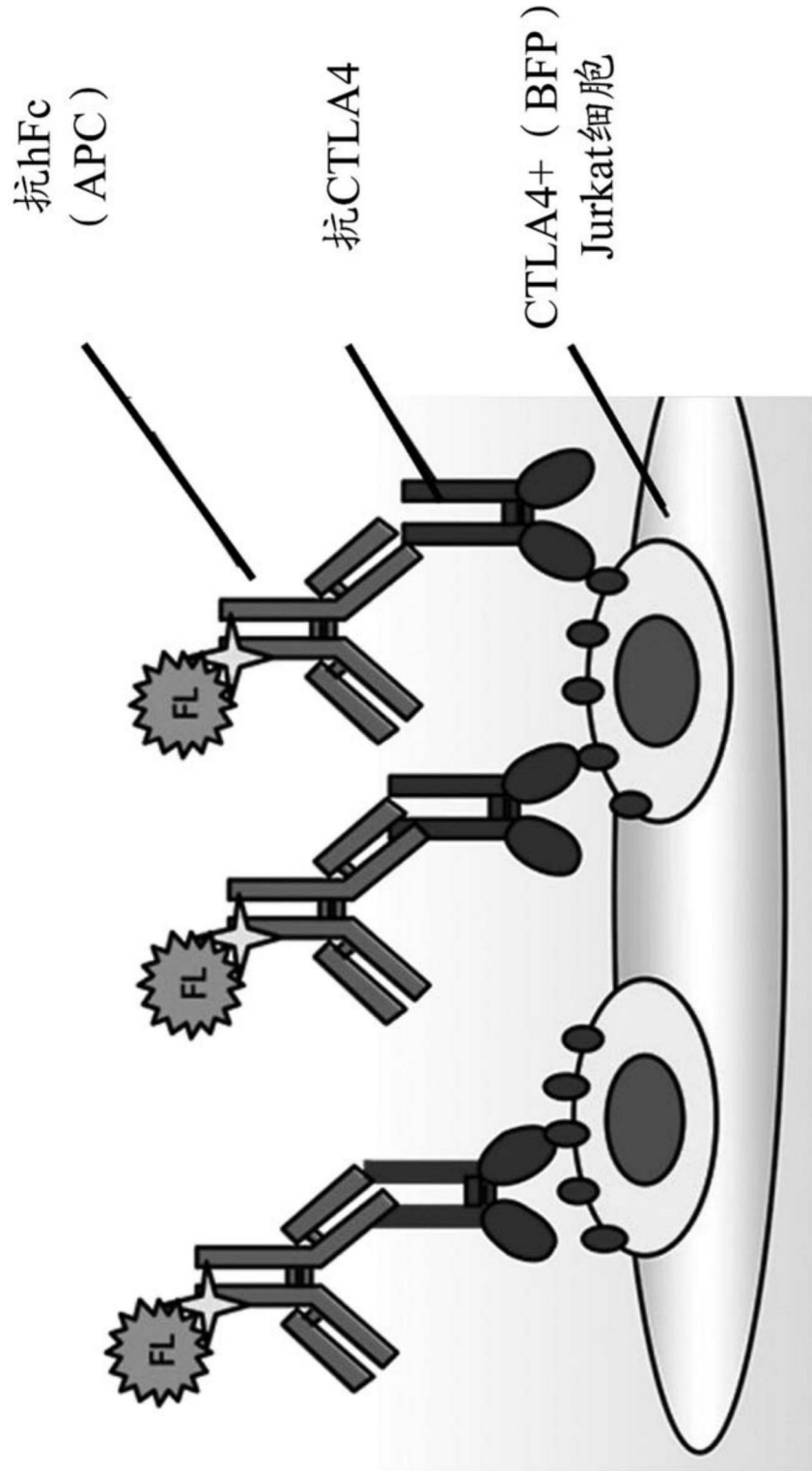


图63

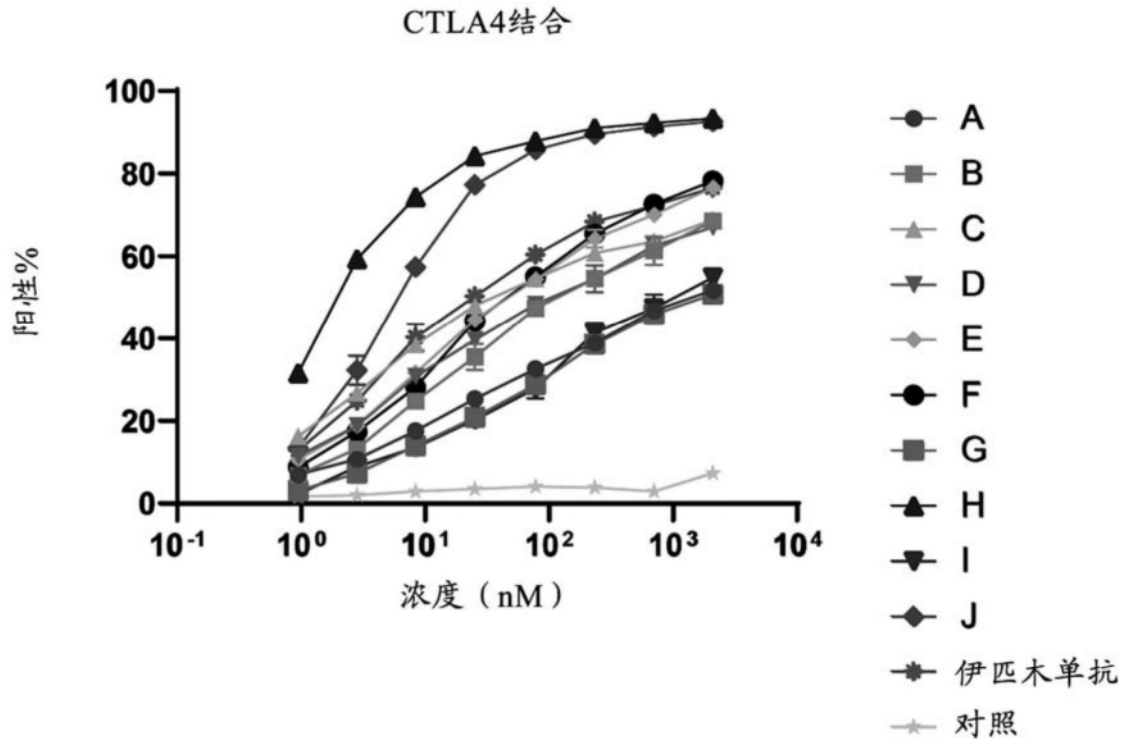


图64

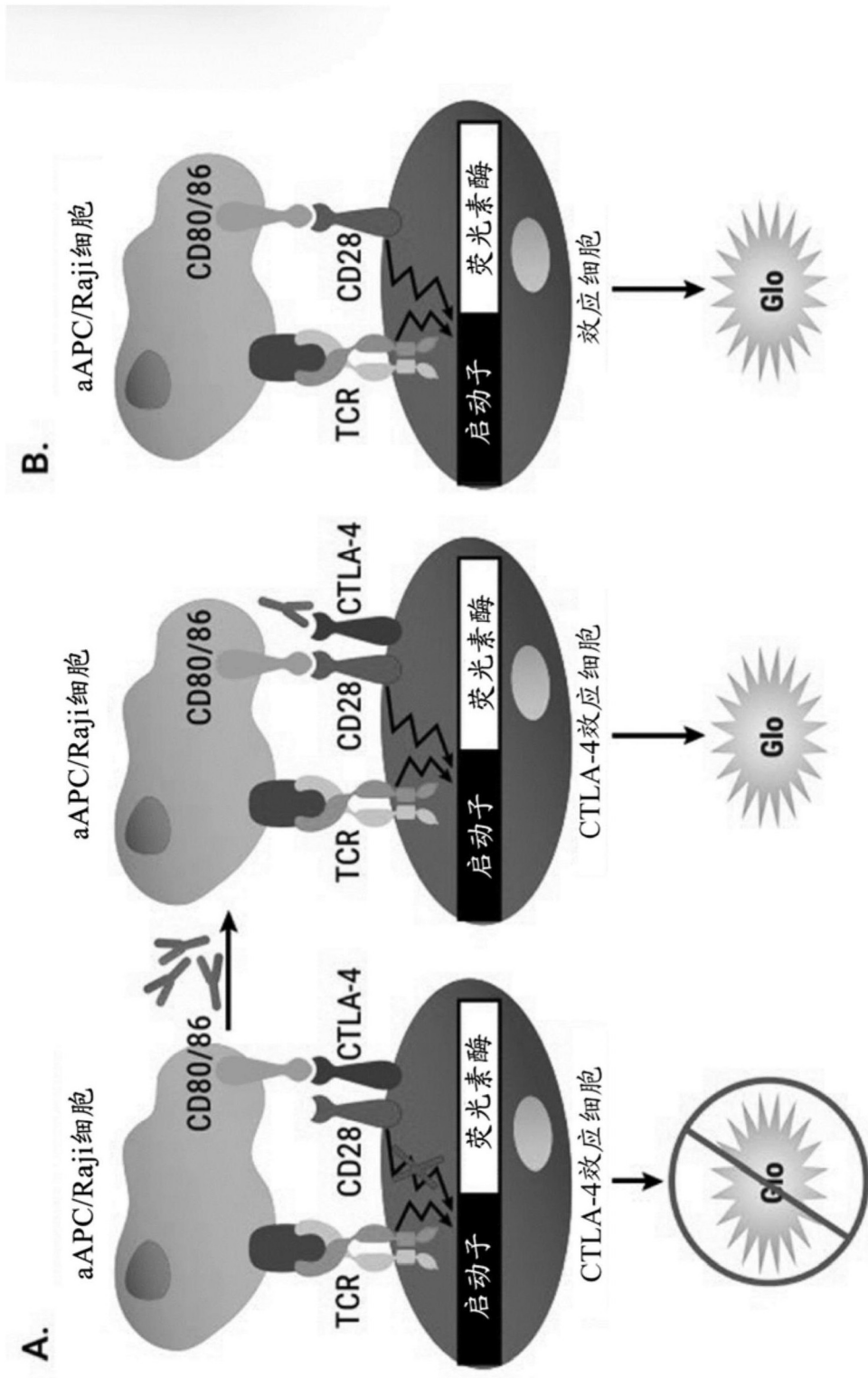


图65

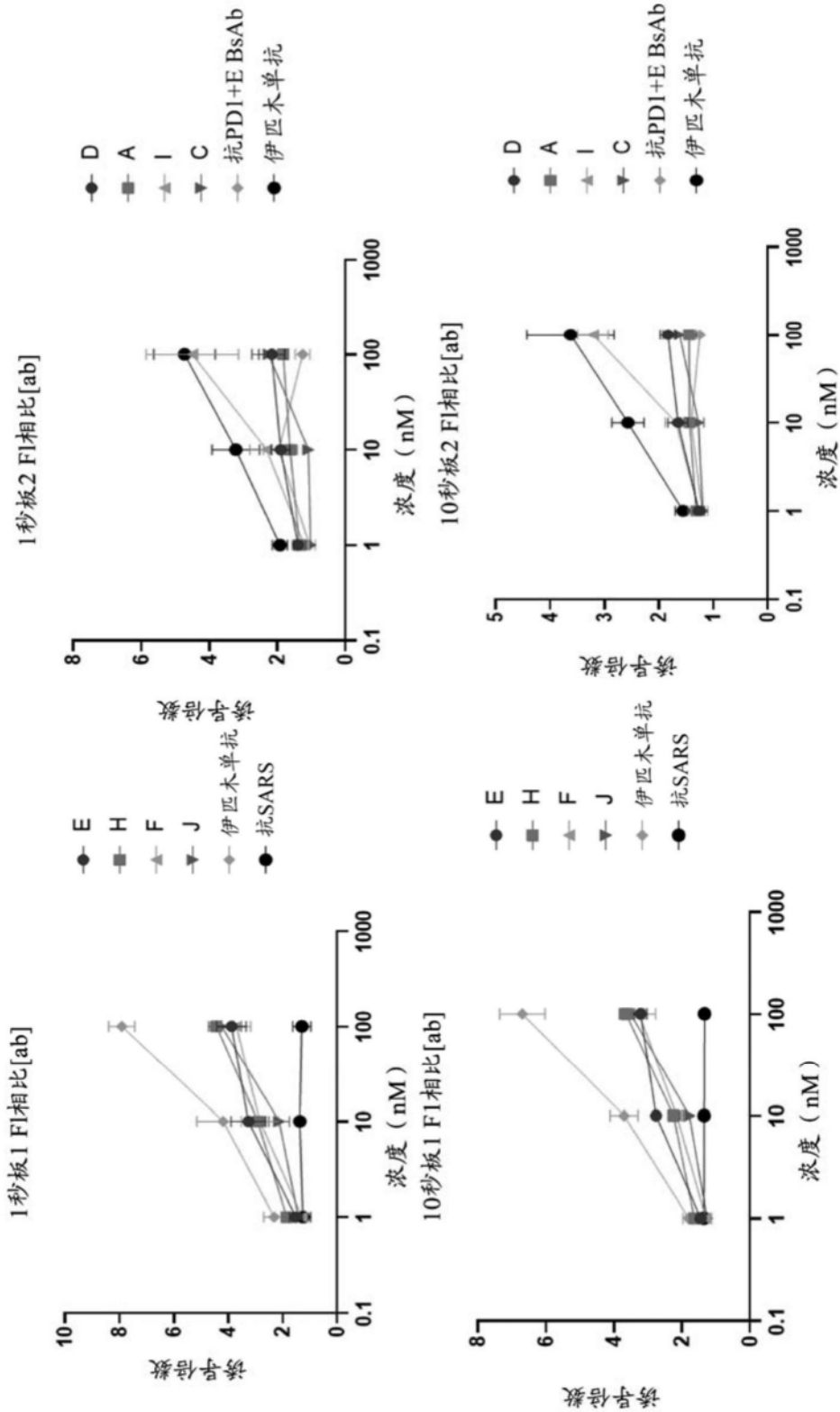


图66

来自可溶性淘选的Ab (VH超过VL)

	FR1-IMGT (1-26)	CDR1-IMGT (27-38)	FR2-IMGT (39-55)	CDR2-IMGT (56-65)	FR3-IMGT (66-104)	CDR3-IMGT	FW4-IMGT
AM940220 Homsap IGHV3-49*04 F hCTLA4-Rd3b-T1-A3	1 10 20 ..... EVOLVEGG.GLVQPGSRRLSCTAS GFTF.....GDYA MSWVRQAPGKLEWVGF IRKAYGGTT EYASVK.GRFTISRDDSKSIYLQNNLSLKTEDTAVYIC FR	30 ..... QVOLVQSGG.GLVQPGSRRLSCTAS GFTF.....GDYA MSWVRQAPGKLEWVGF IRKAYGGTT EYASVK.GRFTISRDDSKSIYLQNNLSLKTEDTAVYIC SNQRWLSSEPL	40 50 ..... QVOLVQSGG.GLVQPGSRRLSCTAS GFTF.....GDYA MSWVRQAPGKLEWVGF IRKAYGGTT EYASVK.GRFTISRDDSKSIYLQNNLSLKTEDTAVYIC SNQRWLSSEPL	60 ..... QVOLVQSGG.GLVQPGSRRLSCTAS GFTF.....GDYA MSWVRQAPGKLEWVGF IRKAYGGTT EYASVK.GRFTISRDDSKSIYLQNNLSLKTEDTAVYIC SNQRWLSSEPL	70 80 90 100 ..... QVOLVQSGG.GLVQPGSRRLSCTAS GFTF.....GDYA MSWVRQAPGKLEWVGF IRKAYGGTT EYASVK.GRFTISRDDSKSIYLQNNLSLKTEDTAVYIC SNQRWLSSEPL		WQGGTTVTVSS
273654 Homsap IGLV1-44*01 F hCTLA4-Rd3b-T1-A3	1 10 20 ..... QSVLTQPPS.ASGTPOQRVTIICSGS SSNI.....GSNT VNYVQQLPGTAPKLLIY SN.....N QRPSSGVP.DRFSGSK..SGTSASIASISGLRSEDEADYIC AAWDDSLANG	30 ..... QSVLTQPPS.ASGTPOQRVTIICSGS SSNI.....GSNT VNYVQQLPGTAPKLLIY SN.....N QRPSSGVP.DRFSGSK..SGTSASIASISGLRSEDEADYIC AAWDDSLANG	40 50 ..... QSVLTQPPS.ASGTPOQRVTIICSGS SSNI.....GSNT VNYVQQLPGTAPKLLIY SN.....N QRPSSGVP.DRFSGSK..SGTSASIASISGLRSEDEADYIC AAWDDSLANG	60 ..... QSVLTQPPS.ASGTPOQRVTIICSGS SSNI.....GSNT VNYVQQLPGTAPKLLIY SN.....N QRPSSGVP.DRFSGSK..SGTSASIASISGLRSEDEADYIC AAWDDSLANG	70 80 90 100 ..... QSVLTQPPS.ASGTPOQRVTIICSGS SSNI.....GSNT VNYVQQLPGTAPKLLIY SN.....N QRPSSGVP.DRFSGSK..SGTSASIASISGLRSEDEADYIC AAWDDSLANG		FGGGTKLTVL
AB019439 Homsap IGHV3-21*01 F hCTLA4-T1-A6	1 10 20 ..... EVOLVEGG.GLVQPGSRRLSCTAS GFTF.....SSYS MNWVRQAPGKLEWSS ISS.....SSYI YYADSVK.GRFTISRDNNAKNSLYLQNNLSLRAEDTAVYIC AR	30 ..... EVOLVEGG.GLVQPGSRRLSCTAS GFTF.....SSYS MNWVRQAPGKLEWSS ISS.....SSYI YYADSVK.GRFTISRDNNAKNSLYLQNNLSLRAEDTAVYIC AR	40 50 ..... EVOLVEGG.GLVQPGSRRLSCTAS GFTF.....SSYS MNWVRQAPGKLEWSS ISS.....SSYI YYADSVK.GRFTISRDNNAKNSLYLQNNLSLRAEDTAVYIC AR	60 ..... EVOLVEGG.GLVQPGSRRLSCTAS GFTF.....SSYS MNWVRQAPGKLEWSS ISS.....SSYI YYADSVK.GRFTISRDNNAKNSLYLQNNLSLRAEDTAVYIC AR	70 80 90 100 ..... EVOLVEGG.GLVQPGSRRLSCTAS GFTF.....SSYS MNWVRQAPGKLEWSS ISS.....SSYI YYADSVK.GRFTISRDNNAKNSLYLQNNLSLRAEDTAVYIC AR		WQGGTLVTVSS
273663 Homsap IGLV1-47*01 F hCTLA4-T1-A6	1 10 20 ..... QSVLTQPPS.ASGTPOQRVTIICSGS SSNI.....GSNY VYVYQQLPGTAPKLLIY RN.....N QRPSSGVP.DRFSGSK..SGTSASIASISGLRSEDEADYIC AAWDDSLSG	30 ..... QSVLTQPPS.ASGTPOQRVTIICSGS SSNI.....GSNY VYVYQQLPGTAPKLLIY RN.....N QRPSSGVP.DRFSGSK..SGTSASIASISGLRSEDEADYIC AAWDDSLSG	40 50 ..... QSVLTQPPS.ASGTPOQRVTIICSGS SSNI.....GSNY VYVYQQLPGTAPKLLIY RN.....N QRPSSGVP.DRFSGSK..SGTSASIASISGLRSEDEADYIC AAWDDSLSG	60 ..... QSVLTQPPS.ASGTPOQRVTIICSGS SSNI.....GSNY VYVYQQLPGTAPKLLIY RN.....N QRPSSGVP.DRFSGSK..SGTSASIASISGLRSEDEADYIC AAWDDSLSG	70 80 90 100 ..... QSVLTQPPS.ASGTPOQRVTIICSGS SSNI.....GSNY VYVYQQLPGTAPKLLIY RN.....N QRPSSGVP.DRFSGSK..SGTSASIASISGLRSEDEADYIC AAWDDSLSG		FGGGTKLTVL
HM85666 Homsap IGHV3-7*03 F hCTLA4-Rd3b-T1-A10	1 10 20 ..... EVOLVEGG.GLVQPGSRRLSCTAS GFTF.....SSYW MSWVRQAPGKLEWVAN IKQD.....GSEK YYVDSVK.GRFTISRDNNAKNSLYLQNNLSLRAEDTAVYIC AR	30 ..... EVOLVEGG.GLVQPGSRRLSCTAS GFTF.....SSYW MSWVRQAPGKLEWVAN IKQD.....GSEK YYVDSVK.GRFTISRDNNAKNSLYLQNNLSLRAEDTAVYIC AR	40 50 ..... EVOLVEGG.GLVQPGSRRLSCTAS GFTF.....SSYW MSWVRQAPGKLEWVAN IKQD.....GSEK YYVDSVK.GRFTISRDNNAKNSLYLQNNLSLRAEDTAVYIC AR	60 ..... EVOLVEGG.GLVQPGSRRLSCTAS GFTF.....SSYW MSWVRQAPGKLEWVAN IKQD.....GSEK YYVDSVK.GRFTISRDNNAKNSLYLQNNLSLRAEDTAVYIC AR	70 80 90 100 ..... EVOLVEGG.GLVQPGSRRLSCTAS GFTF.....SSYW MSWVRQAPGKLEWVAN IKQD.....GSEK YYVDSVK.GRFTISRDNNAKNSLYLQNNLSLRAEDTAVYIC AR		WQGGTLVTVSS

图67

	FR1-IMGT (1-26)	CDR1-IMGT (27-38)	FR2-IMGT (39-55)	CDR2-IMGT (56-65)	FR3-IMGT (66-104)
X56178 Homsap IGLV3-19*01 F hCTLA4-Rd3b-T1-A10	1 10 20 ..... SSELTQDPA.VSVALGQTVRITCOGD SLR.....SYI ASWYQKQPGQAEVLVIY GK.....N NRPSGIP.DRFSGSS..SGNTASLITITGAQAEDEADYYC NSRDSNGNH SSELTQDPA.VSVALGQTVRITCOGD SLR.....RYI ASWYQKQPGQAEVLVIY GK.....D KRPSGIP.DRFSGSS..SGNTASLITITGAQAEDEADYYC GSRDSSGTRVY	30 ..... SSELTQDPA.VSVALGQTVRITCOGD SLR.....SYI ASWYQKQPGQAEVLVIY GK.....N NRPSGIP.DRFSGSS..SGNTASLITITGAQAEDEADYYC NSRDSNGNH SSELTQDPA.VSVALGQTVRITCOGD SLR.....RYI ASWYQKQPGQAEVLVIY GK.....D KRPSGIP.DRFSGSS..SGNTASLITITGAQAEDEADYYC GSRDSSGTRVY	40 50 ..... SSELTQDPA.VSVALGQTVRITCOGD SLR.....SYI ASWYQKQPGQAEVLVIY GK.....N NRPSGIP.DRFSGSS..SGNTASLITITGAQAEDEADYYC NSRDSNGNH SSELTQDPA.VSVALGQTVRITCOGD SLR.....RYI ASWYQKQPGQAEVLVIY GK.....D KRPSGIP.DRFSGSS..SGNTASLITITGAQAEDEADYYC GSRDSSGTRVY	60 70 80 90 100 ..... SSELTQDPA.VSVALGQTVRITCOGD SLR.....SYI ASWYQKQPGQAEVLVIY GK.....N NRPSGIP.DRFSGSS..SGNTASLITITGAQAEDEADYYC NSRDSNGNH SSELTQDPA.VSVALGQTVRITCOGD SLR.....RYI ASWYQKQPGQAEVLVIY GK.....D KRPSGIP.DRFSGSS..SGNTASLITITGAQAEDEADYYC GSRDSSGTRVY	FR3-IMGT (66-104)
AC244456 Homsap IGHV3-30-3*01 F hCTLA4-Rd3b-T2-C10	1 10 20 ..... QVQLVDSGG.GVVPGRSLRSLSCAS GFTF.....SSYA MHWYRQAPGKLEWAV IS..... EVQLVDSGG.GVVPGRSLRSLSCAS GFTF.....SSYA MHWYRQAPGKLEWAV ISYD..GSNK YYADSVK.GRFTISRDNSKNTLYLQMSLRRAEDTAVIYC AR	30 ..... QVQLVDSGG.GVVPGRSLRSLSCAS GFTF.....SSYA MHWYRQAPGKLEWAV IS..... EVQLVDSGG.GVVPGRSLRSLSCAS GFTF.....SSYA MHWYRQAPGKLEWAV ISYD..GSNK YYADSVK.GRFTISRDNSKNTLYLQMSLRRAEDTAVIYC AR	40 50 ..... QVQLVDSGG.GVVPGRSLRSLSCAS GFTF.....SSYA MHWYRQAPGKLEWAV IS..... EVQLVDSGG.GVVPGRSLRSLSCAS GFTF.....SSYA MHWYRQAPGKLEWAV ISYD..GSNK YYADSVK.GRFTISRDNSKNTLYLQMSLRRAEDTAVIYC AR	60 70 80 90 100 ..... QVQLVDSGG.GVVPGRSLRSLSCAS GFTF.....SSYA MHWYRQAPGKLEWAV IS..... EVQLVDSGG.GVVPGRSLRSLSCAS GFTF.....SSYA MHWYRQAPGKLEWAV ISYD..GSNK YYADSVK.GRFTISRDNSKNTLYLQMSLRRAEDTAVIYC AR	FR3-IMGT (66-104)
AC279317 Homsap IGLV4-60*03 F hCTLA4-Rd3b-T2-C10	1 10 20 ..... QFVLTQSSS.ASASLGSVVKLTCTLS SGHS.....SYI IAWHQQPGKAPRYLIMK LEGS.....GSY NKGSGVP.DRFSGSS..SGADRYLTIISNLAQSEDEADYYC ETMDSNT LPVLTQSSS.ASASLGSVVKLTCTLS SGHS.....SYI IAWHQQPGKAPRYLIMK LEGS.....SYI IAWHQQPGKAPRYLIMK LEGS.....GSY NKGSGVP.DRFSGSS..SGADRYLTIISNLAQSEDEADYYC ETMDSNLPSPW	30 ..... QFVLTQSSS.ASASLGSVVKLTCTLS SGHS.....SYI IAWHQQPGKAPRYLIMK LEGS.....GSY NKGSGVP.DRFSGSS..SGADRYLTIISNLAQSEDEADYYC ETMDSNT LPVLTQSSS.ASASLGSVVKLTCTLS SGHS.....SYI IAWHQQPGKAPRYLIMK LEGS.....SYI IAWHQQPGKAPRYLIMK LEGS.....GSY NKGSGVP.DRFSGSS..SGADRYLTIISNLAQSEDEADYYC ETMDSNLPSPW	40 50 ..... QFVLTQSSS.ASASLGSVVKLTCTLS SGHS.....SYI IAWHQQPGKAPRYLIMK LEGS.....GSY NKGSGVP.DRFSGSS..SGADRYLTIISNLAQSEDEADYYC ETMDSNT LPVLTQSSS.ASASLGSVVKLTCTLS SGHS.....SYI IAWHQQPGKAPRYLIMK LEGS.....SYI IAWHQQPGKAPRYLIMK LEGS.....GSY NKGSGVP.DRFSGSS..SGADRYLTIISNLAQSEDEADYYC ETMDSNLPSPW	60 70 80 90 100 ..... QFVLTQSSS.ASASLGSVVKLTCTLS SGHS.....SYI IAWHQQPGKAPRYLIMK LEGS.....GSY NKGSGVP.DRFSGSS..SGADRYLTIISNLAQSEDEADYYC ETMDSNT LPVLTQSSS.ASASLGSVVKLTCTLS SGHS.....SYI IAWHQQPGKAPRYLIMK LEGS.....SYI IAWHQQPGKAPRYLIMK LEGS.....GSY NKGSGVP.DRFSGSS..SGADRYLTIISNLAQSEDEADYYC ETMDSNLPSPW	FR3-IMGT (66-104)

图67续前

	FR1-IMGT (1-26)	CDR1-IMGT (27-38)	FR2-IMGT (39-55)	CDR2-IMGT (56-65)	FR3-IMGT (66-104)
AC245166 Homsap IGHV3-23*04 F hCTLA4-Rd3b-E2-D5	1 10 20 ..... EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GTFE.....SVVA MSWRQAPGKLEWVA ISGS..GGST YADSVK.GRETISRDNKNTLYLQNSLRDEADRYIC AK QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAAS GTFP....VSYA MSWRQAPGKLEWVSS ISGS..GGDT YYADSVK.GRETISRDNSESRLYLQNSLGPEDTALYIC VRSKGGIRKYMVEV WCQGTMTVTVSS	30 ..... .....	40 ..... .....	60 ..... .....	70 ..... ..... 80 ..... ..... 90 ..... ..... 100 .....
273676 Homsap IGLV10-54*01 F hCTLA4-Rd3b-E2-D5	1 10 20 ..... OAGLTQPPS.VSKGLRQTATLTCGN SNNV.....GNQG AAMLQHQHPPKLLSY RN.....N NRPSGIS.ERLSASR..SGNTASLITGLQFDEADYIC SAMDSSLSA QFGLTQPPS.VSKGLRQTATLTCGN SNNV.....GNQG AAMLQHQHPPKLLFF RN.....G KRPSGIS.ERFSASR..SGTASLITLQFDEADYIC SAMDRSLVAVV FGGGTRVTVL	30 ..... .....	40 ..... .....	60 ..... .....	70 ..... ..... 80 ..... ..... 90 ..... ..... 100 .....
MH779624 Homsap IGHV4-30-4*08 (F) hCTLA4-Rd3b-E1-D7	1 10 20 ..... QVQLQESGPGLVQPSQTLISLTCTVS GGSIS..SGDIY MSWRQPGKLEWIGY IYS.....GGST YNPSLK.SRVTISVDTSKNQFSLKLSSTVADTADRYIC AR QVQLQESGG.GVVQPGSLRLSCAAS GTFP....SSYG MHWVQPPGEGLEWIGH ISYS...GNT YNPSLKR.SRFISKQTSKQFSLHLRLSVTAADTAVYIC ARLPYCSGGNCYDMDV WCQGTILVTVSS	30 ..... .....	40 ..... .....	60 ..... .....	70 ..... ..... 80 ..... ..... 90 ..... ..... 100 .....
AC279220 Homsap IGLV6-57*03 F hCTLA4-Rd3b-E1-D7	1 10 20 ..... NFMLTQPHS.VSESEFGKTVTISCTRS SGSI.....ASNY VQWFOQPGSAPTTVIY ED.....N QRPSGVP.DRFSGSIDSSNSASLTIISGLKTEADYIC QSYDSSN NFMLTQPHS.MSESEFGKTVTISCTRS SGSI.....ASNY VQWFOQPGSAPTTVIY ED.....N QRPSGVP.DRFSGSIDSSNSASLTIISGLKTEADYIC QSYDSTNVV FGGGTKLTVL	30 ..... .....	40 ..... .....	60 ..... .....	70 ..... ..... 80 ..... ..... 90 ..... ..... 100 .....

图67续前



hCTLA4-Rd3b-E4-F2	LPVLTPMS.ASGTPOQRVTISCSGS SSNI.....GSNT VNWYQHLFCTAPKLLIY SN.....N QRPSGVP.DRFSGSK..SGTSASLAISGLRSEDEADYYC AAWDDSLSGOV	FR1-IMGT (1-26)	CDR1-IMGT (27-38)	FR2-IMGT (39-55)	CDR2-IMGT (56-65)	FR3-IMGT (66-104)	FGGGTKLTVL
M99660 Homsap IGHV3-23*01 F hCTLA4-Rd3b-E2-G6	EVLLLESGG.GLVQFGSLRSCRAS GTFE.....SSYA MSWVRAQFKGLEWVSA ISSG..GGST YADSVK.GRFIISDNKNTLILOMSLRADETAVYYC AK .QVFWCWG.RLGFAMGVDFLLCAS GTFE....VNTA MTWVRAQFKGLEWVSC IIGS..GGDT YAHSVK.GRITISKNSQSRLLIIMNLGFEVSDVLYIC VSKGGIRKIMEV	1 10 20	30 40 50	60 70 80 90 100	100	WGQGTMTVTVSS	
273676 Homsap IGLV10-54*01 F hCTLA4-Rd3b-E2-G6	QAGLTQPFV.VSKGLRQTRILTCTGN SNNV.....GNQG AAWLQHQGHGPKLLSY RN.....N NRPISG.SRLSASR..SGNTASLITGLQFDEADYYC SAWDSSLASA HPGLTHPFS.ESKGLHTATLCTGN SNNV....GNQG APWLHHHGHGPKLLFF IN.....G KRPSWIS.KRFSASK..SRSTASLITGLQFDDADYYC TAWDRSLVAWV	1 10 20	30 40 50	60 70 80 90 100	100	FGGGTRVTVL	
M99641 Homsap IGHV1-18*01 F hCTLA4-Rd3b-E2-H3	QVQLVQSGA.EVKKFGASVKVCSKAS GYTF....TSYG ISWVRAQFGGLEWGW ISAY..NGNT NYAQKIQ.GRVTMTTDTSTAYMELSLRSDDTAVYYC AR EVQLVQSGP.EVKKFGDSVKVPCKAS GYTF....STYG ISWVRAQFGGLEWGW VSAY..RNNA NYAQKIQ.DRVTMTTDTSTAYMELSLRSDDTAVYFC ARKRYGAFDY	1 10 20	30 40 50	60 70 80 90 100	100	WGQGTMTVTVSS	
273676 Homsap IGLV10-54*01 F hCTLA4-Rd3b-E2-H3	QAGLTQPFV.VSKGLRQTRILTCTGN SNNV.....GNQG AAWLQHQGHGPKLLSY RN.....N NRPISG.SRLSASR..SGNTASLITGLQFDEADYYC SAWDSSLASA SYELTQPFV.VSEGLRQTRILTCTGN SNNV....GNQG AAWLQHQGHGPKLLSY RN.....N NRPISG.SRLSASR..SGNTASLITGLQFDEADYYC SAWDSSLASA	1 10 20	30 40 50	60 70 80 90 100	100	FGGGTKLTVL	

图67续前





#CTLA-4 VI:

XI7263 Homsap IGV1D-12\*01 F  
CTLA4-PMPL-Rd2-E1-A8:

	FR1-IMGT (1-26)	CDR1-IMGT (27-38)	FR2-IMGT (39-55)	CDR2-IMGT (56-65)	FR3-IMGT (66-104)
1	10 20	30	40 50	60	70 80 90 100
	DIQMTQSFSSVSASVGRVITICRAS QGI.....SSW LAWYQQRGKAPKLLIY AA.....S SLSQGVF.SRFSGSG..SGDFLTISSLQPEDFATYYC QQANSFP DIQMTQSFSSVSASIGRVTITICRAS QDI.....SNS LAWYQQRGKAPKLLIY GA.....S NLRSGVP.SRFSGGG..SGTYFTLTISSLQPEDFATYYC QQNSFFIT FGGGTLEIK				

Z73650 Homsap IGLV8-61\*01 F  
CTLA4-PMPL-E1-Rd2-B10:

	FR1-IMGT (1-26)	CDR1-IMGT (27-38)	FR2-IMGT (39-55)	CDR2-IMGT (56-65)	FR3-IMGT (66-104)
1	10 20	30	40 50	60	70 80 90 100
	QTVVTTQEF.SVSPGGTIVLTCGLS SGVS...TSYY PSWYQQTGQAPRTLIY ST.....N TRSSGVP.DRFSGSI..LGNKAALTIIGQAADDESYYC VLYMGSGI QTVVTTQEF.SVSPGGTIVLTCGLS SGVS...TSYY PSWYQQTGQAPRTLIY TT.....N TRSSGVP.DRFSGSI..LGNKAALTIIGQAADDESYYC VLYMGSGIWF FGGGTKLTVL				

AC279317 Homsap IGLV4-60\*03 F  
aCTLA4\_T2-C10:

	FR1-IMGT (1-26)	CDR1-IMGT (27-38)	FR2-IMGT (39-55)	CDR2-IMGT (56-65)	FR3-IMGT (66-104)
1	10 20	30	40 50	60	70 80 90 100
	QPVLITQSSS.ASASLGSVKLTCTLS SGHS.....SYI IAWHQQRGKAPRYLKM LEGS...GSY NKGSGVP.DRFSGSS..SGADRYLTISLNQSEDEADYYC ETWDSNT LPVLITQSSS.ASASLGSVKLTCTLS SGHS.....SYI IAWHQQRGKAPRYLKM LEGS...GSY NKGSGVP.DRFSGSS..SGADRYLTISLNQSEDEADYYC ETWDSNLPFSWV FGGGTKLTVL				

D87007 Homsap IGLV3-21\*02 F  
CTLA4-PMPL-Rd2-E1-A10:

	FR1-IMGT (1-26)	CDR1-IMGT (27-38)	FR2-IMGT (39-55)	CDR2-IMGT (56-65)	FR3-IMGT (66-104)
1	10 20	30	40 50	60	70 80 90 100
	QVVLITQFES.VSVAPGTARITCGGN NIG.....SKS VHWYQQRGQAPVLYVY DD.....S DRFSGIP.ERFSGSN..SGNTATLTISRVEAGDEADYYC QVWDSSTDH QVVLITQFES.VSVAPGTARITCGGN NIG.....SKS VHWYQQRGQAPVLYVY DD.....S DRFSGIP.ERFSGSN..SGNTATLTISRVEAGDEADYYC QVWANSITV FGGGTKTVTL				

图67续前

273673 Homsap IGLV6-57*01 F CTLA4-PMPL-Rd2-B11:	FR1-IMGT (1-26)	CDR1-IMGT (27-38)	FR2-IMGT (39-55)	CDR2-IMGT (56-65)	FR3-IMGT (66-104)
	1 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100	..... ..... ..... NFMLTQPHS.VSESGKVTIISCTRS SGI.....ASNY VQWYQRPFGSPTVIY ED.....N QRPFGVP.DRFGSIDSSNSASLTISGLKTEDEADYYC QSYDSSN NFMLTQPHS.VSESGKVTIISCTRS SGI.....ASYF VQWYQRPFGSPTVIY DD.....N QRPFGVP.DRFGSIDSSNSASLTISGLKTEDEADYYC QSYHSSTFVY FGGTKKLTVL	..... ..... ..... ..... ..... .....	..... ..... ..... ..... ..... .....	..... ..... ..... ..... ..... .....
MW316677 Homsap IGLV6-57*04 F CTLA4-PMPL-Rd2-A9: CTLA4pmp1-Rd2-E2-D11: (4)	FR1-IMGT (1-26)	CDR1-IMGT (27-38)	FR2-IMGT (39-55)	CDR2-IMGT (56-65)	FR3-IMGT (66-104)
	1 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100	..... ..... ..... NFMLTQPHS.VSESGKVTIISCTRS SGI.....ASNY VQWYQRPFGSPTVIY ED.....N QRPFGVP.DRFGSIDSSNSASLTISGLKTEDEADYYC QSYDSSN QPVLTQPHS.VSESGKVTIISCTRS GGSF.....ADNY VQWYQRPFGSPTVIY EH.....H QRPFGVP.DRFGSIDSSNSASLTISGLKTEDEADYYC QSYDSSSTFVY FGGTKKLTVL QPVLTQPHS.VSESGKVTIISCTRS GGSF.....ADNY VQWYQRPFGSPTVIY EH.....H QRPFGVP.DRFGSIDSSNSASLTISGLKTEDEADYYC QSYDSSSTFVY FGGTKKLTVL	..... ..... ..... ..... ..... .....	..... ..... ..... ..... ..... .....	..... ..... ..... ..... ..... .....
M94116 Homsap IGLV1-40*01 F CTLA4-PMPL-Rd2-B6: CTLA4-PMPL-Rd2-C12:	FR1-IMGT (1-26)	CDR1-IMGT (27-38)	FR2-IMGT (39-55)	CDR2-IMGT (56-65)	FR3-IMGT (66-104)
	1 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100	..... ..... ..... QSVLTQPPS.VSAGPQRVTIISCTGS SSSNIG...AGYD VHWYQQLFGTAPKLLIY GN.....S NRPFGVP.DRFGSGK..SGTSASLAITGLQAEDEADYYC QSYDSSLSG QSVLTQPPS.VSAGPQRVTIISCTGS SSSNIG...AGYD VHWYQQLFGTAPKLLIY GN.....S NRPFGVP.DRFGSGK..SGTSASLAITGLQAEDEADYYC QSYDSSLSG QSVLTQPPS.VSAGPQRVTIISCTGS SSSNIG...AGYD VHWYQQLFGTAPKLLIY GN.....S NRPFGVP.DRFGSGK..SGTSASLAITGLQAEDEADYYC QSYDSSLSG	..... ..... ..... ..... ..... .....	..... ..... ..... ..... ..... .....	..... ..... ..... ..... ..... .....

图67续前





	FR1-IMG (1-26)	CDR1-IMG (27-38)	FR2-IMG (39-55)	CDR2-IMG (56-65)	FR3-IMG (66-104)
MW316675 Homsap IGLV7-46*04 F CTLA4pmp1-Rd2-E2-H10: (1)	1 10 20 ..... QAVVTOEFS.LTVSPGGTVTLTCGSS TGNVT...SGHY PYWFOQKFGQAPRTLIY DT.....S NKHSWTP.ARFSGSL..LGKKAALITLGGAPDEDEAEYIC LLSYSGAR QTVVTOEFS.LTVSPGGTVTLTCGSS TGNVT...TGHY PYWFOQKFGQAPRTLIY DA.....T HKHSWTP.ARFSGSV..LGKKAALITLGGAPDEDEADYIC LLSYSGARV FGGGTKLTVL	30 ..... QAVVTOEFS.LTVSPGGTVTLTCGSS TGNVT...SGHY PYWFOQKFGQAPRTLIY DT.....S NKHSWTP.ARFSGSL..LGKKAALITLGGAPDEDEAEYIC LLSYSGAR QTVVTOEFS.LTVSPGGTVTLTCGSS TGNVT...TGHY PYWFOQKFGQAPRTLIY DA.....T HKHSWTP.ARFSGSV..LGKKAALITLGGAPDEDEADYIC LLSYSGARV FGGGTKLTVL	40 50 ..... QAVVTOEFS.LTVSPGGTVTLTCGSS TGNVT...SGHY PYWFOQKFGQAPRTLIY DT.....S NKHSWTP.ARFSGSL..LGKKAALITLGGAPDEDEAEYIC LLSYSGAR QTVVTOEFS.LTVSPGGTVTLTCGSS TGNVT...TGHY PYWFOQKFGQAPRTLIY DA.....T HKHSWTP.ARFSGSV..LGKKAALITLGGAPDEDEADYIC LLSYSGARV FGGGTKLTVL	60 ..... QAVVTOEFS.LTVSPGGTVTLTCGSS TGNVT...SGHY PYWFOQKFGQAPRTLIY DT.....S NKHSWTP.ARFSGSL..LGKKAALITLGGAPDEDEAEYIC LLSYSGAR QTVVTOEFS.LTVSPGGTVTLTCGSS TGNVT...TGHY PYWFOQKFGQAPRTLIY DA.....T HKHSWTP.ARFSGSV..LGKKAALITLGGAPDEDEADYIC LLSYSGARV FGGGTKLTVL	70 80 90 100 ..... QAVVTOEFS.LTVSPGGTVTLTCGSS TGNVT...SGHY PYWFOQKFGQAPRTLIY DT.....S NKHSWTP.ARFSGSL..LGKKAALITLGGAPDEDEAEYIC LLSYSGAR QTVVTOEFS.LTVSPGGTVTLTCGSS TGNVT...TGHY PYWFOQKFGQAPRTLIY DA.....T HKHSWTP.ARFSGSV..LGKKAALITLGGAPDEDEADYIC LLSYSGARV FGGGTKLTVL
273650 Homsap IGLV8-61*01 F CTLA4pmp1-Rd2-E2-A10: (1)	1 10 20 ..... QTVVTOEFS.FSVSPGGTVTLTCGLS SGNVS...TSYX PSWYQTFGQAPRTLIY ST.....N TRSSGVP.DRFSGSI..LGNKKAALITGQAADDES DYIC VLYMGSGI QTVVTOEFS.FSVAPGGTVTLTCALS SGNVS...SNYH PSWFOQTFGQAPRTLIY NT.....D IRSHGVP.DRFSGSL..LGNKKAALITGQAADNDESEYIC ALYMGSGISI FGGGKTVTVL	30 ..... QTVVTOEFS.FSVSPGGTVTLTCGLS SGNVS...TSYX PSWYQTFGQAPRTLIY ST.....N TRSSGVP.DRFSGSI..LGNKKAALITGQAADDES DYIC VLYMGSGI QTVVTOEFS.FSVAPGGTVTLTCALS SGNVS...SNYH PSWFOQTFGQAPRTLIY NT.....D IRSHGVP.DRFSGSL..LGNKKAALITGQAADNDESEYIC ALYMGSGISI FGGGKTVTVL	40 50 ..... QTVVTOEFS.FSVSPGGTVTLTCGLS SGNVS...TSYX PSWYQTFGQAPRTLIY ST.....N TRSSGVP.DRFSGSI..LGNKKAALITGQAADDES DYIC VLYMGSGI QTVVTOEFS.FSVAPGGTVTLTCALS SGNVS...SNYH PSWFOQTFGQAPRTLIY NT.....D IRSHGVP.DRFSGSL..LGNKKAALITGQAADNDESEYIC ALYMGSGISI FGGGKTVTVL	60 ..... QTVVTOEFS.FSVSPGGTVTLTCGLS SGNVS...TSYX PSWYQTFGQAPRTLIY ST.....N TRSSGVP.DRFSGSI..LGNKKAALITGQAADDES DYIC VLYMGSGI QTVVTOEFS.FSVAPGGTVTLTCALS SGNVS...SNYH PSWFOQTFGQAPRTLIY NT.....D IRSHGVP.DRFSGSL..LGNKKAALITGQAADNDESEYIC ALYMGSGISI FGGGKTVTVL	70 80 90 100 ..... QTVVTOEFS.FSVSPGGTVTLTCGLS SGNVS...TSYX PSWYQTFGQAPRTLIY ST.....N TRSSGVP.DRFSGSI..LGNKKAALITGQAADDES DYIC VLYMGSGI QTVVTOEFS.FSVAPGGTVTLTCALS SGNVS...SNYH PSWFOQTFGQAPRTLIY NT.....D IRSHGVP.DRFSGSL..LGNKKAALITGQAADNDESEYIC ALYMGSGISI FGGGKTVTVL

图67续前

序列ID	V-结构域 功能性	V-基因和等位基因	J-基因和等位基因	D-基因和 等位基因
aa) hCTLA4-Rd3b-T1-E6		Homsap IGHV4-30-4*08 (F)	Homsap IGHJ6*02 F	Homsap IGHJ6*02 F
bb) hCTLA4-Rd3b-E4-F2		Homsap IGHV3-49*04 F	Homsap IGHJ3*01 F 或 Homsap IGHJ3*02 F 或 Homsap IGHJ6*02 F 或 Homsap IGHJ6*03 F	Homsap IGHJ3*01 F 或 Homsap IGHJ3*02 F 或 Homsap IGHJ6*02 F 或 Homsap IGHJ6*03 F
cc) hCTLA4-Rd3b-T1-A3		Homsap IGHV3-49*04 F	Homsap IGHJ3*01 F 或 Homsap IGHJ3*02 F 或 Homsap IGHJ6*02 F 或 Homsap IGHJ6*03 F	Homsap IGHJ3*01 F 或 Homsap IGHJ3*02 F 或 Homsap IGHJ6*02 F 或 Homsap IGHJ6*03 F
dd) hCTLA4-T1-A6		Homsap IGHV3-21*01 F	Homsap IGHJ4*01 F 或 Homsap IGHJ4*03 F	Homsap IGHJ4*01 F 或 Homsap IGHJ4*03 F
ee) hCTLA4-Rd3b-T1-A10		Homsap IGHV3-7*03 F	Homsap IGHJ6*02 F	Homsap IGHJ6*02 F
ff) hCTLA4-Rd3b-E2-D5		Homsap IGHV3-23*04 F	Homsap IGHJ3*01 F	Homsap IGHJ3*01 F
gg) hCTLA4-Rd3b-E2-G6		Homsap IGHV3-23*01 F 或 Homsap IGHV3-23D*01 F	Homsap IGHJ3*01 F	Homsap IGHJ3*01 F
hh) hCTLA4-Rd3b-E2-H3		Homsap IGHV1-18*01 F	Homsap IGHJ3*01 F	Homsap IGHJ3*01 F
ii) CTLA4pmp1-Rd2-E2-H12	生产性	Homsap IGHV3-53*01 F 或 Homsap IGHV3-53*03 F	Homsap IGHJ1*01 F	Homsap IGHJ1*01 F
jj) CTLA4pmp1-Rd2-E2-H2	生产性	Homsap IGHV1-18*01 F	Homsap IGHJ6*02 F 或 Homsap IGHJ6*03 F	Homsap IGHJ6*02 F 或 Homsap IGHJ6*03 F
kk) CTLA4pmp1-Rd2-E2-D10	生产性	Homsap IGHV1-18*01 F	Homsap IGHJ6*04 F	Homsap IGHJ6*04 F
ll) CTLA4pmp1-Rd2-E2-D11	生产性	Homsap IGHV1-46*01 F 或 Homsap IGHV1-46*03 F	Homsap IGHJ6*02 F	Homsap IGHJ6*02 F

图68

	V-D-J- 区	V-J- 区	V- 区
aa)	QVQLQESGG.GVQPGRSLRLSCAASGFTF...SSYGMHWVROPPGEGLEWIGHISYS...G VTAADTAVVYCARLPYCSGGNCYDMDVWGOGTLTVSS	QVQLQESGG.GVQPGRSLRLSCAASGFTF...GNTYYNPSLR.SRFSISKDTSKNQFSLHLS VTAADTAVVYCARLPYCSGGNCYDMDVWGOGTLTVSS	QVQLQESGG.GVQPGRSLRLSCAASGFTF...SSYGMHWVROPPGEGLEWIGHISYS...G LRSVTAADTAVVYCAR
bb)	QVQLVQSGG.GLVQPGRSRLSCRGSGFTF...GDYAMISWVROAPGKGLWIAFTAKAHGVTYAASVK.GRFTISRDDSKNTAYLQM NSLKTEDTAVVYCSNQRWLSPLWGOGTLTVSS	QVQLVQSGG.GLVQPGRSRLSCRGSGFTF...GDYAMISWVROAPGKGLWIAFTAKAHGVTYAASVK.GRFTISRDDSKNTAYLQM NSLKTEDTAVVYCSNQRWLSPLWGOGTLTVSS	QVQLVQSGG.GLVQPGRSRLSCRGSGFTF...GDYAMISWVROAPGKGLWIAFTAKAH LOMNSLKTEDTAVVYCS
cc)	QVQLVQSGG.GLVQPGRSRLSCRGSGFTF...GDYAMISWVROAPGKGLWIAFRAKAHGVTYAASVK.GRFTISRDDSKNTAYLQM NSLKTEDTAVVYCSNQRWLSPLWGOGTLTVSS	QVQLVQSGG.GLVQPGRSRLSCRGSGFTF...GDYAMISWVROAPGKGLWIAFRAKAHGVTYAASVK.GRFTISRDDSKNTAYLQM NSLKTEDTAVVYCSNQRWLSPLWGOGTLTVSS	QVQLVQSGG.GLVQPGRSRLSCRGSGFTF...GDYAMISWVROAPGKGLWIAFRAKAH LOMNSLKTEDTAVVYCS
dd)	QVQLVQSGG.GLVQPGGSRLSCAASGFTF...SSYSMNWVROAPGKGLWVSSISS.SSYYIYADSVK.GRFTISRDNAKNSLYLOMNS LRDEDTAVVYCARVGGTMMKMDVWGOGTLTVSS	QVQLVQSGG.GLVQPGGSRLSCAASGFTF...SSYSMNWVROAPGKGLWVSSISS.SSYYIYADSVK.GRFTISRDNAKNSLYLOMNS LRDEDTAVVYCARVGGTMMKMDVWGOGTLTVSS	QVQLVQSGG.GLVQPGGSRLSCAASGFTF...SSYSMNWVROAPGKGLWVSSISS.SS QMINSLRDEDTAVVYCAR
ee)	QVQLVQSGG.GLVQPGGSRLSCAASGFTF...KNYIMTWVROAPGKGLWVANIKKD...GSEKYYVDSVK.GRFTISRDNAKNSLYLOM NSLRAEDTAVVYCARHFGMDVWGOGTLTVSS	QVQLVQSGG.GLVQPGGSRLSCAASGFTF...KNYIMTWVROAPGKGLWVANIKKD...GSEKYYVDSVK.GRFTISRDNAKNSLYLOM NSLRAEDTAVVYCARHFGMDVWGOGTLTVSS	QVQLVQSGG.GLVQPGGSRLSCAASGFTF...KNYIMTWVROAPGKGLWVANIKKD... YLOMNSLRAEDTAVVYCAR
ff)	QVQLVQSGG.GLVQPGGSRLSCAASGFTF...VSYAMISWVROAPGKGLWVSSISS.GGDTYYADSVK.GRFTISRDNESRLYLQMN SLGPEDTALVYCKSKGIRKYMELWGOGTMTVSS	QVQLVQSGG.GLVQPGGSRLSCAASGFTF...VSYAMISWVROAPGKGLWVSSISS.GGDTYYADSVK.GRFTISRDNESRLYLQMN SLGPEDTALVYCKSKGIRKYMELWGOGTMTVSS	QVQLVQSGG.GLVQPGGSRLSCAASGFTF...VSYAMISWVROAPGKGLWVSSISS.GG QMINSLGPEDTALVYCV
gg)	QVPLWCWVG.RLGPWVGPDTLLCASGFTF...VNYAMITWVROAPGKGLWVSSISS.GGDTYYAHSVK.GRITISKDNSQSRLLYLLMNMIL GPDVSVLYCYKSKGIRKYMELWGOGTMTVSS	QVPLWCWVG.RLGPWVGPDTLLCASGFTF...VNYAMITWVROAPGKGLWVSSISS.GGDTYYAHSVK.GRITISKDNSQSRLLYLLMNMIL GPDVSVLYCYKSKGIRKYMELWGOGTMTVSS	QVPLWCWVG.RLGPWVGPDTLLCASGFTF...VNYAMITWVROAPGKGLWVSSISS.GG MNMILGPDVSVLYCYC
hh)	EVQLVQSGP.EVKKPGDSVKVCKASGYTF...STYGISWVROAPGQGLWMMGWSAY.RRNANYAQKFO.DRVMTTDTSTNTAYMEL KSLRSDDTAIFYCARRYGAFDWWGOGTMTVSS	EVQLVQSGP.EVKKPGDSVKVCKASGYTF...STYGISWVROAPGQGLWMMGWSAY.RRNANYAQKFO.DRVMTTDTSTNTAYMEL KSLRSDDTAIFYCARRYGAFDWWGOGTMTVSS	EVQLVQSGP.EVKKPGDSVKVCKASGYTF...STYGISWVROAPGQGLWMMGWSAY.F YMELKSLRSDDTAIFYCAR
ii)	EVQLVQSGG.GLIQPGGSRLSCAASGFTV...SSEYMTWVROAPGKGLWVSNMITS...GPTYIYADSVK.GRFTISRDNAKNSLYLOMNSL RAEDTAVVYCARVNGGGYNLWGOGTLTVSS	EVQLVQSGG.GLIQPGGSRLSCAASGFTV...SSEYMTWVROAPGKGLWVSNMITS...GPTYIYADSVK.GRFTISRDNAKNSLYLOMNSL RAEDTAVVYCARVNGGGYNLWGOGTLTVSS	EVQLVQSGG.GLIQPGGSRLSCAASGFTV...SSEYMTWVROAPGKGLWVSNMITS...GF MNSLRAEDTAVVYCAR
jj)	QVQLQQSGT.EVKKPGASVKVCKASGYTF...TSYGTWVROAPGQGLWMMGWSISSY.NGNTDYAQKFE.GRVTMTDTSTTAYMELR GLKSDDTAMVYCARQPMDVWGOGTLTVSS	QVQLQQSGT.EVKKPGASVKVCKASGYTF...TSYGTWVROAPGQGLWMMGWSISSY.NGNTDYAQKFE.GRVTMTDTSTTAYMELR GLKSDDTAMVYCARQPMDVWGOGTLTVSS	QVQLQQSGT.EVKKPGASVKVCKASGYTF...TSYGTWVROAPGQGLWMMGWSISSY.N MELRGLKSDDTAMVYCAR
kk)	QVQLVQSGG.EVKKPGASVKVCKASGDTF...SRYGITWVROAPGQGLWMMGWSISSY.TGNTNSAQKFO.GRVTMTDTSTSTAYLLE RSLRPDDTAVVYCARGLCRDSSCLTPYYYYGMDVWGKGLTVSS	QVQLVQSGG.EVKKPGASVKVCKASGDTF...SRYGITWVROAPGQGLWMMGWSISSY.TGNTNSAQKFO.GRVTMTDTSTSTAYLLE RSLRPDDTAVVYCARGLCRDSSCLTPYYYYGMDVWGKGLTVSS	QVQLVQSGG.EVKKPGASVKVCKASGDTF...SRYGITWVROAPGQGLWMMGWSISSY... YLELRSRPPDDTAVVYCAR
ll)	EVQLVQSGA.EVKKPGASVKVCKASGYTF...TSYMHVWVROAPGQGLWMMGWSISSY.TSYYMHVWVROAPGQGLWMMGWSISSY.TS SLRSEDVAVVYCARLKGDTYYYYGMDVWGOGTMTVSS	EVQLVQSGA.EVKKPGASVKVCKASGYTF...TSYMHVWVROAPGQGLWMMGWSISSY.TSYYMHVWVROAPGQGLWMMGWSISSY.TS SLRSEDVAVVYCARLKGDTYYYYGMDVWGOGTMTVSS	EVQLVQSGA.EVKKPGASVKVCKASGYTF...TSYMHVWVROAPGQGLWMMGWSISSY.GX MELSLRSEDVAVVYCAR

图68续前

	FR1-IMGT	CDR1-IMGT	FR2-IMGT	CDR2-IMGT	FR3-IMGT	CDR3-IMGT	结合部	J-区	FR4-IMGT
aa)	QVQLVQSGG. GFTF ...SS GVQPGRSLR YG LSCAAS	MHWWRQPPG ISYS...GNT EGLEWIGH	YYPNSLR.SRFISKOTS KNQFSLHRSVTAADTA DMDV VYYC	ARLPYC MDVW	CYDMDVWGQ GTLTVSS SS	WGQGTTLTVV WGQGTTLTVV SS			
bb)	QVQLVQSGG. GFTF ...GD GLVQPGRSLR YA LSCRGS	MSWWRQAPG ITAKAHGG KGLEWIAF VT	EYAASVK.GRFTISRDD SKNTAYLQMNLSKTEDT AVYYC	SNQRWLSPL	WGQGTTLTVV S SS				
cc)	QVQLVQSGG. GFTF ...GD GLVQPGRSLR YA LSCRGS	MSWWRQAPG IRAKAHGG KGLEWIAF VT	EYAASVK.GRFTISRDD SKNTAYLQMNLSKTEDT AVYYC	SNQRWLSPL	WGQGTTLTVV S SS				
dd)	QVQLVQSGG. GFTF ...SS GLVQPGRSLR YS LSCAAS	MNWRQAPG ISSS..SSY KGLEWVSS	YYADSVK.GRFTISRDN AKNSLYLQMNLSRDED V TAVYYC	ARGVGGTMMKMD CARGVGGTMMKMDVW DVMW	DVWGQGTTLV VSS SS				
ee)	QVQLVQSGG. GFGF ...KN GLVQPGRSLR YW LSCAAS	MTWWRQAPG IKKD..GSE KGLEWVAN K	YYVDSVK.GRFTISSRDN AKNSLYLQMNLSRAED TAVYYC	CARGHFGMDV	GMDVWGPQT VTVSS SS				
ff)	QVQLVQSGG. GFTF ...VS GLVQPGRSLR YA LSCAAS	MSWWRQAPG ISGS..GGD KGLEWVSS T	YYADSVK.GRFTISRDN SESRLYLQMNLSLGPED V TAVYYC	VKSKGGIRKIME VKS	EVWGQGTMTV VSS SS				
gg)	.QVPWCWVG. GFTF ...VN RLGPAWGVP YA DTLLCAS	MTWWRQAPG IIGS..GGDT KGLEWVSC	YYAHSVK.GRITISKDNS QSRLYLLMNLMLGPEDES V VLYC	VKSKGGIRKIME VKS	EVWGQGTMTV VSS SS				
hh)	EVQLVQSGP. GYTF ...ST EVKPGDSVK YG VPCKAS	ISWWRQAPG VSAY..RRN QGLEWMMGW A	NYAQKFD.DRVMTTDT STNTAYMELKSLRSDDT AIYFC	ARKRYGAFDV CARKRYGAFDWW VTVSS SS	AFDWWGQGT VTVSS SS				
ii)	EVQLVQSGG. GFTV ...SS GLIQPGSLR EY LSCAAS	MTWWRQAPG IYTS...GPT KGLEWVSN	YYADSVK.GRFTISRDN AKNSLYLQMNLSRAED TAVYYC	ARVNGGGYNL CARYGNGGGYNLW S	WGQGTTLTVV SS				
jj)	QVQLVQSGT. GYIF ...TSY EVKPGASVK G VSCKAS	FTWWRQAPG ISSY..NGN QGLEWMMGW T	DYAKKFE.GRVTMTTDT STTTAYMELRGLKSDDT AMYVC	ARGPQMDV CARGPQMDVW TVSS SS	MDVWQGT TVSS SS				
kk)	QVQLVQSGG. GDTF ...SR EVKPGASVK YG VSCKAS	ITWWRQAPG MSTV..TGN GLEWMMGW T	NSAQKFE.GRVFLTRDT STSTAYLELRSLRPDDT PYYYYGMDV AVYYC	ARGLDRSSCLT CARGLDRSSCLT YYYGMDVW S	YYYYGMDVW KGLTVSS S				
ll)	EVQLVQSGA. GYTF ...TS EVKPGASVK YV VSCKAS	MHWWRQAPG INPS..GGS QGLEWMMGI T	SYAQKFE.GRVTMTTDT STSTAYMELSLRSEDT AVYYC	ARELKRGDYYYY CARELKRGDYYYYY MDVW	YYYYYGMDDW GQGTTLTVSS SS				

图68续前

序列ID	V-基因和等位基因	J-基因和等位基因
aa) hCTLA4-Rd3b-T1-E6	Homsap IGLV6-57*03 F	Homsap IGLJ2*01 F 或 Homsap IGLJ3*01 F
bb) hCTLA4-Rd3b-E4-F2	Homsap IGLV1-44*01 F	Homsap IGLJ3*02 F
cc) hCTLA4-Rd3b-T1-A3	Homsap IGLV1-44*01 F	Homsap IGLJ3*02 F
dd) hCTLA4-T1-A6	Homsap IGLV1-47*01 F	Homsap IGLJ3*02 F
ee) hCTLA4-Rd3b-T1-A10	Homsap IGLV3-19*01 F	Homsap IGLJ2*01 F 或 Homsap IGLJ3*01 F
ff) hCTLA4-Rd3b-E2-D5	Homsap IGLV10-54*01 F	Homsap IGLJ3*02 F
gg) hCTLA4-Rd3b-E2-G6	Homsap IGLV10-54*01 F	Homsap IGLJ3*02 F
hh) hCTLA4-Rd3b-E2-H3	Homsap IGLV10-54*01 F	Homsap IGLJ2*01 F 或 Homsap IGLJ3*01 F
ii)		
jj)		
kk)		
ll)		

图68续前



	FR1-IMG1	CDR1-IMG1	FR2-IMG1	CDR2-IMG1	FR3-IMG1	CDR3-IMG1	结合部	J-区	FR4-IMG1
aa)	NFMLTQPHS.MSESPGKTVTIS SGI...ASN CTRS	Y	VQWFQQRPGSAPIT VY	ED.....N	QRPSGVP.DRFSGSIDRSSNSASLIISGLKTED EADYYC	HSYDSTNW	CHSYDSTNWF	WFGGGTKLTV VL	FGGGTKLTV VL
bb)	LPVLTQAPS.ASGTPGQRVTIS SSNI...GSN CSGS	T	VNWWYQHLPGTAPKLL SN.....N IY		QRPSGVP.DRFSGSK..SGTSASLAISGLRSED EADYYC	AAWDDSLSG	CAAWDDSLSGQ	VFGGGTKLTV VL	FGGGTKLTV VL
cc)	LPVLTQAPS.ASGTPGQRVTIS SSNI...GSN CSGS	T	VNWWYQHLPGTAPKLL SN.....N IY		QRPSGVP.DRFSGSK..SGTSASLAISGLRSED EADYYC	AAWDDSLSG	CAAWDDSLSGQ	VFGGGTKLTV VL	FGGGTKLTV VL
dd)	QSVLTQPPS.ASGTPGQTVTIT DSNi...GSN CSGS	Y	VYWWYQQLPGTAPKLL RN.....N IY		QRPSGVP.DRFSGSK..SGTSASLAISGLRSED EADYYC	AAWDDSLSG	CAAWDDSLSGP	VFGGGTKLTV VL	FGGGTKLTV VL
ee)	SSELTQDPA.VSVALGQTVRIT SLR.....RYY CQGD		ASWYQQKPGQAPLV VIF	GK.....D	KRPSGIP.DRFSGSR..SGNTASLTITATQAEDE ADYYC	GSRDSSGTR	CGSRDSSGTRV	WFGGGTKTV RP	FGGGTKTV RP
ff)	QPGLTQPPS.VSKGLRQTATL SNNV....GN TCTGN	QG	AAWLQHQHGHPPKL LFF	RN.....G	KRPSGIS.ERFSASR..SGSTASLTITELQPDDE ADYYC	SAWDRSLVA	CSAWDRSLVAW	WVFGGGTRTV VL	FGGGTRTV VL
gg)	HPGLTHPPS.ESKGLIHTATLT SNNV....GN CTGN	QG	APWLHHHGHPPKL LFF	IN.....G	KRPSWIS.KRFSASK..SRSTASLTITELQPDDE ADYYC	TAWDRSLVA	CTAWDRSLVAW	WVFGGGTRTV VL	FGGGTRTV VL
hh)	SYELTQPPS.VSEGLRQTATLT SNNV....GN CTGN	QG	AAWLQHQHGHPPKL LSY	RN.....N	NRPSGIS.ERLSASR..SGNTASLTITGLQPEDE ADYYC	SAWDDSLSAV	CSAWDDSLSAVI	VIFGGGKTLTV VL	FGGGKTLTV VL
ii)	QSALTQPAS.VSGSPGQSITIS SGDVG...AH CTGT	DY	VSWYQQHPGKAPKL MIY	EG.....S	KRPSGVS.NRFSGSK..SGNTASLTVSGLOAE DEADYYC	SSFAGTNNYV	CSSFAGTNNYV	YVFGTGKVA VL	FGTGKVA VL
jj)	QSVLTQPPS.VSGAPGQRVTI SCTGS		VHWWYQQLPGTAPKLL LIY	GN.....S	SRPSGVP.DRFSGSK..SGTSPSLAISGLQSED EADYYC	LSWDESLNAY	CLSWDESLNAY	YVFGSGTKTV VL	FGSGTKTV VL
kk)	QTVVTQEPS.LTVSPGGTVTLT TGAVT...SG CGSS	HY	PYWFQKPGQAPRT LIY	DT.....T	NRHSWTP.ARFSGSL..LGAKAALTLGAVQPED EADYYC	LLSYSGDRV	CLLSYSGDRVF	VFGGETKLTVL VL	FGGETKLT VL
ll)	QPVLTPHS.VSESPGKTVTIS GGSF....ADN CTRS	Y	VQWYQQRPGSAPIT MIY	EH.....H	QRPFQVP.DRFSGSIDSSNSASLTISGLKTED EADYYC	QSYDSSTPW	CQSYDSSTPW	WFGGGTKLTV VL	FGGGTKLTV VL

图68续前

序列ID	V-结构域功能性	V-基因和等位基因	J-基因和等位基因	D-基因和等位基因
aa) hCTLA4-Rd3b-T1-E6_PeIB-F_2021-02-10_E05	生产性	Homsap IGHV4-30*4*08 (F)	Homsap IGHJ6*02 F	Homsap IGHJ6*02 F Homsap IGHJ3*01 F 或 Homsap IGHJ3*02 F 或 Homsap IGHJ6*03 F
bb) hCTLA4-Rd3b-E4-F2_PeIB-F_2021-02-10_F06	生产性	Homsap IGHV3-49*04 F	Homsap IGHJ6*03 F Homsap IGHJ3*01 F 或 Homsap IGHJ3*02 F 或 Homsap IGHJ6*02 F 或 Homsap IGHJ6*03 F	Homsap IGHJ6*02 F Homsap IGHJ3*01 F 或 Homsap IGHJ4*03 F
cc) hCTLA4-Rd3b-T1-A3_PeIB-F_2021-02-10_B01	生产性	Homsap IGHV3-49*04 F	Homsap IGHJ6*03 F Homsap IGHJ3*01 F 或 Homsap IGHJ3*02 F 或 Homsap IGHJ6*02 F 或 Homsap IGHJ6*03 F	Homsap IGHJ6*02 F Homsap IGHJ3*01 F 或 Homsap IGHJ4*03 F
dd) hCTLA4-T1-A6_PeIB-F_2021-02-05_B04	生产性	Homsap IGHV3-21*01 F	Homsap IGHJ6*03 F Homsap IGHJ3*01 F 或 Homsap IGHJ3*02 F 或 Homsap IGHJ6*02 F 或 Homsap IGHJ6*03 F	Homsap IGHJ6*02 F Homsap IGHJ3*01 F 或 Homsap IGHJ4*03 F
ee) hCTLA4-Rd3b-T1-A10_PeIB-F_2021-02-10_F01	生产性	Homsap IGHV3-7*03 F	Homsap IGHJ6*03 F Homsap IGHJ3*01 F 或 Homsap IGHJ3*02 F 或 Homsap IGHJ6*02 F 或 Homsap IGHJ6*03 F	Homsap IGHJ6*02 F Homsap IGHJ3*01 F 或 Homsap IGHJ4*03 F
ff) hCTLA4-Rd3b-E2-D5_PeIB-F_2021-02-10_B05	生产性	Homsap IGHV3-23*04 F	Homsap IGHJ6*03 F Homsap IGHJ3*01 F 或 Homsap IGHJ3*02 F 或 Homsap IGHJ6*02 F 或 Homsap IGHJ6*03 F	Homsap IGHJ6*02 F Homsap IGHJ3*01 F 或 Homsap IGHJ4*03 F
gg) hCTLA4-Rd3b-E2-G6_PeIB-F_2021-02-10_C08	生产性	Homsap IGHV3-23*01 F 或 Homsap IGHV3-23D*01 F	Homsap IGHJ6*03 F Homsap IGHJ3*01 F 或 Homsap IGHJ3*02 F 或 Homsap IGHJ6*02 F 或 Homsap IGHJ6*03 F	Homsap IGHJ6*02 F Homsap IGHJ3*01 F 或 Homsap IGHJ4*03 F
hh) hCTLA4-Rd3b-E2-H3_PeIB-F_2021-02-10_H08	生产性	Homsap IGHV1-18*01 F	Homsap IGHJ6*03 F Homsap IGHJ3*01 F 或 Homsap IGHJ3*02 F 或 Homsap IGHJ6*02 F 或 Homsap IGHJ6*03 F	Homsap IGHJ6*02 F Homsap IGHJ3*01 F 或 Homsap IGHJ4*03 F
ii) CTLA4pmpI-Rd2-E2-H12_PeIB-F_2021-08-06_H06	生产性	Homsap IGHV3-53*01 F 或 Homsap IGHV3-53*03 F	Homsap IGHJ6*03 F Homsap IGHJ3*01 F 或 Homsap IGHJ3*02 F 或 Homsap IGHJ6*02 F 或 Homsap IGHJ6*03 F	Homsap IGHJ6*02 F Homsap IGHJ3*01 F 或 Homsap IGHJ4*03 F
jj) CTLA4pmpI-Rd2-E2-H2_PeIB-F_2021-08-06_H05	生产性	Homsap IGHV1-18*01 F	Homsap IGHJ6*03 F Homsap IGHJ3*01 F 或 Homsap IGHJ3*02 F 或 Homsap IGHJ6*02 F 或 Homsap IGHJ6*03 F	Homsap IGHJ6*02 F Homsap IGHJ3*01 F 或 Homsap IGHJ4*03 F
kk) CTLA4pmpI-Rd2-E2-D10_PeIB-F_2021-08-06_H02	生产性	Homsap IGHV1-18*01 F	Homsap IGHJ6*03 F Homsap IGHJ3*01 F 或 Homsap IGHJ3*02 F 或 Homsap IGHJ6*02 F 或 Homsap IGHJ6*03 F	Homsap IGHJ6*02 F Homsap IGHJ3*01 F 或 Homsap IGHJ4*03 F
ll) CTLA4pmpI-Rd2-E2-D11_PeIB-F_2021-08-06_A03	生产性	Homsap IGHV1-46*01 F 或 Homsap IGHV1-46*03 F	Homsap IGHJ6*03 F Homsap IGHJ3*01 F 或 Homsap IGHJ3*02 F 或 Homsap IGHJ6*02 F 或 Homsap IGHJ6*03 F	Homsap IGHJ6*02 F Homsap IGHJ3*01 F 或 Homsap IGHJ4*03 F

图69







序列ID	V-结构域功能性	V-基因和等位基因	J-基因和等位基因	D-基因和等位基因
aa) hCTLA4-Rd3b-T1-E6_PeIB-F_2021-02-10_E05	生产性	Homsap IGLV6-57*03 F	Homsap IGLJ2*01 F 或 Homsap IGLJ3*01 F	
bb) hCTLA4-Rd3b-E4-F2_PeIB-F_2021-02-10_F06	生产性	Homsap IGLV1-44*01 F	Homsap IGLJ3*02 F	
cc) hCTLA4-Rd3b-T1-A3_PeIB-F_2021-02-10_B01	生产性	Homsap IGLV1-44*01 F	Homsap IGLJ3*02 F	
dd) hCTLA4-T1-A6_PeIB-F_2021-02-05_B04	生产性	Homsap IGLV1-47*01 F	Homsap IGLJ3*02 F	
ee) hCTLA4-Rd3b-T1-A10_PeIB-F_2021-02-10_F01	生产性	Homsap IGLV3-19*01 F	Homsap IGLJ2*01 F 或 Homsap IGLJ3*01 F	
ff) hCTLA4-Rd3b-E2-D5_PeIB-F_2021-02-10_B05	生产性	Homsap IGLV10-54*01 F	Homsap IGLJ3*02 F	
gg) hCTLA4-Rd3b-E2-G6_PeIB-F_2021-02-10_C08	生产性	Homsap IGLV10-54*01 F	Homsap IGLJ3*02 F	
hh) hCTLA4-Rd3b-E2-H3_PeIB-F_2021-02-10_H08	生产性	Homsap IGLV10-54*01 F	Homsap IGLJ2*01 F 或 Homsap IGLJ3*01 F	
ii) CTLA4pmp1-Rd2-E2-H12_PeIB-F_2021-08-06_H06				
jj) CTLA4pmp1-Rd2-E2-H2_PeIB-F_2021-08-06_H05				
kk) CTLA4pmp1-Rd2-E2-D10_PeIB-F_2021-08-06_H02				
ll) CTLA4pmp1-Rd2-E2-D11_PeIB-F_2021-08-06_A03				

图69续前





