201920245

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201920245 A

(43)公開日： 中華民國 108 (2019) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：107129010 (22)申請日： 中華民國 102 (2013) 年 12 月 23 日

(51)Int. Cl.： *C07K14/72 (2006.01)* *C07K16/26 (2006.01)*
A61K47/68 (2017.01) *A61K38/22 (2006.01)*
A61K39/395 (2006.01) *C12N15/12 (2006.01)*
C12N15/63 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2012/12/24 美國 61/745,707

(71)申請人：美商艾伯維有限公司 (美國) ABBVIE INC. (US)
美國

(72)發明人：安德森馬克 ANDERSON,MARK (US)；王傑伊 WANG,JIEYI (US)；薩庫爾亞喬那 THAKUR,ARCHANA (US)；喬狄布拉 CHAO,DEBRA (US)；薛俊明 HSIEH,CHUNG-MING (US)；張奎恩 ZHANG,QIAN (US)；賴里艾德華 B REILLY,EDWARD B. (US)；狄吉亞馬利諾安瑞可 L DIGIAMMARINO,ENRICO L. (US)；隆吉尼特肯頓 L LONGENECKER,KENTON L. (US)；賈治魯塞爾 A JUDGE,RUSSELL A. (US)；伊根大衛 A EGAN,DAVID A. (US)；荷青斯查理斯 W HUTCHINS,CHARLES W. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：111 項 圖式數：11 共 448 頁

(54)名稱

催乳激素受體結合蛋白質及其用途

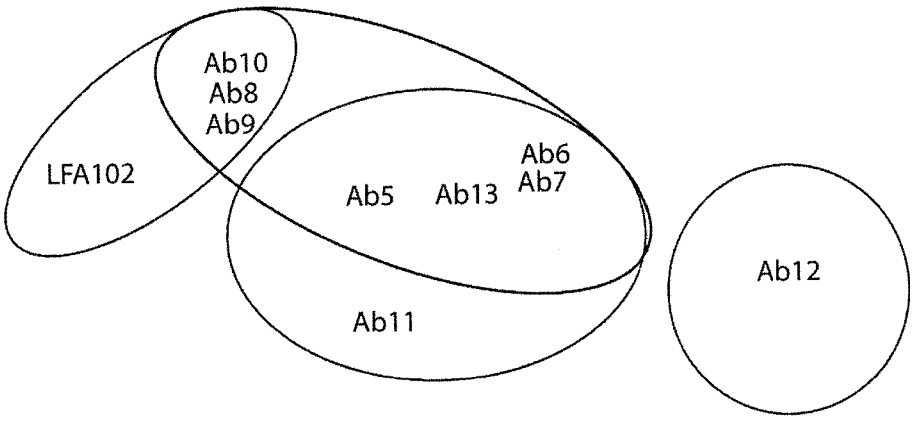
PROLACTIN RECEPTOR BINDING PROTEINS AND USES THEREOF

(57)摘要

本發明包含 PRLR 結合蛋白質。特定言之，本發明係關於抗體，該等抗體為嵌合、CDR 移植及人類化抗體。較佳抗體對 hPRLR 具有高親和力且在活體外及活體內中和 hPRLR 活性。本發明之抗體可為全長抗體或其抗原結合部分。亦提供本發明抗體之製造方法及使用方法。本發明之抗體或抗體部分適用於偵測 hPRLR 及例如在罹患其中 hPRLR 活性有害之病症的人類個體中抑制 hPRLR 活性。本發明亦包括抗-PRLR 抗體藥物結合物(ADC)。

The present invention encompasses PRLR binding proteins. Specifically, the invention relates to antibodies that are chimeric, CDR grafted and humanized antibodies. Preferred antibodies have high affinity for hPRLR and neutralize hPRLR activity in vitro and in vivo. An antibody of the invention can be a full-length antibody or an antigen-binding portion thereof. Methods of making and methods of using the antibodies of the invention are also provided. The antibodies, or antibody portions, of the invention are useful for detecting hPRLR and for inhibiting hPRLR activity, e.g., in a human subject suffering from a disorder in which hPRLR activity is detrimental. Also included in the invention are anti-PRLR antibody drug conjugates (ADCs).

指定代表圖：



【圖6】

【發明說明書】

【中文發明名稱】

催乳激素受體結合蛋白質及其用途

【英文發明名稱】

PROLACTIN RECEPTOR BINDING PROTEINS AND USES THEREOF

【技術領域】

本發明係關於催乳激素受體(PRLR)結合蛋白質及其用於預防及/或治療包括癌症之各種疾病的用途。

【先前技術】

催乳激素受體(PRLR)為一種與催乳激素(PRL)(一種肽激素)相互作用之跨膜受體。PRLR含有單個跨膜域且與諸如IL2、IL3、IL4、IL6、IL7、紅血球生成素及GM-CSF之細胞激素的受體同源。PRLR存在於乳腺、卵巢、腦下腺、心臟、肺、胸腺、脾、肝臟、胰臟、腎、腎上腺、子宮、骨骼肌、皮膚及中樞神經系統區域(Mancini等人, Endocrinol Metab Clin North Am, 2008, 37(1):67-99)。藉由催乳激素活化後，PRLR二聚，導致傑納斯激酶(Janus kinase) 2活化，傑納斯激酶2為一種啟動JAK-STAT路徑且亦引起有絲分裂原活化蛋白激酶及Src激酶之活化的酪胺酸激酶。生長激素亦結合於PRLR且活化該受體。

PRLR涉及多種生物功能，包括細胞生長、分化、發育、泌乳及再生。人類PRLR cDNA最初自肝細胞瘤及乳癌庫分離(Boutin等人, Molec. Endocr. 3: 1455-1461, 1989)。核苷酸序列預測細胞質域比大鼠肝臟PRLR長得多之具有598個胺基酸之成熟蛋白質。PRLR基因存在於與生長激素受體基因相同之染色體區域中，該生長激素受體基因已

定位於5p13-p14 (Arden等人, Cytogenet. Cell Gene 53: 161-165, 1990)。

人類PRLR基因之基因組織已確定(Hu, Z.-Z.等人, J. Clin. Endocr. Metab. 84: 1153-1156, 1999)。PRLR基因之5-第一未轉譯區含有2種替代性第一外顯子：E13，即大鼠及小鼠E13之人類對應物，及稱為E1N之新穎人類類型之替代性第一外顯子。5-第一未轉譯區亦含有常見非編碼外顯子2及外顯子3之一部分，其含有轉譯起始密碼子。E13及E1N外顯子在彼此的800個鹼基對內。該2種外顯子係表現於人類乳房組織、乳癌細胞、性腺及肝中。總體上，含有E13之轉錄物普遍存在於大多數組織中。PRLR基因產物藉由外顯子3-10來編碼，其中外顯子10編碼大部分細胞內域。E13及E1N外顯子分別自替代性啟動子PIII及PN轉錄。PIII啟動子含有與嚙齒動物啟動子中相同之Sp1及C/EBP元件，且81%類似於大鼠及小鼠中之區域-480/-106。PN啟動子含有ETS家族蛋白質之推想結合位點及核受體之半位點。

PRLR以許多不同的同功異型物存在，該等同功異型物的不同之處在於其細胞質域長度。已在人類皮下腹部脂肪組織及乳房脂肪組織中發現四種PRLR mRNA同功異型物(L、I、S1a及S1b) (Ling, C.等人, J. Clin. Endocr. Metab. 88: 1804-1808, 2003)。另外，已使用免疫墨點分析在人類皮下腹部脂肪組織及乳房脂肪組織中偵測到L-PRLR與I-PRLR之表現。新近報導已表明，PRLR在人類乳癌及前列腺癌組織中表現及活化(Li等人, Cancer Res., 64:4774-4782, 2004；Gill等人, J Clin Pathol., 54:956-960, 2001；Touraine等人, J Clin Endocrinol Metab., 83:667-674, 1998)。據報導在54%前列腺癌樣品中Stat5活化及PRLR表現與高組織學分級相關聯(Li等人, 上述)。其他報導已表明，

在群落形成分析中原發性乳癌樣品對PRL起反應且血漿PRL濃度與乳癌風險有關(Tworoger等人, Cancer Res., 64:6814-6819, 2004；Tworoger等人, Cancer Res., 66:2476-2482, 2006)。另一報導指示PRL轉殖基因小鼠形成惡性乳腺癌瘤或前列腺增生(Wennbo等人, J Clin Invest., 100:2744-2751, 1997；Wennbo等人, Endocrinology, 138:4410-4415, 1997)。

已展示PRLR單株抗體降低小鼠中乳腺腫瘤之發生率(Sissom等人, Am. J. Pathol. 133:589-595, 1988)。另外，PRL拮抗劑(S179D突變PRL)已展示活體外抑制人類前列腺癌細胞株DU-145增殖及活體內抑制DU-145誘發之腫瘤(Xu等人, Cancer Res., 61:6098-6104, 2001)。

因此，仍然需要可用於達成治療癌症之治療目的之PRLR結合蛋白質。

【發明內容】

本發明係關於PRLR結合蛋白質及其結合物。本發明之結合蛋白質包括(但不限於)抗體、抗原結合部分及能夠結合人類PRLR之其他抗原結合蛋白質。此外，本發明提供PRLR結合蛋白質及其結合物之製造及使用方法。

在一個態樣中，本發明係關於包含抗原結合域之結合蛋白質，例如抗體或其抗原結合片段，該結合蛋白質能夠結合催乳激素受體(PRLR)，該抗原結合域包含至少一個包含選自由以下組成之群之胺基酸序列的CDR：SEQ ID No: 97、98、99、100、101、102、151及152。在一個實施例中，該至少一個CDR包含選自由以下組成之群之胺基酸序列：SEQ ID No: 40-42、46、47、49-51、56-58、62、63、65-67、71-73、77、79-81、85-87、92-94、149及150。在另一實施例

中，結合蛋白質(例如抗體或其抗原結合片段)包含至少3個CDR。在又一實施例中，該3個CDR為選自由以下組成之群之重鏈可變域CDR組(CDR1、CDR2及CDR3)：SEQ ID NO: 40、41及42；SEQ ID NO: 46、47及42；SEQ ID NO: 56、57及58；SEQ ID NO: 62、63及58；SEQ ID NO: 71、72及73；SEQ ID NO: 71、77及73；SEQ ID NO: 85、86及87；SEQ ID NO: 149、150及87。或者或組合，3個CDR為選自由以下組成之群之輕鏈可變域CDR組(CDR1、CDR2及CDR3)：SEQ ID NO: 49、50及51；SEQ ID NO: 65、66及67；SEQ ID NO: 79、80及81；及SEQ ID NO: 92、93及94。

在另一實施例中，結合蛋白質(例如抗體或其抗原結合片段)包含至少一個重鏈可變域CDR組及至少一個輕鏈可變域CDR組。在一些實施例中，至少兩個可變域CDR組係選自由以下組成之群：

1)重鏈可變域CDR組SEQ ID No: 40、41及42或SEQ ID No: 46、47及42中任一個，及輕鏈可變域CDR組SEQ ID No: 49、50及51；

(2)重鏈可變域CDR組SEQ ID No: 56、57及58或SEQ ID No: 62、63及58中任一個，及輕鏈可變域CDR組SEQ ID No: 65、66及67；

(3)重鏈可變域CDR組SEQ ID No: 71、72及73或SEQ ID No: 71、77及73中任一個，及輕鏈可變域CDR組SEQ ID No: 79、80及81；以及

(4)重鏈可變域CDR組SEQ ID No: 85、86及87或SEQ ID No: 149、150及87中任一個，及輕鏈可變域CDR組SEQ ID No: 92、93及94。

在其他實施例中，結合蛋白質(例如抗體或其抗原結合片段)進一步包含人類受體構架。在一些實施例中，人類受體構架包含選自由

SEQ ID No: 14-38組成之群之胺基酸序列。在其他實施例中，人類受體構架包含至少一個構架區胺基酸取代，其中構架之胺基酸序列與該人類受體構架之序列至少65%一致且包含至少70個與該人類受體構架一致之胺基酸殘基。或者，人類受體構架在關鍵殘基上包含至少一個構架區胺基酸取代，該關鍵殘基選自由以下組成之群：

鄰接CDR之殘基；

糖基化位點殘基；

稀有殘基；

能夠與人類PRLR相互作用之殘基；

能夠與CDR相互作用之殘基；

典型殘基；

重鏈可變區與輕鏈可變區之間的接觸殘基；

游標區內之殘基；及

在Chothia定義之可變重鏈CDR1與Kabat定義之第一重鏈構架之間重疊的區域中之殘基。

在其他實施例中，關鍵殘基係選自由以下組成之群：2L、43L、48L、58L、64L、87L、27H、48H、60H、63H、64H、65H、67H、69H、71H、73H、75H、93H。在另一實施例中，結合蛋白質(例如抗體或其抗原結合片段)為共同人類可變域。

在一個實施例中，結合蛋白質(例如抗體或其抗原結合片段)包含至少一個具有選自由以下組成之群之胺基酸序列的可變域：SEQ ID NO: 39；SEQ ID NO: 43；SEQ ID NO: 44；SEQ ID NO: 45；SEQ ID NO: 55；SEQ ID NO: 59；SEQ ID NO: 60；SEQ ID NO: 61；SEQ ID NO: 70；SEQ ID NO: 74；SEQ ID NO: 75；SEQ ID NO: 76；SEQ ID

NO: 84；SEQ ID NO: 88；SEQ ID NO: 89；SEQ ID NO: 90；SEQ ID NO: 121；SEQ ID NO: 122及SEQ ID NO: 123。在一些實施例中，結合蛋白質(例如抗體或其抗原結合片段)包含兩個可變域，其中該兩個可變域具有選自由以下組成之群之胺基酸序列：

(1) SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 43、SEQ ID NO: 44或SEQ ID NO: 45之一；及SEQ ID NO: 48、SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 53或SEQ ID NO: 54之一；

(2) SEQ ID NO: 55、SEQ ID NO: 59、SEQ ID NO: 60或SEQ ID NO: 61之一；及SEQ ID NO: 64、SEQ ID NO: 68或SEQ ID NO: 69之一；

(3) SEQ ID NO: 70、SEQ ID NO: 74、SEQ ID NO: 75或SEQ ID NO: 76之一；及SEQ ID NO: 78、SEQ ID NO: 82或SEQ ID NO: 83之一；以及

(4) SEQ ID NO: 84、SEQ ID NO: 88、SEQ ID NO: 89、SEQ ID NO: 90、SEQ ID NO: 121、SEQ ID NO: 122或SEQ ID NO: 123之一；及SEQ ID NO: 91、SEQ ID NO: 95或SEQ ID NO: 96之一。

在一個實施例中，結合蛋白質(例如抗體或其抗原結合片段)包含至少一個具有選自由以下組成之群之胺基酸序列的可變域：SEQ ID NO: 48；SEQ ID NO: 52；SEQ ID NO: 53；SEQ ID NO: 54；SEQ ID NO: 64；SEQ ID NO: 68；SEQ ID NO: 69；SEQ ID NO: 78；SEQ ID NO: 82；SEQ ID NO: 83；SEQ ID NO: 91；SEQ ID NO: 95；及SEQ ID NO: 96。

在一特定實施例中，結合蛋白質包含選自由以下組成之群之重鏈序列及輕鏈序列：(a)具有SEQ ID NO: 124之胺基酸序列之重鏈；及

具有SEQ ID NO: 125之胺基酸序列之輕鏈；(b)具有SEQ ID NO: 124之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 126之胺基酸序列之輕鏈；(c)具有SEQ ID NO: 124之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 127之胺基酸序列之輕鏈；(d)具有SEQ ID NO: 124之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 128之胺基酸序列之輕鏈；(e)具有SEQ ID NO: 129之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 125之胺基酸序列之輕鏈；(f)具有SEQ ID NO: 129之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 126之胺基酸序列之輕鏈；(g)具有SEQ ID NO: 129之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 127之胺基酸序列之輕鏈；(h)具有SEQ ID NO: 129之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 128之胺基酸序列之輕鏈；(i)具有SEQ ID NO: 130之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 125之胺基酸序列之輕鏈；(j)具有SEQ ID NO: 130之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 126之胺基酸序列之輕鏈；(k)具有SEQ ID NO: 130之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 127之胺基酸序列之輕鏈；(l)具有SEQ ID NO: 130之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 128之胺基酸序列之輕鏈；(m)具有SEQ ID NO: 131之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 132之胺基酸序列之輕鏈；(n)具有SEQ ID NO: 131之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 133之胺基酸序列之輕鏈；(o)具有SEQ ID NO: 131之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 134之胺基酸序列之輕鏈；(p)具有SEQ ID NO: 135之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 132之胺基酸序列之輕鏈；(q)具有SEQ ID NO: 135之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 133之胺基酸序列之輕鏈；(r)具有SEQ ID NO: 135之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 134之胺基酸序列之輕鏈；(s)具有SEQ ID NO: 136之

胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 132之胺基酸序列之輕鏈；(t)具有SEQ ID NO: 136之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 133之胺基酸序列之輕鏈；(u)具有SEQ ID NO: 136之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 134之胺基酸序列之輕鏈；(v)具有SEQ ID NO: 137之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 138之胺基酸序列之輕鏈；(w)具有SEQ ID NO: 137之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 139之胺基酸序列之輕鏈；(x)具有SEQ ID NO: 137之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 140之胺基酸序列之輕鏈；(y)具有SEQ ID NO: 141之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 138之胺基酸序列之輕鏈；(z)具有SEQ ID NO: 141之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 139之胺基酸序列之輕鏈；(aa)具有SEQ ID NO: 141之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 140之胺基酸序列之輕鏈；(bb)具有SEQ ID NO: 142之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 138之胺基酸序列之輕鏈；(cc)具有SEQ ID NO: 142之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 139之胺基酸序列之輕鏈；(dd)具有SEQ ID NO: 142之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 140之胺基酸序列之輕鏈；(ee)具有SEQ ID NO: 143之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 144之胺基酸序列之輕鏈；(ff)具有SEQ ID NO: 143之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 145之胺基酸序列之輕鏈；(gg)具有SEQ ID NO: 143之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 146之胺基酸序列之輕鏈；(hh)具有SEQ ID NO: 147之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 144之胺基酸序列之輕鏈；(ii)具有SEQ ID NO: 147之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 145之胺基酸序列之輕鏈；(jj)具有SEQ ID NO: 147之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 146之胺基酸序

列之輕鏈；(kk)具有SEQ ID NO: 148之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 144之胺基酸序列之輕鏈；(ll)具有SEQ ID NO: 148之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 145之胺基酸序列之輕鏈；(mm)具有SEQ ID NO: 148之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 146之胺基酸序列之輕鏈；(nn)具有SEQ ID NO: 153之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 139之胺基酸序列之輕鏈；(oo)具有SEQ ID NO: 154之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 139之胺基酸序列之輕鏈；及(pp)具有SEQ ID NO: 155之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 139之胺基酸序列之輕鏈。

在一個實施例中，結合蛋白質(例如抗體或其抗原結合片段)結合PRLR。在一些實施例中，結合蛋白質(例如抗體或其抗原結合片段)能夠調節PRLR之生物功能。在其他實施例中，結合蛋白質(例如抗體或其抗原結合片段)能夠中和PRLR。在其他實施例中，結合蛋白質(例如抗體或其抗原結合片段)對PRLR具有選自由以下組成之群之締合速率常數(K_{on})：至少約10^2 $M^{-1}s^{-1}$；至少約10^3 $M^{-1}s^{-1}$；至少約10^4 $M^{-1}s^{-1}$；至少約10^5 $M^{-1}s^{-1}$；及至少約10^6 $M^{-1}s^{-1}$；如藉由表面電漿子共振量測。在其他實施例中，結合蛋白質(例如抗體或其抗原結合片段)對PRLR具有選自由以下組成之群之解離速率常數(K_{off})：至多約10^{-3} s^{-1}；至多約10^{-4} s^{-1}；至多約10^{-5} s^{-1}；及至多約10^{-6} s^{-1}；如藉由表面電漿子共振量測。在另一實施例中，結合蛋白質(例如抗體或其抗原結合片段)對PRLR具有選自由以下組成之群之解離常數(K_D)：至多約10^{-7} M；至多約10^{-8} M；至多約10^{-9} M；至多約10^{-10} M；至多約10^{-11} M；至多約10^{-12} M；及至多10^{-13} M。

在另一態樣中，本發明係關於一種結合蛋白質，例如抗體或其

抗原結合片段，其能夠與抗體競爭結合PRLR。在一個實施例中，結合蛋白質(例如抗體或其抗原結合片段)與包含選自由以下組成之群之重鏈可變域及輕鏈可變域的抗體競爭：

(1)具有選自由SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 43、SEQ ID NO: 44及SEQ ID NO: 45組成之群之胺基酸序列的可變重鏈；及具有選自由SEQ ID NO: 48、SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 53及SEQ ID NO: 54組成之群之胺基酸序列的可變輕鏈；

(2)具有選自由SEQ ID NO: 55、SEQ ID NO: 59、SEQ ID NO: 60及SEQ ID NO: 61組成之群之胺基酸序列的可變重鏈；及具有選自由SEQ ID NO: 64、SEQ ID NO: 68及SEQ ID NO: 69組成之群之胺基酸序列的可變輕鏈；

(3)具有選自由SEQ ID NO: 84、SEQ ID NO: 88、SEQ ID NO: 89、SEQ ID NO: 90、SEQ ID NO: 121、SEQ ID NO: 122及SEQ ID NO: 123組成之群之胺基酸序列的可變重鏈；及具有選自由SEQ ID NO: 91、SEQ ID NO: 95及SEQ ID NO: 96組成之群之胺基酸序列的可變輕鏈；

(4) SEQ ID NO: 112中闡述之可變重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 103中闡述之可變輕鏈胺基酸序列；

(5) SEQ ID NO: 113中闡述之可變重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 104中闡述之可變輕鏈胺基酸序列；

(6) SEQ ID NO: 114中闡述之可變重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 105中闡述之可變輕鏈胺基酸序列；

(7) SEQ ID NO: 116中闡述之可變重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 107中闡述之可變輕鏈胺基酸序列；

(8) SEQ ID NO: 117中闡述之可變重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 108中闡述之可變輕鏈胺基酸序列；

(9) SEQ ID NO: 118中闡述之可變重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 109中闡述之可變輕鏈胺基酸序列；

(10) SEQ ID NO: 119中闡述之可變重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 110中闡述之可變輕鏈胺基酸序列；及

(11) SEQ ID NO: 120中闡述之可變重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 111中闡述之可變輕鏈胺基酸序列。

在另一實施例中，結合蛋白質(例如抗體或其抗原結合片段)與包含選自由以下組成之群之重鏈可變域及輕鏈可變域的抗體競爭：

(1)具有選自由SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 43、SEQ ID NO: 44及SEQ ID NO: 45組成之群之胺基酸序列的可變重鏈；及具有選自由SEQ ID NO: 48、SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 53及SEQ ID NO: 54組成之群之胺基酸序列的可變輕鏈；

(2)具有選自由SEQ ID NO: 55、SEQ ID NO: 59、SEQ ID NO: 60及SEQ ID NO: 61組成之群之胺基酸序列的可變重鏈；及具有選自由SEQ ID NO: 64、SEQ ID NO: 68及SEQ ID NO: 69組成之群之胺基酸序列的可變輕鏈；

(3)具有選自由SEQ ID NO: 84、SEQ ID NO: 88、SEQ ID NO: 89、SEQ ID NO: 90、SEQ ID NO: 121、SEQ ID NO: 122及SEQ ID NO: 123組成之群之胺基酸序列的可變重鏈；及具有選自由SEQ ID NO: 91、SEQ ID NO: 95及SEQ ID NO: 96組成之群之胺基酸序列的可變輕鏈；

(4) SEQ ID NO: 112中闡述之可變重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO:

103中闡述之可變輕鏈胺基酸序列；

(5) SEQ ID NO: 113中闡述之可變重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 104中闡述之可變輕鏈胺基酸序列；

(6) SEQ ID NO: 114中闡述之可變重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 105中闡述之可變輕鏈胺基酸序列；及

(7) SEQ ID NO: 120中闡述之可變重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 111中闡述之可變輕鏈胺基酸序列。

在另一實施例中，結合蛋白質(例如抗體或其抗原結合片段)與包含SEQ ID NO: 119中闡述之可變重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 110中闡述之可變輕鏈胺基酸序列的抗體競爭。

在另一實施例中，結合蛋白質(例如抗體或其抗原結合片段)與包含選自由以下組成之群之重鏈可變域及輕鏈可變域的抗體競爭：

(1) SEQ ID NO: 115中闡述之可變重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 106中闡述之可變輕鏈胺基酸序列；

(2) SEQ ID NO: 116中闡述之可變重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 107中闡述之可變輕鏈胺基酸序列；及

(3) SEQ ID NO: 117中闡述之可變重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 108中闡述之可變輕鏈胺基酸序列。

在另一實施例中，結合蛋白質(例如抗體或其抗原結合片段)與包含具有選自由SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 43、SEQ ID NO: 44及SEQ ID NO: 45組成之群之胺基酸序列的可變重鏈及具有選自由SEQ ID NO: 48、SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 53及SEQ ID NO: 54組成之群之胺基酸序列的可變輕鏈的抗體競爭。在其他實施例中，結合蛋白質(例如抗體或其抗原結合片段)與包含具有選自由SEQ ID NO: 84、

SEQ ID NO: 88、SEQ ID NO: 89、SEQ ID NO: 90、SEQ ID NO: 121、SEQ ID NO: 122及SEQ ID NO: 123組成之群之胺基酸序列的可變重鏈及具有選自由SEQ ID NO: 91、SEQ ID NO: 95及SEQ ID NO: 96組成之群之胺基酸序列的可變輕鏈的抗體競爭。

在另一態樣中，本發明係關於能夠結合PRLR之結合蛋白質，其與包含選自由以下組成之群之重鏈序列及輕鏈序列的抗體競爭：(a)具有SEQ ID NO: 124之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 125之胺基酸序列之輕鏈；(b)具有SEQ ID NO: 124之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 126之胺基酸序列之輕鏈；(c)具有SEQ ID NO: 124之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 127之胺基酸序列之輕鏈；(d)具有SEQ ID NO: 124之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 128之胺基酸序列之輕鏈；(e)具有SEQ ID NO: 129之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 125之胺基酸序列之輕鏈；(f)具有SEQ ID NO: 129之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 126之胺基酸序列之輕鏈；(g)具有SEQ ID NO: 129之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 127之胺基酸序列之輕鏈；(h)具有SEQ ID NO: 129之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 128之胺基酸序列之輕鏈；(i)具有SEQ ID NO: 130之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 125之胺基酸序列之輕鏈；(j)具有SEQ ID NO: 130之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 126之胺基酸序列之輕鏈；(k)具有SEQ ID NO: 130之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 127之胺基酸序列之輕鏈；(l)具有SEQ ID NO: 130之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 128之胺基酸序列之輕鏈；(m)具有SEQ ID NO: 131之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 132之胺基酸序列之輕鏈；(n)具有SEQ ID NO: 131之胺基酸序列

之重鏈；及具有SEQ ID NO: 133之胺基酸序列之輕鏈；(o)具有SEQ ID NO: 131之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 134之胺基酸序列之輕鏈；(p)具有SEQ ID NO: 135之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 132之胺基酸序列之輕鏈；(q)具有SEQ ID NO: 135之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 133之胺基酸序列之輕鏈；(r)具有SEQ ID NO: 135之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 134之胺基酸序列之輕鏈；(s)具有SEQ ID NO: 136之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 132之胺基酸序列之輕鏈；(t)具有SEQ ID NO: 136之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 133之胺基酸序列之輕鏈；(u)具有SEQ ID NO: 136之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 134之胺基酸序列之輕鏈；(v)具有SEQ ID NO: 137之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 138之胺基酸序列之輕鏈；(w)具有SEQ ID NO: 137之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 139之胺基酸序列之輕鏈；(x)具有SEQ ID NO: 137之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 140之胺基酸序列之輕鏈；(y)具有SEQ ID NO: 141之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 138之胺基酸序列之輕鏈；(z)具有SEQ ID NO: 141之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 139之胺基酸序列之輕鏈；(aa)具有SEQ ID NO: 141之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 140之胺基酸序列之輕鏈；(bb)具有SEQ ID NO: 142之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 138之胺基酸序列之輕鏈；(cc)具有SEQ ID NO: 142之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 139之胺基酸序列之輕鏈；(dd)具有SEQ ID NO: 142之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 140之胺基酸序列之輕鏈；(ee)具有SEQ ID NO: 143之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 144之胺基酸序列之輕鏈；(ff)具有SEQ

ID NO: 143之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 145之胺基酸序列之輕鏈；(gg)具有SEQ ID NO: 143之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 146之胺基酸序列之輕鏈；(hh)具有SEQ ID NO: 147之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 144之胺基酸序列之輕鏈；(ii)具有SEQ ID NO: 147之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 145之胺基酸序列之輕鏈；(jj)具有SEQ ID NO: 147之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 146之胺基酸序列之輕鏈；(kk)具有SEQ ID NO: 148之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 144之胺基酸序列之輕鏈；(ll)具有SEQ ID NO: 148之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 145之胺基酸序列之輕鏈；(mm)具有SEQ ID NO: 148之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 146之胺基酸序列之輕鏈；(nn)具有SEQ ID NO: 153之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 139之胺基酸序列之輕鏈；(oo)具有SEQ ID NO: 154之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 139之胺基酸序列之輕鏈；及(pp)具有SEQ ID NO: 155之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 139之胺基酸序列之輕鏈。

在另一態樣中，本發明係關於一種能夠結合PRLR之結合蛋白質，例如抗體或其抗原結合片段，其結合於PRLR中包含SEQ ID NO: 2之胺基酸殘基E8、F10、C12、R25、E43、G44、I76、D91、E92、L93、Y94、V95、D96、Y99、I100、E145、F160、K185、D187、H188、Y190及W191中三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個或所有的抗原決定基。在一個實施例中，能夠結合PRLR之結合蛋白質(例如抗體或其抗原結合片段)結合於抗原決定基，其中該抗原決定基包含該等胺基酸殘基中至少五個。在另一實施例中，能夠結合PRLR之結合蛋白質(例如抗體或其抗原結合片段)結合於抗原決定

基，其中該抗原決定基包含SEQ ID NO: 2之胺基酸殘基E8、F10、C12、R25、E43、G44、I76、D91、E92、L93、Y94、V95、D96、Y99、I100、E145、F160、K185、D187、H188、Y190及W191中所有。在一特定實施例中，結合蛋白質為選自由Ab1、Ab6、chAb6及Ab14-Ab25組成之群之抗體或其抗原結合部分。

在另一態樣中，本發明係關於一種能夠結合PRLR之結合蛋白質，例如抗體或其抗原結合片段，其結合於PRLR中包含SEQ ID NO: 2之胺基酸殘基E8、I9、F10、K11、C12、R25、E43、G44、W72、T74、I76、D91、E92、L93、Y94、V95、D96、T98、Y99、I100、W139、L143、E145、F160、K185、D187、H188、Y190及W191中三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個或所有的抗原決定基。在一個實施例中，能夠結合PRLR之結合蛋白質(例如抗體或其抗原結合片段)結合於抗原決定基，其中該抗原決定基包含該等胺基酸殘基中至少五個。在另一實施例中，能夠結合PRLR之結合蛋白質(例如抗體或其抗原結合片段)結合於抗原決定基，其中該抗原決定基包含SEQ ID NO: 2之胺基酸殘基E8、I9、F10、K11、C12、R25、E43、G44、W72、T74、I76、D91、E92、L93、Y94、V95、D96、T98、Y99、I100、W139、L143、E145、F160、K185、D187、H188、Y190及W191中所有。在一特定實施例中，結合蛋白質為選自由Ab4、Ab7、chAb7、Ab35-Ab43及Ab53-Ab55組成之群之抗體或其抗原結合部分。

在另一態樣中，本發明係關於一種能夠結合PRLR之結合蛋白質，例如抗體或其抗原結合片段，其結合於PRLR中包含SEQ ID NO: 2之胺基酸殘基R25、T141、L143、E145、R147、E155、W156、

E157、I158、H159、F160、A161、G162、Q163、Q164、F167、S171、R183、K185、D187、H188、W191及W194中13、14、15、16、17、18、19、20、21個或所有的抗原決定基。在一個實施例中，能夠結合PRLR之結合蛋白質(例如抗體或其抗原結合片段)結合於抗原決定基，其中該抗原決定基包含該等胺基酸殘基中至少15個。在一些實施例中，能夠結合PRLR之結合蛋白質(例如抗體或其抗原結合片段)結合於抗原決定基，其中該抗原決定基包含SEQ ID NO: 2之胺基酸殘基R25、T141、L143、E145、R147、E155、W156、E157、I158、H159、F160、A161、G162、Q163、Q164、F167、S171、R183、K185、D187、H188、W191及W194中所有。在一特定實施例中，結合蛋白質為選自由Ab3、Ab8、chAb8及Ab44-Ab52組成之群之抗體或其抗原結合部分。

在另一態樣中，本發明係關於一種能夠結合PRLR之結合蛋白質，例如抗體或其抗原結合片段，其結合於PRLR中包含SEQ ID NO: 2之胺基酸殘基R25、K185、D187、H188或W191中至少一個、兩個、三個、四個或所有的抗原決定基。在一些實施例中，能夠結合PRLR之結合蛋白質(例如抗體或其抗原結合片段)結合於抗原決定基，其中該抗原決定基包含SEQ ID NO: 2之胺基酸殘基R25、K185、D187、H188或W191中所有。在一特定實施例中，結合蛋白質為選自由Ab1、Ab3、Ab4、Ab6-Ab8、chAb6、chAb7、chAb8、Ab14-Ab25及Ab35-Ab55組成之群之抗體或其抗原結合部分。

在另一態樣中，本發明係關於一種能夠結合PRLR之結合蛋白質，例如抗體或其抗原結合片段，其結合於PRLR中包含SEQ ID NO: 2之胺基酸91-96的抗原決定基。在一特定實施例中，結合蛋白質為選

自由Ab1、Ab4、Ab6、Ab7、chAb6、chAb7、Ab14-Ab25、Ab35-Ab43及Ab53-Ab55組成之群之抗體或其抗原結合部分。

在另一態樣中，本發明係關於一種能夠結合PRLR之結合蛋白質，例如抗體或其抗原結合片段，其結合於具有SEQ ID NO: 2之至少胺基酸8-100、185-191、8-143或183-194內之殘基的抗原決定基。在一特定實施例中，結合蛋白質為選自由Ab1、Ab3、Ab4、Ab6-Ab8、chAb6、chAb7、chAb8、Ab14-Ab25及Ab35-Ab55組成之群之抗體或其抗原結合部分。

在另一態樣中，本發明係關於一種結合蛋白質，例如抗體或其抗原結合片段，其能夠結合PRLR且具有與選自由以下組成之群之抗體或其抗原結合部分相同的抗原決定基特異性：Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、chAb5、Ab6、chAb6、Ab7、chAb7、Ab8、chAb8、Ab9、chAb9、Ab10、chAb10、Ab11、chAb11、Ab12、chAb12、Ab13、chAb13、Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20、Ab21、Ab22、Ab23、Ab24、Ab25、Ab26、Ab27、Ab28、Ab29、Ab30、Ab31、Ab32、Ab33、Ab34、Ab35、Ab36、Ab37、Ab38、Ab39、Ab40、Ab41、Ab42、Ab43、Ab44、Ab45、Ab46、Ab47、Ab48、Ab49、Ab50、Ab51、Ab52、Ab53、Ab54及Ab55。

在上述態樣之各實施例中，結合蛋白質(例如抗體或其抗原結合片段)能夠調節PRLR之生物功能。在上述態樣之其他實施例中，結合蛋白質(例如抗體或其抗原結合片段)結合PRLR之配位體結合D1結構域。在上述態樣之其他實施例中，結合蛋白質(例如抗體或其抗原結合片段)結合PRLR之不抑制PRLR二聚化之抗原決定基。在上述態樣之其他實施例中，結合蛋白質(例如抗體或其抗原結合片段)不結合

PRLR之D2結構域。在上述態樣之其他實施例中，結合蛋白質(例如抗體或其抗原結合片段)結合PRLR之D1結構域之配位體結合區。在上述態樣之其他實施例中，結合蛋白質(例如抗體或其抗原結合片段)不與抗體LFA102競爭結合PRLR。在上述態樣之其他實施例中，結合蛋白質(例如抗體或其抗原結合片段)阻斷催乳激素與PRLR之結合。

在本發明之任一上述實施例之特定實施例中，結合蛋白質為抗體或其抗原結合部分。在本發明之任一上述實施例之特定實施例中，結合蛋白質為人類抗體或其抗原結合部分。

在另一態樣中，本發明之任一上述實施例之結合蛋白質為結晶結合蛋白質，例如抗體或其抗原結合片段。

在另一態樣中，本發明係關於一種包含結合蛋白質之抗體構築體，其中該抗體構築體進一步包含連接子多肽或免疫球蛋白恆定域。在一個實施例中，該抗體構築體之結合蛋白質係選自由以下組成之群：免疫球蛋白分子、雙硫連接之Fv、單株抗體、scFv、嵌合抗體、單域抗體、CDR移植抗體、雙功能抗體、人類化抗體、多特異性抗體、Fab、雙特異性抗體、Fab'、雙特異性抗體、F(ab')2及Fv。

或者或另外，該抗體構築體之結合蛋白質可包含選自由以下組成之群之重鏈免疫球蛋白恆定域：人類IgM恆定域、人類IgG4恆定域、人類IgG1恆定域、人類IgE恆定域、人類IgG2恆定域及人類IgG3恆定域、人類IgA恆定域。

在其他實施例中，抗體構築體包含具有選自由SEQ ID No: 10-13組成之群之胺基酸序列的免疫球蛋白恆定域。

在另一態樣中，本發明係關於一種抗體結合物，其包含如先前描述之抗體構築體，其中該抗體結合物進一步包含選自由以下組成之

群之試劑：免疫黏附分子、顯影劑、治療劑及細胞毒性劑。在一個實施例中，抗體結合物包含選自由以下組成之群之顯影劑：放射性標記、酶、螢光標記、發光標記、生物發光標記、磁性標記及生物素。在另一實施例中，抗體結合物包含選自由以下組成之群之放射性標記：^{3}H、^{14}C、^{35}S、^{90}Y、^{99}Tc、^{111}In、^{125}I、^{131}I、^{177}Lu、^{166}Ho及^{153}Sm。在其他實施例中，抗體結合物包含選自由以下組成之群之治療劑或細胞毒性劑：抗代謝物、烷基化劑、抗生素、生長因子、細胞激素、抗血管生成劑、抗有絲分裂劑、蒽環黴素(anthracycline)、毒素及細胞凋亡劑。舉例而言，抗有絲分裂劑可選自由以下組成之群：海兔毒素(dolastatin)、阿瑞他汀(auristatin)、類美登素(maytansinoid)、植物鹼、紫杉烷(taxane)及長春花生物鹼。在一些實施例中，該抗體構築體之結合蛋白質具有人類糖基化型態。

在某些實施例中，抗體構築體為結晶抗體構築體。在一些實施例中，結晶抗體構築體為無載劑之醫藥控制釋放型結晶抗體構築體。在另一實施例中，抗體構築體具有比該抗體構築體之可溶性對應物更長的活體內半衰期。在一些實施例中，抗體構築體保持生物活性。

在另一態樣中，本發明係關於一種分離之核酸，其編碼結合蛋白質(例如抗體或其抗原結合片段)胺基酸序列。在另一態樣中，本發明係關於一種分離之核酸，其編碼如本文所述之抗體構築體胺基酸序列，其中該抗體構築體進一步包含連接子多肽或免疫球蛋白恆定域。

在另一態樣中，本發明提供一種包含該分離之核酸的載體。在另一實施例中，該載體係選自由以下組成之群：pcDNA、pTT、pTT3、pEFBOS、pBV、pJV及pBJ。

在另一態樣中，本發明提供一種包含該載體之宿主細胞。在另

一實施例中，該宿主細胞為原核細胞，而在其他實施例中，該宿主細胞為大腸桿菌(E.Coli)。在其他實施例中，該宿主細胞為真核細胞。在一些實施例中，該真核細胞係選自由原生生物細胞、動物細胞、植物細胞及真菌細胞組成之群。在其他實施例中，真核細胞為選自由哺乳動物細胞、禽類細胞及昆蟲細胞組成之群之動物細胞，而在其他實施例中，宿主細胞為CHO細胞。在另一實施例中，宿主細胞為COS，而在其他實施例中，宿主細胞為酵母細胞。在一些實施例中，該酵母細胞為釀酒酵母(Saccharomyces cerevisiae)。在其他實施例中，宿主細胞為昆蟲Sf9細胞。

在另一態樣中，本發明係關於一種產生能夠結合PRLR之蛋白質之方法，其包含在培養基中在足以產生能夠結合PRLR之結合蛋白質的條件下培養如上所述之宿主細胞，該宿主細胞例如包含含有編碼如上所述之抗體構築體胺基酸序列的分離之核酸的載體。在一個實施例中，本發明係關於一種根據該方法產生之蛋白質。

在另一態樣中，本發明係關於一種用於釋放結合蛋白質(例如抗體或其抗原結合片段)之組合物，該組合物包含：(a)調配物，其中該調配物包含如本文所述之結晶結合蛋白質及成分；及(b)至少一種聚合物載劑。在一個實施例中，聚合物載劑為選自由以下各物組成之群中一或多者的聚合物：聚(丙烯酸)、聚(氰基丙烯酸酯)、聚(胺基酸)、聚(酸酐)、聚(縮肽)、聚(酯)、聚(乳酸)、聚(乳酸-共-乙醇酸)或PLGA、聚(b-羥基丁酸酯)、聚(己內酯)、聚(二氧環己酮)、聚(乙二醇)、聚((羥丙基)甲基丙烯醯胺)、聚[(有機)磷氮烯]、聚(原酸酯)、聚(乙烯醇)、聚(乙烯基吡咯啶酮)、順丁烯二酸酐-烷基乙烯基醚共聚物、普洛尼克多元醇(pluronic polyol)、白蛋白、海藻酸鹽、纖維素及

纖維素衍生物、膠原蛋白、纖維蛋白、明膠、玻尿酸、寡醣、葡糖胺聚醣、硫酸多醣、其摻合物及共聚物。在另一實施例中，該成分係選自由白蛋白、蔗糖、海藻糖、乳糖醇、明膠、羥丙基-β-環糊精、甲氧基聚乙二醇及聚乙二醇組成之群。在另一實施例中，本發明係關於一種用於治療哺乳動物之方法，其包含向該哺乳動物投與有效量之該組合物之步驟。

在另一態樣中，本發明係關於一種醫藥組合物，其包含如本文所述之結合蛋白質(例如抗體或其抗原結合片段)及醫藥學上可接受之載劑。在一個實施例中，該醫藥學上可接受之載劑充當適用於增強結合蛋白質(例如抗體或其抗原結合片段)吸收或分散的佐劑。在另一實施例中，該佐劑為玻尿酸酶。

在另一態樣中，醫藥組合物進一步包含至少一種用於治療其中PRLR活性有害之病症的其他治療劑。舉例而言，其他試劑可選自由以下組成之群：治療劑、顯影劑、細胞毒性劑、血管生成抑制劑；激酶抑制劑；共刺激分子阻斷劑；黏附分子阻斷劑；抗細胞激素抗體或其功能性片段；甲胺喋呤(methotrexate)；環孢素(cyclosporin)；雷帕黴素(rapamycin)；FK506；可偵測標記或報導體；TNF拮抗劑；抗風濕藥；肌肉鬆弛藥、麻醉藥、非類固醇消炎藥(NSAID)、鎮痛劑、麻醉劑、鎮靜劑、局部麻醉劑、神經肌肉阻斷劑、抗微生物劑、抗牛皮癬藥、皮質類固醇、同化類固醇、紅血球生成素、免疫、免疫球蛋白、免疫抑制劑、生長激素、激素替代藥物、放射性藥物、抗抑鬱劑、抗精神病藥、興奮劑、哮喘藥物治療、β促效劑、吸入類固醇、口服類固醇、腎上腺素或類似物、細胞激素及細胞激素拮抗劑。

在另一態樣中，本發明提供一種用於降低人類PRLR活性之方

法，其係藉由使人類PRLR與本發明之結合蛋白質(例如抗體或其抗原結合片段)接觸，使得人類PRLR活性降低。

在另一態樣中，本發明提供一種用於降低罹患其中PRLR活性有害之病症之人類個體中人類PRLR活性的方法，其係藉由向該人類個體投與本發明之結合蛋白質，例如抗體或其抗原結合片段，使得該人類個體中之人類PRLR活性降低。

在另一態樣中，本發明提供一種用於治療個體之其中PRLR活性有害之疾病或病症的方法，其係藉由向該個體投與本發明之結合蛋白質，例如抗體或其抗原結合片段，使得治療得以實現。在一個實施例中，該病症為癌症。在另一實施例中，癌症係選自由以下組成之群：黑色素瘤、子宮內膜癌、淋巴瘤、乳癌、卵巢癌、腎癌、胃腸道癌、結腸癌、肺癌、胰臟癌及前列腺癌。在又一實施例中，癌症為乳癌。在一個實施例中，結合蛋白質(例如抗體或其抗原結合片段)係藉由至少一種選自由以下組成之群之模式投與個體：非經腸、皮下、肌肉內、靜脈內、關節內、支氣管內、腹內、囊內、軟骨內、腔內、體腔內、小腦內、腦室內、大腸內、子宮頸內、胃內、肝內、心肌內、骨內、骨盆內、心包內、腹膜內、胸膜內、前列腺內、肺內、直腸內、腎內、視網膜內、脊柱內、滑膜內、胸廓內、子宮內、膀胱內、團式(bolus)、陰道、直腸、經頰、舌下、鼻內及經皮。

在另一態樣中，本發明提供一種抗-PRLR抗體或其抗原結合片段，其特異性地與如本文所述之抗-PRLR結合蛋白質競爭，其中該競爭可以競爭性結合分析，使用該抗體、人類PRLR多肽及抗-PRLR結合蛋白質來偵測。

在另一態樣中，本發明係關於一種抗-PRLR抗體藥物結合物

(ADC)，其包含抗-PRLR抗體或其抗原結合片段及至少一種藥物，其中該抗體或其抗原結合部分包含至少3個CDR。

舉例而言，本發明提供一種抗-PRLR抗體藥物結合物(ADC)，其中該抗體或其抗原結合部分包含至少3個選自由以下組成之重鏈可變域CDR組(CDR1、CDR2及CDR3)的CDR：SEQ ID NO: 40、41及42；SEQ ID NO: 46、47及42；SEQ ID NO: 56、57及58；SEQ ID NO: 62、63及58；SEQ ID NO: 71、72及73；SEQ ID NO: 71、77及73；SEQ ID NO: 85、86及87；SEQ ID NO: 149、150及87。或者或組合，本發明提供一種抗-PRLR抗體藥物結合物(ADC)，其中該抗體或其抗原結合部分包含至少3個選自由以下組成之輕鏈可變域CDR組(CDR1、CDR2及CDR3)的CDR：SEQ ID NO: 49、50及51；SEQ ID NO: 65、66及67；SEQ ID NO: 79、80及81；及SEQ ID NO: 92、93及94。

在上述ADC之另一實施例中，藥物係選自由以下組成之群：有絲分裂抑制劑、抗腫瘤抗生素、免疫調節劑、用於基因療法之載體、烷基化劑、抗血管生成劑、抗代謝物、含硼藥劑、化療保護劑、激素、抗激素劑、皮質類固醇、光敏治療劑、寡核苷酸、放射性核素劑、拓撲異構酶抑制劑、酪胺酸激酶抑制劑及輻射敏化劑。在另一實施例中，本發明係關於一種ADC，其中該藥物係選自由以下組成之群：伊沙匹隆(Ixempra)、海兔毒素10、海兔毒素15、阿瑞他汀E、阿瑞他汀PE、單甲基阿瑞他汀D (MMAD或阿瑞他汀D衍生物)、單甲基阿瑞他汀E (MMAE或阿瑞他汀E衍生物)、單甲基阿瑞他汀F (MMAF或阿瑞他汀F衍生物)、阿瑞他汀F苯二胺(AFP)、阿瑞他汀EB (AEB)、阿瑞他汀EFP (AEFP)、5-苯甲醯基戊酸-AE酯(AEVB)、甲胺

喋呤、道諾黴素(daunorubicin)、長春新鹼(vincristine)、美登素(maytansine)、美登醇(maytansinol)、美登醇之C-3酯、安絲菌素(ansamitocin) P1、安絲菌素P2、安絲菌素P3、安絲菌素P4、多烯紫杉醇(docetaxel)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、奈米粒子太平洋紫杉醇、硫酸長春地辛(vindesine sulfate)、長春新鹼、長春花鹼(vinblastine)、長春瑞賓(vinorelbine)、放線菌素(actinomycine)、吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮呼、吡咯并苯并二氮呼(PBD)二聚體、放線菌素D、安麯黴素(anthramycin)、奇卡黴素(chicamycin) A、DC-18、DC-81、甲基胺茴黴素(mazethramycin)、新茴黴素(neothramycin) A、新茴黴素B、泊羅黴素(porothramycin)、搏癌素(prothracarcin) B、SG2285、柴野黴素(sibanomicin)、西伯利亞黴素(sibiromycin)、富山黴素(tomaymycin)、蒽環黴素、道諾黴素、小紅莓(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、艾達比星(idarubicin)、刺孢黴素(calicheamicin)、γ_1^I、α_2^I、α_3^I、N-乙醯基-γ_1^I、PSAG、θ^I_1、多卡米辛(duocarmycin)、阿多來新(adozelesin)、比折來新(bizelesin)及卡折來新(carzelesin)、博來黴素(bleomycin)、絲裂黴素(mitomycin)、普卡黴素(plicamycin)、卡介苗(BCG)、左美索(levamisole)、癌症疫苗、重組二價人類乳頭瘤病毒(HPV)疫苗第16及18型疫苗、重組四價人類乳頭瘤病毒(HPV)第6、11、16及18型疫苗、斯普魯賽爾(sipuleucel-T)、細胞激素、甲狀旁腺激素、甲狀腺素、胰島素、胰島素原、鬆弛素、鬆弛素原、醣蛋白激素(諸如促濾泡激素(FSH)、促甲狀腺激素(TSH)及黃體化激素(LH))、肝臟生長因子、纖維母細胞生長因子、催乳激素、胎盤生乳素、腫瘤壞死因子、繆勒(氏)管抑制物質(mullerian-inhibiting substance)、小鼠促性腺激素相關肽、抑制素、活化素、血管內皮生長因子、整合素、

血小板生成素(TPO)、神經生長因子(諸如NGF)、血小板生長因子、轉型生長因子(TGF)、胰島素類生長因子-I及-II、紅血球生成素(EPO)、骨誘導因子、干擾素(諸如干擾素α、β及γ)、群落刺激因子(CSF)、粒細胞-巨噬細胞-C-SF (GM-CSF)及粒細胞-CSF (G-CSF)、介白素(IL)(諸如IL-1、IL-1α、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-11、IL-12)、腫瘤壞死因子及其他多肽因子(包括LIF及kit配位體(KL))、群落刺激因子、紅血球生成素(促紅素(epoetin))、非格司亭(filgrastim)、沙格司亭(sargramostim)、普美格亭(promegapoietin)、奧普瑞白介素(Oprelvekin)、免疫調節基因治療劑、編碼用以替換與癌症有關之突變或以其他方式功能失常(例如截短)基因之功能性治療基因的核酸、編碼或以其他方式提供治療蛋白質之產生以治療癌症的核酸、烷基磺酸酯、白消安(busulfan)、氮芥類(nitrogen mustards)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、雌莫司汀(estramustine)、異環磷醯胺(ifosfamide)、氮芥(mechlorethamine)及美法侖(melphalan)、亞硝基脲(nitrosourea)、卡莫司汀(carmustine)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)、鏈脲黴素(streptozocin)、三嗪及肼、達卡巴嗪(dacarbazine)、丙卡巴肼(procarbazine)、替莫唑胺(temozolomide)、乙烯亞胺(ethylenimime)、噻派替(thiopeta)、地吖醌(diaziquone)、絲裂黴素C (mitomycin C)、甲胺衍生物、環氧化物、六甲蜜胺(altretamine)、二去水衛矛醇(dianhydrogalactitol)、二溴衛矛醇(dibromodulcitol)、血管抑制素、ABX EFG、C1-1033、PKI-166、EGF疫苗、EKB-569、GW2016、ICR-62、EMD 55900、CP358、PD153035、AG1478、IMC-C225、OSI-774、埃羅替尼(Erlotinib)、血

管抑制素、抑制蛋白(arrestin)、內皮抑制素、BAY 12-9566並且結合氟尿嘧啶(fluorouracil)或小紅莓、卡恩斯汀(canstatin)、羧基醯胺基三唑(carboxyamidotriozole)並且結合太平洋紫杉醇、EMD121974、S-24、維他欣(vitaxin)、二甲基吖喔酮乙酸(dimethylxanthenone acetic acid)、IM862、介白素-12、介白素-2、NM-3、HuMV833、PTK787、RhuMab、血管酶(angiozyme)、IMC-1C11、新伐司他(Neovastat)、馬瑞司他(marimstat)、普啉司他(prinomastat)、BMS-275291、COL-3、MM1270、SU101、SU6668、SU11248、SU5416 (結合太平洋紫杉醇、結合吉西他濱(gemcitabine)及順鉑(cisplatin)以及結合伊立替康(irinotecan)及順鉑以及結合輻射)、替可加蘭(tecogalan)、替莫唑胺(temozolomide) 及 PEG 干擾素 α2b 、四硫代鉬酸鹽(tetrathiomolybdate)、TNP-470、沙力度胺(thalidomide)、CC-5013且結合紫杉德(taxotere)、圖木斯汀(tumstatin)、2-甲氧雌二醇、VEGF捕集劑、mTOR抑制劑(德佛羅莫司(deforolimus)、依維莫司(everolimus)及特西羅莫司(temsirolimus))、酪胺酸激酶抑制劑(例如伊馬替尼(imatinib)、吉非替尼(gefitnib)、達沙替尼(dasatinib)、舒尼替尼(sunitinib)、尼羅替尼(nilotinib)、拉帕替尼(lapatinib)、索拉非尼(sorafenib)、磷酸肌醇3-激酶(PI3K)、葉酸拮抗劑、甲胺喋呤、4-胺基-葉酸、洛美曲索(lometrexol)、培美曲塞(pemetrexed)、三甲曲沙(trimetrexate)、嘧啶拮抗劑、阿紮胞苷(azacitidine)、卡培他濱(capecitabine)、阿糖胞苷(cytarabine)、地西他濱(decitabine)、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、5-氟-2'-去氧尿苷5'-磷酸酯、5-氟尿苷三磷酸(5-fluorouridine triphosphate)、吉西他濱、氟尿苷(foxuridine)、嘌呤拮抗劑硫唑嘌呤(azathioprine)、克拉屈濱(cladribine)、巰基嘌呤

(mercaptopurine)、氟達拉濱(fludarabine)、噴司他丁(pentostatin)、6-硫代鳥嘌呤(6-thioguanine)、腺苷去胺酶抑制劑、克拉屈濱、氟達拉濱、奈拉濱(Nelarabine)、噴司他丁、博羅皮星(borophycin)、硼替佐米(bortezomib)、化療保護劑、胺磷汀(amifostine)、右雷佐生(dexrazoxane)、美司鈉(mesna)、雄激素、雌激素、乙酸甲羥孕酮(medroxyprogesterone acetate)、黃體素、胺魯米特(aminoglutethimide)、阿那曲唑(anastrozole)、比卡魯胺(bicalutamide)、氯烯雌酚(chlorotrianises)、乙酸環丙孕酮(cyproterone acetate)、地加瑞克(degarelix)、依西美坦(exemestane)、氟他胺(flutamide)、氟維司群(fulvestrant)、戈舍瑞林(goserelin)、來曲唑(letrozole)、亮丙瑞林(leuprolide)、柳菩林(lupron)、乙酸甲羥孕酮、乙酸甲地孕酮(Megestrol acetate)、他莫昔芬(tamoxifen)、曲普瑞林(triptorelin)、天冬醯胺酶(asparaginase)、達卡巴嗪、羥基脲(hydroxyurea)、左美索(levamisole)、米托坦(mitotane)、丙卡巴嗪(procarbazane)、維甲酸(tretinoin)、糖皮質激素(glucocorticoid)、潑尼松(prednisone)、發色團、染料、天然存在抑或使用標準及/或非標準核苷酸合成之反義寡核苷酸(包括RNA干擾(RNAi))、雙鏈RNA(dsRNA)、小干擾RNA (siRNA)、微RNA (miRNA)、適體(aptamer)、CpG寡核苷酸、核糖酶、血管酶、^{111}In、^{177}Lu、^{212}Bi、^{213}Bi、^{211}At、^{62}Cu、^{64}Cu、^{67}Cu、^{90}Y、^{I25}I、^{I31}I、^{32}P、^{33}P、^{47}Sc、^{111}Ag、^{67}Ga、^{142}Pr、^{153}Sm、^{161}Tb、^{166}Dy、^{166}Ho、^{186}Re、^{188}Re、^{189}Re、^{212}Pb、^{223}Ra、^{225}Ac、^{59}Fe、^{75}Se、^{77}As、^{89}Sr、^{99}Mo、^{105}Rh、^{109}Pd、^{143}Pr、^{149}Pm、^{169}Er、^{194}Ir、^{198}Au、^{199}Au、^{211}'Pb、Co-58、Ga-67、Br-80m、Tc-99m、Rh-103m、Pt-109、In-111 1、Sb-119、I-125、Ho-161、Os-

189m、Ir-192、Dy-152、At-211、Bi-212、Ra-223、Rn-219、Po-215、Bi-21 1、Ac-225、Fr-221、At-217、Bi-213、Fm-255、^{11}C、^{13}N、^{15}O、^{75}Br、^{198}Au、^{224}Ac、^{126}I、^{133}I、^{77}Br、^{113m}In、^{95}Ru、^{97}Ru、^{103}Ru、^{105}Ru、^{107}Hg、^{203}Hg、^{121m}Te、^{122m}Te、^{125m}Te、^{165}Tm、^{167}Tm、^{168}Tm、^{197}Pt、^{109}Pd、^{105}Rh、^{142}Pr、^{143}Pr、^{161}Tb、^{166}Ho、^{199}Au、^{57}Co、^{58}Co、^{51}Cr、^{59}Fe、^{75}Se、^{201}Tl、^{225}Ac、^{76}Br、^{169}Yb、紫杉烷、順鉑、甲硝噠唑(metronidazole)、米索硝唑(misonidazole)、去甲基醚醇硝唑(desmethylmisonidazole)、哌莫硝唑(pimonidazole)、依他硝唑(etanidazole)、尼莫唑(nimorazole)、絲裂黴素C (mitomycin C)、RSU 1069、SR 4233、E09、RB 6145、菸鹼醯胺(nicotinamide)、5-溴去氧尿苷(5-bromodeoxyuridine，BUdR)、5-碘去氧尿苷(IUdR)、溴去氧胞核苷(bromodeoxycytidine)、氟去氧尿苷(fluorodeoxyuridine，FUdR)、羥基脲(hydroxyurea)、血卟啉衍生物(hematoporphyrin derivative)、光螢素(Photofrin)(r)、苯并卟啉衍生物(benzoporphyrin derivative)、NPe6、錫本卟啉(tin etioporphyrin)(SnET2)、脫鎂葉綠酸a (pheoborbide a)、菌葉綠素a (bacteriochlorophyll a)、萘酞菁(naphthalocyanine)、酞菁(phthalocyanine)、鋅酞菁(zinc phthalocyanine)、喜樹鹼(camptothecins)、伊立替康、拓撲替康、安吖啶(amsacrine)、道諾黴素、小紅莓、表鬼臼毒素(epipodophyllotoxin)、玫瑰樹鹼(ellipticine)、表柔比星、依託泊苷、雷佐生(razoxane)、替尼泊苷(teniposide)、阿西替尼(Axitinib)、伯舒替尼(Bosutinib)、塞地蘭尼(Cediranib)、達沙替尼(Dasatinib)、埃羅替尼、吉非替尼、伊馬替尼、拉帕替尼、來他替尼(Lestaurtinib)、尼羅替尼(Nilotinib)、司馬沙

尼(Semaxanib)、舒尼替尼(Sunitinib)、範得它尼(Vandetanib)、相思子毒素(abrin)、相思子毒素A鏈、α毒素、油桐蛋白質(Aleurites fordii protein)、鵝膏毒素(amatoxin)、巴豆毒蛋白(crotin)、麻瘋樹毒蛋白(curcin)、香石竹毒蛋白質(dianthin protein)、白喉毒素(diptheria toxin)、白喉A鏈、白喉毒素之非結合活性片段、去氧核糖核酸酶(Dnase)、白樹蛋白(gelonin)、絲林黴素(mitogellin)、莫迪素A鏈(modeccin A chain)、苦瓜抑制劑(momordica charantia inhibitor)、新黴素(neomycin)、抗腫瘤核糖核酸酶(onconase)、酚黴素(phenomycin)、美洲商陸蛋白質(Phytolaca americana protein)(PAPI、PAPII及PAP-S)、商陸抗病毒蛋白(pokeweed antiviral protein)、假單胞菌屬內毒素(Pseudomonas endotoxin)、假單胞菌屬外毒素(Pseudomonas exotoxin)、來自綠膿桿菌(Pseudomonas aeruginosa)之外毒素A鏈、侷限麴菌素(restrictocin)、篦麻毒素(ricin)、篦麻毒素A鏈、核糖核酸酶(Rnase)、肥皂草抑制劑、肥皂草素(saporin)、α-帚麴菌素(alpha-sarcin)、葡萄球菌屬腸毒素-A (Staphylcoccal enterotoxin-A)、破傷風毒素(tetanus toxin)、順鉑、卡鉑及奧沙利鉑(oxaliplatin)(樂沙定(Eloxatin)，Sanofi Aventis)、蛋白酶體抑制劑、PS-341、HDAC抑制劑、伏立諾他(vorinostat)、貝林斯特(belinostat)、恩替諾特(entinostat)、莫可賽特(mocetinostat)、帕比司他(panobinostat)、COX-2抑制劑、經取代之脲、熱休克蛋白抑制劑、格爾德黴素(Geldanamycin)、腎上腺皮質抑制劑(adrenocortical suppressant)、單端孢黴烯(tricothecene)、A12、19D12、Cp751-871、H7C10、αIR3、ScFV/FC、EM/164、馬妥珠單抗(Matuzumab)、艾比特思(Erbitux)、維克替比(Vectibix)、mAb 806、尼木圖單抗(Nimotuxumab)、AVEO、

AMG102、5D5 (OA-5d5)、H244G11、Ab #14 (MM 121-14)、赫賽汀(Herceptin)、1B4C3、2D1D12、NVP-AEW541-A、BMS-536,924 (1H-苯并咪唑-2-基)-1H-吡啶-2-酮)、BMS-554,417、環木脂體(Cycloligan)、TAE226、PQ401、易瑞沙(Iressa)、CI-1033 (PD 183805)、拉帕替尼(GW-572016)、泰力沙(Tykerb)、它賽瓦(Tarceva)、PKI-166、PD-158780、EKB-569、替伏汀(Tyrphostin) AG 1478 (4-(3-氯苯胺基)-6,7-二甲氧基喹唑啉))、PHA665752、ARQ 197、卡培他濱、5-三氟甲基-2'-去氧尿苷、甲胺喋呤鈉、雷替曲賽(Raltitrexed)、培美曲塞(Pemetrexed)、替加氟(Tegafur)、胞嘧啶阿拉伯糖苷(Cytosine Arabinoside) (阿糖胞苷)、5-氮胞苷(5-azacytidine)、6-巰基嘌呤(巰基嘌呤、6-MP)、硫唑嘌呤、6-硫代鳥嘌呤、噴司他丁、磷酸氟達拉濱(Fludarabine phosphate)、克拉屈濱 (2-CdA、2-氯去氧腺苷)、核糖核苷酸還原酶抑制劑、環磷醯胺、諾沙(Neosar)、異環磷醯胺、噻替派(Thiotepa)、BCNU→ 1,3-雙(2-氯乙基)-1-亞硝基脲)、CCNU→ 1,-(2-氯乙基)-3-環己基-1-亞硝基脲(甲基CCNU)、六甲基三聚氰胺(Hexamethylmelamine)、白消安、鹽酸丙卡巴肼(Procarbazine HCL)、達卡巴嗪(DTIC)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、美法侖、卡鉑、奧沙利鉑、鹽酸小紅莓、檸檬酸道諾黴素、鹽酸米托蒽醌、放線菌素D、依託泊苷、鹽酸拓撲替康、替尼泊苷、鹽酸伊立替康(CPT-ll)、長春新鹼、硫酸長春鹼、酒石酸長春瑞賓(vinorelbine tartrate)、硫酸長春地辛(vindesine sulphate)、太平洋紫杉醇、多烯紫杉醇、艾布拉恩(abraxane)、依沙匹隆(ixabepilone)、甲磺酸伊馬替尼、蘋果酸舒尼替尼、甲苯磺酸索拉非尼(sorafenib toslate)、鹽酸尼羅替尼單水合物(nilotinib hydrochloride monohydrate)、L-天冬醯胺

酶、α干擾素、阿瓦斯汀(Avastin)、IL-2、阿地白介素(Aldesleukin)、普魯金(Proleukin)、IL-12、檸檬酸托瑞米芬(Toremifene citrate)、氟維司群(Fulvestrant)、鹽酸雷洛昔芬(raloxifene HCL)、阿納曲唑(anastrazole)、來曲唑、法屈唑(CGS 16949A)、依西美坦(exemestane)、乙酸亮丙瑞林、柳菩林(Lupron)、乙酸戈舍瑞林(goserelin acetate)、雙羥萘酸曲普瑞林(triptorelin pamoate)、布舍瑞林(buserelin)、那法瑞林(Nafarelin)、西曲瑞克(cetrorelix)、比卡魯胺(bicalutamide)、尼魯胺(nilutamide)、乙酸甲地孕酮、生長抑素類似物、潑尼松龍(prendinsolone)、地塞米松(dexamethasone)、酮康唑(ketoconazole)、西羅莫司(sirolimus)、特西羅莫司(CCI-779)、德佛羅莫司(AP23573)及依維莫司(RAD00I)。

在另一態樣中，本發明係關於一種包含如上所述之ADC的醫藥組合物。

在另一態樣中，本發明係關於一種治療有需要之個體之癌症的方法，該方法包含投與如上所述之ADC，使得個體得以治療。

在另一態樣中，本發明係關於一種治療有需要之個體之癌症的方法，該方法包含投與如上所述之ADC，使得個體得以治療，其中該癌症係選自由以下組成之群：黑色素瘤、子宮內膜癌、淋巴瘤、乳癌、卵巢癌、腎癌、胃腸道癌、結腸癌、肺癌、胰臟癌及前列腺癌。在其他實施例中，本發明係關於一種有需要之個體之癌症的方法，該方法包含投與如上所述之ADC，使得個體得以治療，其中該癌症為乳癌。在其他實施例中，本發明係關於一種治療有需要之個體之癌症的方法，該方法包含投與如上所述之ADC，使得個體得以治療，其中該ADC藉由選自由以下組成之群之模式投與個體：非經腸、皮下、肌肉

內、靜脈內、關節內、支氣管內、腹內、囊內、軟骨內、腔內、體腔內、小腦內、腦室內、大腸內、子宮頸內、胃內、肝內、心肌內、骨內、骨盆內、心包內、腹膜內、胸膜內、前列腺內、肺內、直腸內、腎內、視網膜內、脊柱內、滑膜內、胸廓內、子宮內、膀胱內、團式、陰道、直腸、經頰、舌下、鼻內及經皮。

【圖式簡單說明】

圖1.鼠類抗體Ab5 (SEQ ID NO: 112)、Ab6 (SEQ ID NO: 113)、Ab7 (SEQ ID NO: 114)、Ab8 (SEQ ID NO: 115)、Ab9 (SEQ ID NO: 116)、Ab10 (SEQ ID NO: 117)、Ab11 (SEQ ID NO: 118)、Ab12 (SEQ ID NO: 119)及Ab13 (SEQ ID NO: 120)之可變重鏈序列的比對。

圖2.鼠類抗體Ab5 (SEQ ID NO: 103)、Ab6 (SEQ ID NO: 104)、Ab7 (SEQ ID NO: 105)、Ab8 (SEQ ID NO: 106)、Ab9 (SEQ ID NO: 107)、Ab10 (SEQ ID NO: 108)、Ab11 (SEQ ID NO: 109)、Ab12 (SEQ ID NO: 110)及Ab13 (SEQ ID NO: 111)之可變輕鏈序列的比對。

圖3.鼠類抗體Ab5 (SEQ ID NO: 112)、Ab6 (SEQ ID NO: 113)、Ab7 (SEQ ID NO: 114)及Ab8 (SEQ ID NO: 115)之可變重鏈序列以及來源於其之人類化可變重鏈序列，亦即Ab1 VH.1z (SEQ ID NO: 39)、Ab1 VH.1 (SEQ ID NO: 43)、Ab1 VH.1a (SEQ ID NO: 44)、Ab1 VH.1b (SEQ ID NO: 45)、Ab2 VH.1z (SEQ ID NO: 55)、Ab2 VH.1 (SEQ ID NO: 59)、Ab2 VH.1a (SEQ ID NO: 60)、Ab2 VH.1b (SEQ ID NO: 61)、Ab3 VH.1z (SEQ ID NO: 70)、Ab3 VH.1 (SEQ ID NO: 74)、Ab3 VH.1a (SEQ ID NO: 75)、Ab3 VH.1b (SEQ ID NO: 76)、Ab4 VH.1z (SEQ ID NO: 84)、Ab4 VH.1 (SEQ ID NO: 88)、Ab4 VH.1a (SEQ ID NO: 89)、Ab4 VH.1a.2 (SEQ ID NO: 121)、Ab4 VH.1a.3

(SEQ ID NO: 122)、Ab4 VH.1b (SEQ ID NO: 123)及Ab4 VH.1b.2 (SEQ ID NO: 90)的比對。

圖4.鼠類抗體Ab5 (SEQ ID NO: 103)、Ab6 (SEQ ID NO: 104)、Ab7 (SEQ ID NO: 105)及Ab8 (SEQ ID NO: 106)之可變輕鏈序列以及來源於其之人類化可變輕鏈序列，亦即Ab1 VL.1 (SEQ ID NO: 48)、Ab1 VL.1a (SEQ ID NO: 52)、Ab1 VL.2 (SEQ ID NO: 53)、Ab1 VL.2a (SEQ ID NO: 54)、Ab2 VL.1 (SEQ ID NO: 64)、Ab2 VL.1a (SEQ ID NO: 68)、Ab2 VL.1b (SEQ ID NO: 69)、Ab3 VL.1 (SEQ ID NO: 78)、Ab3 VL.1a (SEQ ID NO: 82)、Ab3 VL.1b (SEQ ID NO: 83)、Ab4 VL.1 (SEQ ID NO: 91)、Ab4 VL.1a (SEQ ID NO: 95)及Ab4 VL.1b (SEQ ID NO: 96)的比對。

圖5.抗-PRLR抗體對植入SCID-米色老鼠中之Nb2-11細胞之發育的影響。抗體在指示之研究日(第7、14及21天)給予。誤差線指示平均標準誤差(參見實例3)。

圖6. 鼠類抗體Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11及Ab12以及LFA102抗體之PRLR抗體抗原決定基分組(參見實例4)。

圖7.嵌合及人類化抗體chAb7、Ab39、Ab40、chAb5、Ab30、chAb6、Ab19、Ab21、chAb8、Ab48及Ab49以及LFA102抗體之同時結合分析結果證明嵌合抗體之人類化未顯著改變各根源抗體之核心抗原決定基(參見實例4)。

圖8.嵌合及人類化抗體chAb7、Ab39、Ab40、chAb5、Ab30、chAb6、Ab19、Ab21、chAb8、Ab48及Ab49以及LFA102抗體之PRLR抗體抗原決定基分組概述(參見實例4)。

圖9.定位至PRL-PRLR三元複合物之結構上的Ab6及LFA102之抗

原決定基表面的描述(參見實例5)。

圖10.如下某些抗-PRLR抗體與huPRLR、cyPRLR及muPRLR結合之比較(參見實例10)。

圖11.在自嵌合抗體人類化後某些抗-PRLR抗體結合之比較。

【實施方式】

相關申請案

本發明主張2012年12月24日申請之美國臨時申請案第61/745,707號之優先權，該臨時申請案之全部內容以引用的方式併入本文中。

序列表

本申請案包含序列表，其係已以ASCII格式經電子送件且其全文併入本案參考。該ASCII副本係於2014年2月26日產生，檔名為117813-10363_SL.txt，檔案大小為205,903 bytes。

本發明係關於結合PRLR之人類PRLR結合蛋白質、尤其抗-PRLR抗體或其抗原結合部分，及其用途。本發明之各態樣係關於抗體及抗體片段、其結合物及其醫藥組合物以及用於製造該等抗體及片段之核酸、重組表現載體及宿主細胞。本發明亦涵蓋使用本發明抗體偵測人類PRLR、活體外或活體內抑制人類PRLR活性及預防或治療諸如乳癌之病症的方法。

除非本文中另外定義，否則結合本發明使用之科學及技術術語應具有一般技術者通常理解之含義。術語之含義及範疇應為明確的；然而，若有任何潛在的含義不明確，則本文提供之定義優先於任何詞典或外加定義。另外，除非上下文另有需要，否則單數術語應包括複數且複數術語應包括單數。在本申請案中，除非另作說明，否則使用「或」意謂「及/或」。此外，術語「包括(including)」以及其他形式

(諸如「包括(includes)」及「包括(included)」)之使用並不具有限制性。又，除非另外特別說明，否則諸如「元件」或「組分」之術語涵蓋包含一個單元之元件及組分及包含一個以上亞單元之元件及組分。

通常，本文所述之關於細胞及組織培養、分子生物學、免疫學、微生物學、遺傳學及蛋白質與核酸化學及雜交使用之命名法及該等學科之技術為此項技術中所熟知及常用之命名法及技術。除非另有指示，否則通常根據此項技術中所熟知且如貫穿本說明書所引用及討論之各種一般及較特定參考文獻中所述之習知方法來執行本發明之方法及技術。酶促反應及純化技術係根據製造商之說明書，如此項技術中通常所實現或如本文中所述執行。本文中所述之關於分析化學、合成有機化學及藥物與醫藥化學所使用之命名法及其實驗室程序與技術為此項技術中熟知且常用之彼等命名法及其實驗室程序與技術。對於化學合成、化學分析、醫藥製備、調配及遞送以及患者之治療使用標準技術。

為可更易於瞭解本發明，選定術語定義如下。

如本文中所使用之術語「多肽」係指胺基酸之任何聚合鏈。術語「肽」及「蛋白質」可與術語多肽互換使用且亦指胺基酸之聚合鏈。術語「多肽」涵蓋天然或人工蛋白質、蛋白質片段及蛋白質序列之多肽類似物。多肽可為單體或聚合物。

術語「分離之蛋白質」或「分離之多肽」為一種蛋白質或多肽，其由於衍生其起源或來源而不與其天然狀態中伴隨其之天然締合組分締合；實質上不含來自同一物種之其他蛋白質；由不同物種之細胞表現；或在自然界中不存在。因此，化學合成或在不同於其天然起源之細胞之細胞系統中合成之多肽將與其天然締合組分「分離」。使

用此項技術中熟知之蛋白質純化技術，藉由分離，亦可使蛋白質實質上不含天然締合組分。

如本文中所使用之術語「回收」係指例如使用此項技術中熟知之蛋白質純化技術，藉由分離，使諸如多肽之化學物質實質上不含天然締合組分之過程。

如本文中所使用之術語「人類PRLR」及「人類PRLR野生型」(本文中縮寫為hPRLR、hPRLRwt)係指單一跨膜第1類細胞激素受體。人類PRLR包括結合催乳激素之胞外區、跨膜區及胞質區。術語人類PRLR意欲包括重組人類PRLR (rhPRLR)，其可由標準重組表現方法製備。表1提供此項技術中已知之人類PRLR (亦即SEQ ID NO. 1)及其胞外域(亦即SEQ ID NO: 2)之胺基酸序列。另外，hPRLR之各種同功異型物為此項技術中已知且在下表1中所闡述。

表1：人類PRLR之序列

蛋白質	序列標識符	序列
		123456789012345678901234567890 12
人類PRLR	**SEQ ID NO.:1**	MKENVASATVFTLLLFLNTCLLNGQLPPGK PEIFKCRSPNKETFTCWWRPGTDGGLPTNY SLTYHREGETLMHECPDYITGGPNSCHFGK QYTSMWRTYIMMVNATNQMGSSFSDELY VDVTYIVQPDPPLELAVEVKQPEDRKPYL WIKWSPPTLIDLKTGWFTLLYEIRLKPEKA AEWEIHFAGQQTEFKILSLHPGQKYLVQVR CKPDHGYWSAWSPATFIQIPSDFTMNDTTV WISVAVLSAVICLIIVWAVALKGYSMVTCIF PPVPGPKIKGFDAHLLEKGKSEELLSALGC QDFPPTSDYEDLLVEYLEVDDSEDQHLMS VHSKEHPSQGMKPTYLDPDTDSGRGSCDS PSLLSEKCEEPQANPSTFYDPEVIEKPENPE TTHTWDPQCISMEGKIPYFHAGGSKCSTW PLPQPSQHNPRSSYHNITDVCELAVGPAGA PATLLNEAGKDALKSSQTIKSREEGKATQQ REVESFHSETDQDTPWLLPQEKTPFGSAKP LDYVEIHKVNKDGALSLLPKQRENSGKPK KPGTPENNKEYAKVSGVMDNNILVLVPDP HAKNVACFEESAKEAPPSLEQNQAEKALA NFTATSSKCRLQLGGLDYLDPACFTHSFH

蛋白質	序列標識符	序列
		123456789**0**123456789**0**123456789**0**12
人類PRLR胞外域	**SEQ ID NO: 2**	QLPPGKPEIFKCRSPNKETFTCWWRPGTDG GLPTNYSLTYHREGETLMHECPDYITGGPN SCHFGKQYTSMWRTYIMMVNATNQMGSS FSDELYVDVTYIVQPDPPLELAVEVKQPED RKPYLWIKWSPPTLIDLKTGWFTLLYEIRL KPEKAAEWEIHFAGQQTEFKILSLHPGQKY LVQVRCKPDHGYWSAWSPATFIQIPSDFTM N
人類PRLR同功異型物2	**SEQ ID NO: 3**	MKENVASATVFTLLLFLNTCLLNVQPDPPL ELAVEVKQPEDRKPYLWIKWSPPTLIDLKT GWFTLLYEIRLKPEKAAEWEIHFAGQQTEF KILSLHPGQKYLVQVRCKPDHGYWSAWSP ATFIQIPSDFTMNDTTVWISVAVLSAVICLII VWAVALKGYSMVTCIFPPVPGPKIKGFDAH LLEKGKSEELLSALGCQDFPPTSDYEDLLV EYLEVDDSEDQHLMSVHSKEHPSQGMKPT YLDPDTDSGRGSCDSPSLLSEKCEEPQANP STFYDPEVIEKPENPETTHTWDPQCISMEG KIPYFHAGGSKCSTWPLPQPSQHNPRSSYH NITDVCELAVGPAGAPATLLNEAGKDALKS SQTIKSREEGKATQQREVESFHSETDQDTP WLLPQEKTPFGSAKPLDYVEIHKVNKDGA LSLLPKQRENSGKPKKPGTPENNKEYAKVS GVMDNNILVLVPDPHAKNVACFEESAKEA PPSLEQNQAEKALANFTATSSKCRLQLGGL DYLDPACFTHSFH
人類PRLR同功異型物3	**SEQ ID NO: 4**	MKENVASATVFTLLLFLNTCLLNGQLPPGK PEIFKCRSPNKETFTCWWRPGTDGGLPTNY SLTYHREGETLMHECPDYITGGPNSCHFGK QYTSMWRTYIMMVNATNQMGSSFSDELY VDVTYIVQPDPPLELAVEVKQPEDRKPYL WIKWSPPTLIDLKTGWFTLLYEIRLKPEKA AEWEIHFAGQQTEFKILSLHPGQKYLVQVR CKPDHGYWSAWSPATFIQIPSAW
人類PRLR同功異型物4	**SEQ ID NO: 5**	MKENVASATVFTLLLFLNTCLLNGQLPPGK PEIFKCRSPNKETFTCWWRPGTDGGLPTNY SLTYHREGETLMHECPDYITGGPNSCHFGK QYTSMWRTYIMMVNATNQMGSSFSDELY VDVTYIVQPDPPLELAVEVKQPEDRKPYL WIKWSPPTLIDLKTGWFTLLYEIRLKPEKA AEWEIHFAGQQTEFKILSLHPGQKYLVQVR CKPDHGYWSAWSPATFIQIPSDFTMNDTTV WISVAVLSAVICLIIVWAVALKGYSMVTCIF PPVPGPKIKGFDAHLLEKGKSEELLSALGC QDFPPTSDYEDLLVEYLEVDDSEDQHLMS VHSKEHPSQGDPLMLGASHYKNLKSYRPR KISSQGRLAVFTKATLTTVQ
人類PRLR同功異型物5	**SEQ ID NO: 6**	MKENVASATVFTLLLFLNTCLLNGQLPPGK PEIFKCRSPNKETFTCWWRPGTDGGLPTNY SLTYHREGETLMHECPDYITGGPNSCHFGK QYTSMWRTYIMMVNATNQMGSSFSDELY VDVTYIVQPDPPLELAVEVKQPEDRKPYL WIKWSPPTLIDLKTGWFTLLYEIRLKPEKA AEWEIHFAGQQTEFKILSLHPGQKYLVQVR CKPDHGYWSAWSPATFIQIPSDFTMNDTTV WISVAVLSAVICLIIVWAVALKGYSMVTCIF PPVPGPKIKGFDAHLLEKGKSEELLSALGC QDFPPTSDYEDLLVEYLEVDDSEDQHLMS VHSKEHPSQEREQRQAQEARDS

蛋白質	序列標識符	序列
		123456789012345678901234567890 12
人類PRLR同功異型物6	**SEQ ID NO: 7**	MKENVASATVFTLLLFLNTCLLNGQLPPGK PEIFKCRSPNKETFTCWWRPGTDGGLPTNY SLTYHREGETLMHECPDYITGGPNSCHFGK QYTSMWRTYIMMVNATNQMGSSFSDELY VDVTYIVQPDPPLELAVEVKQPEDRKPYL WIKWSPPTLIDLKTGWFTLLYEIRLKPEKA AEWEIHFAGQQTEFKILSLHPGQKYLVQVR CKPDHGYWSAWSPATFIQIPSDFTMNDTTV WISVAVLSAVICLIIVWAVALKGYSMVTCIF PPVPGPKIKGFDAHLLEVTP
人類PRLR同功異型物7	**SEQ ID NO: 8**	MKENVASATVFTLLLFLNTCLLNGQLPPGK PEIFKCRSPNKETFTCWWRPGTDGGLPTNY SLTYHREGETLMHECPDYITGGPNSCHFGK QYTSMWRTYIMMVNATNQMGSSFSDELY VDVTYIVQPDPPLELAVEVKQPEDRKPYL WIKWSPPTLIDLKTGWFTLLYEIRLKPEKA AEWEIHFAGQQTEFKILSLHPGQKYLVQVR CKPDHGYWSAWSPATFIQIPSGDPLMLGAS HYKNLKSYRPRKISSQGRLAVFTKATLTTV Q
人類PRLR同功異型物8	**SEQ ID NO: 9**	MHECPDYITGGPNSCHFGKQYTSMWRTYI MMVNATNQMGSSFSDELYVDVTYIVQPDP PLELAVEVKQPEDRKPYLWIKWSPPTLIDL KTGWFTLLYEIRLKPEKAAEWEIHFAGQQT EFKILSLHPGQKYLVQVRCKPDHGYWSAW SPATFIQIPSDFTMNDTTVWISVAVLSAVICL IIVWAVALKGYSMVTCIFPPVPGPKIKGFDA HLLEVTP

如本文中所使用之「生物活性」係指催乳激素受體之所有固有生物特性。PRLR之生物特性包括(但不限於)結合催乳激素、結合生長激素、結合胎盤生乳素、活化JAK2激酶活性、活化跨膜受體蛋白酪胺酸激酶活性、抗細胞凋亡活性、細胞表面受體信號傳導、細胞激素介導之信號傳導、與胚胎植入相關、JAK-STAT級聯活性、與生長激素信號傳導相關之JAK STAT級聯活性、與乳汁分泌相關、與乳腺泡發育相關、與乳腺上皮細胞分化相關、與乳腺上皮細胞發育相關、與前列腺發育相關、調節細胞黏附、調節上皮細胞分化、類固醇生物合成活性及T細胞活化。

如本文所使用之關於抗體、蛋白質或肽與第二化學物質之相互作用的術語「特異性結合(specific binding)」或「特異性結合(specifically binding)」意謂該相互作用取決於化學物質上之特定結構

(例如抗原決定子或抗原決定基)之存在；例如抗體識別且結合特定蛋白質結構而非一般結合蛋白質。若抗體對抗原決定基「A」具有特異性，則在含經標記「A」及該抗體之反應中含抗原決定基A (或未經標記之游離A)之分子的存在將減少結合該抗體之經標記A的量。

如本文中所使用之術語「抗體」泛指包含四個多肽鏈(即兩個重(H)鏈及兩個輕(L)鏈)之任何免疫球蛋白(Ig)分子或其保留Ig分子之必需抗原決定基結合特徵之任何功能片段、突變體、變異體或衍生物。此項技術中已知該等突變體、變體或衍生物抗體型式。其非限制性實施例在下文中討論。

在全長抗體中，每一重鏈包含重鏈可變區(本文中縮寫為HCVR或VH)及重鏈恆定區。重鏈恆定區包含三個結構域，即CH1、CH2及CH3。每一輕鏈包含輕鏈可變區(本文中縮寫為LCVR或VL)及輕鏈恆定區。輕鏈恆定區包含一個結構域CL。VH及VL區可進一步再分成具有高變性之區域，稱為互補決定區(CDR)，其間散佈有更保守之區域，稱為構架區(FR)。每一VH及VL係由三個CDR及四個FR構成，自胺基端至羧基端按以下順序排列：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。免疫球蛋白分子可為任何類型(例如IgG、IgE、IgM、IgD、IgA及IgY)、種類(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2)或子類。

如本文所使用之術語抗體之「抗原結合部分」(或簡稱「抗體部分」)係指保留與抗原(例如hPRLR)特異性結合之能力之抗體的一或多個片段。已展示抗體之抗原結合功能可由全長抗體之片段來執行。該等抗體實施例亦可為雙特異性(bispecific)、雙重特異性(dual specific)或多特異性型式；其與兩種或兩種以上不同抗原特異性結合。術語抗

體之「抗原結合部分」內所涵蓋之結合片段的實例包括：(i) Fab片段，一種由VL、VH、CL及CH1結構域組成之單價片段；(ii) $F(ab')_2$片段，一種包含經由位於鉸鏈區之二硫橋連接之兩個Fab片段的二價片段；(iii) Fd片段，其係由VH及CH1結構域組成；(iv) Fv片段，其係由抗體之單一臂之VL及VH結構域組成；(v) dAb片段(Ward等人，(1989) Nature 341:544-546，Winter等人，PCT公開案WO 90/05144 A1，其以引用的方式併入本文中)，其包含單一可變結構域；及(vi)分離之互補決定區(CDR)。此外，儘管Fv片段之兩個結構域(VL及VH)係由獨立基因編碼，但可使用重組方法藉由合成連接子將其接合，使得能夠製備為VL區與VH區配對形成單價分子之單一蛋白質鏈(稱為單鏈Fv (scFv)；參見例如Bird等人 (1988) Science 242:423-426；及Huston等人 (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883)。該等單鏈抗體亦意欲涵蓋於術語抗體之「抗原結合部分」內。亦涵蓋單鏈抗體之其他形式，諸如雙功能抗體。雙功能抗體為二價雙特異性抗體，其中VH及VL結構域在單一多肽鏈上表現，但使用過短而無法使同一鏈上之兩個結構域之間進行配對的連接子，從而迫使該等結構域與另一鏈之互補結構域配對且產生兩個抗原結合位點(參見例如Holliger, P.等人 (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA **90**:6444-6448；Poljak, R.J.等人 (1994) Structure 2:1121-1123)。該等抗體結合部分為此項技術中已知(Kontermann及Dubel編輯，**Antibody Engineering** (2001) Springer-Verlag. New York. 第790頁(ISBN 3-540-41354-5))。

如本文中所使用之術語「抗體構築體」係指包含一或多個與連接子多肽或免疫球蛋白恆定域連接之本發明之抗原結合部分的多肽。連接子多肽包含兩個或兩個以上經肽鍵接合之胺基酸殘基且用於連接

一或多個抗原結合部分。該等連接子多肽為此項技術中熟知(參見例如Holliger, P.等人 (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448；Poljak, R.J.等人 (1994) Structure 2:1121-1123)。免疫球蛋白恆定域係指重鏈或輕鏈恆定域。人類IgG重鏈及輕鏈恆定域胺基酸序列為此項技術所知且呈現於表2中。

表2：人類IgG重鏈恆定域及輕鏈恆定域之序列

蛋白質	序列標識符	序列
		123456789**0**123456789**0**123456789**0**12
Igγ-1恆定區	**SEQ ID NO.:10**	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
Ig γ-1恆定區突變體	**SEQ ID NO.:11**	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
Ig κ恆定區	**SEQ ID NO.:12**	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC
Ig λ恆定區	**SEQ ID NO.:13**	QPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISD FYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVT HEGSTVEKTVAPTECS

此外，抗體或其抗原結合部分可為藉由使抗體或抗體部分與一或多個其他蛋白質或肽共價或非共價締合所形成之較大免疫黏附分子的一部分。該等免疫黏附分子之實例包括使用抗生蛋白鏈菌素核心區製造四聚scFv分子(Kipriyanov, S.M.等人 (1995) Human Antibodies

and Hybridomas 6:93-101)及使用半胱胺酸殘基、標記肽及C端聚組胺酸標籤製造二價及生物素標記scFv分子(Kipriyanov, S.M.等人 (1994) Mol. Immunol. 31:1047-1058)。可使用諸如全抗體之分別木瓜蛋白酶或胃蛋白酶消化之習知技術由全抗體製備諸如Fab及$F(ab')_2$片段之抗體部分。此外，如本文中所述，可使用標準重組DNA技術獲得抗體、抗體部分及免疫黏附分子。

如本文中所使用之「分離之抗體」意指實質上不含具有不同抗原特異性之其他抗體的抗體(例如特異性結合hPRLR之分離之抗體實質上不含特異性結合除hPRLR以外之抗原的抗體)。然而，特異性結合hPRLR之分離之抗體可對諸如來自其他物種之PRLR分子的其他抗原具有交叉反應性。此外，分離之抗體可實質上不含其他細胞物質及/或化學物質。

如本文中所使用之術語「人類抗體」意欲包括具有源自人類生殖系免疫球蛋白序列之可變區及恆定區的抗體。本發明之人類抗體可例如在CDR中且尤其在CDR3中包括不由人類生殖系免疫球蛋白序列編碼之胺基酸殘基(例如，藉由活體外隨機或位點特異性突變誘發或藉由活體內體細胞突變引入之突變)。然而，如本文中所使用之術語「人類抗體」不意欲包括源自另一哺乳動物物種(諸如小鼠)之生殖系之CDR序列已移植於人類構架序列上之抗體。

如本文中所使用之術語「重組人類抗體」意欲包括藉由重組方式製備、表現、產生或分離之所有人類抗體，諸如使用轉染至宿主細胞中之重組表現載體表現之抗體(以下部分II C中進一步描述)、自重組之組合人類抗體文庫分離之抗體(Hoogenboom H.R., (1997) TIB Tech. 15:62-70；Azzazy H., 及Highsmith W.E., (2002) Clin. Biochem.

35:425-445；Gavilondo J.V.，及Larrick J.W. (2002) BioTechniques 29:128-145；Hoogenboom H.，及Chames P. (2000) Immunology Today 21:371-378)、自針對人類免疫球蛋白基因進行轉殖基因之動物(例如小鼠)分離之抗體(參見例如Taylor, L. D.等人 (1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295；Kellermann S-A.，及Green L.L. (2002) Current Opinion in Biotechnology 13:593-597；Little M.等人(2000) Immunology Today 21:364-370)或藉由包含將人類免疫球蛋白基因序列剪接成其他DNA序列之任何其他方式製備、表現、產生或分離之抗體。該等重組人類抗體具有源自人類生殖系免疫球蛋白序列之可變區及恆定區。然而，在某些實施例中，使該等重組人類抗體經受活體外突變誘發(或，當使用針對人類Ig序列進行轉殖基因之動物時，使其經受活體內體細胞突變誘發)且因此，重組抗體之VH及VL區之胺基酸序列為雖然源自人類生殖系VH及VL序列且與其相關但可能不天然存在於活體內人類抗體生殖系譜系中的序列。一個實施例提供能夠結合人類PRLR之完全人類抗體，其可使用此項技術中熟知之技術產生，諸如(但不限於)使用人類Ig噬菌體文庫，諸如Jermutus等人，PCT公開案第WO 2005/007699 A2號中揭示之噬菌體文庫。

術語「嵌合抗體」係指包含來自一種物種之重鏈及輕鏈可變區序列及來自另一物種之恆定區序列的抗體，諸如具有與人類恆定區連接之鼠類重鏈及輕鏈可變區之抗體。

術語「CDR移植抗體」係指包含來自一種物種之重鏈及輕鏈可變區序列但其中VH及/或VL之一或多個CDR區之序列經另一物種之CDR序列置換的抗體，諸如具有鼠類重鏈及輕鏈可變區且其中一或多個鼠類CDR (例如CDR3)已經人類CDR序列置換之抗體。

術語「Kabat編號」、「Kabat定義」及「Kabat標記」在本文中可互換使用。此項技術中公認之此等術語係指將比抗體或其抗原結合部分之重鏈及輕鏈可變區中之其他胺基酸殘基可變(亦即高變)的胺基酸殘基編號之系統(Kabat等人 (1971) Ann. NY Acad, Sci. 190:382-391及Kabat, E.A.等人 (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, *第五版*, U.S. Department of Health and Human Services, NIH公開案第91-3242號)。對於重鏈可變區，CDR1之高變區在胺基酸位置31至35範圍內，CDR2在胺基酸位置50至65範圍內，且CDR3在胺基酸位置95至102範圍內。對於輕鏈可變區，CDR1之高變區在胺基酸位置24至34範圍內，CDR2在胺基酸位置50至56範圍內，且CDR3在胺基酸位置89至97範圍內。

如本文所使用之術語「受體」及「受體抗體」係指提供或編碼一或多個構架區之至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或100%胺基酸序列的抗體或核酸序列。在一些實施例中，術語「受體」係指提供或編碼恆定區之抗體胺基酸或核酸序列。在又一實施例中，術語「受體」係指提供或編碼架構區及恆定區中一或多者之抗體胺基酸或核酸序列。在一特定實施例中，術語「受體」係指提供或編碼一或多個構架區之至少80%、較佳至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或100%之胺基酸序列的人類抗體胺基酸或核酸序列。根據該實施例，受體可含有至少1個、至少2個、至少3個、至少4個、至少5個或至少10個不出現於人類抗體之一或多個特定位置之胺基酸殘基。受體構架區及/或受體恆定區可例如源自或獲自生殖系抗體基因、成熟抗體基因、功能抗體(例如此項技術中熟知之抗體、處於開發中之抗體或市售抗體)。

如本文中所使用之術語「CDR」係指抗體可變序列內之互補決定區。重鏈及輕鏈可變區之每一者中存在三個CDR，每一可變區之該三個CDR指定為CDR1、CDR2及CDR3。如本文中所使用之術語「CDR組」係指存在於單一可變區中能夠結合抗原的三個CDR之群。該等CDR之確切邊界已根據不同系統不同地加以定義。Kabat所述之系統(Kabat等人, Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md.(1987)及(1991))不僅提供適用於抗體之任何可變區之明確殘基編號系統，且亦提供界定該三個CDR之確切殘基邊界。該等CDR可稱為Kabat CDR。Chothia及合作者(Chothia等人, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)及Chothia等人, Nature 342:877-883 (1989))發現Kabat CDR內之某些亞部分儘管在胺基酸序列層面上具有巨大多樣性仍採用幾乎一致之肽主鏈構形。該等亞部分指定為L1、L2及L3或H1、H2及H3，其中「L」及「H」分別表示輕鏈區及重鏈區。該等區可稱為Chothia CDR，其具有與Kabat CDR重疊之邊界。界定與Kabat CDR重疊之CDR之其他邊界已由Padlan (FASEB J. 9:133-139(1995))及MacCallum (J Mol Biol 262(5):732-45(1996))描述。其他CDR邊界定義可能不嚴格遵循以上系統中之一個，但仍會與Kabat CDR重疊，不過根據特定殘基或殘基群或甚至整個CDR不顯著影響抗原結合之預測或實驗研究結果，其可能縮短或延長。雖然本文中所用之方法可利用根據該等系統中之任一者所定義之CDR，但較佳實施例使用Kabat或Chothia定義之CDR。

如本文中所使用之術語「典型」殘基係指CDR或構架中界定如Chothia等人所定義之特定典型CDR結構之殘基(J. Mol. Biol. 196:901-907 (1987)；Chothia等人, J. Mol. Biol. 227:799 (1992)，兩者均以引用

的方式併入本文中)。根據Chothia等人，許多抗體之CDR之重要部分儘管在胺基酸序列層面上具有巨大多樣性，亦具有幾乎相同的肽主鏈構形。每一典型結構基本上指定一組使胺基酸殘基之鄰接區段形成環之肽主鏈扭轉角。

如本文中所使用之術語「供體」及「供體抗體」係指提供一或多個CDR之抗體。在一較佳實施例中，供體抗體為來自不同於獲得或得到構架區之抗體的物種之抗體。在人類化抗體之情況下，術語「供體抗體」係指提供一或多個CDR之非人類抗體。

如本文中所使用之術語「構架」或「構架序列」係指可變區減去CDR之剩餘序列。因為CDR序列之確切定義可由不同系統確定，所以構架序列之含義遵循相應的不同解釋。六個CDR (輕鏈之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3及重鏈之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3)亦在每一鏈上將輕鏈及重鏈上之構架區劃分成四個亞區域(FR1、FR2、FR3及FR4)，其中CDR1位於FR1與FR2之間，CDR2在FR2與FR3之間，且CDR3在FR3與FR4之間。在不將特定亞區指定為FR1、FR2、FR3或FR4之情況下，構架區當以其他名稱提及時代表天然存在之單一免疫球蛋白鏈之可變區中之組合FR。如本文中所使用，FR代表四個亞區中之一個，且FRs代表構成構架區之四個亞區中之兩個或兩個以上亞區。

人類重鏈及輕鏈受體序列為此項技術所知。在本發明之一個實施例中，人類重鏈及輕鏈受體序列係選自表3及表4中所述之序列。

表3：重鏈受體序列

SEQ ID No.	蛋白質區	序列
		123456789**0**123456789**0**123456789**0**12
14	VH1-18&JH6 FR1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF T

SEQ ID No.	蛋白質區	序列
		123456789**0**123456789**0**123456789**0**12
15	VH1-18&JH6 FR2	WVRQAPGQGLEWMG
16	VH1-18&JH6 FR3	RVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYC AR
17	VH1-18&JH6 FR4	WGQGTTVTVSS
14	21/28&JH4 FR1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF T
18	21/28&JH4 FR2	WVRQAPGQRLEWMG
19	21/28&JH4 FR3	RVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYC AR
20	21/28&JH4 FR4	WGQGTLVTVSS
21	VH2-26&JH6 FR1	QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTVSGFSLS
22	VH2-26&JH6 FR2	WIRQPPGKALEWLAH
23	VH2-26&JH6 FR3	RLTISKDTSKSQVVLTMTNMDPVDTATYYC AR
17	VH2-26&JH6 FR4	WGQGTTVTVSS
24	M60&JH4 FR1	QVTLRESGPALVKPTQTLTLTCTLYGFSLS
25	M60&JH4 FR2	WIRQPPGKALEWLA
26	M60&JH4 FR3	RLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYY CAR
20	M60&JH4 FR4	WGQGTLVTVSS
14	VH1-46&JH6 FR1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF T
15	VH1-46&JH6 FR2	WVRQAPGQGLEWMG
27	VH1-46&JH6 FR3	RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC AR
17	VH1-46&JH6 FR4	WGQGTTVTVSS

表4：輕鏈受體序列

SEQ ID No.	蛋白質區	序列
		123456789**0**123456789**0**123456789**0**12
28	A20&JK4 FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC
29	A20&JK4 FR2	WYQQKPGKVPKLLIY
30	A20&JK4 FR3	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYY C
31	A20&JK4 FR4	FGGGTKVEIKR
28	III-3R&JK4 FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC
158	III-3R&JK4 FR2	WYQQKPGKAPKLLIY
32	III-3R&JK4 FR3	GVPSRISGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYC
31	III-3R&JK4 FR4	FGGGTKVEIKR
33	A1&JK4 FR1	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISC
34	A1&JK4 FR2	WFQQRPGQSPRRLIY
35	A1&JK4 FR3	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVY YC
31	A1&JK4 FR4	FGGGTKVEIKR
36	01&JK2 FR1	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISC
37	01&JK2 FR2	WYLQKPGQSPQLLIY
35	01&JK2 FR3	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVY YC
38	01&JK2 FR4	FGQGTKLEIKR

如本文所使用之術語「生殖系抗體基因」或「基因片段」係指

由未經歷引起遺傳重排及突變以供特定免疫球蛋白表現之成熟過程的非淋巴樣細胞編碼之免疫球蛋白序列。(參見例如Shapiro等人, Crit. Rev. Immunol. 22(3): 183-200 (2002)；Marchalonis等人, Adv Exp Med Biol. 484:13-30 (2001))。本發明之各實施例所提供之一個優點係基於如下認知：生殖系抗體基因比成熟抗體基因更可能保留物種中個體之必需胺基酸序列結構特徵，因此當治療性用於該物種時，不太可能被識別為來自外來來源。

如本文中所使用之術語「關鍵」殘基係指可變區內對抗體(尤其人類化抗體)之結合特異性及/或親和力具有較大影響的某些殘基。關鍵殘基包括(但不限於)以下一或多者：與CDR相鄰之殘基、潛在糖基化位點(可為N-糖基化位點或O-糖基化位點)、稀有殘基、能夠與抗原相互作用之殘基、能夠與CDR相互作用之殘基、典型殘基、重鏈可變區與輕鏈可變區之間的接觸殘基、游標區內之殘基，及在Chothia定義之可變重鏈CDR1與Kabat定義之第一重鏈構架之間重疊的區域中之殘基。

如本文所使用之術語「人類化抗體」為與所關注抗原免疫特異性結合且包含實質上具有人類抗體之胺基酸序列之構架(FR)區及實質上具有非人類抗體之胺基酸序列之互補決定區(CDR)的抗體或其變異體、衍生物、類似物或部分。如本文中所使用，在CDR之情形下，術語「實質上」係指胺基酸序列與非人類抗體CDR之胺基酸序列至少80%、較佳至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%一致的CDR。人類化抗體包含至少一個且通常兩個可變結構域之實質上全部(Fab、Fab'、$F(ab')_2$、FabC、Fv)，其中所有或實質上所有CDR區對應於非人類免疫球蛋白(亦即，供體抗體)之彼等CDR區且所有或實質

上所有構架區為人類免疫球蛋白共同序列之彼等構架區。較佳地，人類化抗體亦包含免疫球蛋白恆定區(Fc)(通常為人類免疫球蛋白恆定區)之至少一部分。在一些實施例中，人類化抗體含有輕鏈以及至少重鏈之可變結構域。抗體亦可包括重鏈之CH1、鉸鏈區、CH2、CH3及CH4區。在一些實施例中，人類化抗體僅含有人類化輕鏈。在一些實施例中，人類化抗體僅含有人類化重鏈。在特定實施例中，人類化抗體僅含有輕鏈之人類化可變結構域及/或人類化重鏈。

人類化抗體可選自任何類別之免疫球蛋白，包括IgM、IgG、IgD、IgA及IgE，及任何同型，包括(不限於) IgG1、IgG2、IgG3及IgG4。人類化抗體可包含來自一種以上類別或同型之序列，且特定恆定域可經選擇以使用此項技術中熟知之技術最佳化所需效應功能。

人類化抗體之構架區及CDR區不需要與親本序列精確對應，例如供體抗體CDR或共同構架可藉由取代、插入及/或缺失至少一個胺基酸殘基來突變誘發以致在該位點處之CDR或構架殘基不與供體抗體或共同構架對應。在一較佳實施例中，然而，該等突變不會廣泛。通常，至少80%、較佳至少85%、更佳至少90%且最佳至少95%之人類化抗體殘基將對應於親本FR及CDR序列之彼等殘基。如本文中所使用之術語「共同構架」係指共同免疫球蛋白序列中之構架區。如本文中所使用之術語「共同免疫球蛋白序列」係指由相關免疫球蛋白序列家族中最常見之胺基酸(或核苷酸)形成之序列(參見例如Winnaker, From Genes to Clones (Verlagsgesellschaft, Weinheim, Germany 1987)。在免疫球蛋白家族中，共同序列中之每一位置係由該家族中在該位置處最常見之胺基酸佔據。若兩個胺基酸同等頻繁地出現，則共同序列中可包括任一個。

如本文中所使用，「游標」區係指如Foote及Winter所述之可調節CDR結構且微調與抗原之配合的構架殘基子集(1992, J. Mol. Biol. 224:487-499，其係以引用的方式併入本文中)。游標區殘基形成CDR下方之層且可對CDR之結構及抗體親和力產生影響。

術語「多價結合蛋白質」在本說明書中用於表示包含兩個或兩個以上抗原結合位點之結合蛋白質。多價結合蛋白質較佳經工程改造而具有三個或三個以上抗原結合位點且一般不為天然存在之抗體。術語「多特異性結合蛋白質」係指能夠結合兩個或兩個以上相關或無關標靶之結合蛋白質。如本文所使用之雙重可變域(DVD)結合蛋白質為包含兩個或兩個以上抗原結合位點之結合蛋白質且為四價或多價結合蛋白質。該等DVD可具有單特異性，亦即能夠結合一種抗原；或具有多特異性，亦即能夠結合兩種或兩種以上抗原。包含兩個重鏈DVD多肽及兩個輕鏈DVD多肽之DVD結合蛋白質稱為DVD Ig。DVD Ig之每一半包含重鏈DVD多肽及輕鏈DVD多肽以及兩個抗原結合位點。每一結合位點包含重鏈可變域及輕鏈可變域，其中每一抗原結合位點總計6個CDR參與抗原結合。

如本文中所使用之術語「中和」係指當結合蛋白質特異性結合細胞激素受體時細胞激素受體之生物活性之中和。較佳地，中和結合蛋白質為與hPRLR之結合抑制hPRLR生物活性之中和抗體。較佳地，中和結合蛋白質結合hPRLR且降低hPRLR之生物活性達至少約20%、40%、60%、80%、85%或85%以上。藉由中和結合蛋白質抑制hPRLR之生物活性可藉由量測此項技術中熟知之hPRLR生物活性之一或多種指示物來評估。舉例而言，可量測PRLR表現細胞株，例如人類乳癌細胞株T47D中PRLR、pSTAT5或ERK1/2磷酸化之抑制。或者，可量

測PRLR表現細胞株，例如經人類PRLR轉染之Baf3前B淋巴樣細胞、Nb2-11大鼠淋巴瘤細胞、經PRLR轉染之MDA-MB-231-PRLR人類乳癌細胞或BT474人類乳癌細胞增殖之抑制。

術語「活性」包括如下活性：抗體對抗原之結合特異性/親和力，例如結合於hPRLR抗原之抗-hPRLR抗體；及/或抗體，例如結合於hPRLR抑制hPRLR生物活性之抗-hPRLR抗體之中和效能，例如PRLR表現細胞株，例如人類乳癌細胞株T47D中PRLR、pSTAT5或ERK1/2磷酸化之抑制，或PRLR表現細胞株，例如經人類PRLR轉染之Ba/F3前B淋巴樣細胞、Nb2-11大鼠淋巴瘤細胞、經PRLR轉染之MDA-MB-231-PRLR人類乳癌細胞或BT474人類乳癌細胞增殖之抑制。

術語「抗原決定基」包括能夠特異性結合於結合蛋白質，例如抗體或其抗原結合部分之任何多肽決定子。在某些實施例中，抗原決定基決定子包括分子之化學活性表面基團(諸如胺基酸、糖側鏈、磷醯基或磺醯基)，且在某些實施例中，其可具有特定三維結構特徵及/或特定電荷特徵。在各實施例中，抗原決定基可為抗原(亦即PRLR)之一級結構之線性或連續抗原決定基，亦即線性胺基酸序列。或者，在其他實施例中，抗原決定基可為當抗原採用其二級結構時具有特定三維形狀的構形抗原決定基。舉例而言，構形抗原決定基可包含抗原之非線性、亦即非連續胺基酸。

在一特定實施例中，抗原決定基為由結合蛋白質(例如抗體或其抗原結合部分)結合之抗原區域。在某些實施例中，當結合蛋白質(例如抗體或其抗原結合部分)優先識別蛋白質及/或大分子之複合混合物中其標靶抗原時認為其特異性結合抗原。在一特定實施例中，抗原

(亦即PRLR)之抗原決定基包括當結合蛋白質(例如抗體或其抗原結合部分)結合於抗原時在結合蛋白質之4埃(Å)內的彼等胺基酸殘基。

如本文中所使用之術語「表面電漿子共振」係指允許藉由例如使用BIAcore系統(Pharmacia Biosensor AB, Uppsala, Sweden and Piscataway, NJ)偵測生物感測器基質內蛋白質濃度之改變來分析即時生物特異性相互作用的光學現象。關於進一步描述，參見Jönsson, U.等人 (1993) Ann. Biol. Clin. 51:19-26；Jönsson, U.等人 (1991) Biotechniques 11:620-627；Johnsson, B.等人 (1995) J. Mol. Recognit. **8**:125-131；及Johnnson, B.等人 (1991) Anal. Biochem. 198:268-277。

如本文中所使用之術語「k_{on}」意指如此項技術所知之抗體與抗原締合形成抗體/抗原複合物之締合速率常數。

如本文中所使用之術語「k_{off}」意指如此項技術所知之抗體自抗體/抗原複合物解離之解離速率常數。

如本文中所使用之術語「K_D」意指如此項技術所知之特定抗體-抗原相互作用之解離常數。

如本文中所使用之術語「經標記之結合蛋白質」係指具有經併入以便提供結合蛋白質之鑑別之標記的蛋白質。較佳地，標記為可偵測標記物，例如併入經放射性標記之胺基酸或與可由經標記之抗生物素蛋白(例如含有可以光學或比色法偵測之螢光標記物或酶活性之抗生蛋白鏈菌素)偵測之具有生物素基部分之多肽連接。用於多肽之標記的實例包括(但不限於)以下：放射性同位素或放射性核素(例如^{3}H、^{14}C、^{35}S、^{90}Y、^{99}Tc、^{111}In、^{125}I、^{131}I、^{177}Lu、^{166}Ho或^{153}Sm)；螢光標記(例如FITC、若丹明(rhodamine)、鑭系金屬磷光體)、酶促標記(例如辣根過氧化酶、螢光素酶、鹼性磷酸酶)；化學發光標記物；生

物素基；由第二報導體識別之預定多肽抗原決定基(例如白胺酸拉鏈對序列、二次抗體之結合位點、金屬結合域、抗原決定基標籤)；及諸如釓螯合物之磁化劑。

術語「抗體藥物結合物」或「ADC」係指結合蛋白質(諸如抗體或其抗原結合片段)與一或多種可視情況為治療劑或細胞毒性劑之化學試劑連接。可用於本發明ADC之藥物的實例包括(但不限於)：有絲分裂抑制劑、抗腫瘤抗生素、免疫調節劑、用於基因療法之載體、烷基化劑、抗血管生成劑、抗代謝物、含硼藥劑、化療保護劑、激素、抗激素劑、皮質類固醇、光敏治療劑、寡核苷酸、放射性核素劑、拓撲異構酶抑制劑、酪胺酸激酶抑制劑及輻射敏化劑。

術語「藥劑」或「藥物」在本文中用於表示化合物、化合物之混合物、生物大分子或由生物材料製成之提取物。

術語「細胞毒素」或「細胞毒性劑」包括對細胞有害(例如殺死)之任何藥劑。在本發明之一個實施例中，本文所述之抗體結合於細胞毒性劑。

如本文中所使用之術語「晶體」及「結晶」係指以晶體形式存在之抗體或其抗原結合部分。晶體為固態物質之一種形式，其不同於諸如非晶形固態或液晶態之其他形式。晶體係由原子、離子、分子(例如蛋白質，諸如抗體)或分子組裝體(例如抗原/抗體複合物)之規則的重複三維陣列構成。該等三維陣列係根據該領域中充分瞭解之特定數學關係排列。晶體中重複之基本單元或構建塊稱為不對稱單元。以符合既定之定義明確的晶體學對稱性之排列重複不對稱單元將提供晶體之「單位晶胞」。在所有三維中藉由正則變換重複單位晶胞將提供晶體。參見Giege, R.及Ducruix, A. Barrett, Crystallization of Nucleic

Acids and Proteins, a Practical Approach, 第2版, 第20頁1-16, Oxford University Press, New York, New York, (1999)。

如本文中所使用之術語「聚核苷酸」係指兩種或兩種以上核苷酸，核糖核苷酸或去氧核糖核苷酸或修飾形式之任一類型核苷酸的聚合形式。該術語包括DNA之單及雙股形式但較佳為雙股DNA。

如本文中所使用之術語「分離之聚核苷酸」將意謂一種聚核苷酸(例如，基因組、cDNA或合成來源者，或其某種組合)，鑒於其來源，該「分離之聚核苷酸」不與在自然界中可發現「分離之聚核苷酸」之整個聚核苷酸或其一部分締合；可操作地連接於在自然界中不與其連接之聚核苷酸；或在自然界中不作為較大序列之一部分存在。

如本文中所使用之術語「載體」意指一種能夠轉運已與其連接之另一核酸的核酸分子。一種類型之載體為「質體」，其係指可接合其他DNA區段之環狀雙鏈DNA環。另一種類型之載體為病毒載體，其中可將其他DNA區段接合至病毒基因組。某些載體能夠在引入該等載體之宿主細胞中自主複製(例如具有細菌複製起點之細菌載體及游離型哺乳動物載體)。其他載體(例如，非游離型哺乳動物載體)可在引入宿主細胞之後整合至宿主細胞基因組中，且從而與宿主基因組一起複製。此外，某些載體能夠引導其可操作地連接之基因之表現。該等載體在本文中稱為「重組表現載體」(或簡稱為「表現載體」)。一般而言，適用於重組DNA技術中之表現載體通常呈質體形式。因為質體為載體之最常用形式，所以在本說明書中，「質體」與「載體」可互換使用。然而，本發明意欲包括起同等作用之諸如病毒載體(例如，複製缺陷型逆轉錄病毒、腺病毒及腺相關病毒)之該等其他表現載體形式。

術語「可操作地連接」係指所述組分處於允許其按其預定方式作用之關係中的並接。控制序列「可操作地連接」於編碼序列係以使編碼序列之表現在與控制序列相容之條件下實現的方式接合。「可操作地連接」之序列包括與所關注之基因鄰接之表現控制序列以及反式作用或相隔一定距離作用以控制所關注之基因的表現控制序列。如本文中所使用之術語「表現控制序列」係指實現其接合之編碼序列表現及加工所必需的聚核苷酸序列。表現控制序列包括適當轉錄起始、終止、啟動子及強化子序列；有效RNA加工信號，諸如剪接及聚腺苷酸化信號；使細胞質mRNA穩定化之序列；提高轉譯效率之序列(亦即，Kozak共同序列)；增強蛋白質穩定性之序列；及必要時增加蛋白質分泌之序列。該等控制序列之性質視宿主生物體而不同；在原核生物中，該等控制序列通常包括啟動子、核糖體結合位點及轉錄終止序列；在真核生物中，該等控制序列通常包括啟動子及轉錄終止序列。術語「控制序列」意欲包括對於表現及加工而言有必要存在的組分，且亦可包括適宜存在之其他組分，例如前導序列及融合搭配物序列。本發明之蛋白質構築體可使用此項技術中已知之表現載體及宿主細胞表現及純化，包括表現卡匣、載體、重組宿主細胞及用於自單一開放閱讀構架重組表現及蛋白質水解加工重組聚合蛋白質及前蛋白質的方法(例如以引用的方式併入本文中之WO 2007/014162)。

如本文中所定義之「轉型」係指使外源DNA進入宿主細胞中之任何加工。可使用此項技術中熟知的多種方法，在天然或人工條件下進行轉型。轉型可憑藉任何已知將外來核酸序列插入原核生物或真核生物宿主細胞中之方法進行。該方法係根據所轉型之宿主細胞選擇且可包括(但不限於)病毒感染、電穿孔、脂質體轉染及粒子轟擊。該等

「轉型」細胞包括所插入之DNA能夠作為自主複製質體或宿主染色體之一部分複製的穩定轉型細胞。其亦包括在有限時間內瞬時表現所插入之DNA或RNA的細胞。

如本文中所使用之術語「重組宿主細胞」(或簡稱為「宿主細胞」)意指已引入外源DNA之細胞。應瞭解，該等術語不僅意指特定個體細胞，且亦指該細胞之子代。因為某些修飾可能因突變或環境影響而在繼代中發生，所以該子代實際上可能不與母細胞相同，但其仍包括在如本文中所使用之術語「宿主細胞」之範疇內。詳言之，宿主細胞包括選自生物王國之任一者之原核生物及真核生物細胞。較佳真核細胞包括原生生物、真菌、植物及動物細胞。最佳宿主細胞包括(但不限於)原核生物細胞株大腸桿菌；哺乳動物細胞株CHO、HEK 293及COS；昆蟲細胞株Sf9；及真菌細胞釀酒酵母。

重組DNA、寡核苷酸合成以及組織培養及轉型(例如電穿孔、脂質體轉染)可使用標準技術。酶促反應及純化技術可根據製造商之說明書執行或者如此項技術中通常所實現或如本文中所述執行。上述技術及程序通常可根據此項技術中熟知之習知方法且如本說明書通篇所引用及論述之各種綜合性參考文獻及更具體之參考文獻中所述執行。參見例如Sambrook等人, Molecular Cloning: A Laboratory Manual (2d版, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989))，其出於任何目的以引用的方式併入本文中。

如此項技術所知及如本文中所使用之「轉殖基因生物體」係指具有含有轉殖基因之細胞之生物體，其中引入生物體(或生物體祖先)中之轉殖基因表現該生物體中天然不表現之多肽。「轉殖基因」為穩定且可操作地整合至發育成轉殖基因生物體之細胞之基因組中，從而

引導編碼基因產物於轉殖基因生物體之一或多種細胞類型或組織中表現的DNA構築體。

術語「調控」與「調節」可互換使用，且如本文中所使用，其係指所關注之分子之活性(例如hPRLR之生物活性)的改變或變化。調節可為所關注之分子之某一活性或功能的量值增加或降低。分子之例示性活性及功能包括(但不限於)結合特徵、酶活性、細胞受體活化及信號轉導。

相應地，如本文中所使用之術語「調節劑」為能夠使所關注之分子之活性或功能(例如hPRLR之生物活性)改變或變化的化合物。舉例而言，調節劑可引起分子之某一活性或功能之量值相比在不存在調節劑之情況下所觀察到之活性或功能之量值有所增加或減小。在某些實施例中，調節劑為降低分子之至少一種活性或功能之量值的抑制劑。例示性抑制劑包括(但不限於)蛋白質、肽、抗體、肽體(peptibody)、碳水化合物或小的有機分子。肽體描述於例如WO01/83525中。

如本文中所使用之術語「促效劑」係指當與所關注之分子接觸時引起分子之某一活性或功能之量值相比在不存在促效劑的情況下所觀察到之活性或功能之量值有所增加的調節劑。所關注之特定促效劑可包括(但不限於) hPRLR多肽或結合於hPRLR之多肽、核酸、碳水化合物或任何其他分子。

如本文所使用之術語「拮抗劑」或「抑制劑」係指當與所關注分子接觸時引起分子之某一活性或功能之量值相比在不存在拮抗劑的狀況下所觀察到之活性或功能之量值有所降低的調節劑。所關注之特定拮抗劑包括阻斷或調節hPRLR之生物或免疫活性之拮抗劑。hPRLR

之拮抗劑及抑制劑可包括(但不限於) 結合於hPRLR之蛋白質、核酸、碳水化合物或任何其他分子。

術語「抑制與催乳激素之結合」係指結合蛋白質能夠阻止催乳激素(「PRL」)與hPRLR結合。與催乳激素結合之該抑制將導致由催乳激素與hPRLR結合所介導之生物活性減弱或消除。

如本文中所使用之術語「有效量」係指足以減少或改善病症或其一或多種症狀之嚴重程度及/或持續時間；防止病症進展；引起病症消退；防止與病症相關之一或多種症狀復發、發展、發作或進展；偵測病症，或增強或改良另一療法(例如預防劑或治療劑)之預防或治療作用的療法之量。

如本文中所使用之術語「樣品」係以其最廣泛意義使用。如本文中所使用之「生物樣品」包括(但不限於)來自活物(living thing)或先前為活物之任何量之物質。該等活物包括(但不限於)人類、小鼠、大鼠、猴、狗、兔子及其他動物。該等物質包括(但不限於)血液、血清、尿、滑液、細胞、器官、組織、骨髓、淋巴結及脾。

如本文中所使用之術語「LFA102」係指WO 2008022295 A2 (Novartis)中描述且包含SEQ ID NO: 156中所闡述之重鏈及SEQ ID NO: 157中所闡述之輕鏈的IgG1κ亞型之抗-PRLR人類化抗體。LFA102以非配位體競爭方式結合於PRLR之假定二聚化區域且抑制PRL誘發之信號傳導。LFA102結合於PRLR之膜近端D2結構域，咸信該結構域含有受體之二聚化界面。PRLR不結合於D1結構域(參見例如Damiano等人, 2013, Molec.Cancer. Therapeuics, 12:295-305)。因而，雖然LFA102能夠抑制PRLR二聚化，但因為LFA102未顯示出與含有大部分配位體結合袋之PRLR之D1結構域直接接觸，所以LFA102似乎允許催

乳激素與PRLR同時結合(參見例如Damiano等人, 2013, Molec.Cancer. Therapeuics, 12:295-305及van等人, 2010, J. Mol. Biol., 404:112-26)。

I. 結合人類hPRLR之抗體

本發明之一個態樣提供分離之鼠類單株抗體或其抗原結合部分，其以高親和力、緩慢解離速率及高中和能力結合於PRLR。本發明之第二態樣提供結合PRLR之嵌合抗體。本發明之第三態樣提供結合PRLR之人類化抗體或其抗原結合部分。較佳地，抗體或其部分為分離之抗體。較佳地，本發明之抗體為中和人類抗-PRLR抗體。

A. 製備抗-PRLR抗體之方法

本發明之抗體可藉由此項技術中已知之許多技術中任一者製備。

1. 使用融合瘤技術之抗-PRLR單株抗體

單株抗體可使用此項技術已知之多種技術製備，包括使用融合瘤、重組及噬菌體呈現技術或其組合。舉例而言，單株抗體可使用融合瘤技術產生，包括此項技術中已知且在例如以下參考文獻中教示之彼等技術：Harlow等人, Antibodies: A Laboratory Manual, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 第2版 1988)；Hammerling等人, Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas 563-681 (Elsevier, N.Y., 1981) (該等參考文獻以全文引用的方式併入本文中)。如本文中所使用之術語「單株抗體」不限於經由融合瘤技術產生之抗體。術語「單株抗體」係指源自包括任何真核生物、原核生物或噬菌體純系之單一純系而非由產生其之方法的抗體。

用於使用融合瘤技術產生及篩選特定抗體之方法為此項技術中常規及熟知。在一個實施例中，本發明提供產生單株抗體之方法以及

藉由該方法產生之抗體，該方法包含培養分泌本發明抗體之融合瘤細胞，其中較佳地，融合瘤藉由將自免疫接種本發明抗原之小鼠分離之脾細胞與骨髓瘤細胞融合且接著篩選由分泌能夠結合本發明多肽之抗體的融合瘤純系融合所得到之融合瘤來產生(參見實例1)。簡言之，小鼠可免疫接種PRLR抗原。在一較佳實施例中，向PRLR抗原投與刺激免疫反應之佐劑。該等佐劑包括完全或不完全弗氏佐劑(Freund's adjuvant)、RIBI (胞壁醯二肽)或ISCOM (免疫刺激複合物)。該等佐劑可藉由將多肽螯合於局部沈積物中來保護該多肽以免快速分散，或其可含有刺激宿主分泌對巨噬細胞及免疫系統之其他組分具有趨化性之因子的物質。較佳地，若投與多肽，則免疫接種時程將包括分兩次或兩次以上投與多肽，為期數週。

動物用PRLR抗原免疫接種後，可自動物獲得抗體及/或產生抗體之細胞。藉由抽血或處死動物自動物獲得含抗-PRLR抗體之血清。血清可照其自動物獲得之原樣使用，免疫球蛋白部分可自血清獲得，或抗-PRLR抗體可自血清純化。以此方式獲得之血清或免疫球蛋白為多株，因此具有一組不同性質。

一旦偵測到免疫反應，例如在小鼠血清中偵測到對抗原PRLR具有特異性之抗體，即收集小鼠脾且分離脾細胞。隨後由熟知技術將脾細胞與例如可獲自ATCC之細胞株SP20之細胞的任何適合骨髓瘤細胞融合。由限制性稀釋來選擇且選殖融合瘤。隨後針對分泌能夠結合PRLR之抗體之細胞，由此項技術已知之方法分析融合瘤純系。可藉由用陽性融合瘤純系免疫接種小鼠來產生通常含有高含量抗體之腹水。

在另一實施例中，可由免疫動物製備產生抗體之永生化融合

瘤。免疫後，處死動物且如此項技術中所熟知，將脾B細胞與永生化骨髓瘤細胞融合。參見例如Harlow及Lane，上述。在一較佳實施例中，骨髓瘤細胞不分泌免疫球蛋白多肽(非分泌性細胞株)。融合及抗生素選擇後，使用PRLR或其一部分或表現PRLR之細胞篩選融合瘤。在一較佳實施例中，起始篩選使用酶聯免疫分析(ELISA)或放射免疫分析(RIA)、較佳ELISA執行。ELISA篩選之一實例提供於以引用的方式併入本文中之WO 00/37504中。

選擇產生抗-PRLR抗體之融合瘤，加以選殖且針對包括旺盛融合瘤生長、高抗體產量及如下文將進一步論述之所需抗體特徵的所需特徵進一步篩選。融合瘤可在活體內於同系動物、缺乏免疫系統之動物(例如裸小鼠)中或在活體外於細胞培養物中培養及擴充。選擇、選殖及擴充融合瘤之方法為一般技術者所熟知。

在一較佳實施例中，融合瘤為如上所述之小鼠融合瘤。在另一較佳實施例中，融合瘤在非人類、非小鼠物種(諸如大鼠、綿羊、豬、山羊、牛或馬)中產生。在另一實施例中，融合瘤為人類融合瘤，其中將人類非分泌性骨髓瘤與表現抗-PRLR抗體之人類細胞融合。

可由已知技術產生識別特異性抗原決定基之抗體片段。舉例而言，可藉由使用諸如木瓜蛋白酶(以產生Fab片段)或胃蛋白酶(以產生F(ab')2片段)之酶蛋白水解裂解免疫球蛋白分子來產生本發明之Fab及F(ab')2片段。F(ab')2片段含有可變區、輕鏈恆定區及重鏈CHI結構域。

2. 使用SLAM之抗-PRLR單株抗體

在本發明之另一態樣中，重組抗體係使用此項技術中稱為選定

淋巴細胞抗體法(SLAM)之程序自單一分離之淋巴細胞產生，如美國專利第5,627,052號、PCT公開案WO 92/02551及Babcock, J.S.等人(1996) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:7843-7848中所述。在此方法中，所關注之單細胞分泌抗體，例如來源於部分1中描述之任一免疫接種動物的淋巴細胞，使用抗原特異性溶血空斑分析篩選，其中抗原PRLR、PRLR之亞單元或其片段使用諸如生物素之連接子偶接於綿羊紅細胞，且用以鑑別分泌對PRLR具有特異性之抗體的單細胞。鑑別所關注之抗體分泌細胞後，藉由逆轉錄酶PCR自細胞取得重鏈及輕鏈可變區cDNA，且隨後可在適當免疫球蛋白恆定區(例如人類恆定區)之情況下，可於諸如COS或CHO細胞之哺乳動物宿主細胞中表現該等可變區。隨後可例如藉由淘選經轉染細胞以分離出表現PRLR之抗體之細胞，來使經源自活體內選擇之淋巴細胞之經擴增免疫球蛋白序列轉染的宿主細胞於活體外進行進一步分析及選擇。擴增之免疫球蛋白序列可諸如由活體外親和力成熟方法(諸如PCT公開案WO 97/29131及PCT公開案WO 00/56772中所述之方法)進一步在活體外加以處理。

3. 使用轉殖基因動物之抗-PRLR單株抗體

在本發明之另一實施例中，藉由用PRLR抗原免疫接種包含一些或所有人類免疫球蛋白基因座之非人類動物來產生抗體。在一較佳實施例中，非人類動物為XENOMOUSE轉殖基因小鼠，其為包含人類免疫球蛋白基因座之大片段且缺乏小鼠抗體產生之經工程改造之小鼠品系。參見例如Green等人. Nature Genetics 7:13-21 (1994)及美國專利5,916,771、5,939,598、5,985,615、5,998,209、6,075,181、6,091,001、6,114,598及6,130,364。亦參見1991年7月25日公開之WO 91/10741、1994年2月3日公開之WO 94/02602、均在1996年10月31日

公開之WO 96/34096及WO 96/33735、1998年4月23日公開之WO 98/16654、1998年6月11日公開之WO 98/24893、1998年11月12日公開之WO 98/50433、1999年9月10日公開之WO 99/45031、1999年10月21日公開之WO 99/53049、2000年2月24日公開之WO 00 09560及2000年6月29日公開之WO 00/037504。XENOMOUSE轉殖基因小鼠產生完全人類抗體之成人樣人類譜系，且產生抗原特異性人類Mab。XENOMOUSE轉殖基因小鼠經由引入人類重鏈基因座及x輕鏈基因座之百萬鹼基(megabase)尺寸的生殖系組態YAC片段而含有約80%之人類抗體譜系。參見Mendez等人, Nature Genetics 15:146-156 (1997)；Green及Jakobovits J. Exp. Med. 188:483-495 (1998)，其揭示內容以引用的方式併入本文中。

4. 使用重組抗體文庫之抗-PRLR單株抗體

亦可使用活體外方法製備本發明之抗體，其中篩選抗體文庫以鑑別具有所需結合特異性之抗體。用於重組抗體文庫之此類篩選之方法為此項技術中熟知且包括例如以下中所述之方法：Ladner等人，美國專利第5,223,409號；Kang等人，PCT公開案第WO 92/18619號；Dower等人，PCT公開案第WO 91/17271號；Winter等人，PCT公開案第WO 92/20791號；Markland等人，PCT公開案第WO 92/15679號；Breitling等人，PCT公開案第WO 93/01288號；McCafferty等人，PCT公開案第WO 92/01047號；Garrard等人，PCT公開案第WO 92/09690號；Fuchs等人 (1991) Bio/Technology **9**:1370-1372；Hay等人 (1992) Hum Antibod Hybridomas 3:81-85；Huse等人 (1989) Science 246:1275-1281；McCafferty等人, Nature (1990) 348:552-554；Griffiths等人 (1993) EMBO J 12:725-734；Hawkins等人 (1992) J Mol

Biol 226:889-896；Clackson等人 (1991) Nature 352:624-628；Gram等人 (1992) PNAS 89:3576-3580；Garrad等人 (1991) Bio/Technology 9:1373-1377；Hoogenboom等人 (1991) Nuc Acid Res 19:4133-4137；及Barbas等人 (1991) PNAS 88:7978-7982、美國專利申請公開案20030186374及PCT公開案第WO 97/29131號，每一者之內容以引用的方式併入本文中。

重組抗體文庫可來自經PRLR或PRLR之一部分(諸如胞外域)免疫接種之個體。或者，重組抗體文庫可來自未處理個體(亦即，尚未經PRLR免疫接種之個體)，諸如來自尚未經人類PRLR免疫接種之人類個體之人類抗體文庫。本發明之抗體藉由用包含人類PRLR之肽篩選重組抗體文庫，從而選擇識別PRLR之彼等抗體來選擇。進行該篩選及選擇之方法為此項技術中所熟知，諸如先前段落中之參考文獻中所述之方法。為選擇對hPRLR具有特定結合親和力之本發明抗體，諸如以特定k_{off}速率常數自人類PRLR解離之抗體，可使用此項技術已知之表面電漿子共振方法選擇具有所需k_{off}速率常數之抗體。為選擇對hPRLR具有特定中和活性之本發明抗體，諸如具有特定IC_{50}之抗體，可使用此項技術已知用於評定hPRLR活性之抑制的標準方法。

在一個態樣中，本發明係關於一種結合人類PRLR之分離之抗體或其抗原結合部分。該抗體較佳為中和抗體。在各實施例中，抗體為重組抗體或單株抗體。

舉例而言，本發明之抗體亦可使用此項技術中已知之各種噬菌體呈現方法來產生。在噬菌體呈現方法中，功能抗體結構域呈現於帶有編碼其之聚核苷酸序列之噬菌體粒子的表面上。詳言之，可利用該噬菌體呈現自譜系或組合抗體文庫(例如人類或鼠類)表現之抗原結合

結構域。可用抗原，例如使用經標記抗原或者結合於或捕獲於固體表面或珠粒之抗原，來選擇或鑑別表現結合所關注之抗原之抗原結合結構域的噬菌體。該等方法中所使用之噬菌體通常為絲狀噬菌體，其包括由Fab、Fv或雙硫穩定之Fv抗體結構域與噬菌體基因III或基因VIII蛋白質重組融合之噬菌體表現之fd及M13結合結構域。可用於製備本發明抗體之噬菌體呈現方法的實例包括揭示於以下中之方法：Brinkman等人, J. Immunol. Methods 182:41-50 (1995)；Ames等人, J. Immunol. Methods 184:177-186 (1995)；Kettleborough等人, Eur. J. Immunol. 24:952-958 (1994)；Persic等人, Gene 187 9-18 (1997)；Burton等人, Advances in Immunology 57:191-280 (1994)；PCT申請案第PCT/GB91/01134號；PCT公開案WO 90/02809、WO 91/10737、WO 92/01047、WO 92/18619、WO 93/11236、WO 95/15982、WO 95/20401；及美國專利第5,698,426號、第5,223,409號、第5,403,484號、第5,580,717號、第5,427,908號、第5,750,753號、第5,821,047號、第5,571,698號、第5,427,908號、第5,516,637號、第5,780,225號、第5,658,727號、第5,733,743號及第5,969,108號，每一者以全文引用的方式併入本文中。

如以上參考文獻中所述，噬菌體選擇後，可自噬菌體分離抗體編碼區且將其用於產生包括人類抗體或任何其他所需抗原結合片段之全抗體，且例如如下文詳細描述，使其於包括哺乳動物細胞、昆蟲細胞、植物細胞、酵母及細菌之任何所需宿主中表現。舉例而言，亦可使用此項技術中已知之方法，諸如以下中揭示之方法採用重組產生Fab、Fab'及F(ab')2片段之技術：PCT公開案WO92/22324；Mullinax等人, BioTechniques 12(6):864-869 (1992)；及Sawai等人, AJRI 34:26-34

(1995)；及Better等人, Science 240:1041-1043 (1988)(該等參考文獻以全文引用的方式併入)。可用於產生單鏈Fv及抗體之技術的實例包括美國專利4,946,778及5,258,498；Huston等人, Methods in Enzymology 203:46-88 (1991)；Shu等人, PNAS 90:7995-7999 (1993)；及Skerra等人, Science 240:1038-1040 (1988)中所述之技術。

替代由噬菌體呈現篩選重組抗體文庫，可應用此項技術已知之篩選大型組合文庫之其他方法來鑑別本發明之雙重特異性抗體。一種類型替代表現系統為其中重組抗體文庫表現為RNA-蛋白質融合物的系統，如Szostak及Roberts之PCT公開案第WO 98/31700號及Roberts, R.W.及Szostak, J.W. (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:12297-12302中所述。在此系統中，藉由在其3'端帶有嘌呤黴素(一種肽基受體抗生素)之合成mRNA的活體外轉譯，在mRNA與其編碼之肽或蛋白質之間產生共價融合物。因此，可基於所編碼之肽或蛋白質(例如抗體或其部分)之性質(諸如抗體或其部分與雙重特異性抗原之結合)，自mRNA之複雜混合物(例如組合文庫)中富集特定mRNA。可由如上所述之重組方式(例如於哺乳動物宿主細胞中)表現自該等文庫之篩選回收之編碼抗體或其部分之核酸序列，且此外，可藉由再進行幾輪已在最初選擇之序列中引入突變之mRNA-肽融合物的篩選或由如上所述活體外使重組抗體親和力成熟之其他方法使其經歷進一步親和力成熟。

在另一方法中，本發明之抗體亦可使用此項技術中已知之酵母呈現方法來產生。在酵母呈現方法中，使用遺傳方法將抗體結構域繫栓於酵母細胞壁且使其呈現於酵母之表面上。詳言之，可利用該酵母呈現自譜系或組合抗體文庫(例如人類或鼠類)表現之抗原結合域。可用於製備本發明抗體之酵母呈現方法之實例包括以引用的方式併入本

文中的Wittrup等人(美國專利第6,699,658號)中揭示之方法。

B. 重組PRLR抗體之產生

本發明之抗體可藉由此項技術中已知之許多技術中任一者來產生。舉例而言，自宿主細胞表現，其中藉由標準技術將編碼重鏈及輕鏈之表現載體轉染至宿主細胞中。術語「轉染」之各種形式意欲涵蓋常用於將外源DNA引入原核生物或真核生物宿主細胞中之多種技術，例如電穿孔、磷酸鈣沈澱、DEAE-葡聚糖轉染及其類似技術。雖然有可能於原核生物或真核生物宿主細胞中表現本發明之抗體，但於真核生物細胞中表現抗體較佳且最佳於哺乳動物宿主細胞中表現，因為該等真核生物細胞(且尤其哺乳動物細胞)比原核生物細胞更有可能組裝及分泌適當摺疊且具免疫活性之抗體。

表現本發明之重組抗體之較佳哺乳動物宿主細胞包括中國倉鼠卵巢(CHO細胞)(包括在Urlaub及Chasin, (1980) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216-4220中描述之dhfr- CHO細胞，例如R.J. Kaufman及P.A. Sharp (1982) Mol. Biol. 159:601-621中所述，其與DHFR可選標記物一起使用)、NS0骨髓瘤細胞、COS細胞及SP2細胞。當將編碼抗體基因之重組表現載體引入哺乳動物宿主細胞中時，藉由將宿主細胞培養足以使抗體在宿主細胞中表現或更佳使抗體分泌至宿主細胞生長之培養基中之時段來產生抗體。可使用標準蛋白質純化方法自培養基回收抗體。

亦可使用宿主細胞產生功能性抗體片段，諸如Fab片段或scFv分子。應瞭解，對於以上程序之變更係在本發明之範疇內。舉例而言，可能需要用編碼本發明抗體之輕鏈及/或重鏈之功能性片段的DNA轉染宿主細胞。亦可使用重組DNA技術來移除一些或所有編碼與所關注

之抗原結合不需要之輕鏈與重鏈中之任一者或兩者的DNA。本發明抗體亦涵蓋由該等截短之DNA分子表現之分子。另外，可藉由標準化學交聯方法使本發明抗體與第二抗體交聯來產生一條重鏈及一條輕鏈為本發明之抗體且另一條重鏈及輕鏈對除所關注之抗原以外之抗原具有特異性的雙功能抗體。

在用於本發明之抗體或其抗原結合部分重組表現的一較佳系統中，藉由磷酸鈣介導之轉染將編碼抗體重鏈與抗體輕鏈兩者之重組表現載體引入dhfr- CHO細胞中。在重組表現載體中，抗體重鏈與輕鏈基因各自與CMV強化子/AdMLP啟動子調控元件可操作地連接以驅動基因之高水準轉錄。重組表現載體亦帶有DHFR基因，其允許使用甲胺喋呤選擇/擴增來選擇已經載體轉染之CHO細胞。培養經選擇之轉型體宿主細胞以允許表現抗體重鏈及輕鏈且自培養基回收完整抗體。使用標準分子生物學技術來製備重組表現載體，轉染宿主細胞，選擇轉型體，培養宿主細胞且自培養基回收抗體。本發明進一步提供一種合成本發明重組抗體之方法，該方法係藉由在適合培養基中培養本發明之宿主細胞直至合成本發明之重組抗體。該方法可進一步包含自該培養基中分離重組抗體。

1. 人類化抗-PRLR抗體

表5為本發明之較佳人類化抗-hPRLR抗體之VH及VL區的胺基酸序列列表。

表5：VH及VL區之胺基酸序列列表

SEQ ID No.	蛋白質區		序列
			123456789**0**123456789**0**1234567890
39	**VH.1z Ab1**		QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**G YTFTTYWMH**WVRQAPGQGLEWMG**EI DPSDSYSNYNQKFKD**RVTITADKSTSTA YMELSSLRSEDTAVYYCAR**NGGLGPA WFSY**WGQGTLVTVSS
40	VH.1z Ab1 CDR-H1	SEQ ID No.: 39之殘基 26-35	**GYTFTTYWMH**
41	VH.1z Ab1 CDR-H2	SEQ ID No.: 39之殘基 50-66	**EIDPSDSYSNYNQKFKD**
42	VH.1z Ab1 CDR-H3	SEQ ID No.: 39之殘基 99-109	**NGGLGPAWFSY**
			123456789**0**123456789**0**1234567890
43	**VH.1 Ab1**		EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**GY TFTTYWMH**WVRQAPGQGLEWMG**EID PSDSYSNYNQKFKD**RVTITADKSTSTAY MELSSLRSEDTAVYYCAR**NGGLGPAW FSY**WGQGTLVTVSS
40	VH.1 Ab1 CDR-H1	SEQ ID No.: 43之殘基 26-35	**GYTFTTYWMH**
41	VH.1 Ab1 CDR-H2	SEQ ID No.: 43之殘基 50-66	**EIDPSDSYSNYNQKFKD**
42	VH.1 Ab1 CDR-H3	SEQ ID No.: 43之殘基 99-109	**NGGLGPAWFSY**
			123456789**0**123456789**0**1234567890
44	**VH.1a Ab1**		EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**GY TFTTYWMH**WVRQAPGQGLEWIG**EIDP SDSYSNYNQKFKD**RATLTVDKSTSTAY MELSSLRSEDTAVYYCAR**NGGLGPAW FSY**WGQGTLVTVSS
40	VH.1a Ab1 CDR-H1	SEQ ID No.: 44之殘基 26-35	**GYTFTTYWMH**
41	VH.1a Ab1 CDR-H2	SEQ ID No.: 44之殘基 50-66	**EIDPSDSYSNYNQKFKD**
42	VH.1a Ab1 CDR-H3	SEQ ID No.: 44之殘基 99-109	**NGGLGPAWFSY**
			123456789**0**123456789**0**1234567890
45	**VH.1b Ab1**		EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**GG TFTTYWMH**WVRQAPGQGLEWIG**EIDP SDSYSNYAQKF**QGRVTITVDKSTSTAY MELSSLRSEDTAVYYCAR**NGGLGPAW FSY**WGQGTLVTVSS
46	VH.1b Ab1 CDR-H1	SEQ ID No.: 45之殘基 26-35	**GGTFTTYWMH**
47	VH.1b Ab1 CDR-H2	SEQ ID No.: 45之殘基 50-64	**EIDPSDSYSNYAQKF**
42	VH.1b Ab1 CDR-H3	SEQ ID No.: 45之殘基 99-109	**NGGLGPAWFSY**
			123456789**0**123456789**0**1234567890

48	**VL.1 Ab1**		DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITC**KASQY** **VGTAVA**WYQQKPGKAPKLLIY**SASNRY** **T**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYC**QQYSSYPWT**FGGGTKVEIK
49	VL.1 Ab1 CDR-L1	SEQ ID No.: 48之殘基 24-34	**KASQYVGTAVA**
50	VL.1 Ab1 CDR-L2	SEQ ID No.: 48之殘基 50-56	**SASNRYT**
51	VL.1 Ab1 CDR-L3	SEQ ID No.: 48之殘基 89-97	**QQYSSYPWT**
			123456789**0**123456789**0**1234567890
52	**VL.1a Ab1**		DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITC**KASQY** **VGTAVA**WYQQKPGKSPKLLIY**SASNRY** **T**GVPSRFSDSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYFC**QQYSSYPWT**FGGGTKVEIK
49	VL.1a Ab1 CDR-L1	SEQ ID No.: 52之殘基 24-34	**KASQYVGTAVA**
50	VL.1a Ab1 CDR-L2	SEQ ID No.: 52之殘基 50-56	**SASNRYT**
51	VL.1a Ab1 CDR-L3	SEQ ID No.: 52之殘基 89-97	**QQYSSYPWT**
			123456789**0**123456789**0**1234567890
53	**VL.2 Ab1**		EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC**KASQY** **VGTAVA**WYQQKPGQAPRLLIY**SASNRY** **T**GIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAV YYC**QQYSSYPWT**FGGGTKVEIK
49	VL.2 Ab1 CDR-L1	SEQ ID No.: 53之殘基 24-34	**KASQYVGTAVA**
50	VL.2 Ab1 CDR-L2	SEQ ID No.: 53之殘基 50-56	**SASNRYT**
51	VL.2 Ab1 CDR-L3	SEQ ID No.: 53之殘基 89-97	**QQYSSYPWT**
			123456789**0**123456789**0**1234567890
54	**VL.2a Ab1**		EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC**KASQY** **VGTAVA**WYQQKPGQSPRLLIY**SASNRY** **T**GVPARFSDSGSGTEFTLTISSLQSEDFA VYFC**QQYSSYPWT**FGGGTKVEIK
49	VL.2a Ab1 CDR-L1	SEQ ID No.: 54之殘基 24-34	**KASQYVGTAVA**
50	VL.2a Ab1 CDR-L2	SEQ ID No.: 54之殘基 50-56	**SASNRYT**
51	VL.2a Ab1 CDR-L3	SEQ ID No.: 54之殘基 89-97	**QQYSSYPWT**
			123456789**0**123456789**0**1234567890

SEQ ID No.	**蛋白質區**		**序列**
			123456789**0**123456789**0**1234567890

55	**VH.1z Ab2**		QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**G YTFTSFWMH**WVRQAPGQGLEWMG**VI DPSDTYTNYNQKFKG**RVTITADESTST AYMELSSLRSEDTAVYYCAR**GDYSNW FTY**WGQGTLVTVSS
56	VH.1z Ab2 CDR-H1	SEQ ID No.: 55之殘基 26-35	**GYTFTSFWMH**
57	VH.1z Ab2 CDR-H2	SEQ ID No.: 55之殘基 50-66	**VIDPSDTYTNYNQKFKG**
58	VH.1z Ab2 CDR-H3	SEQ ID No.: 55之殘基 99-107	**GDYSNWFTY**
			123456789**0**123456789**0**1234567890
59	**VH.1 Ab2**		EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**GY TFTSFWMH**WVRQAPGQGLEWMG**VID PSDTYTNYNQKFKG**RVTITADESTSTA YMELSSLRSEDTAVYYCAR**GDYSNWF TY**WGQGTLVTVSS
56	VH.1 Ab2 CDR-H1	SEQ ID No.: 59之殘基 26-35	**GYTFTSFWMH**
57	VH.1 Ab2 CDR-H2	SEQ ID No.: 59之殘基 50-66	**VIDPSDTYTNYNQKFKG**
58	VH.1 Ab2 CDR-H3	SEQ ID No.: 59之殘基 99-107	**GDYSNWFTY**
			123456789**0**123456789**0**1234567890
60	**VH.1a Ab2**		EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**GY TFTSFWMH**WVRQAPGQGLEWIG**VIDP SDTYTNYNQKFKG**RATLTVDESSSTAY MELSSLRSEDTAVYYCAR**GDYSNWFT YW**GQGTLVTVSS
56	VH.1a Ab2 CDR-H1	SEQ ID No.: 60之殘基 26-35	**GYTFTSFWMH**
57	VH.1a Ab2 CDR-H2	SEQ ID No.: 60之殘基 50-66	**VIDPSDTYTNYNQKFKG**
58	VH.1a Ab2 CDR-H3	SEQ ID No.: 60之殘基 99-107	**GDYSNWFTY**
			123456789**0**123456789**0**1234567890
61	**VH.1b Ab2**		EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**GG TFTSFWMH**WVRQAPGQGLEWIG**VIDP SDTYTNYAQKFQG**RVTITVDESTSTAY MELSSLRSEDTAVYYCAR**GDYSNWFT YW**GQGTLVTVSS
62	VH.1b Ab2 CDR-H1	SEQ ID No.: 61之殘基 26-35	**GGTFTSFWMH**
63	VH.1b Ab2 CDR-H2	SEQ ID No.: 61之殘基 50-66	**VIDPSDTYTNYAQKFQG**
58	VH.1b Ab2 CDR-H3	SEQ ID No.: 61之殘基 99-107	**GDYSNWFTY**
			123456789**0**123456789**0**1234567890
64	**VL.1 Ab2**		DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISC**RSSQRL VHSNGNTYLH**WYLQKPGQSPQLLIY**K VSNRFS**GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRV EAEDVGVYYC**SQSTHVPWT**FGGGTKV EIK

65	VL.1 Ab2 CDR-L1	SEQ ID No.: 64之殘基 24-39	**RSSQRLVHSNGNTYLH**
66	VL.1 Ab2 CDR-L2	SEQ ID No.: 64之殘基 55-61	**KVSNRFS**
67	VL.1 Ab2 CDR-L3	SEQ ID No.: 64之殘基 94-102	**SQSTHVPWT**
			123456789**0**123456789**0**1234567890
68	**VL.1a Ab2**		DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISC**RSSQR LVHSNGNTYLH**WYLQKPGQSPQLLIY **KVSNRFS**GVPDRFSGSGSGTDFTLKISR VEAEDVGVYFC**SQSTHVPWT**FGGGTK VEIK
65	VL.1a Ab2 CDR-L1	SEQ ID No.: 64之殘基 24-39	**RSSQRLVHSNGNTYLH**
66	VL.1a Ab2 CDR-L2	SEQ ID No.: 64之殘基 55-61	**KVSNRFS**
67	VL.1a Ab2 CDR-L3	SEQ ID No.: 64之殘基 94-102	**SQSTHVPWT**
			123456789**0**123456789**0**1234567890
69	**VL.1b Ab2**		DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISC**RSSQR LVHSNGNTYLH**WYLQKPGQSPQLLIY **KVSNRFS**GVPDRFSGSGSGTDFTLKISR VEAEDVGVYYC**SQSTHVPWT**FGGGTK VEIK
65	VL.1b Ab2 CDR-L1	SEQ ID No.: 69之殘基 24-39	**RSSQRLVHSNGNTYLH**
66	VL.1b Ab2 CDR-L2	SEQ ID No.: 69之殘基 55-61	**KVSNRFS**
67	VL.1b Ab2 CDR-L3	SEQ ID No.: 69之殘基 94-102	**SQSTHVPWT**
			123456789**0**123456789**0**1234567890

SEQ ID No.	**蛋白質區**		**序列**
			123456789**0**123456789**0**1234567890
70	**VH.1z Ab3**		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**G YTFTDYNIH**WVRQAPGQGLEWMG**YIY PNNDGTGYNQKFKS**RVTMTTDTSTST AYMELRSLRSDDTAVYYCAR**GDGNYV GDMDY**WGQGTTVTVSS
71	VH.1z Ab3 CDR-H1	SEQ ID No.: 70之殘基 26-35	**GYTFTDYNIH**
72	VH.1z Ab3 CDR-H2	SEQ ID No.: 70之殘基 50-66	**YIYPNNDGTGYNQKFKS**
73	VH.1z Ab3 CDR-H3	SEQ ID No.: 70之殘基 99-109	**GDGNYVGDMDY**
			123456789**0**123456789**0**1234567890
74	**VH.1 Ab3**		EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**G YTFTDYNIH**WVRQAPGQGLEWMG**YIY PNNDGTGYNQKFKS**RVTMTTDTSTST AYMELRSLRSDDTAVYYCAR**GDGNYV GDMDY**WGQGTTVTVSS

71	VH.1 Ab3 CDR-H1	SEQ ID No.: 74之殘基 26-35	**GYTFTDYNIH**
72	VH.1 Ab3 CDR-H2	SEQ ID No.: 74之殘基 50-66	**YIYPNNDGTGYNQKFKS**
73	VH.1 Ab3 CDR-H3	SEQ ID No.: 74之殘基 99-109	**GDGNYVGDMDY**
			12345678901234567890123456789**0**
75	**VH.1a Ab3**		EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**G YTFTDYNIH**WVRQAPGQGLEWIG**YIYP NNDGTGYNQKFKS**RATLTVDNSTSTAY MELRSLRSDDTAVYYCAR**GDGNYVGD MDY**WGQGTTVTVSS
71	VH.1a Ab3 CDR-H1	SEQ ID No.: 75之殘基 26-35	**GYTFTDYNIH**
72	VH.1a Ab3 CDR-H2	SEQ ID No.: 75之殘基 50-66	**YIYPNNDGTGYNQKFKS**
73	VH.1a Ab3 CDR-H3	SEQ ID No.: 75之殘基 99-109	**GDGNYVGDMDY**
			12345678901234567890123456789**0**
76	**VH.1b Ab3**		EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**G YTFTDYNIH**WVRQAPGQGLEWIG**YIYP NNDGTGYAQKLQG**RVTMTVDTSTSTA YMELRSLRSDDTAVYYCAR**GDGNYVG DMDY**WGQGTTVTVSS
71	VH.1b Ab3 CDR-H1	SEQ ID No.: 76之殘基 26-35	**GYTFTDYNIH**
77	VH.1b Ab3 CDR-H2	SEQ ID No.: 76之殘基 50-66	**YIYPNNDGTGYAQKLQG**
73	VH.1b Ab3 CDR-H3	SEQ ID No.: 76之殘基 99-109	**GDGNYVGDMDY**
			12345678901234567890123456789**0**
78	**VL.1 Ab3**		DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASENI YSYLA**WYQQKPGKAPKLLIY**NAKTLA E**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYC**QHHYATPFT**FGQGTKLEIK
79	VL.1 Ab3 CDR-L1	SEQ ID No.: 78之殘基 24-34	**RASENIYSYLA**
80	VL.1 Ab3 CDR-L2	SEQ ID No.: 78之殘基 50-56	**NAKTLAE**
81	VL.1 Ab3 CDR-L3	SEQ ID No.: 78之殘基 99-107	**QHHYATPFT**
			12345678901234567890123456789**0**
82	**VL.1a Ab3**		DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASENI YSYLA**WYQQKPGKPPKLLVY**NAKTLA E**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYC**QHHYATPFT**FGQGTKLEIK
79	VL.1a Ab3 CDR-L1	SEQ ID No.: 82之殘基 24-34	**RASENIYSYLA**
80	VL.1a Ab3 CDR-L2	SEQ ID No.: 82之殘基 50-56	**NAKTLAE**
81	VL.1a Ab3 CDR-L3	SEQ ID No.: 82之殘基 99-107	**QHHYATPFT**

			123456789**0**123456789**0**1234567890
83	**VL.1b Ab3**		DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASENI YSYLA**WYQQKPGKAPKLLVY**NAKTLA** EGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYC**QHHYATPFT**FGQGTKLEIK
79	VL.1b Ab3 CDR-L1	SEQ ID No.: 83之殘基 24-34	**RASENIYSYLA**
80	VL.1b Ab3 CDR-L2	SEQ ID No.: 83之殘基 50-56	**NAKTLAE**
81	VL.1b Ab3 CDR-L3	SEQ ID No.: 83之殘基 99-107	**QHHYATPFT**
			123456789**0**123456789**0**1234567890

SEQ ID No.	**蛋白質區**		**序列**
			123456789**0**123456789**0**1234567890
84	**VH.1z Ab4**		QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**G YTFTSYWIH**WVRQAPGQGLEWMG**EID PSDSYTNYNQKFKG**RVTITADKSTSTA YMELSSLRSEDTAVYYCAR**SFFTNWFA YW**GQGTLVTVSS
85	VH.1z Ab4 CDR-H1	SEQ ID No.: 84之殘基 26-35	**GYTFTSYWIH**
86	VH.1z Ab4 CDR-H2	SEQ ID No.: 84之殘基 50-66	**EIDPSDSYTNYNQKFKG**
87	VH.1z Ab4 CDR-H3	SEQ ID No.: 84之殘基 99-107	**SFFTNWFAY**
			123456789**0**123456789**0**1234567890
88	**VH.1 Ab4**		EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**GY TFTSYWIH**WVRQAPGQGLEWMG**EIDP SDSYTNYNQKFKG**RVTITADKSTSTAY MELSSLRSEDTAVYYCAR**SFFTNWFAY** WGQGTLVTVSS
85	VH.1 Ab4 CDR-H1	SEQ ID No.: 88之殘基 26-35	**GYTFTSYWIH**
86	VH.1 Ab4 CDR-H2	SEQ ID No.: 88之殘基 50-66	**EIDPSDSYTNYNQKFKG**
87	VH.1 Ab4 CDR-H3	SEQ ID No.: 88之殘基 99-107	**SFFTNWFAY**
			123456789**0**123456789**0**1234567890
89	**VH.1a Ab4**		EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**GY TFTSYWIH**WVRQAPGQGLEWIG**EIDPS DSYTNYNQKFKG**RATLTVDKSSSTAY MELSSLRSEDTAVYYCAR**SFFTNWFAY** WGQGTLVTVSS
85	VH.1a Ab4 CDR-H1	SEQ ID No.: 89之殘基 26-35	**GYTFTSYWIH**
86	VH.1a Ab4 CDR-H2	SEQ ID No.: 89之殘基 50-66	**EIDPSDSYTNYNQKFKG**
87	VH.1a Ab4 CDR-H3	SEQ ID No.: 89之殘基 99-107	**SFFTNWFAY**
			123456789**0**123456789**0**1234567890

121	**VH.1a.2 Ab4**		EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**GY TFTSYWIH**WVRQAPGQGLEWIG**EIDPS DSYTNYNQKFKG**RATLTVDRSSSTAYM ELSSLRSEDTAVYYCGR**SFFTNWFAY**W GQGTLVTVSS
85	VH.1a.2 Ab4 CDR-H1	SEQ ID No.: 121之殘基26-35	**GYTFTSYWIH**
86	VH.1a.2 Ab4 CDR-H2	SEQ ID No.: 121之殘基50-66	**EIDPSDSYTNYNQKFKG**
87	VH.1a.2 Ab4 CDR-H3	SEQ ID No.: 121之殘基99-107	**SFFTNWFAY**
			12345678901234567890123456789**0**
122	**VH.1a.3 Ab4**		EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**GY TFTSYWIH**WVRQAPGQGLEWIG**EIDPS DSYTNYNQKFKG**RATLTVDKSSSTAY MELSSLRSEDTAVYYCGR**SFFTNWFAY** WGQGTLVTVSS
85	VH.1a.3 Ab4 CDR-H1	SEQ ID No.: 122之殘基26-35	**GYTFTSYWIH**
86	VH.1a.3 Ab4 CDR-H2	SEQ ID No.: 122之殘基50-66	**EIDPSDSYTNYNQKFKG**
87	VH.1a.3 Ab4 CDR-H3	SEQ ID No.: 122之殘基99-107	**SFFTNWFAY**
			12345678901234567890123456789**0**
123	**VH.1b Ab4**		EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**GG TFTSYWIH**WVRQAPGQGLEWIG**EIDPS DSYTNYAQKFQG**RVTITVDKSTSTAYM ELSSLRSEDTAVYYCAR**SFFTNWFAY**W GQGTLVTVSS
149	VH.1b Ab4 CDR-H1	SEQ ID No.: 123之殘基26-35	**GGTFTSYWIH**
150	VH.1b Ab4 CDR-H2	SEQ ID No.: 123之殘基50-66	**EIDPSDSYTNYAQKFQG**
87	VH.1b Ab4 CDR-H3	SEQ ID No.: 123之殘基99-107	**SFFTNWFAY**
			12345678901234567890123456789**0**
90	**VH.1b.2 Ab4**		EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**GY TFTSYWIH**WVRQAPGQGLEWIG**EIDPS DSYTNYNQKFKG**RVTITVDKSTSTAYM ELSSLRSEDTAVYYCAR**SFFTNWFAY**W GQGTLVTVSS
85	VH.1b.2 Ab4 CDR-H1	SEQ ID No.: 90之殘基26-35	**GYTFTSYWIH**
86	VH.1b.2 Ab4 CDR-H2	SEQ ID No.: 90之殘基50-66	**EIDPSDSYTNYNQKFKG**
87	VH.1b.2 Ab4 CDR-H3	SEQ ID No.: 90之殘基99-107	**SFFTNWFAY**
			12345678901234567890123456789**0**
91	**VL.1 Ab4**		DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISC**RSSQSL VHSNGNTYLH**WYLQKPGQSPQLLIY**K VSNRFS**GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRV EAEDVGVYYC**SQSTHVPFT**FGGGTKV EIK

92	VL.1 Ab4 CDR-H1	SEQ ID No.: 91之殘基 24-39	**RSSQSLVHSNGNTYLH**
93	VL.1 Ab4 CDR-H2	SEQ ID No.: 91之殘基 55-61	**KVSNRFS**
94	VL.1 Ab4 CDR-H3	SEQ ID No.: 91之殘基 94-102	**SQSTHVPFT**
			123456789**0**123456789**0**1234567890
95	**VL.1a Ab4**		DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISC**RSSQS LVHSNGNTYLH**WYLQKPGQSPQLLIY **KVSNRFS**GVPDRFSGSGSGTDFTLKISR VEAEDVGVYFC**SQSTHVPFT**FGGGTK VEIK
92	VL.1a Ab4 CDR-H1	SEQ ID No.: 95之殘基 24-39	**RSSQSLVHSNGNTYLH**
93	VL.1a Ab4 CDR-H2	SEQ ID No.: 95之殘基 55-61	**KVSNRFS**
94	VL.1a Ab4 CDR-H3	SEQ ID No.: 95之殘基 94-102	**SQSTHVPFT**
			123456789**0**123456789**0**1234567890
96	**VL.1b Ab4**		DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISC**RSSQS LVHSNGNTYLH**WYLQKPGQSPQLLIY **KVSNRFS**GVPDRFSGSGSGTDFTLKISR VEAEDVGVYYC**SQSTHVPFT**FGGGTK VEIK
92	VL.1b Ab4 CDR-H1	SEQ ID No.: 96之殘基 24-39	**RSSQSLVHSNGNTYLH**
93	VL.1b Ab4 CDR-H2	SEQ ID No.: 96之殘基 55-61	**KVSNRFS**
94	VL.1b Ab4 CDR-H3	SEQ ID No.: 96之殘基 94-102	**SQSTHVPFT**
			123456789**0**123456789**0**1234567890

如本文中所使用之術語「Ab1」係指包含以下之抗體：(i)具有選自由SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 43、SEQ ID NO: 44及SEQ ID NO: 45組成之群之胺基酸序列的一個可變重鏈；及(ii)具有選自由SEQ ID NO: 48、SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 53及SEQ ID NO: 54組成之群之胺基酸序列的一個可變輕鏈。

如本文中所使用之術語「Ab2」係指包含以下之抗體：(i)具有選自由SEQ ID NO: 55、SEQ ID NO: 59、SEQ ID NO: 60及SEQ ID NO: 61組成之群之胺基酸序列的一個可變重鏈；及(ii)具有選自由SEQ ID NO: 64、SEQ ID NO: 68及SEQ ID NO: 69組成之群之胺基酸序列的一

個可變輕鏈。

如本文中所使用之術語「Ab3」係指包含以下之抗體：(i)具有選自由SEQ ID NO: 70、SEQ ID NO: 74、SEQ ID NO: 75及SEQ ID NO: 76組成之群之胺基酸序列的一個可變重鏈；及(ii)具有選自由SEQ ID NO: 78、SEQ ID NO: 82及SEQ ID NO: 83組成之群之胺基酸序列的一個可變輕鏈。

如本文中所使用之術語「Ab4」係指包含以下之抗體：(i)具有選自由SEQ ID NO: 84、SEQ ID NO: 88、SEQ ID NO: 89、SEQ ID NO: 90、SEQ ID NO: 121、SEQ ID NO: 122及SEQ ID NO: 123組成之群之胺基酸序列的一個可變重鏈；及(ii)具有選自由SEQ ID NO: 91、SEQ ID NO: 95及SEQ ID NO: 96組成之群之胺基酸序列的一個可變輕鏈。

在特定實施例中，本發明提供具有如下表6中所闡述之重鏈及輕鏈序列的人類化抗體：Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20、Ab21、Ab22、Ab23、Ab24、Ab25、Ab26、Ab27、Ab28、Ab29、Ab30、Ab31、Ab32、Ab33、Ab34、Ab35、Ab36、Ab37、Ab38、Ab39、Ab40、Ab41、Ab42、Ab43、Ab44、Ab45、Ab46、Ab47、Ab48、Ab49、Ab50、Ab51、Ab52、Ab53、Ab54及Ab55。

表6：人類化PRLR抗體及其序列

Ab	重鏈序列	HC SEQ ID NO:	輕鏈序列	LC SEQ ID NO:	可變序列
	12345678901234567890123456789**0**		12345678901234567890123456789**0**		
Ab14	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGY TFTTYWMHWVRQAPGQGLEWMGEIDP SDSYSNYNQKFKDRVTITADKSTSTAYM ELSSLRSEDTAVYYCARNGGLGPAWFSY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK	124	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCKASQY VGTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASNRYT GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQYSSYPWTFGGGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC	125	Ab1 HC.1 及 Ab1 LC.1
	12345678901234567890123456789**0**		12345678901234567890123456789**0**		
Ab15	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGY TFTTYWMHWVRQAPGQGLEWMGEIDP SDSYSNYNQKFKDRVTITADKSTSTAYM ELSSLRSEDTAVYYCARNGGLGPAWFSY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK	124	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCKASQY VGTAVAWYQQKPGKSPKLLIYSASNRYT GVPSRFSDSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY FCQQYSSYPWTFGGGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC	126	Ab1 HC.1 及 Ab1 LC.1a
	12345678901234567890123456789**0**		12345678901234567890123456789**0**		
Ab16	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGY TFTTYWMHWVRQAPGQGLEWMGEIDP SDSYSNYNQKFKDRVTITADKSTSTAYM ELSSLRSEDTAVYYCARNGGLGPAWFSY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK	124	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASQYV GTAVAWYQQKPGQAPRLLIYSASNRYTG IPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYY CQQYSSYPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC	127	Ab1 HC.1 及 Ab1 LC.2
	12345678901234567890123456789**0**		12345678901234567890123456789**0**		

Ab17	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGY TFTTYWMHWVRQAPGQGLEWMGEIDP SDSYSNYNQKFKDRVTITADKSTSTAYM ELSSLRSEDTAVYYCARNGGLGPAWFSY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK	124	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASQYV GTAVAWYQQKPGQSPRLLIYSASNRYTG VPARFSDSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYF CQQYSSYPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC	128	Ab1 HC.1 及 Ab1 LC.2a
	12345678901234567890123456789**0**		12345678901234567890123456789**0**		
Ab18	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGY TFTTYWMHWVRQAPGQGLEWIGEIDPS DSYSNYNQKFKDRATLTVDKSTSTAYME LSSLRSEDTAVYYCARNGGLGPAWFSY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK	129	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCKASQY VGTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASNRYT GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQYSSYPWTFGGGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC	125	Ab1 HC.1a 及 Ab1 LC.1
	12345678901234567890123456789**0**		12345678901234567890123456789**0**		
Ab19	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGY TFTTYWMHWVRQAPGQGLEWIGEIDPS DSYSNYNQKFKDRATLTVDKSTSTAYME LSSLRSEDTAVYYCARNGGLGPAWFSY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK	129	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCKASQY VGTAVAWYQQKPGKSPKLLIYSASNRYT GVPSRFSDSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY FCQQYSSYPWTFGGGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC	126	Ab1 HC.1a 及 Ab1 LC.1a
	12345678901234567890123456789**0**		12345678901234567890123456789**0**		

Ab20	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGY TFTTYWMHWVRQAPGQGLEWIGEIDPS DSYSNYNQKFKDRATLTVDKSTSTAYME LSSLRSEDTAVYYCARNGGLGPAWFSY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK	129	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASQYV GTAVAWYQQKPGQAPRLLIYSASNRYTG IPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYY CQQYSSYPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC	127	Ab1 HC.1a 及 Ab1 LC.2
	12345678901234567890123456789**0**		12345678901234567890123456789**0**		
Ab21	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGY TFTTYWMHWVRQAPGQGLEWIGEIDPS DSYSNYNQKFKDRATLTVDKSTSTAYME LSSLRSEDTAVYYCARNGGLGPAWFSY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK	129	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASQYV GTAVAWYQQKPGQSPRLLIYSASNRYTG VPARFSDSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYF CQQYSSYPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC	128	Ab1 HC.1a 及 Ab1 LC.2a
	12345678901234567890123456789**0**		12345678901234567890123456789**0**		
Ab22	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGG TFTTYWMHWVRQAPGQGLEWIGEIDPS DSYSNYAQKFQGRVTITVDKSTSTAYME LSSLRSEDTAVYYCARNGGLGPAWFSY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK	130	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCKASQY VGTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASNRYT GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQYSSYPWTFGGGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC	125	Ab1 HC.1b 及 Ab1 LC.1
	12345678901234567890123456789**0**		12345678901234567890123456789**0**		

Ab23	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGG TFTTYWMHWVRQAPGQGLEWIGEIDPS DSYSNYAQKFQGRVTITVDKSTSTAYME LSSLRSEDTAVYYCARNGGLGPAWFSY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK	130	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCKASQY VGTAVAWYQQKPGKSPKLLIYSASNRYT GVPSRFSDSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY FCQQYSSYPWTFGGGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC	126	Ab1 HC.1b 及 Ab1 LC.1a
	12345678901234567890123456789**0**		12345678901234567890123456789**0**		
Ab24	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGG TFTTYWMHWVRQAPGQGLEWIGEIDPS DSYSNYAQKFQGRVTITVDKSTSTAYME LSSLRSEDTAVYYCARNGGLGPAWFSY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK	130	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASQYV GTAVAWYQQKPGQAPRLLIYSASNRYTG IPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYY CQQYSSYPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC	127	Ab1 HC.1b 及 Ab1 LC.2
	12345678901234567890123456789**0**		12345678901234567890123456789**0**		
Ab25	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGG TFTTYWMHWVRQAPGQGLEWIGEIDPS DSYSNYAQKFQGRVTITVDKSTSTAYME LSSLRSEDTAVYYCARNGGLGPAWFSY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK	130	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASQYV GTAVAWYQQKPGQSPRLLIYSASNRYTG VPARFSDSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYF CQQYSSYPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC	128	Ab1 HC.1b 及 Ab1 LC.2a
	12345678901234567890123456789**0**		12345678901234567890123456789**0**		

Ab26	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGY TFTSFWMHWVRQAPGQGLEWMGVIDP SDTYTNYNQKFKGRVTITADESTSTAYM ELSSLRSEDTAVYYCARGDYSNWFTYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK	131	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQRL VHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKV SNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGVYYCSQSTHVPWTFGGGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	132	Ab2 HC.1 及 Ab2 LC.1
	12345678901234567890123456789**0**		12345678901234567890123456789**0**		
Ab27	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGY TFTSFWMHWVRQAPGQGLEWMGVIDP SDTYTNYNQKFKGRVTITADESTSTAYM ELSSLRSEDTAVYYCARGDYSNWFTYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK	131	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQRL VHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKV SNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGVYFCSQSTHVPWTFGGGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	133	Ab2 HC.1 及 Ab2 LC.1a
	12345678901234567890123456789**0**		12345678901234567890123456789**0**		
Ab28	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGY TFTSFWMHWVRQAPGQGLEWMGVIDP SDTYTNYNQKFKGRVTITADESTSTAYM ELSSLRSEDTAVYYCARGDYSNWFTYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK	131	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQRL VHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKV SNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGVYYCSQSTHVPWTFGGGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	134	Ab2 HC.1 及 Ab2 LC.1b
	12345678901234567890123456789**0**		12345678901234567890123456789**0**		

Ab29	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGY TFTSFWMHWVRQAPGQGLEWIGVIDPS DTYTNYNQKFKGRATLTVDESSSTAYME LSSLRSEDTAVYYCARGDYSNWFTYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK	135	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQRL VHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKV SNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGVYYCSQSTHVPWTFGGGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	132	Ab2 HC.1a 及 Ab2 LC.1
	12345678901234567890123456789**0**		12345678901234567890123456789**0**		
Ab30	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGY TFTSFWMHWVRQAPGQGLEWIGVIDPS DTYTNYNQKFKGRATLTVDESSSTAYME LSSLRSEDTAVYYCARGDYSNWFTYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK	135	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQRL VHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKV SNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGVYFCSQSTHVPWTFGGGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	133	Ab2 HC.1a 及 Ab2 LC.1a
	12345678901234567890123456789**0**		12345678901234567890123456789**0**		
Ab31	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGY TFTSFWMHWVRQAPGQGLEWIGVIDPS DTYTNYNQKFKGRATLTVDESSSTAYME LSSLRSEDTAVYYCARGDYSNWFTYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK	135	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQRL VHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKV SNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGVYYCSQSTHVPWTFGGGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	134	Ab2 HC.1a 及 Ab2 LC.1b
	12345678901234567890123456789**0**		12345678901234567890123456789**0**		

Ab32	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGG TFTSFWMHWVRQAPGQGLEWIGVIDPS DTYTNYAQKFQGRVTITVDESTSTAYME LSSLRSEDTAVYYCARGDYSNWFTYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK	136	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQRL VHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKV SNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGVYYCSQSTHVPWTFGGGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	132	Ab2 HC.1b 及 Ab2 LC.1
	12345678901234567890123456789**0**		12345678901234567890123456789**0**		
Ab33	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGG TFTSFWMHWVRQAPGQGLEWIGVIDPS DTYTNYAQKFQGRVTITVDESTSTAYME LSSLRSEDTAVYYCARGDYSNWFTYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK	136	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQRL VHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKV SNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGVYFCSQSTHVPWTFGGGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	133	Ab2 HC.1b 及 Ab2 LC.1a
	12345678901234567890123456789**0**		12345678901234567890123456789**0**		
Ab34	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGG TFTSFWMHWVRQAPGQGLEWIGVIDPS DTYTNYAQKFQGRVTITVDESTSTAYME LSSLRSEDTAVYYCARGDYSNWFTYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK	136	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQRL VHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKV SNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGVYYCSQSTHVPWTFGGGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	134	Ab2 HC.1b 及 Ab2 LC.1b
	12345678901234567890123456789**0**		12345678901234567890123456789**0**		

Ab35	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGY TFTSYWIHWVRQAPGQGLEWMGEIDPS DSYTNYNQKFKGRVTITADKSTSTAYME LSSLRSEDTAVYYCARSFFTNWFAYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK	137	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLV HSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVS NRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAE DVGVYYCSQSTHVPFTFGGGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	138	Ab4 HC.1 及 Ab4 LC.1
	12345678901234567890123456789**0**		12345678901234567890123456789**0**		
Ab36	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGY TFTSYWIHWVRQAPGQGLEWMGEIDPS DSYTNYNQKFKGRVTITADKSTSTAYME LSSLRSEDTAVYYCARSFFTNWFAYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK	137	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSL VHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKV SNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGVYFCSQSTHVPFTFGGGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	139	Ab4 HC.1 及 Ab4 LC.1a
	12345678901234567890123456789**0**		12345678901234567890123456789**0**		
Ab37	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGY TFTSYWIHWVRQAPGQGLEWMGEIDPS DSYTNYNQKFKGRVTITADKSTSTAYME LSSLRSEDTAVYYCARSFFTNWFAYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK	137	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSL VHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKV SNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGVYYCSQSTHVPFTFGGGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	140	Ab4 HC.1 及 Ab4 LC.1b
	12345678901234567890123456789**0**		12345678901234567890123456789**0**		

Ab38	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGY TFTSYWIHWVRQAPGQGLEWIGEIDPSD SYTNYNQKFKGRATLTVDKSSSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARSFFTNWFAYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK	141	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLV HSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVS NRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAE DVGVYYCSQSTHVPFTFGGGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	138	Ab4 HC.1a 及 Ab4 LC.1
	12345678901234567890123456789**0**		12345678901234567890123456789**0**		
Ab39	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGY TFTSYWIHWVRQAPGQGLEWIGEIDPSD SYTNYNQKFKGRATLTVDKSSSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARSFFTNWFAYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK	141	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSL VHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKV SNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGVYFCSQSTHVPFTFGGGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	139	Ab4 HC.1a 及 Ab4 LC.1a
	12345678901234567890123456789**0**		12345678901234567890123456789**0**		
Ab40	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGY TFTSYWIHWVRQAPGQGLEWIGEIDPSD SYTNYNQKFKGRATLTVDKSSSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARSFFTNWFAYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK	141	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSL VHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKV SNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGVYYCSQSTHVPFTFGGGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	140	Ab4 HC.1a 及 Ab4 LC.1b
	12345678901234567890123456789**0**		12345678901234567890123456789**0**		

Ab41	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGG TFTSYWIHWVRQAPGQGLEWIGEIDPSD SYTNYAQKFQGRVTITVDKSTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARSFFTNWFAYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK	142	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLV HSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVS NRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAE DVGVYYCSQSTHVPFTFGGGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	138	Ab4 HC.1b 及 Ab4 LC.1
	12345678901234567890123456789**0**		12345678901234567890123456789**0**		
Ab42	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGG TFTSYWIHWVRQAPGQGLEWIGEIDPSD SYTNYAQKFQGRVTITVDKSTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARSFFTNWFAYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK	142	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSL VHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKV SNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGVYFCSQSTHVPFTFGGGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	139	Ab4 HC.1b 及 Ab4 LC.1a
	12345678901234567890123456789**0**		12345678901234567890123456789**0**		
Ab43	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGG TFTSYWIHWVRQAPGQGLEWIGEIDPSD SYTNYAQKFQGRVTITVDKSTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARSFFTNWFAYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK	142	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSL VHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKV SNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGVYYCSQSTHVPFTFGGGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	140	Ab4 HC.1b 及 Ab4 LC.1b
	12345678901234567890123456789**0**		12345678901234567890123456789**0**		

Ab44	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGY TFTDYNIHWVRQAPGQGLEWMGYIYPN NDGTGYNQKFKSRVTMTTDTSTSTAYM ELRSLRSDDTAVYYCARGDGNYVGDMD YWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK	143	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENI YSYLAWYQQKPGKAPKLLIYNAKTLAE GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQHHYATPFTFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC	144	Ab3 HC.1 及 Ab3 LC.1
	12345678901234567890123456789**0**		12345678901234567890123456789**0**		
Ab45	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGY TFTDYNIHWVRQAPGQGLEWMGYIYPN NDGTGYNQKFKSRVTMTTDTSTSTAYM ELRSLRSDDTAVYYCARGDGNYVGDMD YWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK	143	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENI YSYLAWYQQKPGKPPKLLVYNAKTLAE GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQHHYATPFTFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC	145	Ab3 HC.1 及 Ab3 LC.1a
	12345678901234567890123456789**0**		12345678901234567890123456789**0**		
Ab46	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGY TFTDYNIHWVRQAPGQGLEWMGYIYPN NDGTGYNQKFKSRVTMTTDTSTSTAYM ELRSLRSDDTAVYYCARGDGNYVGDMD YWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK	143	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENI YSYLAWYQQKPGKAPKLLVYNAKTLAE GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQHHYATPFTFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC	146	Ab3 HC.1 及 Ab3 LC.1b
	12345678901234567890123456789**0**		12345678901234567890123456789**0**		

Ab47	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGY TFTDYNIHWVRQAPGQGLEWIGYIYPN NDGTGYNQKFKSRATLTVDNSTSTAYM ELRSLRSDDTAVYYCARGDGNYVGDMD YWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK	147	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENI YSYLAWYQQKPGKAPKLLIYNAKTLAE GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQHHYATPFTFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC	144	Ab3 HC.1a 及 Ab3 LC.1
	12345678901234567890123456789**0**		12345678901234567890123456789**0**		
Ab48	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGY TFTDYNIHWVRQAPGQGLEWIGYIYPN NDGTGYNQKFKSRATLTVDNSTSTAYM ELRSLRSDDTAVYYCARGDGNYVGDMD YWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK	147	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENI YSYLAWYQQKPGKPPKLLVYNAKTLAE GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQHHYATPFTFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC	145	Ab3 HC.1a 及 Ab3 LC.1a
	12345678901234567890123456789**0**		12345678901234567890123456789**0**		
Ab49	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGY TFTDYNIHWVRQAPGQGLEWIGYIYPN NDGTGYNQKFKSRATLTVDNSTSTAYM ELRSLRSDDTAVYYCARGDGNYVGDMD YWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK	147	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENI YSYLAWYQQKPGKAPKLLVYNAKTLAE GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQHHYATPFTFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC	146	Ab3 HC.1a 及 Ab3 LC.1b
	12345678901234567890123456789**0**		12345678901234567890123456789**0**		

Ab50	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGY TFTDYNIHWVRQAPGQGLEWIGYIYPN NDGTGYAQKLQGRVTMTVDTSTSTAYM ELRSLRSDDTAVYYCARGDGNYVGDMD YWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK	148	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENI YSYLAWYQQKPGKAPKLLIYNAKTLAE GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQHHYATPFTFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC	144	Ab3 HC.1b 及 Ab3 LC.1
	12345678901234567890123456789**0**		12345678901234567890123456789**0**		
Ab51	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGY TFTDYNIHWVRQAPGQGLEWIGYIYPN NDGTGYAQKLQGRVTMTVDTSTSTAYM ELRSLRSDDTAVYYCARGDGNYVGDMD YWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK	148	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENI YSYLAWYQQKPGKPPKLLVYNAKTLAE GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQHHYATPFTFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC	145	Ab3 HC.1b 及 Ab3 LC.1a
	12345678901234567890123456789**0**		12345678901234567890123456789**0**		
Ab52	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGY TFTDYNIHWVRQAPGQGLEWIGYIYPN NDGTGYAQKLQGRVTMTVDTSTSTAYM ELRSLRSDDTAVYYCARGDGNYVGDMD YWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK	148	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENI YSYLAWYQQKPGKAPKLLVYNAKTLAE GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQHHYATPFTFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC	146	Ab3 HC.1b 及 Ab3 LC.1b

Ab53	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGY TFTSYWIHWVRQAPGQGLEWIGEIDPSD SYTNYNQKFKGRVTITVDKSTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARSFFTNWFAYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK	153	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSL VHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKV SNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGVYFCSQSTHVPFTFGGGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	139	Ab4 HC.1b.2 及 Ab4 LC.1a
Ab54	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGY TFTSYWIHWVRQAPGQGLEWIGEIDPSD SYTNYNQKFKGRATLTVDKSSSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCGRSFFTNWFAYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK	154	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSL VHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKV SNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGVYFCSQSTHVPFTFGGGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	139	Ab4 HC.1a.3 及 Ab4 LC.1a
Ab55	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGY TFTSYWIHWVRQAPGQGLEWIGEIDPSD SYTNYNQKFKGRATLTVDRSSSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCGRSFFTNWFAYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK	155	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSL VHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKV SNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGVYFCSQSTHVPFTFGGGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	139	Ab4 HC.1a.2 及 Ab4 LC.1a

在一個實施例中，本發明係關於抗體Ab14，其包含具有SEQ ID NO: 124之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 125之胺基酸序列之輕鏈。

在一個實施例中，本發明係關於抗體Ab15，其包含具有SEQ ID NO: 124之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 126之胺基酸序列之輕鏈。

在一個實施例中，本發明係關於抗體Ab16，其包含具有SEQ ID NO: 124之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 127之胺基酸序列之輕鏈。

在一個實施例中，本發明係關於抗體Ab17，其包含具有SEQ ID NO: 124之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 128之胺基酸序列之輕鏈。

在一個實施例中，本發明係關於抗體Ab18，其包含具有SEQ ID NO: 129之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 125之胺基酸序列之輕鏈。

在一個實施例中，本發明係關於抗體Ab19，其包含具有SEQ ID NO: 129之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 126之胺基酸序列之輕鏈。

在一個實施例中，本發明係關於抗體Ab20，其包含具有SEQ ID NO: 129之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 127之胺基酸序列之輕鏈。

在一個實施例中，本發明係關於抗體Ab21，其包含具有SEQ ID NO: 129之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 128之胺基酸序列之輕鏈。

在一個實施例中，本發明係關於抗體Ab22，其包含具有SEQ ID NO: 130之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 125之胺基酸序列之輕鏈。

在一個實施例中，本發明係關於抗體Ab23，其包含具有SEQ ID NO: 130之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 126之胺基酸序列之輕鏈。

在一個實施例中，本發明係關於抗體Ab24，其包含具有SEQ ID NO: 130之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 127之胺基酸序列之輕鏈。

在一個實施例中，本發明係關於抗體Ab25，其包含具有SEQ ID NO: 130之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 128之胺基酸序列之輕鏈。

在一個實施例中，本發明係關於抗體Ab26，其包含具有SEQ ID NO: 131之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 132之胺基酸序列之輕鏈。

在一個實施例中，本發明係關於抗體Ab27，其包含具有SEQ ID NO: 131之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 133之胺基酸序列之輕鏈。

在一個實施例中，本發明係關於抗體Ab28，其包含具有SEQ ID NO: 131之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 134之胺基酸序列之輕鏈。

在一個實施例中，本發明係關於抗體Ab29，其包含具有SEQ ID NO: 135之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 132之胺基酸序列之輕鏈。

在一個實施例中，本發明係關於抗體Ab30，其包含具有SEQ ID NO: 135之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 133之胺基酸序列之輕鏈。

在一個實施例中，本發明係關於抗體Ab31，其包含具有SEQ ID NO: 135之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 134之胺基酸序列之輕鏈。

在一個實施例中，本發明係關於抗體Ab32，其包含具有SEQ ID NO: 136之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 132之胺基酸序列之輕鏈。

在一個實施例中，本發明係關於抗體Ab33，其包含具有SEQ ID NO: 136之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 133之胺基酸序列之輕鏈。

在一個實施例中，本發明係關於抗體Ab34，其包含具有SEQ ID NO: 136之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 134之胺基酸序列之輕鏈。

在一個實施例中，本發明係關於抗體Ab35，其包含具有SEQ ID NO: 137之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 138之胺基酸序列之輕鏈。

在一個實施例中，本發明係關於抗體Ab36，其包含具有SEQ ID NO: 137之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 139之胺基酸序列之輕鏈。

在一個實施例中，本發明係關於抗體Ab37，其包含具有SEQ ID NO: 137之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 140之胺基酸序列之輕鏈。

在一個實施例中，本發明係關於抗體Ab38，其包含具有SEQ ID NO: 141之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 138之胺基酸序列之輕鏈。

在一個實施例中，本發明係關於抗體Ab39，其包含具有SEQ ID NO: 141之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 139之胺基酸序列之輕鏈。

在一個實施例中，本發明係關於抗體Ab40，其包含具有SEQ ID NO: 141之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 140之胺基酸序列之輕鏈。

在一個實施例中，本發明係關於抗體Ab41，其包含具有SEQ ID NO: 142之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 138之胺基酸序列之輕鏈。

在一個實施例中，本發明係關於抗體Ab42，其包含具有SEQ ID NO: 142之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 139之胺基酸序列之輕鏈。

在一個實施例中，本發明係關於抗體Ab43，其包含具有SEQ ID NO: 142之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 140之胺基酸序列之輕鏈。

在一個實施例中，本發明係關於抗體Ab44，其包含具有SEQ ID NO: 143之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 144之胺基酸序列之輕鏈。

在一個實施例中，本發明係關於抗體Ab45，其包含具有SEQ ID NO: 143之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 145之胺基酸序列之輕鏈。

在一個實施例中，本發明係關於抗體Ab46，其包含具有SEQ ID NO: 143之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 146之胺基酸序列之輕鏈。

在一個實施例中，本發明係關於抗體Ab47，其包含具有SEQ ID NO: 147之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 144之胺基酸序列之輕鏈。

在一個實施例中，本發明係關於抗體Ab48，其包含具有SEQ ID NO: 147之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 145之胺基酸序列之輕鏈。

在一個實施例中，本發明係關於抗體Ab49，其包含具有SEQ ID NO: 147之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 146之胺基酸序列之輕鏈。

在一個實施例中，本發明係關於抗體Ab50，其包含具有SEQ ID NO: 148之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 144之胺基酸序列之輕鏈。

在一個實施例中，本發明係關於抗體Ab51，其包含具有SEQ ID NO: 148之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 145之胺基酸序列之輕鏈。

在一個實施例中，本發明係關於抗體Ab52，其包含具有SEQ ID NO: 148之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 146之胺基酸序列之輕鏈。

在一個實施例中，本發明係關於抗體Ab53，其包含具有SEQ ID NO: 153之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 139之胺基酸序列之輕鏈。

在一個實施例中，本發明係關於抗體Ab54，其包含具有SEQ ID NO: 154之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 139之胺基酸序列之輕鏈。

在一個實施例中，本發明係關於抗體Ab55，其包含具有SEQ ID NO: 155之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 139之胺基酸序列之輕鏈。

上述分離之抗-PRLR抗體CDR序列建立新穎的PRLR結合蛋白質家族，其根據本發明分離且包含包括下表7a或7b中列出之CDR序列的多肽。為產生及選擇相對於hPRLR具有較佳PRLR結合及/或中和活性的本發明CDR，可使用此項技術已知用於產生本發明結合蛋白質及評估彼等結合蛋白質之PRLR結合及/或中和特徵的標準方法，包括(但不限於)本文特定描述之彼等方法。

表7a：基於鼠類抗體之共同PRLR CDR親和配位體(替代性殘基在每一胺基酸位置下面列出；-指示殘基可缺乏)。

CDR區	序列標識符	共同序列
CDR-H1	SEQ ID NO.:97	26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 35a X_1 X_2 X_3 X_4 X_5 X_6 X_7 X_8 X_9 X_{10} X_{11} G Y T F T S Y W M H - F S I S D F N I F N T D Y A W
CDR-H2	SEQ ID NO.:98	50 51 52 52a 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 X_1 X_2 X_3 X_4 X_5 X_6 X_7 X_8 X_9 X_{10} X_{11} X_{12} X_{13} X_{14} X_{15} X_{16} X_{17} Y I D P S D G Y T N Y N Q K F K G V F Y N Y N S G S G F P D E L S D E S - G G S T H A Y P T V N S S R
CDR-H3	SEQ ID NO.:99	95 96 97 98 99 100 100a 100b 100c 100d 100e 101 102 X_1 X_2 X_3 X_4 X_5 X_6 X_7 X_8 X_9 X_{10} X_{11} X_{12} X_{13} G D G S Y W F - - - - D Y S F F N N V G D M A M T N G Y T G P A W F A S Q L W L I G Y A G G M Y S R Y - - A
CDR-L1	SEQ ID NO.:100	24 25 26 27 27a 27b 27c 27d 27e 28 29 30 31 32 33 34 X_1 X_2 X_3 X_4 X_5 X_6 X_7 X_8 X_9 X_{10} X_{11} X_{12} X_{13} X_{14} X_{15} X_{16} R A S Q - - - - - N G N T Y L H K S E S L V H S Y I Y S A V A S S R I - G V M T S E
CDR-L2	SEQ ID NO.:101	50 51 52 53 54 55 56 X_1 X_2 X_3 X_4 X_5 X_6 X_7 K A S N R F S N V K T L A E S T Y T L S
CDR-L3	SEQ ID NO.:102	89 90 91 92 93 94 95 95a 96 97 X_1 X_2 X_3 X_4 X_5 X_6 X_7 X_8 X_9 X_{10} Q Q S S H V P - F T S H H T S T P W F G Y A Y L Y G W V

CDR區	序列標識符	共同序列
注意：除了CDR-H1，CDR及殘基位置由Kabat等人(1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第五版NIH公開案第91-3242號定義。關於CDR-H1，包括殘基26至30。		

表7b：基於鼠類及人類化抗體之共同PRLR CDR親和配位體(替代性殘基在每一胺基酸位置下面列出；-指示殘基可缺乏)。

CDR區	序列標識符	共同序列
CDR-H1	SEQ ID NO.: 151	26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 35a X_1 X_2 X_3 X_4 X_5 X_6 X_7 X_8 X_9 X_{10} X_{11} G Y T F T S Y W M H - F S I S D F N I F N G T D Y A W
CDR-H2	SEQ ID NO.: 152	50 51 52 52a 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 X_1 X_2 X_3 X_4 X_5 X_6 X_7 X_8 X_9 X_{10} X_{11} X_{12} X_{13} X_{14} X_{15} X_{16} X_{17} Y I D P S D G Y T N Y N Q K F K G V F Y N Y N S G S G F P D E L Q S E S - N G D H A Y A P T V D G G S T S R S T N S
CDR-H3	SEQ ID NO.: 99	95 96 97 98 99 100 100a 100b 100c 100d 100e 101 102 X_1 X_2 X_3 X_4 X_5 X_6 X_7 X_8 X_9 X_{10} X_{11} X_{12} X_{13} G D G S Y W F - - - - D Y S F F N N V G D M A M T N G Y T G P A W F A S Q L W L I G Y A G G M Y S R Y - - A
CDR-L1	SEQ ID NO.: 100	24 25 26 27 27a 27b 27c 27d 27e 28 29 30 31 32 33 34 X_1 X_2 X_3 X_4 X_5 X_6 X_7 X_8 X_9 X_{10} X_{11} X_{12} X_{13} X_{14} X_{15} X_{16} R A S Q - - - - - N G N T Y L H K S E S L V H S Y I Y S A V A S S R I - V G M T S V E
CDR-L2	SEQ ID NO.: 101	50 51 52 53 54 55 56 X_1 X_2 X_3 X_4 X_5 X_6 X_7 K A S N R F S N V K T L A E S T Y T L S
CDR-L3	SEQ ID NO.: 102	89 90 91 92 93 94 95 95a 96 97 X_1 X_2 X_3 X_4 X_5 X_6 X_7 X_8 X_9 X_{10} Q Q S S H V P - F T S H H T S T P W F G Y Y A Y L Y G W V
注意：除了CDR-H1，CDR及殘基位置由Kabat等人(1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第五版NIH公開案第91-3242號定義。對於CDR-H1，包括殘基26至30。		

2. 抗PRLR嵌合抗體

嵌合抗體為其中抗體之不同部分來源於不同動物物種之分子，諸如具有來源於鼠類單株抗體之可變區及人類免疫球蛋白恆定區的抗體。用於產生嵌合抗體之方法在此項技術中已知。參見例如Morrison, Science 229:1202 (1985)；Oi等人, BioTechniques 4:214 (1986)；Gillies等人 (1989) J. Immunol. Methods 125:191-202；美國專利第5,807,715號、第4,816,567號及第4,816,397號，其以全文引用的方式併入本文中。另外，可使用針對「嵌合抗體」產生所發展之技術(Morrison等人, 1984, Proc. Natl. Acad. Sci. 81:851-855；Neuberger等人, 1984, Nature 312:604-608；Takeda等人, 1985, Nature 314:452-454，每一者以全文引用的方式併入本文中)，其係藉由自具有適當抗原特異性之小鼠抗體分子剪接基因，以及自具有適當生物活性之人類抗體分子剪接基因。

在一特定實施例中，本發明之嵌合抗體包含含有SEQ ID NO: 112、SEQ ID NO: 113、SEQ ID NO: 114、SEQ ID NO: 115、SEQ ID NO: 116、SEQ ID NO: 117、SEQ ID NO: 118、SEQ ID NO: 119或SEQ ID NO: 120之胺基酸序列的重鏈可變區(V_H)及含有SEQ ID NO: 103、SEQ ID NO: 104、SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 107、SEQ ID NO: 108、SEQ ID NO: 109、SEQ ID NO: 110或SEQ ID NO: 111之胺基酸序列的輕鏈可變區(V_L)，該等序列在下圖8中闡述。

表8：鼠類抗-PRLR抗體可變鏈序列

蛋白質區	序列標識符	可變序列
Ab5可變輕鏈	SEQ ID NO.:103	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQRLVHSNGNTYLHWYLQK PGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLG VYFCSQSTHVPWTFGGGTKLEIK
Ab6 可變輕鏈	SEQ ID NO.:104	DIVMTQSQKFMSTTVGDRVSITCKASQYVGTAVAWYQQKPGQS PKLLIYSASNRYTGVPDRFTDSGSGTDFTLTISNLQSEDLADYFC QQYSSYPWTFGGGTKLEIK

蛋白質區	序列標識符	可變序列
Ab7可變輕鏈	SEQ ID NO.:105	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQK PGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKINRVEAEDLG VYFCSQSTHVPFTFGSGTKLEIK
Ab8可變輕鏈	SEQ ID NO.:106	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASENIYSYLAWYQQKQGKPP QLLVYNAKTLAEGVPSRFSGGGSGTQFSLKINSLQPEDFGSYYC QHHYATPFTFGSGTKLEIK
Ab9可變輕鏈	SEQ ID NO.:107	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASENIYSYLAWYQQKQGKSP QLLVYNAKTLAEGVPSRFSGSGSGTQFSLKINSLQPEDFGSYYCQ HHSGTPFTFGSGTKLEIK
Ab10可變輕鏈	SEQ ID NO.:108	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASENIYSYLTWYQQKQGKSPQ LLVYNAKTLAEGVPSRFSGSGSGTQFSLKINSLQPEDFGSYHCQH HSVTPLTFGAGTKLELK
Ab11可變輕鏈	SEQ ID NO.:109	DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIVHSNGNTYLEWYLQK PGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLG VYYCFQGSHVPFTFGSGTKLEIK
Ab12可變輕鏈	SEQ ID NO.:110	QIVLTQSPGIMSASPGEKVTMTCSASSSVTYMYWYQQKPRSSPK PWIYLTSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDGATYYCQQ WSSTPPLTFGGGTKLELN
Ab13可變輕鏈	SEQ ID NO.:111	DVVMTQTPFSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQK PGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLEL YFCSQSTHVPWTFGGGTKLEIK
Ab5可變重鏈	SEQ ID NO.:112	QVQLQQPGAELVRPGTSVKLSCKASGYTFTSFWMHWVKQRPG QGLEWIGVIDPSDTYTNYNQKFKGKATLTVDTSSSTAYMQLSSLT SEDSAVYYCARGDYSNWFTYWGQGTLVTVSA
Ab6可變重鏈	SEQ ID NO.:113	QVQLQQPGAELVMPGSSVKLSCKASGYTFTTYWMHWVKQRPG QGLEWIGEIDPSDSYSNYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMQLSSLT SEDSAVYYCARNGGLGPAWFSYWGQGTLVTVSA
Ab7可變重鏈	SEQ ID NO.:114	QVQLQQPGAELVMPGTSVKLSCKASGYTFTSYWIHWVKQRPGQ GLEWIGEIDPSDSYTNYNQKFKGKATLTVDRSSSTAYMQLSSLTS EDSAVYYCGRSFFTNWFAYWGQGTLVTVSA
Ab8可變重鏈	SEQ ID NO.:115	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYNIHWVKQSHGKS LEWIGYIYPNNDGTGYNQKFKSKATLTVDNSSSTAYMEVRSLTS EDSAVYYCARGDGNYVGDMDYWGQGTSVTVSS
Ab9可變重鏈	SEQ ID NO.:116	EVQLQQSGPELVRPGASVKISCKASGYSFTDYNMHWVKQSHGK SLEWIGYIYPYNGGAGYNQKFKSKATMNVGISSSTAYMELRSLT SEDSAVYYCARGDGNYVGDMDYWGQGTSVTVSS
Ab10可變重鏈	SEQ ID NO.:117	EVQLHQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYNMHWMKQSHG KSLEWIGYFYPYNGGTGYNQEFKNKATLTVDISSSTAYMELRRL TSEDSAVYYCARGGWGIYYAMDYWGQGTSVTVSS
Ab11可變重鏈	SEQ ID NO.:118	EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSDYYMFWVRQTPEK SLEWVAYISNGGGSTYYPDTVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSRLK SEDTAMYYCSRQLFYYGSRGAMGYWGQGTSVTVSS
Ab12可變重鏈	SEQ ID NO.:119	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVTGYSITSDYAWNWIRQFPGNK LEWMGYIGYSGRTSFNPSLKSRISITRDTSKNQFFLQLNSVTTEDT ATYYCARGGFAMDYWGQGTSVTVSS
Ab13可變重鏈	SEQ ID NO.:120	QVQLQQPGAELVRPGTSVKLSCKASGYTFTSFWMHWVKQRPG QGLEWIGVIDPSDSHTNYNQKFKGKATLTVNTSSSTAYMHLSSLT SEDSAVYYCARGDYSNWFTYWGQGTLVTVSA

鼠類抗體Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12及Ab13之可變重鏈胺基酸序列之比對展示於圖1及3中。鼠類抗體Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12及Ab13之可變輕鏈胺基酸序列之比對展示於圖2及4中。

如本文中所使用之術語「Ab5」係指包含SEQ ID NO: 112中所闡述之可變重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 103中所闡述之輕鏈胺基酸序列的抗體。如本文中所使用之術語「chAb5」係指包含SEQ ID NO: 112中所闡述之可變重鏈胺基酸序列、SEQ ID NO: 10中所闡述之恆定重鏈胺基酸序列、SEQ ID NO: 103中所闡述之可變輕鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 12中所闡述之恆定輕鏈胺基酸序列的嵌合抗體。

如本文中所使用之術語「Ab6」係指包含SEQ ID NO: 113中所闡述之可變重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 104中所闡述之可變輕鏈胺基酸序列的抗體。如本文中所使用之術語「chAb6」係指包含SEQ ID NO: 113中所闡述之可變重鏈胺基酸序列、SEQ ID NO: 10中所闡述之恆定重鏈胺基酸序列、SEQ ID NO: 104中所闡述之可變輕鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 12中所闡述之恆定輕鏈胺基酸序列的嵌合抗體。

如本文中所使用之術語「Ab7」係指包含SEQ ID NO: 114中所闡述之可變重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 105中所闡述之輕鏈胺基酸序列的抗體。如本文中所使用之術語「chAb7」係指包含SEQ ID NO: 114中所闡述之可變重鏈胺基酸序列、SEQ ID NO: 10中所闡述之恆定重鏈胺基酸序列、SEQ ID NO: 105中所闡述之可變輕鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 12中所闡述之恆定輕鏈胺基酸序列的嵌合抗體。

如本文中所使用之術語「Ab8」係指包含SEQ ID NO: 115中所闡述之可變重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 106中所闡述之輕鏈胺基酸序

列的抗體。如本文中所使用之術語「chAb8」係指包含SEQ ID NO: 115中所闡述之可變重鏈胺基酸序列、SEQ ID NO: 10中所闡述之恆定重鏈胺基酸序列、SEQ ID NO: 106中所闡述之可變輕鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 12中所闡述之恆定輕鏈胺基酸序列的嵌合抗體。

如本文中所使用之術語「Ab9」係指包含SEQ ID NO: 116中所闡述之可變重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 107中所闡述之輕鏈胺基酸序列的抗體。如本文中所使用之術語「chAb9」係指包含SEQ ID NO: 116中所闡述之可變重鏈胺基酸序列、SEQ ID NO: 10中所闡述之恆定重鏈胺基酸序列、SEQ ID NO: 107中所闡述之可變輕鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 12中所闡述之恆定輕鏈胺基酸序列的嵌合抗體。

如本文中所使用之術語「Ab10」係指包含SEQ ID NO: 117中所闡述之可變重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 108中所闡述之輕鏈胺基酸序列的抗體。如本文中所使用之術語「chAb10」係指包含SEQ ID NO: 117中所闡述之可變重鏈胺基酸序列、SEQ ID NO: 10中所闡述之恆定重鏈胺基酸序列、SEQ ID NO: 108中所闡述之可變輕鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 12中所闡述之恆定輕鏈胺基酸序列的嵌合抗體。

如本文中所使用之術語「Ab11」係指包含SEQ ID NO: 118中所闡述之可變重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 109中所闡述之輕鏈胺基酸序列的抗體。如本文中所使用之術語「chAb11」係指包含SEQ ID NO: 118中所闡述之可變重鏈胺基酸序列、SEQ ID NO: 10中所闡述之恆定重鏈胺基酸序列、SEQ ID NO: 109中所闡述之可變輕鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 12中所闡述之恆定輕鏈胺基酸序列的嵌合抗體。

如本文中所使用之術語「Ab12」係指包含SEQ ID NO: 119中所闡述之可變重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 110中所闡述之輕鏈胺基酸

序列的抗體。如本文中所使用之術語「chAb12」係指包含SEQ ID NO: 119中所闡述之可變重鏈胺基酸序列、SEQ ID NO: 10中所闡述之恆定重鏈胺基酸序列、SEQ ID NO: 110中所闡述之可變輕鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 12中所闡述之恆定輕鏈胺基酸序列的嵌合抗體。

如本文中所使用之術語「Ab13」係指包含SEQ ID NO: 120中所闡述之可變重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 111中所闡述之輕鏈胺基酸序列的抗體。如本文中所使用之術語「chAb13」係指包含SEQ ID NO: 120中所闡述之可變重鏈胺基酸序列、SEQ ID NO: 10中所闡述之恆定重鏈胺基酸序列、SEQ ID NO: 111中所闡述之可變輕鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 12中所闡述之恆定輕鏈胺基酸序列的嵌合抗體。

3. 抗-PRLR人類化抗體之產生

人類化抗體為結合所需抗原且具有一或多個來自非人類物種之互補決定區(CDR)及來自人類免疫球蛋白分子之構架區的來自非人類物種之抗體分子。已知之人類Ig序列揭示於例如www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez-/query.fcgi ; www.atcc.org/phage/hdb.html ; www.sciquest.com/ ; www.abcam.com/ ; www.antibodyresource.com/onlinecomp.html ; www.public.iastate.edu/.about.pedro/research_tools.html ; www.mgen.uni-heidelberg.de/SD/IT/IT.html ; www.whfreeman.com/immunology/CH-05/kuby05.htm ; www.library.thinkquest.org/12429/Immune/Antibody.html ; www.hhmi.org/grants/lectures/1996/vlab/ ; www.path.cam.ac.uk/.about.mrc7/m-ikeimages.html ; www.antibodyresource.com/ ; mcb.harvard.edu/BioLinks/Immuno-

logy.html.www.immunologylink.com/ ;
pathbox.wustl.edu/.about.hcenter/index.- html ;
www.biotech.ufl.edu/.about.hcl/ ;
www.pebio.com/pa/340913/340913.html- ;
www.nal.usda.gov/awic/pubs/antibody/ ; www.m.ehime-u.acjp/.about.yasuhito- /Elisa.html ; www.biodesign.com/table.asp ;
www.icnet.uk/axp/facs/davies/lin- ks.html ;
www.biotech.ufl.edu/.about.fccl/protocol.html ; www.isac-net.org/sites_geo.html ; aximtl.imt.uni-marburg.de/.about.rek/AEP-Start.html ; baserv.uci.kun.nl/.about.jraats/linksl.html ; www.recab.uni-hd.de/immuno.bme.nwu.edu/ ; www.mrc-cpe.cam.ac.uk/imt-doc/public/INTRO.html ; www.ibt.unam.mx/vir/V_mice.html ;
imgt.cnusc.fr:8104/ ;
www.biochem.ucl.ac.uk/.about.martin/abs/index.html ;
antibody.bath.ac.uk/ ; abgen.cvm.tamu.edu/lab/wwwabgen.html ;
www.unizh.ch/.about.honegger/AHOsem- inar/Slide01.html ;
www.cryst.bbk.ac.uk/.about.ubcg07s/ ;
www.nimr.mrc.ac.uk/CC/ccaewg/ccaewg.htm ;
www.path.cam.ac.uk/.about.mrc7/h- umanisation/TAHHP.html ;
www.ibt.unam.mx/vir/structure/stat_aim.html ;
www.biosci.missouri.edu/smithgp/index.html ;
www.cryst.bioc.cam.ac.uk/.abo- ut.fmolina/Web-pages/Pept/spottech.html ; www.jerini.de/fr roducts.htm ;
www.patents.ibm.com/ibm.html ; Kabat等人, Sequences of Proteins of

Immunological Interest, U.S. Dept. Health (1983)中，每一者以引用的方式完全併入本文中。該等輸入序列可用於降低免疫原性或者減小、增強或改變結合、親和力、締合速率、解離速率、親合力、特異性、半衰期或如此項技術已知之任何其他適合特徵。

可用CDR供體抗體之相應殘基取代人類構架區中之構架殘基以改變，較佳改良抗原結合。該等構架取代係由此項技術中熟知之方法鑑別，例如藉由建立CDR與構架殘基之相互作用模型以鑑別對抗原結合重要之構架殘基以及進行序列比較以鑑別特定位置之異常構架殘基。(參見例如Queen等人，美國專利第5,585,089號；Riechmann等人，Nature 332:323 (1988)，其以全文引用的方式併入本文中)。三維免疫球蛋白模型普遍可得且為熟習此項技術者熟知。可獲得說明及呈現所選擇之候選免疫球蛋白序列之可能三維構形結構的電腦程式。對該等呈現之檢查允許分析殘基在候選免疫球蛋白序列起作用過程中可能的作用，亦即分析影響候選免疫球蛋白結合其抗原之能力的殘基。以此方式，可自共同及輸入序列選擇且組合FR殘基以致實現所需之抗體特徵，諸如對標靶抗原之增加之親和力。一般而言，CDR殘基直接且最大程度上涉及影響抗原結合。抗體可使用此項技術已知之多種技術人類化，諸如(但不限於)以下中描述之彼等技術：Jones等人，Nature 321:522 (1986)；Verhoeyen等人，Science 239:1534 (1988))，Sims等人，J. Immunol. 151: 2296 (1993)；Chothia及Lesk, J. Mol. Biol. 196:901 (1987)；Carter等人，Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89:4285 (1992)；Presta等人，J. Immunol. 151:2623 (1993)，Padlan, Molecular Immunology 28(4/5):489-498 (1991)；Studnicka等人，Protein Engineering 7(6):805-814 (1994)；Roguska.等人，PNAS 91:969-973

(1994)；PCT公開案WO 91/09967、PCT/: US98/16280、US96/18978、US91/09630、US91/05939、US94/01234、GB89/01334、GB91/01134、GB92/01755；WO90/14443、WO90/14424、WO90/14430、EP 229246、EP 592,106；EP 519,596、EP 239,400；美國專利第5,565,332號、第5,723,323號、第5,976,862號、第5,824,514號、第5,817,483號、第5814476號、第5763192號、第5723323號、第5,766886號、第5,714,352號、第6,204,023號、第6,180,370號、第5,693,762號、第5,530,101號、第5,585,089號、第5,225,539號、第4,816,567號，每一者以完全引用的方式併入本文中，包括在其中引用之參考文獻。

抗-PRLR人類化抗體之實例提供於以上部分1中。

4. 其他的競爭抗體

術語「競爭抗體」在本文中係指靶向相同分子或穩定但非共價連接之超分子實體、較佳相同分子，亦即PRLR的許多抗體，其中至少一個能夠特異性降低另一個之可量測結合，較佳藉由空間上阻礙其他抗體接近其標靶抗原決定基或藉由誘發及/或穩定化降低標靶對其他抗體之親和力的標靶實體之構形，更佳藉由結合於足夠靠近前者(與前者重疊或與前者一致，最佳重疊或一致，尤其一致)之抗原決定基來直接阻斷接近其他標靶抗原決定基。若兩個抗原決定基共享其化學結構的一部分，較佳其胺基酸序列，且「一致」，若其化學結構、較佳其胺基酸序列一致，則在本文中稱其「重疊」。

在特定實施例中，競爭抗體或其抗原結合部分為與以下競爭之抗體或其抗原結合部分：Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、chAb5、Ab6、chAb6、Ab7、chAb7、Ab8、chAb8、Ab9、chAb9、Ab10、

chAb10、Ab11、chAb11、Ab12、chAb12、Ab13、chAb13、Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20、Ab21、Ab22、Ab23、Ab24、Ab25、Ab26、Ab27、Ab28、Ab29、Ab30、Ab31、Ab32、Ab33、Ab34、Ab35、Ab36、Ab37、Ab38、Ab39、Ab40、Ab41、Ab42、Ab43、Ab44、Ab45、Ab46、Ab47、Ab48、Ab49、Ab50、Ab51、Ab52、Ab53、Ab54或Ab55。在各實施例中，結合可根據實例4中所闡述之方案分析。

在一個實施例中，本發明係關於一種與Ab1競爭之抗體，亦即Ab1包含(i)具有選自由SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 43、SEQ ID NO: 44及SEQ ID NO: 45組成之群之胺基酸序列的一個可變重鏈；及(ii)具有選自由SEQ ID NO: 48、SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 53及SEQ ID NO: 54組成之群之胺基酸序列的一個可變輕鏈。

在另一實施例中，本發明係關於一種與Ab2競爭之抗體，亦即Ab2包含(i)具有選自由SEQ ID NO: 55、SEQ ID NO: 59、SEQ ID NO: 60及SEQ ID NO: 61組成之群之胺基酸序列的一個可變重鏈；及(ii)具有選自由SEQ ID NO: 64、SEQ ID NO: 68及SEQ ID NO: 69組成之群之胺基酸序列的一個可變輕鏈。

在另一實施例中，本發明係關於一種與Ab3競爭之抗體，亦即Ab3包含(i)具有選自由SEQ ID NO: 70、SEQ ID NO: 74、SEQ ID NO: 75及SEQ ID NO: 76組成之群之胺基酸序列的一個可變重鏈；及(ii)具有選自由SEQ ID NO: 78、SEQ ID NO: 82及SEQ ID NO: 83組成之群之胺基酸序列的一個可變輕鏈。

在另一實施例中，本發明係關於一種與Ab4競爭之抗體，亦即Ab4包含(i)具有選自由SEQ ID NO: 84、SEQ ID NO: 88、SEQ ID NO:

89、SEQ ID NO: 90、SEQ ID NO: 121、SEQ ID NO: 122及SEQ ID NO: 123組成之群之胺基酸序列的一個可變重鏈；及(ii)具有選自由SEQ ID NO: 91、SEQ ID NO: 95及SEQ ID NO: 96組成之群之胺基酸序列的一個可變輕鏈。

在另一實施例中，本發明係關於一種與Ab5競爭之抗體，亦即Ab5包含SEQ ID NO: 112中所闡述之可變重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 103中所闡述之可變輕鏈胺基酸序列。

在另一實施例中，本發明係關於一種與Ab6競爭之抗體，亦即Ab6包含SEQ ID NO: 113中所闡述之可變重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 104中所闡述之可變輕鏈胺基酸序列。

在另一實施例中，本發明係關於一種與Ab7競爭之抗體，亦即Ab7包含SEQ ID NO: 114中所闡述之可變重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 105中所闡述之可變輕鏈胺基酸序列。

在另一實施例中，本發明係關於一種與Ab8競爭之抗體，亦即Ab8包含SEQ ID NO: 115中所闡述之可變重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 106中所闡述之可變輕鏈胺基酸序列。

在另一實施例中，本發明係關於一種與Ab9競爭之抗體，亦即Ab9包含SEQ ID NO: 116中所闡述之可變重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 107中所闡述之可變輕鏈胺基酸序列。

在另一實施例中，本發明係關於一種與Ab10競爭之抗體，亦即Ab10包含SEQ ID NO: 117中所闡述之可變重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 108中所闡述之可變輕鏈胺基酸序列。

在另一實施例中，本發明係關於一種與Ab11競爭之抗體，亦即Ab11包含SEQ ID NO: 118中所闡述之可變重鏈胺基酸序列及SEQ ID

NO: 109中所闡述之可變輕鏈胺基酸序列。

在另一實施例中，本發明係關於一種與Ab12競爭之抗體，亦即Ab12包含SEQ ID NO: 119中所闡述之可變重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 110中所闡述之可變輕鏈胺基酸序列。

在另一實施例中，本發明係關於一種與Ab13競爭之抗體，亦即Ab13包含SEQ ID NO: 120中所闡述之可變重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 111中所闡述之可變輕鏈胺基酸序列。

在另一實施例中，本發明係關於一種與Ab14競爭之抗體，亦即Ab14包含具有SEQ ID NO: 124之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 125之胺基酸序列之輕鏈。

在另一實施例中，本發明係關於一種與Ab15競爭之抗體，亦即Ab15包含具有SEQ ID NO: 124之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 126之胺基酸序列之輕鏈。

在另一實施例中，本發明係關於一種與Ab16競爭之抗體，亦即Ab16包含具有SEQ ID NO: 124之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 127之胺基酸序列之輕鏈。

在另一實施例中，本發明係關於一種與Ab17競爭之抗體，亦即Ab17包含具有SEQ ID NO: 124之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 128之胺基酸序列之輕鏈。

在另一實施例中，本發明係關於一種與Ab18競爭之抗體，亦即Ab18包含具有SEQ ID NO: 129之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 125之胺基酸序列之輕鏈。

在另一實施例中，本發明係關於一種與Ab19競爭之抗體，亦即Ab19包含具有SEQ ID NO: 129之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID

NO: 126之胺基酸序列之輕鏈。

在另一實施例中，本發明係關於一種與Ab20競爭之抗體，亦即Ab20包含具有SEQ ID NO: 129之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 127之胺基酸序列之輕鏈。

在另一實施例中，本發明係關於一種與Ab21競爭之抗體，亦即Ab21包含具有SEQ ID NO: 129之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 128之胺基酸序列之輕鏈。

在另一實施例中，本發明係關於一種與Ab22競爭之抗體，亦即Ab22包含具有SEQ ID NO: 130之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 125之胺基酸序列之輕鏈。

在另一實施例中，本發明係關於一種與Ab23競爭之抗體，亦即Ab23包含具有SEQ ID NO: 130之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 126之胺基酸序列之輕鏈。

在另一實施例中，本發明係關於一種與Ab24競爭之抗體，亦即Ab24包含具有SEQ ID NO: 130之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 127之胺基酸序列之輕鏈。

在另一實施例中，本發明係關於一種與Ab25競爭之抗體，亦即Ab25包含具有SEQ ID NO: 130之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 128之胺基酸序列之輕鏈。

在另一實施例中，本發明係關於一種與Ab26競爭之抗體，亦即Ab26包含具有SEQ ID NO: 131之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 132之胺基酸序列之輕鏈。

在另一實施例中，本發明係關於一種與Ab27競爭之抗體，亦即Ab27包含具有SEQ ID NO: 131之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID

NO: 133之胺基酸序列之輕鏈。

在另一實施例中，本發明係關於一種與Ab28競爭之抗體，亦即Ab28包含具有SEQ ID NO: 131之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 134之胺基酸序列之輕鏈。

在另一實施例中，本發明係關於一種與Ab29競爭之抗體，亦即Ab29包含具有SEQ ID NO: 135之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 132之胺基酸序列之輕鏈。

在另一實施例中，本發明係關於一種與Ab30競爭之抗體，亦即Ab30包含具有SEQ ID NO: 135之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 133之胺基酸序列之輕鏈。

在另一實施例中，本發明係關於一種與Ab31競爭之抗體，亦即Ab31包含具有SEQ ID NO: 135之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 134之胺基酸序列之輕鏈。

在另一實施例中，本發明係關於一種與Ab32競爭之抗體，亦即Ab32包含具有SEQ ID NO: 136之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 132之胺基酸序列之輕鏈。

在另一實施例中，本發明係關於一種與Ab33競爭之抗體，亦即Ab33包含具有SEQ ID NO: 136之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 133之胺基酸序列之輕鏈。

在另一實施例中，本發明係關於一種與Ab34競爭之抗體，亦即Ab34包含具有SEQ ID NO: 136之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 134之胺基酸序列之輕鏈。

在另一實施例中，本發明係關於一種與Ab35競爭之抗體，亦即Ab35包含具有SEQ ID NO: 137之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID

NO: 138之胺基酸序列之輕鏈。

在另一實施例中，本發明係關於一種與Ab36競爭之抗體，亦即Ab36包含具有SEQ ID NO: 137之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 139之胺基酸序列之輕鏈。

在另一實施例中，本發明係關於一種與Ab37競爭之抗體，亦即Ab37包含具有SEQ ID NO: 137之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 140之胺基酸序列之輕鏈。

在另一實施例中，本發明係關於一種與Ab38競爭之抗體，亦即Ab38包含具有SEQ ID NO: 141之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 138之胺基酸序列之輕鏈。

在另一實施例中，本發明係關於一種與Ab39競爭之抗體，亦即Ab39包含具有SEQ ID NO: 141之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 139之胺基酸序列之輕鏈。

在另一實施例中，本發明係關於一種與Ab40競爭之抗體，亦即Ab40包含具有SEQ ID NO: 141之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 140之胺基酸序列之輕鏈。

在另一實施例中，本發明係關於一種與Ab41競爭之抗體，亦即Ab41包含具有SEQ ID NO: 142之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 138之胺基酸序列之輕鏈。

在另一實施例中，本發明係關於一種與Ab42競爭之抗體，亦即Ab42包含具有SEQ ID NO: 142之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 139之胺基酸序列之輕鏈。

在另一實施例中，本發明係關於一種與Ab43競爭之抗體，亦即Ab43包含具有SEQ ID NO: 142之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID

NO: 140之胺基酸序列之輕鏈。

在另一實施例中，本發明係關於一種與Ab44競爭之抗體，亦即Ab44包含具有SEQ ID NO: 143之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 144之胺基酸序列之輕鏈。

在另一實施例中，本發明係關於一種與Ab45競爭之抗體，亦即Ab45包含具有SEQ ID NO: 143之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 145之胺基酸序列之輕鏈。

在另一實施例中，本發明係關於一種與Ab46競爭之抗體，亦即Ab46包含具有SEQ ID NO: 143之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 146之胺基酸序列之輕鏈。

在另一實施例中，本發明係關於一種與Ab47競爭之抗體，亦即Ab47包含具有SEQ ID NO: 147之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 144之胺基酸序列之輕鏈。

在另一實施例中，本發明係關於一種與Ab48競爭之抗體，亦即Ab48包含具有SEQ ID NO: 147之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 145之胺基酸序列之輕鏈。

在另一實施例中，本發明係關於一種與Ab49競爭之抗體，亦即Ab49包含具有SEQ ID NO: 147之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 146之胺基酸序列之輕鏈。

在另一實施例中，本發明係關於一種與Ab50競爭之抗體，亦即Ab50包含具有SEQ ID NO: 148之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 144之胺基酸序列之輕鏈。

在另一實施例中，本發明係關於一種與Ab51競爭之抗體，亦即Ab51包含具有SEQ ID NO: 148之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID

NO: 145之胺基酸序列之輕鏈。

在另一實施例中，本發明係關於一種與Ab52競爭之抗體，亦即Ab52包含具有SEQ ID NO: 148之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 146之胺基酸序列之輕鏈。

在另一實施例中，本發明係關於一種與Ab53競爭之抗體，亦即Ab53包含具有SEQ ID NO: 153之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 139之胺基酸序列之輕鏈。

在另一實施例中，本發明係關於一種與Ab54競爭之抗體，亦即Ab54包含具有SEQ ID NO: 154之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 139之胺基酸序列之輕鏈。

在另一實施例中，本發明係關於一種與Ab55競爭之抗體，亦即Ab55包含具有SEQ ID NO: 155之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 139之胺基酸序列之輕鏈。

在一特定實施例中，本發明係關於一種結合蛋白質，例如抗體，其與包含選自由以下組成之群之重鏈可變域及輕鏈可變域的抗體競爭：

(1)具有選自由SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 43、SEQ ID NO: 44及SEQ ID NO: 45組成之群之胺基酸序列的可變重鏈；及具有選自由SEQ ID NO: 48、SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 53及SEQ ID NO: 54組成之群之胺基酸序列的可變輕鏈；

(2)具有選自由SEQ ID NO: 55、SEQ ID NO: 59、SEQ ID NO: 60及SEQ ID NO: 61組成之群之胺基酸序列的可變重鏈；及具有選自由SEQ ID NO: 64、SEQ ID NO: 68及SEQ ID NO: 69組成之群之胺基酸序列的可變輕鏈；

(3)具有選自由SEQ ID NO: 84、SEQ ID NO: 88、SEQ ID NO: 89、SEQ ID NO: 90、SEQ ID NO: 121、SEQ ID NO: 122及SEQ ID NO: 123組成之群之胺基酸序列的可變重鏈；及具有選自由SEQ ID NO: 91、SEQ ID NO: 95及SEQ ID NO: 96組成之群之胺基酸序列的可變輕鏈；

(4) SEQ ID NO: 112中所闡述之可變重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 103中所闡述之可變輕鏈胺基酸序列；

(5) SEQ ID NO: 113中所闡述之可變重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 104中所闡述之可變輕鏈胺基酸序列；

(6) SEQ ID NO: 114中所闡述之可變重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 105中所闡述之可變輕鏈胺基酸序列；及

(7) SEQ ID NO: 120中所闡述之可變重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 111中所闡述之可變輕鏈胺基酸序列。

在另一特定實施例中，本發明係關於一種結合蛋白質，例如抗體，其與包含SEQ ID NO: 119中所闡述之可變重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 110中所闡述之可變輕鏈胺基酸序列的抗體競爭。

5. PRLR抗原決定基

在另一態樣中，本發明係關於一種能夠結合PRLR之結合蛋白質，例如抗體或其抗原結合片段，其結合於PRLR中包含SEQ ID NO: 2之胺基酸殘基E8、F10、C12、R25、E43、G44、I76、D91、E92、L93、Y94、V95、D96、Y99、I100、E145、F160、K185、D187、H188、Y190及W191中三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個或所有的抗原決定基。在一個實施例中，能夠結合PRLR之結合蛋白質(例如抗體或其抗原結合片段)結合於抗原決定基，其中該抗原決定

基包含該等胺基酸殘基中至少五個。在另一實施例中，能夠結合PRLR之結合蛋白質(例如抗體或其抗原結合片段)結合於抗原決定基，其中該抗原決定基包含SEQ ID NO: 2之胺基酸殘基E8、F10、C12、R25、E43、G44、I76、D91、E92、L93、Y94、V95、D96、Y99、I100、E145、F160、K185、D187、H188、Y190及W191中所有。

在一特定實施例中，結合於該抗原決定基之結合蛋白質為選自由以下組成之群之抗體或其抗原結合部分：Ab1、Ab6、chAb6、Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20、Ab21、Ab22、Ab23、Ab24及Ab25。

在另一態樣中，本發明係關於一種能夠結合PRLR之結合蛋白質，例如抗體或其抗原結合片段，其結合於PRLR中包含SEQ ID NO: 2之胺基酸殘基E8、I9、F10、K11、C12、R25、E43、G44、W72、T74、I76、D91、E92、L93、Y94、V95、D96、T98、Y99、I100、W139、L143、E145、F160、K185、D187、H188、Y190及W191中三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個或所有的抗原決定基。在一個實施例中，能夠結合PRLR之結合蛋白質(例如抗體或其抗原結合片段)結合於抗原決定基，其中該抗原決定基包含該等胺基酸殘基中至少五個。在另一實施例中，能夠結合PRLR之結合蛋白質(例如抗體或其抗原結合片段)結合於抗原決定基，其中該抗原決定基包含SEQ ID NO: 2之胺基酸殘基E8、I9、F10、K11、C12、R25、E43、G44、W72、T74、I76、D91、E92、L93、Y94、V95、D96、T98、Y99、I100、W139、L143、E145、F160、K185、D187、H188、Y190及W191中所有。

在一特定實施例中，結合於該抗原決定基之結合蛋白質為選自由以下組成之群之抗體或其抗原結合部分：Ab4、Ab7、chAb7、Ab35、Ab36、Ab37、Ab38、Ab39、Ab40、Ab41、Ab42、Ab43、Ab53、Ab54及Ab55。在另一實施例中，結合於該抗原決定基之結合蛋白質為選自由以下組成之群之抗體或其抗原結合部分：Ab2、Ab5、chAb5、Ab26、Ab27、Ab28、Ab29、Ab30、Ab31、Ab32、Ab33及Ab34。

在另一態樣中，本發明係關於一種能夠結合PRLR之結合蛋白質，例如抗體或其抗原結合片段，其結合於PRLR中包含SEQ ID NO: 2之胺基酸殘基R25、T141、L143、E145、R147、E155、W156、E157、I158、H159、F160、A161、G162、Q163、Q164、F167、S171、R183、K185、D187、H188、W191及W194中13、14、15、16、17、18、19、20、21個或所有的抗原決定基。在一個實施例中，能夠結合PRLR之結合蛋白質(例如抗體或其抗原結合片段)結合於抗原決定基，其中該抗原決定基包含該等胺基酸殘基中至少15個。在一些實施例中，能夠結合PRLR之結合蛋白質(例如抗體或其抗原結合片段)結合於抗原決定基，其中該抗原決定基包含SEQ ID NO: 2之胺基酸殘基R25、T141、L143、E145、R147、E155、W156、E157、I158、H159、F160、A161、G162、Q163、Q164、F167、S171、R183、K185、D187、H188、W191及W194中所有。

在一特定實施例中，結合於該抗原決定基之結合蛋白質為選自由以下組成之群之抗體或其抗原結合部分：Ab3、Ab8、Ab44、Ab45、Ab46、Ab47、Ab48、Ab49、Ab50、Ab51及Ab52。

在另一態樣中，本發明係關於一種能夠結合PRLR之結合蛋白

質，例如抗體或其抗原結合片段，其結合於PRLR中包含SEQ ID NO: 2之胺基酸殘基R25、K185、D187、H188或W191中至少一個、兩個、三個、四個或所有的抗原決定基。在一些實施例中，能夠結合PRLR之結合蛋白質(例如抗體或其抗原結合片段)結合於抗原決定基，其中該抗原決定基包含SEQ ID NO: 2之胺基酸殘基R25、K185、D187、H188或W191中所有。

在一特定實施例中，結合於該抗原決定基之結合蛋白質為選自由以下組成之群之抗體或其抗原結合片段：Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、chAb5、Ab6、chAb6、Ab7、chAb7、Ab8、chAb8、Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20、Ab21、Ab22、Ab23、Ab24、Ab25、Ab26、Ab27、Ab28、Ab29、Ab30、Ab31、Ab32、Ab33、Ab34、Ab35、Ab36、Ab37、Ab38、Ab39、Ab40、Ab41、Ab42、Ab43、Ab44、Ab45、Ab46、Ab47、Ab48、Ab49、Ab50、Ab51、Ab52、Ab53、Ab54及Ab55。

在另一態樣中，本發明係關於一種能夠結合PRLR之結合蛋白質，例如抗體或其抗原結合片段，其結合於PRLR中包含SEQ ID NO: 2之胺基酸91-96的抗原決定基。

在一特定實施例中，結合於該抗原決定基之結合蛋白質為選自由以下組成之群之抗體或其抗原結合部分：Ab1、Ab4、Ab6、Ab7、chAb6、chAb7、Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20、Ab21、Ab22、Ab23、Ab24、Ab25、Ab35、Ab36、Ab37、Ab38、Ab39、Ab40、Ab41、Ab42、Ab43、Ab53、Ab54及Ab55。在另一實施例中，結合於該抗原決定基之結合蛋白質為選自由以下組成之群之抗體或其抗原結合部分：Ab2、Ab5、chAb5、Ab26、Ab27、Ab28、

Ab29、Ab30、Ab31、Ab32、Ab33及Ab34。

在另一態樣中，本發明係關於一種能夠結合PRLR之結合蛋白質，例如抗體或其抗原結合片段，其結合於具有SEQ ID NO: 2之至少胺基酸8-100、185-191、8-143或183-194內之殘基的抗原決定基。在一特定實施例中，結合於該抗原決定基之結合蛋白質為選自由以下組成之群之抗體或其抗原結合片段：Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、chAb5、Ab6、chAb6、Ab7、chAb7、Ab8、chAb8、Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20、Ab21、Ab22、Ab23、Ab24、Ab25、Ab26、Ab27、Ab28、Ab29、Ab30、Ab31、Ab32、Ab33、Ab34、Ab35、Ab36、Ab37、Ab38、Ab39、Ab40、Ab41、Ab42、Ab43、Ab44、Ab45、Ab46、Ab47、Ab48、Ab49、Ab50、Ab51、Ab52、Ab53、Ab54及Ab55。

在另一態樣中，本發明係關於一種結合蛋白質，例如抗體或其抗原結合片段，其能夠結合PRLR且具有與選自由以下組成之群之抗體或其抗原結合部分相同的抗原決定基特異性：Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、chAb5、Ab6、chAb6、Ab7、chAb7、Ab8、chAb8、Ab9、chAb9、Ab10、chAb10、Ab11、chAb11、Ab12、chAb12、Ab13、chAb13、Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20、Ab21、Ab22、Ab23、Ab24、Ab25、Ab26、Ab27、Ab28、Ab29、Ab30、Ab31、Ab32、Ab33、Ab34、Ab35、Ab36、Ab37、Ab38、Ab39、Ab40、Ab41、Ab42、Ab43、Ab44、Ab45、Ab46、Ab47、Ab48、Ab49、Ab50、Ab51、Ab52、Ab53、Ab54及Ab55。

在上述態樣之各實施例中，結合蛋白質(例如抗體或其抗原結合片段)能夠調節PRLR之生物功能。在上述態樣之其他實施例中，結合

蛋白質(例如抗體或其抗原結合片段)能夠中和PRLR。在上述態樣之其他實施例中，結合蛋白質(例如抗體或其抗原結合片段)結合PRLR之不抑制PRLR二聚化之抗原決定基。在上述態樣之其他實施例中，結合蛋白質(例如抗體或其抗原結合片段)不結合PRLR之D2結構域。在上述態樣之其他實施例中，結合蛋白質(例如抗體或其抗原結合片段)結合PRLR之D1結構域之配位體結合區。在上述態樣之其他實施例中，結合蛋白質(例如抗體或其抗原結合片段)不與抗體LFA102競爭結合PRLR。在上述態樣之其他實施例中，結合蛋白質(例如抗體或其抗原結合片段)阻斷催乳激素與PRLR之結合。

C. 抗體及產生抗體之細胞株的產生

較佳地，本發明之抗-PRLR抗體顯示高的降低或中和PRLR活性之能力，例如如藉由此項技術已知之若干活體外及活體內分析中任一者所評估。舉例而言，可量測PRLR表現細胞株，例如人類乳癌細胞株T47D中PRLR、pSTAT5或ERK1/2磷酸化之抑制。或者，可量測PRLR表現細胞株，例如經人類PRLR轉染之Baf3前B淋巴樣細胞或Nb2-11大鼠淋巴瘤細胞增殖之抑制。在較佳實施例中，分離之抗體或其抗原結合部分結合人類PRLR，其中抗體或其抗原結合部分以約0.1 s^{-1}或低於0.1 s^{-1}之k_{off}速率常數自人類PRLR分離，如藉由表面電漿子共振所測定，或其以約1×10^{-6} M或低於1×10^{-6} M之IC_{50}抑制人類PRLR活性。或者，抗體或其抗原結合部分可以約1×10^{-2} s^{-1}或低於1×10^{-2} s^{-1}之k_{off}速率常數自人類PRLR分離，如藉由表面電漿子共振所測定，或可以約1×10^{-7} M或低於1×10^{-7} M之IC_{50}抑制人類PRLR活性。或者，抗體或其抗原結合部分可以約1×10^{-3} s^{-1}或低於1×10^{-3} s^{-1}之k_{off}速率常數自人類PRLR分離，如藉由表面電漿子共振所測定，或可以約1×10^{-8}

M或低於1×10^{-8} M之IC_{50}抑制人類PRLR。或者，抗體或其抗原結合部分可以約1×10^{-4} s^{-1}或低於1×10^{-4} s^{-1}之k_{off}速率常數自人類PRLR分離，如藉由表面電漿子共振所測定，或可以約1×10^{-9} M或低於1×10^{-9} M之IC_{50}抑制PRLR活性。或者，抗體或其抗原結合部分可以約1×10^{-5} s^{-1}或低於1×10^{-5} s^{-1}之k_{off}速率常數自人類PRLR分離，如藉由表面電漿子共振所測定，或可以約1×10^{-10} M或低於1×10^{-10} M之IC_{50}抑制PRLR。或者，抗體或其抗原結合部分可以約1×10^{-5} s^{-1}或低於1×10^{-5} s^{-1}之k_{off}速率常數自人類PRLR分離，如藉由表面電漿子共振所測定，或可以約1×10^{-11} M或低於1×10^{-11} M之IC_{50}抑制PRLR活性。

催乳激素結合於PRLR且誘發均二聚。PRLR不具有固有的激酶活性，但與諸如FYN及JAK2之蛋白激酶相關聯(Kline, J.B.等人 (1999) J. Biol. Chem. 274:35461-35468)。催乳激素結合經由JAK2及細胞外信號相關激酶-1及-2 (ERK1及ERK2)活化信號轉導子及轉錄激活子-5 (STAT5) (Huang, Y.等人 (2006) Oncogene 25:7565-7576)。JAK2磷酸化之STAT5A與STAT5B形成同二聚體及異二聚體且調節影響細胞發育及分化之基因表現(Hennighausen, L., 及Robinson, G.W. (2001) Develop. Cell 1:467-475)。催乳激素對PRLR之活化僅刺激細胞增殖，且與地塞米松組合，刺激細胞株中例如γ-酪蛋白之乳腺特異性基因表現(Sasaki, M.等人 (1996) Endocrine J. 43:45-52)。此外，已發現PRLR在人類乳癌及前列腺癌組織中過度表現(Li等人, Cancer Res., 64:4774-4782, 2004；Gill等人, J Clin Pathol., 54:956-960, 2001；Touraine等人, J Clin Endocrinol Metab., 83:667-674, 1998)。磷酸化及增殖分析說明本文所述之抗體抑制催乳激素介導之磷酸化及增殖。舉例而言，如實例2及表13及14中所闡述，展示PRLR抗體抑制PRLR磷

酸化。另外，如實例2及表13及14中所闡述，展示PRLR抗體抑制PRLR表現細胞株，例如經人類PRLR轉染之Baf3前B淋巴樣細胞及Nb2-11大鼠淋巴瘤細胞之增殖。此外，如實例3中所闡述，在活體內研究中展示PRLR抗體、尤其AB5減慢腫瘤生長。展示本文所揭示之一種特定抗體(亦即Ab12)顯示PRLR促效活性。

抗體如實例1中所述人類化。藉由可變域之從頭合成或藉由誘變寡核苷酸引子及聚合酶鏈反應，或藉由兩者，將構架回復突變引入CDR移植之抗體序列中，允許每一CDR移植具有回復突變與其他突變的不同組合。鼠類單株PRLR抗體之人類化可變區選殖至用於功能特徵化之IgG表現載體中。

在某些實施例中，抗體包含重鏈恆定區，諸如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgE、IgM或IgD恆定區。較佳重鏈恆定區為IgG1重鏈恆定區或IgG4重鏈恆定區。此外，抗體可包含輕鏈恆定區：κ輕鏈恆定區或λ輕鏈恆定區。較佳地，抗體包含κ輕鏈恆定區。另外，抗體部分可為例如Fab片段或單鏈Fv片段。

此項技術中已知Fc部分中胺基酸殘基之替換以改變抗體效應功能(Winter等人，美國專利第5,648,260號；第5624821號)。抗體之Fc部分介導若干重要效應功能，例如細胞激素誘導、ADCC、吞噬作用、補體依賴細胞毒性(CDC)以及抗體及抗原-抗體複合物之半衰期/清除率。此等效應功能在一些情況下為治療性抗體所需，但在其他情況下可能不必要或甚至有害，視治療目標而定。某些人類IgG同型、尤其IgG1及IgG3經由分別與FcγR及補體C1q結合而介導ADCC及CDC。新生兒Fc受體(FcRn)為測定抗體之循環半衰期之重要組分。在又一實施例中，替換抗體恆定區、例如抗體Fc區中之至少一個胺基酸殘基，以

使抗體之效應功能得以改變。

一個實施例提供一種標記之結合蛋白質，其中本發明之抗體或抗體部分衍生化或與一或多個官能分子(例如另一肽或蛋白質)連接。舉例而言，本發明之標記之結合蛋白質可藉由將本發明之抗體或抗體部分在功能上連接(藉由化學偶合、基因融合、非共價締合或以其他方式)於一或多個其他分子實體，諸如另一抗體(例如雙特異性抗體或雙功能抗體)、可偵測劑、藥劑、可介導抗體或抗體部分與另一分子(諸如抗生蛋白鏈菌素核心區或聚組胺酸標籤)締合之蛋白質或肽及/或選自由以下組成之群之細胞毒性劑或治療劑而衍生：有絲分裂抑制劑、抗腫瘤抗生素、免疫調節劑、用於基因療法之載體、烷基化劑、抗血管生成劑、抗代謝物、含硼藥劑、化療保護劑、激素、抗激素劑、皮質類固醇、光敏治療劑、寡核苷酸、放射性核素劑、拓撲異構酶抑制劑、酪胺酸激酶抑制劑、輻射敏化劑及其組合。

可用來衍生本發明之抗體或抗體部分之適用可偵測劑包括螢光化合物。例示性螢光可偵測劑包括螢光素、螢光素異硫氰酸鹽、若丹明、5-二甲胺-1-萘磺醯氯、藻紅素及其類似物。亦可用諸如鹼性磷酸酶、辣根過氧化物酶、葡萄糖氧化酶及其類似物之可偵測酶使抗體衍生化。當抗體用可偵測酶衍生化時，藉由添加酶用來產生可偵測反應產物之其他試劑偵測抗體。舉例而言，當存在可偵測劑辣根過氧化物酶時，添加過氧化氫及二胺基聯苯胺產生可偵測之有色反應產物。抗體亦可用生物素衍生化，且經由間接量測抗生物素蛋白或抗生蛋白鏈菌素結合來偵測。

本發明之另一實施例提供一種結晶結合蛋白質。較佳地，本發明係關於如本文所揭示之整個抗-PRLR抗體及其片段的晶體，及包含

該等晶體之調配物及組合物。在一個實施例中，結晶之結合蛋白質具有比結合蛋白質之可溶性對應物長的活體內半衰期。在另一實施例中，結合蛋白質在結晶後保留生物活性。

本發明之結晶結合蛋白質可按照此項技術已知之方法且如WO 02072636 (以引用的方式併入本文中)中所揭示產生。

本發明之另一實施例提供一種其中抗體或其抗原結合部分包含一或多個碳水化合物殘基之糖基化結合蛋白質。初期活體內蛋白質產生可經歷稱為轉譯後修飾之進一步加工。詳言之，可酶促添加糖(糖基)殘基，一種稱為糖基化之過程。所得具有共價連接之寡醣側鏈之蛋白質稱為糖基化蛋白質或醣蛋白。抗體為在Fc結構域以及可變結構域中具有一或多個碳水化合物殘基之醣蛋白。Fc結構域中之碳水化合物殘基對Fc結構域之效應功能具有重要影響，而對抗體之抗原結合或半衰期影響極小(R. Jefferis, Biotechnol. Prog. 21 (2005), 第11-16頁)。相比之下，可變結構域之糖基化可對抗體之抗原結合活性產生影響。可變域中之糖基化可能由於位阻作用而可能對抗體結合親和力具有不利影響(Co, M.S.等人, Mol. Immunol. (1993) 30:1361- 1367)或導致對抗原之親和力增加(Wallick, S.C.等人, Exp. Med. (1988) 168:1099-1109；Wright, A.等人, EMBO J. (1991) 10:2717-2723)。

本發明之一態樣係關於產生結合蛋白質之O-或N-連接糖基化位點已突變之糖基化位點突變體。熟習此項技術者可使用標準熟知技術產生該等突變體。保留生物活性但具有增加或減小之結合活性的糖基化位點突變體為本發明之另一目標。

在另一實施例中，本發明之抗體或抗原結合部分之糖基化係經修飾。舉例而言，可製備去糖基化抗體(亦即，缺乏糖基化之抗體)。

糖基化可經改變以例如增加抗體對抗原之親和力。可藉由例如改變抗體序列內之一或多個糖基化位點實現該等碳水化合物修飾。舉例而言，可進行一或多個胺基酸取代，其導致一或多個可變區糖基化位點消除從而消除該位點處之糖基化。該去糖基化可增加抗體對抗原之親和力。此類方法更詳細描述於PCT公開案WO2003016466A2及美國專利第5,714,350號及第6,350,861號中，每一者以全文引用的方式併入本文中。

或者或另外，可製備具有改變之糖基化類型的本發明之經修飾抗體，諸如海藻糖基殘基之量減少之低海藻糖基化抗體或平分型GlcNAc結構增加之抗體。已證明該等改變之糖基化型態將增加抗體之ADCC能力。該等碳水化合物修飾可藉由例如於糖基化機構改變之宿主細胞中表現抗體來實現。糖基化機構改變之細胞已在此項技術中得以描述且可用作表現本發明之重組抗體從而產生糖基化改變之抗體的宿主細胞。參見例如Shields, R. L.等人(2002) J. Biol. Chem. 277:26733-26740；Umana等人(1999) Nat. Biotech. 17:176-1，以及歐洲專利第EP 1,176,195號；PCT公開案WO 03/035835；WO 99/5434280，每一者以全文引用的方式併入本文中。

蛋白質糖基化視所關注之蛋白質之胺基酸序列以及表現蛋白質之宿主細胞而定。不同生物體可產生不同糖基化酶(例如糖基轉移酶及醣苷酶)且具有不同的可利用受質(核苷酸糖)。歸因於該等因素，蛋白質糖基化型態及糖基殘基之組成可視表現特定蛋白質之宿主系統而不同。適用於本發明之糖基殘基可包括(但不限於)葡萄糖、半乳糖、甘露糖、海藻糖、正乙醯基葡糖胺及唾液酸。糖基化結合蛋白較佳包含使糖基化型態為人類型態之糖基殘基。

熟習此項技術者已知不同蛋白質糖基化可產生不同蛋白質特徵。舉例而言，在諸如酵母之微生物宿主中產生且利用酵母內源性途徑糖基化之治療蛋白質的功效可比於諸如CHO細胞株之哺乳動物細胞中表現之相同蛋白質的功效低。該等醣蛋白亦可在人類體內具有免疫原性且在投藥後展示降低之活體內半衰期。人類及其他動物中之特定受體可識別特定糖基殘基且促進將蛋白質自血流中快速清除。其他副作用可包括蛋白質摺疊、溶解性、對蛋白酶之敏感度、運輸、轉運、區室化、分泌、由其他蛋白質或因子識別、抗原性或過敏原性的改變。因此，醫師可能偏好具有特定糖基化組成及型態(例如與人類細胞或預定個體動物之物種特異性細胞中所產生者相同或至少類似的糖基化組成及型態)之治療蛋白質。

表現不同於宿主細胞之糖基化蛋白質的糖基化蛋白質可藉由基因修飾宿主細胞以表現異源糖基化酶來實現。使用此項技術已知之技術，醫師可產生展現人類蛋白質糖基化之抗體或其抗原結合部分。舉例而言，酵母品系已經基因修飾以表現非天然存在之糖基化酶，使得在此等酵母品系中產生之糖基化蛋白質(醣蛋白)顯示與動物細胞、尤其人類細胞之蛋白質糖基化一致之蛋白質糖基化(美國專利公開案第20040018590號及第20020137134號以及PCT公開案WO2005100584A2)。

除結合蛋白質外，本發明亦係關於一種對本發明之該等結合蛋白質具有特異性之抗個體基因型(抗-Id)抗體。抗-Id抗體為識別通常與另一抗體之抗原結合區締合之獨特決定子的抗體。可藉由用結合蛋白質或其含CDR之區域使動物免疫來製備抗-Id。經免疫動物將識別且對免疫抗體之個體基因型決定子起反應且產生抗-Id抗體。抗Id-抗

體亦可用作在另一動物中誘發免疫反應之「免疫原」，從而產生所謂的抗-抗-Id抗體。

另外，熟習此項技術者應瞭解可使用經基因工程改造成表現各種糖基化酶之宿主細胞之文庫來表現所關注之蛋白質，以致該文庫之成員宿主細胞產生具有變異糖基化型態之所關注之蛋白質。醫師隨後可選擇且分離具有特定新穎的糖基化型態之所關注之蛋白質。具有經特定選擇之新穎糖基化型態之蛋白質較佳展現改良或改變之生物學性質。

II. 抗-PRLR抗體藥物結合物(ADC)

本文所述之抗-PRLR抗體可與一種藥劑結合以形成抗-PRLR抗體藥物結合物(ADC)。抗體藥物結合物(ADC)可增加抗體治療例如癌症之疾病之治療功效，此歸因於ADC能夠選擇性地遞送一或多種藥劑至標靶組織，諸如腫瘤相關抗原，例如PRLR表現腫瘤。因此，本發明提供抗-PRLR ADC，其用於治療用途，例如治療癌症。

本發明之抗-PRLR ADC包含抗-PRLR抗體(亦即特異性結合於PRLR之抗體)與一或多個藥物部分連接。本發明ADC之特異性由抗體(亦即抗-PRLR)之特異性界定。在一個實施例中，本發明之抗-PRLR抗體連接於一或多個細胞毒素，該一或多個細胞毒素在內部遞送至表現PRLR之轉型癌細胞。可用於本發明之抗-PRLR ADC的藥物之實例提供於下文中，可用於將抗體與一或多個藥物結合之連接子亦提供於下文中。術語「藥物」及「藥劑」在本文中可互換使用。術語「連接」及「結合」在本文中亦可互換使用。

A.用於結合之藥物

本發明之抗-PRLR抗體可用於ADC中以使一或多個藥物靶向所關

注之細胞，例如表現PRLR之轉型癌細胞。本發明之抗-PRLR ADC提供一種靶向療法，其可例如減少在抗癌療法下在一或多個藥物遞送至特定細胞時常常遇見之副作用。可用於本發明ADC之藥物(亦即可與本發明之抗-PRLR抗體結合之藥物)的實例提供於下文中，且包括有絲分裂抑制劑、抗腫瘤抗生素、免疫調節劑、基因療法載體、烷基化劑、抗血管生成劑、抗代謝物、含硼藥劑、化療保護劑、激素藥劑、糖皮質激素、光敏治療劑、寡核苷酸、放射性同位素、輻射敏化劑、拓撲異構酶抑制劑、酪胺酸激酶抑制劑及其組合。

1. 有絲分裂抑制劑

本發明之抗-PRLR抗體可與一或多個有絲分裂抑制劑結合以治療癌症。如本文中所使用之術語「有絲分裂抑制劑」係指阻斷有絲分裂或細胞分裂(一種尤其對癌細胞而言為重要的生物過程)之細胞毒性劑及/或治療劑。有絲分裂抑制劑通常藉由影響微管聚合或微管解聚合來破壞微管，從而防止細胞分裂。因此，在一個實施例中，本發明之抗-PRLR抗體與一或多個藉由抑制微管蛋白聚合來破壞微管形成之有絲分裂抑制劑結合。在一個實施例中，用於本發明ADC中之有絲分裂抑制劑為伊沙匹隆(依沙匹隆)。可用於本發明之抗-PRLR ADC之有絲分裂抑制劑的實例提供於下文中。

a. 海兔毒素

本發明之抗-PRLR抗體可與至少一個海兔毒素結合。海兔毒素為自印度洋海兔截尾海兔(Dolabella auricularia)分離之短肽化合物(參見Pettit等人, J. Am. Chem. Soc., 1976, 98, 4677)。海兔毒素之實例包括海兔毒素10及海兔毒素15。海兔毒素15 為一種來源於截尾海兔之七亞單元縮肽，且為一種在結構上與抗微管蛋白劑海兔毒素10 (一種自

相同生物體獲得之五亞單元肽)相關之有效的抗有絲分裂劑。因此，在一個實施例中，本發明之抗-PRLR ADC包含如本文所述之抗-PRLR抗體及至少一個海兔毒素。下文所述之阿瑞他汀為海兔毒素10之合成衍生物。

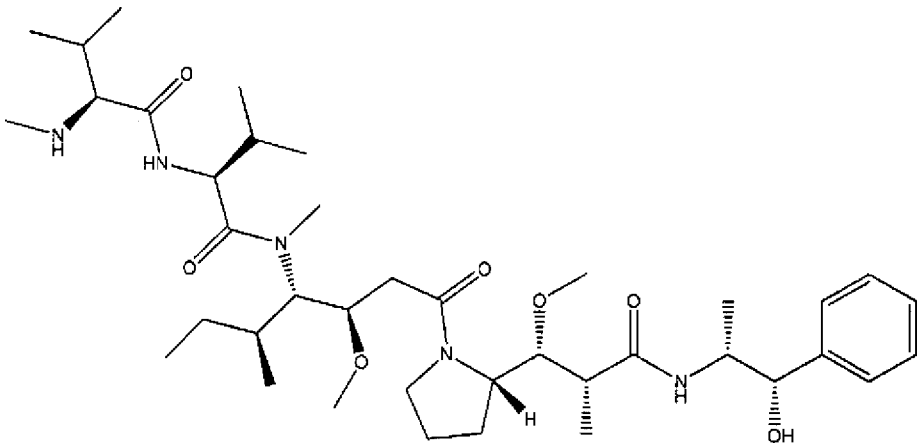
b. 阿瑞他汀

本發明之抗-PRLR抗體可與至少一個阿瑞他汀結合。阿瑞他汀代表一組海兔毒素類似物，其一般藉由干擾微管動力學及GTP水解，從而抑制細胞分裂而展示具有抗癌活性。舉例而言，阿瑞他汀E (美國專利第5,635,483號)為一種海洋天然產物海兔毒素10之合成類似物，其為藉由結合於微管蛋白上與抗癌藥物長春新鹼相同的位點抑制微管蛋白聚合之化合物(G. R. Pettit, Prog. Chem. Org. Nat. Prod, 70: 1-79 (1997))。海兔毒素10、阿瑞他汀PE及阿瑞他汀E為具有四個胺基酸之線性肽，其中三個為海兔毒素類別之化合物所獨有。阿瑞他汀子類之有絲分裂抑制劑的示例性實施例包括(但不限於)單甲基阿瑞他汀D (MMAD或阿瑞他汀D衍生物)、單甲基阿瑞他汀E (MMAE或阿瑞他汀E衍生物)、單甲基阿瑞他汀F (MMAF或阿瑞他汀F衍生物)、阿瑞他汀F苯二胺(AFP)、阿瑞他汀EB (AEB)、阿瑞他汀EFP (AEFP)及5-苯甲醯基戊酸-AE酯(AEVB)。阿瑞他汀衍生物之合成及結構描述於美國專利申請公開案第2003-0083263號、第2005-0238649號及第2005-0009751號；國際專利公開案第WO04/010957號、國際專利公開案第WO02/088172號及美國專利第6,323,315號、第6,239,104號、第6,034,065號、第5,780,588號、第5,665,860號、第5,663,149號、第5,635,483號、第5,599,902號、第5,554,725號、第5,530,097號、第5,521,284號、第5,504,191號、第5,410,024號、第5,138,036號、第

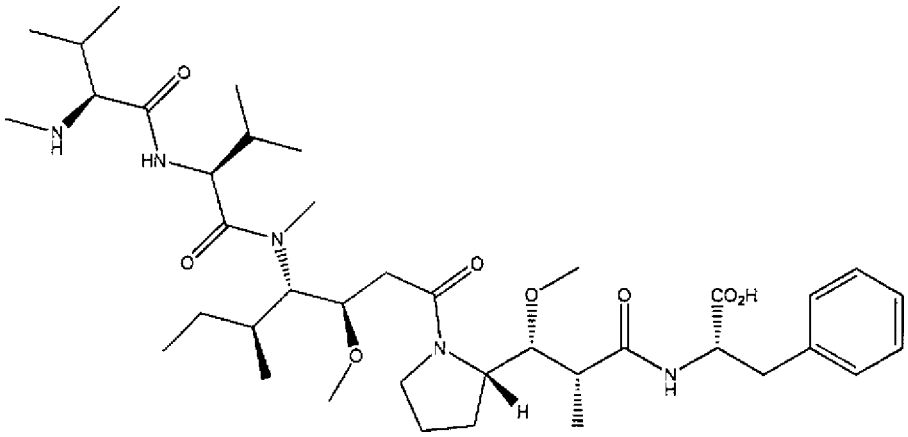
5,076,973號、第4,986,988號、第4,978,744號、第4,879,278號、第4,816,444號及第4,486,414號中，每一者以引用的方式併入本文中。

在一個實施例中，本發明之抗-PRLR抗體與至少一個MMAF (單甲基阿瑞他汀F)結合。單甲基阿瑞他汀F (MMAF)藉由阻斷微管蛋白聚合來抑制細胞分裂。其具有帶電C端苯丙胺酸殘基，與其不帶電之對應物MMAE相比，該殘基使其細胞毒性活性減弱。由於其具有超級毒性，所以其自身無法用作藥物，但可與將其引向癌細胞之單株抗體(mAb)連接。在一個實施例中，抗-PRLR抗體之連接子在細胞外液中穩定，但一旦結合物進入腫瘤細胞中即由組織蛋白酶裂解，因此，活化抗-有絲分裂機制。

在一個實施例中，本發明之抗-PRLR抗體與至少一個MMAE (單甲基阿瑞他汀E)結合。單甲基阿瑞他汀E (MMAE，維多汀(vedotin))藉由阻斷微管蛋白聚合來抑制細胞分裂。由於其具有超級毒性，所以其自身亦無法用作藥物。在新近的癌症療法發展中，其與識別癌細胞中特定標記物表現且將MMAE引向該等癌細胞之單株抗體(mAb)連接。在一個實施例中，將MMAE與抗-PRLR抗體連接之連接子在細胞外液(亦即在細胞以外之介質或環境)中穩定，但一旦ADC結合於特定的癌細胞抗原且進入癌細胞即由組織蛋白酶裂解，因此釋放有毒的MMAE且活化有效的抗-有絲分裂機制。MMAF及MMAE之結構提供於下文中。



單甲基阿瑞他汀E(MMAE)



單甲基阿瑞他汀F(MMAF)

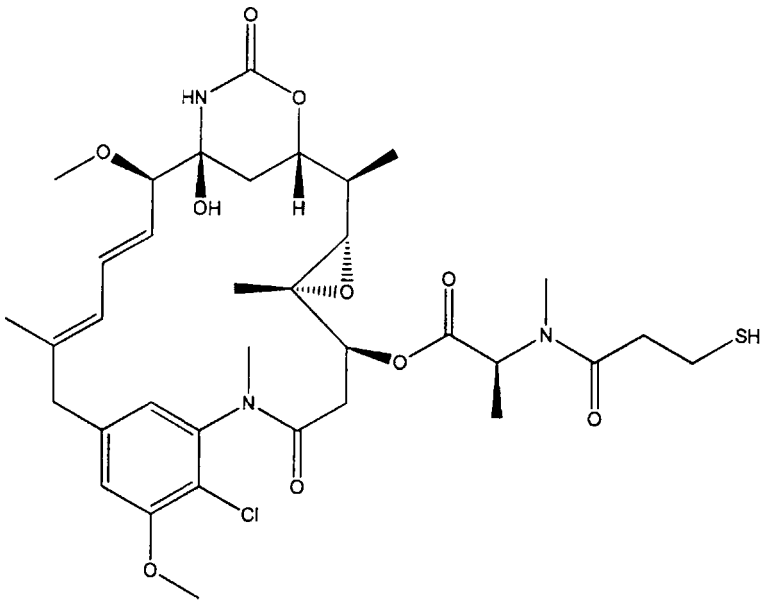
c. 類美登素

本發明之抗-PRLR抗體可與至少一個類美登素結合。類美登素為有效的抗腫瘤劑，其最初自高等植物家族衛矛科(Celastraceae)、鼠李科(Rhamnaceae)及大戟科(Euphorbiaceae)之成員以及一些苔蘚物種分離(Kupchan等人, J. Am. Chem. Soc. 94:1354-1356 [1972]；Wani等人, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 390: [1973]；Powell等人, J. Nat. Prod. 46:660-666 [1983]；Sakai等人, J. Nat. Prod. 51 :845-850 [1988]；及Suwanborirux等人, Experientia 46:117-120 [1990])。證明表明類美登素藉由抑制微管蛋白質微管蛋白聚合來抑制有絲分裂，從而防止微管形成(參見例如美國專利第6,441,163號及Remillard等人, Science, 189,

1002-1005 (1975))。已使用細胞培養物模型展示類美登素在活體外抑制腫瘤細胞生長，且使用實驗動物系統展示類美登素在活體內抑制腫瘤細胞生長。此外，類美登素之細胞毒性是習知化學治療劑(諸如甲胺喋呤、道諾黴素及長春新鹼)的1,000倍(參見例如美國專利第5,208,020號)。

此項技術中已知類美登素包括美登素、美登醇、美登醇之C-3酯及其他美登醇類似物及衍生物(參見例如美國專利第5,208,020號及第6,441,163號，每一者以引用的方式併入本文中)。美登醇之C-3酯可天然存在或合成衍生。此外，天然存在與合成的C-3美登醇酯可分類為與簡單羧酸之C-3酯或與N-甲基-L-丙胺酸之衍生物的C-3酯，後者比前者細胞毒性大。合成的類美登素類似物亦為此項技術中已知且描述於例如Kupchan等人, J. Med. Chem., 21, 31-37 (1978)中。

適合用於本發明ADC中之類美登素可使用此項技術已知之方法自天然來源分離，合成產生或半合成產生。此外，類美登素可以任何適合之方式修飾，只要在最終結合物分子中保存足夠細胞毒性即可。在此方面，類美登素缺乏抗體可連接之適合官能基。希望利用連接部分將類美登素與抗體連接，以形成結合物，且在部分IIB中更詳細地描述連接部分。一種示例性類美登素莫塔辛(mertansine) (DM1)之結構提供於下文中。



莫塔辛(DMI)

類美登素之代表性實例包括(但不限於) DM1 ($N^{2'}$-去乙醯基-$N^{2'}$-(3-巰基-1-側氧基丙基)-美登素；亦稱為莫塔辛、藥物類美登素1；ImmunoGen, Inc.；亦參見Chari等人(1992) Cancer Res 52:127)、DM2、DM3 ($N^{2'}$-去乙醯基-$N^{2'}$-(4-巰基-1-側氧基戊基)-美登素)、DM4 (4-甲基-4-巰基-1-側氧基戊基)-美登素)及美登醇(合成類美登素類似物)。類美登素之其他實例描述於以引用的方式併入本文中之美國專利第8,142,784號中。

安絲菌素為一組已自各種細菌性來源分離之類美登素抗生素。此等化合物具有有效的抗腫瘤活性。代表性實例包括(但不限於)安絲菌素P1、安絲菌素P2、安絲菌素P3及安絲菌素P4。

在一個實施例中，本發明之抗-PRLR抗體可與至少一個DM1結合。在一個實施例中，本發明之抗-PRLR抗體可與至少一個DM2結合。在一個實施例中，本發明之抗-PRLR抗體可與至少一個DM3結合。在一個實施例中，本發明之抗-PRLR抗體可與至少一個DM4結合。

d. 植物鹼

本發明之抗-PRLR抗體可結合於至少一個植物鹼，例如紫杉烷或長春花生物鹼。植物鹼為來源於某些類型植物之化學療法治療。長春花生物鹼由玉黍螺植株(長春花(catharanthus rosea))製成，而紫杉烷由太平洋紫杉樹(紫杉(taxus))之樹皮製成。長春花生物鹼與紫杉烷亦稱為抗微管藥劑且下文更詳細地描述。

紫杉烷

本發明之抗-PRLR抗體可與至少一個紫杉烷結合。如本文中所使用之術語「紫杉烷」係指具有微管作用機制且具有包括紫杉烷環結構及細胞抑制活性所需之立體特異性側鏈之結構的抗贅生性劑類別。術語「紫杉烷」亦包括多種已知之衍生物，包括親水性衍生物與疏水性衍生物。紫杉烷衍生物包括(但不限於)國際專利申請案第WO 99/18113號中描述之半乳糖及甘露糖衍生物；WO 99/14209中描述之哌嗪基及其他衍生物；WO 99/09021、WO 98/22451及美國專利第5,869,680號中描述之紫杉烷衍生物；WO 98/28288中描述之6-硫基衍生物；美國專利第5,821,263號中描述之亞磺醯胺衍生物；及美國專利第5,415,869號中描述之紫杉酚衍生物，每一者以引用的方式併入本文中。紫杉烷化合物先前亦描述於美國專利第5,641,803號、第5,665,671號、第5,380,751號、第5,728,687號、第5,415,869號、第5,407,683號、第5,399,363號、第5,424,073號、第5,157,049號、第5,773,464號、第5,821,263號、第5,840,929號、第4,814,470號、第5,438,072號、第5,403,858號、第4,960,790號、第5,433,364號、第4,942,184號、第5,362,831號、第5,705,503號及第5,278,324號中，所有該等專利均明確地以引用的方式併入本文中。紫杉烷之其他實例包

括(但不限於)多烯紫杉醇(紫杉德；Sanofi Aventis)、太平洋紫杉醇(艾布拉恩或紫杉酚；Abraxis Oncology)及奈米粒子太平洋紫杉醇(ABI-007/艾布拉恩(Abraxene)；Abraxis Bioscience)。

在一個實施例中，本發明之抗-PRLR抗體可與至少一個多西他賽(doxetaxel)結合。在一個實施例中，本發明之抗-PRLR抗體可與至少一個太平洋紫杉醇結合。

長春花生物鹼

在一個實施例中，本發明之抗-PRLR抗體可與至少一個長春花生物鹼結合。長春花生物鹼為一類細胞週期特異性藥物，其藉由對微管蛋白起作用且防止微管形成來抑制癌細胞分離之能力而工作。可用於本發明ADC之長春花生物鹼之實例包括(但不限於)硫酸長春地辛、長春新鹼、長春花鹼及長春瑞賓。

2. 抗腫瘤抗生素

本發明之抗-PRLR抗體可與一或多個抗腫瘤抗生素結合以治療癌症。如本文中所使用之術語「抗腫瘤抗生素」意謂藉由干擾DNA來阻斷細胞生長之抗贅生性藥且由微生物製成。通常，抗腫瘤抗生素分解DNA股或減慢或停止DNA合成。可包括在本發明之抗-PRLR ADC內的抗腫瘤抗生素之實例包括(但不限於)放線菌素(例如吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮呼)、蒽環黴素、刺孢黴素及多卡米辛，下文更詳細地描述。

a. 放線菌素

本發明之抗-PRLR抗體可與至少一個放線菌素結合。放線菌素為自鏈黴菌(Streptomyces)屬之細菌分離的抗腫瘤抗生素子類。放線菌素代表性實例包括(但不限於)放線菌素D (更生黴素(Cosmegen) [亦稱為

放線菌素、放線菌素D、放線菌素IV、放線菌素C1]，Lundbeck, Inc.)、安麴黴素、奇卡黴素A、DC-18、甲基胺茴黴素、新茴黴素A、新茴黴素B、泊羅黴素、搏癌素B、SG2285、柴野黴素、西伯利亞黴素及富山黴素。在一個實施例中，本發明之抗-PRLR抗體與至少一個吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮呯(PBD)結合。PDB之實例包括(但不限於)安麴黴素、奇卡黴素A、DC-81、甲基胺茴黴素、新茴黴素A、新茴黴素B、泊羅黴素、搏癌素B、SG2285、柴野黴素、西伯利亞黴素及富山黴素。因此，在一個實施例中，本發明之抗-PRLR抗體與至少一個放線菌素(例如放線菌素D)或至少一個PBD (例如吡咯并苯并二氮呯(PBD)二聚體)結合。

b. 蒽環黴素

本發明之抗-PRLR抗體可與至少一個蒽環黴素結合。蒽環黴素為自鏈黴菌屬之細菌分離的抗腫瘤抗生素子類。代表性實例包括(但不限於)道諾黴素(鹽酸紅比黴素(Cerubidine)，Bedford Laboratories)、小紅莓(阿黴素，Bedford Laboratories；亦稱為鹽酸小紅莓、羥基道諾黴素及如比斯(Rubex))、表柔比星(艾倫斯(Ellence)，Pfizer)及艾達比星(艾達黴素(Idamycin)；Pfizer Inc.)。因此，在一個實施例中，本發明之抗-PRLR抗體與至少一個蒽環黴素、例如小紅莓結合。

c. 刺孢黴素

本發明之抗-PRLR抗體可與至少一個刺孢黴素結合。刺孢黴素為來源於土壤生物棘孢小單孢(Micromonospora echinospora)之烯二炔抗生素家族。刺孢黴素結合DNA小溝且誘發雙股DNA破裂，導致細胞死亡，是化學治療劑的100倍(Damle等人 (2003) Curr Opin Pharmacol 3:386)。可用作本發明中藥物結合物之刺孢黴素之製備在此項技術中

已知，參見美國專利第5,712,374號、第5,714,586號、第5,739,116號、第5,767,285號、第5,770,701號、第5,770,710號、第5,773,001號及第5,877,296號。可使用之刺孢黴素之結構類似物包括(但不限於)γ_1^I、α_2^I、α_3^I、N-乙醯基-γ_1^I、PSAG及θ^I_1 (Hinman等人, Cancer Research 53:3336-3342 (1993), Lode等人, Cancer Research 58:2925-2928 (1998)及以上提及之美國專利第5,712,374號、第5,714,586號、第5,739,116號、第5,767,285號、第5,770,701號、第5,770,710號、第5,773,001號及第5,877,296號)。因此，在一個實施例中，本發明之抗-PRLR抗體與至少一個刺孢黴素結合。

d. 多卡米辛

本發明之抗-PRLR抗體可與至少一個多卡米辛結合。多卡米辛為自鏈黴菌屬之細菌分離的抗腫瘤抗生素子類。(參見Nagamura及Saito (1998) Chemistry of Heterocyclic Compounds, 第34卷, 第12期)。多卡米辛結合於DNA之小溝且使N3位置上之核鹼基腺嘌呤烷基化(Boger (1993) Pure and Appl Chem 65(6):1123；及Boger及Johnson (1995) PNAS USA 92:3642)。多卡米辛之合成類似物包括(但不限於)阿多來新、比折來新及卡折來新。因此，在一個實施例中，本發明之抗-PRLR抗體與至少一個多卡米辛結合。

e. 其他抗腫瘤抗生素

除上述外，可用於本發明之抗-PRLR ADC之其他抗腫瘤抗生素包括博來黴素(博來西恩(Blenoxane)，Bristol-Myers Squibb)、絲裂黴素及普卡黴素(亦稱為光神黴素(mithramycin))。

3. 免疫調節劑

本發明之抗-PRLR抗體可與至少一個免疫調節劑結合。如本文中

所使用之術語「免疫調節劑」係指可刺激或調節免疫反應之藥劑。在一個實施例中，免疫調節劑為增強個體免疫反應之免疫刺激劑。在另一實施例中，免疫調節劑為預防或減小個體免疫反應之免疫抑制劑。免疫調節劑可調節骨髓細胞(單核細胞、巨噬細胞、樹突狀細胞、巨核細胞及粒細胞)或淋巴樣細胞(T細胞、B細胞及自然殺傷(NK)細胞)及其任何進一步分化細胞。代表性實例包括(但不限於)卡介苗(BCG)及左美索(鹽酸左美索(Ergamisol))。可用於本發明ADC之免疫調節劑之其他實例包括(但不限於)癌症疫苗、細胞激素及免疫調節基因療法。

a. 癌症疫苗

本發明之抗-PRLR抗體可與癌症疫苗結合。如本文中所使用之術語「癌症疫苗」係指引起腫瘤特異性免疫反應之組合物(例如腫瘤抗原及細胞激素)。藉由投與癌症疫苗或在本發明之情況下，投與包含抗-PRLR抗體及癌症疫苗之ADC，可自個體自身免疫系統誘出反應。在較佳實施例中，免疫反應使體內腫瘤細胞(例如原發性或轉移性腫瘤細胞)根除。癌症疫苗之使用一般包括投與特定的抗原或抗原組，該抗原或抗原組例如存在於特定的癌細胞表面上或存在於展示促進癌症形成之特定傳染物表面上。在一些實施例中，癌症疫苗之使用係出於預防目的，而在其他實施例中，使用係出於治療目的。可用於本發明之抗-PRLR ADC的癌症疫苗之非限制性實例包括重組二價人類乳頭瘤病毒(HPV)疫苗類型16及18疫苗(卉妍康(Cervarix)，GlaxoSmithKline)、重組四價人類乳頭瘤病毒(HPV)第6、11、16及18型疫苗(加德西(Gardasil)，Merck & Company)及斯普魯賽爾-T(普羅文奇(Provenge)，Dendreon)。因此，在一個實施例中，本發明之抗-

PRLR抗體與至少一個作為免疫刺激劑或免疫抑制劑之癌症疫苗結合。

b. 細胞激素

本發明之抗-PRLR抗體可與至少一個細胞激素結合。術語「細胞激素」一般係指由一個細胞群體釋放之作為細胞間介體作用於另一細胞之蛋白質。細胞激素直接在腫瘤位點刺激免疫效應細胞及基質細胞且藉由細胞毒性效應細胞增強腫瘤細胞識別(Lee及Margolin (2011) Cancers 3:3856)。許多動物腫瘤模型研究已證明細胞激素具有廣泛的抗腫瘤活性且此已轉變成許多基於細胞激素之用於癌症治療的方法(Lee及Margoli, 上述)。近年已見到許多細胞激素，包括GM-CSF、IL-7、IL-12、IL-15、IL-18及IL-21，進入晚期癌症患者之臨床試驗(Lee及Margoli, 上述)。

可用於本發明ADC之細胞激素之實例包括(但不限於)；甲狀旁腺激素；甲狀腺素；胰島素；胰島素原；鬆弛素；鬆弛素原；醣蛋白激素，諸如促濾泡激素(FSH)、促甲狀腺激素(TSH)及黃體化激素(LH)；肝臟生長因子；纖維母細胞生長因子；催乳激素；胎盤生乳素；腫瘤壞死因子；繆勒(氏)管抑制物質；小鼠促性腺激素相關肽；抑制素；活化素；血管內皮生長因子；整合素；血小板生成素(TPO)；神經生長因子，諸如NGF；血小板生長因子；轉型生長因子(TGF)；胰島素類生長因子-I及-II；紅血球生成素(EPO)；骨誘導因子；干擾素，諸如干擾素α、β及γ、群落刺激因子(CSF)；粒細胞-巨噬細胞-C-SF (GM-CSF)；及粒細胞-CSF (G-CSF)；介白素(IL)，諸如IL-1、IL-1α、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-11、IL-12；腫瘤壞死因子；及其他多肽因子，包括LIF及kit配位體(KL)。如本文所

用之術語細胞激素包括來自天然來源或來自重組細胞培養物之蛋白質及天然序列細胞激素之生物活性同等物。因此，在一個實施例中，本發明提供一種包含本文所述之抗-PRLR抗體及細胞激素之ADC。

c. 群落刺激因子(CSF)

本發明之抗-PRLR抗體可與至少一個群落刺激因子(CSF)結合。群落刺激因子(CSF)為輔助骨髓製造紅血球之生長因子。因為一些癌症治療(例如化學療法)可影響白血球(其幫助對抗感染)，所以可引入群落刺激因子來幫助支持白細胞含量且加強免疫系統。在骨髓移植後亦可使用群落刺激因子以幫助新的骨髓開始產生白血球。可用於本發明之抗-PRLR ADC的CSF之代表性實例包括(但不限於)紅血球生成素(促紅素)、非格司亭(紐普傑(Neopogen) (亦稱為粒細胞群落刺激因子(G-CSF)；Amgen, Inc.)、沙格司亭(萊克因(leukine) (粒細胞巨噬細胞群落刺激因子及GM-CSF)；Genzyme Corporation)、普美蓋浦(promegapoietin)及奧普瑞白介素(重組IL-11；Pfizer, Inc.)。因此，在一個實施例中，本發明提供一種包含本文所述之抗-PRLR抗體及CSF之ADC。

4. 基因療法

本發明之抗-PRLR抗體可與至少一個用於基因療法之核酸(直接或經由載劑間接)。基因療法一般係指遺傳物質引入細胞中，其中該遺傳物質經設計以治療疾病。因為其與免疫調節劑有關，所以基因療法用以刺激個體抑制癌細胞增殖或殺死癌細胞之天然能力。在一個實施例中，本發明之抗-PRLR ADC包含編碼功能性治療基因的核酸，該功能性治療基因用以替換與癌症有關之突變或以其他方式功能失調(例如截短)的基因。在其他實施例中，本發明之抗-PRLR ADC包含編

碼或以其他方式產生治療癌症之治療蛋白質的核酸。編碼治療基因之核酸可直接與抗-PRLR抗體結合，或者可與抗-PRLR抗體經由載劑結合。可用於遞送用於基因療法之核酸的載劑之實例包括(但不限於)病毒載體或脂質體。

5. 烷基化劑

本發明之抗-PRLR抗體可與一或多個烷基化劑結合。烷基化劑為一類將烷基連接於DNA之抗贅生性化合物。可用於本發明ADC之烷基化劑之實例包括(但不限於)烷基磺酸酯、乙烯亞胺、甲胺衍生物、環氧化物、氮芥類、亞硝基脲、三嗪及肼。

a. 烷基磺酸酯

本發明之抗-PRLR抗體可與至少一個烷基磺酸酯結合。烷基磺酸酯為具有通式$R\text{-}SO_2\text{-}O\text{-}R^1$之烷基化劑子類，其中R及$R^1$通常為烷基或芳基。烷基磺酸酯之一代表性實例包括(但不限於)白消安(馬利蘭(Myleran)，GlaxoSmithKline；Busulfex IV, PDL BioPharma, Inc.)。

b. 氮芥類

本發明之抗-PRLR抗體可與至少一個氮芥結合。此抗癌化合物子類之代表性實例包括(但不限於)苯丁酸氮芥(瘤可寧(Leukeran)，GlaxoSmithKline)、環磷醯胺(癌得星(Cytoxan)，Bristol-Myers Squibb；Neosar, Pfizer, Inc.)、雌莫司汀(雌莫司汀磷酸鈉或依立適(Estracyt))，Pfizer, Inc.)、異環磷醯胺(艾弗適(Ifex)，Bristol-Myers Squibb)、二氯甲二乙胺(鹽酸氮芥，Lundbeck Inc.)及美法侖(馬法蘭或來帕(L-Pam)或苯丙胺酸氮芥；GlaxoSmithKline)。

c. 亞硝基脲

本發明之抗-PRLR抗體可與至少一個亞硝基脲結合。亞硝基脲為

脂質可溶之烷基化劑子類。代表性實例包括(但不限於)卡莫司汀(BCNU [亦稱為BiCNU、N,N-雙(2-氯乙基)-N-亞硝基脲或1,3-雙(2-氯乙基)-1-亞硝基脲]，Bristol-Myers Squibb)、福莫司汀(亦稱為武活龍(Muphoran))、洛莫司汀(CCNU或1-(2-氯-乙基)-3-環己基-1-亞硝基脲，Bristol-Myers Squibb)、尼莫司汀(亦稱為ACNU)及鏈脲黴素(紮諾薩(Zanosar)，Teva Pharmaceuticals)。

d. 三嗪及肼

本發明之抗-PRLR抗體可與至少一個三嗪或肼結合。三嗪及肼為含氮烷基化劑之子類。在一些實施例中，此等化合物自發地分解或可代謝產生烷基重氮中間物，該等烷基重氮中間物促進烷基轉移至核酸、肽及/或多肽，從而引起誘變、致癌或細胞毒性效應。代表性實例包括(但不限於)達卡巴嗪(DTIC-Dome, Bayer Healthcare Pharmaceuticals Inc.)、丙卡巴肼(木塔蘭(Mutalane), Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc.)及替莫唑胺(替莫達(Temodar), Schering Plough)。

e. 其他烷基化劑

本發明之抗-PRLR抗體可結合於至少一個乙烯亞胺、甲胺衍生物或環氧化物。乙烯亞胺為通常含有至少一個氮丙啶環之烷基化劑子類。環氧化物代表表徵為具有僅三個環原子之環狀醚的烷基化劑子類。

乙烯亞胺之代表性實例包括(但不限於)噻派替(噻普勒斯(Thioplex)，Amgen)、地吖醌(亦稱為氮丙啶基苯醌(AZQ))及絲裂黴素C。絲裂黴素C為含有氮丙啶環之天然產物且似乎經由使DNA交聯來誘發細胞毒性(Dorr RT等人, Cancer Res. 1985;45:3510；Kennedy KA

等人, Cancer Res. 1985;45:3541)。甲胺衍生物及其類似物之代表性實例包括(但不限於)六甲蜜胺(海克蘭(Hexalen)，MGI Pharma, Inc.)，其亦稱為六甲銨及海克薩特(hexastat)。此類別抗癌化合物之環氧化物之代表性實例包括(但不限於)二去水衛矛醇。二去水衛矛醇(1,2:5,6-去水衛矛醇)在化學上與氮丙啶相關且一般經由如上所述之類似機制促進烷基轉移。二溴衛矛醇水解成二去水衛矛醇且因此為環氧化物之前藥(Sellei C等人, Cancer Chemother Rep. 1969;53:377)。

6. 抗血管生成劑

本發明之抗-PRLR抗體可與至少一個抗血管生成劑結合。抗血管生成劑抑制新血管生長。抗血管生成劑以多種方式施加其作用。在一些實施例中，此等藥劑干擾生長因子到達其標靶之能力。舉例而言，血管內皮生長因子(VEGF)為參與藉由結合於細胞表面上之特定受體起始血管生成的原發性蛋白質之一。因此，某些阻止VEGF與其同源受體相互作用之抗血管生成劑阻止VEGF起始血管生成。在其他實施例中，此等藥劑干擾細胞內信號傳導級聯。舉例而言，一旦細胞表面上之特定受體已觸發，則其他化學信號之級聯起始以促進血管生長。因此，已知促進有助於例如細胞增殖之細胞內信號傳導級聯之某些酶，例如一些酪胺酸激酶，為癌症治療之標靶。在其他實施例中，此等藥劑干擾細胞間的信號傳導級聯。然而，在其他實施例中，此等藥劑使活化及促進細胞生長之特定標靶失去能力或直接干擾血管細胞生長。已在超過300種物質中發現血管生成抑制特性，具有許多直接及間接抑制作用。

可用於本發明ADC之抗血管生成劑的代表性實例包括(但不限於)血管抑制素、ABX EFG、C1-1033、PKI-166、EGF疫苗、EKB-569、

GW2016、ICR-62、EMD 55900、CP358、PD153035、AG1478、IMC-C225 (艾比特思)、ZD1839 (易瑞沙)、OSI-774、埃羅替尼(它賽瓦)、血管抑制素、抑制蛋白、內皮抑制素、BAY 12-9566且結合氟尿嘧啶或小紅莓、卡恩斯汀、羧基醯胺基三唑且結合太平洋紫杉醇、EMD121974、S-24、維他欣、二甲基吡喔酮乙酸、IM862、介白素-12、介白素-2、NM-3、HuMV833、PTK787、RhuMab、血管酶(核糖核酸酶)、IMC-1C11、新伐司他、馬瑞司他、普啉司他、BMS-275291、COL-3、MM1270、SU101、SU6668、SU11248、SU5416 (結合太平洋紫杉醇、結合吉西他濱及順鉑以及結合伊立替康及順鉑且結合輻射)、替可加蘭、替莫唑胺及PEG干擾素α2b、四硫代鉬酸鹽、TNP-470、沙力度胺、CC-5013且結合紫杉德、圖木斯汀、2-甲氧雌二醇、VEGF捕集劑、mTOR抑制劑(德佛羅莫司、依維莫司(癌伏妥(Afinitor)，Novartis Pharmaceutical Corporation)及特西羅莫司(特癌適(Torisel), Pfizer, Inc.))、酪胺酸激酶抑制劑(例如埃羅替尼(它賽瓦，Genentech, Inc.)、伊馬替尼(格列衛，Novartis Pharmaceutical Corporation)、吉非替尼(易瑞沙，AstraZeneca Pharmaceuticals)、達沙替尼(斯皮瑞賽(Sprycel)，Brystol-Myers Squibb)、舒尼替尼(舒替尼(Sutent)，Pfizer, Inc.)、尼羅替尼(它斯納(Tasigna)，Novartis Pharmaceutical Corporation)、拉帕替尼(泰克博(Tykerb)，GlaxoSmithKline Pharmaceuticals)、索拉非尼(多吉美(Nexavar)，Bayer and Onyx)、磷酸肌醇3-激酶(PI3K)。

7. 抗代謝物

本發明之抗-PRLR抗體可與至少一個抗代謝物結合。抗代謝物為非常類似於細胞內正常物質的化學療法治療類型。當細胞將抗代謝物

併入細胞代謝中時，結果對於細胞而言為負面的，例如細胞不能分裂。抗代謝物根據其干擾之物質分類。可用於本發明ADC之抗代謝物之實例包括(但不限於)葉酸拮抗劑(例如甲胺喋呤)、嘧啶拮抗劑(例如5-氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷、卡培他濱及吉西他濱)、嘌呤拮抗劑(例如6-巰基嘌呤及6-硫代鳥嘌呤)及腺苷脫胺酶抑制劑(例如克拉屈濱、氟達拉濱、奈拉濱及噴司他丁)，如下文更詳細地描述。

a. 抗葉酸物

本發明之抗-PRLR抗體可與至少一個抗葉酸物結合。抗葉酸物為在結構上類似於葉酸的抗代謝物子類。代表性實例包括(但不限於)甲胺喋呤、4-胺基-葉酸(亦稱為胺基喋呤及4-胺基喋酸)、洛美曲索(LMTX)、培美曲塞(艾麗塔(Alimpta)，Eli Lilly and Company)及三甲曲沙(紐曲辛(Neutrexin)，Ben Venue Laboratories, Inc.)。

b. 嘌呤拮抗劑

本發明之抗-PRLR抗體可與至少一個嘌呤拮抗劑結合。嘌呤類似物為在結構上類似於被稱為嘌呤之化合物群的抗代謝物子類。嘌呤拮抗劑之代表性實例包括(但不限於)硫唑嘌呤(阿紮散(Azasan)，Salix；咪唑硫嘌呤(Imuran)，GlaxoSmithKline)、克拉屈濱(路斯他汀(Leustatin) [亦稱為2-CdA]，Janssen Biotech, Inc.)、巰基嘌呤(樂疾寧(Purinethol) [亦稱為6-巰基乙醇]，GlaxoSmithKline)、氟達拉濱(福達華(Fludara)，Genzyme Corporation)、噴司他丁(尼噴特(Nipent)，亦稱為2'-去氧柯福黴素(DCF))、6-硫代鳥嘌呤(拉維思(Lanvis) [亦稱為硫鳥嘌呤]，GlaxoSmithKline)。

c. 嘧啶拮抗劑

本發明之抗-PRLR抗體可與至少一個嘧啶拮抗劑結合。嘧啶拮抗

劑為在結構上類似於被稱為嘌呤之化合物群的抗代謝物子類。嘧啶拮抗劑之代表性實例包括(但不限於)阿紮胞苷(維達紮(Vidaza)，Celgene Corporation)、卡培他濱(希羅達(Xeloda)，Roche Laboratories)、阿糖胞苷(亦稱為胞嘧啶阿拉伯糖苷及阿拉伯糖基胞嘧啶，Bedford Laboratories)、地西他濱(達肯傑(Dacogen)，Eisai Pharmaceuticals)、5-氟尿嘧啶(阿曲希爾(Adrucil)，Teva Pharmaceuticals；依弗德斯(Efudex)，Valeant Pharmaceuticals, Inc)、5-氟-2'-去氧尿苷5'-磷酸酯(FdUMP)、5-氟尿苷三磷酸及吉西他濱(健擇(Gemzar)，Eli Lilly and Company)。

8. 含硼藥劑

本發明之抗-PRLR抗體可與至少一個含硼藥劑結合。含硼藥劑包含干擾細胞增殖之一類癌症治療化合物。含硼藥劑之代表性實例包括(但不限於) 硼非辛(borophycin)及硼替佐米(萬珂(Velcade)，Millenium Pharmaceuticals)。

9. 化療保護劑

本發明之抗-PRLR抗體可與至少一個化療保護劑結合。化療保護藥物為一類幫助保護身體對抗化學療法之特定毒性作用的化合物。化療保護劑可與各種化學療法一起投與，以保護健康細胞免受化學療法藥物之毒性作用，同時允許癌細胞用投與之化療劑治療。代表性化療保護劑包括(但不限於)胺磷汀(艾希爾(Ethyol)，Medimmune, Inc.)，其用以降低與累積劑量之順鉑有關之腎臟毒性；右雷佐生(妥可特(Totect)，Apricus Pharma; Zinecard)，用於治療由蒽環黴素投與所引起之外滲(妥可特)，且用於治療由抗腫瘤抗生素小紅莓投與所引起之心臟相關併發症(辛可得(Zinecard))；及美司鈉(麥斯奈思(Mesnex),

Bristol-Myers Squibb)，其用以在用異環磷醯胺進行化學療法治療期間防止出血性膀胱炎。

10. 激素藥劑

本發明之抗-PRLR抗體可與至少一個激素藥劑結合。激素藥劑(包括合成激素)為干擾內分泌系統之內源性產生之激素產生或活性的化合物。在一些實施例中，此等化合物干擾細胞生長或產生細胞毒性作用。非限制性實例包括雄激素、雌激素、乙酸甲羥孕酮(普羅維拉(Provera)，Pfizer, Inc.)及黃體素。

11. 抗激素劑

本發明之抗-PRLR抗體可與至少一個抗激素劑結合。「抗激素」劑為抑制某些內源性激素產生及/或阻止其功能之藥劑。在一個實施例中，抗激素劑干擾選自包含雄激素、雌激素、孕酮及促性腺激素釋放激素之群之激素的活性，從而干擾各種癌細胞生長。抗激素劑之代表性實例包括(但不限於)胺魯米特、阿那曲唑(瑞寧得，AstraZeneca Pharmaceuticals)、比卡魯胺(康士得，AstraZeneca Pharmaceuticals)、乙酸環丙孕酮(賽普斯特(Cyprostat)，Bayer PLC)、地加瑞克(福馬格恩(Firmagon)，Ferring Pharmaceuticals)、依西美坦(阿諾新(Aromasin)，Pfizer Inc.)、氟他胺(道傑尼爾(Drogenil)，Schering-Plough Ltd)、氟維司群(法洛德西(Faslodex)，AstraZeneca Pharmaceuticals)、戈舍瑞林(唑羅德斯(Zolodex)，AstraZeneca Pharmaceuticals)、來曲唑(富馬樂(Femara)，Novartis Pharmaceuticals Corporation)、亮丙瑞林(普斯塔普(Prostap))、柳菩林、乙酸甲羥孕酮(普羅維拉，Pfizer Inc.)、乙酸甲地孕酮(美可治(Megace)，Bristol-Myers Squibb Company)、他莫昔芬(諾瓦得士(Nolvadex)，

AstraZeneca Pharmaceuticals)及曲普瑞林(地可派替(Decapetyl)，Ferring)。

12. 皮質類固醇

本發明之抗-PRLR抗體可與至少一個皮質類固醇結合。皮質類固醇可用於本發明之ADC中以減少發炎。皮質類固醇之一實例包括(但不限於)糖皮質激素，例如潑尼松(戴他松(Deltasone)，Pharmacia & Upjohn Company, Pfizer, Inc.分公司)。

13. 光敏治療劑

本發明之抗-PRLR抗體可與至少一個光敏治療劑結合。光敏治療劑包括可用於在暴露於特定波長之電磁輻射時殺死所治療之細胞的化合物。治療相關化合物吸收穿透組織之波長的電磁輻射。在較佳實施例中，化合物以無毒形式投與，其在足夠活化後能夠產生對細胞或組織有毒之光化學效應。在其他較佳實施例中，此等化合物由癌組織保留且容易自正常組織清除。非限制性實例包括各種發色團及染料。

14. 寡核苷酸

本發明之抗-PRLR抗體可與至少一個寡核苷酸結合。寡核苷酸由短核酸鏈製成，藉由干擾遺傳資訊加工而工作。在一些實施例中，用於ADC中之寡核苷酸為未經修飾之單股及/或雙股DNA或RNA分子，而在其他實施例中，此等治療寡核苷酸為化學上修飾之單股及/或雙股DNA或RNA分子。在一個實施例中，用於ADC中之寡核苷酸相對短(19-25個核苷酸)且雜交成在存在於細胞中之核酸標靶之總集合中獨特的核酸序列。一些重要的寡核苷酸技術包括反義寡核苷酸(包括RNA干擾(RNAi))、適體、CpG寡核苷酸及核糖酶。

a. 反義寡核苷酸

本發明之抗-PRLR抗體可與至少一個反義寡核苷酸結合。反義寡核苷酸經設計以經由沃森-克里克(Watson-Crick)雜交結合於RNA。在一些實施例中，反義寡核苷酸與編碼PRLR之區域、結構域、部分或區段之核苷酸互補。在一些實施例中，反義寡核苷酸包含約5至約100個核苷酸、約10至約50個核苷酸、約12至約35及約18到約25個核苷酸。在一些實施例中，寡核苷酸與PRLR基因之區域、部分、結構域或區段同源至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或至少100%。在一些實施例中，在PRLR基因之至少15、20、25、30、35、40、50或100個連續核苷酸上存在實質序列同源性。在較佳實施例中，此等反義寡核苷酸之尺寸在12至25個核苷酸長之範圍內，其中大部分反義寡核苷酸為18至21個核苷酸長。存在多個一旦寡核苷酸結合於標靶RNA，即可用於抑制RNA功能的機制(Crooke ST. (1999). Biochim. Biophys. Acta, 1489, 30-42)。最佳表徵之反義機制導致靶向之RNA由內源性細胞核酸酶、諸如核糖核酸酶H或與RNA干擾機制有關之核酸酶裂解。然而，藉由非催化機制，諸如調節剪接或轉譯停滯來抑制標靶基因表現之寡核苷酸亦可為基因功能之有效及選擇性調節劑。

近來廣泛關注之另一個核糖核酸酶依賴性反義機制為RNAi (Fire等人 (1998). Nature, 391, 806-811.；Zamore PD. (2002). Science, 296, 1265-1269.)。RNA干擾(RNAi)為轉錄後過程，其中雙股RNA以序列特異性方式抑制基因表現。在一些實施例中，RNAi作用經由引入相對較長的雙股RNA (dsRNA)來實現，而在較佳實施例中，此RNAi作用藉由引入較短的雙股RNA，例如小干擾RNA (siRNA)及/或微RNA (miRNA)來實現。在又一實施例中，RNAi亦可藉由引入產生與標靶

基因互補之dsRNA的質體來實現。在每一先前實施例中，雙股RNA經設計以干擾細胞內特定標靶序列之基因表現。一般而言，機制包括dsRNA轉變成短RNA，其將核糖核酸酶引向同源mRNA標靶(概述，Ruvkun, Science 2294:797 (2001))，接著其降解相應內源性mRNA，從而調節基因表現。特別地，dsRNA據報導具有抗增生特性，由此亦可能展望治療應用(Aubel等人, Proc. Natl. Acad. Sci., USA 88:906 (1991))。舉例而言，合成dsRNA已展示抑制小鼠中腫瘤生長(Levy等人, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 62:357-361 (1969))，有效治療白血病小鼠(Zeleznick等人, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 130:126-128 (1969))，且抑制小鼠皮膚中以化學方式誘發之腫瘤形成(Gelboin等人, Science 167:205-207 (1970))。因此，在一較佳實施例中，提供反義寡核苷酸用於ADC中以治療乳癌之用途。在其他實施例中，本發明提供用於起始反義寡核苷酸治療之組合物及方法，其中dsRNA在mRNA層面上干擾PRLR之標靶細胞表現。如上所用之dsRNA係指天然存在之RNA、部分純化之RNA、重組產生之RNA、合成RNA以及藉由包括非標準核苷酸、非核苷酸物質、核苷酸類似物(例如鎖核酸(LNA))、去氧核糖核苷酸及其任何組合而不同於天然存在之RNA的改變之RNA。本發明之RNA僅需要足夠類似於天然RNA，以能夠介導本文所述之基於反義寡核苷酸之調節。

b. 適體

本發明之抗-PRLR抗體可與至少一個適體結合。適體為已基於結合其他分子之能力選自隨機集合之核酸分子。如抗體，適體可以卓越親和力及特異性結合標靶分子。在許多實施例中，適體採用序列依賴性複雜三維形狀，該等形狀允許其與標靶蛋白質相互作用，類似於抗

體-抗原相互作用，產生緊密結合之複合物，從而干擾該蛋白質之功能。適體緊密及特異性地結合於其標靶蛋白質的特定能力突出其作為靶向分子療法之潛能。

c. CpG寡核苷酸

本發明之抗-PRLR抗體可與至少一個CpG寡核苷酸結合。已知細菌及病毒DNA為人類中先天性與特異性免疫之強活化劑。此等免疫特徵已與在細菌DNA中發現之未甲基化CpG二核苷酸基元有關。由於此等基元在人類中稀少，所以人類免疫系統已進化出識別此等基元作為感染之早期指示及隨後起始免疫反應的能力。因此，含有此CpG基元之寡核苷酸可用於起始抗腫瘤免疫反應。

d. 核糖酶

本發明之抗-PRLR抗體可與至少一個核糖酶結合。核糖酶為在約40至155個核苷酸長範圍內之催化性RNA分子。核糖酶識別及切割特定RNA分子之能力使其成為治療劑之潛在候選者。一代表性實例包括血管酶。

15. 放射性核素劑(放射性同位素)

本發明之抗-PRLR抗體可與至少一個放射性核素結合。放射性核素劑包含特徵為能夠進行放射性衰變之不穩定核的試劑。成功放射性核素治療之基礎視放射性核素之足夠濃度及癌細胞對放射性核素之長時間保留而定。其他考慮之因素包括放射性核素半衰期、發射粒子之能量及發射粒子可行進之最大範圍。在較佳實施例中，治療劑為選自由以下組成之群之放射性核素：^{111}In、^{177}Lu、^{212}Bi、^{213}Bi、^{211}At、^{62}Cu、^{64}Cu、^{67}Cu、^{90}Y、^{125}I、^{131}I、^{32}P、^{33}P、^{47}Sc、^{111}Ag、^{67}Ga、^{142}Pr、^{153}Sm、^{161}Tb、^{166}Dy、^{166}Ho、^{186}Re、^{188}Re、^{189}Re、^{212}Pb、

^{223}Ra、^{225}Ac、^{59}Fe、^{75}Se、^{77}As、^{89}Sr、^{99}Mo、^{105}Rh、^{109}Pd、^{143}Pr、^{149}Pm、^{169}Er、^{194}Ir、^{198}Au、^{199}Au及^{211}Pb。亦較佳為在發射歐傑粒子(Auger-emitting particle)下實質上衰變之放射性核素。例如Co-58、Ga-67、Br-80m、Tc-99m、Rh-103m、Pt-109、In-111 1、Sb-119、I-125、Ho-161、Os-189m及Ir-192。適用發射β粒子核素之衰變能量較佳為Dy-152、At-211、Bi-212、Ra-223、Rn-219、Po-215、Bi-21 1、Ac-225、Fr-221、At-217、Bi-213及Fm-255。適用發射α粒子放射性核素之衰變能量較佳為2,000-10,000 keV，更佳為3,000-8,000 keV，且最佳為4,000-7,000 keV。其他可能之有用放射性同位素包括^{11}C、^{13}N、^{15}O、^{75}Br、^{198}Au、^{224}Ac、^{126}I、^{133}I、^{77}Br、^{113m}In、^{95}Ru、^{97}Ru、^{103}Ru、^{105}Ru、^{107}Hg、^{203}Hg、^{121m}Te、^{122m}Te、^{125m}Te、^{165}Tm、^{167}Tm、^{168}Tm、^{197}Pt、^{109}Pd、^{105}Rh、^{142}Pr、^{143}Pr、^{161}Tb、^{166}Ho、^{199}Au、^{57}Co、^{58}Co、^{51}Cr、^{59}Fe、^{75}Se、^{201}Tl、^{225}Ac、^{76}Br、^{169}Yb及其類似物。

16. 輻射敏化劑

本發明之抗-PRLR抗體可與至少一個輻射敏化劑結合。如本文中所使用之術語「輻射敏化劑」定義為以治療有效量投與動物以提高待放射敏化之細胞對電磁輻射的敏感性及/或促進可用電磁輻射治療之疾病治療的分子、較佳低分子量分子。輻射敏化劑為使癌細胞對放射療法更敏感，而通常對正常細胞作用很小之試劑。因此，輻射敏化劑可與放射性標記的抗體或ADC組合使用。與用單獨放射性標記的抗體或抗體片段治療相比，輻射敏化劑之添加可增強功效。輻射敏化劑描述於D. M. Goldberg (編輯), Cancer Therapy with Radiolabeled Antibodies, CRC Press (1995)中。輻射敏化劑之實例包括吉西他濱、

5-氟尿嘧啶、紫杉烷及順鉑。

輻射敏化劑可藉由X射線之電磁輻射活化。X射線活化之輻射敏化劑之代表性實例包括(但不限於)以下：甲硝噠唑、米索硝唑、去甲基醚醇硝唑、哌莫硝唑、依他硝唑、尼莫唑、絲裂黴素C、RSU 1069、SR 4233、E09、RB 6145、菸鹼醯胺、5-溴去氧尿苷(BUdR)、5-碘去氧尿苷(IUdR)、溴去氧胞核苷、氟去氧尿苷(FUdR)、羥基脲、順鉑及治療有效類似物及其衍生物。或者，輻射敏化劑可使用光動力學療法(PDT)活化。光動力學輻射敏化劑之代表性實例包括(但不限於)血卟啉衍生物、光螢素(r)、苯并卟啉衍生物、NPe6、錫本卟啉(SnET2)、脫鎂葉綠酸a、菌葉綠素a、萘酞菁、酞菁、鋅酞菁及治療有效類似物及其衍生物。

17. 拓撲異構酶抑制劑

本發明之抗-PRLR抗體可與至少一個拓撲異構酶抑制劑結合。拓撲異構酶抑制劑為經設計以干擾拓撲異構酶酶(拓撲異構酶I及II)之作用的化學治療劑，拓撲異構酶為藉由催化、接著在正常細胞週期期間DNA股之磷酸二酯骨架之破裂及再接合來控制DNA結構改變的酶。DNA拓撲異構酶I抑制劑之代表性實例包括(但不限於)喜樹鹼及其衍生物伊立替康(CPT-11，康帕斯(Camptosar)，Pfizer, Inc.)及拓撲替康(海卡廷(Hycamtin)，GlaxoSmithKline Pharmaceuticals)。DNA拓撲異構酶II抑制劑之代表性實例包括(但不限於)安吖啶、道諾黴素、小紅莓、表鬼臼毒素、玫瑰樹鹼、表柔比星、依託泊苷、雷佐生及替尼泊苷。

18. 酪胺酸激酶抑制劑

本發明之抗-PRLR抗體可與至少一個酪胺酸激酶抑制劑結合。酪

胺酸激酶為細胞內用以將磷酸酯基連接於胺基酸酪胺酸之酶。藉由阻斷蛋白質酪胺酸激酶起作用之能力，可抑制腫瘤生長。可用於本發明ADC之酪胺酸激酶之實例包括(但不限於)阿西替尼、伯舒替尼、塞地蘭尼、達沙替尼、埃羅替尼、吉非替尼、伊馬替尼、拉帕替尼、來他替尼、尼羅替尼、司馬沙尼、舒尼替尼及範得它尼。

19. 其他試劑

可用於本發明ADC之其他試劑之實例包括(但不限於)相思子毒素(例如相思子毒素A鏈)、α毒素、油桐蛋白質、鵝膏毒素、巴豆毒蛋白、麻瘋樹毒蛋白、香石竹毒蛋白質、白喉毒素(例如白喉A鏈及白喉毒素之非結合活性片段)、去氧核糖核酸酶(Dnase)、白樹蛋白、絲林黴素、莫迪素A鏈、苦瓜抑制劑、新黴素、抗腫瘤核糖核酸酶、酚黴素、美洲商陸蛋白質(PAPI、PAPII及PAP-S)、商陸抗病毒蛋白、假單胞菌屬內毒素、假單胞菌屬外毒素(例如外毒素A鏈(來自綠膿桿菌))、侷限麴菌素、篦麻毒素、篦麻毒素A鏈、核糖核酸酶(Rnase)、肥皂草抑制劑、肥皂草素、α -帚麴菌素、葡萄球菌屬腸毒素-A、破傷風毒素、順鉑、卡鉑及奧沙利鉑(樂沙定，Sanofi Aventis)、蛋白酶體抑制劑(例如PS-341[硼替佐米或萬珂])、HDAC抑制劑(伏立諾他(左立紮(Zolinza)，Merck&Company, Inc.))、貝林斯特、恩替諾特、莫可賽特及帕比司他)、COX-2抑制劑、經取代之脲、熱休克蛋白抑制劑(例如格爾德黴素及其許多類似物)、腎上腺皮質抑制劑及單端孢黴烯。(參見例如WO93/21232)。其他試劑亦包括天冬醯胺酶(艾斯帕(Espar)，Lundbeck Inc.)、羥基脲、左美索、米托坦(立索頓(Lysodren)，Bristol-Myers Squibb)及維甲酸(瑞諾瓦(Renova)，Valeant Pharmaceuticals Inc.)。

應注意，以上提及之可用於本發明之抗-PRLR ADC的藥物部分之群非獨占性，因為可在一種以上類別中發現某些藥物實例，例如安絲菌素同時為有絲分裂抑制劑與抗腫瘤抗生素。

本發明之化合物涵蓋以上藥物部分之所有立體異構體，亦即在D之對掌性碳上R與S組態之任何組合。

以上試劑(亦即未與抗體結合之裸試劑)亦可與本文所述之抗-PRLR抗體一起用於組合療法中。在一個實施例中，本發明之抗-PRLR抗體與任何上述試劑一起用於組合療法以治療癌症，其中試劑在抗-PRLR抗體投與個體之前、與其同時或在其之後投與。

B. 連接子

本發明提供用於靶向遞送藥物之抗-PRLR ADC。本發明之抗-PRLR ADC包含抗-PRLR抗體及藥物，其中抗體及藥物可經由連接子連接。因此，在一個實施例中，抗體藥物結合物(ADC)包含連接子、細胞毒性藥物及抗-PRLR抗體。如本文中所使用之術語「連接子」係指包含將抗體共價連接於藥物部分之共價鍵或原子鏈的化學部分。ADC使用具有反應功能性以結合於抗體及藥物之連接子製備。舉例而言，抗體之半胱胺酸硫醇或胺(例如N端或胺基酸側鏈，諸如離胺酸)可與連接子之官能基形成一鍵。

連接子較佳在細胞外為穩定的。在輸送或遞送至細胞之前，ADC較佳為穩定的且保持完整，亦即抗體保持與藥物部分連接。連接子在標靶細胞外部為穩定的且在細胞內部可以一定有效速率裂解。有效連接子將：(i)維持抗體之特異性結合特性；(ii)允許遞送，例如細胞內遞送結合物或藥物部分；及(iii)維持藥物部分之細胞毒性、細胞殺死作用、細胞抑制效應或治療作用。ADC之穩定性可藉由標準分析

技術，諸如質譜分析、HPLC及分離/分析技術LC/MS來量測。

一般而言，ADC包含抗體與至少一個藥物單元共價連接。藥物單元可直接或經由連接子共價連接。抗體與藥物部分之共價連接需要連接子具有兩個反應性官能基，亦即在反應意義上為二價。已知可用於連接兩個或兩個以上官能或生物活性部分(諸如肽、核酸、藥物、毒素、抗體、半抗原及報導基團)之二價連接子試劑，且已描述獲得其所得到之結合物的方法(Hermanson, G. T. (1996) Bioconjugate Techniques; Academic Press: New York, 第234-242頁)。

在一些實施例中，ADC具有下式(式I)：

$$L\text{-}(LU\text{-}D)_p \qquad (I)$$

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；其中：

L為抗體，例如本發明之抗-PRLR抗體，且

(LU-D)為連接子-藥物部分，其中：

LU-為連接子單元(亦稱為連接子)，且

-D為例如對標靶細胞，例如表現PRLR之細胞具有細胞抑制、細胞毒性或治療活性的藥物部分；且

p為1至20之整數。

在一些實施例中，p在1至10、1至9、1至8、1至7、1至6、1至5、1至4、1至3或1至2之範圍內。在一些實施例中，p在2至10、2至9、2至8、2至7、2至6、2至5、2至4或2至3之範圍內。在其他實施例中，p為1、2、3、4、5或6。在一些實施例中，p為2、4、6或8。

在一些實施例中，-D部分相同。在又一實施例中，-D部分不同。

在一些實施例中，ADC具有下式(II)：

$$L\text{-}(A_a\text{-}W_w\text{—}Y_y\text{-}D)_p \qquad (II)$$

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中

L為抗體，例如抗-PRLR抗體，且

$-A_a-W_w—Y_y-$為連接子單元(LU)，其中：

-A-為視情況選用之延伸子單元，

a為0或1，

—W—各獨立地為胺基酸單元(或在一些實施例中，葡萄糖苷酸單元，亦參見美國公開案第2012/0107332 A1號)，

w為0至12之整數，

—Y—為自我犧牲型間隔子單元，

y為0、1或2；

-D為例如對標靶細胞，例如表現PRLR之細胞具有細胞抑制、細胞毒性或治療活性的藥物單元；且

p為1至20之整數。

在一些實施例中，a為0或1，w為0或1，且y為0、1或2。在一些實施例中，a為0或1，w為0或1，且y為0或1。在一些實施例中，p在1至10、1至9、1至8、1至7、1至6、1至5、1至4、1至3或1至2之範圍內。在一些實施例中，p在2至8、2至7、2至6、2至5、2至4或2至3之範圍內。在其他實施例中，p為1、2、3、4、5或6。在一些實施例中，p為2或4。在一些實施例中，當w不為零時，y為1或2。在一些實施例中，當w為1至12時，y為1或2。在一些實施例中，w為2至12且y為1或2。在一些實施例中，a為1且w及y為0。

對於包含複數個抗體之組合物，藥物負載由每個抗體之平均藥物分子數p表示。藥物負載可在每個抗體1至20個藥物(D)之範圍內。

結合反應製備中每一抗體之平均藥物數目可藉由諸如質譜分析、ELISA分析及HPLC之習知方式來表徵。亦可測定根據p之ADC數量分佈。在一些情況下，其中p為一特定值之均質ADC自具有其他藥物負載之ADC的分離、純化及表徵可藉由諸如逆相HPLC或電泳之方式來實現。在示例性實施例中，p為2至8。

ADC之產生可藉由熟習此項技術者已知之任何技術實現。本發明之ADC包含本文所述之抗-PRLR抗體、藥物及視情況選用之接合藥物與抗體之連接子。在一個實施例中，抗體為包含以下中所闡述之至少一個可變區的抗-PRLR抗體：SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 43、SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 48、SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 53、SEQ ID NO: 54、SEQ ID NO: 55、SEQ ID NO: 59、SEQ ID NO: 60、SEQ ID NO: 61、SEQ ID NO: 64、SEQ ID NO: 68、SEQ ID NO: 69、SEQ ID NO: 70、SEQ ID NO: 74、SEQ ID NO: 75、SEQ ID NO: 76、SEQ ID NO: 78、SEQ ID NO: 82、SEQ ID NO: 83、SEQ ID NO: 84、SEQ ID NO: 88、SEQ ID NO: 89、SEQ ID NO: 90、SEQ ID NO: 91、SEQ ID NO: 95、SEQ ID NO: 96、SEQ ID NO: 103、SEQ ID NO: 104、SEQ ID NO: 105、SEQ ID NO: 106、SEQ ID NO: 107、SEQ ID NO: 108、SEQ ID NO: 109、SEQ ID NO: 110、SEQ ID NO: 111、SEQ ID NO: 112、SEQ ID NO: 113、SEQ ID NO: 114、SEQ ID NO: 115、SEQ ID NO: 116、SEQ ID NO: 117、SEQ ID NO: 118、SEQ ID NO: 119、SEQ ID NO: 120、SEQ ID NO: 121、SEQ ID NO: 122及SEQ ID NO: 123。許多不同的反應可用於將藥物及連接子共價連接於抗體。此可藉由使抗體之胺基酸殘基，包括離胺酸之胺基、麩胺酸及天冬胺酸之游離羧基、半胱胺酸之硫氫基及芳族胺基酸

之各種部分反應來實現。共價連接之最常用非特定方法之一為將化合物之羧基(或胺基)與抗體之胺基(或羧基)連接之碳化二亞胺反應。另外，諸如二醛或醯亞胺基酯之雙官能試劑已用以將化合物之胺基與抗體之胺基連接。希夫鹼反應(Schiff base reaction)亦可用於將藥物與抗體連接。此方法包括將含有二醇或羥基之藥物進行過碘酸鹽氧化，因此形成醛，接著其與結合劑反應。連接經由用抗體之胺基形成希夫鹼來進行。異硫氰酸酯亦可用作偶合劑用於將藥物與抗體共價連接。其他技術為熟習此項技術者所知且在本發明之範疇內。

在某些實施例中，作為連接子前體之中間物與藥物在適當條件下反應。在某些實施例中，使用藥物或中間物上之反應性基團。藥物與中間物之間的反應產物或衍生化藥物隨後與抗-PRLR抗體在適當條件下反應。示例性連接子、延伸子單元、胺基酸單元、自我犧牲型間隔子單元之合成及結構描述於美國專利申請公開案第20030083263號、第20050238649號及第20050009751號中，每一公開案以全文引用的方式併入本文中。連接子之實例提供於下文中。

在一較佳實施例中，連接子實質上不對細胞外環境敏感。如本文中所使用，在連接子之上下文中，「實質上不對細胞外環境敏感」意謂當ADC存在於細胞外環境(例如血漿)中時，抗體-藥物結合物化合物之樣品中不超過約20%、通常不超過約15%、更通常不超過約10%並且甚至更通常不超過約5%、不超過約3%或不超過約1%之連接子裂解。連接子是否實質上不對細胞外環境敏感可例如藉由將抗體-藥物結合物化合物與血漿一起培育預定時間段(例如2、4、8、16或24小時)且接著測定血漿中存在之游離藥物之量來確定。

在一些實施例中，連接子在細胞內條件下可裂解，使得在細胞

內環境中連接子之裂解將藥物單元自抗體釋放。在一些實施例中，可裂解連接子對pH敏感，亦即對在某些pH值下水解敏感。通常，pH敏感之連接子在酸性條件下可水解。例如，可使用在溶酶體中可水解的酸不穩定之連接子(例如腙、縮胺基脲、硫縮胺基脲、順式-烏頭醯胺、原酸酯、縮醛、縮酮或其類似物)。(參見例如美國專利第5,122,368號；第5,824,805號；第5,622,929號；Dubowchik及Walker, 1999, Pharm. Therapeutics 83:67-123；Neville等人, 1989, Biol. Chem. 264:14653-14661)。該等連接子在中性pH條件下，諸如血液中之條件下相對穩定，但在低於pH 5.5或5.0 (溶酶體之近似pH值)下不穩定。在某些實施例中，可水解連接子為硫醚連接子(諸如例如經由醯基腙鍵連接於治療劑之硫醚)(參見例如美國專利第5,622,929號)。

在其他實施例中，連接子在還原條件下可裂解(例如雙硫連接子)。此項技術中已知多種雙硫連接子，包括例如可使用以下各物形成之連接子：SATA (N-丁二醯亞胺基-5-乙醯基硫乙酸酯)、SPDP (N-丁二醯亞胺基-3-(2-吡啶基二硫基)丙酸酯)、SPDB (N-丁二醯亞胺基-3-(2-吡啶基二硫基)丁酸酯)及SMPT (N-丁二醯亞胺基氧基羰基-α-甲基-α-(2-吡啶基-二硫基)甲苯)、SPDB及SMPT。(參見例如Thorpe等人, 1987, Cancer Res. 47:5924-5931；Wawrzynczak等人, Immunoconjugates: Antibody Conjugates in Radioimagery and Therapy of Cancer (C. W. Vogel編輯, Oxford U. Press, 1987。亦參見美國專利第4,880,935號)。

在一些實施例中，連接子可藉由細胞內環境(例如溶酶體或內體或細胞膜穴樣內陷(caveolea))中存在之裂解試劑，例如酶來裂解。連接子可為例如肽基連接子，其藉由細胞內肽酶或蛋白酶，包括(但不

限於)溶酶體或內體蛋白酶進行裂解。在一些實施例中，肽基連接子為至少兩個胺基酸長或至少三個胺基酸長。裂解試劑可包括組織蛋白酶B及D及纖維蛋白溶酶，已知所有均水解二肽藥物衍生物，在標靶細胞內部釋放活性藥物(參見例如Dubowchik及Walker, 1999, Pharm. Therapeutics 83:67-123)。最典型為肽基連接子，其可藉由存在於表現PRLR之細胞中之酶裂解。該等連接子之實例描述於例如美國專利第6,214,345號中，該專利以全文引用的方式併入本文中且用於達成所有目的。在一特定實施例中，可藉由細胞內蛋白酶裂解之肽基連接子為Val-Cit連接子或Phe-Lys連接子(參見例如美國專利第6,214,345號，其描述用val-cit連接子合成小紅莓)。使用治療劑之細胞內蛋白水解釋放的一個優點為結合時試劑通常減毒且結合物之血清穩定性通常高。

在其他實施例中，本發明ADC之連接子為丙二酸酯連接子(Johnson等人, 1995, Anticancer Res. 15:1387-93)、順丁烯二醯亞胺基苯甲醯基連接子(Lau等人, 1995, Bioorg-Med-Chem. 3(10):1299-1304)或3'-N-醯胺類似物(Lau等人, 1995, Bioorg-Med-Chem. 3(10): 1305-12)。

在其他實施例中，連接子單元不可裂解且藥物例如藉由抗體降解而釋放。參見以全文引用的方式併入本文中之美國公開案第20050238649號。包含不可裂解連接子之ADC可經設計，以使得ADC保持實質上在細胞外部且與標靶細胞表面上之某些受體相互作用，使得ADC之結合起始(或阻止)特定的細胞信號傳導路徑。

在一些實施例中，連接子單元為實質上親水性連接子(例如PEG4Mal及磺基-SPDB)。親水性連接子可用於阻止藥物經由MDR (多藥抗性)或功能上類似轉運體自抗性癌細胞汲出。

在其他實施例中，裂解後，連接子用以直接或間接抑制細胞生長及/或細胞增殖。舉例而言，在一些實施例中，連接子在裂解後可充當插入劑，從而抑制大分子生物合成(例如DNA複製、RNA轉錄及/或蛋白質合成)。

在其他實施例中，連接子經設計以促進經由連接子單元-藥物及/或單獨藥物向相鄰細胞擴散而進行旁觀者殺死(殺死相鄰細胞)。在其他實施例中，連接子促進細胞內化。

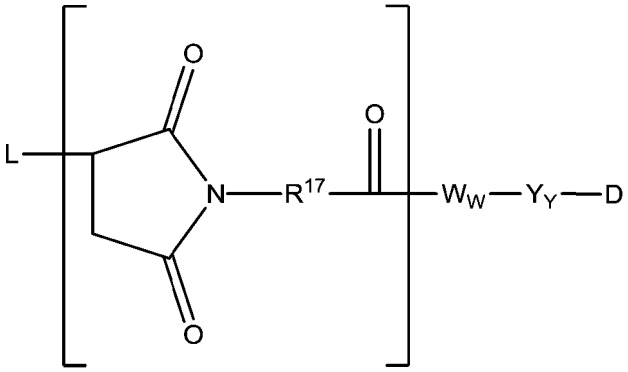
位阻雙硫之存在可增加特定二硫鍵之穩定性，增強ADC之效能。因此，在一個實施例中，連接子包括位阻二硫鍵。位阻雙硫係指存在於特定分子環境內之二硫鍵，其中該環境特徵為特定的空間排列或原子取向，通常在相同分子或化合物內，其阻止或至少部分抑制二硫鍵還原。因此，與二硫鍵鄰近的龐大(或位阻)化學部分及/或龐大胺基酸側鏈之存在阻止或至少部分抑制二硫鍵進行將引起二硫鍵還原的可能的相互作用。

特別地，以上提及之連接子類型不互斥。舉例而言，在一個實施例中，用於本發明ADC之連接子為促進細胞內化之不可裂解連接子。

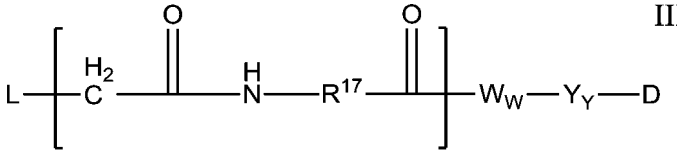
如以上式II中所述，在一些實施例中，本發明之抗-PRLR ADC包括延伸子單元。延伸子單元(A)在存在時能夠將抗體連接於胺基酸單元(—W—)(若存在)、間隔子單元(—Y—)(若存在)；或藥物(-D) (參見式II)。可自然或經由化學操作而存在於本文所述之抗-PRLR抗體上的適用官能基包括(但不限於)硫氫基、胺基、羥基、碳水化合物之變旋異構羥基及羧基。適合的官能基為硫氫基及胺基。在一個實例中，硫氫基可藉由抗-PRLR抗體之分子內二硫鍵還原而產生。在另一實施例

中，硫氫基可藉由抗-PRLR抗體之離胺酸部分之胺基與2-亞胺基硫雜環戊烷(特勞特試劑(Traut's reagent))或其他產生硫氫基之試劑反應而產生。在某些實施例中，抗-PRLR抗體為重組抗體且經工程改造以帶有一或多個離胺酸部分。在某些其他實施例中，重組抗-PRLR抗體經工程改造以帶有其他硫氫基，例如其他半胱胺酸。

在一個實施例中，延伸子單元與抗體之硫原子形成一鍵。硫原子可來源於抗體之硫氫基。此實施例之代表性延伸子單元描繪於如下所示之式IIIa及IIIb之方括號內，



IIIa

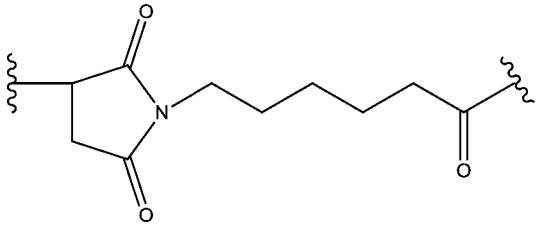


IIIb

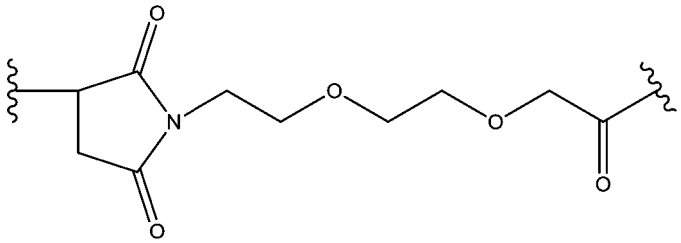
其中L-、—W—、—Y—、-D、w及y如上所定義且R^{17}係選自—C_1-C_{10}伸烷基-、—C_1-C_{10}伸烯基-、—C_1-C_{10}伸炔基-、碳環基-、—O—(C_1-C_8伸烷基)-、O—(C_1-C_8伸烯基)-、—O—(C_1-C_8伸炔基)-、-伸芳基-、—C_1-C_{10}伸烷基-伸芳基-、—C_2-C_{10}伸烯基-伸芳基、—C_2-C_{10}伸炔基-伸芳基、伸芳基-C_1-C_{10}伸烷基-、-伸芳基-C_2-C_{10}伸烯基-、-伸芳基-C_2-C_{10}伸炔基-、—C_1-C_{10}伸烷基-(碳環基)-、—C_2-C_{10}伸烯基-(碳環基)-、C_2-C_{10}伸炔基-(碳環基)-、-(碳環基)-C_1-C_{10}伸烷基-、-(碳環基)-C_2-C_{10}伸烯基-、-(碳環基)-C_2-C_{10}伸炔基、-雜環基-、—C_1-C_{10}伸烷基-(雜環

基)-、—C_2-C_{10}伸烯基-(雜環基)-、—C_2-C_{10}伸炔基-(雜環基)-、-(雜環基)-C_1-C_{10}伸烷基-、-(雜環基)-C_2-C_{10}伸烯基-、-(雜環基)-C_1-C_{10}伸炔基-、—$(CH_2CH_2O)_r$—或—$(CH_2CH_2O)_r$—CH_2—，且r為1-10範圍內之整數，其中該烷基、烯基、炔基、伸烷基、伸烯基、伸炔基、芳基、碳環、碳環基、雜環基及伸芳基無論單獨還是作為另一基團之一部分均視情況經取代。在一些實施例中，該烷基、烯基、炔基、伸烷基、伸烯基、伸炔基、芳基、碳環、碳環基、雜環基及伸芳基無論單獨還是作為另一基團之一部分均未經取代。在一些實施例中，R^{17}係選自—C_1-C_{10}伸烷基-、-碳環基-、—O—(C_1-C_8伸烷基)-、-伸芳基-、—C_1-C_{10}伸烷基-伸芳基-、-伸芳基-C_1-C_{10}伸烷基-、—C_1-C_{10}伸烷基-(碳環基)-、-(碳環基)-C_1-C_{10}伸烷基-、—C_3-C_8雜環基-、—C_1-C_{10}伸烷基-(雜環基)-、-(雜環基)-C_1-C_{10}伸烷基-、—$(CH_2CH_2O)_r$—及— $(CH_2CH_2O)_r$ — CH_2—；且r為1-10範圍內之整數，其中該伸烷基未經取代且其餘基團視情況經取代。

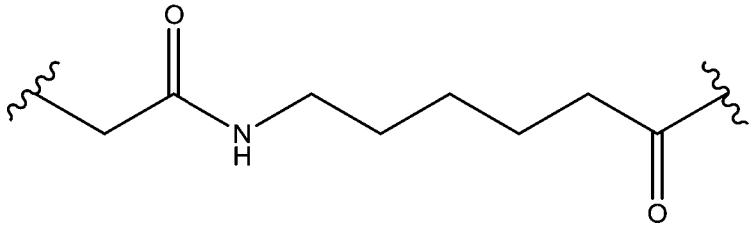
一例示性延伸子單元為如下描繪之式IIIa單元，其中R^{17}為—$(CH_2)_5$—(亦參見U.S. 8,309,093)。



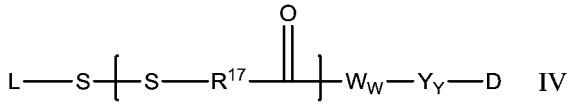
另一例示性延伸子單元為如下描繪之式IIIa單元，其中R^{17}為—$(CH_2CH_2O)_r$—CH_2—；且r為2 (亦參見U.S. 8,309,093)。



另一例示性延伸子單元為式IIIa單元，其中R^{17}為伸芳基-或伸芳基-C_1-C_{10}伸烷基-。在一些實施例中，芳基為未經取代之苯基。另一例示性延伸子單元為如下描繪之式IIIb單元，其中R^{17}為—$(CH_2)_5$—(亦參見U.S.8,309,093)。

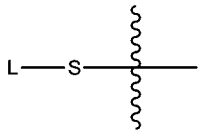


在某些實施例中，延伸子單元經由抗-PRLR抗體單元之硫原子與延伸子單元之硫原子之間的二硫鍵連接於抗-PRLR抗體。此實施例之一代表性延伸子單元描繪於式IV之方括號內(參見下文且亦參見U.S. 8,309,093)，其中R^{17}、L-、—W—、—Y—、-D、w及y如上所定義。

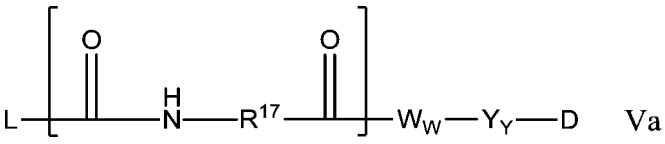


IV

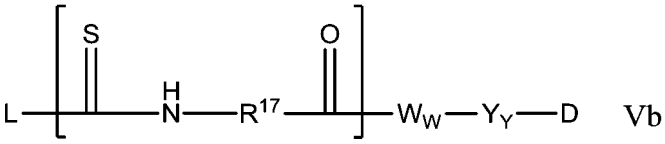
應當注意除非上下文另外指示，否則下文所示之式(亦參見U.S. 8,309,093)中S部分係指抗體之硫原子。



在其他實施例中，延伸子含有可與抗體之一級胺基或二級胺基形成一鍵的反應位點。此等反應位點之實例包括(但不限於)活化酯，諸如丁二醯亞胺酯、4-硝基苯酯、五氟苯酯、四氟苯酯、酸酐、酸氯化物、磺醯氯、異氰酸酯及異硫氰酸酯。此實施例之代表性延伸子單元描繪於式Va及Vb之方括號內(參見下文(亦參見U.S. 8,309,093))，其中R^{17}、L-、—W—、—Y—、-D、w及y如上所定義。

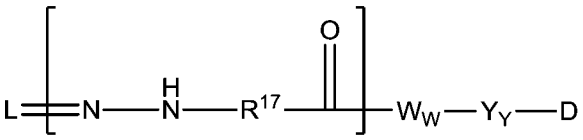


Va

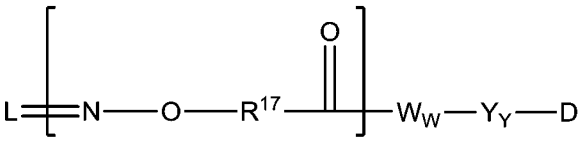


Vb

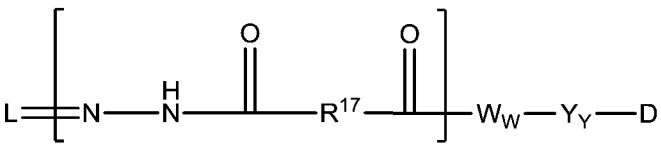
在一些實施例中，延伸子含有對可存在於抗體上之經改質之碳水化合物(—CHO)基團具有反應性的反應位點。舉例而言，碳水化合物可使用諸如過碘酸鈉之試劑適度氧化且所產生的氧化碳水化合物之(-CHO)單元可與含有諸如醯肼、肟、一級或二級胺、肼、硫縮胺基脲、羧酸肼及芳基醯肼之官能基的延伸子縮合，諸如Kaneko等人, 1991, Bioconjugate Chem. 2:133-41所述之延伸子。此實施例之代表性延伸子單元描繪於式VIa、VIb及VIc之方括號內(參見下文(亦參見U.S. 8,309,093))，其中—R^{17}-、L-、—W—、—Y—、-D、w及y如上所定義。



VIa



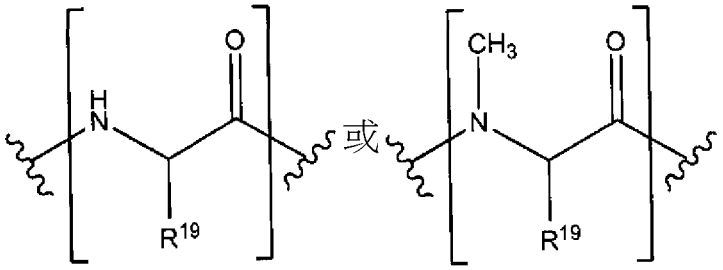
VIb



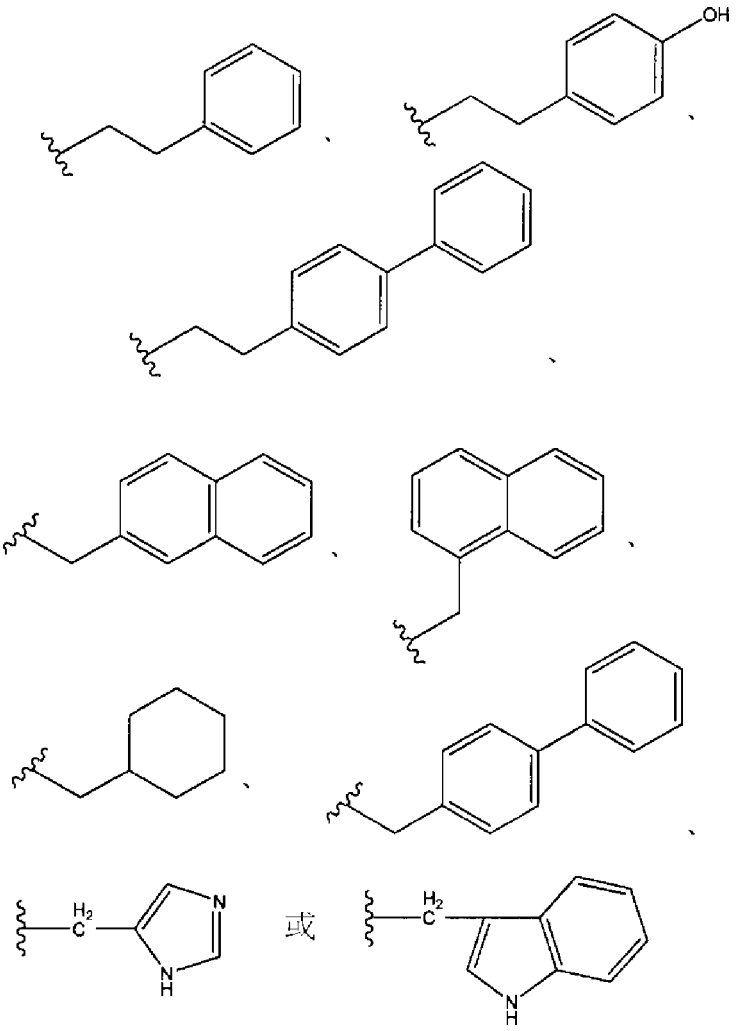
VIc

胺基酸單元(—W—)在存在時將延伸子單元連接於間隔子單元(若間隔子單元存在)，將延伸子單元連接於藥物部分(若間隔子單元缺

乏)，且將抗體單元連接於藥物單元(若延伸子單元及間隔子單元缺乏)。W_w—可為例如單肽、二肽、三肽、四肽、五肽、六肽、七肽、八肽、九肽、十肽、十一肽或十二肽單元。各—W—單元獨立地具有下文在方括號中表示之式(亦參見U.S. 8,309,093)，且w為0至12範圍內之整數，

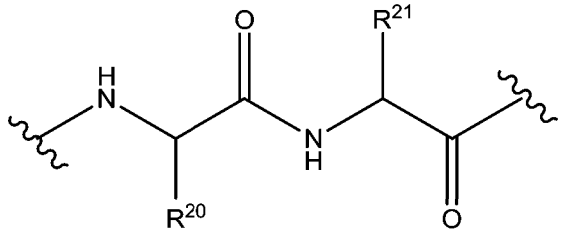


其中R^{19}為氫、甲基、異丙基、異丁基、第二丁基、苯甲基、對羥基苯甲基、—CH_2OH、—$CH(OH)CH_3$、—$CH_2CH_2SCH_3$、—CH_2CONH_2、—CH_2COOH、—$CH_2CH_2CONH_2$、--CH_2CH_2COOH、--$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$、—$(CH_2)_3NH_2$、—$(CH_2)_3NHCOCH_3$、—$(CH_2)_3NHCHO$、—$(CH_2)_4NHC(=NH)NH_2$、—$(CH_2)_4NH_2$、—$(CH_2)_4NHCOCH_3$、—$(CH_2)_4NHCHO$、—$(CH_2)_3NHCONH_2$、—$(CH_2)_4NHCONH_2$、—$CH_2CH_2CH(OH)CH_2NH_2$、2-吡啶基甲基-、3-吡啶基甲基-、4-吡啶基甲基-、苯基、環己基及如下文描繪之其他非限制性代表性R^{19}基團。



在一些實施例中，胺基酸單元可藉由包括癌症或腫瘤相關蛋白酶之一或多種酶進行酶促裂解，以釋放藥物(-D)，其在一個實施例中在活體內釋放後質子化，從而提供藥物。

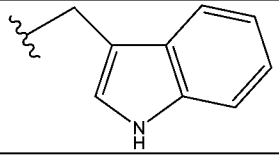
在某些實施例中，胺基酸單元可包含天然胺基酸。在其他實施例中，胺基酸單元可包含非天然胺基酸。例示性W_w單元由以下表示：式(VII)(如下文描繪(亦參見U.S. 8,309,093)，



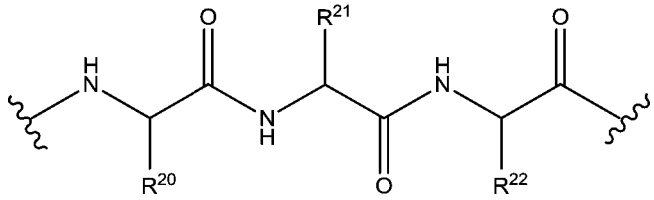
VII

其中R^{20}及R^{21}如下文描繪；

R^{20}	R^{21}
苯甲基	$(CH_2)_4NH_2$；

甲基	$(CH_2)_4NH_2$；
異丙基	$(CH_2)_4NH_2$；
異丙基	$(CH_2)_3NHCONH_2$；
苯甲基	$(CH_2)_3NHCONH_2$；
異丁基	$(CH_2)_3NHCONH_2$；
第二丁基	$(CH_2)_3NHCONH_2$；
	$(CH_2)_3NHCONH_2$；
苯甲基	甲基；
苯甲基	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$；

式(VIII)(如下文描繪(亦參見U.S. 8,309,093)，

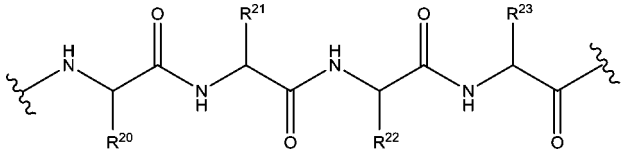


VIII

其中R^{20}、R^{21}及R^{22}如下文描繪；

R^{20}	R^{21}	R^{22}
苯甲基	苯甲基	$(CH_2)_4NH_2$；
異丙基	苯甲基	$(CH_2)_4NH_2$；
H	苯甲基	$(CH_2)_4NH_2$；

及式(IX)(如下文描繪(亦參見U.S. 8,309,093)，



IX

其中R^{20}、R^{21}、R^{22}及R^{23}如下文描繪：

R^{20}	R^{21}	R^{22}	R^{23}
H	苯甲基	異丁基	H
甲基	異丁基	甲基	異丁基

示例性胺基酸單元包括(但不限於)式VII單元，其中R^{20}為苯甲基且R^{21}為—$(CH_2)_4NH_2$；R^{20}為異丙基且R^{21}為—$(CH_2)_4NH_2$；或R^{20}為異丙基且R^{21}為—$(CH_2)_3NHCONH_2$。另一示例性胺基酸單元為式VIII單元，其中R^{20}為苯甲基，R^{21}為苯甲基，且R^{22}為—$(CH_2)_4NH_2$。

適用—W_W—單元可在其藉由特定酶(例如腫瘤相關蛋白酶)進行酶促裂解之選擇性方面進行設計及最佳化。在一個實施例中，—

W_w—單元為裂解藉由組織蛋白酶B、C及D或纖維蛋白溶酶蛋白酶催化之單元。在一個實施例中，—W_w—為二肽、三肽、四肽或五肽。當R^{19}、R^{20}、R^{21}、R^{22}或R^{23}不為氫時，R^{19}、R^{20}、R^{21}、R^{22}或R^{23}連接之碳原子為對掌性的。R^{19}、R^{20}、R^{21}、R^{22}或R^{23}連接之每一碳原子獨立地呈(S)或(R)組態。

在胺基酸單元之一個實施例中，胺基酸單元為纈胺酸-瓜胺酸(vc或val-cit)。在另一態樣中，胺基酸單元為苯丙胺酸-離胺酸(亦即fk)。在胺基酸單元之另一態樣中，胺基酸單元為N-甲基纈胺酸-瓜胺酸。在另一態樣中，胺基酸單元為5-胺基戊酸、高苯丙胺酸離胺酸、四異喹啉甲酸離胺酸、環己基丙胺酸離胺酸、異哌啶甲酸離胺酸、β-丙胺酸離胺酸、甘胺酸絲胺酸纈胺酸麩醯胺酸及異哌啶甲酸。

或者，在一些實施例中，—W—為葡萄糖苷酸單元，其將延伸子單元連接於間隔子單元(若延伸子及間隔子單元存在)，將延伸子單元連接於藥物部分(若間隔子單元缺乏)，且將連接子單元連接於藥物(若延伸子及間隔子單元缺乏)。葡萄糖苷酸單元包括可藉由β-葡糖醛酸酶酶裂解之位點(亦參見US 2012/0107332 A1)。在一些實施例中，葡萄糖苷酸單元包含經由糖苷鍵(—O'—)連接於如下文描繪之式之自我犧牲型基團(Z)的糖部分(Su) (亦參見US 2012/0107332，以引用的方式併入本文中)。

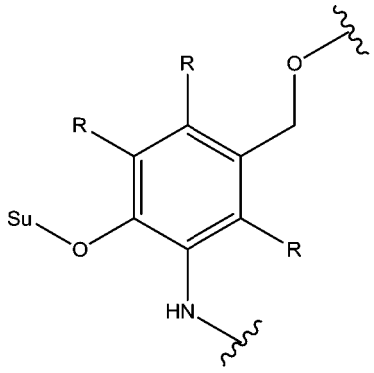
糖苷鍵(—O'—)通常為β-葡糖醛酸酶-裂解位點，諸如藉由人類溶酶體β-葡糖醛酸酶可裂解之鍵。在葡萄糖苷酸單元之背景下，術語「自我犧牲型基團」係指能夠將兩個或三個間隔之化學部分(亦即糖部分(經由糖苷鍵)、藥物單元(直接或間接經由間隔子單元)及在一些

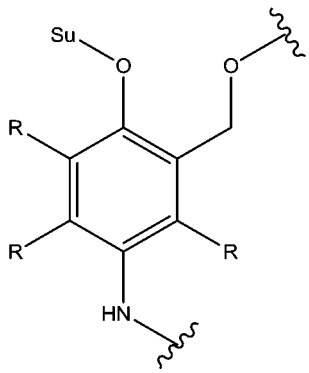
實施例中，連接子(直接或間接經由延伸子單元)共價連接在一起形成穩定分子的二或三官能化學部分。若與糖部分鍵結之鍵裂解，則自我犧牲型基團將自發地與第一化學部分(例如間隔子或藥物單元)分開。

在一些實施例中，糖部分(Su)為環狀已醣，諸如哌喃醣，或環狀戊醣，諸如呋喃醣。在一些實施例中，哌喃醣為葡萄糖苷酸或己醣。糖部分通常呈β-D構形。在一特定實施例中，哌喃醣為β-D-葡萄糖苷酸部分(亦即經由可藉由β-葡糖醛酸酶裂解的糖苷鍵連接於自我犧牲型基團—Z—之β-D-葡糖醛酸)。在一些實施例中，糖部分未經取代(例如天然存在之環狀己醣或環狀戊醣)。在其他實施例中，糖部分可為經取代之β-D-葡萄糖苷酸(亦即經一或多個諸如氫、羥基、鹵素、硫、氮或低碳烷基之基團取代之葡糖醛酸)。

在一些實施例中，自我犧牲型基團Z為如本文進一步描述之對胺基苄醇(PAB)單元。其他適合之自我犧牲型基團為此項技術中已知。

在一些實施例中，葡萄糖苷酸單元具有如下文描繪之式之一(亦參見US 2012/0107332 A1)，

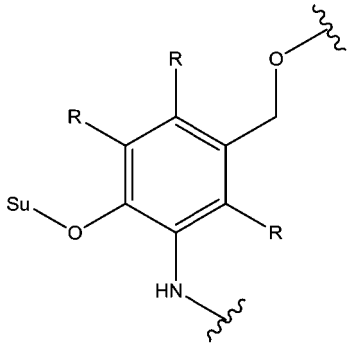


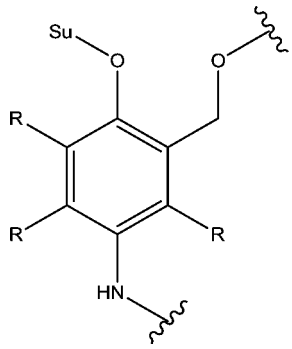


其中Su為糖部分，糖苷鍵包含Su與自我犧牲型基團Z之間的氧鍵，且R各獨立地為氫、鹵基(例如氯基、溴基、氟基等)、—CN、—NO_2或其他吸電子或推電子基團，其限制條件為葡萄糖苷酸單元(及尤其Z)在糖苷鍵裂解後進行自我犧牲。在一些實施例中，R各獨立地為

氫、鹵基(例如氯基、溴基、氟基等)、—CN或—NO_2。

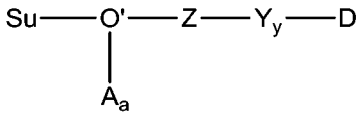
在一些實施例中，葡萄糖苷酸單元具有如下文描繪之式之一(亦參見US 2012/0107332 A1)，





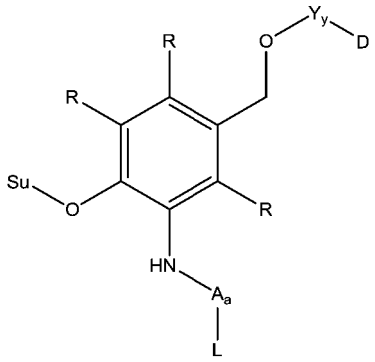
其中Su為糖部分，糖苷鍵(—O'—)包含Su與自我犧牲型基團Z之間的氧鍵，且R各獨立地為氫。

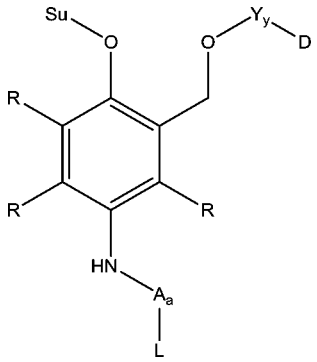
在一些實施例中，自我犧牲型基團(Z)共價連接於糖部分、藥物(直接或間接經由間隔子單元)及連接子(直接或間接經由延伸子單元)。在一些實施例中，藥物連接子結合物具有如下文描繪之式(亦參見US 2012/0107332 A1)，



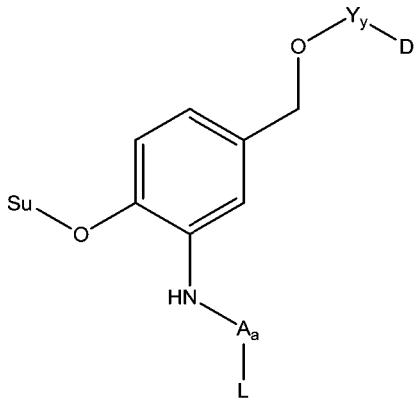
其中Su、O'、Z、Y、y、D、A及a在本文中定義。通常1至20個該等藥物-連接子結合物可連接於連接子。

在一些實施例中，包含葡萄糖苷酸單元之ADC具有如下文描繪之式之一(亦參見US 2012/0107332 A1)，其中Su、Y、y、D、A、a及L如本文所述定義。

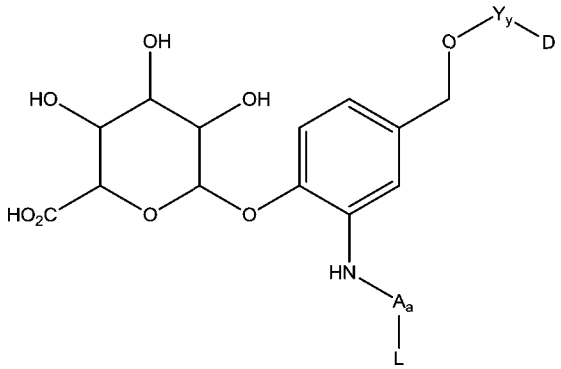




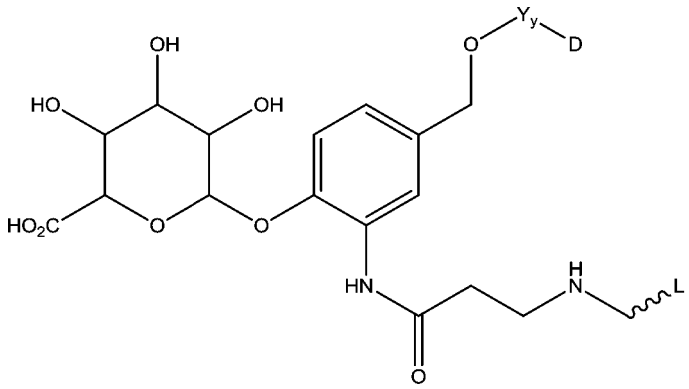
在一些實施例中，包含葡萄糖苷酸單元之ADC具有如下文描繪之式之一(亦參見US 2012/0107332 A1)，其中Y、y、D、A、a及L在本文中定義。



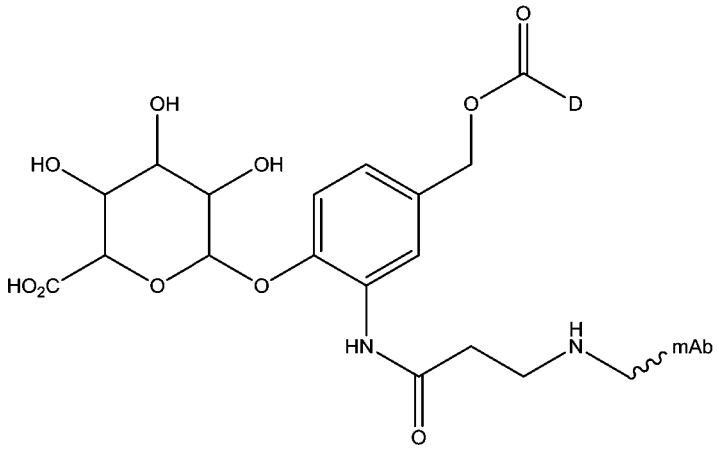
在一些實施例中，包含葡萄糖苷酸單元之ADC具有如下文描繪之式之一(亦參見US 2012/0107332 A1)，其中Y、y、D及L如本文所述定義。



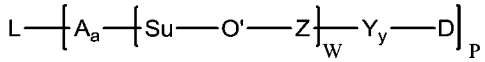
在一些實施例中，包含葡萄糖苷酸單元之ADC具有如下文描繪之式之一(亦參見US 2012/0107332 A1)，其中Y、y、D及L如本文所述定義。



在一些實施例中，包含葡萄糖苷酸單元之ADC具有如下文描繪之式之一(亦參見US 2012/0107332 A1)，其中D如本文所述且mAb為單株抗體。

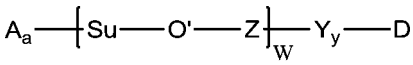


在另一組實施例中，根據如下文描繪之式，連接子連接(直接或間接)於糖部分(Su)，糖部分(Su)連接於自我犧牲型基團(Z)，自我犧牲型基團(Z)連接(直接或間接)於藥物(亦參見US 2012/0107332 A1)，其中A、a、Su、O'、Z、w、Y、y、D及L如本文所述定義。



舉例而言，糖部分(Su)可直接或經由延伸子單元間接連接於抗體。自我犧牲型基團(Z)可直接或經由間隔子單元間接連接於藥物。

在相關實施例中，藥物-連接子化合物具有如下文描繪之下式(亦參見US 2012/0107332 A1)，其中A、a、Su、O'、Z、w、Y、y及D在本文中定義。

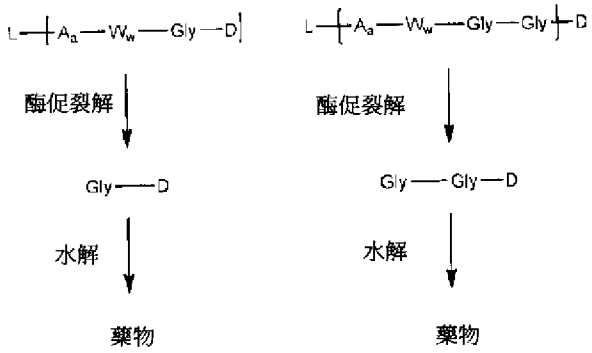


通常1至20個該等藥物-連接子化合物可連接於抗體。

當胺基酸單元存在時，間隔子單元(—Y—)在存在時將胺基酸單元(或葡萄糖苷酸單元，亦參見US 2012/0107332 A1)連接於藥物單元。或者，當胺基酸單元缺乏時，間隔子單元將延伸子單元連接於藥物單元。當胺基酸單元與延伸子單元均缺乏時，間隔子單元亦將藥物單元連接於抗體單元。

間隔子單元具有兩種一般類型：非自我犧牲型或自我犧牲型。非自我犧牲型間隔子單元為部分或所有間隔子單元在胺基酸單元(或葡萄糖苷酸單元)自抗體-藥物結合物尤其酶促裂解後保持結合於藥物部分的單元。非自我犧牲型間隔子單元之實例包括(但不限於) (甘胺酸-甘胺酸)間隔子單元及甘胺酸間隔子單元(均描繪於以下流程1中(亦參見U.S. 8,309,093))。

流程1



當含有甘胺酸-甘胺酸間隔子單元或甘胺酸間隔子單元之結合物經由酶(例如腫瘤細胞相關蛋白酶、癌症細胞相關蛋白酶或淋巴細胞相關蛋白酶)進行酶促裂解時，甘胺酸-甘胺酸-藥物部分或甘胺酸-藥物部分自L-A_a-W_w-裂解。在一個實施例中，獨立的水解反應在標靶細胞內發生，使甘胺酸-藥物部分鍵裂解且釋放藥物。

在一些實施例中，非自我犧牲型間隔子單元(—Y—)為-Gly-。在一些實施例中，非自我犧牲型間隔子單元(—Y—)為-Gly-Gly-。

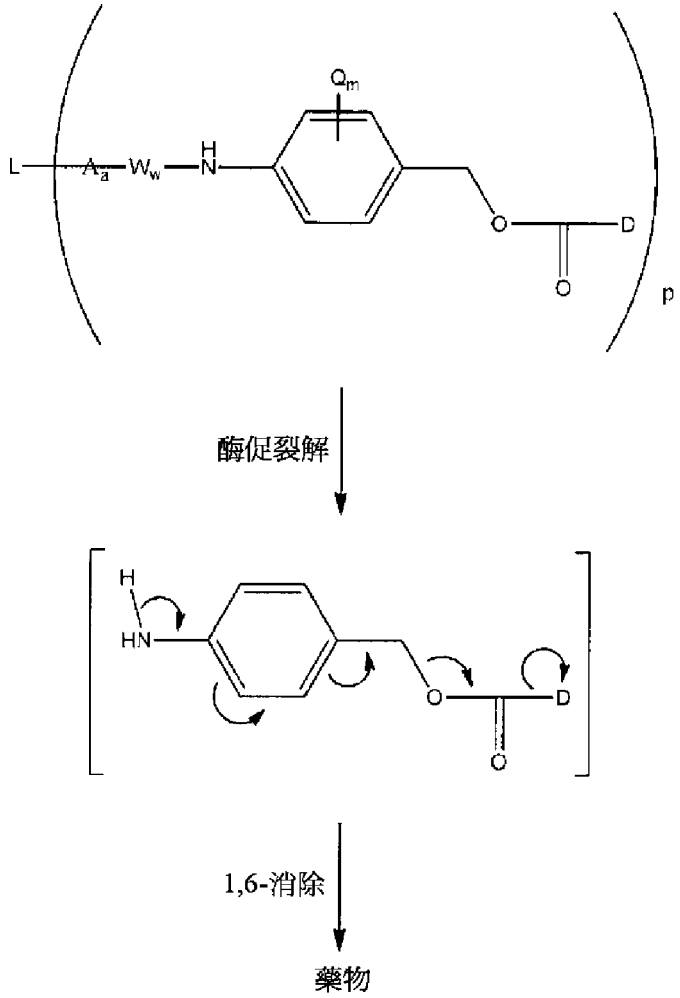
在一個實施例中，提供其中間隔子單元缺乏(y = 0)之藥物-連接子結合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

或者，含有自我犧牲型間隔子單元之結合物可釋放-D。如本文中所使用之術語「自我犧牲型間隔子」係指能夠將兩個間隔之化學部分共價連接成穩定三方分子之雙官能化學部分。若與第一部分鍵結之鍵裂解，則其將自發地與第二化學部分分開。

在一些實施例中，—Y_y—為伸苯基部分經Q_m取代之對胺基苄醇(PAB)單元，其中Q為-C_1-C_8烷基、—C_1-C_8烯基、—C_1-C_8炔基、—O—(C_1-C_8烷基)、—O—(C_1-C_8烯基)、—O—(C_1-C_8炔基)、-鹵素、-硝基或-氰基；且m為0-4範圍內之整數。烷基、烯基及炔基無論單獨還是作為另一基團之一部分均可視情況經取代。

在一些實施例中，—Y—為經由PAB基團之胺基氮原子連接於—W_w—且經由碳酸酯基、胺基甲酸酯基或醚基直接連接於-D之PAB基團。不受任何特定理論或機制束縛，以下流程2(亦參見U.S. 8,309,093)描繪如Toki等人, 2002, J. Org. Chem. 67:1866-1872描述之PAB基團之藥物釋放之一種可能機制，該PAB基團經由胺基甲酸酯基或碳酸酯基直接連接於-D。

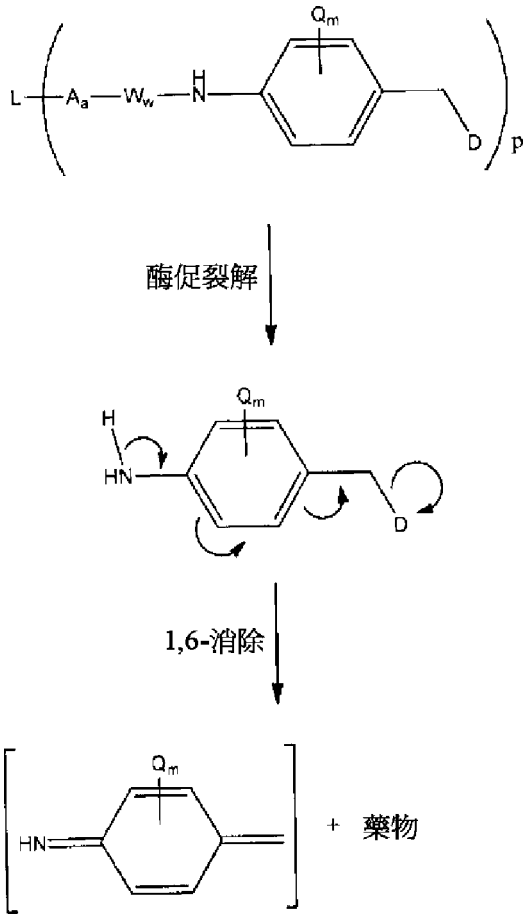
流程2



在流程2中，Q為—C_1-C_8烷基、—C_1-C_8烯基、—C_1-C_8炔基、—O—(C_1-C_8烷基)、—O—(C_1-C_8烯基)、—O—(C_1-C_8炔基)、-鹵素、-硝基或-氰基；m為0-4範圍內之整數；且p在1至約20範圍內。烷基、烯基及炔基無論單獨還是作為另一基團之一部分均可視情況經取代。

不受任何特定理論或機制束縛，以下流程3 (亦參見U.S. 8,309,093)描繪PAB基團之藥物釋放之一種可能機制，該PAB基團經由醚或胺鍵直接連接於-D，其中D包括作為藥物一部分的氧或氮基。

流程3



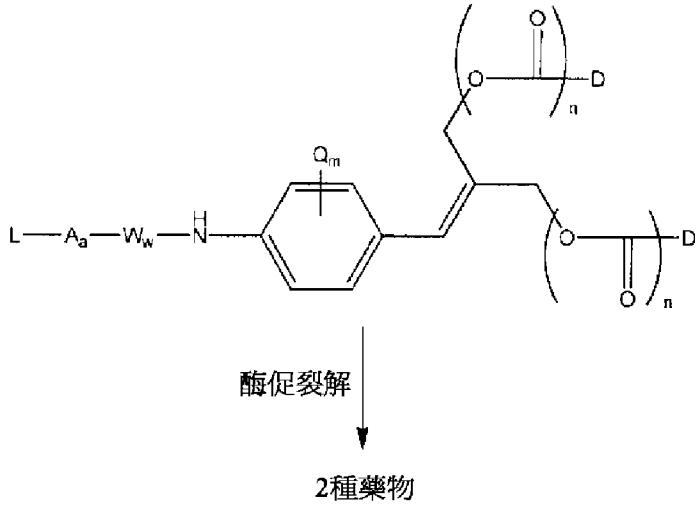
在流程3中，Q為—C_1-C_8烷基、—C_1-C_8烯基、—C_1-C_8炔基、—O—(C_1-C_8烷基)、—O—(C_1-C_8烯基)、—O—(C_1-C_8炔基)、-鹵素、-硝基或-氰基；m為0-4範圍內之整數；且p在1至約20範圍內。烷基、烯基及炔基無論單獨還是作為另一基團之一部分均可視情況經取代。

自我犧牲型間隔子之其他實例包括(但不限於)電子上類似於PAB基團的芳族化合物，諸如2-胺基咪唑-5-甲醇衍生物(Hay等人, 1999, Bioorg. Med. Chem. Lett. 9:2237)及鄰或對胺基苯甲基縮醛。可使用在醯胺鍵水解後進行環化之間隔子，諸如經取代及未經取代之4-胺基丁醯胺(Rodrigues等人, 1995, Chemistry Biology 2:223)、經適當取代之雙環[2.2.1]環系統及雙環[2.2.2]環系統(Storm等人, 1972, J. Amer. Chem. Soc. 94:5815)及2-胺基苯基丙醯胺(Amsberry等人, 1990, J. Org. Chem. 55:5867)。在甘胺酸之α位置上經取代之含胺藥物的消除

(Kingsbury等人, 1984, J. Med. Chem. 27:1447)亦為自我犧牲型間隔子的實例。

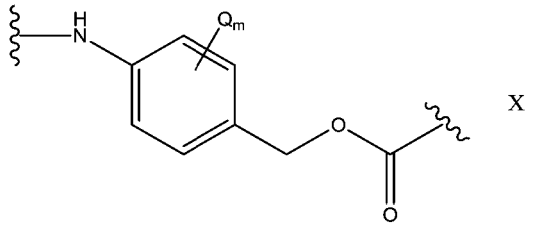
在一個實施例中，間隔子單元為如以下流程4描繪之分支雙(羥甲基)-苯乙烯(BHMS)單元(亦參見U.S. 8,309,093)，其可用於併入且釋放許多藥物。

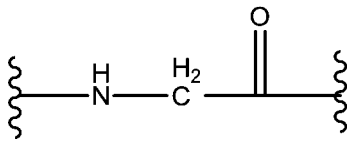
流程4



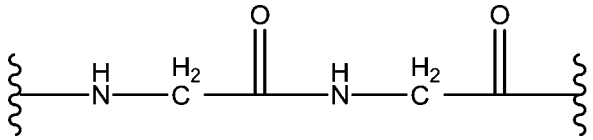
在以上流程4中，Q為—C_1-C_8烷基、—C_1-C_8烯基、—C_1-C_8炔基、—O—(C_1-C_8烷基)、—O—(C_1-C_8烯基)、—O—(C_1-C_8炔基)、-鹵素、-硝基或-氰基；m為0-4範圍內之整數；n為0或1；且p在1至約20範圍內。烷基、烯基及炔基無論單獨還是作為另一基團之一部分均可視情況經取代。

在一個態樣中，間隔子單元(—Y_y—)由式(X)-(XII) (見下文(亦參見U.S. 8,309,093))表示，其中Q為—C_1-C_8烷基、—C_1-C_8烯基、—C_1-C_8炔基、—O—(C_1-C_8烷基)、—O—(C_1-C_8烯基)、—O—(C_1-C_8炔基)、-鹵素、-硝基或-氰基；且m為0-4範圍內之整數。





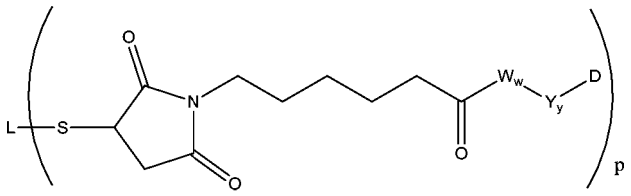
XI



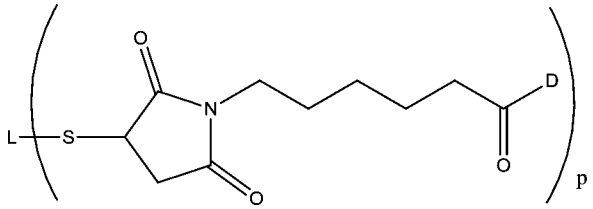
XII

烷基、烯基及炔基無論單獨還是作為另一基團之一部分均可視情況經取代。

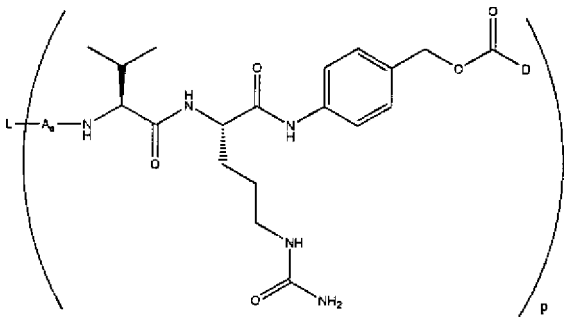
構成ADC之式I及II之實施例亦可包括結構如以下描繪之化合物(亦參見U.S. 8,309,093)，

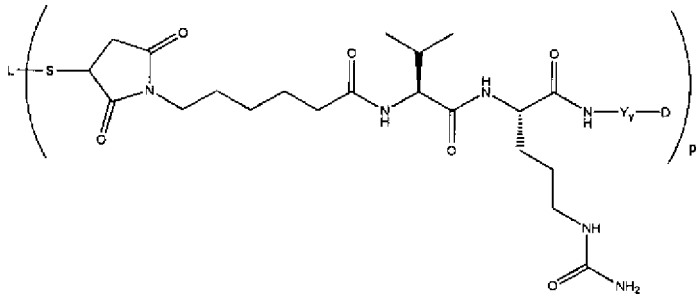


其中w及y各為0、1或2，以及結構如以下描繪之化合物(亦參見U.S. 8,309,093)，

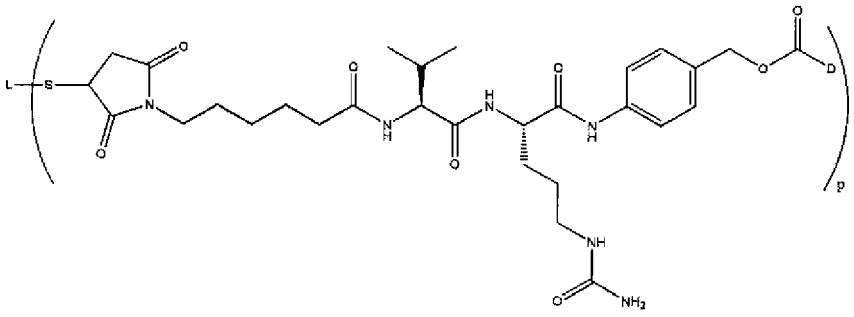


其中w及y各為0，以及如以下描繪之化合物(亦參見U.S. 8,309,093)。





及



在其他實施例中，間隔子單元(—Y—)在存在時將葡萄糖苷酸單元(存在時)連接於藥物部分。在一些實施例中，此等實施例之間隔子單元為自我犧牲型間隔子。在此上下文中，術語「自我犧牲型間隔子」係指能夠將兩個間隔之化學部分共價連接成通常穩定三方分子之雙官能化學部分。若與第一部分鍵結之鍵裂解，則其將自發地與第二化學部分分開。

在一些實施例中，—Y—經由自我犧牲型基團之亞甲基碳原子連接於-W_w-，且經由碳酸酯基、胺基甲酸酯基或醚基直接連接於-D。

在一些實施例中，-Yy-為伸苯基部分經Q_m取代之對胺基苄醇(PAB)單元，其中Q如本文中定義，且m為0-4範圍內之整數。在另一

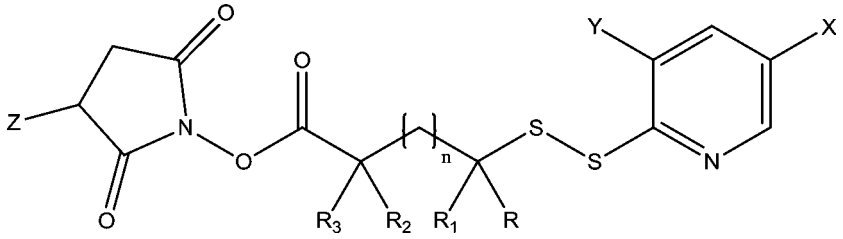
實施例中，-Y_y-可為碳酸酯基。

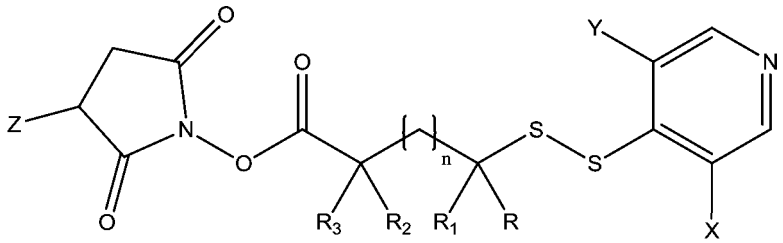
自我犧牲型間隔子之其他實例包括(但不限於)電子上類似於PAB基團的芳族化合物，諸如2-胺基咪唑-5-甲醇衍生物(參見例如Hay等人, 1999, Bioorg. Med. Chem. Lett. 9:2237)及鄰或對胺基苯甲基縮醛。可使用在醯胺鍵水解後進行環化之間隔子，諸如經取代及未經取代之4-胺基丁醯胺(參見例如Rodrigues等人, 1995, Chemistry Biology 2:223)、經適當取代之雙環[2.2.1]環系統及雙環[2.2.2]環系統(參見例如Storm等人, 1972, J. Amer. Chem. Soc. 94:5815)及2-胺基苯基丙醯胺(參見例如Amsberry等人, 1990, J. Org. Chem. 55:5867)。在甘胺酸之α位置上經取代之含胺藥物的消除(參見例如Kingsbury等人, 1984, J. Med. Chem. 27:1447)亦為自我犧牲型間隔子的實例。

其他適合的間隔子單元揭示於公開之美國專利申請案第2005-0238649號中，該專利申請案之揭示內容以引用的方式併入本文中。

產生ADC之另一方法包括使用雜雙官能交聯劑，其將抗-PRLR抗體連接於所關注之藥物。較佳地，交聯劑為N-丁二醯亞胺基4-(5-硝基-2-吡啶基二硫基)-戊酸酯或高水溶性類似物N-磺基丁二醯亞胺基4-(5-硝基-2-吡啶基二硫基)-戊酸酯、N-丁二醯亞胺基-4-(2-吡啶基二硫基)丁酸酯(SPDB)、N-丁二醯亞胺基-4-(5-硝基-2-吡啶基二硫基)丁酸酯(SNPB)及N-磺基丁二醯亞胺基-4-(5-硝基-2-吡啶基二硫基)丁酸酯(SSNPB)、N-丁二醯亞胺基-4-甲基-4-(5-硝基-2-吡啶基二硫基)戊酸酯(SMNP)、N-丁二醯亞胺基-4-(5-N,N-二甲基甲醯胺基-2-吡啶基二硫基)丁酸酯(SCPB)或N-磺基丁二醯亞胺基4-(5-N,N-二甲基甲醯胺基-2-吡啶基二硫基)丁酸酯(SSCPB))。經交聯劑N-丁二醯亞胺基4-(5-硝基-2-吡啶基二硫基)-戊酸酯、N-磺基丁二醯亞胺基 4-(5-硝基-2-吡啶基

二硫基)-戊酸酯、SPDB、SNPB、SSNPB、SMNP、SCPB或SSCPB修飾之本發明抗體接著可與略過量之含有硫醇部分之特定藥物反應，得到出色產率的ADC。較佳地，交聯劑為如以下描繪之式之化合物(亦參見美國專利第6,913,748號)，



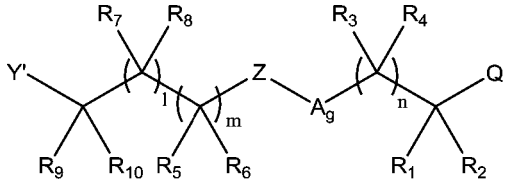


其中R、R_1、R_2及R_3相同或不同且為H、甲基、乙基或具有3至6個碳原子之直鏈、分支鏈或環狀烷基，n為0或1至4之整數，X與Y相同或不同且為H、$CONR_4R_5$或NO_2，其限制條件為X及Y不同時為H，R_4與R_5相同或不同且各為H、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基或第三丁基，且Z為$SO_3^-M^+$或H，其中M^+表示金屬離子或四烷基銨離子，其限制條件為當X及/或Y為NO_2時Z不為H。其他的雜雙官能交聯劑及使用其製造ADC之方法描述於美國專利第6,913,748號中，該專利以引用的方式明確併入本文中。

在一個實施例中，帶電連接子(亦稱為前帶電連接子)用以將抗-PRLR抗體與藥物結合以形成ADC。帶電連接子包括在細胞加工後帶電之連接子。在細胞加工後特定ADC之連接子中或藥物上帶電基團之存在提供若干優點，諸如(i) ADC之水溶性更大；(ii)能夠在水溶液中

以較高濃度操作；(iii)每抗體能夠連接更大數目之藥物分子，可能使效能更高；(iv)帶電結合物物質可保留在標靶細胞內部，使效能更高；及(v)多藥抗性細胞的敏感性提高，其將不會將帶電藥物物質自細胞輸出。一些適合的帶電或前帶電交聯劑及其合成之實例展示於美國專利第8,236,319號之圖1至10中且以引用的方式併入本文中。較佳地，帶電或前帶電交聯劑為含有磺酸酯基、磷酸酯基、羧基或四級胺取代基之交聯劑，該等取代基顯著提高ADC、尤其具有2至20個結合藥物之ADC的溶解性。自含有前帶電部分之連接子製備之結合物在結合物在細胞中代謝後將產生一或多個帶電部分。

在另一實施例中，本發明之ADC包含具有如以下描繪之式之連接子(亦參見美國專利第8,236,319號)，



其中Y'表示能夠與抗體反應之官能基；Q表示能夠經由雙硫、硫醚、硫酯、肽、脲、酯、醚、胺基甲酸酯或醯胺鍵連接藥物之官能基；R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9及R_{10}相同或不同且為H、具有1至6個碳原子之直鏈烷基、具有3至6個碳原子之分支鏈或環狀烷基、具有2至6個碳原子之直鏈、分支鏈或環狀烯基或炔基、陰離子(諸如(但不限於) SO_3^-、X—SO_3^-、OPO_3^{2-}、X—OPO_3^{2-}、PO_3^{2-}、X—PO_3^{2-}、CO_2—)、陽離子(諸如(但不限於)含氮雜環、$N^+R_{11}R_{12}R_{13}$或X—$N^+R_{11}R_{12}R_{13}$)或苯基，其中：R_{11}、R_{12}及R_{13}相同或不同且為H、具有1至6個碳原子之直鏈烷基或具有3至6個碳原子之分支鏈或環狀烷基且X表示苯基或具有1至6個碳原子之直鏈烷基或具有3至6個碳原子之分支鏈或環狀烷基；l、m及n為0或1至4之整數；A為苯基或經取代之苯

基，其中取代基為具有1至6個碳原子之直鏈烷基或具有3至6個碳原子之分支鏈或環狀烷基或選自陰離子(諸如(但不限於) SO_3^-、X—SO_3^-、OPO_3^{2-}、X—OPO_3^{2-}、PO_3^{2-}、X—PO_3^{2-}、CO_2—)及陽離子(諸如(但不限於)含氮雜環、$N^+R_{11}R_{12}R_{13}$或X—$N^+R_{11}R_{12}R_{13}$)之帶電取代基，其中X具有與上文相同的定義，且其中g為0或1；Z為視情況存在之式$(OCH_2CH_2)_p$之聚伸乙基氧基單元，其中p為0或2至約1000之整數，或F1-E1-P-E2-F2單元，其中E1及E2相同或不同且為C=O、O或NR_{14}，其中R_{14}為H、具有1至6個碳原子之直鏈烷基、具有3至6個碳原子之分支鏈或環狀烷基、具有2至6個碳原子之直鏈、分支鏈或環狀烯基或炔基；P為2至20個胺基酸長之肽單元，其中E1或E2可經由末端氮、末端碳或經由肽之胺基酸之一的側鏈連接於肽；且F1與F2相同或不同且為視情況選用之式$(OCH_2CH_2)_p$之聚伸乙基氧基，其中p為0或2至約1000之整數，其限制條件為當Z不為F1-E1-P-E2-F2時，R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9及R_{10}中至少一者為帶電取代基或當g為1時，A、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9及R_{10}中至少一者為帶電取代基。

能夠與抗體反應之官能基Y'之實例包括胺反應劑，諸如(但不限於) N-羥基丁二醯亞胺酯、對硝基苯基酯、二硝基苯基酯、全氟苯基酯；硫醇反應劑，諸如(但不限於)吡啶基二硫化物、硝基吡啶基二硫化物、順丁烯二醯亞胺、鹵基乙酸酯及羧酸氯化物。

能夠連接藥物之官能基Q的實例包括能夠經由雙硫、硫醚、硫酯、肽、腙、酯、胺基甲酸酯或醯胺鍵連接之基團。該等官能基包括(但不限於)硫醇、雙硫、胺基、羧基、醛、順丁烯二醯亞胺基、鹵基乙醯基、肼及羥基。

直鏈烷基之實例包括甲基、乙基、丙基、丁基、戊基及己基。具有3至6個碳原子之分支鏈或環狀烷基的實例包括異丙基、第二丁基、異丁基、第三丁基、戊基、己基、環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

具有2至6個碳原子之直鏈烯基之實例包括乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基。具有2至6個碳原子之分支鏈或環狀烯基的實例包括異丁烯基、異戊烯基、2-甲基-1-戊烯基、2-甲基-2-戊烯基。

具有2至6個碳原子之直鏈炔基之實例包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基。具有至多6個碳原子之分支鏈或環狀炔基的實例包括3-甲基-1-丁炔基、3-甲基-1-戊炔基、4-甲基-2-己炔基。

在一個實施例中，R_1、R_2、R_3、R_4、R_9或R_{10}之一為選自磺酸酯基、磷酸酯基或三烷基銨之帶電取代基，且其餘為H，l、g及m各為0，n = 1，Q及Y'各獨立地為二硫化物取代基、順丁烯二醯亞胺基、鹵基乙醯基或N-羥基丁二醯亞胺酯。在另一更佳實施例中，R_1、R_2、R_3、R_4、R_9或R_{10}之一為磺酸酯基，且其餘為H，l、g及m各為0，n = 1，Q為二硫化物、順丁烯二醯亞胺基或鹵基乙醯基部分，且Y'為順丁烯二醯亞胺基部分或N-羥基丁二醯亞胺酯。在另一更佳實施例中，R_1、R_2、R_3、R_4、R_9或R_{10}之一為磺酸酯基，且其餘為H，l、g及m各為0，n = 1，Q為吡啶基二硫基或硝基吡啶基二硫基、順丁烯二醯亞胺基或鹵基乙醯基部分，且Y'為N-羥基丁二醯亞胺酯。

可用於本發明組合物及方法之連接子之其他實例包括纈胺酸-瓜胺酸；順丁烯二醯亞胺基己醯基；胺基苯甲酸；對胺基苯甲基胺基甲醯基(PAB)；溶酶體酶可裂解的連接子；順丁烯二醯亞胺基己醯基-聚乙二醇(MC(PEG)6-OH)；N-甲基-纈胺酸瓜胺酸；N-丁二醯亞胺基4-

(N-順丁烯二醯亞胺基甲基)環己烷-1-甲酸酯(SMCC)；N-丁二醯亞胺基4-(2-吡啶基二硫基)丁酸酯(SPDB)；及N-丁二醯亞胺基4-(2-吡啶基硫基)戊酸酯(SPP) (亦參見US 2011/0076232)。用於本發明之另一連接子包括抗生物素蛋白-生物素連接以提供含有抗生物素蛋白-生物素之ADC (亦參見美國專利第4,676,980號、PCT公開案第WO1992/022332A2號、第WO1994/016729A1號、第WO1995/015770A1號、第WO1997/031655A2號、第WO1998/035704A1號、第WO1999/019500A1號、第WO2001/09785A2號、第WO2001/090198A1號、第WO2003/093793A2號、第WO2004/050016A2號、第WO2005/081898A2號、第WO2006/083562A2號、第WO2006/089668A1號、第WO2007/150020A1號、第WO2008/135237A1號、第WO2010/111198A1號、第WO2011/057216A1號、第WO2011/058321A1號、第WO2012/027494A1號及第EP77671B1號)，其中一些此類連接子對生物素化物酶裂解具有抗性。用於本發明之其他連接子可含有黏連蛋白/錨定蛋白對以提供含有黏連蛋白/錨定蛋白之ADC (參見PCT公開案第WO2008/097866A2號、第WO2008/097870A2號、第WO2008/103947A2號及第WO2008/103953A2號)。

用於本發明之其他連接子可含有非肽聚合物(實例包括(但不限於)聚乙二醇、聚丙二醇、聚氧乙基化多元醇、聚乙烯醇、多醣、聚葡萄糖、聚乙烯基乙醚、PLA (聚(乳酸))、PLGA (聚(乳酸-乙醇酸))及其組合，其中較佳聚合物為聚乙二醇(亦參見PCT公開案第WO2011/000370號)。其他連接子亦描述於WO 2004-010957、美國公開案第20060074008號、美國公開案第20050238649號及美國公開案第

20060024317號(各以全文引用的方式併入本文中且用於達成所有目的)中。

對於包含類美登素之本發明ADC，類美登素上之許多位置可用作將連接部分進行化學連接之位置。在一個實施例中，包含含有反應化學基團之連接部分的類美登素為其中連接部分含有二硫鍵且化學反應基團包含N-丁二醯亞胺基或N-磺基丁二醯亞胺基酯之美登醇C-3酯及其類似物。舉例而言，具有羥基之C-3位置、經羥基甲基改質之C-14位置、經羥基改質之C-15位置及具有羥基之C-20位置均全部適用。連接部分最佳連接於美登醇之C-3位。

III. 抗-PRLR抗體之用途

假定本發明之抗-人類PRLR抗體或其部分能夠結合於人類PRLR，則其可用於使用習知免疫分析(諸如酶聯免疫吸附分析(ELISA)、放射免疫分析(RIA)或組織免疫組織化學)偵測人類PRLR(例如，諸如血清或血漿之生物樣品中)。本發明提供一種偵測生物樣品中人類PRLR之方法，其包含使生物樣品與本發明之抗體或抗體部分接觸且偵測結合於人類PRLR之抗體(或抗體部分)或未結合抗體(或抗體部分)，從而偵測生物樣品中人類PRLR。直接或間接用可偵測物質標記抗體以促進結合或未結合抗體之偵測。適合的可偵測物質包括各種酶、輔基、螢光物質、發光物質及放射性物質。適合酶之實例包括辣根過氧化酶、鹼性磷酸酶、β-半乳糖苷酶或乙醯膽鹼酯酶；適合輔基複合物之實例包括抗生蛋白鏈菌素/生物素及抗生物素蛋白/生物素；適合螢光物質之實例包括傘酮(umbelliferone)、螢光素、異硫氰酸螢光素、若丹明、二氯三嗪基胺螢光素、丹醯氯(dansyl chloride)或藻紅素；發光物質之實例包括魯米諾(luminol)；且適合放射性物質之

實例包括^{3}H、^{14}C、^{35}S、^{90}Y、^{99}Tc、^{111}In、^{125}I、^{131}I、^{177}Lu、^{166}Ho或^{153}Sm。

替代標記抗體，可藉由競爭免疫分析，利用經可偵測物質標記之rhPRLR標準品及未經標記之抗-人類PRLR抗體來分析生物流體中之人類PRLR。在此分析中，將生物樣品、標記之rhPRLR標準品及抗-人類PRLR抗體組合且測定結合於未標記抗體之經標記rhPRLR標準品的量。生物樣品中人類PRLR之量與結合於抗-PRLR抗體之經標記rhPRLR標準品之量成反比。類似地，亦可藉由競爭免疫分析，利用經可偵測物質標記之rhPRLR標準品及未經標記之抗-人類PRLR抗體來分析生物流體中之人類PRLR。

本發明之抗體及抗體部分較佳能夠在活體外與活體內中和人類PRLR活性。因此，本發明之該等抗體及抗體部分可用於例如在含有hPRLR之細胞培養物中，在人類個體中或在具有本發明之抗體進行交叉反應之PRLR的其他哺乳動物個體中抑制hPRLR活性。在一個實施例中，本發明提供一種抑制hPRLR活性之方法，其包含使hPRLR與本發明之抗體或抗體部分接觸，以使hPRLR活性得到抑制。舉例而言，在含有或懷疑含有hPRLR之細胞培養物中，可添加本發明之抗體或抗體部分至培養基中以抑制培養物中hPRLR活性。

在另一實施例中，本發明提供一種降低個體中、有利地罹患其中PRLR活性有害之疾病或病症之個體的hPRLR活性的方法。本發明提供降低罹患此類疾病或病症之個體中PRLR活性的方法，該方法包含向該個體投與本發明之抗體或抗體部分，以使個體中PRLR活性降低。較佳地，PRLR為人類PRLR且個體為人類個體。或者，個體可為表現本發明抗體能夠結合之PRLR的哺乳動物。更進一步個體可為引

入PRLR之哺乳動物(例如藉由投與PRLR或藉由表現PRLR轉殖基因)。可向人類個體投與本發明抗體以達成治療之目的。此外，可向表現抗體能夠結合之PRLR之非人類哺乳動物投與本發明抗體，以達成獸醫學目的或作為人類疾病之動物模型。關於後者，該等動物模型可用於評估本發明抗體之治療功效(例如測試投藥劑量及時程)。

如本文中所使用之術語「其中PRLR活性有害之病症」意欲包括患該病症之個體體內存在PRLR已展示為或懷疑為造成該病症之病理生理的原因，或為促使該病症惡化之因素的疾病或其他病症。因此，其中PRLR活性有害之病症為預計PRLR活性降低將減輕病症症狀及/或進展的病症。該等病症可表現為例如患該病症之個體之生物流體中PRLR濃度增加(例如個體血清、血漿、滑液等中PRLR濃度增加)，其可例如使用如上文所述之抗-PRLR抗體來偵測。可用本發明抗體(例如Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、chAb5、Ab6、chAb6、Ab7、chAb7、Ab8、chAb8、Ab9、chAb9、Ab10、chAb10、Ab11、chAb11、Ab13、chAb13、Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20、Ab21、Ab22、Ab23、Ab24、Ab25、Ab26、Ab27、Ab28、Ab29、Ab30、Ab31、Ab32、Ab33、Ab34、Ab35、Ab36、Ab37、Ab38、Ab39、Ab40、Ab41、Ab42、Ab43、Ab44、Ab45、Ab46、Ab47、Ab48、Ab49、Ab50、Ab51、Ab52、Ab53、Ab54或Ab55)、其變體或其抗原結合片段治療之病症之非限制性實例包括以下關於本發明抗體之醫藥組合物的部分中討論之彼等病症。舉例而言，適合的病症包括(但不限於)多種癌症，包括(但不限於)黑色素瘤、淋巴瘤、乳癌、卵巢癌、腎癌、胃腸道癌、結腸癌、肺癌、胰臟癌、子宮內膜癌及前列腺癌。在特定實施例中，癌症為乳癌、腎癌、

前列腺癌、卵巢癌、子宮內膜癌或肺癌。在一特定實施例中，癌症為乳癌。在一特定實施例中，癌症為前列腺癌。

在另一實施例中，本發明係關於「與PRLR表現不足或活性降低有關之病症」的治療。如本文中所使用之術語「與PRLR表現不足或活性降低有關之病症」意欲包括其中PRLR表現不足或活性降低已展示為或懷疑為造成該病症之病理生理的原因，或為促使該病症惡化之因素的疾病及其他病症。因此，預計提高PRLR活性之活性將減輕此等病症之症狀及/或進展。該等病症可表現為例如患該病症之個體之生物流體中PRLR濃度降低(例如個體血清、血漿、滑液等中PRLR濃度降低)，其可例如使用如上文所述之抗-PRLR抗體來偵測。可用本發明抗體(例如Ab12、其chAb12變體)或其抗原結合片段治療之病症之非限制性實例包括增強乳房發育或增加乳汁分泌。

IV. 醫藥組合物

本發明亦提供醫藥組合物，其包含本發明之抗體或其抗原結合部分及醫藥學上可接受之載劑。包含本發明抗體之醫藥組合物用於(但不限於)診斷、偵測或監測病症；預防、治療、控制或改善病症或其一或多種症狀；及/或研究。在一特定實施例中，組合物包含一或多種本發明之抗體。在另一實施例中，醫藥組合物包含一或多種本發明之抗體及除了本發明抗體以外的一或多種可治療其中PRLR活性有害之病症之預防劑或治療劑。較佳地，已知預防劑或治療劑適用於或已用於或目前正用於預防、治療、控制或改善病症或其一或多種症狀。根據該等實施例，組合物可進一步包含載劑、稀釋劑或賦形劑。

本發明之抗體及抗體部分可併入適於投與個體之醫藥組合物中。醫藥組合物通常包含本發明之抗體或抗體部分及醫藥學上可接受

之載劑。如本文中所使用之「醫藥學上可接受之載劑」包括生理學可相容之任何及所有溶劑、分散介質、包衣、抗細菌劑及抗真菌劑、等張劑及吸收延遲劑以及其類似載劑。醫藥學上可接受之載劑的實例包括水、生理食鹽水、磷酸鹽緩衝之生理食鹽水、右旋糖、甘油、乙醇及其類似物中之一或多種以及其組合。在許多情況下，較佳組合物中包括等張劑，例如糖、多元醇(諸如甘露醇、山梨醇)或氯化鈉。醫藥學上可接受之載劑可進一步包含極少量之輔助物質，諸如濕潤劑或乳化劑、防腐劑或緩衝劑，其可增加抗體或抗體部分之存放期或效用。

各種遞送系統為已知且可用於投與一或多種本發明之抗體或一或多種本發明之抗體與可用於預防、控制、治療或改善病症或其一或多種症狀之預防劑或治療劑的組合，例如封裝於脂質體、微粒、微囊中，能夠表現抗體或抗體片段之重組細胞，受體介導之內吞作用(參見例如Wu及Wu, J. Biol. Chem. 262:4429-4432 (1987))，核酸構造為逆轉錄病毒或其他載體的一部分等。投與本發明之預防劑或治療劑的方法包括(但不限於)非經腸投與(例如皮內、肌肉內、腹膜內、靜脈內及皮下)、硬膜外投與、腫瘤內投與及黏膜投與(例如鼻內及經口途徑)。另外，可例如利用吸入器或噴霧器及具有氣霧劑之調配物使用經肺投藥。參見例如美國專利第6,019,968號、第5,985,320號、第5,985,309號、第5,934,272號、第5,874,064號、第5,855,913號、第5,290,540號及第4,880,078號；及PCT公開案第WO 92/19244號、第WO 97/32572號、第WO 97/44013號、第WO 98/31346號及第WO 99/66903號，每一者以全文引用的方式併入本文中。在一個實施例中，使用Alkermes AIR®肺用藥物遞送技術(Alkermes, Inc., Cambridge, Mass.)投與本發明之抗體、組合療法或本發明之組合物。在一特定實施例中，肌肉

內、靜脈內、腫瘤內、經口、鼻內、經肺或皮下投與本發明之預防劑或治療劑。可由任何便利途徑，例如藉由輸注或快速注射、藉由經上皮或皮膚黏膜內壁(例如口腔黏膜、直腸及腸黏膜等)吸收，來投與預防劑或治療劑且其可與其他生物活性劑一起投與。投藥可為全身或局部投藥。

在一特定實施例中，可能需要將本發明之預防劑或治療劑局部投與有治療需要之區域；此可藉由例如(但不限於)局部輸注、注射或藉助於植入物來達成，該植入物為多孔或無孔材料，包括膜及基質，諸如賽萊膜(sialastic membrane)、聚合物、纖維基質(例如Tissuel®)或膠原蛋白基質。在一個實施例中，向個體之受侵襲區域局部投與有效量之一或多種本發明之抗體拮抗劑以預防、治療、控制及/或改善病症或其症狀。在另一實施例中，將有效量之一或多種本發明抗體以及有效量之除本發明抗體以外之一或多種療法(例如一或多種預防劑或治療劑)局部投與個體之受侵襲區域以預防、治療、控制及/或改善病症或其一或多種症狀。

在另一實施例中，本發明之預防劑或治療劑可在控制釋放或持續釋放系統中遞送。在一個實施例中，可使用泵實現控制釋放或持續釋放(參見Langer, 上述；Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:20；Buchwald等人, 1980, Surgery 88:507；Saudek等人, 1989, N. Engl. J. Med. 321:574)。在另一實施例中，聚合物材料可用於實現本發明療法之控制或持續釋放(參見例如Medical Applications of Controlled Release, Langer及Wise (編輯), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974)；Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen及Ball (編輯), Wiley, New York (1984)；Ranger及

Peppas, 1983, J., Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61；亦參見Levy等人，1985, Science 228:190；During等人，1989, Ann. Neurol. 25:351；Howard等人，1989, J. Neurosurg. 7 1:105)；美國專利第5,679,377號；專利第5,916,597號；專利第5,912,015號；專利第5,989,463號；專利第5,128,326號；PCT公開案第WO 99/15154號；及PCT公開案第WO 99/20253號。持續釋放調配物中所用之聚合物之實例包括(但不限於)聚(甲基丙烯酸2-羥基乙酯)、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(丙烯酸)、聚(乙烯基-共-乙酸乙烯酯)、聚(甲基丙烯酸)、聚乙交酯(PLG)、聚酸酐、聚(N-乙烯基吡咯啶酮)、聚(乙烯醇)、聚丙烯醯胺、聚(乙二醇)、聚丙交酯(PLA)、聚(丙交酯-共-乙交酯) (PLGA)及聚原酸酯。在一較佳實施例中，持續釋放調配物中使用之聚合物為惰性的，不含可浸出雜質，儲存穩定，無菌且生物可降解。在又一實施例中，控釋或持續釋放系統可鄰近預防或治療標靶置放，從而僅需要全身劑量之一部分(參見例如Goodson, Medical Applications of Controlled Release，上述，第2卷，第115-138頁(1984))。

控制釋放系統論述於Langer之綜述(1990, Science 249:1527-1533)中。可使用熟習此項技術者已知之任何技術製備包含一或多種本發明之治療劑之持續釋放調配物。參見例如美國專利第4,526,938號；PCT公開案WO 91/05548；PCT公開案WO 96/20698；Ning等人，1996,「Intratumoral Radioimmunotheraphy of a Human Colon Cancer Xenograft Using a Sustained-Release Gel」, Radiotherapy & Oncology 39:179-189；Song等人, 1995,「Antibody Mediated Lung Targeting of Long- Circulating Emulsions」, PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 50:372-397；Cleek等人，1997,「Biodegradable

Polymeric Carriers for a bFGF Antibody for Cardiovascular Application」, Pro. Int'l. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 24:853-854；及Lam等人，1997,「Microencapsulation of Recombinant Humanized Monoclonal Antibody for Local Delivery」, Proc. Int'l. Symp. Control Rel. Bioact. Mater. 24:759- 760，每一者以全文引用的方式併入本文中。

在本發明之組合物為編碼預防劑或治療劑之核酸的一特定實施例中，可藉由將核酸構築為適當核酸表現載體之一部分且投與其以使其變為細胞內來活體內投與核酸以促進其編碼之預防劑或治療劑之表現，此舉之實現係例如藉由使用逆轉錄病毒載體(參見美國專利第4,980,286號)，或藉由直接注射，或藉由使用微粒轟擊(例如基因槍；Biolistic, Dupont)，或以脂質或細胞表面受體或轉染劑包覆，或藉由將其與已知進入細胞核之同源異形盒(homeobox)樣肽連接而投與(參見例如Joliot等人 (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:1864-1868)。或者，可於細胞內引入核酸且將其併入宿主細胞DNA中以藉由同源重組表現。

本發明之醫藥組合物係調配成與其預定投與途徑相容。投藥途徑之實例包括(但不限於)非經腸，例如靜脈內、皮內、皮下、經口、鼻內(例如吸入)、經皮(例如局部)、經黏膜；及直腸投藥。在一特定實施例中，組合物係根據常規程序調配為適合於靜脈內、皮下、肌肉內、經口、鼻內或局部投與人類之醫藥組合物。用於靜脈內投與之組合物通常為於無菌等張水性緩衝液中之溶液。必要時，組合物亦可包括增溶劑及緩解注射部位之疼痛之諸如利多卡因(lignocamne)的局部麻醉劑。

若本發明之組合物局部投與，則組合物可調配成軟膏、乳膏、經皮貼片、洗劑、凝膠、洗髮精、噴霧劑、氣霧劑、溶液、乳液或熟習此項技術者熟知之其他形式的形式。參見例如Remington's Pharmaceutical Sciences and Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 第19版, Mack Pub. Co., Easton, Pa. (1995)。對於不可噴霧之局部劑型，通常採用包含與局部施用可相容之載劑或一或多種賦形劑且動態黏度較佳大於水之黏性至半固體或固體形式。適合調配物包括(不限於)溶液、懸浮液、乳液、乳膏、軟膏、散劑、擦劑、油膏及其類似物，必要時將其滅菌或與影響諸如滲透壓之各種性質之助劑(例如防腐劑、穩定劑、濕潤劑、緩衝劑或鹽)混合。其他適合的局部劑型包括可噴霧之氣霧劑製劑，其中活性成分較佳與固體或液體惰性載劑組合以與加壓揮發性物質(例如，諸如氟利昂(freon)之氣體推進劑)之混合物形式封裝或封裝於擠瓶(squeeze bottle)中。必要時，亦可向醫藥組合物及劑型中添加增濕劑或保濕劑。該等其他成分之實例為此項技術中所熟知。

若本發明之方法包含鼻內投與組合物，則組合物可調配成氣霧劑形式、噴霧劑、薄霧或滴液形式。詳言之，根據本發明使用之預防劑或治療劑可使用適合推進劑(例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他適合氣體)以來自加壓包裝或噴霧器之氣霧劑噴霧呈現形式方便地遞送。在加壓氣霧劑之情況下，劑量單位可藉由提供閥門以遞送計量之量來確定。可調配含有化合物與諸如乳糖或澱粉之適合粉末主劑之粉末混合物的膠囊及藥包(由例如明膠構成)用於吸入器或吹入器。

若本發明之方法包含經口投藥，則組合物可調配為經口之錠

劑、膠囊、扁囊劑、膠囊錠(gel cap)、溶液、懸浮液及其類似物之形式。錠劑或膠囊可藉由習知方式用醫藥學上可接受之賦形劑製備，該等賦形劑諸如黏合劑(例如預膠凝化玉米澱粉、聚乙烯基吡咯啶酮或羥基丙基甲基纖維素)、填充劑(例如乳糖、微晶纖維素或磷酸氫鈣)、潤滑劑(例如硬脂酸鎂、滑石或矽石)、崩解劑(例如馬鈴薯澱粉或乙醇酸澱粉鈉)或濕潤劑(例如十二烷基硫酸鈉)。錠劑可由此項技術中所熟知之方法包覆。供經口投與之液體製劑可採用(但不限於)溶液、糖漿或懸浮液之形式，或其可呈使用前用水或其他適合媒劑復原之乾燥產品形式。該等液體製劑可藉由習知方式用醫藥學上可接受之添加劑製備，該等添加劑諸如懸浮劑(例如山梨糖醇糖漿、纖維素衍生物或氫化可食用脂肪)；乳化劑(例如卵磷脂或阿拉伯膠)；非水性媒劑(例如杏仁油、油酯(oily ester)、乙醇或分餾植物油)；及防腐劑(例如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯或山梨酸)。該等製劑亦可酌情含有緩衝鹽、調味劑、著色劑及甜味劑。經口投與之製劑可經適當調配以緩慢釋放、控制釋放或持續釋放預防劑或治療劑。

本發明之方法可包含例如利用吸入器或噴霧器經肺投與同氣霧劑一起調配之組合物。參見例如美國專利第6,019,968號、第5,985,320號、第5,985,309號、第5,934,272號、第5,874,064號、第5,855,913號、第5,290,540號及第4,880,078號；及PCT公開案第WO 92/19244號、第WO 97/32572號、第WO 97/44013號、第WO 98/31346號及第WO 99/66903號，每一者以全文引用的方式併入本文中。在一特定實施例中，使用Alkermes AIR®經肺藥物遞送技術(Alkermes, Inc., Cambridge, Mass.)投與本發明抗體、組合療法及/或本發明組合物。

本發明之方法可包含投與經調配用於藉由注射(例如藉由快速注射或連續輸注)非經腸投與之組合物。用於注射之調配物可以添加有防腐劑之單位劑型(例如於安瓿中或於多劑量容器中)提供。組合物可採用諸如於油性或水性媒劑中之懸浮液、溶液或乳液之形式且可含有諸如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑之調配劑。或者，活性成分可呈在使用之前用適合媒劑(例如，無菌無熱原質水)復原之粉末形式。

本發明之方法可另外包含投與調配為儲槽式製劑之組合物。該等長效調配物可藉由植入(例如皮下或肌肉內)或藉由肌肉內注射來投與。因此，例如，組合物可用適合的聚合或疏水性物質(例如，呈於可接受之油中之乳液)或離子交換樹脂或微溶衍生物(例如，呈微溶鹽)調配。

本發明之方法涵蓋投與調配為中性或鹽形式之組合物。醫藥學上可接受之鹽包括與陰離子形成之鹽，諸如衍生自鹽酸、磷酸、乙酸、草酸、酒石酸等之鹽；及與陽離子形成之鹽，諸如衍生自氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化銨、氫氧化鈣、氫氧化鐵、異丙胺、三乙胺、2-乙基胺基乙醇、組胺酸、普魯卡因(procaine)等之鹽。

組合物之成分通常單獨或混合在一起以單位劑型(例如以乾燥凍乾粉末或無水濃縮物形式)提供於指示活性劑之量之密封容器(諸如安瓿或藥囊)中。當投藥模式為輸注時，組合物可以含有無菌醫藥級水或生理食鹽水之輸液瓶分配。當投藥模式為注射時，可提供注射用無菌水或生理食鹽水之安瓿以便可在投藥之前混合成分。

詳言之，本發明亦提供本發明之一或多種預防劑或治療劑或者醫藥組合物係封裝於指示藥劑之量之密閉容器(諸如安瓿或藥囊)中。在一個實施例中，本發明之一或多種預防劑或治療劑或者醫藥組合物

係以乾燥無菌凍乾粉末或無水濃縮物形式提供於密閉容器中且其可復原(例如用水或生理食鹽水)成適當濃度以向個體投與。較佳地，本發明之一或多種預防劑或治療劑或醫藥組合物係以乾燥無菌凍乾粉末形式以至少5 mg、更佳至少10 mg、至少15 mg、至少25 mg、至少35 mg、至少45 mg、至少50 mg、至少75 mg或至少100 mg之單位劑量提供於密閉容器中。本發明之凍乾預防劑或治療劑或醫藥組合物應在2℃且8℃之間儲存於其最初容器中且本發明之預防劑或治療劑或醫藥組合物應在復原後1星期內、較佳5天內、72小時內、48小時內、24小時內、12小時內、6小時內、5小時內、3小時內或1小時內投與。在一替代性實施例中，本發明之一或多種預防劑或治療劑或者醫藥組合物係以液體形式提供於指示藥劑之量及濃度之密閉容器中。液體形式之所投與組合物較佳以至少0.25 mg/ml、更佳至少0.5 mg/ml、至少1 mg/ml、至少2.5 mg/ml、至少5 mg/ml、至少8 mg/ml、至少10 mg/ml、至少15 mg/kg、至少25 mg/ml、至少50 mg/ml、至少75 mg/ml或至少100 mg/ml提供於密閉容器中。液體形式應在2℃與8℃之間儲存於其最初容器中。

本發明之抗體及抗體部分可併入適於非經腸投藥之醫藥組合物中。抗體或抗體部分較佳將製備為含有0.1-250 mg/ml抗體之可注射溶液。可注射溶液可由於硬質或琥珀色小瓶、安瓿或預填充注射器中之液體或凍乾劑型構成。緩衝劑可為L-組胺酸(1 mM-50 mM)，最佳為5 mM-10 mM，pH值為5.0至7.0 (最佳為pH 6.0)。其他適合緩衝劑包括(但不限於)丁二酸鈉、檸檬酸鈉、磷酸鈉或磷酸鉀。可使用濃度為0-300 mM (對於液體劑型而言，最佳為150 mM)之氯化鈉改質溶液之毒性。對於凍乾劑型而言，可包括低溫保護劑，主要為0-10%蔗糖(最佳

0.5-1.0%)。其他適合低溫保護劑包括海藻糖及乳糖。對於凍乾劑型而言，可包括增積劑，主要為1-10%甘露醇(最佳2-4%)。液體與凍乾劑型中均可使用穩定劑，主要為1-50 mM L-甲硫胺酸(最佳5-10 mM)。其他適合增積劑包括甘胺酸、精胺酸，可包括如0-0.05%聚山梨酯80(最佳0.005-0.01%)。其他界面活性劑包括(但不限於)聚山梨酸酯20及BRIJ界面活性劑。製備成用於非經腸投藥之可注射溶液的包含本發明之抗體及抗體部分之醫藥組合物可進一步包含適用作佐劑之藥劑，諸如用於增加治療蛋白質(例如抗體)之吸收或分散的藥劑。尤其適用之佐劑為玻尿酸酶，諸如Hylenex® (重組人類玻尿酸酶)。在可注射溶液中添加玻尿酸酶提高在非經腸投與後，尤其皮下投與後人類生物可用性。其亦允許較高注射部位體積(亦即大於1 ml)以及較少疼痛及不適，及最低注射部位反應發生率。(參見WO2004078140、US2006104968，以引用的方式併入)。

本發明之組合物可呈多種形式。該等形式包括例如液體、半固體及固體劑型，諸如液體溶液(例如可注射溶液及可輸注溶液)、分散液或懸浮液、錠劑、丸劑、散劑、脂質體及栓劑。較佳形式取決於預期投藥模式及治療應用。典型較佳組合物呈可注射或可輸注溶液之形式，諸如與用於使人類經其他抗體被動免疫之組合物類似的組合物。較佳投藥模式為非經腸(例如靜脈內、皮下、腹膜內、肌肉內)投藥。在一較佳實施例中，抗體係藉由靜脈內輸注或注射來投與。在另一較佳實施例中，抗體係藉由肌肉內或皮下注射來投與。

治療組合物通常必須在製造及儲存條件下無菌且穩定。組合物可調配為溶液、微乳液、分散液、脂質體或適於高藥物濃度之其他有序結構。可藉由將於適當溶劑中之所需量之活性化合物(亦即，抗體

或抗體部分)與以上列舉之成分中之一種或該等成分之組合合併，接著根據需要過濾滅菌，來製備無菌可注射溶液。通常藉由將活性化合物併入無菌媒劑中來製備分散液，該無菌媒劑含有基礎分散介質及來自上文所列舉之成分之其他所需成分。在用於製備無菌可注射溶液之無菌凍乾粉末之情況下，較佳製備方法為真空乾燥及噴霧乾燥，其得到活性成分加上來自先前經無菌過濾之活性成分溶液之任何其他所需成分的粉末。可例如藉由使用諸如卵磷脂之包衣、在分散液之情況下藉由維持所需粒度及藉由使用界面活性劑來維持溶液之適當流動性。可注射組合物之延長吸收可藉由在組合物中包括例如單硬脂酸鹽及明膠之延遲吸收劑來達成。

可藉由此項技術中已知之多種方法來投與本發明之抗體及抗體部分，但對於許多治療應用而言，較佳投藥途徑/模式為皮下注射、靜脈內注射或輸注。如熟習此項技術者應瞭解，投藥途徑及/或投藥模式將視所需結果而變化。在某些實施例中，活性化合物可用將保護化合物以免快速釋放之載劑製備，諸如控制釋放調配物，包括植入物、經皮貼片及微囊封遞送系統。可使用生物可降解、生物相容性聚合物，諸如乙烯乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、膠原蛋白、聚原酸酯及聚乳酸。製備該等調配物之許多方法均已取得專利權或通常為熟習技術者所知。參見例如Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J.R. Robinson編輯, Marcel Dekker, Inc., New York, 1978。

在某些實施例中，本發明之抗體或抗體部分可例如與惰性稀釋劑或可吸收之可食用載劑一同經口投與。該化合物(必要時與其他成分)亦可密封於硬殼或軟殼明膠膠囊中，壓成錠劑，或直接併入個體

之飲食中。對於經口治療性投藥而言，可將化合物與賦形劑合併且以可攝取錠劑、經頰錠劑、糖衣錠、膠囊、酏劑、懸浮液、糖漿、糯米紙囊劑及其類似物之形式使用。為經由除非經腸投藥以外之形式投與本發明之化合物，可能有必要用防止其失活之物質包覆化合物或將化合物與防止其失活之物質共同投與。

在其他實施例中，本發明之抗體或抗體部分可結合於基於聚合物之物質，使得該基於聚合物之物質可給予該本發明之抗體或抗體部分足夠尺寸，使得該本發明之抗體或抗體部分受益於滲透性增強及滯留作用(EPR作用) (亦參見PCT公開案第WO2006/042146A2號及美國公開案第2004/0028687A1號、第2009/0285757A1號及第2011/0217363A1號，以及美國專利第7,695,719號(每一者以全文引用的方式併入本文中且用於達成所有目的)。

亦可在組合物中併入輔助性活性化合物。在某些實施例中，本發明之抗體或抗體部分與一或多種可用於治療其中PRLR活性有害之病症的其他治療劑一起調配及/或共同投與。舉例而言，本發明之抗-hPRLR抗體或抗體部分可與一或多種結合其他目標之其他抗體(例如結合細胞激素或結合細胞表面分子之抗體)一起調配及/或共同投與。此外，一或多種本發明之抗體可與兩種或兩種以上上述治療劑組合使用。該等組合療法可有利地利用較低劑量之所投治療劑，從而避免與各種單一療法相關之可能的毒性或併發症。

在某些實施例中，PRLR抗體或其片段連接於此項技術中已知之半衰期延伸媒劑。該等媒劑包括(但不限於) Fc結構域、聚乙二醇及聚葡萄糖。該等媒劑描述於例如美國申請案第09/428,082號及公開之PCT申請案第WO 99/25044號中，其以引用的方式併入本文中，用於

達成任何目的。

在一特定實施例中，藉由基因療法投與包含編碼本發明之抗體或者本發明之另一預防劑或治療劑之核苷酸序列的核酸序列以治療、預防、控制或改善病症或其一或多種症狀。基因療法係指藉由向個體投與已表現或可表現核酸所執行之療法。在本發明之該實施例中，核酸產生介導預防或治療作用之其所編碼之本發明之抗體或者預防劑或治療劑。

根據本發明可使用此項技術中可利用之用於基因療法之任何方法。關於基因療法之方法的綜合評論，參見Goldspiel等人，1993, Clinical Pharmacy 12:488-505；Wu及Wu, 1991, Biotherapy 3:87-95；Tolstoshev, 1993, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 32:573-596；Mulligan, Science 260:926- 932 (1993)；及Morgan及Anderson, 1993, Ann. Rev. Biochem. 62:191-217；May, 1993, TIBTECH 11(5):155-215。重組DNA技術中通常已知之可使用之方法描述於Ausubel等人(編輯), Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley &Sons, NY (1993)；及Kriegler, Gene Transfer and Expression, A Laboratory Manual, Stockton Press, NY (1990)中。基因療法之各種方法的詳細描述提供於以引用的方式併入本文中之US20050042664 A1中。

在另一態樣中，本申請案提供一種治療(例如治癒、抑制、緩解、延遲或預防發作或預防復發或再發)或預防個體之PRLR相關病症的方法。該方法包括：向該個體投與足以治療或預防PRLR相關病症之量的PRLR結合劑(尤其拮抗劑)，例如如本文所述之抗-PRLR抗體或其片段。PRLR拮抗劑(例如抗-PRLR抗體或其片段)可單獨或與如本文所述之其他治療形態組合投與個體。

在另一態樣中，本申請案提供一種偵測活體外樣品(例如生物樣品，諸如血清、血漿、組織、生檢)中PRLR存在之方法。本發明之方法可用於診斷病症，例如癌症。該方法包括：(i)使樣品或對照樣品與如本文所述之抗-PRLR抗體或其片段接觸；及(ii)偵測抗-PRLR抗體或其片段與樣品或對照樣品之間的複合物之形成，其中樣品相對於對照樣品中複合物形成之統計學上顯著的變化指示樣品中PRLR之存在。

在另一態樣中，本申請案提供一種偵測活體內PRLR存在之方法(例如，個體中活體內顯影)。本發明之方法可用於診斷病症，例如PRLR相關病症。該方法包括：(i)在允許抗體或片段結合於PRLR之條件下將如本文所述之抗-PRLR抗體或其片段投與個體或對照個體；及(ii)偵測抗體或片段與PRLR之間的複合物之形成，其中個體相對於對照個體中複合物形成之統計學上顯著的變化指示PRLR之存在。

本發明之抗體或其抗原結合部分可單獨或組合使用以治療該等疾病。應瞭解，本發明之抗體或其抗原結合部分可單獨使用或與另一藥劑(例如治療劑)組合使用，該另一藥劑係由熟習此項技術者出於其預定目的選擇。舉例而言，該另一藥劑可為技術公認為適用於治療由本發明抗體治療之疾病或病狀之治療劑。另一藥劑亦可為賦予治療組合物有益屬性之藥劑，例如影響組合物黏度之藥劑。

應進一步瞭解，將包括在本發明內之組合為適用於其預定目的之組合。以下陳述之藥劑係出於說明性目的且不意欲限制本發明。作為本發明之部分的組合可為本發明之抗體及至少一種選自以下清單之其他藥劑。組合亦可包括一種以上其他藥劑，例如兩種或三種其他試劑，只要該組合使得所形成之組合物可執行其預定作用即可。

組合療法可包括一或多種PRLR拮抗劑(例如抗-PRLR抗體或其片

段)與一或多種例如以下之其他治療劑一起調配及/或共同投與：一或多種細胞激素及生長因子抑制劑、免疫抑制劑、消炎劑(例如全身性消炎劑)、抗纖維變性劑、代謝抑制劑、酶抑制劑及/或細胞毒性或細胞抑制劑、有絲分裂抑制劑、抗腫瘤抗生素、免疫調節劑、用於基因療法之載體、烷基化劑、抗血管生成劑、抗代謝物、含硼藥劑、化療保護劑、激素、抗激素劑、皮質類固醇、光敏治療劑、寡核苷酸、放射性核素劑、拓撲異構酶抑制劑、酪胺酸激酶抑制劑或輻射敏化劑，如本文中更多描述。

在一特定實施例中，本文所述之抗-PRLR結合蛋白質(例如抗-PRLR抗體)與抗癌劑或抗贅生性劑組合使用。術語「抗癌劑」及「抗贅生性劑」係指用以治療惡性疾病，諸如癌生長之藥物。藥物療法可單獨或與其他治療(諸如手術或放射療法)組合使用。若干類別之藥物可用於癌症治療，視所涉及之器官性質而定。舉例而言，乳癌通常由雌激素刺激，且可用不活化性激素之藥物治療。類似地，前列腺癌可用不活化雄激素(雄性激素)之藥物治療。可結合本發明之抗-PRLR抗體使用之抗癌劑尤其包括以下藥劑：

抗癌劑	**註釋**	**實例**
抗體 (a)除抗-PRLR抗體以外的抗體；及 (b)結合不同抗原決定基的抗-PRLR抗體	結合在大部分人類癌症之細胞表面上表現之IGF-1R (胰島素樣生長因子1型受體)的抗體	A12 (完全人類化mAb) 19D12 (完全人類化mAb) Cp751-871 (完全人類化mAb) H7C10 (人類化mAb) αIR3 (小鼠) ScFV/FC (小鼠/人類嵌合體) EM/164 (小鼠)
	結合EGFR (表皮生長因子受體)之抗體；影響EGFR表現或活性之突變可引起癌症	馬妥珠單抗 (EMD72000) Erbitux®/西妥昔單抗(Imclone) Vectibix® /帕尼單抗(Panitumumab)(Amgen) mAb 806 尼木圖單抗(TheraCIM)
	結合cMET (間質上皮轉變因子)之抗體；cMET	

	為受體酪胺酸激酶之MET家族成員	AVEO (AV299) (AVEO) AMG102 (Amgen) 5D5 (OA-5d5) (Genentech) H244G11 (Pierre Fabre)
	結合不同抗原決定基的抗-ErbB3抗體	Ab #14 (MM 121-14) Herceptin® (曲妥珠單抗(Trastuzumab)；Genentech) 1B4C3; 2D1D12 (U3 Pharma AG)
靶向IGF1R之小分子	在許多人類癌症之細胞表面上表現之胰島素樣生長因子1型受體	NVP-AEW541-A BMS-536,924 (1H-苯并咪唑-2-基)-1H-吡啶-2-酮) BMS-554,417 環木脂體 TAE226 PQ401
靶向EGFR之小分子	EGFR (表皮生長因子受體)； 過度表現或影響EGFR表現或活性之突變可引起癌症	Iressa®/吉非替尼(AstraZeneca) CI-1033 (PD 183805) (Pfizer) 拉帕替尼(GW-572016) (GlaxoSmithKline) Tykerb®/二甲苯磺酸拉帕替尼(Smith Kline Beecham) Tarceva ®/鹽酸埃羅替尼(OSI-774) (OSI Pharma) PKI-166 (Novartis) PD-158780 EKB-569 替伏汀AG 1478 (4-(3-氯苯胺基)-6,7-二甲氧基喹唑啉))
靶向cMET之小分子	cMET (間質上皮轉變因子)；受體酪胺酸激酶之MET家族成員	PHA665752 ARQ 197
抗代謝物		氟尿嘧啶(Flourouracil)(5-FU) 卡培他濱/XELODA® (HLR Roche) 5-三氟甲基-2'-去氧尿苷 甲胺喋呤鈉(Trexall) (Barr) 雷替曲賽/Tomudex® (AstraZeneca) 培美曲塞/Alimta® (Lilly) 替加氟 胞嘧啶阿拉伯糖苷(阿糖胞苷、Ara-C)/Thioguanine® (GlaxoSmithKline) 5-氮胞苷 6-巯基嘌呤(巯基嘌呤、6-MP) 硫唑嘌呤/Azasan® (AAIPHARMA LLC)

		6-硫代鳥嘌呤(6-TG)/Purinethol® (TEVA) 噴司他丁/Nipent® (Hospira Inc.) 磷酸氟達拉濱/Fludara® (Bayer Health Care) 克拉屈濱(2-CdA、2-氯去氧腺苷)/Leustatin® (Ortho Biotech)
烷基化劑	烷基化抗贅生性劑為將烷基連接於DNA之烷基化劑。因為癌細胞一般比健康細胞更無限制性地增殖，所以其對DNA破壞更敏感且烷基化劑在臨床上用以治療多種腫瘤。	核糖核苷酸還原酶抑制劑(RNR) 環磷醯胺/癌得星(BMS) 諾沙(TEVA) 異環磷醯胺/Mitoxana® (ASTA Medica) 噻替派(Bedford, Abraxis, Teva) BCNU→1,3-雙(2-氯乙基)-1-亞硝基脲 CCNU→1, -(2-氯乙基)-3-環己基-1-亞硝基脲(甲基CCNU) 六甲基三聚氰胺(六甲蜜胺、HMM)/Hexalen® (MGI Pharma Inc.) 白消安/馬利蘭 (GlaxoSmithKline) 鹽酸丙卡巴肼/甲苯肼 (Sigma Tau Pharmaceuticals, Inc.) 達卡巴嗪(DTIC) 苯丁酸氮芥/Leukara® (SmithKline Beecham) 美法侖/Alkeran® (GlaxoSmithKline) 順鉑(順鉑、CDDP)/普拉替諾(Platinol)(Bristol Myers) 卡鉑/伯爾定(Paraplatin)(BMS) 奧沙利鉑/Eloxitan® (Sanofi-Aventis US)
拓撲異構酶抑制劑	拓撲異構酶抑制劑為經設計以干擾拓撲異構酶(拓撲異構酶I及II)之作用的化學療法藥劑，拓撲異構酶為藉由催化正常細胞週期期間DNA鏈之磷酸二酯骨架之破壞及再接合來控制DNA結構改變的酶。	鹽酸小紅莓/Doxil® (Alza) 檸檬酸道諾黴素/Daunoxome® (Gilead) 鹽酸米托蒽醌/諾凡特龍(Novantrone) (EMD Serono) 放線菌素D 依託泊苷/Vepesid® (BMS)/Etopophos® (Hospira, Bedford, Teva Parenteral, Etc.) 鹽酸拓撲替康/Hycamtin® (GlaxoSmithKline) 替尼泊苷(VM-26)/Vumon® (BMS) 鹽酸伊立替康(CPT-ll) /Camptosar® (Pharmacia & Upjohn)
微管靶向劑	微管為細胞骨架組分之	長春新鹼/Oncovin® (Lilly)

	一。在神經細胞軸突中其直徑為約24 nm且長度在若干微米至可能若干毫米範圍內變化。微管用作細胞內之結構組分且與許多細胞過程有關，包括有絲分裂、細胞質分裂及小胞輸送。	硫酸長春鹼/Velban®(中止) (Lilly) 酒石酸長春瑞賓/Navelbine® (PierreFabre) 硫酸長春地辛/Eldisine® (Lilly) 太平洋紫杉醇/Taxol® (BMS) 多烯紫杉醇/Taxotere® (Sanofi Aventis US) 奈米粒子太平洋紫杉醇(ABI-007)/Abraxane® (Abraxis BioScience, Inc.) 依沙匹隆/IXEMPRA™ (BMS)
激酶抑制劑	酪胺酸激酶為細胞內用以連接磷酸酯基至胺基酸酪胺酸之酶。藉由阻斷蛋白質酪胺酸激酶起作用之能力，此等化合物提供一種用於控制癌細胞生長之手段。	甲磺酸伊馬替尼/格列衛(Novartis) 蘋果酸舒尼替尼/Sutent® (Pfizer) 甲苯磺酸索拉非尼/Nexavar® (Bayer) 鹽酸尼羅替尼單水合物/Tasigna® (Novartis)
蛋白質合成抑制劑	誘發細胞凋亡	L-天冬醯胺酶/Elspar® (Merck & Co.)
免疫治療劑	誘發癌症患者顯示免疫反應	α干擾素 血管生成抑制劑/Avastin® (Genentech) IL-2→介白素2 (阿地白介素)/Proleukin ® (Chiron) IL-12→ 介白素 12
激素	與絕經期及衰老有關之激素療法設法增加體內某些激素之量以補償年齡或疾病相關之激素下降。作為癌症治療之激素療法降低特定激素之含量或改變癌症使用此等激素生長及擴散之能力。	檸檬酸托瑞米芬/Fareston® (GTX, Inc.) 氟維司群/Faslodex® (AstraZeneca) 鹽酸雷洛昔芬/Evista® (Lilly) 阿納曲唑/Arimidex® (AstraZeneca) 來曲唑/Femara® (Novartis) 法屈唑(CGS 16949A) 依西美坦/Aromasin® (Pharmacia & Upjohn) 乙酸亮丙瑞林/Eligard® (QTL USA) Lupron® (TAP Pharm) 乙酸戈舍瑞林/Zoladex® (AstraZeneca) 雙羥萘酸曲普瑞林/Trelstar® (Watson Labs) 布舍瑞林/Suprefact® (Sanofi Aventis) 那法瑞林 西曲瑞克/Cetrotide® (EMD Serono)

		比卡魯胺/Casodex® (AstraZeneca) 尼魯胺/Nilandron® (Aventis Pharm.) 乙酸甲地孕酮/Megace® (BMS) 生長抑素類似物(乙酸奧曲肽/Sandostatin® (Novartis)
糖皮質激素	用以減少引起癌症疼痛之膨脹的消炎藥	潑尼松龍 地塞米松/Decadron® (Wyeth)
芳香酶抑制劑	包括咪唑	酮康唑
mTOR抑制劑	mTOR信號傳導路徑最初在研究免疫抑制劑雷帕黴素期間發現。此高度保守的路徑回應於環境因素而調節細胞增殖及代謝，經由磷酸肌醇-3-激酶(PI-3K)將細胞生長因子受體信號傳導與細胞生長、增殖及血管生成相關聯。	西羅莫司(雷帕黴素)/Rapamune® (Wyeth) 特西羅莫司(CCI-779)/Torisel® (Wyeth) 德佛羅莫司 (AP23573)/(Ariad Pharm.) 依維莫司(RAD00I)/Certican® (Novartis)

除以上抗癌劑外，本文所述之抗-PRLR抗體可與部分II中描述之藥劑組合投與。此外，以上提及之抗癌劑亦可用於本發明之ADC。

在特定實施例中，抗-PRLR抗體可單獨或與另一抗癌劑一起投與，該另一抗癌劑結合或協同抗體用以治療與PRLR活性有關之疾病。該等抗癌劑包括例如此項技術中熟知之藥劑(例如細胞毒素、化學治療劑、小分子及輻射)。抗癌劑之實例包括(但不限於)帕羅斯(Panorex) (Glaxo-Welcome)、美羅華(Rituxan) (IDEC/Genentech/Hoffman la Roche)、麥羅塔(Mylotarg) (Wyeth)、康帕斯(Campath) (Millennium)、澤娃靈(Zevalin) (IDEC and Schering AG)、倍薩(Bexxar) (Corixa/GSK)、艾比特思(Imclone/BMS)、阿瓦斯汀(Avastin) (Genentech)及赫賽汀(Genentech/Hoffman la Roche)。其他抗癌劑包括(但不限於)內容以引用的方式併入本文中之美國專利第7,598,028號及國際公開案第WO2008/100624號中揭示之抗癌劑。一或多種抗癌劑可

與投與本發明之抗體或其抗原結合部分同時或在其之前或之後投與。

可與一或多種PRLR拮抗劑(例如抗-PRLR抗體或其片段)共同投與及/或一起調配的較佳其他治療劑之其他實例包括(但不限於)以下一或多者：吸入類固醇；β-促效劑，例如短效或長效β-促效劑；白三烯或白三烯受體之拮抗劑；組合藥物，諸如ADVAIR；IgE抑制劑，例如抗-IgE抗體(例如XOLAIR)；磷酸二酯酶抑制劑(例如PDE4抑制劑)；黃嘌呤；抗膽鹼激導性藥物；肥大細胞穩定劑，諸如色甘酸(cromolyn)；IL-4抑制劑；IL-5抑制劑；嗜酸性粒細胞趨化因子/CCR3抑制劑；組織胺或其受體(包括H1、H2、H3及H4)之拮抗劑及前列腺素D或其受體(DP1及CRTH2)之拮抗劑。該等組合可用於治療哮喘及其他呼吸病症。可與一或多種抗-PRLR抗體或其片段共同投與及/或一起調配的治療劑之其他實例尤其包括以下一或多者：TNF拮抗劑(例如TNF受體之可溶性片段，例如p55或p75人類TNF受體或其衍生物，例如75kD TNFR-IgG (75 kD TNF受體-IgG融合蛋白，ENBREL))；TNF酶拮抗劑，例如TNF轉變酶(TACE)抑制劑；蕈毒鹼受體拮抗劑；TGF-β拮抗劑；干擾素γ；吡非尼酮(perfenidone)；化學治療劑，例如甲胺喋呤、來氟米特或西羅莫司(雷帕黴素)或其類似物，例如CCI-779；COX2及cPLA2抑制劑；NSAID；免疫調節劑；p38抑制劑、TPL-2、MK-2及NFkB抑制劑。

其他較佳組合為細胞激素抑制性消炎藥(CSAID)；例如IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-15、IL-16、IL-18、IL-21、IL-31、干擾素、EMAP-II、GM-CSF、FGF、EGF、PDGF及內皮素-1之其他人類細胞激素或生長因子以及此等細胞激素及生長因子之受體的抗體或拮抗劑。本發明之抗體或其抗原結合部分可與細胞表面

分子(諸如CD2、CD3、CD4、CD8、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD80 (B7.1)、CD86 (B7.2)、CD90、CTLA)或其配位體(包括CD154 (gp39或CD40L))之抗體組合。

治療劑之較佳組合可在發炎級聯中之不同點干擾；較佳實例包括TNF拮抗劑，如嵌合、人類化或人類TNF抗體、阿達木單抗(HUMIRA；D2E7；PCT公開案第WO 97/29131號)、CA2 (RemicadeTM)、CDP 571及其可溶性p55或p75 TNF受體、衍生物(p75TNFR1gG (EnbrelTM)或p55TNFR1gG (來那西普)以及TNF轉變酶(TACE)抑制劑；類似地，IL-1抑制劑(介白素-1轉變酶抑制劑、IL-1RA等)可因相同理由而有效。其他較佳組合包括介白素4。

本發明之醫藥組合物可包括「治療有效量」或「預防有效量」之本發明抗體或抗體部分。「治療有效量」係指在必需劑量下且在必需時間內有效達成所需治療結果的量。抗體或抗體部分之治療有效劑量可由熟習此項技術者確定且可視諸如疾病病況、個體之年齡、性別及體重以及抗體或抗體部分在個體中引起所需反應之能力之因素而變化。治療有效量亦為抗體或抗體部分之治療有益作用超過任何毒性或有害作用的量。「預防有效量」係指在必需劑量下且在必需時間內有效達成所需預防結果之量。通常，因為預防劑量係在疾病之前或在疾病早期階段時用於個體，所以預防有效量將小於治療有效量。

可調整劑量方案以提供最佳所需反應(例如治療或預防反應)。舉例而言，可投與單一藥團；可隨時間投與若干分次劑量；或可依治療情況之緊急需要指示按比例減小或增加劑量。出於投藥簡便性及劑量均一性考慮，將非經腸組合物調配成單位劑型尤其有利。如本文中所使用之單位劑型係指適宜以整體劑量用於待治療之哺乳動物個體的物

理離散單元；每一單元含有與所需醫藥載劑締合之經計算將產生所需治療作用之預定量的活性化合物。本發明之單位劑型的規格係由以下因素決定且直接視以下因素而定：(a)活性化合物之獨特特徵及欲達成之特定治療或預防作用；及(b)混合該活性化合物以治療個體之敏感性之技術內所固有之限制。

本發明之抗體或抗體部分的治療或預防有效量之一例示性非限制範圍為0.1-20 mg/kg，較佳為1-10 mg/kg。應注意劑量值可依待緩解之病症之類型及嚴重性變化。應進一步瞭解，對於任何特定個體而言，特定劑量方案應根據個體需要及投與或監督組合物投與之人士的專業判斷隨著時間來加以調整，且本文中所述之劑量範圍僅為示例性的，而不意欲限制所主張之組合物的範疇或實踐。

熟習此項技術者將易於瞭解，本文中所述之本發明方法之其他適合的修改及改編顯而易見且可使用不脫離本發明之範疇之適合同等物或本文中所揭示之實施例進行。現已詳細描述本發明，參考下列實例將更清楚理解本發明，該等實例僅出於說明之目的包括在內且不意欲限制本發明。

實例

實例1：抗人類PRLR單株抗體之產生及分離

1. PRLR抗體之人類化

1.1. 用於構築CDR移植之人類化PRLR抗體之人類生殖系序列選擇

藉由應用人類化方法，將單株抗體Ab5、Ab6、Ab7及Ab8之VH及VL鏈之CDR序列移植至如下不同人類重鏈及輕鏈受體序列上：

1.1.1 Ab6

Ab1係指來源於鼠類Ab6之人類化抗體。基於與本發明之單株抗

體Ab6之VH及VL序列比對，選擇以下已知之人類序列：

1. IGHV1-69*02及IGHJ6*01，用於構築重鏈受體序列

2. IGKV1-12*01或IGKV3-15*01及IGKJ4*01，用於構築輕鏈受體序列

藉由將Ab6之相應VH及VL CDR移植至該等受體序列中，製備CDR移植之人類化及經修飾之VH及VL序列。

1.1.2 Ab5

Ab2係指來源於鼠類Ab5之人類化抗體。基於與本發明之單株抗體Ab5之VH及VL序列比對，選擇以下已知之人類序列：

1. IGHV1-69*01及IGHJ4*01，用於構築重鏈受體序列

2. IGKV2-29*02及IGKJ4*01，用於構築輕鏈受體序列

藉由將Ab5之相應VH及VL CDR移植至該等受體序列中，製備CDR移植之人類化及經修飾之VH及VL序列。

1.1.3 Ab8

Ab3係指來源於鼠類Ab8之人類化抗體。基於與本發明之單株抗體Ab8之VH及VL序列比對，選擇以下已知之人類序列：

1. IGHV1-18*01及IGHJ6*01，用於構築重鏈受體序列

2. IGKV1D-39*01及IGKJ2*01，用於構築輕鏈受體序列

藉由將Ab8之相應VH及VL CDR移植至該等受體序列中，製備CDR移植之人類化及經修飾之VH及VL序列。

1.1.4 Ab7

Ab4係指來源於鼠類Ab7之人類化抗體。基於與本發明之單株抗體Ab7之VH及VL序列比對，選擇以下已知之人類序列：

1. IGHV1-69*06及IGHJ4*01，用於構築重鏈受體序列

2. IGKV2-29*02及IGKJ4*01，用於構築輕鏈受體序列

藉由將Ab7之相應VH及VL CDR移植至該等受體序列中，製備CDR移植之人類化及經修飾之VH及VL序列。

1.2 將潛在構架回復突變引入CDR移植抗體中

為產生具有潛在構架回復突變之人類化抗體，藉由從頭合成可變域，或誘變寡核苷酸引子及聚合酶鏈反應，或均藉由此項技術中熟知之方法，對突變進行鑑別且引入CDR移植抗體序列中。針對如下各CDR移植物構築回復突變與其他突變之不同組合。此等突變之殘基數目係基於Kabat編號系統。

1.2.1 Ab1

對於重鏈Ab1VH.1z，使一或多個以下殘基如下回復突變：M48→I，V67→A，I69→L，及A71→V。其他突變包括以下：Q1→E，Y27→G，N60→A，K64→Q，及D65→G。

對於輕鏈Ab1VL.1，使一或多個以下殘基如下回復突變：A43→S，G64→D，及Y87→F。

1.2.2 Ab2

對於重鏈Ab2VH.1z，使一或多個以下殘基如下回復突變：M48→I，V67→A，I69→L，A71→V，及T75→S。其他突變包括以下：Q1→E，Y27→G，N60→A，及K64→Q。

對於輕鏈Ab2VL.1，使一或多個以下殘基如下回復突變：I2→V及Y87→F。

1.2.3 Ab3

對於重鏈Ab3VH.1z，使一或多個以下殘基如下回復突變：M48→I，V67→A，M69→L，T71→V，及T73→N。其他突變包括以

下：Q1→E，N60→A，F63→L，K64→Q，及S65→G。

對於輕鏈Ab3VL.1，使一或多個以下殘基如下回復突變：A43→P及I48→V。

1.2.4 Ab4

對於重鏈Ab4 VH.1z，使一或多個以下殘基如下回復突變：M48→I，V67→A，I69→L，A71→V，K73→R，T75→S，及A93→G。其他突變包括以下：Q1→E。

對於輕鏈Ab4 VL.1，使一或多個以下殘基如下回復突變：I2→V及Y87→F。

1.3 在CDR移植抗體中含有構架回復突變之PRLR人類化抗體的產生

鼠類單株PRLR抗體之以下人類化可變區選殖至用於功能特徵化之IgG表現載體中。

1.3.1 Ab1

表9：Ab1抗體之人類化可變區的序列

SEQ ID NO:	蛋白質區	序列
		123456789**0**123456789**0**1234567890
39	**Ab1 VH.1z**	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**GYTFTT YWMH**WVRQAPGQGLEWMG**EIDPSDSYSNY NQKFKD**RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTA VYYCAR**NGGLGPAWFSY**WGQGTLVTVSS
43	**Ab1 VH.1**	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**GYTFTT YWMH**WVRQAPGQGLEWMG**EIDPSDSYSNY NQKFKD**RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTA VYYCAR**NGGLGPAWFSY**WGQGTLVTVSS
44	**Ab1 VH.1a**	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**GYTFTT YWMH**WVRQAPGQGLEWIG**EIDPSDSYSNYN QKFKD**RATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAV YYCAR**NGGLGPAWFSY**WGQGTLVTVSS
45	**Ab1 VH.1b**	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**GGTFTT YWMH**WVRQAPGQGLEWIG**EIDPSDSYSNY**A **QKF**QGRVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAV YYCAR**NGGLGPAWFSY**WGQGTLVTVSS
48	**Ab1 VL.1**	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITC**KASQYV GTAVA**WYQQKPGKAPKLLIY**SASNRYT**G VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY C**QQYSSYPWT**FGGGTKVEIK
52	**Ab1 VL.1a**	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITC**KASQYV GTAVA**WYQQKPGK**S**PKLLIY**SASNRYT**G VPSRFSDSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY**F**C **QQYSSYPWT**FGGGTKVEIK

SEQ ID NO:	蛋白質區	序列
		123456789012345678901234567890
53	**Ab1 VL.2**	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC**KASQYV** **GTAVA**WYQQKPGQAPRLLIY**SASNRYT**G IPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC **QQYSSYPWT**FGGGTKVEIK
54	**Ab1 VL.2a**	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC**KASQYV** **GTAVA**WYQQKPGQSPRLLIY**SASNRYT**G VPARFSDSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYF C**QQYSSYPWT**FGGGTKVEIK

- **Ab1 VH.1z**為CDR移植之人類化Ab6 VH，其含有IGHV1-69*02及IGHJ6*01構架序列。
- **Ab1 VH.1**係基於具有Q1E改變之.1z。
- **Ab1 VH.1a**為基於.1之人類化設計且含有四個所提出之構架回復突變M48I、V67A、I69L及A71V。
- **Ab1 VH.1b**為.1與.1a之間的中間設計且僅具有兩個回復突變M48I及A71V。其亦具有四個CDR人類生殖系改變Y27G、N60A、K64Q及D65G。
- **Ab1 VL.1**為CDR移植之人類化Ab6 VL，其含有IGKV1-12*01及IGKJ4*01構架序列。
- **Ab1 VL.1a**為基於.1之具有3個所提出之構架回復突變(A43S、G64D及Y87F)的人類化設計。
- **Ab1 VL.2**為CDR移植之人類化Ab6 VL，其含有IGKV3-15*01及IGKJ4*01構架序列。
- **Ab1 VL.2a**為基於.1之具有4個所提出之構架回復突變(A43S、I58V、G64D及Y87F)的人類化設計。

1.3.2 Ab2

表10：Ab2抗體之人類化可變區的序列

SEQ ID NO:	蛋白質區	序列
		12345678901234567890123456789**0**
55	**Ab2 VH.1z**	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**GYTFTS FWMH**WVRQAPGQGLEWMG**VIDPSDTYTNY NQKFKG**RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTA VYYCAR**GDYSNWFTY**WGQGTLVTVSS
59	**Ab2 VH.1**	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**GYTFTS FWMH**WVRQAPGQGLEWMG**VIDPSDTYTNY NQKFKG**RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTA VYYCAR**GDYSNWFTY**WGQGTLVTVSS
60	**Ab2 VH.1a**	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**GYTFTS FWMH**WVRQAPGQGLEWIG**VIDPSDTYTNY NQKFKG**RATLTVDESSSTAYMELSSLRSEDTA VYYCAR**GDYSNWFTY**WGQGTLVTVSS
61	**Ab2 VH.1b**	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**GGTFTS FWMH**WVRQAPGQGLEWIG**VIDPSDTYTNYA QKFQG**RVTITVDESTSTAYMELSSLRSEDTAV YYCAR**GDYSNWFTY**WGQGTLVTVSS
64	**Ab2 VL.1**	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISC**RSSQRLV HSNGNTYLH**WYLQKPGQSPQLLIY**KVS NRFS**GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAE DVGVYYC**SQSTHVPWT**FGGGTKVEIK
68	**Ab2 VL.1a**	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISC**RSSQRL VHSNGNTYLH**WYLQKPGQSPQLLIY**KV SNRFS**GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGVYFC**SQSTHVPWT**FGGGTKVEIK
69	**Ab2 VL.1b**	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISC**RSSQRL VHSNGNTYLH**WYLQKPGQSPQLLIY**KV SNRFS**GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGVYYC**SQSTHVPWT**FGGGTKVEIK

- **Ab2 VH.1z**為CDR移植之人類化Ab5 VH，其含有IGHV1-69*01及IGHJ4*01構架序列。
- **Ab2 VH.1**係基於具有Q1E改變之.1z。
- **Ab2 VH.1a**為基於.1之人類化設計且含有五個所提出之構架回復突變M48I、V67A、I69L、A71V及T75S。
- **Ab2 VH.1b**為.1與.1a之間的中間設計且僅具有兩個回復突變M48I及A71V。其亦具有三個CDR人類生殖系改變Y27G、N60A及K64Q。
- **Ab2VL.1**為CDR移植之人類化Ab5 VL，其含有IGKV2-29*02及IGKJ4*01構架序列。
- **Ab2 VL.1a**為基於.1之具有2個所提出之構架回復突變(I2V及Y87F)的人類化設計。

- **Ab2 VL.1b**為.1與.1a之間的中間設計且具有1個所提出之構架回復突變I2V。

1.3.3 Ab3

表11：Ab3抗體之人類化可變區的序列

SEQ ID NO:	蛋白質區	序列
		123456789**0**123456789**0**1234567890
70	**Ab3 VH.1z**	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFT DYNIH**WVRQAPGQGLEWMG**YIYPNNDGTG YNQKFKS**RVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDD TAVYYCAR**GDGNYVGDMDY**WGQGTTVTVS S
74	**Ab3 VH.1**	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTD YNIH**WVRQAPGQGLEWMG**YIYPNNDGTGY NQKFKS**RVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDT AVYYCAR**GDGNYVGDMDY**WGQGTTVTVSS
75	**Ab3 VH.1a**	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTD YNIH**WVRQAPGQGLEWIG**YIYPNNDGTGYN QKFKS**RATLTVDNSTSTAYMELRSLRSDDTAV YYCAR**GDGNYVGDMDY**WGQGTTVTVSS
76	**Ab3 VH.1b**	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTD YNIH**WVRQAPGQGLEWIG**YIYPNNDGTGYA QKLQG**RVTMTVDTSTSTAYMELRSLRSDDTA VYYCAR**GDGNYVGDMDY**WGQGTTVTVSS
78	**Ab3 VL.1**	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASENI YSYLA**WYQQKPGKAPKLLIY**NAKTLAE** GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YC**QHHYATPFT**FGQGTKLEIK
82	**Ab3 VL.1a**	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASENI YSYLA**WYQQKPGKPPKLLVY**NAKTLAE** GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YC**QHHYATPFT**FGQGTKLEIK
83	**Ab3 VL.1b**	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASENI YSYLA**WYQQKPGKAPKLLVY**NAKTLAE** GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YC**QHHYATPFT**FGQGTKLEIK

- **Ab3 VH.1z**為CDR移植之人類化Ab8 VH，其含有IGHV1-18*01及IGHJ6*01構架序列。

- **Ab3 VH.1**係基於具有Q1E改變之.1z。

- **Ab3 VH.1a**為基於.1之人類化設計且含有五個所提出之構架回復突變M48I、V67A、M69L、T71V及T73N。

- **Ab3 VH.1b**為.1與.1a之間的中間設計且僅具有兩個回復突變M48I及T71V。其亦具有四個HCDR2人類生殖系改變N60A、F63L、K64Q及S65G。

- **Ab3 VL.1**為CDR移植之人類化Ab8 VL，其含有IGKV1D-39*01及IGKJ2*01構架序列。
- **Ab3 VL.1a**為基於.1之具有2個所提出之構架回復突變(A43P及I48V)的人類化設計。
- **Ab3 VL.1b**為.1與.1a之間的中間設計且具有1個所提出之構架回復突變I48V。

1.3.4 Ab4

表12：Ab4抗體之人類化可變區的序列

SEQ ID NO:	蛋白質區	序列
		12345678901234567890123456789**0**
84	**Ab4 VH.1z**	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**GYTFTS YWIH**WVRQAPGQGLEWMG**EIDPSDSYTNY NQKFKG**RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTA VYYCAR**SFFTNWFAY**WGQGTLVTVSS
88	**Ab4 VH.1**	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**GYTFTS YWIH**WVRQAPGQGLEWMG**EIDPSDSYTNY NQKFKG**RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTA VYYCAR**SFFTNWFAY**WGQGTLVTVSS
89	**Ab4 VH.1a**	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**GYTFTS YWIH**WVRQAPGQGLEWIG**EIDPSDSYTNYN QKFKG**RATLTVDKSSSTAYMELSSLRSEDTAV YYCAR**SFFTNWFAY**WGQGTLVTVSS
121	**Ab4 VH.1a.2**	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**GYTFTS YWIH**WVRQAPGQGLEWIG**EIDPSDSYTNYN QKFKG**RATLTVDRSSSTAYMELSSLRSEDTAV YYCGR**SFFTNWFAY**WGQGTLVTVSS
122	**Ab4 VH.1a.3**	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**GYTFTS YWIH**WVRQAPGQGLEWIG**EIDPSDSYTNYN QKFKG**RATLTVDKSSSTAYMELSSLRSEDTAV YYCGR**SFFTNWFAY**WGQGTLVTVSS
123	**Ab4 VH.1b**	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**GGTFTS YWIH**WVRQAPGQGLEWIG**EIDPSDSYTNYA QKFQG**RVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAV YYCAR**SFFTNWFAY**WGQGTLVTVSS
90	**Ab4 VH.1b.2**	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**GYT FTSYWIH**WVRQAPGQGLEWIG**EIDPSDS YTNYNQKFKG**RVTITVDKSTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCAR**SFFTNWFAY**WGQG TLVTVSS
91	**Ab4 VL.1**	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISC**RSSQSLV HSNGNTYLH**WYLQKPGQSPQLLIY**KVS NRFS**GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAE DVGVYYC**SQSTHVPFT**FGGGTKVEIK
95	**Ab4 VL.1a**	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISC**RSSQSL VHSNGNTYLH**WYLQKPGQSPQLLIY**KV SNRFS**GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGVYFC**SQSTHVPFT**FGGGTKVEIK
96	**Ab4 VL.1b**	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISC**RSSQSL VHSNGNTYLH**WYLQKPGQSPQLLIY**KV SNRFS**GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGVYYC**SQSTHVPFT**FGGGTKVEIK

- **Ab4 VH.1z**為CDR移植之人類化Ab7 VH，其含有IGHV1-69*6及JH4構架序列。
- **Ab4 VH.1**係基於具有Q1E改變之.1z。
- **Ab4 VH.1a**為基於.1之人類化設計且含有七個所提出之構架回復突變M48I、V67A、I69L、A71V、K73R、T75S及A93G。
- **Ab4 VH.1b**為.1與.1a之間的中間設計且僅具有兩個回復突變M48I及A71V。
- **Ab4 VL.1**為CDR移植之人類化Ab7 VL，其含有IGKV2-29及Jk4構架序列。
- **Ab4 VL.1a**為基於.1之具有2個所提出之構架回復突變(I2V及Y87F)的人類化設計。
- **Ab4 VL.1b**為.1與.1a之間的中間設計且具有1個所提出之構架回復突變I2V。

實例2：分析PRLR抗體之結合及活性

如下分析本發明PRLR抗體之結合及活性。

2.1 T47D pPRLR ELISA

將T47D細胞於含有10% FBS之RPMI1640培養基中以60,000個/孔塗鋪於96孔盤中且培育隔夜。第二天，將細胞培養物轉變成無FBS之RPMI1640培養基。接著在37℃下細胞用在含有0.1%BSA之PBS緩衝液中稀釋之濃度在0.001至10 μg/mL範圍內的測試PRLR抗體處理60分鐘。處理結束時，細胞在37℃下用100 ng/mL hPRL (R & D Systems)刺激15分鐘。接著細胞在4℃下用細胞溶解緩衝液(Cell Signaling)溶解20分鐘。使用來自R & D System之人類磷-PRLR ELISA DuoSet IC套組(#DYC4058)分析細胞溶解產物的磷酸化PRLR含量。結果描繪於表

13中。

此分析用作初始篩選，因為PRLR之磷酸化為對受體刺激之直接反應，且阻斷此活性與PRLR信號傳導受到抑制相關。所有抗體均顯示出PRLR磷酸化受到抑制。

2.2 細胞增殖分析

2.2.1 Baf3-xPRLR細胞增殖分析

工程改造之Baf3-xPRLR細胞株維持於具有10% FBS及10 ng/mL hPRL (R & D Systems)之RPMI1640培養基中。細胞於含有10 ng/mL hPRL之常規培養基中以10,000個/孔接種於96孔盤中。細胞接著在37℃下用於具有0.1% BSA之PBS緩衝液中稀釋之濃度為0.001-10 μg/mL的測試PRLR抗體處理3天。培育後，使用標準CellTiter-Glo發光存活力分析套組(Promega)量測細胞增殖。結果描繪於表13中。

2.2.2 Nb2-11細胞增殖分析

Nb2-11細胞(Sigma)維持於完全培養基(RPMI1640、10% FBS、10%馬血清、0.05 mM 2-巰基乙醇、0.075%碳酸氫鈉)中。在分析前一日將細胞轉至固定培養基(RPMI1640、10%馬血清、0.05 mM 2-巰基乙醇、0.075%碳酸氫鈉)加上1% FBS。對於PRL依賴性增殖分析，將Nb2-11細胞洗滌且以250k個細胞/毫升再懸浮於固定培養基加上1 ng/mL hPRL (R & D Systems)中。將細胞在37℃下以90微升/孔塗鋪於96孔盤中且用10 μL於具有0.1% BSA之PBS緩衝液中稀釋之最終濃度為0.001-10 ug/mL的測試PRLR抗體處理3天。培育後，使用標準CellTiter-Glo發光存活力分析套組(Promega)量測細胞增殖。結果描繪於表13中。

2.2.3 結論

大鼠Nb-211及Ba/F3細胞表現小鼠、食蟹獼猴及人類PRLR均視PRLR信號傳導而定，因此此敏感性分析用以評估活體外此等不同物種之細胞上PRLR信號傳導之阻斷。人類結果類似在pPRLR分析下所見結果。活性一般在人類化型式中維持，例如Ab1、Ab2、Ab3及Ab4。Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab11及Ab13證明食蟹獼猴PRLR及人類PRLR的PRLR抑制，其中Ab1、Ab2、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab9及Ab13尤其有效。Ab2、Ab4及Ab7證明對小鼠及大鼠PRLR尤其有效的PRLR抑制活性。

2.3 胞外域(ECD)之ELISA結合分析

將培養盤用針對人類、小鼠及大鼠PRLR ECD-Fc融合蛋白的山羊抗-人類Fc區抗體(1 μg/ml)及針對食蟹獼猴PRLR ECD-his6蛋白質("his6揭示為SEQ ID NO: 159")的小鼠抗-his在1x PBS (pH 7.4)中塗佈隔夜。對於小鼠抗體之食蟹獼猴PRLR ECD結合實驗，食蟹獼猴PRLR ECD-his6蛋白質("his6揭示為SEQ ID NO: 159")直接結合於ELISA盤。將培養盤用Superblock (Pierce)阻斷1小時且用洗滌緩衝液(1x PBS (pH 7.4)、0.05%吐溫20 (Tween 20))洗滌(3次)。ECD蛋白質結合於結合緩衝液(洗滌緩衝液加上10% Superblock)中之適當抗體(1小時)，洗滌(3次，洗滌緩衝液)，且接著與在結合緩衝液中連續稀釋之抗體一起培育(1小時)。在洗滌(3次，洗滌緩衝液)後，結合於HRP之二級抗體在結合緩衝液中結合(1小時)，洗滌(3次，洗滌緩衝液)，且與TMB受質(Pierce)一起培育3-5分鐘以形成信號，用2N H_2SO_4中止且在450 nM下掃描。曲線用GraphPad 5 (Prizm)擬合且用GraphPad 5之曲線擬合功能確定EC50。結果描繪於表13中。

結合ELISA資料與增殖抑制資料相關。

2.4 FACS結合分析：

Nb2-11及Baf3-xPRLR細胞以兩百萬個細胞/毫升再懸浮於FACS緩衝液(PBS + 1% FBS)中。將細胞添加至圓底96孔盤(100微升/孔)中且在4℃下用測試PRLR抗體處理1小時。細胞接著用FACS緩衝液洗滌兩次且在4℃下與結合於ALEXA488 (Invitrogen)之二級抗體一起培育1小時。在FACS緩衝液中洗滌兩次後，細胞再懸浮於含1%甲醛之PBS中。使用LSRII流式細胞儀分析細胞。結果描繪於表13中。

FACS資料亦與增殖資料相關。人類化抗體不進行FACS結合分析。

2.5 Biacore結合

操作緩衝液為HBS-EP+ (10 mM Hepes (pH 7.5)、150 mM NaCl、3 mM EDTA、0.05%吐溫20)。[使用Biacore T200評估軟體將600 nM、66.67 nM及7.41 nM (3點、9倍連續稀釋)之[PRLR]與1:1結合模型(包括局部Rmax，MT術語)。結果描繪於表14中。

Biacore資料提供更詳細之生物化學結合資訊。人類化抗體與小鼠PRLR結合親和力愈低，用此分析定量愈準確。

圖11中之結果的分析證明chAb7對人類PRLR具有高親和力。此外，在嵌合抗體人類化以製成人類化抗體Ab36及Ab39後，親和力分別降低約45倍及約22倍。親和力降低主要歸因於k_{off}速率之變化。雖然對Ab36 (亦即Ab53)進行之回復突變未提高抗體親和力，但對Ab39 (亦即Ab54及Ab55)進行之回復突變將親和力增加至一定水準，該水準為chAb7下觀測到之親和力的約1/4及1/5。圖10中之結果的分析指示所有mAb均展示對鼠類PRLR之顯著及按比例較弱的結合動力學。

表13：自實例2.1 (T47D pPRLR ELISA)、2.2 (Baf3-xPRLR及NB2-11細胞增殖分析)、2.3 (ECD之ELISA結合分析)及2.4 (FACS結合分析)之發現的概述

		細胞磷酸化ELISA	細胞增殖分析				結合ELISA				FACS (GeoMean-neg)		
抗體	同型	T47D pPRLR IC50 (μg/mL)	Baf3-hPRLR IC50 (μg/mL)	Baf3-cyPRLR IC50 (μg/mL)	Baf3-mPRLR IC50 (μg/mL)	Nb2-11 IC50 (μg/mL)	人類 EC50 (pM)	食蟹獼猴 EC50 (pM)	大鼠 EC50 (pM)	小鼠 EC50 (pM)	T47D 10 μg/mL	Nb2-11 20 μg/mL	Baf3-mPRLR 10 μg/mL
Ab6	G1	0.039	0.26	0.44	>30	>30	86	>5000	>5000	>5000	1838	0	0
Ab5	G2a	0.038	0.24	0.38	1.03	0.91	71	95	80	98	1607	90	166
Ab8	G2b	0.219	1.15	1.64	>30	>30	98	>5000	205	342	1532	17	1
Ab7	G1	0.080	0.28	0.30	3.55	4.42	98	202	135	143	2380	82	27
Ab13	G2a	0.047	0.32	0.85	4.69	7.56	70	143	85	88	1499	60	143
Ab9	G2b	0.072	0.51	6.40	>30	>30	72	>5000	>5000	>5000	1871	0	1
Ab10	G2a	0.362	3.14	>10	>30	>30	147	>5000	234	1137	2723	16	49
Ab11	G1	0.047	1.11	1.20	18.52	>30	93	153	87	86	2220	94	25
Ab12	G2a	0.538	刺激	>30	>30	刺激	69	<4000	116	121	1680	17	90
chAb6	G1		0.28	12.17	否	否	103	72	>1000	>10000			
chAb5	G1		0.15	0.42	2.51	0.69	98	103	147	120			
chAb8	G1		0.30	2.94	否	否	80	191	305	1017			
chAb7	G1		1.2	1.9	3.6	16.8	151	118	157	184			
chAb9	G1		0.20	10.44	否	否							
chAb12	G1		10.74	>10	否	41.37							
Ab14	G1		0.30	1.15	>30		32.86	30.98	>10000	>10000			
Ab15	G1		0.13	0.19	>30		78.06	55.05	>10000	>10000			
Ab16	G1		0.46	1.73	>30		64.07	67.14	>10000	>10000			
Ab17	G1		0.14	0.27	>30		76.58	78.79	>10000	>10000			

		細胞磷酸化ELISA	細胞增殖分析				結合ELISA				FACS (GeoMean-neg)		
抗體	同型	T47D pPRLR IC50 (μg/mL)	Baf3-hPRLR IC50 (μg/mL)	Baf3-cyPRLR IC50 (μg/mL)	Baf3-mPRLR IC50 (μg/mL)	Nb2-11 IC50 (μg/mL)	人類 EC50 (pM)	食蟹獼猴 EC50 (pM)	大鼠 EC50 (pM)	小鼠 EC50 (pM)	T47D 10 μg/mL	Nb2-11 20 μg/mL	Baf3-mPRLR 10 μg/mL
Ab18	G1		0.15	0.40	>30		67.52	110.8	>10000	>10000			
Ab19	G1		0.12	0.13	>30		61.36	57.55	>10000	>10000			
Ab20	G1		0.20	0.50	>30		83.57	71.08	>10000	>10000			
Ab21	G1		0.15	0.15	>30		72.76	53.75	>10000	>10000			
Ab22	G1		>30				>10000	>10000	>10000	>10000			
Ab23	G1		>30				>10000	>10000	>10000	>10000			
Ab24	G1		>30				>10000	>10000	>10000	>10000			
Ab25	G1		>30				>10000	>10000	>10000	>10000			
Ab26	G1		0.23	0.25	y*		198.9	151.3	163.7	201.3			
Ab27	G1		0.16	0.22	y		169.7	101.9	125.2	185.1			
Ab28	G1		0.22	0.31	y		196.8	96.5	416.2	291.6			
Ab29	G1		0.15	0.23	y		269.2	153.1	688.5	238.2			
Ab30	G1		0.14	0.24	y		220.5	100.1	423.1	197.5			
Ab31	G1		0.17	0.39	y		452.6	255.5	717.6	332.7			
Ab32	G1		>30				>10000	>10000	>10000	>10000			
Ab33	G1		>30				>10000	>10000	>10000	>10000			
Ab34	G1		>30				>10000	>10000	>10000	>10000			
Ab35	G1		0.38	0.65	>30		2495	320.4	>10000	>10000			
Ab36	G1		0.28	0.41	>30		556.4	538	>10000	>10000			
Ab37	G1		0.43	0.44	>30		183.7	185.8	>10000	>10000			
Ab38	G1		0.42	0.25	>30		346.3	263.5	>10000	>10000			
Ab39	G1		0.27	0.25	>30		180.3	459.8	>10000	>10000			
Ab40	G1		0.40	0.32	>30		4405	862.3	>10000	>10000			
Ab41	G1		4.38				>10000	>10000	>10000	>10000			
Ab42	G1		4.76				>10000	>10000	>10000	>10000			
Ab43	G1		6.75				>10000	>10000	>10000	>10000			

		細胞磷酸化 ELISA	細胞增殖分析				結合ELISA				FACS (GeoMean-neg)		
抗體	同型	T47D pPRLR IC50 (μg/mL)	Baf3-hPRLR IC50 (μg/mL)	Baf3-cyPRLR IC50 (μg/mL)	Baf3-mPRLR IC50 (μg/mL)	Nb2-11 IC50 (μg/mL)	人類 EC50 (pM)	食蟹獼猴 EC50 (pM)	大鼠 EC50 (pM)	小鼠 EC50 (pM)	T47D 10 μg/mL	Nb2-11 20 μg/mL	Baf3-mPRLR 10 μg/mL
Ab44	G1		0.30	1.76	>30		43.45	94.52	>10000	>10000			
Ab45	G1		0.31	2.24	>30		68.37	201	>10000	977.5			
Ab46	G1		0.30	1.72	>30		62.57	81.4	>10000	568.2			
Ab47	G1		0.40	3.01	>30		81.88	119.3	>10000	>10000			
Ab48	G1		0.40	4.87	>30		74.65	236.2	>10000	>10000			
Ab49	G1		0.37	3.49	>30		95.44	360.7	>10000	>10000			
Ab50	G1		0.51	41.58	>30		109.1	>10000	>10000	>10000			
Ab51	G1		0.55	100.04	>30		287.4	>10000	>10000	>10000			
Ab52	G1		0.51	304.52	>30		91.32	>10000	>10000	>10000			
Ab53	G1		1.03										
Ab54	G1		0.77										
Ab55	G1		0.92										
LFA102	G1	0.069	0.56	>30	>30	0.93	53	154	157		1636	98	4

表14：自實例2.5(BIACORE結合分析)之發現的概述

		Biacore：結合於人類PRLR			Biacore：結合於食蟹獼猴PRLR			Biacore：結合於鼠類PRLR		
	同型	k_a(1/Ms)	k_d(1/s)	K_D(M)	k_a(1/Ms)	k_d(1/s)	K_D(M)	k_a(1/Ms)	k_d(1/s)	K_D(M)
Ab6	G1	1.28E+06	5.76E-04	4.50E-10	1.36E+06	1.09E-03	8.07E-10	6.22E+05	3.94E-01	6.35E-07
Ab5	G2a	3.55E+05	2.03E-04	5.72E-10	3.36E+05	2.35E-04	7.00E-10	2.02E+05	2.91E-03	1.44E-08
Ab8	G2b	5.36E+05	8.19E-05	1.53E-10	5.26E+05	1.16E-03	2.20E-09	1.80E+05	4.66E-02	2.59E-07
Ab7	G1	2.80E+05	4.27E-05	1.53E-10	2.59E+05	3.29E-05	1.27E-10	8.40E+04	3.50E-03	4.17E-08
Ab13	G2a	4.33E+05	4.31E-04	9.97E-10						
Ab9	G2b	5.77E+05	1.31E-04	2.26E-10						
Ab10	G2a	1.61E+05	2.28E-04	1.41E-09						
Ab11	G1	3.05E+05	2.11E-02	6.92E-08						
Ab12	G2a	2.82E+05	1.86E-03	6.60E-09						
chAb6	G1	1.14E+06	5.36E-04	4.69E-10	1.30E+06	1.03E-03	7.94E-10	5.91E+05	3.60E-01	6.08E-07
chAb5	G1	3.56E+05	1.99E-04	5.58E-10	3.33E+05	2.23E-04	6.71E-10	2.00E+05	2.77E-03	1.38E-08
chAb8	G1	4.96E+05	9.10E-05	1.83E-10	5.14E+05	1.77E-03	3.44E-09	1.85E+05	5.38E-02	2.91E-07
chAb7	G1	2.48E+05	4.46E-05	1.80E-10	2.35E+05	3.61E-05	1.54E-10	7.95E+04	3.57E-03	4.49E-08
chAb9	G1									
chAb12	G1									
Ab14	G1	1.10E+06	4.58E-03	4.16E-09						
Ab15	G1	1.16E+06	9.72E-04	8.37E-10						
Ab16	G1	1.39E+06	5.62E-03	4.05E-09						
Ab17	G1	1.25E+06	1.32E-03	1.06E-09						
Ab18	G1	1.06E+06	1.71E-03	1.62E-09						
Ab19	G1	9.85E+05	4.03E-04	4.09E-10	1.05E+06	7.28E-04	6.91E-10	4.09E+05	2.52E-01	6.16E-07
Ab20	G1	1.04E+06	2.08E-03	2.00E-09				**	**	6.20E-07
Ab21	G1	1.06E+06	5.86E-04	5.54E-10				5.00E+05	2.60E-01	5.30E-07
Ab22	G1	4.03E+05	1.67E-01	4.16E-07						
Ab23	G1									
Ab24	G1									
Ab25	G1									

		Biacore：結合於人類PRLR			Biacore：結合於食蟹獼猴PRLR			Biacore：結合於鼠類PRLR		
	同型	k_a(1/Ms)	k_d(1/s)	K_D(M)	k_a(1/Ms)	k_d(1/s)	K_D(M)	k_a(1/Ms)	k_d(1/s)	K_D(M)
Ab26	G1									
Ab27	G1	3.56E+05	4.43E-04	1.25E-09	3.33E+05	5.20E-04	1.56E-09	1.34E+05	5.12E-03	3.83E-08
Ab28	G1	3.44E+05	5.33E-04	1.55E-09	3.15E+05	6.19E-04	1.97E-09	1.17E+05	6.06E-03	5.20E-08
Ab29	G1	3.13E+05	5.60E-04	1.79E-09	3.01E+05	6.75E-04	2.24E-09	1.20E+05	6.34E-03	5.30E-08
Ab30	G1	3.39E+05	4.37E-04	1.29E-09	3.30E+05	5.23E-04	1.59E-09	1.40E+05	5.60E-03	4.00E-08
Ab31	G1	3.22E+05	5.37E-04	1.67E-09	3.10E+05	6.43E-04	2.08E-09	1.22E+05	6.82E-03	5.57E-08
Ab32	G1									
Ab33	G1									
Ab34	G1									
Ab35	G1	1.20E+05	1.60E-03	1.33E-08	1.05E+05	1.42E-03	1.35E-08	4.98E+04	7.85E-02	1.58E-06
Ab36	G1	1.57E+05	1.28E-03	8.13E-09	1.33E+05	1.14E-03	8.51E-09	4.98E+04	5.68E-02	1.14E-06
Ab37	G1	1.19E+05	1.46E-03	1.23E-08	1.07E+05	1.32E-03	1.23E-08	4.11E+04	6.87E-02	1.67E-06
Ab38	G1	1.41E+05	8.79E-04	6.22E-09	1.25E+05	7.56E-04	6.04E-09	5.30E+04	5.27E-02	9.94E-07
Ab39	G1	1.68E+05	7.15E-04	4.25E-09	1.53E+05	6.13E-04	4.01E-09	5.76E+04	4.27E-02	7.42E-07
Ab40	G1	1.53E+05	8.23E-04	5.38E-09	1.34E+05	7.19E-04	5.38E-09	4.50E+04	5.34E-02	1.19E-06
Ab41	G1									
Ab42	G1									
Ab43	G1									
Ab44	G1									
Ab45	G1									
Ab46	G1									
Ab47	G1									
Ab48	G1	5.46E+05	9.84E-05	1.80E-10	5.76E+05	5.63E-03	9.77E-09	2.17E+05	9.83E-02	4.53E-07
Ab49	G1	5.58E+05	1.20E-04	2.14E-10						
Ab50	G1									
Ab51	G1									
Ab52	G1									
Ab53	G1	1.2E+05	1.0E-03	8.5E-09	1.1E+05	8.9E-04	7.8E-09	4.0E+04	5.2E-02	1.3E-06
Ab54	G1	1.4E+05	1.4E-04	1.0E-09	1.4E+05	1.2E-04	8.5E-10	4.1E+04	7.0E-03	1.7E-07
Ab55	G1	1.7E+05	1.2E-04	6.7E-10	1.7E+05	9.8E-05	5.9E-10	4.4E+04	6.3E-03	1.4E-07
LFA102		5.6E+05	7.3E-04	1.3E-09	8.8E+05	9.5E-03	1.1E-08	6.2E+05	1.6E-02	2.6E-08

實例3：異種移植腫瘤生長抑制分析

評估PRLR抗體對Nb2-11大鼠淋巴瘤異種移植腫瘤生長之作用。在研究第0天，將懸浮於含有基質膠(無酚紅，Becton Dickinson Biosciences Discovery Labware)之S-MEM培養基(無鈣、無麩醯胺酸，Life Technologies Corporation)中的一百萬癌細胞皮下接種至雌性SCID-米色小鼠(Charles Rivers Labs，每組10隻)之右後側腹中。在第7天尺寸匹配時開始投與(腹膜內)抗體或媒劑(生理食鹽水)。在尺寸匹配時開始，藉由一對測徑規每週量測腫瘤兩次，且腫瘤體積根據式$V = L \times W^2/2$ (V：體積，mm^3；L：長度，mm；W：寬度，mm)計算。在實驗持續期間量測腫瘤體積直至各組中之平均腫瘤體積達到>1000 mm^3之端點。結果展示於圖5及表15中。

表15. Nb2-11異種移植模型中PRLR抗體之作用的概述

處理	給藥途徑，方案	% TGI[a]	% TGD[b]
Ab7	30 mg/kg腹膜內，Q7D×3	12	17
Ab6	30 mg/kg腹膜內，Q7D×3	-15	9
Ab11	30 mg/kg腹膜內，Q7D×3	-5	13
Ab5	30 mg/kg腹膜內，Q7D×3	78***	84***
Ab9	30 mg/kg腹膜內，Q7D×3	2	17

a. 腫瘤生長抑制，%TGI = 100 -處理組之平均腫瘤體積/對照組平均腫瘤體積×100。p值(如藉由星號所指示)來源於處理組與對照組之史都登氏T檢驗比較。基於第26天。*p<0.05，** p<0.01，*** p<0.001。

b. 腫瘤生長延遲，%TGD = (T - C) / C×100，其中T = 處理組達到端點之中值時間，且C =對照組達到端點之中值時間。p值(如藉由星號所指示)來源於處理組與對照組之卡普蘭-梅耶對數秩(Kaplan Meier log-rank)比較。基於1000 mm^3之端點。*p<0.05，** p<0.01，

*** p<0.001。

實例4：抗-PRLR抗原決定基分組

本發明PRLR抗體之抗原決定基分組使用如下逐對結合分析確定。

***鼠類抗體：*Ab5-Ab12**

操作緩衝液為HBS-EP+ (10 mM Hepes (pH 7.4)、150 mM NaCl、3 mM EDTA、0.05%界面活性劑)。使用Biacore T100及CM5感測器晶片，在各流動池中具有抗-小鼠IgG (Pierce)或抗-人類IgG (Pierce)下進行分析。PRLR抗體捕捉於流動池中。接著在注射抗原之前藉由注射對照抗體(50 μg/ml)來阻斷流動池。接著注射第二PRLR抗體(10 μg/ml)。針對各逐對結合分析，分析隨時間而變之結合反應。亦進行交互結合分析。用鼠類抗體Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11及Ab12進行之分析之結果描繪於圖6中。

嵌合及人類化抗體

操作緩衝液為HBS-EP+ (10 mM Hepes (pH 7.4)、150 mM NaCl、3 mM EDTA、0.05%界面活性劑)。使用Biacore T200及CM5感測器晶片，在所有4個流動池中抗-人類IgG (Pierce)胺偶合至約2000 RU下在12℃下進行分析。

各別測試mAb捕捉於流動池2、3及4 (流動池1為參考，無測試mAb)中。接著所有4個流動池藉由注射50 μg/ml之同型對照mAb來阻斷。接著所有4個流動池用抗原或僅緩衝液(緩衝液僅針對雙重參考，對各mAb對個別進行)注射。接著所有4個流動池用10 μg/ml第二測試mAb注射。所有4個流動池接著用pH 1.5甘胺酸再生。

針對各逐對結合分析，分析隨時間而變之結合反應。亦進行交互結合分析。用chAb7、Ab39、Ab40、chAb5、Ab30、chAb6、Ab19、Ab21、chAb8、Ab48、Ab49及LFA102進行之同時結合分析的結果描繪於圖7及圖8中。

使用嵌合與人類化抗體進行的此等分析證明嵌合與人類化抗體均識別PRLR之相同區域。圖7展示為確定各根源普通抗體之嵌合及人類化形式是否彼此競爭結合於PRLR所進行之抗體結合分析的結果。此等結果指示各根源普通抗體之嵌合及人類化形式彼此競爭，因此表明嵌合抗體之人類化未顯著改變任何既定根源普通抗體之核心抗原決定基。換言之，與親本小鼠抗體之抗原決定基分組相比，嵌合工程改造或人類化不改變大部分抗體之相對抗原決定基分組。然而，與小鼠mAb之先前抗原決定基分組相比，相對於Ab8衍生之mAb，Ab5衍生之mAb的抗原決定基分組存在很小的變化。此差異很可能歸因於與實際抗原決定基之變化相對比，小鼠與人類構架之間的空間差異。關於類似結果，參見Zettlitz, K.A.等人, Mol Biotechnol (2010) 46: 265-278。

實例5：chAb6 (Fab)-PRLR複合物之結晶

chAb6 Fab片段-PRLR複合物之結構的結晶如下進行及分析。

chAb6 Fab*片段之製備及純化*：

chAb6之Fab片段藉由如以下詳述之親本mAb的木瓜蛋白酶裂解來製備。木瓜蛋白酶用含50 mM半胱胺酸之PBS pH 7.4緩衝液活化。將含mAb chAb6之PBS pH 7.4緩衝液與木瓜蛋白酶以1:77木瓜蛋白酶與mAb之重量比混合且在37℃下培育1小時。用6.25 mM碘乙醯胺淬滅

反應。混合物在8 ml Mab SelectSure樹脂(GE Healthcare)上純化，其中Fab片段在流過時收集。使用Ultrafree-15 Biomax 30 kDa分子量截止(MWCO)離心裝置(Millipore)濃縮流過物。濃縮之混合物在2.6 cm×60 cm Sephacryl 200 HiPrep管柱(GE Healthcare)上純化，該管柱在50 mM HEPES、50 mM NaCl、pH 7.5緩衝液中預平衡。將含有Fab片段之溶離份(藉由280 nm下UV吸光度監測)彙集且在-80℃下冰凍。樣品純度藉由分析SEC、SDS-PAGE及質譜分析評估。

chAb6 Fab-PRLR*複合物製備：*

重組人類PRLR在哺乳動物表現系統中表現且隨後使用此項技術中熟知之技術純化。將重組人類PRLR及chAb6 Fab蛋白質以1.15:1莫耳比率混合且在22℃下培育2小時。將複合物樣品以1 ml/min負載至2.6 cm×60 cm Sephacryl 200 HiPrep管柱(GE Healthcare)上，該管柱在50 mM HEPES、50 mM NaCl、pH 7.5緩衝液中預平衡。將含有複合物之溶離份(藉由280 nm下UV吸光度監測)彙集且使用Ultrafree-15 Biomax 30 kDa分子量截止(MWCO)離心裝置(Millipore)濃縮至44 mg/ml。樣品純度藉由分析SEC及SDS-PAGE評估。過量Fab-複合物蛋白質在-80℃下冰凍儲存。

chAb6 Fab - PRLR*複合物之結晶：*

將蛋白質複合物以於50 mM HEPES pH 7.5、50 mM NaCl中43.9 mg/ml遞送且稀釋至30 mg/ml用於結晶試驗。晶體使用氣相擴散技術在17℃下生長。儲集溶液為25% (w/v) PEG 3350、0.1M Bis-Tris pH 5.5、0.1M硫酸銨。使用1:1比率之蛋白質與儲集溶液製成結晶滴。使用10% (v/v)丙二醇低溫保護晶體。繞射資料在氣態氮下在100K下在

Canadian Light Source (Saskatoon, Canada)收集。

chAb6 Fab-PRLR*複合物之X射線結構：*

X射線繞射資料擴大至1.93 Å解析度，且用HKL2000 (HKL Research, Inc)加工完整資料集。晶體學空間群為斜方晶P212121，其中單位晶胞參數a=62 Å，b=83 Å，且c=135 Å。所收集資料集之統計資料提供於表16中。

表16. chAb6 FAB-PRLR複合物之X射線繞射統計資料

解析度(Å)	50-1.93
獨特反射	53,147
Rmerge (%)	9.9
完整度(%)	99
峰裂數	7.2

結構測定：

晶體結構藉由分子置換來確定。使用CCP4程式組(Winn等人2011)中的程式MOLREP (Vagin等人, 1997)產生VhVl、ChCl及PRLR部分之部分搜索模型且依序置放。不對稱單元含有一個分子複合物，且對稱性配對在分子間接觸下使晶格完整。座標針對資料使用程式autoBUSTER (Global Phasing, Ltd)及圖解分析之迭代捨入且用程式COOT (Emsley等人, 2010)重建成電子密度來修正。所得結構之統計資料提供於表17中：

表17.chAb6 FAB-PRLR複合物之修正統計資料

解析度(Å)	50-1.93
R/Rfree (%)	20.2/23.6
RMSD理想鍵 (Å)	0.010
RMSD理想角 (°)	1.11

在PRLR胞外域與多個chAb6 Fab CDR之間觀測到分子間接觸。接觸由關鍵疏水性及親水性相互作用構成且包括橋連水分子。此等接觸直接嚙合SEQ ID No: 104及113之CDR之H1、H2、H3及L2。抗原上

之接觸區域覆蓋PRLR結構域之交叉點的抗原決定基表面，其包含由以下PRLR殘基界定之地形區：SEQ ID NO: 2之E8、F10、C12、R25、E43、G44、I76、D91、E92、L93、Y94、V95、D96、Y99、I100、E145、F160、K185、D187、H188、Y190及W191。在結合後PRLR之上述胺基酸殘基在chAb6 Fab之4Å範圍內。

圖9中展示定位至Ab6及LFA102之PRL-PRLR三元複合物之結構上的抗原決定基表面之說明。

實例6：chAb7 (Fab)-PRLR複合物之結晶

chAb7 Fab片段-PRLR複合物之結構的結晶如下進行及分析。

chAb7 Fab*片段之製備及純化*：

chAb7之Fab片段藉由如以下詳述之親本mAb的木瓜蛋白酶裂解來製備。木瓜蛋白酶用含50 mM半胱胺酸之PBS pH 7.4緩衝液活化。將含mAb chAb7之PBS pH 7.4緩衝液與木瓜蛋白酶以1:100木瓜蛋白酶與mAb之重量比混合且在37℃下培育1小時。用6 mM碘乙醯胺淬滅反應。混合物在5 ml Mab SelectSure樹脂(GE Healthcare)上純化，其中Fab片段在流過時收集。使用Ultrafree-15 Biomax 30 kDa分子量截止(MWCO)離心裝置(Millipore)濃縮流過物。濃縮之混合物在2.6 cm×60 cm Sephacryl 200 HiPrep管柱(GE Healthcare)上純化，該管柱在50 mM HEPES、50 mM NaCl、pH 7.5緩衝液中預平衡。將含有Fab片段之溶離份(藉由280 nm下UV吸光度監測)彙集且在-80℃下冰凍。樣品純度藉由分析SEC、SDS-PAGE及質譜分析評估。

chAb7 Fab-PRLR*複合物製備*：

重組人類PRLR在哺乳動物表現系統中表現且隨後使用此項技術

中熟知之技術純化。將重組人類PRLR及chAb7 Fab蛋白質以2:1莫耳比率混合且在4℃下培育2小時。將複合物樣品以1 ml/min負載至2.6 cm×60 cm Sephacryl 200 HiPrep管柱(GE Healthcare)上，該管柱在50 mM HEPES、50 mM NaCl、pH 7.5緩衝液中預平衡。將含有複合物之溶離份(藉由280 nm下UV吸光度監測)彙集且使用Ultrafree-15 Biomax 30 kDa分子量截止(MWCO)離心裝置(Millipore)濃縮至18 mg/ml。樣品純度藉由分析SEC及SDS-PAGE評估。過量Fab-複合物蛋白質在-80℃下冰凍儲存。

chAb7 Fab-PRLR*複合物之結晶：*

將蛋白質以於50 mM HEPES pH 7.5、50 mM NaCl、1 mM疊氮化鈉中17.6 mg/ml遞送且在遞送濃度下使用。晶體使用氣相擴散技術在4℃下生長。儲集溶液為22% (w/v) PEG 4000、0.1M乙酸鈉、0.2M硫酸銨。使用1:1比率之蛋白質與儲集溶液製成結晶滴。使用15% (v/v)丙二醇低溫保護晶體。在氣態氮下在100K 17ID線(IMCA-cat)下在Advanced Photon Source (Argonne, IL)收集繞射資料。

chAb7 Fab-PRLR*複合物之X射線結構：*

X射線繞射資料擴大至2.0 Å解析度，且用autoPROC (Global Phasing, Ltd)加工完整資料集。晶體空間群為單斜晶P21，其中單位晶胞參數a=99 Å，b=85 Å，c=101 Å，且β=93°。所收集資料集之統計資料提供於表18中。

表18. chAb7 FAB-PRLR複合物之X射線繞射統計資料

解析度(Å)	49-2.0
獨特反射	103,942
Rmerge (%)	7.0
完整度(%)	98
峰裂數	3.4

結構測定：

晶體結構藉由分子置換確定。使用CCP4程式組(Winn等人2011)中的程式MOLREP (Vagin等人，1997)產生VhVl、ChCl及PRLR部分之部分搜索模型且依序置放。不對稱單元含有2個分子複合物，該等分子複合物類似排列且填充對稱性配對以在分子間接觸下使晶格完整。座標針對資料使用程式autoBUSTER (Global Phasing, Ltd)及圖解分析之迭代捨入且用程式COOT (Emsley等人，2010)重建成電子密度來修正。所得結構之統計資料提供於表19中：

表19. chAb7 FAB-PRLR複合物之修正統計資料

解析度(Å)	20 - 2.0
R/Rfree (%)	18.4 / 21.6
RMSD理想鍵(Å)	0.010
RMSD理想角(°)	1.12

PRLR/chAb7 Fab*複合物結構：*

在PRLR胞外域與多個chAb7 Fab CDR之間觀測到分子間接觸。在抗體結合後受體之內埋表面積為1198 $Å^2$。接觸由關鍵疏水性及親水性相互作用構成且包括橋連水分子。此等接觸直接嚙合SEQ ID No: 105及114之CDR之H1、H2、H3、L1及L2。抗原上之接觸區域覆蓋PRLR結構域之交叉點的抗原決定基表面，其包含由以下PRLR殘基界定之地形區：SEQ ID NO: 2之E8、I9、F10、K11、C12、R25、E43、G44、W72、T74、I76、D91、E92、L93、Y94、V95、D96、T98、Y99、I100、W139、L143、E145、F160、K185、D187、H188、Y190及W191。在結合後PRLR之上述胺基酸殘基在chAb7 Fab之4Å範圍內。

chAb7結合於PRLR之位置表明chAb7將防止催乳激素結合於

PRLR。

實例5及6之發現一致證明chAb6及chAb7顯示出針對幾乎同一抗原決定基之互補相互作用。兩種抗體之間的保守重鏈特徵表明重鏈相互作用在PRLR結合中之重要性。

實例7：chAb8 (Fab)-PRLR複合物之結晶

chAb8 Fab片段-PRLR複合物之結構的結晶如下進行及分析。

chAb8 Fab*片段之製備及純化*：

chAb8之Fab片段藉由如以下詳述之親本mAb的木瓜蛋白酶裂解來製備。木瓜蛋白酶用含50 mM半胱胺酸之PBS pH 7.4緩衝液活化。將含mAb chAb8之PBS pH 7.4緩衝液與木瓜蛋白酶以1:93木瓜蛋白酶與mAb之重量比混合且在37℃下培育1小時。用5 mM碘乙醯胺淬滅反應。混合物在8 ml Mab SelectSure樹脂(GE Healthcare)上純化，其中Fab片段在流過時收集。使用Ultrafree-15 Biomax 30 kDa分子量截止(MWCO)離心裝置(Millipore)濃縮流過物。濃縮之混合物在2.6 cm×60 cm Sephacryl 200 HiPrep管柱(GE Healthcare)上純化，該管柱在50 mM HEPES、50 mM NaCl、pH 7.5緩衝液中預平衡。將含有Fab片段之部分(藉由280 nm下UV吸光度監測)彙集且在-80℃下冰凍。樣品純度藉由分析SEC、SDS-PAGE及質譜分析評估。

chAb8 Fab-PRLR*複合物製備*：

重組人類PRLR在哺乳動物表現系統中表現且隨後使用此項技術中熟知之技術純化。將重組人類PRLR及chAb8 Fab蛋白質以1.16:1莫耳比率混合且在22℃下培育2小時。將複合物樣品以1 ml/min負載至2.6 cm×60 cm Sephacryl 200 HiPrep管柱(GE Healthcare)上，該管柱在50 mM HEPES、50 mM NaCl、pH 7.5緩衝液中預平衡。將含有複合

物之溶離份(藉由280 nm下UV吸光度監測)彙集且使用Ultrafree-15 Biomax 30 kDa分子量截止(MWCO)離心裝置(Millipore)濃縮至38 mg/ml。樣品純度藉由分析SEC及SDS-PAGE評估。過量Fab-複合物蛋白質在-80℃下冰凍儲存。.

chAb8-PRLR*複合物之結晶：*

將蛋白質複合物以於50 mM HEPES pH 7.5、50 mM NaCl中38 mg/ml遞送且稀釋至30 mg/ml用於結晶試驗。晶體使用氣相擴散技術在17℃下生長。儲集溶液為20% (w/v) PEG 8000、0.1M 二甲胂酸鈉pH 5.5、0.2硫酸銨。使用1:1比率之蛋白質與儲集溶液製成結晶滴。使用10% (v/v)丙二醇低溫保護晶體。繞射資料在氣態氮下在100K下在Canadian Light Source (Saskatoon, Canada)收集。

chAb8 Fab-PLR*複合物之X射線結構：*

X射線繞射資料擴大至2.55 Å解析度，且用HKL2000 (HKL Research, Inc)加工完整資料集。晶體學空間群為斜方晶P212121，其中單位晶胞參數a=55 Å，b=89 Å，且c=186 Å。所收集資料集之統計資料提供於表20中。

表20. chAb8 FAB-PRLR複合物之X射線繞射統計資料

解析度(Å)	50-2.55
獨特反射	30,353
Rmerge (%)	12.7
完整度(%)	99
峰裂數	7.2

結構測定：

晶體結構藉由分子置換來確定。使用CCP4程式組(Winn等人2011)中的程式MOLREP (Vagin等人, 1997)產生VhVl、ChCl及PRLR部分之部分搜索模型且依序置放。不對稱單元含有一個分子複合物，且

對稱性配對在分子間接觸下使晶格完整。座標針對資料使用程式autoBUSTER (Global Phasing, Ltd)及圖解分析之迭代捨入且用程式COOT (Emsley等人, 2010)重建成電子密度來修正。所得結構之統計資料提供於表21中：

表21. chAb8 FAB-PRLR複合物之修正統計資料

解析度(Å)	44 - 2.55
R/Rfree (%)	23.1 / 28.3
RMSD理想鍵(Å)	0.010
RMSD理想角(°)	1.28

PRLR/chAb8 Fab*複合物結構*：

在PRLR胞外域與多個chAb8 Fab CDR之間觀測到分子間接觸。接觸由關鍵疏水性及親水性相互作用構成且包括橋連水分子。此等接觸直接嚙合SEQ ID No: 106及115之CDR之H1、H2、H3、L1及L3。抗原上之接觸區域覆蓋PRLR結構域之交叉點的抗原決定基表面，其包含由以下PRLR殘基界定之地形區：SEQ ID NO: 2之R25、T141、L143、E145、R147、E155、W156、E157、I158、H159、F160、A161、G162、Q163、Q164、F167、S171、R183、K185、D187、H188、W191及W194。在結合後PRLR之上述胺基酸殘基在chAb8 Fab之4Å範圍內。

實例8：chAb5 (Fab)之結晶

chAb5 Fab片段之結構的結晶如下進行及分析。

chAb5 Fab*片段之製備及純化*：

chAb5之Fab片段藉由如以下詳述之親本mAb的木瓜蛋白酶裂解來製備。木瓜蛋白酶用含50 mM半胱胺酸之PBS pH 7.4緩衝液活化。將含mAb chAb5之PBS pH 7.4緩衝液與木瓜蛋白酶以1:100木瓜蛋白酶

與mAb之重量比混合且在37℃下培育1小時。用5.5 mM碘乙醯胺淬滅反應。混合物在5 ml Mab SelectSure樹脂(GE Healthcare)上純化，其中Fab片段在流過時收集。使用Ultrafree-15 Biomax 30 kDa分子量截止(MWCO)離心裝置(Millipore)濃縮流過物。濃縮之混合物在2.6 cm×60 cm Sephacryl 200 HiPrep管柱(GE Healthcare)上純化，該管柱在50 mM HEPES、50 mM NaCl、pH 7.5緩衝液中預平衡。將含有Fab片段之溶離份(藉由280 nm下UV吸光度監測)彙集且使用Ultrafree-15 Biomax 30 kDa分子量截止(MWCO)離心裝置(Millipore)濃縮至31.3 mg/ml。樣品純度藉由分析SEC、SDS-PAGE及質譜分析評估。

chAb5*之結晶：*

將蛋白質以於50 mM HEPES pH 7.5、50 mM NaCl、1 mM疊氮化鈉中31.3 mg/ml遞送且使用蛋白質緩衝液稀釋至20 mg/ml用於結晶試驗。晶體使用氣相擴散技術在4℃下生長。儲集溶液為20% (w/v) PEG 3350、0.2M甲酸鈉。使用1:1比率之蛋白質與儲集溶液製成結晶滴。使用15% (v/v)丙二醇低溫保護晶體。在氣態氮下在100K 17ID線(IMCA-CAT)下在Advanced Photon Source (Argonne, IL)收集繞射資料。

chAb5*之X射線結構*

X射線繞射資料擴大至2.1 Å解析度，且用autoPROC (Global Phasing, Ltd)加工完整資料集。晶體空間群為單斜晶P21，其中單位晶胞參數a=72 Å，b=66 Å，c=92 Å，且β=96°。所收集資料集之統計資料提供於表22中。

表22. chAb5 FAB之X射線繞射統計資料

解析度(Å)	66-2.1
獨特反射	51,329
Rmerge (%)	10.5
完整度(%)	99
峰裂數	3.4

結構測定：

晶體結構藉由分子置換來確定。使用CCP4程式組(Winn等人2011)中的程式MOLREP (Vagin等人, 1997)產生VhVl及ChCl部分之部分搜索模型且依序置放。不對稱單元含有兩(2)個Fab分子，該等Fab分子構形類似且填充對稱性配對以在分子間接觸下使晶格完整。座標針對資料使用程式autoBUSTER (Global Phasing, Ltd)及圖解分析之迭代捨入且用程式COOT (Emsley等人, 2010)重建成電子密度來修正。所得結構之統計資料提供於表23中：

表23. chAb5 FAB之修正統計資料

解析度(Å)	42-2.1
R/Rfree (%)	21.2/26.2
RMSD理想鍵(Å)	0.010
RMSD理想角(°)	1.23

chAb5 Fab*結構：*

與PRLR之複合物中chAb5與chAb7 Fab之重疊揭露緊密的結構對準，得到VhVl結構域之對準C-α座標的RMSD為0.67 Å。比較突出此等密切相關Fab之非常類似結構構形的預期態樣，且證明在不同胺基酸之位置具有類似的構形。針對對準結構檢查與PRLR之界面揭露未與chAb5之構形嚴重衝突。

基於其各別晶體結構，chAb5模型與chAb7重疊表明抗體具有少數差異且共享類似構形。基於上述，預計chAb5具有與chAb7類似的抗原決定基，且PRLR相互作用類似。

實例9：LFA-102-PRLR複合物之結晶

LFA102-PRLR複合物之結構的結晶如下進行及分析。

LFA-102 Fab*片段之製備及純化*：

LFA-102之Fab片段藉由如以下詳述之親本mAb的木瓜蛋白酶裂解來製備。木瓜蛋白酶用含50 mM半胱胺酸之PBS pH 7.4緩衝液活化。將含mAb LFA-102之PBS pH 7.4緩衝液與木瓜蛋白酶以1:100木瓜蛋白酶與mAb之重量比混合且在37℃下培育1小時。用5 mM碘乙醯胺淬滅反應。混合物在20 ml Mab SelectSure樹脂(GE Healthcare)上純化，其中Fab片段在流過時收集。使用Ultrafree-15 Biomax 30 kDa分子量截止(MWCO)離心裝置(Millipore)濃縮流過物。濃縮之混合物在2.6 cm×60 cm Sephacryl 300 HR管柱(GE Healthcare)上純化，該管柱在50 mM HEPES、50 mM NaCl、pH 7.5緩衝液中預平衡。將含有Fab片段之溶離份(藉由280 nm下UV吸光度監測)彙集且在-80℃下冰凍。樣品純度藉由分析SEC、SDS-PAGE及質譜分析評估。

LFA-102 Fab-PRLR*複合物製備*：

重組人類PRLR在哺乳動物表現系統中表現且隨後使用此項技術中熟知之技術純化。將重組人類PRLR及LFA-102 Fab蛋白質以1.1:1莫耳比率混合且在4℃下培育3小時。將複合物樣品以1 ml/min負載至2.6 cm×60 cm Sephacryl 300 HR管柱(GE Healthcare)上，該管柱在50 mM HEPES、50 mM NaCl、pH 7.5緩衝液中預平衡。將含有複合物之溶離份(藉由280 nm下UV吸光度監測)彙集且使用Ultrafree-15 Biomax 30 kDa分子量截止(MWCO)離心裝置(Millipore)濃縮至18 mg/ml。樣品純度藉由分析SEC及SDS-PAGE評估。過量Fab-複合物蛋白質在-80℃下

冰凍儲存。

LFA-102 Fab-PRLR*複合物之結晶：*

將蛋白質以於50 mM HEPES pH 7.5、50 mM NaCl、1 mM疊氮化鈉中20.7 mg/ml遞送且以遞送濃度使用。晶體使用氣相擴散技術在4℃下生長，儲集液為45% (w/v) 2-甲基-2, 4-戊二醇(MPD)、0.1M Tris-HCl pH 8.5、0.1M磷酸二氫銨。在此等溶液條件下，無需其他低溫保護劑，因此直接自液滴取得晶體且於液氮中低溫冷卻。在氣態氮下在100K 17ID線(IMCA-CAT)下在Advanced Photon Source (Argonne, IL)收集繞射資料。

LFA-102 Fab-PRLR*複合物之X射線結構：*

X射線繞射資料擴大至2.25 Å解析度，且用autoPROC (Global Phasing, Ltd)加工完整資料集。晶體學空間群為單斜晶C2，其中單位晶胞參數a=98 Å，b=119 Å，c=81 Å，且β=107°。所收集資料集之統計資料提供於表24中。

表24. LFA-102 FAB-PRLR複合物之X射線繞射統計資料

解析度(Å)	77-2.25
獨特反射	41,794
Rmerge (%)	3.9
完整度(%)	99
峰裂數	3.4

結構測定：

晶體結構藉由分子置換確定。使用CCP4程式組(Winn等人2011)中的程式MOLREP (Vagin等人, 1997)產生VhVl、ChCl及PRLR部分之部分搜索模型且依序置放。不對稱單元含有一個分子複合物，且對稱性配對在分子間接觸下使晶格完整。座標針對資料使用程式autoBUSTER (Global Phasing, Ltd)及圖解分析之迭代捨入且用程式

COOT (Emsley等人, 2010)重建成電子密度來修正。所得結構之統計資料提供於表25中：

表25. LFA-102 FAB-PRLR複合物之修正統計資料

解析度(Å)	77-2.25
R/Rfree (%)	19.7/23.1
RMSD理想鍵(Å)	0.010
RMSD理想角(°)	1.17

PRLR/chAb7 Fab*複合物結構*：

分子間接觸在PRLR與LFA102之間，包括LFA102之CDR之L1、L3、H2及H3 (Seq ID No 156及157)。抗原上之接觸區域覆蓋由以下PRLR殘基界定之抗原決定基：SEQ ID NO: 2之E145、E155、W156、E157、I158、H159、F160、A161、G162、Q164、L170及S171。在結合後PRLR之上述胺基酸殘基在LFA102之4Å範圍內。

LFA102結合於PRLR之位置表明LFA102將抑制PRLR二聚化，但似乎幾乎允許催乳激素同時結合於PRLR。

實例10：抗-PRLR抗體與cyPRLR及muPRLR之結合

如下進行分析以評估某些抗-PRLR抗體與cyPRLR及muPRLR之結合。

操作緩衝液為HBS-EP+ (10 mM Hepes (pH 7.4)、150 mM NaCl、3 mM EDTA、0.05% P20)。使用Biacore T200及CM5感測器晶片，在所有4個流動池中抗-小鼠Fc (Pierce 31170)或抗-人類Fc (Pierce 31125)胺偶合至約8000進行分析。

mAb捕捉於流動池2、3或4中。注射抗原(以80微升/分鐘，2分鐘)。濃度為自500 nM-7.4 nM之3點、9倍連續稀釋液，且僅緩衝液。監測解離15分鐘。用2次連續注射10 mM (以60微升/分鐘，60及10秒)

pH 1.5甘胺酸進行再生。

結果描繪於圖10中。對於測試抗體，食蟹獼猴及人類PRLR結合動力學實際上一致。然而，各測試抗體展示對muPRLR顯著及按比例較弱的結合動力學。

序列表

序列標識符	蛋白質	序列
		123456789012345678901234567890 12
SEQ ID NO.:1	人類PRLR	MKENVASATVFTLLLFLNTCLLNGQLPPGKPEIFK CRSPNKETFTCWWRPGTDGGLPTNYSLTYHREGE TLMHECPDYITGGPNSCHFGKQYTSMWRTYIMM VNATNQMGSSFSDELYVDVTYIVQPDPPLELAVE VKQPEDRKPYLWIKWSPPTLIDLKTGWFTLLYEIR LKPEKAAEWEIHFAGQQTEFKILSLHPGQKYLVQ VRCKPDHGYWSAWSPATFIQIPSDFTMNDTTVWIS VAVLSAVICLIIVWAVALKGYSMVTCIFPPVPGPKI KGFDAHLLEKGKSEELLSALGCQDFPPTSDYEDL LVEYLEVDDSEDQHLMSVHSKEHPSQGMKPTYL DPDTDSGRGSCDSPSLLSEKCEEPQANPSTFYDPE VIEKPENPETTHTWDPQCISMEGKIPYFHAGGSKC STWPLPQPSQHNPRSSYHNITDVCELAVGPAGAPA TLLNEAGKDALKSSQTIKSREEGKATQQREVESF HSETDQDTPWLLPQEKTPFGSAKPLDYVEIHKVN KDGALSLLPKQRENSGKPKKPGTPENNKEYAKVS GVMDNNILVLVPDPHAKNVACFEESAKEAPPSLE QNQAEKALANFTATSSKCRLQLGGLDYLDPACFT HSFH
SEQ ID NO.:2	人類PRLR胞外域	QLPPGKPEIFKCRSPNKETFTCWWRPGTDGGLPT NYSLTYHREGETLMHECPDYITGGPNSCHFGKQY TSMWRTYIMMVNATNQMGSSFSDELYVDVTYIV QPDPPLELAVEVKQPEDRKPYLWIKWSPPTLIDLK TGWFTLLYEIRLKPEKAAEWEIHFAGQQTEFKILS LHPGQKYLVQVRCKPDHGYWSAWSPATFIQIPSD FTMN
SEQ ID NO.:3	人類PRLR同功異型物2	MKENVASATVFTLLLFLNTCLLNVQPDPPLELAVE VKQPEDRKPYLWIKWSPPTLIDLKTGWFTLLYEIR LKPEKAAEWEIHFAGQQTEFKILSLHPGQKYLVQ VRCKPDHGYWSAWSPATFIQIPSDFTMNDTTVWIS VAVLSAVICLIIVWAVALKGYSMVTCIFPPVPGPKI KGFDAHLLEKGKSEELLSALGCQDFPPTSDYEDL LVEYLEVDDSEDQHLMSVHSKEHPSQGMKPTYL DPDTDSGRGSCDSPSLLSEKCEEPQANPSTFYDPE VIEKPENPETTHTWDPQCISMEGKIPYFHAGGSKC STWPLPQPSQHNPRSSYHNITDVCELAVGPAGAPA TLLNEAGKDALKSSQTIKSREEGKATQQREVESF HSETDQDTPWLLPQEKTPFGSAKPLDYVEIHKVN KDGALSLLPKQRENSGKPKKPGTPENNKEYAKVS GVMDNNILVLVPDPHAKNVACFEESAKEAPPSLE QNQAEKALANFTATSSKCRLQLGGLDYLDPACFT HSFH
SEQ ID NO.:4	人類PRLR同功異型物3	MKENVASATVFTLLLFLNTCLLNGQLPPGKPEIFK CRSPNKETFTCWWRPGTDGGLPTNYSLTYHREGE TLMHECPDYITGGPNSCHFGKQYTSMWRTYIMM VNATNQMGSSFSDELYVDVTYIVQPDPPLELAVE

序列標識符	蛋白質	序列
		123456789012345678901234567890 12
		VKQPEDRKPYLWIKWSPPTLIDLKTGWFTLLYEIR LKPEKAAEWEIHFAGQQTEFKILSLHPGQKYLVQ VRCKPDHGYWSAWSPATFIQIPSAW
SEQ ID NO.:5	人類PRLR同功異型物4	MKENVASATVFTLLLFLNTCLLNGQLPPGKPEIFK CRSPNKETFTCWWRPGTDGGLPTNYSLTYHREGE TLMHECPDYITGGPNSCHFGKQYTSMWRTYIMM VNATNQMGSSFSDELYVDVTYIVQPDPPLELAVE VKQPEDRKPYLWIKWSPPTLIDLKTGWFTLLYEIR LKPEKAAEWEIHFAGQQTEFKILSLHPGQKYLVQ VRCKPDHGYWSAWSPATFIQIPSDFTMNDTTVWIS VAVLSAVICLIIVWAVALKGYSMVTCIFPPVPGPKI KGFDAHLLEKGKSEELLSALGCQDFPPTSDYEDL LVEYLEVDDSEDQHLMSVHSKEHPSQGDPLMLG ASHYKNLKSYRPRKISSQGRLAVFTKATLTTVQ
SEQ ID NO.:6	人類PRLR同功異型物5	MKENVASATVFTLLLFLNTCLLNGQLPPGKPEIFK CRSPNKETFTCWWRPGTDGGLPTNYSLTYHREGE TLMHECPDYITGGPNSCHFGKQYTSMWRTYIMM VNATNQMGSSFSDELYVDVTYIVQPDPPLELAVE VKQPEDRKPYLWIKWSPPTLIDLKTGWFTLLYEIR LKPEKAAEWEIHFAGQQTEFKILSLHPGQKYLVQ VRCKPDHGYWSAWSPATFIQIPSDFTMNDTTVWIS VAVLSAVICLIIVWAVALKGYSMVTCIFPPVPGPKI KGFDAHLLEKGKSEELLSALGCQDFPPTSDYEDL LVEYLEVDDSEDQHLMSVHSKEHPSQEREQRQA QEARDS
SEQ ID NO.:7	人類PRLR同功異型物6	MKENVASATVFTLLLFLNTCLLNGQLPPGKPEIFK CRSPNKETFTCWWRPGTDGGLPTNYSLTYHREGE TLMHECPDYITGGPNSCHFGKQYTSMWRTYIMM VNATNQMGSSFSDELYVDVTYIVQPDPPLELAVE VKQPEDRKPYLWIKWSPPTLIDLKTGWFTLLYEIR LKPEKAAEWEIHFAGQQTEFKILSLHPGQKYLVQ VRCKPDHGYWSAWSPATFIQIPSDFTMNDTTVWIS VAVLSAVICLIIVWAVALKGYSMVTCIFPPVPGPKI KGFDAHLLEVTP
SEQ ID NO.:8	人類PRLR同功異型物7	MKENVASATVFTLLLFLNTCLLNGQLPPGKPEIFK CRSPNKETFTCWWRPGTDGGLPTNYSLTYHREGE TLMHECPDYITGGPNSCHFGKQYTSMWRTYIMM VNATNQMGSSFSDELYVDVTYIVQPDPPLELAVE VKQPEDRKPYLWIKWSPPTLIDLKTGWFTLLYEIR LKPEKAAEWEIHFAGQQTEFKILSLHPGQKYLVQ VRCKPDHGYWSAWSPATFIQIPSGDPLMLGASHY KNLKSYRPRKISSQGRLAVFTKATLTTVQ
SEQ ID NO.:9	人類PRLR同功異型物8	MHECPDYITGGPNSCHFGKQYTSMWRTYIMMVN ATNQMGSSFSDELYVDVTYIVQPDPPLELAVEVK QPEDRKPYLWIKWSPPTLIDLKTGWFTLLYEIRLK PEKAAEWEIHFAGQQTEFKILSLHPGQKYLVQVR CKPDHGYWSAWSPATFIQIPSDFTMNDTTVWISVA VLSAVICLIIVWAVALKGYSMVTCIFPPVPGPKIKG FDAHLLEVTP
SEQ ID NO.:10	Ig γ-1恆定區	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

序列標識符	蛋白質	序列
		123456789012345678901234567890 12
SEQ ID NO.:11	Ig γ-1恆定區突變體	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.:12	Ig κ恆定區	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC
SEQ ID NO.:13	Ig λ恆定區	QPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSY LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
SEQ ID NO.:14	VH1-18&JH6 FR1 21/28&JH4 FR1 VH1-46&JH6 FR1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT
SEQ ID NO.:15	VH1-18&JH6 FR2 VH1-46&JH6 FR2	WVRQAPGQGLEWMG
SEQ ID NO.:16	VH1-18&JH6 FR3	RVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAR
SEQ ID NO.:17	VH1-18&JH6 FR4 VH2-26&JH6 FR4 VH1-46&JH6 FR4	WGQGTTVTVSS
SEQ ID NO.:18	21/28&JH4 FR2	WVRQAPGQRLEWMG
SEQ ID NO.:19	21/28&JH4 FR3	RVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR
SEQ ID NO.:20	21/28&JH4 FR4 M60&JH4 FR4	WGQGTLVTVSS
SEQ ID NO.:21	VH2-26&JH6 FR1	QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTVSGFSLS
SEQ ID NO.:22	VH2-26&JH6 FR2	WIRQPPGKALEWLAH
SEQ ID NO.:23	VH2-26&JH6 FR3	RLTISKDTSKSQVVLTMTNMDPVDTATYYCAR
SEQ ID NO.:24	M60&JH4 FR1	QVTLRESGPALVKPTQTLTLTCTLYGFSLS
SEQ ID NO.:25	M60&JH4 FR2	WIRQPPGKALEWLA
SEQ ID NO.:26	M60&JH4 FR3	RLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAR
SEQ ID NO.:27	VH1-46&JH6 FR3	RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
SEQ ID NO.:28	A20&JK4 FR1 III-3R&JK4 FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC
SEQ ID NO.:29	A20&JK4 FR2 III-3R&JK4 FR2	WYQQKPGKVPKLLIY
SEQ ID NO.:30	A20&JK4 FR3	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC
SEQ ID NO.:31	A20&JK4 FR4 III-3R&JK4 FR4 A1&JK4 FR4	FGGGTKVEIKR
SEQ ID NO.:32	III-3R&JK4 FR3	GVPSRISGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYC
SEQ ID NO.:33	A1&JK4 FR1	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISC
SEQ ID NO.:34	A1&JK4 FR2	WFQQRPGQSPRRLIY
SEQ ID NO.:35	A1&JK4 FR3 01&JK2 FR3	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC
SEQ ID NO.:36	01&JK2 FR1	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISC

序列標識符	蛋白質	序列
		123456789012345678901234567890 12
SEQ ID NO.:37	01&JK2 FR2	WYLQKPGQSPQLLIY
SEQ ID NO.:38	01&JK2 FR4	FGQGTKLEIKR
SEQ ID NO.:39	Ab1 VH.1z	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTTYW MHWVRQAPGQGLEWMGEIDPSDSYSNYNQKFK DRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARNG GLGPAWFSYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO.:40	Ab1 VH.1z CDRH1 Ab1 VH.1 CDRH1 Ab1 VH.1a CDRH1	GYTFTTYWMH
SEQ ID NO.:41	Ab1 VH.1z CDRH2 Ab1 VH.1 CDRH2 Ab1 VH.1a CDRH2	EIDPSDSYSNYNQKFKD
SEQ ID NO.:42	Ab1 VH.1z CDRH3 Ab1 VH.1 CDRH3 Ab1 VH.1a CDRH3 Ab1 VH.1b CDRH3	NGGLGPAWFSY
SEQ ID NO.:43	Ab1 VH.1	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTTYW MHWVRQAPGQGLEWMGEIDPSDSYSNYNQKFK DRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARNG GLGPAWFSYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO.:44	Ab1 VH.1a	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTTYW MHWVRQAPGQGLEWIGEIDPSDSYSNYNQKFKD RATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARNG GLGPAWFSYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO.:45	Ab1 VH.1b	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFTTYW MHWVRQAPGQGLEWIGEIDPSDSYSNYAQKFQG RVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARNGG LGPAWFSYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO.:46	Ab1 VH.1b CDRH1	GGTFTTYWMH
SEQ ID NO.:47	Ab1 VH.1b CDRH2	EIDPSDSYSNYAQKF
SEQ ID NO.:48	Ab1 VL.1	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITC**KASQYVGTAVA** WYQQKPGKAPKLLIY**SASNRYT**GVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQYSSYPWT**FGGGTK VEIK
SEQ ID NO.:49	Ab1 VL.1 CDRL1 Ab1 VL.1a CDRL1 Ab1 VL.2 CDRL1 Ab1 VL.2a CDRL1	**KASQYVGTAVA**
SEQ ID NO.:50	Ab1 VL.1 CDRL2 Ab1 VL.1a CDRL2	**SASNRYT**

序列標識符	蛋白質	序列
		123456789012345678901234567890 12
	Ab1 VL.2 CDRL2 Ab1 VL.2a CDRL2	
SEQ ID NO.:51	Ab1 VL.1 CDRL3 Ab1 VL.1a CDRL3 Ab1 VL.2 CDRL3 Ab1 VL.2a CDRL3	**QQYSSYPWT**
SEQ ID NO.:52	Ab1 VL.1a	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITC**KASQYVGTAVA** WYQQKPGKSPKLLIY**SASNRYT**GVPSRFSDSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYFC**QQYSSYPWT**FGGGTK VEIK
SEQ ID NO.:53	Ab1 VL.2	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC**KASQYVGTAVA** WYQQKPGQAPRLLIY**SASNRYT**GIPARFSGSGSGT EFTLTISSLQSEDFAVYYC**QQYSSYPWT**FGGGTK VEIK
SEQ ID NO.:54	Ab1 VL.2a	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC**KASQYVGTAVA** WYQQKPGQSPRLLIY**SASNRYT**GVPARFSDSGSG TEFTLTISSLQSEDFAVYFC**QQYSSYPWT**FGGGTK VEIK
SEQ ID NO.:55	Ab2 VH.1z	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**GYTFTSFW** **MH**WVRQAPGQGLEWMG**VIDPSDTYTNYNQKF** **KG**RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR**G** **DYSNWFTY**WGQGTLVTVSS
SEQ ID NO.:56	Ab2 VH.1z CDRH1 Ab2 VH.1 CDRH1 Ab2 VH.1a CDRH1	**GYTFTSFWMH**
SEQ ID NO.:57	Ab2 VH.1z CDRH2 Ab2 VH.1 CDRH2 Ab2 VH.1a CDRH2	**VIDPSDTYTNYNQKFKG**
SEQ ID NO.:58	Ab2 VH.1z CDRH3 Ab2 VH.1 CDRH3 Ab2 VH.1a CDRH3 Ab2 VH.1b CDRH3	**GDYSNWFTY**
SEQ ID NO.:59	Ab2 VH.1	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**GYTFTSFW** **MH**WVRQAPGQGLEWMG**VIDPSDTYTNYNQKF** **KG**RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR**G** **DYSNWFTY**WGQGTLVTVSS
SEQ ID NO.:60	Ab2 VH.1a	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**GYTFTSFW** **MH**WVRQAPGQGLEWIG**VIDPSDTYTNYNQKFK** **G**RATLTVDESSSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR**G** **DYSNWFTY**WGQGTLVTVSS
SEQ ID NO.:61	Ab2 VH.1b	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**GGTFTSFW** **MH**WVRQAPGQGLEWIG**VIDPSDTYTNYAQKFQ** **G**RVTITVDESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR**GD**

序列標識符	蛋白質	序列
		123456789012345678901234567890 12
		YSNWFTYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO.:62	Ab2 VH.1b CDRH1	**GGTFTSFWMH**
SEQ ID NO.:63	Ab2 VH.1b CDRH2	**VIDPSDTYTNYAQKFQG**
SEQ ID NO.:64	Ab2 VL.1	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISC**RSSQRLVHSNGN TYLH**WYLQKPGQSPQLLIY**KVSNRFS**GVPDRFSG SGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC**SQSTHVPWT**F GGGTKVEIK
SEQ ID NO.:65	Ab2 VL.1 CDRL1 Ab2 VL.1a CDRL1 Ab2 VL.1b CDRL1	**RSSQRLVHSNGNTYLH**
SEQ ID NO.:66	Ab2 VL.1 CDRL2 Ab2 VL.1a CDRL2 Ab2 VL.1b CDRL2	**KVSNRFS**
SEQ ID NO.:67	Ab2 VL.1 CDRL3 Ab2 VL.1a CDRL3 Ab2 VL.1b CDRL3	**SQSTHVPWT**
SEQ ID NO.:68	Ab2 VL.1a	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISC**RSSQRLVHSNG NTYLH**WYLQKPGQSPQLLIY**KVSNRFS**GVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFC**SQSTHVPWT** FGGGTKVEIK
SEQ ID NO.:69	Ab2 VL.1b	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISC**RSSQRLVHSNG NTYLH**WYLQKPGQSPQLLIY**KVSNRFS**GVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC**SQSTHVPWT** FGGGTKVEIK
SEQ ID NO.:70	Ab3 VH.1z	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTDYN IH**WVRQAPGQGLEWMG**YIYPNNDGTGYNQKF KS**RVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAR **GDGNYVGDMDY**WGQGTTVTVSS
SEQ ID NO.:71	Ab3 VH.1z CDRH1 Ab3 VH.1 CDRH1 Ab3 VH.1a CDRH1 Ab3 VH.1b CDRH1	**GYTFTDYNIH**
SEQ ID NO.:72	Ab3 VH.1z CDRH2 Ab3 VH.1 CDRH2 Ab3 VH.1a CDRH2	**YIYPNNDGTGYNQKFKS**
SEQ ID NO.:73	Ab3 VH.1z CDRH3 Ab3 VH.1 CDRH3	**GDGNYVGDMDY**

序列標識符	蛋白質	序列
		123456789012345678901234567890123456789012
	Ab3 VH.1a CDRH3 Ab3 VH.1b CDRH3	
SEQ ID NO.:74	Ab3 VH.1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTDYN** **IH**WVRQAPGQGLEWMG**YIYPNNDGTGYNQKF** **KS**RVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAR **GDGNYVGDMDY**WGQGTTVTVSS
SEQ ID NO.:75	Ab3 VH.1a	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTDYN** **IH**WVRQAPGQGLEWIG**YIYPNNDGTGYNQKFK** **S**RATLTVDNSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAR**G** **DGNYVGDMDY**WGQGTTVTVSS
SEQ ID NO.:76	Ab3 VH.1b	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTDYN** **IH**WVRQAPGQGLEWIG**YIYPNNDGTGYAQKLQ** **G**RVTMTVDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAR**G** **DGNYVGDMDY**WGQGTTVTVSS
SEQ ID NO.:77	Ab3 VH.1b CDRH2	**YIYPNNDGTGYAQKLQG**
SEQ ID NO.:78	Ab3 VL.1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASENIYSYLA**W YQQKPGKAPKLLIY**NAKTLAE**GVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDFATYYC**QHHYATPFT**FGQGTKL EIK
SEQ ID NO.:79	Ab3 VL.1 CDRL1 Ab3 VL.1a CDRL1 Ab3 VL.1b CDRL1	**RASENIYSYLA**
SEQ ID NO.:80	Ab3 VL.1 CDRL2 Ab3 VL.1a CDRL2 Ab3 VL.1b CDRL2	**NAKTLAE**
SEQ ID NO.:81	Ab3 VL.1 CDRL3 Ab3 VL.1a CDRL3 Ab3 VL.1b CDRL3	**QHHYATPFT**
SEQ ID NO.:82	Ab3 VL.1a	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASENIYSYLA**W YQQKPGKPPKLLVY**NAKTLAE**GVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDFATYYC**QHHYATPFT**FGQGTKL EIK
SEQ ID NO.:83	Ab3 VL.1b	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASENIYSYLA**W YQQKPGKAPKLLVY**NAKTLAE**GVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYC**QHHYATPFT**FGQGTK LEIK
SEQ ID NO.:84	Ab4 VH.1z	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**GYTFTSYW** **IH**WVRQAPGQGLEWMG**EIDPSDSYTNYNQKFK** **G**RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR**SF** **FTNWFAY**WGQGTLVTVSS
SEQ ID NO.:85	Ab4 VH.1z CDRH1 Ab4 VH.1 CDRH1 Ab4 VH.1a	**GYTFTSYWIH**

序列標識符	蛋白質	序列
		123456789012345678901234567890 12
	CDRH1 Ab4 VH.1a.2 CDRH1 Ab4 VH.1a.3 CDRH1 Ab4 VH.1b.2 CDRH1	
SEQ ID NO.:86	Ab4 VH.1z CDRH2 Ab4 VH.1 CDRH2 Ab4 VH.1a CDRH2 Ab4 VH.1a.2 CDRH2 Ab4v VH.1a.3 CDRH2 Ab4 VH.1b.2 CDRH2	**EIDPSDSYTNYNQKFKG**
SEQ ID NO.:87	Ab4 VH.1z CDRH3 Ab4 VH.1 CDRH3 Ab4 VH.1a CDRH3 Ab4 VH.1a.2 CDRH3 Ab4 VH.1a.3 CDRH3 Ab4 VH.1b CDRH3 Ab4 VH.1b.2 CDRH3	**SFFTNWFAY**
SEQ ID NO.:88	Ab4 VH.1	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**GYTFTSYW IH**WVRQAPGQGLEWMG**EIDPSDSYTNYNQKFK G**RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR**SF FTNWFAY**WGQGTLVTVSS
SEQ ID NO.:89	Ab4 VH.1a	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**GYTFTSYW IH**WVRQAPGQGLEWIG**EIDPSDSYTNYNQKFKG** RATLTVDKSSSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR**SFF TNWFAY**WGQGTLVTVSS
SEQ ID NO.:90	Ab4 VH.1b.2	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**GYTFTSYW IH**WVRQAPGQGLEWIG**EIDPSDSYTNYNQKFKG** RVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR**SFF TNWFAY**WGQGTLVTVSS
SEQ ID NO.:91	Ab4 VL.1	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISC**RSSQSLVHSNGN TYLH**WYLQKPGQSPQLLIY**KVSNRFS**GVPDRFSG SGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC**SQSTHVPFT**F GGGTKVEIK
SEQ ID NO.:92	Ab4 VL.1 CDRH1 Ab4 VL.1a CDRH1 Ab4 VL.1b CDRH1	**RSSQSLVHSNGNTYLH**

序列標識符	蛋白質	序列
		123456789012345678901234567890123456789012
SEQ ID NO.:93	Ab4 VL.1 CDRH2 Ab4 VL.1a CDRH2 Ab4 VL.1b CDRH2	**KVSNRFS**
SEQ ID NO.:94	Ab4 VL.1 CDRH3 Ab4 VL.1a CDRH3 Ab4 VL.1b CDRH3	**SQSTHVPFT**
SEQ ID NO.:95	Ab4 VL.1a	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISC**RSSQSLVHSNGN TYLH**WYLQKPGQSPQLLIY**KVSNRFS**GVPDRFSG SGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFC**SQSTHVPFT**FG GGTKVEIK
SEQ ID NO.:96	Ab4 VL.1b	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISC**RSSQSLVHSNGN TYLH**WYLQKPGQSPQLLIY**KVSNRFS**GVPDRFSG SGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC**SQSTHVPFT**F GGGTKVEIK
SEQ ID NO.:97	CDR區：CDRH1	共同序列： 25 27 28 29 30 31 32 33 34 35 35a X_1 X_2 X_3 X_4 X_5 X_6 X_7 X_8 X_9 X_{10} X_{11} G Y T F T S Y W M H F S I S D F N I F N T D Y A W
SEQ ID NO.:98	CDR區：CDRH2	共同序列： 50 51 52 52a 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 X_1 X_2 X_3 X_4 X_5 X_6 X_7 X_8 X_9 X_{10} X_{11} X_{12} X_{13} X_{14} X_{15} X_{16} X_{17} Y I D P S D G Y T N Y N Q K F K G V F Y N Y N S G S G P D E L S E S N G D H A Y S P T V D G G S T S S N R
SEQ ID NO.:99	CDR區：CDRH3	共同序列： 95 96 97 98 99 100 100a 100b 100c 100d 100e 101102 X_1 X_2 X_3 X_4 X_5 X_6 X_7 X_8 X_9 X_{10} X_{11} X_{12} X_{13} G D G S Y W F D Y S P F N N V G M T N G Y T G P A W F A Q L W L I G Y A S G M Y S R G Y - A
SEQ ID NO.:100	CDR區：CDRL1	共同序列： 24 25 26 27 27a 27b 27c 27d 27e 28 29 30 31 32 33 34 X_1 X_2 X_3 X_4 X_5 X_6 X_7 X_8 X_9 X_{10} X_{11} X_{12} X_{13} X_{14} X_{15} X_{16} R A S Q - - - - - N G N T Y L H K S E S L V H S Y I Y S A V A S S R I - V G M T S V E
SEQ ID NO.:101	CDR區：CDRL2	共同序列： 50 51 52 53 54 55 56 X_1 X_2 X_3 X_4 X_5 X_6 X_7 K A S N R F S N V K T L A E S T Y T L S
SEQ ID NO.:102	CDR區：CDRL3	共同序列： 89 90 91 92 93 94 95 95a 96 97 X_1 X_2 X_3 X_4 X_5 X_6 X_7 X_8 X_9 X_{10} Q Q S S H V P - F T S H H T S T P W F G Y A Y L Y G W V
SEQ ID NO.:103	鼠類Ab5可變輕鏈	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQRLVHSNG NTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPWTF GGGTKLEIK
SEQ ID NO.:104	鼠類Ab6可變輕鏈	DIVMTQSQKFMSTTVGDRVSITCKASQYVGTAVA WYQQKPGQSPKLLIYSASNRYTGVPDRFTDSGSG

序列標識符	蛋白質	序列
		123456789012345678901234567890 12
		TDFTLTISNLQSEDLADYFCQQYSSYPWTFGGGT KLEIK
SEQ ID NO.:105	鼠類Ab7可變輕鏈	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGN TYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSG SGSGTDFTLKINRVEAEDLGVYFCSQSTHVPFTFG SGTKLEIK
SEQ ID NO.:106	鼠類Ab8可變輕鏈	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASENIYSYLAW YQQKQGKPPQLLVYNAKTLAEGVPSRFSGGGSGT QFSLKINSLQPEDFGSYYCQHHYATPFTFGSGTKL EIK
SEQ ID NO.:107	鼠類Ab9可變輕鏈	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASENIYSYLAW YQQKQGKSPQLLVYNAKTLAEGVPSRFSGSGSGT QFSLKINSLQPEDFGSYYCQHHSGTPFTFGSGTKL EIK
SEQ ID NO.:108	鼠類Ab10可變輕鏈	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASENIYSYLTW YQQKQGKSPQLLVYNAKTLAEGVPSRFSGSGSGT QFSLKINSLQPEDFGSYHCQHHSVTPLTFGAGTKL ELK
SEQ ID NO.:109	鼠類Ab11可變輕鏈	DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIVHSNGN TYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSG SGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHVPFTFG SGTKLEIK
SEQ ID NO.:110	鼠類Ab12可變輕鏈	QIVLTQSPGIMSASPGEKVTMTCSASSSVTYMYW YQQKPRSSPKPWIYLTSNLASGVPARFSGSGSGTS YSLTISSMEAEDGATYYCQQWSSTPPLTFGGGTKL ELN
SEQ ID NO.:111	鼠類Ab13可變輕鏈	DVVMTQTPFSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGN TYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSG SGSGTDFTLKISRVEAEDLELYFCSQSTHVPWTFG GGTKLEIK
SEQ ID NO.:112	鼠類Ab5可變重鏈	QVQLQQPGAELVRPGTSVKLSCKASGYTFTSFW MHWVKQRPGQGLEWIGVIDPSDTYTNYNQKFKG KATLTVDTSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARGDY SNWFTYWGQGTLVTVSA
SEQ ID NO.:113	鼠類Ab6可變重鏈	QVQLQQPGAELVMPGSSVKLSCKASGYTFTTYW MHWVKQRPGQGLEWIGEIDPSDSYSNYNQKFKD KATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARNG GLGPAWFSYWGQGTLVTVSA
SEQ ID NO.:114	鼠類Ab7可變重鏈	QVQLQQPGAELVMPGTSVKLSCKASGYTFTSYWI HWVKQRPGQGLEWIGEIDPSDSYTNYNQKFKGK ATLTVDRSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCGRSFFT NWFAYWGQGTLVTVSA
SEQ ID NO.:115	鼠類Ab8可變重鏈	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYNIH WVKQSHGKSLEWIGYIYPNNDGTGYNQKFKSKA TLTVDNSSSTAYMEVRSLTSEDSAVYYCARGDGN YVGDMDYWGQGTSVTVSS
SEQ ID NO.:116	鼠類Ab9可變重鏈	EVQLQQSGPELVRPGASVKISCKASGYSFTDYNM HWVKQSHGKSLEWIGYIYPYNGGAGYNQKFKSK ATMNVGISSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCARGDG NYVGDMDYWGQGTSVTVSS
SEQ ID NO.:117	鼠類Ab10可變重鏈	EVQLHQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYNM HWMKQSHGKSLEWIGYFYPYNGGTGYNQEFKN KATLTVDISSSTAYMELRRLTSEDSAVYYCARGG WGIYYAMDYWGQGTSVTVSS
SEQ ID NO.:118	鼠類Ab11可變重鏈	EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSDYYM FWVRQTPEKSLEWVAYISNGGGSTYYPDTVKGRF TISRDNAKNTLYLQMSRLKSEDTAMYYCSRQLFY YGSRGAMGYWGQGTSVTVSS

序列標識符	蛋白質	序列
		123456789012345678901234567890 12
SEQ ID NO.:119	鼠類Ab12可變重鏈	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVTGYSITSDYAW NWIRQFPGNKLEWMGYIGYSGRTSFNPSLKSRISI TRDTSKNQFFLQLNSVTTEDTATYYCARGGFAMD YWGQGTSVTVSS
SEQ ID NO.:120	鼠類Ab13可變重鏈	QVQLQQPGAELVRPGTSVKLSCKASGYTFTSFW MHWVKQRPGQGLEWIGVIDPSDSHTNYNQKFKG KATLTVNTSSSTAYMHLSSLTSEDSAVYYCARGDY SNWFTYWGQGTLVTVS
SEQ ID NO.:121	Ab4 VH.1a.2	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**GYTFTSYW IH**WVRQAPGQGLEWIG**EIDPSDSYTNYNQKFKG** RATLTVDRSSSTAYMELSSLRSEDTAVYYCGR**SFF TNWFAY**WGQGTLVTVSS
SEQ ID NO.:122	Ab4 VH.1a.3	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**GYTFTSYW IH**WVRQAPGQGLEWIG**EIDPSDSYTNYNQKFKG** RATLTVDKSSSTAYMELSSLRSEDTAVYYCGR**SFF TNWFAY**WGQGTLVTVSS
SEQ ID NO.:123	Ab4 VH.1b	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**GGTFTSYW IH**WVRQAPGQGLEWIG**EIDPSDSYTNYAQKFQG** RVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR**SFF TNWFAY**WGQGTLVTVSS
SEQ ID NO.:124	Ab1 HC.1	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTTY WMHWVRQAPGQGLEWMGEIDPSDSYSNYNQKF KDRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC ARNGGLGPAWFSYWGQGTLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
SEQ ID NO.:125	Ab1 LC.1	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCKASQYVGTA VAWYQQKPGKAPKLLIYSASNRYTGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSYPW TFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.:126	Ab1 LC.1a	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCKASQYVGTA VAWYQQKPGKSPKLLIYSASNRYTGVPSRFSD SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQYSSYPW TFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.:127	Ab1 LC.2	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASQYVGTA VAWYQQKPGQAPRLLIYSASNRYTGIPARFSG SGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYSSYPW TFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.:128	Ab1 LC.2a	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASQYVGTA VAWYQQKPGQSPRLLIYSASNRYTGVPARFSD SGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYFCQQYSSYPW

序列標識符	蛋白質	序列
		123456789012345678901234567890 12
		TFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.:129	Ab1 HC.1a	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTTY WMHWVRQAPGQGLEWIGEIDPSDSYSNYNQKF KDRATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC ARNGGLGPAWFSYWGQGTLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
SEQ ID NO.:130	Ab1 HC.1b	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFTTY WMHWVRQAPGQGLEWIGEIDPSDSYSNYAQKF QGRVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC ARNGGLGPAWFSYWGQGTLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
SEQ ID NO.:131	Ab2 HC.1	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSF WMHWVRQAPGQGLEWMGVIDPSDTYTNYNQKF KGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC ARGDYSNWFTYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.:132	Ab2 LC.1	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQRLVHS NGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQS THVPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.:133	Ab2 LC.1a	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQRLVHS NGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQS THVPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE

序列標識符	蛋白質	序列
		123456789012345678901234567890 12
		QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.:134	Ab2 LC.1b	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQRLVHS NGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQS THVPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.:135	Ab2 HC.1a	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSF WMHWVRQAPGQGLEWIGVIDPSDTYTNYNQKF KGRATLTVDESSSTAYMELSSLRSEDTAVYYC ARGDYSNWFTYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.:136	Ab2 HC.1b	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFTSF WMHWVRQAPGQGLEWIGVIDPSDTYTNYAQKF QGRVTITVDESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC ARGDYSNWFTYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.:137	Ab4 HC.1	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSY WIHWVRQAPGQGLEWMGEIDPSDSYTNYNQKF KGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC ARSFFTNWFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.:138	Ab4 LC.1	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHS NGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQS THVPFTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

序列標識符	蛋白質	序列
		123456789012345678901234567890 12
SEQ ID NO.:139	Ab4 LC.1a	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHS NGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQS THVPFTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.:140	Ab4 LC.1b	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHS NGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQS THVPFTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.:141	Ab4 HC.1a	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSY WIHWVRQAPGQGLEWIGEIDPSDSYTNYNQKF KGRATLTVDKSSSTAYMELSSLRSEDTAVYYC ARSFFTNWFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.:142	Ab4 HC.1b	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFTSY WIHWVRQAPGQGLEWIGEIDPSDSYTNYAQKF QGRVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC ARSFFTNWFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.:143	Ab3 HC.1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDY NIHWVRQAPGQGLEWMGYIYPNNDGTGYNQKF KSRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYC ARGDGNYVGDMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
SEQ ID NO.:144	Ab3 LC.1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSY LAWYQQKPGKAPKLLIYNAKTLAEGVPSRFSG

序列標識符	蛋白質	序列
		123456789012345678901234567890 12
		SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHHYATPF TFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.:145	Ab3 LC.1a	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSY LAWYQQKPGKPPKLLVYNAKTLAEGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHHYATPF TFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.:146	Ab3 LC.1b	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSY LAWYQQKPGKAPKLLVYNAKTLAEGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHHYATPF TFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.:147	Ab3 HC.1a	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDY NIHWVRQAPGQGLEWIGYIYPNNDGTGYNQKF KSRATLTVDNSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYC ARGDGNYVGDMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
SEQ ID NO.:148	Ab3 HC.1b	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDY NIHWVRQAPGQGLEWIGYIYPNNDGTGYAQKL QGRVTMTVDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYC ARGDGNYVGDMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
SEQ ID NO.:149	Ab4 VH.1b CDRH1	**GGTFTSYWIH**
SEQ ID NO.:150	Ab4 VH.1b CDRH2	**EIDPSDSYTNYAQKFQG**
SEQ ID NO.:151	CDR區：CDRH1	共同序列： 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 35a X_1 X_2 X_3 X_4 X_5 X_6 X_7 X_8 X_9 X_{10} X_{11} G Y T F T S Y W M H F S I S D F N I F N G T D Y A W

序列標識符	蛋白質	序列
		12345678901234567890123456789012
SEQ ID NO.:152	CDR區：CDRH2	共同序列： 50 51 52 52a 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 X_1 X_2 X_3 X_4 X_5 X_6 X_7 X_8 X_9 X_{10} X_{11} X_{12} X_{13} X_{14} X_{15} X_{16} X_{17} Y I D P S D G Y T N Y N Q F K G V F Y N Y N S G S G Y F P D L Q S E S N G D E A V A P T V D G G S T S S N R
SEQ ID NO.:153	Ab4 HC.1b.2	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYWI HWVRQAPGQGLEWIGEIDPSDSYTNYNQKFKGR VTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSFFT NWFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
SEQ ID NO.:154	Ab4 HC.1a.3	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYWI HWVRQAPGQGLEWIGEIDPSDSYTNYNQKFKGR ATLTVDKSSSTAYMELSSLRSEDTAVYYCGRSFFT NWFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
SEQ ID NO.:155	Ab4 HC.1a.2	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYWI HWVRQAPGQGLEWIGEIDPSDSYTNYNQKFKGR ATLTVDRSSSTAYMELSSLRSEDTAVYYCGRSFFT NWFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
SEQ ID NO.:156	LFA102重鏈	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFSSYGMS WVRQAPGKRLEWVATVSSGGTYTYYPDSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAMYYCARHRG NYYATYYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL

序列標識符	蛋白質	序列
		123456789012345678901234567890 12
		VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.:157	LFA102輕鏈	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASKSVSTSGYTY MHWYQQKPGQPPKLLIYLASNRESGVPDRFSGSG SGTDFTLTISPVQAEDVATYYCQHSGELPPSFGQG TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
SEQ ID NO: 158	III-3R&JK4 FR2	**WYQQKPGKAPKLLIY**
SEQ ID NO: 159	His tag	**HHHHHH**

180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 140
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 140
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Val Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Ser Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Gly Gly Leu Gly Pro Ala Trp Phe Ser Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 157

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser
            20                  25                  30

Gly Tyr Thr Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
        35                  40                  45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
    50                  55                  60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65                  70                  75                  80

Pro Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Gly
                85                  90                  95

Glu Leu Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
            100                 105                 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
        115                 120                 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145                 150                 155                 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
                165                 170                 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
            180                 185                 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
        195                 200                 205
```

<210> 90
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 90
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Phe Phe Thr Asn Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 91
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 91

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

<210> 23
<211> 32
<212> PRT
<213> 智人

<400> 23
Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val Val Leu Thr
1 5 10 15

Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 24
<211> 30
<212> PRT
<213> 智人

<400> 24
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Leu Tyr Gly Phe Ser Leu Ser
20 25 30

<210> 25
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 25
Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 26
<211> 32
<212> PRT
<213> 智人

<400> 26
Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu Thr
1 5 10 15

Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 27
<211> 32
<212> PRT

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 158
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 158
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 159
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成6xHis標籤

<400> 159
His His His His His His
1 5

<213> 智人

<400> 27
Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 28
<211> 23
<212> PRT
<213> 智人

<400> 28
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 29
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 29
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 30
<211> 32
<212> PRT
<213> 智人

<400> 30
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 31
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 31

<400> 4

Met Lys Glu Asn Val Ala Ser Ala Thr Val Phe Thr Leu Leu Leu Phe
1 5 10 15

Leu Asn Thr Cys Leu Leu Asn Gly Gln Leu Pro Pro Gly Lys Pro Glu
20 25 30

Ile Phe Lys Cys Arg Ser Pro Asn Lys Glu Thr Phe Thr Cys Trp Trp
35 40 45

Arg Pro Gly Thr Asp Gly Gly Leu Pro Thr Asn Tyr Ser Leu Thr Tyr
50 55 60

His Arg Glu Gly Glu Thr Leu Met His Glu Cys Pro Asp Tyr Ile Thr
65 70 75 80

Gly Gly Pro Asn Ser Cys His Phe Gly Lys Gln Tyr Thr Ser Met Trp
85 90 95

Arg Thr Tyr Ile Met Met Val Asn Ala Thr Asn Gln Met Gly Ser Ser
100 105 110

Phe Ser Asp Glu Leu Tyr Val Asp Val Thr Tyr Ile Val Gln Pro Asp
115 120 125

Pro Pro Leu Glu Leu Ala Val Glu Val Lys Gln Pro Glu Asp Arg Lys
130 135 140

Pro Tyr Leu Trp Ile Lys Trp Ser Pro Pro Thr Leu Ile Asp Leu Lys
145 150 155 160

Thr Gly Trp Phe Thr Leu Leu Tyr Glu Ile Arg Leu Lys Pro Glu Lys
165 170 175

Ala Ala Glu Trp Glu Ile His Phe Ala Gly Gln Gln Thr Glu Phe Lys
180 185 190

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

Lys Pro Asp His Gly Tyr Trp Ser Ala Trp Ser Pro Ala Thr Phe Ile
210 215 220

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Phe Phe Thr Asn Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Lys
450

<210> 125
<211> 214
<212> PRT

145 150 155 160

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 94
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 94
Ser Gln Ser Thr His Val Pro Phe Thr
1 5

<210> 95
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 95
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Val Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 96
<211> 112

<212> PRT
<213> 智人

<400> 6

```
Met Lys Glu Asn Val Ala Ser Ala Thr Val Phe Thr Leu Leu Leu Phe
1               5                  10                  15

Leu Asn Thr Cys Leu Leu Asn Gly Gln Leu Pro Pro Gly Lys Pro Glu
            20                  25                  30

Ile Phe Lys Cys Arg Ser Pro Asn Lys Glu Thr Phe Thr Cys Trp Trp
        35                  40                  45

Arg Pro Gly Thr Asp Gly Gly Leu Pro Thr Asn Tyr Ser Leu Thr Tyr
    50                  55                  60

His Arg Glu Gly Glu Thr Leu Met His Glu Cys Pro Asp Tyr Ile Thr
65                  70                  75                  80

Gly Gly Pro Asn Ser Cys His Phe Gly Lys Gln Tyr Thr Ser Met Trp
                85                  90                  95

Arg Thr Tyr Ile Met Met Val Asn Ala Thr Asn Gln Met Gly Ser Ser
            100                 105                 110

Phe Ser Asp Glu Leu Tyr Val Asp Val Thr Tyr Ile Val Gln Pro Asp
        115                 120                 125

Pro Pro Leu Glu Leu Ala Val Glu Val Lys Gln Pro Glu Asp Arg Lys
    130                 135                 140

Pro Tyr Leu Trp Ile Lys Trp Ser Pro Pro Thr Leu Ile Asp Leu Lys
145                 150                 155                 160

Thr Gly Trp Phe Thr Leu Leu Tyr Glu Ile Arg Leu Lys Pro Glu Lys
                165                 170                 175

Ala Ala Glu Trp Glu Ile His Phe Ala Gly Gln Gln Thr Glu Phe Lys
            180                 185                 190

Ile Leu Ser Leu His Pro Gly Gln Lys Tyr Leu Val Gln Val Arg Cys
        195                 200                 205
```

<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 50
Ser Ala Ser Asn Arg Tyr Thr
1 5

<210> 51
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 51
Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 52
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 52
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

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

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 96
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Val Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 97
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Tyr或Phe

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Thr或Ser

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 53
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 53
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Tyr Val Gly Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

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

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
            20                  25                  30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
                85                  90                  95

Thr His Val Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 92
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 92
```
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His
1               5                  10                  15
```

<210> 93
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 93
```
Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1               5
```

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> 可存在或可不存在

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Phe、Trp或Leu

<400> 102
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Pro Xaa Thr
1 5 10

<210> 103
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 103
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Arg Leu Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 104
<211> 107

<210> 139
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 139

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

Gln	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	His	Ser
		20					25					30			

Asn	Gly	Asn	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser
	35					40					45				

Pro	Gln	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro
	50					55					60				

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

Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Phe	Cys	Ser	Gln	Ser
				85					90					95	

Thr	His	Val	Pro	Phe	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys
			100					105					110		

Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu
		115					120					125			

Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe
	130					135					140				

Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln
145					150					155					160

Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser
				165					170					175	

Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu

<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 42
Asn Gly Gly Leu Gly Pro Ala Trp Phe Ser Tyr
1 5 10

<210> 43
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 43
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Ser Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Gly Gly Leu Gly Pro Ala Trp Phe Ser Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

Gly Arg Ser Phe Phe Thr Asn Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Lys
450

<210> 149
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 149
Gly Gly Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Ile His
1 5 10

<210> 150
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 150
Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 151
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 32
<211> 32
<212> PRT
<213> 智人

<400> 32
Gly Val Pro Ser Arg Ile Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 33
<211> 23
<212> PRT
<213> 智人

<400> 33
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys
20

<210> 34
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 34
Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 35
<211> 32
<212> PRT
<213> 智人

<400> 35
Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Gly、Phe、Tyr或Trp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Ser、Asn、Thr、Leu、Gly、Tyr或Ala

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Tyr、Asn、Gly、Ile或Met

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Trp、Val、Pro、Gly、Tyr或不存在

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Phe、Gly、Ala、Tyr、Ser或不存在

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> Asp、Trp、Ala、Arg或不存在

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Met、Phe、Gly或不存在

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(11)
<223> 可存在或可不存在

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Asp、Thr、Ala、Ser或Gly

<400> 99
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ala Met Xaa Tyr
1 5 10

<210> 100
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

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

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

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335

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

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

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

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

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 157
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 11
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 11
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 142
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 142
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 146
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 146
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 136
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 136
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Thr Ser Phe
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Asp Tyr Ser Asn Trp Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 135
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 135
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Phe
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Asp Pro Ser Asp Thr Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

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

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

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

Glu Leu Ala Val Gly Pro Ala Gly Ala Pro Ala Thr Leu Leu Asn Glu
340 345 350

Ala Gly Lys Asp Ala Leu Lys Ser Ser Gln Thr Ile Lys Ser Arg Glu
355 360 365

Glu Gly Lys Ala Thr Gln Gln Arg Glu Val Glu Ser Phe His Ser Glu
370 375 380

Thr Asp Gln Asp Thr Pro Trp Leu Leu Pro Gln Glu Lys Thr Pro Phe
385 390 395 400

Gly Ser Ala Lys Pro Leu Asp Tyr Val Glu Ile His Lys Val Asn Lys
405 410 415

Asp Gly Ala Leu Ser Leu Leu Pro Lys Gln Arg Glu Asn Ser Gly Lys
420 425 430

Pro Lys Lys Pro Gly Thr Pro Glu Asn Asn Lys Glu Tyr Ala Lys Val
435 440 445

Ser Gly Val Met Asp Asn Asn Ile Leu Val Leu Val Pro Asp Pro His
450 455 460

Ala Lys Asn Val Ala Cys Phe Glu Glu Ser Ala Lys Glu Ala Pro Pro
465 470 475 480

Ser Leu Glu Gln Asn Gln Ala Glu Lys Ala Leu Ala Asn Phe Thr Ala
485 490 495

Thr Ser Ser Lys Cys Arg Leu Gln Leu Gly Gly Leu Asp Tyr Leu Asp
500 505 510

Pro Ala Cys Phe Thr His Ser Phe His
515 520

<210> 4
<211> 230
<212> PRT
<213> 智人

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Ile His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Pro Asn Asn Asp Gly Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Asp Gly Asn Tyr Val Gly Asp Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 116
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 116
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Pro Tyr Asn Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 104
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Thr Val Gly
1 5 10 15

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

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

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

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

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

<210> 105
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 105
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 137
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 137
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Ser Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Gly Gly Leu Gly Pro Ala Trp Phe Ser Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Lys
450

Pro Pro Leu Glu Leu Ala Val Glu Val Lys Gln Pro Glu Asp Arg Lys
130 135 140

Pro Tyr Leu Trp Ile Lys Trp Ser Pro Pro Thr Leu Ile Asp Leu Lys
145 150 155 160

Thr Gly Trp Phe Thr Leu Leu Tyr Glu Ile Arg Leu Lys Pro Glu Lys
165 170 175

Ala Ala Glu Trp Glu Ile His Phe Ala Gly Gln Gln Thr Glu Phe Lys
180 185 190

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

Lys Pro Asp His Gly Tyr Trp Ser Ala Trp Ser Pro Ala Thr Phe Ile
210 215 220

Gln Ile Pro Ser Asp Phe Thr Met Asn Asp Thr Thr Val Trp Ile Ser
225 230 235 240

Val Ala Val Leu Ser Ala Val Ile Cys Leu Ile Ile Val Trp Ala Val
245 250 255

Ala Leu Lys Gly Tyr Ser Met Val Thr Cys Ile Phe Pro Pro Val Pro
260 265 270

Gly Pro Lys Ile Lys Gly Phe Asp Ala His Leu Leu Glu Lys Gly Lys
275 280 285

Ser Glu Glu Leu Leu Ser Ala Leu Gly Cys Gln Asp Phe Pro Pro Thr
290 295 300

Ser Asp Tyr Glu Asp Leu Leu Val Glu Tyr Leu Glu Val Asp Asp Ser
305 310 315 320

Glu Asp Gln His Leu Met Ser Val His Ser Lys Glu His Pro Ser Gln
325 330 335

Gly Met Lys Pro Thr Tyr Leu Asp Pro Asp Thr Asp Ser Gly Arg Gly
340 345 350

<220>
<223>人工序列之描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Arg、Lys或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Ala或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Gln、Glu或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Ser、Arg或不存在

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Leu、Ile或不存在

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(9)
<223> 可存在或可不存在

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Asn、Tyr或不存在

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Gly、Ile、Val或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Asn、Tyr、Gly或Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Thr或Ser

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 128
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 128
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Tyr Val Gly Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 132
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 132
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Arg Leu Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Lys
450

Tyr Trp Ser Ala Trp Ser Pro Ala Thr Phe Ile Gln Ile Pro Ser Asp
115 120 125

Phe Thr Met Asn Asp Thr Thr Val Trp Ile Ser Val Ala Val Leu Ser
130 135 140

Ala Val Ile Cys Leu Ile Ile Val Trp Ala Val Ala Leu Lys Gly Tyr
145 150 155 160

Ser Met Val Thr Cys Ile Phe Pro Pro Val Pro Gly Pro Lys Ile Lys
165 170 175

Gly Phe Asp Ala His Leu Leu Glu Lys Gly Lys Ser Glu Glu Leu Leu
180 185 190

Ser Ala Leu Gly Cys Gln Asp Phe Pro Pro Thr Ser Asp Tyr Glu Asp
195 200 205

Leu Leu Val Glu Tyr Leu Glu Val Asp Asp Ser Glu Asp Gln His Leu
210 215 220

Met Ser Val His Ser Lys Glu His Pro Ser Gln Gly Met Lys Pro Thr
225 230 235 240

Tyr Leu Asp Pro Asp Thr Asp Ser Gly Arg Gly Ser Cys Asp Ser Pro
245 250 255

Ser Leu Leu Ser Glu Lys Cys Glu Glu Pro Gln Ala Asn Pro Ser Thr
260 265 270

Phe Tyr Asp Pro Glu Val Ile Glu Lys Pro Glu Asn Pro Glu Thr Thr
275 280 285

His Thr Trp Asp Pro Gln Cys Ile Ser Met Glu Gly Lys Ile Pro Tyr
290 295 300

Phe His Ala Gly Gly Ser Lys Cys Ser Thr Trp Pro Leu Pro Gln Pro
305 310 315 320

Ser Gln His Asn Pro Arg Ser Ser Tyr His Asn Ile Thr Asp Val Cys
325 330 335

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 138
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 138
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 129
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 129
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ala Thr Val Ser Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg His Arg Gly Asn Tyr Tyr Ala Thr Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

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

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

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

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

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270

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

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

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

<210> 83
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 83
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

<210> 84
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 66
Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 67
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 67
Ser Gln Ser Thr His Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 68
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 68
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Arg Leu Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Gly

<210> 78
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 78
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

<210> 79
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 79
Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

20 25 30

Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr His Cys Gln His His Ser Val Thr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 109
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 109
Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

```
Ala Ala Glu Trp Glu Ile His Phe Ala Gly Gln Gln Thr Glu Phe Lys
            180                 185                 190

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

Lys Pro Asp His Gly Tyr Trp Ser Ala Trp Ser Pro Ala Thr Phe Ile
    210                 215                 220

Gln Ile Pro Ser Asp Phe Thr Met Asn Asp Thr Thr Val Trp Ile Ser
225                 230                 235                 240

Val Ala Val Leu Ser Ala Val Ile Cys Leu Ile Ile Val Trp Ala Val
                245                 250                 255

Ala Leu Lys Gly Tyr Ser Met Val Thr Cys Ile Phe Pro Pro Val Pro
            260                 265                 270

Gly Pro Lys Ile Lys Gly Phe Asp Ala His Leu Leu Glu Lys Gly Lys
        275                 280                 285

Ser Glu Glu Leu Leu Ser Ala Leu Gly Cys Gln Asp Phe Pro Pro Thr
    290                 295                 300

Ser Asp Tyr Glu Asp Leu Leu Val Glu Tyr Leu Glu Val Asp Asp Ser
305                 310                 315                 320

Glu Asp Gln His Leu Met Ser Val His Ser Lys Glu His Pro Ser Gln
                325                 330                 335

Gly Asp Pro Leu Met Leu Gly Ala Ser His Tyr Lys Asn Leu Lys Ser
            340                 345                 350

Tyr Arg Pro Arg Lys Ile Ser Ser Gln Gly Arg Leu Ala Val Phe Thr
        355                 360                 365

Lys Ala Thr Leu Thr Thr Val Gln
    370                 375
```

<210> 6
<211> 349

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Phe Phe Thr Asn Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Val Ile Asp Pro Ser Asp Ser His Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asn Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 121
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 121
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Gly Arg Ser Phe Phe Thr Asn Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 72
Tyr Ile Tyr Pro Asn Asn Asp Gly Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Ser

<210> 73
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 73
Gly Asp Gly Asn Tyr Val Gly Asp Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 74
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 74
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Pro Asn Asn Asp Gly Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 13
<211> 105
<212> PRT
<213> 智人

<400> 13
Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
1 5 10 15

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
20 25 30

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
35 40 45

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
50 55 60

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
65 70 75 80

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
85 90 95

<210> 148
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 148

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 60
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Phe
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Asp Pro Ser Asp Thr Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 61
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 61
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Thr Ser Phe
20 25 30

<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Tyr、Phe或Gly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Thr或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Phe或Ile

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Thr或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Ser、Asp或Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Tyr、Phe或Asp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> Trp、Asn或Tyr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Met、Ile或Ala

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> His、Phe或Trp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> 可存在或可不存在

<400> 151

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Arg Leu Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 134
<211> 219
<212> PRT

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

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

<210> 154
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 154
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Gly Arg Ser Phe Phe Thr Asn Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

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

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

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

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

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

Gly Lys
450

<210> 131
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 131
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Phe
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asp Pro Ser Asp Thr Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

<400> 143

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5					10					15	

Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr
		20					25					30			

Asn	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
	35					40					45				

Gly	Tyr	Ile	Tyr	Pro	Asn	Asn	Asp	Gly	Thr	Gly	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe
50					55					60					

Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Thr	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80

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

Ala	Arg	Gly	Asp	Gly	Asn	Tyr	Val	Gly	Asp	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln
		100					105					110			

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

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

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

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

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

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

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

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 118
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 118
Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Phe Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Ser Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

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

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

Ser Arg Gln Leu Phe Tyr Tyr Gly Ser Arg Gly Ala Met Gly Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 119
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

Lys Ser Lys Ala Thr Met Asn Val Gly Ile Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Asp Gly Asn Tyr Val Gly Asp Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 117
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 117
Glu Val Gln Leu His Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Met Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Phe Tyr Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Gly Tyr Asn Gln Glu Phe
50 55 60

Lys Asn Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Ile Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Gly Trp Gly Ile Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

100 105 110

Phe Ala Gly Gln Gln Thr Glu Phe Lys Ile Leu Ser Leu His Pro Gly
115 120 125

Gln Lys Tyr Leu Val Gln Val Arg Cys Lys Pro Asp His Gly Tyr Trp
130 135 140

Ser Ala Trp Ser Pro Ala Thr Phe Ile Gln Ile Pro Ser Asp Phe Thr
145 150 155 160

Met Asn Asp Thr Thr Val Trp Ile Ser Val Ala Val Leu Ser Ala Val
165 170 175

Ile Cys Leu Ile Ile Val Trp Ala Val Ala Leu Lys Gly Tyr Ser Met
180 185 190

Val Thr Cys Ile Phe Pro Pro Val Pro Gly Pro Lys Ile Lys Gly Phe
195 200 205

Asp Ala His Leu Leu Glu Val Thr Pro
210 215

<210> 10
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 10
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

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

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 107
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His His Ser Gly Thr Pro Phe
85 90 95

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

<210> 108
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 108
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 64
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 64
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Arg Leu Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 65
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 65
Arg Ser Ser Gln Arg Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His
1 5 10 15

<210> 66

Ser His Val Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 110
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 110
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Thr Tyr Met
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

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

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Gly Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Thr Pro Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Asn
100 105

<210> 111
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 111
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Phe Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 153

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<400> 70
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Pro Asn Asn Asp Gly Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Asp Gly Asn Tyr Val Gly Asp Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 71
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 71
Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Asn Ile His
1 5 10

<210> 72
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 147
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 147
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 62
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 62
Gly Gly Thr Phe Thr Ser Phe Trp Met His
1 5 10

<210> 63
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 63
Val Ile Asp Pro Ser Asp Thr Tyr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

Ser Cys Asp Ser Pro Ser Leu Leu Ser Glu Lys Cys Glu Glu Pro Gln
355 360 365

Ala Asn Pro Ser Thr Phe Tyr Asp Pro Glu Val Ile Glu Lys Pro Glu
370 375 380

Asn Pro Glu Thr Thr His Thr Trp Asp Pro Gln Cys Ile Ser Met Glu
385 390 395 400

Gly Lys Ile Pro Tyr Phe His Ala Gly Gly Ser Lys Cys Ser Thr Trp
405 410 415

Pro Leu Pro Gln Pro Ser Gln His Asn Pro Arg Ser Ser Tyr His Asn
420 425 430

Ile Thr Asp Val Cys Glu Leu Ala Val Gly Pro Ala Gly Ala Pro Ala
435 440 445

Thr Leu Leu Asn Glu Ala Gly Lys Asp Ala Leu Lys Ser Ser Gln Thr
450 455 460

Ile Lys Ser Arg Glu Glu Gly Lys Ala Thr Gln Gln Arg Glu Val Glu
465 470 475 480

Ser Phe His Ser Glu Thr Asp Gln Asp Thr Pro Trp Leu Leu Pro Gln
485 490 495

Glu Lys Thr Pro Phe Gly Ser Ala Lys Pro Leu Asp Tyr Val Glu Ile
500 505 510

His Lys Val Asn Lys Asp Gly Ala Leu Ser Leu Leu Pro Lys Gln Arg
515 520 525

Glu Asn Ser Gly Lys Pro Lys Lys Pro Gly Thr Pro Glu Asn Asn Lys
530 535 540

Glu Tyr Ala Lys Val Ser Gly Val Met Asp Asn Asn Ile Leu Val Leu
545 550 555 560

Val Pro Asp Pro His Ala Lys Asn Val Ala Cys Phe Glu Glu Ser Ala

Arg Pro Gly Thr Asp Gly Gly Leu Pro Thr Asn Tyr Ser Leu Thr Tyr
50 55 60

His Arg Glu Gly Glu Thr Leu Met His Glu Cys Pro Asp Tyr Ile Thr
65 70 75 80

Gly Gly Pro Asn Ser Cys His Phe Gly Lys Gln Tyr Thr Ser Met Trp
85 90 95

Arg Thr Tyr Ile Met Met Val Asn Ala Thr Asn Gln Met Gly Ser Ser
100 105 110

Phe Ser Asp Glu Leu Tyr Val Asp Val Thr Tyr Ile Val Gln Pro Asp
115 120 125

Pro Pro Leu Glu Leu Ala Val Glu Val Lys Gln Pro Glu Asp Arg Lys
130 135 140

Pro Tyr Leu Trp Ile Lys Trp Ser Pro Pro Thr Leu Ile Asp Leu Lys
145 150 155 160

Thr Gly Trp Phe Thr Leu Leu Tyr Glu Ile Arg Leu Lys Pro Glu Lys
165 170 175

Ala Ala Glu Trp Glu Ile His Phe Ala Gly Gln Gln Thr Glu Phe Lys
180 185 190

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

Lys Pro Asp His Gly Tyr Trp Ser Ala Trp Ser Pro Ala Thr Phe Ile
210 215 220

Gln Ile Pro Ser Asp Phe Thr Met Asn Asp Thr Thr Val Trp Ile Ser
225 230 235 240

Val Ala Val Leu Ser Ala Val Ile Cys Leu Ile Ile Val Trp Ala Val
245 250 255

Ala Leu Lys Gly Tyr Ser Met Val Thr Cys Ile Phe Pro Pro Val Pro
260 265 270

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 14
<211> 30
<212> PRT
<213> 智人

<400> 14
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 15
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 15
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 16
<211> 32
<212> PRT
<213> 智人

<400> 16
Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 17
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 17
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 18
<211> 14
<212> PRT

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 126
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 126
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Phe Phe Thr Asn Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 89
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 89
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Phe Phe Thr Asn Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

565 570 575

Lys Glu Ala Pro Pro Ser Leu Glu Gln Asn Gln Ala Glu Lys Ala Leu
580 585 590

Ala Asn Phe Thr Ala Thr Ser Ser Lys Cys Arg Leu Gln Leu Gly Gly
595 600 605

Leu Asp Tyr Leu Asp Pro Ala Cys Phe Thr His Ser Phe His
610 615 620

<210> 2
<211> 209
<212> PRT
<213> 智人

<400> 2
Gln Leu Pro Pro Gly Lys Pro Glu Ile Phe Lys Cys Arg Ser Pro Asn
1 5 10 15

Lys Glu Thr Phe Thr Cys Trp Trp Arg Pro Gly Thr Asp Gly Gly Leu
20 25 30

Pro Thr Asn Tyr Ser Leu Thr Tyr His Arg Glu Gly Glu Thr Leu Met
35 40 45

His Glu Cys Pro Asp Tyr Ile Thr Gly Gly Pro Asn Ser Cys His Phe
50 55 60

Gly Lys Gln Tyr Thr Ser Met Trp Arg Thr Tyr Ile Met Met Val Asn
65 70 75 80

Ala Thr Asn Gln Met Gly Ser Ser Phe Ser Asp Glu Leu Tyr Val Asp
85 90 95

Val Thr Tyr Ile Val Gln Pro Asp Pro Pro Leu Glu Leu Ala Val Glu
100 105 110

Val Lys Gln Pro Glu Asp Arg Lys Pro Tyr Leu Trp Ile Lys Trp Ser
115 120 125

Pro Pro Thr Leu Ile Asp Leu Lys Thr Gly Trp Phe Thr Leu Leu Tyr
130 135 140

<400> 119
Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp
35 40 45

Met Gly Tyr Ile Gly Tyr Ser Gly Arg Thr Ser Phe Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

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

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 120
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 120
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Phe
20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Ala Arg Gly Asp Gly Asn Tyr Val Gly Asp Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 75
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 75
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Pro Asn Asn Asp Gly Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Ser Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Asp Gly Asn Tyr Val Gly Asp Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Val Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 114
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 114
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Met Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Gly Arg Ser Phe Phe Thr Asn Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 115
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 115
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 56
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 56
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Phe Trp Met His
1 5 10

<210> 57
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 57
Val Ile Asp Pro Ser Asp Thr Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 58
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 69
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 69
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Arg Leu Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 70
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 141
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 141
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

<213> 智人

<400> 18
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 19
<211> 32
<212> PRT
<213> 智人

<400> 19
Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 20
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 20
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 21
<211> 30
<212> PRT
<213> 智人

<400> 21
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser
20 25 30

<210> 22
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 22
Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu Ala His
1 5 10 15

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

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

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

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

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

<210> 155
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 155
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

<210> 80
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 80
Asn Ala Lys Thr Leu Ala Glu
1 5

<210> 81
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 81
Gln His His Tyr Ala Thr Pro Phe Thr
1 5

<210> 82
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 82
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Gln Ile Pro Ser Ala Trp
225 230

<210> 5
<211> 376
<212> PRT
<213> 智人

<400> 5
Met Lys Glu Asn Val Ala Ser Ala Thr Val Phe Thr Leu Leu Leu Phe
1 5 10 15

Leu Asn Thr Cys Leu Leu Asn Gly Gln Leu Pro Pro Gly Lys Pro Glu
20 25 30

Ile Phe Lys Cys Arg Ser Pro Asn Lys Glu Thr Phe Thr Cys Trp Trp
35 40 45

Arg Pro Gly Thr Asp Gly Gly Leu Pro Thr Asn Tyr Ser Leu Thr Tyr
50 55 60

His Arg Glu Gly Glu Thr Leu Met His Glu Cys Pro Asp Tyr Ile Thr
65 70 75 80

Gly Gly Pro Asn Ser Cys His Phe Gly Lys Gln Tyr Thr Ser Met Trp
85 90 95

Arg Thr Tyr Ile Met Met Val Asn Ala Thr Asn Gln Met Gly Ser Ser
100 105 110

Phe Ser Asp Glu Leu Tyr Val Asp Val Thr Tyr Ile Val Gln Pro Asp
115 120 125

Pro Pro Leu Glu Leu Ala Val Glu Val Lys Gln Pro Glu Asp Arg Lys
130 135 140

Pro Tyr Leu Trp Ile Lys Trp Ser Pro Pro Thr Leu Ile Asp Leu Lys
145 150 155 160

Thr Gly Trp Phe Thr Leu Leu Tyr Glu Ile Arg Leu Lys Pro Glu Lys
165 170 175

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 125

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

Ala Ala Glu Trp Glu Ile His Phe Ala Gly Gln Gln Thr Glu Phe Lys
180 185 190

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

Lys Pro Asp His Gly Tyr Trp Ser Ala Trp Ser Pro Ala Thr Phe Ile
210 215 220

Gln Ile Pro Ser Gly Asp Pro Leu Met Leu Gly Ala Ser His Tyr Lys
225 230 235 240

Asn Leu Lys Ser Tyr Arg Pro Arg Lys Ile Ser Ser Gln Gly Arg Leu
245 250 255

Ala Val Phe Thr Lys Ala Thr Leu Thr Thr Val Gln
260 265

<210> 9
<211> 217
<212> PRT
<213> 智人

<400> 9
Met His Glu Cys Pro Asp Tyr Ile Thr Gly Gly Pro Asn Ser Cys His
1 5 10 15

Phe Gly Lys Gln Tyr Thr Ser Met Trp Arg Thr Tyr Ile Met Met Val
20 25 30

Asn Ala Thr Asn Gln Met Gly Ser Ser Phe Ser Asp Glu Leu Tyr Val
35 40 45

Asp Val Thr Tyr Ile Val Gln Pro Asp Pro Pro Leu Glu Leu Ala Val
50 55 60

Glu Val Lys Gln Pro Glu Asp Arg Lys Pro Tyr Leu Trp Ile Lys Trp
65 70 75 80

Ser Pro Pro Thr Leu Ile Asp Leu Lys Thr Gly Trp Phe Thr Leu Leu
85 90 95

Tyr Glu Ile Arg Leu Lys Pro Glu Lys Ala Ala Glu Trp Glu Ile His

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Tyr、Val或Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Ile或Phe

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Asp、Tyr、Ser或Gly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Pro、Asn或不存在

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Ser、Tyr、Asn或Gly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Asp、Asn、Gly或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Gly、Ser、Asp或Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> Tyr、Gly、His、Ser或Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Thr、Ser或Ala

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Asn、Gly、Tyr或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Tyr或Phe

Ala Arg Ser Phe Phe Thr Asn Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Ser Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Gly Gly Leu Gly Pro Ala Trp Phe Ser Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 40
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 40
Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Trp Met His
1 5 10

<210> 41
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 41
Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Ser Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Asp

<210> 42

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 156
<211> 454
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 156
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 58
Gly Asp Tyr Ser Asn Trp Phe Thr Tyr
1 5

<210> 59
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 59
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Phe
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asp Pro Ser Asp Thr Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 60
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Phe或Ile

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Thr或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Ser、Asp或Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Tyr、Phe或Asp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> Trp、Asn或Tyr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Met、Ile或Ala

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> His、Phe或Trp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> 可存在或可不存在

<400> 97
Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asn
1 5 10

<210> 98
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

Gly Pro Lys Ile Lys Gly Phe Asp Ala His Leu Leu Glu Val Thr Pro
275 280 285

<210> 8
<211> 268
<212> PRT
<213> 智人

<400> 8
Met Lys Glu Asn Val Ala Ser Ala Thr Val Phe Thr Leu Leu Leu Phe
1 5 10 15

Leu Asn Thr Cys Leu Leu Asn Gly Gln Leu Pro Pro Gly Lys Pro Glu
20 25 30

Ile Phe Lys Cys Arg Ser Pro Asn Lys Glu Thr Phe Thr Cys Trp Trp
35 40 45

Arg Pro Gly Thr Asp Gly Gly Leu Pro Thr Asn Tyr Ser Leu Thr Tyr
50 55 60

His Arg Glu Gly Glu Thr Leu Met His Glu Cys Pro Asp Tyr Ile Thr
65 70 75 80

Gly Gly Pro Asn Ser Cys His Phe Gly Lys Gln Tyr Thr Ser Met Trp
85 90 95

Arg Thr Tyr Ile Met Met Val Asn Ala Thr Asn Gln Met Gly Ser Ser
100 105 110

Phe Ser Asp Glu Leu Tyr Val Asp Val Thr Tyr Ile Val Gln Pro Asp
115 120 125

Pro Pro Leu Glu Leu Ala Val Glu Val Lys Gln Pro Glu Asp Arg Lys
130 135 140

Pro Tyr Leu Trp Ile Lys Trp Ser Pro Pro Thr Leu Ile Asp Leu Lys
145 150 155 160

Thr Gly Trp Phe Thr Leu Leu Tyr Glu Ile Arg Leu Lys Pro Glu Lys
165 170 175

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Asn或Pro

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Gln、Asp或Pro

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Lys、Glu、Thr或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Phe、Leu或Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Gly、Ser、Asp或Asn

<400> 98
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Lys
1 5 10 15

Xaa

<210> 99
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Gly、Ser、Asn或Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Asp、Phe、Gly或Leu

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 134

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Arg Leu Val His Ser
            20                  25                  30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
                85                  90                  95

Thr His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
        115                 120                 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
    130                 135                 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145                 150                 155                 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
                165                 170                 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
            180                 185                 190
```

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Ser Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Gly Gly Leu Gly Pro Ala Trp Phe Ser Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 46
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 46
Gly Gly Thr Phe Thr Thr Tyr Trp Met His
1 5 10

<210> 47
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 47
Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Ser Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
1 5 10 15

<400> 54
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Tyr Val Gly Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 55
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 55
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Phe
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asp Pro Ser Asp Thr Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 84
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Phe Phe Thr Asn Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 85
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 85
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Ile His
1 5 10

<210> 86
<211> 17
<212> PRT

<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Thr、Ser或Ala

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Asn、Gly、Tyr或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Tyr或Phe

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Asn、Pro或Ala

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Gln、Asp或Pro

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Lys、Glu、Thr或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Phe、Leu或Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Lys或Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Gly、Ser、Asp或Asn

<400> 152
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa

<210> 153
<211> 448

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 86
Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 87
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 87
Ser Phe Phe Thr Asn Trp Phe Ala Tyr
1 5

<210> 88
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 88
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 145
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 145
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 143
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Glu Leu Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 112
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 112
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Phe
20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Asp Pro Ser Asp Thr Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

<210> 76
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 76

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

<210> 77
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 77

Tyr	Ile	Tyr	Pro	Asn	Asn	Asp	Gly	Thr	Gly	Tyr	Ala	Gln	Lys	Leu	Gln
1				5				10						15	

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 133
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 133
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

<210> 44
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 44
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Ser Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Gly Gly Leu Gly Pro Ala Trp Phe Ser Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 45
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 45
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

<210> 48
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 48
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 49
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 49
Lys Ala Ser Gln Tyr Val Gly Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 50

Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asn
1 5 10

<210> 152
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Tyr、Val或Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Ile或Phe

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Asp、Tyr、Ser或Gly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Pro、Asn或不存在

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Ser、Tyr、Asn或Gly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Asp、Asn、Gly或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Gly、Ser、Asp或Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> Tyr、Gly、His、Ser或Arg

<220>

<210> 36
<211> 23
<212> PRT
<213> 智人

<400> 36
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys
20

<210> 37
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 37
Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 38
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 38
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 39
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 39
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Phe、Ala或Tyr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Ser、Glu、Thr或Ser

<400> 101
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 102
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Gln、Ser或Phe

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Gln或His

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Ser、His、Gly、Tyr或Trp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Ser、Thr或Tyr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> His、Ser、Ala、Gly或Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Val、Thr或Tyr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 122
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 122
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Gly Arg Ser Phe Phe Thr Asn Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 123
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

Glu Ile Arg Leu Lys Pro Glu Lys Ala Ala Glu Trp Glu Ile His Phe
145 150 155 160

Ala Gly Gln Gln Thr Glu Phe Lys Ile Leu Ser Leu His Pro Gly Gln
165 170 175

Lys Tyr Leu Val Gln Val Arg Cys Lys Pro Asp His Gly Tyr Trp Ser
180 185 190

Ala Trp Ser Pro Ala Thr Phe Ile Gln Ile Pro Ser Asp Phe Thr Met
195 200 205

Asn

<210> 3
<211> 521
<212> PRT
<213> 智人

<400> 3
Met Lys Glu Asn Val Ala Ser Ala Thr Val Phe Thr Leu Leu Leu Phe
1 5 10 15

Leu Asn Thr Cys Leu Leu Asn Val Gln Pro Asp Pro Pro Leu Glu Leu
20 25 30

Ala Val Glu Val Lys Gln Pro Glu Asp Arg Lys Pro Tyr Leu Trp Ile
35 40 45

Lys Trp Ser Pro Pro Thr Leu Ile Asp Leu Lys Thr Gly Trp Phe Thr
50 55 60

Leu Leu Tyr Glu Ile Arg Leu Lys Pro Glu Lys Ala Ala Glu Trp Glu
65 70 75 80

Ile His Phe Ala Gly Gln Gln Thr Glu Phe Lys Ile Leu Ser Leu His
85 90 95

Pro Gly Gln Lys Tyr Leu Val Gln Val Arg Cys Lys Pro Asp His Gly
100 105 110

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 123
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Phe Phe Thr Asn Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 124
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 124
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

<210> 130
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 130

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

【序列表】

<110> 美商艾伯維有限公司
<120> 催乳激素受體結合蛋白質及其用途

<130> 117813-10363

<140> TW 102147873
<141> 2013-12-23

<150> 61/745,707
<151> 2012-12-24

<160> 159

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 622
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1

```
Met Lys Glu Asn Val Ala Ser Ala Thr Val Phe Thr Leu Leu Leu Phe
1               5                  10                  15

Leu Asn Thr Cys Leu Leu Asn Gly Gln Leu Pro Pro Gly Lys Pro Glu
            20                  25                  30

Ile Phe Lys Cys Arg Ser Pro Asn Lys Glu Thr Phe Thr Cys Trp Trp
        35                  40                  45

Arg Pro Gly Thr Asp Gly Gly Leu Pro Thr Asn Tyr Ser Leu Thr Tyr
    50                  55                  60

His Arg Glu Gly Glu Thr Leu Met His Glu Cys Pro Asp Tyr Ile Thr
65                  70                  75                  80

Gly Gly Pro Asn Ser Cys His Phe Gly Lys Gln Tyr Thr Ser Met Trp
                85                  90                  95

Arg Thr Tyr Ile Met Met Val Asn Ala Thr Asn Gln Met Gly Ser Ser
            100                 105                 110

Phe Ser Asp Glu Leu Tyr Val Asp Val Thr Tyr Ile Val Gln Pro Asp
        115                 120                 125
```

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 127
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 127
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Tyr Val Gly Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 113
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 113
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Met Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Ser Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Gly Gly Leu Gly Pro Ala Trp Phe Ser Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120

```
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 12
<211> 106
<212> PRT
<213> 智人

<400> 12

```
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1               5                   10                  15
```

435 440 445

Gly Lys
450

<210> 144
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 144
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Lys Pro Asp His Gly Tyr Trp Ser Ala Trp Ser Pro Ala Thr Phe Ile
210 215 220

Gln Ile Pro Ser Asp Phe Thr Met Asn Asp Thr Thr Val Trp Ile Ser
225 230 235 240

Val Ala Val Leu Ser Ala Val Ile Cys Leu Ile Ile Val Trp Ala Val
245 250 255

Ala Leu Lys Gly Tyr Ser Met Val Thr Cys Ile Phe Pro Pro Val Pro
260 265 270

Gly Pro Lys Ile Lys Gly Phe Asp Ala His Leu Leu Glu Lys Gly Lys
275 280 285

Ser Glu Glu Leu Leu Ser Ala Leu Gly Cys Gln Asp Phe Pro Pro Thr
290 295 300

Ser Asp Tyr Glu Asp Leu Leu Val Glu Tyr Leu Glu Val Asp Asp Ser
305 310 315 320

Glu Asp Gln His Leu Met Ser Val His Ser Lys Glu His Pro Ser Gln
325 330 335

Glu Arg Glu Gln Arg Gln Ala Gln Glu Ala Arg Asp Ser
340 345

<210> 7
<211> 288
<212> PRT
<213> 智人

<400> 7
Met Lys Glu Asn Val Ala Ser Ala Thr Val Phe Thr Leu Leu Leu Phe
1 5 10 15

Leu Asn Thr Cys Leu Leu Asn Gly Gln Leu Pro Pro Gly Lys Pro Glu
20 25 30

Ile Phe Lys Cys Arg Ser Pro Asn Lys Glu Thr Phe Thr Cys Trp Trp
35 40 45

20 25 30

Asn Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Pro Asn Asn Asp Gly Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Ser Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Asp Gly Asn Tyr Val Gly Asp Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

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

35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Asn Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Val Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 106
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 106
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Pro Pro Gln Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Ala Thr Pro Phe
85 90 95

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

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Tyr或Ala

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Leu、Val或Met

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> His、Ala、Thr或Glu

<400> 100
Xaa Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Val His Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

<210> 101
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Lys、Asn、Ser或Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Ala、Val或Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Ser或Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Asn或Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Arg或Leu

201920245
專利案號：107129010
原申請案號：102147873
201920245

【發明摘要】

【中文發明名稱】

催乳激素受體結合蛋白質及其用途

【英文發明名稱】

PROLACTIN RECEPTOR BINDING PROTEINS AND USES THEREOF

【中文】

本發明包含PRLR結合蛋白質。特定言之，本發明係關於抗體，該等抗體為嵌合、CDR移植及人類化抗體。較佳抗體對hPRLR具有高親和力且在活體外及活體內中和hPRLR活性。本發明之抗體可為全長抗體或其抗原結合部分。亦提供本發明抗體之製造方法及使用方法。本發明之抗體或抗體部分適用於偵測hPRLR及例如在罹患其中hPRLR活性有害之病症的人類個體中抑制hPRLR活性。本發明亦包括抗-PRLR抗體藥物結合物(ADC)。

【英文】

The present invention encompasses PRLR binding proteins. Specifically, the invention relates to antibodies that are chimeric, CDR grafted and humanized antibodies. Preferred antibodies have high affinity for hPRLR and neutralize hPRLR activity in vitro and in vivo. An antibody of the invention can be a full-length antibody or an antigen-binding portion thereof. Methods of making and methods of using the antibodies of the invention are also provided. The antibodies, or antibody portions, of the invention are useful for detecting hPRLR and

for inhibiting hPRLR activity, e.g., in a human subject suffering from a disorder in which hPRLR activity is detrimental. Also included in the invention are anti-PRLR antibody drug conjugates (ADCs).

【指定代表圖】

圖6

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種包含抗原結合域之結合蛋白質，該結合蛋白質能夠結合催乳激素受體(PRLR)，該抗原結合域包含至少一個包含選自由以下組成之群之胺基酸序列的CDR：SEQ ID No: 97、98、99、100、101、102、151及152。

【第2項】

如請求項1之結合蛋白質，其中該至少一個CDR包含選自由以下組成之群之胺基酸序列：SEQ ID No: 40-42、46、47、49-51、56-58、62、63、65-67、71-73、77、79-81、85-87、92-94、149及150。

【第3項】

如請求項1或2之結合蛋白質，其中該結合蛋白質包含至少3個CDR。

【第4項】

如請求項1或2之結合蛋白質，其中該至少3個CDR為選自由以下組成之群之重鏈可變域CDR組(CDR1、CDR2及CDR3)：SEQ ID NO: 40、41及42；SEQ ID NO: 46、47及42；SEQ ID NO: 56、57及58；SEQ ID NO: 62、63及58；SEQ ID NO: 71、72及73；SEQ ID NO: 71、77及73；SEQ ID NO: 85、86及87；SEQ ID NO: 149、150及87。

【第5項】

如請求項1或2之結合蛋白質，其中該至少3個CDR為選自由以下組成之群之輕鏈可變域CDR組(CDR1、CDR2及CDR3)：SEQ ID NO: 49、50及51；SEQ ID NO: 65、66及67；SEQ ID NO: 79、80及81；及SEQ ID NO: 92、93及94。

【第6項】

如請求項5之結合蛋白質，其進一步包含選自由以下組成之群之重鏈可變域CDR組：SEQ ID NO: 40、41及42；SEQ ID NO: 46、47及42；SEQ ID NO: 56、57及58；SEQ ID NO: 62、63及58；SEQ ID NO: 71、72及73；SEQ ID NO: 71、77及73；SEQ ID NO: 85、86及87；SEQ ID NO: 149、150及87。

【第7項】

如請求項6之結合蛋白質，其中該至少兩個可變域CDR組係選自由以下組成之群：

(1)重鏈可變域CDR組SEQ ID No: 40、41及42或SEQ ID No: 46、47及42中任一個，及輕鏈可變域CDR組SEQ ID No: 49、50及51；

(2)重鏈可變域CDR組SEQ ID No: 56、57及58或SEQ ID No: 62、63及58中任一個，及輕鏈可變域CDR組SEQ ID No: 65、66及67；

(3)重鏈可變域CDR組SEQ ID No: 71、72及73或SEQ ID No: 71、77及73中任一個，及輕鏈可變域CDR組SEQ ID No: 79、80及81；以及

(4)重鏈可變域CDR組SEQ ID No: 85、86及87或SEQ ID No: 149、150及87中任一個，及輕鏈可變域CDR組SEQ ID No: 92、93及94。

【第8項】

如請求項1或2之結合蛋白質，其進一步包含人類受體構架。

【第9項】

如請求項8之結合蛋白質，其中該人類受體構架包含選自由SEQ ID No: 14-38組成之群之胺基酸序列。

【第10項】

如請求項8之結合蛋白質，其中該人類受體構架包含至少一個構架區胺基酸取代，其中該構架之該胺基酸序列與該人類受體構架之該序列至少65%一致且包含至少70個與該人類受體構架一致之胺基酸殘基。

【第11項】

如請求項10之結合蛋白質，其中該人類受體構架在關鍵殘基上包含至少一個構架區胺基酸取代，該關鍵殘基選自由以下組成之群：

鄰接CDR之殘基；

糖基化位點殘基；

稀有殘基；

能夠與人類PRLR相互作用之殘基；

能夠與CDR相互作用之殘基；

典型殘基；

重鏈可變區與輕鏈可變區之間的接觸殘基；

游標區內之殘基；及

Chothia定義之可變重鏈CDR1與Kabat定義之第一重鏈構架之間重疊的區域中之殘基。

【第12項】

如請求項10之結合蛋白質，其中該關鍵殘基係選自由以下組成之群：2L、43L、48L、58L、64L、87L、27H、48H、60H、63H、64H、65H、67H、69H、71H、73H、75H、93H。

【第13項】

如請求項12之結合蛋白質，其中該結合蛋白質為共同人類可變域。

【第14項】

如請求項1或2之結合蛋白質，其中該結合蛋白質包含至少一個具有選自由以下組成之群之胺基酸序列的可變域：SEQ ID NO: 39；SEQ ID NO: 43；SEQ ID NO: 44；SEQ ID NO: 45；SEQ ID NO: 55；SEQ ID NO: 59；SEQ ID NO: 60；SEQ ID NO: 61；SEQ ID NO: 70；SEQ ID NO: 74；SEQ ID NO: 75；SEQ ID NO: 76；SEQ ID NO: 84；SEQ ID NO: 88；SEQ ID NO: 89；SEQ ID NO: 90；SEQ ID NO: 121；SEQ ID NO: 122及SEQ ID NO: 123。

【第15項】

如請求項1或2之結合蛋白質，其中該結合蛋白質包含兩個可變域，其中該兩個可變域具有選自由以下組成之群之胺基酸序列：

(1) SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 43、SEQ ID NO: 44或SEQ ID NO: 45之一；及SEQ ID NO: 48、SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 53或SEQ ID NO: 54之一；

(2) SEQ ID NO: 55、SEQ ID NO: 59、SEQ ID NO: 60或SEQ ID NO: 61之一；及SEQ ID NO: 64、SEQ ID NO: 68或SEQ ID NO: 69之一；

(3) SEQ ID NO: 70、SEQ ID NO: 74、SEQ ID NO: 75或SEQ ID NO: 76之一；及SEQ ID NO: 78、SEQ ID NO: 82或SEQ ID NO: 83之一；及

(4) SEQ ID NO: 84、SEQ ID NO: 88、SEQ ID NO: 89、SEQ

ID NO: 90、SEQ ID NO: 121、SEQ ID NO: 122或SEQ ID NO: 123之一；及SEQ ID NO: 91、SEQ ID NO: 95或SEQ ID NO: 96之一。

【第16項】

如請求項1或2之結合蛋白質，其中該結合蛋白質包含至少一個具有選自由以下組成之群之胺基酸序列的可變域：SEQ ID NO: 48；SEQ ID NO: 52；SEQ ID NO: 53；SEQ ID NO: 54；SEQ ID NO: 64；SEQ ID NO: 68；SEQ ID NO: 69；SEQ ID NO: 78；SEQ ID NO: 82；SEQ ID NO: 83；SEQ ID NO: 91；SEQ ID NO: 95；及SEQ ID NO: 96。

【第17項】

如請求項1或2之結合蛋白質，其中該結合蛋白質包含選自由以下組成之群之重鏈序列及輕鏈序列：

(a)具有SEQ ID NO: 124之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 125之胺基酸序列之輕鏈；

(b)具有SEQ ID NO: 124之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 126之胺基酸序列之輕鏈；

(c)具有SEQ ID NO: 124之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 127之胺基酸序列之輕鏈；

(d)具有SEQ ID NO: 124之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 128之胺基酸序列之輕鏈；

(e)具有SEQ ID NO: 129之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 125之胺基酸序列之輕鏈；

(f)具有SEQ ID NO: 129之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID

NO: 126之胺基酸序列之輕鏈；

(g)具有SEQ ID NO: 129之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 127之胺基酸序列之輕鏈；

(h)具有SEQ ID NO: 129之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 128之胺基酸序列之輕鏈；

(i)具有SEQ ID NO: 130之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 125之胺基酸序列之輕鏈；

(j)具有SEQ ID NO: 130之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 126之胺基酸序列之輕鏈；

(k)具有SEQ ID NO: 130之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 127之胺基酸序列之輕鏈；

(l)具有SEQ ID NO: 130之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 128之胺基酸序列之輕鏈；

(m)具有SEQ ID NO: 131之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 132之胺基酸序列之輕鏈；

(n)具有SEQ ID NO: 131之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 133之胺基酸序列之輕鏈；

(o)具有SEQ ID NO: 131之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 134之胺基酸序列之輕鏈；

(p)具有SEQ ID NO: 135之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 132之胺基酸序列之輕鏈；

(q)具有SEQ ID NO: 135之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 133之胺基酸序列之輕鏈；

(r)具有SEQ ID NO: 135之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID

NO: 134之胺基酸序列之輕鏈；

(s)具有SEQ ID NO: 136之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 132之胺基酸序列之輕鏈；

(t)具有SEQ ID NO: 136之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 133之胺基酸序列之輕鏈；

(u)具有SEQ ID NO: 136之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 134之胺基酸序列之輕鏈；

(v)具有SEQ ID NO: 137之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 138之胺基酸序列之輕鏈；

(w)具有SEQ ID NO: 137之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 139之胺基酸序列之輕鏈；

(x)具有SEQ ID NO: 137之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 140之胺基酸序列之輕鏈；

(y)具有SEQ ID NO: 141之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 138之胺基酸序列之輕鏈；

(z)具有SEQ ID NO: 141之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 139之胺基酸序列之輕鏈；

(aa)具有SEQ ID NO: 141之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 140之胺基酸序列之輕鏈；

(bb)具有SEQ ID NO: 142之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 138之胺基酸序列之輕鏈；

(cc)具有SEQ ID NO: 142之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 139之胺基酸序列之輕鏈；

(dd)具有SEQ ID NO: 142之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID

NO: 140之胺基酸序列之輕鏈；

(ee)具有SEQ ID NO: 143之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 144之胺基酸序列之輕鏈；

(ff)具有SEQ ID NO: 143之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 145之胺基酸序列之輕鏈；

(gg)具有SEQ ID NO: 143之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 146之胺基酸序列之輕鏈；

(hh)具有SEQ ID NO: 147之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 144之胺基酸序列之輕鏈；

(ii)具有SEQ ID NO: 147之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 145之胺基酸序列之輕鏈；

(jj)具有SEQ ID NO: 147之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 146之胺基酸序列之輕鏈；

(kk)具有SEQ ID NO: 148之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 144之胺基酸序列之輕鏈；

(ll)具有SEQ ID NO: 148之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 145之胺基酸序列之輕鏈；

(mm)具有SEQ ID NO: 148之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 146之胺基酸序列之輕鏈；

(nn)具有SEQ ID NO: 153之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 139之胺基酸序列之輕鏈；

(oo)具有SEQ ID NO: 154之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 139之胺基酸序列之輕鏈；及

(pp)具有SEQ ID NO: 155之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID

NO: 139之胺基酸序列之輕鏈。

【第18項】

如請求項1或2之結合蛋白質，其中該結合蛋白質結合PRLR之配位體結合D1結構域。

【第19項】

如請求項1或2之結合蛋白質，其中該結合蛋白質抑制催乳激素與PRLR之結合。

【第20項】

如請求項1或2之結合蛋白質，其中該結合蛋白質能夠調節PRLR之生物功能。

【第21項】

如請求項1或2之結合蛋白質，其中該結合蛋白質能夠中和PRLR。

【第22項】

如請求項1或2之結合蛋白質，其中該結合蛋白質對PRLR具有選自由以下組成之群之締合速率常數(K_{on})：至少約10^2 $M^{-1}s^{-1}$；至少約10^3 $M^{-1}s^{-1}$；至少約10^4 $M^{-1}s^{-1}$；至少約10^5 $M^{-1}s^{-1}$；及至少約10^6 $M^{-1}s^{-1}$；如藉由表面電漿子共振量測。

【第23項】

如請求項1或2之結合蛋白質，其中該結合蛋白質對PRLR具有選自由以下組成之群之解離速率常數(K_{off})：至多約10^{-3} s^{-1}；至多約10^{-4} s^{-1}；至多約10^{-5} s^{-1}；及至多約10^{-6} s^{-1}；如藉由表面電漿子共振量測。

【第24項】

如請求項1或2之結合蛋白質，其中該結合蛋白質對PRLR具有選

自由以下組成之群之解離常數(K_D)：至多約10^{-7} M；至多約10^{-8} M；至多約10^{-9} M；至多約10^{-10} M；至多約10^{-11} M；至多約10^{-12} M；及至多10^{-13} M。

【第25項】

一種能夠結合PRLR之結合蛋白質，其與包含選自由以下組成之群之重鏈可變域及輕鏈可變域的抗體競爭：

(1)具有選自由SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 43、SEQ ID NO: 44及SEQ ID NO: 45組成之群之胺基酸序列的可變重鏈；及具有選自由SEQ ID NO: 48、SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 53及SEQ ID NO: 54組成之群之胺基酸序列的可變輕鏈；

(2)具有選自由SEQ ID NO: 55、SEQ ID NO: 59、SEQ ID NO: 60及SEQ ID NO: 61組成之群之胺基酸序列的可變重鏈；及具有選自由SEQ ID NO: 64、SEQ ID NO: 68及SEQ ID NO: 69組成之群之胺基酸序列的可變輕鏈；

(3)具有選自由SEQ ID NO: 84、SEQ ID NO: 88、SEQ ID NO: 89、SEQ ID NO: 90、SEQ ID NO: 121、SEQ ID NO: 122及SEQ ID NO: 123組成之群之胺基酸序列的可變重鏈；及具有選自由SEQ ID NO: 91、SEQ ID NO: 95及SEQ ID NO: 96組成之群之胺基酸序列的可變輕鏈；

(4) SEQ ID NO: 112中闡述之可變重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 103中闡述之可變輕鏈胺基酸序列；

(5) SEQ ID NO: 113中闡述之可變重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 104中闡述之可變輕鏈胺基酸序列；

(6) SEQ ID NO: 114中闡述之可變重鏈胺基酸序列及SEQ ID

NO: 105中闡述之可變輕鏈胺基酸序列；

(7) SEQ ID NO: 116中闡述之可變重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 107中闡述之可變輕鏈胺基酸序列；

(8) SEQ ID NO: 117中闡述之可變重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 108中闡述之可變輕鏈胺基酸序列；

(9) SEQ ID NO: 118中闡述之可變重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 109中闡述之可變輕鏈胺基酸序列；

(10) SEQ ID NO: 119中闡述之可變重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 110中闡述之可變輕鏈胺基酸序列；及

(11) SEQ ID NO: 120中闡述之可變重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 111中闡述之可變輕鏈胺基酸序列。

【第26項】

如請求項25之結合蛋白質，其中該結合蛋白質與包含選自由以下組成之群之重鏈可變域及輕鏈可變域的抗體競爭：

(1)具有選自由SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 43、SEQ ID NO: 44及SEQ ID NO: 45組成之群之胺基酸序列的可變重鏈；及具有選自由SEQ ID NO: 48、SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 53及SEQ ID NO: 54組成之群之胺基酸序列的可變輕鏈；

(2)具有選自由SEQ ID NO: 55、SEQ ID NO: 59、SEQ ID NO: 60及SEQ ID NO: 61組成之群之胺基酸序列的可變重鏈；及具有選自由SEQ ID NO: 64、SEQ ID NO: 68及SEQ ID NO: 69組成之群之胺基酸序列的可變輕鏈；

(3)具有選自由SEQ ID NO: 84、SEQ ID NO: 88、SEQ ID NO: 89、SEQ ID NO: 90、SEQ ID NO: 121、SEQ ID NO: 122及SEQ

ID NO: 123組成之群之胺基酸序列的可變重鏈；及具有選自由SEQ ID NO: 91、SEQ ID NO: 95及SEQ ID NO: 96組成之群之胺基酸序列的可變輕鏈；

(4) SEQ ID NO: 112中闡述之可變重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 103中闡述之可變輕鏈胺基酸序列；

(5) SEQ ID NO: 113中闡述之可變重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 104中闡述之可變輕鏈胺基酸序列；

(6) SEQ ID NO: 114中闡述之可變重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 105中闡述之可變輕鏈胺基酸序列；及

(7) SEQ ID NO: 120中闡述之可變重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 111中闡述之可變輕鏈胺基酸序列。

【第27項】

如請求項25之結合蛋白質，其中該結合蛋白質與包含SEQ ID NO: 119中闡述之可變重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 110中闡述之可變輕鏈胺基酸序列的抗體競爭。

【第28項】

如請求項25之結合蛋白質，其中該結合蛋白質與包含具有選自由SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 43、SEQ ID NO: 44及SEQ ID NO: 45組成之群之胺基酸序列的可變重鏈及具有選自由SEQ ID NO: 48、SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 53及SEQ ID NO: 54組成之群之胺基酸序列的可變輕鏈的抗體競爭。

【第29項】

如請求項25之結合蛋白質，其中該結合蛋白質與包含具有選自由SEQ ID NO: 84、SEQ ID NO: 88、SEQ ID NO: 89、SEQ ID NO:

90、SEQ ID NO: 121、SEQ ID NO: 122及SEQ ID NO: 123組成之群之胺基酸序列的可變重鏈及具有選自由SEQ ID NO: 91、SEQ ID NO: 95及SEQ ID NO: 96組成之群之胺基酸序列的可變輕鏈的抗體競爭。

【第30項】

一種能夠結合PRLR之結合蛋白質，其與包含選自由以下組成之群之重鏈序列及輕鏈序列的抗體競爭：

(a)具有SEQ ID NO: 124之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 125之胺基酸序列之輕鏈；

(b)具有SEQ ID NO: 124之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 126之胺基酸序列之輕鏈；

(c)具有SEQ ID NO: 124之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 127之胺基酸序列之輕鏈；

(d)具有SEQ ID NO: 124之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 128之胺基酸序列之輕鏈；

(e)具有SEQ ID NO: 129之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 125之胺基酸序列之輕鏈；

(f)具有SEQ ID NO: 129之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 126之胺基酸序列之輕鏈；

(g)具有SEQ ID NO: 129之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 127之胺基酸序列之輕鏈；

(h)具有SEQ ID NO: 129之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 128之胺基酸序列之輕鏈；

(i)具有SEQ ID NO: 130之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 125之胺基酸序列之輕鏈；

(j)具有SEQ ID NO: 130之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 126之胺基酸序列之輕鏈；

(k)具有SEQ ID NO: 130之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 127之胺基酸序列之輕鏈；

(l)具有SEQ ID NO: 130之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 128之胺基酸序列之輕鏈；

(m)具有SEQ ID NO: 131之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 132之胺基酸序列之輕鏈；

(n)具有SEQ ID NO: 131之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 133之胺基酸序列之輕鏈；

(o)具有SEQ ID NO: 131之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 134之胺基酸序列之輕鏈；

(p)具有SEQ ID NO: 135之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 132之胺基酸序列之輕鏈；

(q)具有SEQ ID NO: 135之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 133之胺基酸序列之輕鏈；

(r)具有SEQ ID NO: 135之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 134之胺基酸序列之輕鏈；

(s)具有SEQ ID NO: 136之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 132之胺基酸序列之輕鏈；

(t)具有SEQ ID NO: 136之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 133之胺基酸序列之輕鏈；

(u)具有SEQ ID NO: 136之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 134之胺基酸序列之輕鏈；

(v)具有SEQ ID NO: 137之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 138之胺基酸序列之輕鏈；

(w)具有SEQ ID NO: 137之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 139之胺基酸序列之輕鏈；

(x)具有SEQ ID NO: 137之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 140之胺基酸序列之輕鏈；

(y)具有SEQ ID NO: 141之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 138之胺基酸序列之輕鏈；

(z)具有SEQ ID NO: 141之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 139之胺基酸序列之輕鏈；

(aa)具有SEQ ID NO: 141之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 140之胺基酸序列之輕鏈；

(bb)具有SEQ ID NO: 142之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 138之胺基酸序列之輕鏈；

(cc)具有SEQ ID NO: 142之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 139之胺基酸序列之輕鏈；

(dd)具有SEQ ID NO: 142之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 140之胺基酸序列之輕鏈；

(ee)具有SEQ ID NO: 143之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 144之胺基酸序列之輕鏈；

(ff)具有SEQ ID NO: 143之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 145之胺基酸序列之輕鏈；

(gg)具有SEQ ID NO: 143之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 146之胺基酸序列之輕鏈；

(hh)具有SEQ ID NO: 147之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 144之胺基酸序列之輕鏈；

(ii)具有SEQ ID NO: 147之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 145之胺基酸序列之輕鏈；

(jj)具有SEQ ID NO: 147之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 146之胺基酸序列之輕鏈；

(kk)具有SEQ ID NO: 148之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 144之胺基酸序列之輕鏈；

(ll)具有SEQ ID NO: 148之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 145之胺基酸序列之輕鏈；

(mm)具有SEQ ID NO: 148之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 146之胺基酸序列之輕鏈；

(nn)具有SEQ ID NO: 153之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 139之胺基酸序列之輕鏈；

(oo)具有SEQ ID NO: 154之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 139之胺基酸序列之輕鏈；及

(pp)具有SEQ ID NO: 155之胺基酸序列之重鏈；及具有SEQ ID NO: 139之胺基酸序列之輕鏈。

【第31項】

一種能夠結合PRLR之結合蛋白質，其結合於PRLR中包含SEQ ID NO: 2之胺基酸殘基E8、F10、C12、R25、E43、G44、I76、D91、E92、L93、Y94、V95、D96、Y99、I100、E145、F160、K185、D187、H188、Y190及W191中三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個或所有的抗原決定基。

【第32項】

如請求項31之結合蛋白質，其中該抗原決定基包含該等胺基酸殘基中至少五個。

【第33項】

如請求項31之結合蛋白質，其中該抗原決定基包含SEQ ID NO: 2之胺基酸殘基E8、F10、C12、R25、E43、G44、I76、D91、E92、L93、Y94、V95、D96、Y99、I100、E145、F160、K185、D187、H188、Y190及W191中所有。

【第34項】

如請求項31至33中任一項之結合蛋白質，其中該結合蛋白質為選自由Ab1、Ab6、chAb6及Ab14-Ab25組成之群之抗體或其抗原結合部分。

【第35項】

一種能夠結合PRLR之結合蛋白質，其結合於PRLR中包含SEQ ID NO: 2之胺基酸殘基E8、I9、F10、K11、C12、R25、E43、G44、W72、T74、I76、D91、E92、L93、Y94、V95、D96、T98、Y99、I100、W139、L143、E145、F160、K185、D187、H188、Y190及W191中三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個或所有的抗原決定基。

【第36項】

如請求項35之結合蛋白質，其中該抗原決定基包含該等胺基酸殘基中至少五個。

【第37項】

如請求項35之結合蛋白質，其中該抗原決定基包含SEQ ID NO: 2

之胺基酸殘基E8、I9、F10、K11、C12、R25、E43、G44、W72、T74、I76、D91、E92、L93、Y94、V95、D96、T98、Y99、I100、W139、L143、E145、F160、K185、D187、H188、Y190及W191中所有。

【第38項】

如請求項35至37中任一項之結合蛋白質，其中該結合蛋白質為選自由Ab4、Ab7、chAb7、Ab35-Ab43及Ab53-Ab55組成之群之抗體或其抗原結合部分。

【第39項】

一種能夠結合PRLR之結合蛋白質，其結合於PRLR中包含SEQ ID NO: 2之胺基酸殘基R25、T141、L143、E145、R147、E155、W156、E157、I158、H159、F160、A161、G162、Q163、Q164、F167、S171、R183、K185、D187、H188、W191及W194中13、14、15、16、17、18、19、20、21個或所有的抗原決定基。

【第40項】

如請求項39之結合蛋白質，其中該抗原決定基包含該等胺基酸殘基中至少15個。

【第41項】

如請求項39之結合蛋白質，其中該抗原決定基包含SEQ ID NO: 2之胺基酸殘基R25、T141、L143、E145、R147、E155、W156、E157、I158、H159、F160、A161、G162、Q163、Q164、F167、S171、R183、K185、D187、H188、W191及W194中所有。

【第42項】

如請求項39至41中任一項之結合蛋白質，其中該結合蛋白質為

選自由Ab3、Ab8、chAb8及Ab44-Ab52組成之群之抗體或其抗原結合部分。

【第43項】

一種能夠結合PRLR之結合蛋白質，其結合於PRLR中包含SEQ ID NO: 2之胺基酸殘基R25、K185、D187、H188或W191中至少一個、兩個、三個、四個或所有的抗原決定基。

【第44項】

如請求項43之結合蛋白質，其中該抗原決定基包含SEQ ID NO: 2之胺基酸殘基R25、K185、D187、H188或W191中所有。

【第45項】

一種能夠結合PRLR之結合蛋白質，其結合於PRLR中包含SEQ ID NO: 2之胺基酸91-96之抗原決定基。

【第46項】

如請求項45之結合蛋白質，其中該結合蛋白質包含選自由Ab1、Ab4、Ab6、Ab7、chAb6、chAb7、Ab14-Ab25、Ab35-Ab43及Ab53-Ab55組成之群之抗體或其抗原結合部分。

【第47項】

一種能夠結合PRLR之結合蛋白質，其結合於具有SEQ ID NO: 2之至少胺基酸8-100、185-191、8-143或183-194內之殘基的抗原決定基。

【第48項】

如請求項44或47之結合蛋白質，其中該結合蛋白質為選自由Ab1、Ab3、Ab4、Ab6-Ab8、chAb6、chAb7、chAb8、Ab14-Ab25及Ab35-Ab55組成之群之抗體或其抗原結合部分。

【第49項】

一種結合蛋白質，其能夠結合PRLR且具有與選自由以下組成之群之抗體或其抗原結合部分相同的抗原決定基特異性：Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、chAb5、Ab6、chAb6、Ab7、chAb7、Ab8、chAb8、Ab9、chAb9、Ab10、chAb10、Ab11、chAb11、Ab12、chAb12、Ab13、chAb13、Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20、Ab21、Ab22、Ab23、Ab24、Ab25、Ab26、Ab27、Ab28、Ab29、Ab30、Ab31、Ab32、Ab33、Ab34、Ab35、Ab36、Ab37、Ab38、Ab39、Ab40、Ab41、Ab42、Ab43、Ab44、Ab45、Ab46、Ab47、Ab48、Ab49、Ab50、Ab51、Ab52、Ab53、Ab54及Ab55。

【第50項】

如請求項25至33、35至37、39至41、43至47及49中任一項之結合蛋白質，其中該結合蛋白質能夠調節PRLR之生物功能。

【第51項】

如請求項25至33、35至37、39至41、43至47及49中任一項之結合蛋白質，其中該結合蛋白質結合PRLR之配位體結合D1結構域。

【第52項】

如請求項25至33、35至37、39至41、43至47及49中任一項之結合蛋白質，其中該結合蛋白質結合PRLR之不抑制PRLR二聚化之抗原決定基。

【第53項】

如請求項25至33、35至37、39至41、43至47及49中任一項之結合蛋白質，其中該結合蛋白質不結合PRLR之D2結構域。

【第54項】

如請求項25至33、35至37、39至41、43至47及49中任一項之結合蛋白質，其中該結合蛋白質抑制催乳激素與PRLR之結合。

【第55項】

如請求項25至33、35至37、39至41、43至47及49中任一項之結合蛋白質，其中該結合蛋白質不與抗體LFA102競爭結合PRLR。

【第56項】

如請求項1、2、25至33、35至37、39至41、43至47及49中任一項之結合蛋白質，其中該結合蛋白質為抗體。

【第57項】

一種包含如請求項1至56中任一項之結合蛋白質的抗體構築體，該抗體構築體進一步包含連接子多肽或免疫球蛋白恆定域。

【第58項】

如請求項57之抗體構築體，其中該結合蛋白質係選自由以下組成之群：

免疫球蛋白分子、
單株抗體、
嵌合抗體、
CDR移植抗體、
人類化抗體、
Fab、
Fab'、
F(ab')2、
Fv、
雙硫連接之Fv、
scFv、
單一結構域抗體、
雙功能抗體、
多特異性抗體、
雙重特異性抗體及
雙特異性抗體。

【第59項】

如請求項57之抗體構築體，其中該結合蛋白質包含選自由以下組成之群之重鏈免疫球蛋白恆定域：

人類IgM恆定域、　　人類IgG4恆定域、

人類IgG1恆定域、　　人類IgE恆定域、

人類IgG2恆定域、　　及

人類IgG3恆定域、　　人類IgA恆定域。

【第60項】

如請求項57之抗體構築體，其包含具有選自由SEQ ID No: 10-13組成之群之胺基酸序列的免疫球蛋白恆定域。

【第61項】

一種抗體結合物，其包含如請求項57至60中任一項之抗體構築體，該抗體結合物進一步包含選自由以下組成之群之試劑：免疫黏附分子、顯影劑、治療劑及細胞毒性劑。

【第62項】

如請求項61之抗體結合物，其中該試劑為選自由以下組成之群之顯影劑：放射性標記、酶、螢光標記、發光標記、生物發光標記、磁性標記及生物素。

【第63項】

如請求項61之抗體結合物，其中該顯影劑為選自由以下組成之群之放射性標記：^{3}H、^{14}C、^{35}S、^{90}Y、^{99}Tc、^{111}In、^{125}I、^{131}I、^{177}Lu、^{166}Ho及^{153}Sm。

【第64項】

如請求項61之抗體結合物，其中該試劑為選自由以下組成之群

之治療劑或細胞毒性劑：抗代謝物、烷基化劑、抗生素、生長因子、細胞激素、抗血管生成劑、抗有絲分裂劑、蒽環黴素(anthracycline)、毒素及細胞凋亡劑。

【第65項】

如請求項64之抗體結合物，其中該抗有絲分裂劑係選自由以下組成之群：海兔毒素(dolastatin)、阿瑞他汀(auristatin)、類美登素(maytansinoid)、植物鹼、紫杉烷(taxane)及長春花生物鹼。

【第66項】

如請求項57至60中任一項之抗體構築體，其中該結合蛋白質具有人類糖基化型態。

【第67項】

如請求項1、2、25至33、35至37、39至41、43至47及49中任一項之結合蛋白質，其中該結合蛋白質為結晶結合蛋白質。

【第68項】

如請求項57至60中任一項之抗體構築體，其中該抗體構築體為結晶抗體構築體。

【第69項】

如請求項68之抗體構築體，其中該結晶抗體構築體為無載劑之醫藥控制釋放型結晶抗體構築體。

【第70項】

如請求項68之抗體構築體，其中該抗體構築體具有比該抗體構築體之可溶性對應物更長的活體內半衰期。

【第71項】

如請求項68之抗體構築體，其中該抗體構築體保留生物活性。

【第72項】

一種分離之核酸，其編碼如請求項1至56中任一項之結合蛋白質胺基酸序列。

【第73項】

一種分離之核酸，其編碼如請求項57至66中任一項之抗體構築體胺基酸序列。

【第74項】

一種載體，其包含如請求項73之分離之核酸。

【第75項】

如請求項74之載體，其中該載體係選自由以下組成之群：pcDNA、pTT、pTT3、pEFBOS、pBV、pJV及pBJ。

【第76項】

一種宿主細胞，其包含如請求項74或75之載體。

【第77項】

如請求項76之宿主細胞，其中該宿主細胞為原核細胞或真核細胞。

【第78項】

如請求項77之宿主細胞，其中該原核生物宿主細胞為大腸桿菌。

【第79項】

如請求項77之宿主細胞，其中該真核細胞係選自由原生生物細胞、動物細胞、植物細胞及真菌細胞組成之群。

【第80項】

如請求項79之宿主細胞，其中該動物細胞係選自由哺乳動物細

胞、禽類細胞及昆蟲細胞組成之群。

【第81項】

如請求項76之宿主細胞，其中該宿主細胞係選自由CHO細胞、COS細胞、酵母細胞及昆蟲Sf9細胞組成之群。

【第82項】

如請求項81之宿主細胞，其中該酵母細胞為釀酒酵母(Saccharomyces cerevisiae)。

【第83項】

一種產生能夠結合PRLR之蛋白質的方法，其包含在培養基中在足以產生能夠結合PRLR之結合蛋白質之條件下培養如請求項76至82中任一項之宿主細胞。

【第84項】

一種蛋白質，其係根據請求項83之方法產生。

【第85項】

一種用於釋放結合蛋白質之組合物，該組合物包含：

(a)調配物，其中該調配物包含如請求項67之結晶結合蛋白質及成分；及

(b)至少一種聚合物載劑。

【第86項】

如請求項85之組合物，其中該聚合物載劑為選自由以下各物組成之群中一或多者的聚合物：聚(丙烯酸)；聚(氰基丙烯酸酯)；聚(胺基酸)；聚(酸酐)；聚(縮肽)；聚(酯)；聚(乳酸)；聚(乳酸-共-乙醇酸)或PLGA；聚(b-羥基丁酸酯)；聚(己內酯)；聚(二氧環己酮)；聚(乙二醇)；聚((羥丙基)甲基丙烯醯胺)；聚[(有機)磷氮烯]；聚(原酸酯)；聚

(乙烯醇)；聚(乙烯基吡咯啶酮)；順丁烯二酸酐-烷基乙烯基醚共聚物；普洛尼克多元醇(pluronic polyol)；白蛋白；海藻酸鹽；纖維素及纖維素衍生物；膠原蛋白；纖維蛋白；明膠；玻尿酸；寡醣；葡糖胺聚醣；硫酸多醣；其摻合物及共聚物。

【第87項】

如請求項85之組合物，其中該成分係選自由以下組成之群：白蛋白、蔗糖、海藻糖、乳糖醇、明膠、羥丙基-β-環糊精、甲氧基聚乙二醇及聚乙二醇。

【第88項】

一種如請求項85至87中任一項之組合物的用途，其係用於製備供治療哺乳動物用之藥劑。

【第89項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至56中任一項之結合蛋白質及醫藥學上可接受之載劑。

【第90項】

如請求項89之醫藥組合物，其中該醫藥學上可接受之載劑充當適用於增加該結合蛋白質之吸收或分散的佐劑。

【第91項】

如請求項90之醫藥組合物，其中該佐劑為玻尿酸酶。

【第92項】

如請求項89至91中任一項之醫藥組合物，其進一步包含至少一種用於治療其中PRLR活性有害之病症的其他治療劑。

【第93項】

如請求項92之醫藥組合物，其中該其他試劑係選自由以下組成

之群：治療劑、顯影劑、細胞毒性劑、血管生成抑制劑；激酶抑制劑；共刺激分子阻斷劑；黏附分子阻斷劑；抗細胞激素抗體或其功能性片段；甲胺喋呤(methotrexate)；環孢素(cyclosporin)；雷帕黴素(rapamycin)；FK506；可偵測標記或報導體；TNF拮抗劑；抗風濕藥；肌肉鬆弛藥、麻醉藥、非類固醇消炎藥(NSAID)、鎮痛劑、麻醉劑、鎮靜劑、局部麻醉劑、神經肌肉阻斷劑、抗微生物劑、抗牛皮癬藥、皮質類固醇、同化類固醇、紅血球生成素、免疫、免疫球蛋白、免疫抑制劑、生長激素、激素替代藥物、放射性藥物、抗抑鬱劑、抗精神病藥、興奮劑、哮喘藥物治療、β促效劑、吸入類固醇、口服類固醇、腎上腺素或類似物、細胞激素及細胞激素拮抗劑。

【第94項】

一種在活體外降低人類PRLR活性之方法，其包含使人類PRLR與如請求項1至56中任一項之結合蛋白質接觸，使得人類PRLR活性降低。

【第95項】

一種如請求項1至56中任一項之結合蛋白質的用途，其係用於製備供降低罹患其中PRLR活性有害之病症之人類個體中人類PRLR活性用的藥劑。

【第96項】

一種如請求項1至56中任一項之結合蛋白質的用途，其係用於製備供治療個體之其中PRLR活性有害之疾病或病症用的藥劑。

【第97項】

如請求項96之用途，其中該病症為癌症。

【第98項】

如請求項97之用途，其中該癌症係選自由以下組成之群：黑色素瘤、子宮內膜癌、淋巴瘤、乳癌、卵巢癌、腎癌、胃腸道癌、結腸癌、肺癌、胰臟癌及前列腺癌。

【第99項】

如請求項97之用途，其中該癌症為乳癌。

【第100項】

如請求項96至99中任一項之用途，其中該結合蛋白質係藉由選自由以下組成之群之模式投與個體：非經腸、皮下、肌肉內、靜脈內、關節內、支氣管內、腹內、囊內、軟骨內、腔內、體腔內、小腦內、腦室內、大腸內、子宮頸內、胃內、肝內、心肌內、骨內、骨盆內、心包內、腹膜內、胸膜內、前列腺內、肺內、直腸內、腎內、視網膜內、脊柱內、滑膜內、胸廓內、子宮內、膀胱內、團式、陰道、直腸、經頰、舌下、鼻內及經皮。

【第101項】

一種抗-PRLR抗體或其抗原結合片段，其特異性地與如請求項1至56中任一項之抗-PRLR結合蛋白質競爭，其中該競爭可以競爭性結合分析，使用該抗體、人類PRLR多肽及該抗-PRLR結合蛋白質來偵測。

【第102項】

一種抗-PRLR抗體藥物結合物(ADC)，其包含抗-PRLR抗體或其抗原結合片段及至少一種藥物，其中該抗體或其抗原結合部分包含至少3個CDR。

【第103項】

如請求項102之抗-PRLR抗體藥物結合物(ADC)，其中該抗體或

其抗原結合部分包含至少3個選自由以下組成之重鏈可變域CDR組(CDR1、CDR2及CDR3)的CDR：SEQ ID NO: 40、41及42；SEQ ID NO: 46、47及42；SEQ ID NO: 56、57及58；SEQ ID NO: 62、63及58；SEQ ID NO: 71、72及73；SEQ ID NO: 71、77及73；SEQ ID NO: 85、86及87；SEQ ID NO: 149、150及87。

【第104項】

如請求項102或103之抗-PRLR抗體藥物結合物(ADC)，其中該抗體或其抗原結合部分包含至少3個選自由以下組成之輕鏈可變域CDR組(CDR1、CDR2及CDR3)的CDR：SEQ ID NO: 49、50及51；SEQ ID NO: 65、66及67；SEQ ID NO: 79、80及81；及SEQ ID NO: 92、93及94。

【第105項】

如請求項102或103之ADC，其中該藥物係選自由以下組成之群：有絲分裂抑制劑、抗腫瘤抗生素、免疫調節劑、用於基因療法之載體、烷基化劑、抗血管生成劑、抗代謝物、含硼藥劑、化療保護劑、激素、抗激素劑、皮質類固醇、光敏治療劑、寡核苷酸、放射性核素劑、拓撲異構酶抑制劑、酪胺酸激酶抑制劑及輻射敏化劑。

【第106項】

如請求項102或103之ADC，其中該藥物係選自由以下組成之群：伊沙匹隆(Ixempra)、海兔毒素10、海兔毒素15、阿瑞他汀E、阿瑞他汀PE、單甲基阿瑞他汀D (MMAD或阿瑞他汀D衍生物)、單甲基阿瑞他汀E (MMAE或阿瑞他汀E衍生物)、單甲基阿瑞他汀F (MMAF或阿瑞他汀F衍生物)、阿瑞他汀F苯二胺(AFP)、阿瑞他汀EB (AEB)、阿瑞他汀EFP (AEFP)、5-苯甲醯基戊酸-AE酯(AEVB)、甲胺

喋呤、道諾黴素(daunorubicin)、長春新鹼(vincristine)、美登素(maytansine)、美登醇(maytansinol)、美登醇之C-3酯、安絲菌素(ansamitocin) P1、安絲菌素P2、安絲菌素P3、安絲菌素P4、多烯紫杉醇(docetaxel)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、奈米粒子太平洋紫杉醇、硫酸長春地辛(vindesine sulfate)、長春新鹼、長春花鹼(vinblastine)、長春瑞賓(vinorelbine)、放線菌素(actinomycine)、吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮呼、吡咯并苯并二氮呼(PBD)二聚體、放線菌素D、安麯黴素(anthramycin)、奇卡黴素(chicamycin) A、DC-18、甲基胺茴黴素(mazethramycin)、新茴黴素(neothramycin) A、新茴黴素B、泊羅黴素(porothramycin)、搏癌素(prothracarcin) B、SG2285、柴野黴素(sibanomicin)、西伯利亞黴素(sibiromycin)、富山黴素(tomaymycin)、蒽環黴素、道諾黴素、小紅莓(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、艾達比星(idarubicin)、刺孢黴素(calicheamicin)、γ_1^I、α_2^I、α_3^I、N-乙醯基-γ_1^I、PSAG、θ^I_1、多卡米辛(duocarmycin)、阿多來新(adozelesin)、比折來新(bizelesin)及卡折來新(carzelesin)、博來黴素(bleomycin)、絲裂黴素(mitomycin)、普卡黴素(plicamycin)、卡介苗(BCG)、左美索(levamisole)、癌症疫苗、重組二價人類乳頭瘤病毒(HPV)疫苗第16及18型疫苗、重組四價人類乳頭瘤病毒(HPV)第6、11、16及18型疫苗、斯普魯賽爾(sipuleucel-T)、細胞激素、甲狀旁腺激素；甲狀腺素；胰島素；胰島素原；鬆弛素；鬆弛素原；醣蛋白激素，諸如促濾泡激素(FSH)、促甲狀腺激素(TSH)及黃體化激素(LH)、肝臟生長因子；纖維母細胞生長因子、催乳激素、胎盤生乳素、腫瘤壞死因子、繆勒(氏)管抑制物質(mullerian-inhibiting substance)、小鼠促性腺激素相關肽、抑制素、活化素、血管內皮生長因子、整合素、

血小板生成素(TPO)、神經生長因子(諸如NGF)、血小板生長因子、轉型生長因子(TGF)、胰島素類生長因子-I及-II、紅血球生成素(EPO)、骨誘導因子、干擾素(諸如干擾素α、β及γ)、群落刺激因子(CSF)、粒細胞-巨噬細胞-C-SF (GM-CSF)及粒細胞-CSF (G-CSF)、介白素(IL)(諸如IL-1、IL-1α、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-11、IL-12)、腫瘤壞死因子及其他多肽因子(包括LIF及kit配位體(KL))、群落刺激因子、紅血球生成素(促紅素(epoetin))、非格司亭(filgrastim)、沙格司亭(sargramostim)、普美格亭(promegapoietin)、奧普瑞白介素(Oprelvekin)、免疫調節基因治療劑、編碼用以替換與癌症有關之突變或以其他方式功能失常(例如截短)基因之功能性治療基因的核酸、編碼或以其他方式提供治療蛋白質之產生以治療癌症的核酸、烷基磺酸酯、白消安(busulfan)、氮芥類(nitrogen mustards)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、雌莫司汀(estramustine)、異環磷醯胺(ifosfamide)、氮芥(mechlorethamine)及美法侖(melphalan)、亞硝基脲(nitrosourea)、卡莫司汀(carmustine)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)、鏈脲黴素(streptozocin)、三嗪及肼、達卡巴嗪(dacarbazine)、丙卡巴肼(procarbazine)、替莫唑胺(temozolomide)、乙烯亞胺(ethylenimime)、噻派替(thiopeta)、地吖醌(diaziquone)、絲裂黴素C (mitomycin C)、甲胺衍生物、環氧化物、六甲蜜胺(altretamine)、二去水衛矛醇(dianhydrogalactitol)、二溴衛矛醇(dibromodulcitol)、血管抑制素、ABX EFG、C1-1033、PKI-166、EGF疫苗、EKB-569、GW2016、ICR-62、EMD 55900、CP358、PD153035、AG1478、IMC-C225、OSI-774、埃羅替尼(Erlotinib)、血

管抑制素、抑制蛋白(arrestin)、內皮抑制素、BAY 12-9566且結合氟尿嘧啶(fluorouracil)或小紅莓、卡恩斯汀(canstatin)、羧基醯胺基三唑(carboxyamidotriozole)且結合太平洋紫杉醇、EMD121974、S-24、維他欣(vitaxin)、二甲基吖喔酮乙酸(dimethylxanthenone acetic acid)、IM862、介白素-12、介白素-2、NM-3、HuMV833、PTK787、RhuMab、血管酶(angiozyme)、IMC-1C11、新伐司他(Neovastat)、馬瑞司他(marimstat)、普啉司他(prinomastat)、BMS-275291、COL-3、MM1270、SU101、SU6668、SU11248、SU5416 (結合太平洋紫杉醇、結合吉西他濱(gemcitabine)及順鉑(cisplatin)以及結合伊立替康(irinotecan)及順鉑且結合輻射)、替可加蘭(tecogalan)、替莫唑胺(temozolomide) 及 PEG 干擾素 α2b、四硫代鉬酸鹽(tetrathiomolybdate)、TNP-470、沙力度胺(thalidomide)、CC-5013且結合紫杉德(taxotere)、圖木斯汀(tumstatin)、2-甲氧雌二醇、VEGF捕集劑、mTOR抑制劑(德佛羅莫司(deforolimus)、依維莫司(everolimus)及特西羅莫司(temsirolimus))、酪胺酸激酶抑制劑(例如伊馬替尼(imatinib)、吉非替尼(gefitnib)、達沙替尼(dasatinib)、舒尼替尼(sunitinib)、尼羅替尼(nilotinib)、拉帕替尼(lapatinib)、索拉非尼(sorafenib)、磷酸肌醇3-激酶(PI3K)、葉酸拮抗劑、甲胺喋呤、4-胺基-葉酸、洛美曲索(lometrexol)、培美曲塞(pemetrexed)、三甲曲沙(trimetrexate)、嘧啶拮抗劑、阿紮胞苷(azacitidine)、卡培他濱(capecitabine)、阿糖胞苷(cytarabine)、地西他濱(decitabine)、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、5-氟-2'-去氧尿苷5'-磷酸酯、5-氟尿苷三磷酸(5-fluorouridine triphosphate)、吉西他濱(gemcitabine)、氟尿苷(foxuridine)、嘌呤拮抗劑硫唑嘌呤(azathioprine)、克拉屈濱

(cladribine)、巰基嘌呤(mercaptopurine)、氟達拉濱(fludarabine)、噴司他丁(pentostatin)、6-硫代鳥嘌呤(6-thioguanine)、腺苷去胺酶抑制劑、克拉屈濱、氟達拉濱、奈拉濱(Nelarabine)、噴司他丁、博羅皮星(borophycin)、硼替佐米(bortezomib)、化療保護劑、胺磷汀(amifostine)、右雷佐生(dexrazoxane)、美司鈉(mesna)、雄激素、雌激素、乙酸甲羥孕酮(medroxyprogesterone acetate)、黃體素、胺魯米特(aminoglutethimide)、阿那曲唑(anastrozole)、比卡魯胺(bicalutamide)、氯烯雌酚(chlorotrianises)、乙酸環丙孕酮(cyproterone acetate)、地加瑞克(degarelix)、依西美坦(exemestane)、氟他胺(flutamide)、氟維司群(fulvestrant)、戈舍瑞林(goserelin)、來曲唑(letrozole)、亮丙瑞林(leuprolide)、柳菩林(lupron)、乙酸甲羥孕酮、乙酸甲地孕酮(Megestrol acetate)、他莫昔芬(tamoxifen)、曲普瑞林(triptorelin)、天冬醯胺酶(asparaginase)、達卡巴嗪、羥基脲(hydroxyurea)、左美索(levamisole)、米托坦(mitotane)、丙卡巴嗪(procarbazane)、維甲酸(tretinoin)、糖皮質激素(glucocorticoid)、潑尼松(prednisone)、發色團、染料、天然存在抑或使用標準及/或非標準核苷酸合成之反義寡核苷酸(包括RNA干擾(RNAi))、雙鏈RNA(dsRNA)、小干擾RNA (siRNA)、微RNA (miRNA)、適體、CpG寡核苷酸、核糖酶、血管酶、^{111}In、^{177}Lu、^{212}Bi、^{213}Bi、^{211}At、^{62}Cu、^{64}Cu、^{67}Cu、^{90}Y、^{125}I、^{131}I、^{32}P、^{33}P、^{47}Sc、^{111}Ag、^{67}Ga、^{142}Pr、^{153}Sm、^{161}Tb、^{166}Dy、^{166}Ho、^{186}Re、^{188}Re、^{189}Re、^{212}Pb、^{223}Ra、^{225}Ac、^{59}Fe、^{75}Se、^{77}As、^{89}Sr、^{99}Mo、^{105}Rh、^{109}Pd、^{143}Pr、^{149}Pm、^{169}Er、^{194}Ir、^{198}Au、^{199}Au、^{211}'Pb、Co-58、Ga-67、Br-80m、Tc-99m、Rh-103m、Pt-109、In-111 1、Sb-119、I-125、Ho-161、Os-

189m、Ir-192、Dy-152、At-211、Bi-212、Ra-223、Rn-219、Po-215、Bi-21 1、Ac-225、Fr-221、At-217、Bi-213、Fm-255、^{11}C、^{13}N、^{15}O、^{75}Br、^{198}Au、^{224}Ac、^{126}I、^{133}I、^{77}Br、^{113m}In、^{95}Ru、^{97}Ru、^{103}Ru、^{105}Ru、^{107}Hg、^{203}Hg、^{121m}Te、^{122m}Te、^{125m}Te、^{165}Tm、^{167}Tm、^{168}Tm、^{197}Pt、^{109}Pd、^{105}Rh、^{142}Pr、^{143}Pr、^{161}Tb、^{166}Ho、^{199}Au、^{57}Co、^{58}Co、^{51}Cr、^{59}Fe、^{75}Se、^{201}Tl、^{225}Ac、^{76}Br、^{169}Yb、紫杉烷、順鉑、甲硝噠唑(metronidazole)、米索硝唑(misonidazole)、去甲基醚醇硝唑(desmethylmisonidazole)、哌莫硝唑(pimonidazole)、依他硝唑(etanidazole)、尼莫唑(nimorazole)、絲裂黴素C (mitomycin C)、RSU 1069、SR 4233、E09、RB 6145、菸鹼醯胺(nicotinamide)、5-溴去氧尿苷(5-bromodeoxyuridine，BUdR)、5-碘去氧尿苷(IUdR)、溴去氧胞核苷(bromodeoxycytidine)、氟去氧尿苷(fluorodeoxyuridine，FUdR)、羥基脲、血卟啉衍生物(hematoporphyrin derivative)、光螢素(Photofrin)(r)、苯并卟啉衍生物(benzoporphyrin derivative)、NPe6、錫本卟啉(tin etioporphyrin)(SnET2)、脫鎂葉綠酸a (pheoborbide a)、菌葉綠素a (bacteriochlorophyll a)、萘酞菁(naphthalocyanine)、酞菁(phthalocyanine)、鋅酞菁(zinc phthalocyanine)、喜樹鹼(camptothecins)、伊立替康、拓撲替康、安吖啶(amsacrine)、道諾黴素、小紅莓、表鬼臼毒素(epipodophyllotoxin)、玫瑰樹鹼(ellipticine)、表柔比星、依託泊苷、雷佐生(razoxane)、替尼泊苷(teniposide)、阿西替尼(Axitinib)、伯舒替尼(Bosutinib)、塞地蘭尼(Cediranib)、達沙替尼(Dasatinib)、埃羅替尼(Erlotinib)、吉非替尼、伊馬替尼、拉帕替尼、來他替尼(Lestaurtinib)、尼羅替尼(Nilotinib)、

司馬沙尼(Semaxanib)、舒尼替尼、範得它尼(Vandetanib)、相思子毒素(abrin)、相思子毒素A鏈、α毒素、油桐蛋白質(Aleurites fordii protein)、鵝膏毒素(amatoxin)、巴豆毒蛋白(crotin)、麻瘋樹毒蛋白(curcin)、香石竹毒蛋白質(dianthin proteins)、白喉毒素(diptheria toxin)、白喉A鏈、白喉毒素之非結合活性片段、去氧核糖核酸酶(Dnase)、白樹蛋白(gelonin)、絲林黴素(mitogellin)、莫迪素A鏈(modeccin A chain)、苦瓜抑制劑(momordica charantia inhibitor)、新黴素(neomycin)、抗腫瘤核糖核酸酶(onconase)、酚黴素(phenomycin)、美洲商陸蛋白質(Phytolaca americana proteins)(PAPI、PAPII及PAP-S)、商陸抗病毒蛋白(pokeweed antiviral protein)、假單胞菌屬內毒素(Pseudomonas endotoxin)、假單胞菌屬外毒素(Pseudomonas exotoxin)、來自綠膿桿菌(Pseudomonas aeruginosa)之外毒素A鏈、侷限麴菌素(restrictocin)、篦麻毒素(ricin)、篦麻毒素A鏈、核糖核酸酶(Rnase)、肥皂草抑制劑、肥皂草素(saporin)、α-帚麴菌素(alpha-sarcin)、葡萄球菌屬腸毒素-A (Staphylcoccal enterotoxin-A)、破傷風毒素(tetanus toxin)、順鉑、卡鉑及奧沙利鉑(oxaliplatin)(樂沙定，Sanofi Aventis)、蛋白酶體抑制劑、PS-341、HDAC抑制劑、伏立諾他(vorinostat)、貝林斯特(belinostat)、恩替諾特(entinostat)、莫可賽特(mocetinostat)、帕比司他(panobinostat)、COX-2抑制劑、經取代之脲、熱休克蛋白抑制劑、格爾德黴素(Geldanamycin)、腎上腺皮質抑制劑(adrenocortical suppressant)、單端孢黴烯(tricothecene)、A12、19D12、Cp751-871、H7C10、αIR3、ScFV/FC、EM/164、馬妥珠單抗(Matuzumab)、艾比特思(Erbitux)、維克替比(Vectibix)、mAb 806、尼木圖單抗(Nimotuxumab)、AVEO、

AMG102、5D5 (OA-5d5)、H244G11、Ab #14 (MM 121-14)、赫賽汀(Herceptin)、1B4C3；2D1D12、NVP-AEW541-A、BMS-536,924 (1H-苯并咪唑-2-基)-1H-吡啶-2-酮)、BMS-554,417、環木脂體(Cycloligan)、TAE226、PQ401、易瑞沙(Iressa)、CI-1033 (PD 183805)、拉帕替尼(GW-572016)、泰力沙(Tykerb)、它賽瓦(Tarceva)、PKI-166、PD-158780、EKB-569、替伏汀(Tyrphostin) AG 1478 (4-(3-氯苯胺基)-6,7-二甲氧基喹唑啉)、PHA665752、ARQ 197、卡培他濱(Capecitabine)、5-三氟甲基-2'-去氧尿苷、甲胺喋呤鈉、雷替曲賽(Raltitrexed)、培美曲塞(Pemetrexed)、替加氟(Tegafur)、胞嘧啶阿拉伯糖苷(Cytosine Arabinoside) (阿糖胞苷)、5-氮胞苷(5-azacytidine)、6-巰基嘌呤(巰基嘌呤、6-MP)、硫唑嘌呤、6-硫代鳥嘌呤、噴司他丁、磷酸氟達拉濱(Fludarabine phosphate)、克拉屈濱(2-CdA、2-氯去氧腺苷)、核糖核苷酸還原酶抑制劑、環磷醯胺、諾沙(Neosar)、異環磷醯胺、噻替派(Thiotepa)、BCNU→ 1,3-雙(2-氯乙基)-1-亞硝基脲)、CCNU→ 1,-(2-氯乙基)-3-環己基-1-亞硝基脲(甲基CCNU)、六甲三聚氰胺(Hexamethylmelamine)、白消安、鹽酸丙卡巴肼(Procarbazine HCL)、達卡巴嗪(DTIC)、苯丁酸氮芥、美法侖、卡鉑、奧沙利鉑、鹽酸小紅莓、檸檬酸道諾黴素、鹽酸米托蒽醌、放線菌素D、依託泊苷、鹽酸拓撲替康、替尼泊苷、鹽酸伊立替康(CPT-ll)、長春新鹼、硫酸長春鹼、酒石酸長春瑞賓(vinorelbine tartrate)、硫酸長春地辛(vindesine sulphate)、太平洋紫杉醇、多烯紫杉醇、艾布拉恩(abraxane)、依沙匹隆(ixabepilone)、甲磺酸伊馬替尼、蘋果酸舒尼替尼、甲苯磺酸索拉非尼(sorafenib toslate)、鹽酸尼羅替尼單水合物(nilotinib hydrochloride monohydrate)、L-天冬醯胺

酶、α干擾素、阿瓦斯汀(Avastin)、IL-2、阿地白介素(Aldesleukin)、普魯金(Proleukin)、IL-12、檸檬酸托瑞米芬(Toremifene citrate)、氟維司群(Fulvestrant)、鹽酸雷洛昔芬(raloxifene HCL)、阿納曲唑(anastrazole)、來曲唑、法屈唑(CGS 16949A)、依西美坦(exemestane)、乙酸亮丙瑞林、柳菩林、乙酸戈舍瑞林(goserelin acetate)、雙羥萘酸曲普瑞林(triptorelin pamoate)、布舍瑞林(buserelin)、那法瑞林(Nafarelin)、西曲瑞克(cetrorelix)、比卡魯胺(bicalutamide)、尼魯胺(nilutamide)、乙酸甲地孕酮、生長抑素類似物、潑尼松龍(prendinsolone)、地塞米松(dexamethasone)、酮康唑(ketoconazole)、西羅莫司(sirolimus)、特西羅莫司(CCI-779)、德佛羅莫司(AP23573)及依維莫司(RAD00I)。

【第107項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項102至106中任一項之ADC。

【第108項】

一種如請求項102至107中任一項之ADC的用途，其係用於製備供治療有需要之個體之癌症的藥劑。

【第109項】

如請求項108之用途，其中該癌症係選自由以下組成之群：黑色素瘤、子宮內膜癌、淋巴瘤、乳癌、卵巢癌、腎癌、胃腸道癌、結腸癌、肺癌、胰臟癌及前列腺癌。

【第110項】

如請求項108之用途，其中該癌症為乳癌。

【第111項】

如請求項108至110中任一項之用途，其中該ADC係藉由選自由

以下組成之群之模式投與個體：非經腸、皮下、肌肉內、靜脈內、關節內、支氣管內、腹內、囊內、軟骨內、腔內、體腔內、小腦內、腦室內、大腸內、子宮頸內、胃內、肝內、心肌內、骨內、骨盆內、心包內、腹膜內、胸膜內、前列腺內、肺內、直腸內、腎內、視網膜內、脊柱內、滑膜內、胸廓內、子宮內、膀胱內、團式、陰道、直腸、經頰、舌下、鼻內及經皮。