

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580024383.5

[51] Int. Cl.

A61P 19/00 (2006.01)

A61P 19/08 (2006.01)

A61P 19/10 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 12 月 3 日

[11] 公开号 CN 101316627A

[22] 申请日 2005.5.18

[21] 申请号 200580024383.5

[30] 优先权

[32] 2004.5.19 [33] US [31] 10/849,067

[86] 国际申请 PCT/US2005/017199 2005.5.18

[87] 国际公布 WO2005/115354 英 2005.12.8

[85] 进入国家阶段日期 2007.1.19

[71] 申请人 ENZO 治疗公司

地址 美国纽约

共同申请人 Y·张 P·刘 X·李 J·张

J·单 迪恩·恩格尔哈德

[72] 发明人 Y·张 P·刘 X·李 J·张

J·单 迪恩·恩格尔哈德 D·吴

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 罗菊华

权利要求书 166 页 说明书 30 页

[54] 发明名称

骨形成和骨重建的组合物与方法

[57] 摘要

本发明探讨了 Wnt 共同受体 LRP5 上高骨量 (HBM) 突变 (G171V) 调节经典 Wnt 信号传导的机制。该突变过去显示可降低 Dkk 蛋白 1 - 介导的拮抗作用, 由此提示 G171 所在的第一 YWTD 重复结构域可能担负 Dkk 蛋白 - 介导的拮抗作用的责任。然而, 我们发现第三 YWTD 重复结构域, 而不是第一 YWTD 重复结构域对 Dkk 蛋白 - 介导的拮抗作用是必需的。取而代之的是, 我们发现 G171V 突变会破坏 LRP5 与 Mesd 之间的相互作用, Mesd 蛋白是细胞表面上 LRP5/6 分子的陪伴蛋白。虽然细胞表面 LRP5 分子水平降低在旁分泌系统会导致 Wnt 信号传导降低, 但是该突变似乎不影响在自分泌系统中表达的 Wnt 的活性。结合关于成骨细胞生产自分泌的经典 Wnt——Wnt7b, 及关于骨细胞生产旁分泌的 Dkk1 的观察结果, 我们相信 G171V 突变

可通过降低旁分泌的 Dkk1 拮抗作用的靶数但不影响自我分泌的 Wnt 的活性, 从而造成 Wnt 活性在成骨细胞中活性增高。

1. 一种刺激、增强或调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与跨膜蛋白质相结合的非天然化合物，所述蛋白质与至少一种 Dkk 蛋白相互作用。

2. 一种刺激、增强或调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与跨膜蛋白质相结合的，但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物，所述蛋白质与至少一种 Dkk 蛋白相互作用。

3. 一种刺激、增强或调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与 LRP5/6 受体系统相结合的非天然化合物。

4. 一种刺激、增强或调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与 LRP5/6 受体系统相结合的，但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

5. 一种刺激、增强或调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与 LRP5 或 LRP6 受体相结合的非天然化合物。

6. 一种刺激、增强或调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与 LRP5 或 LRP6 受体相结合，但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

7. 一种刺激、增强或调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与 LRP5 或 LRP6 受体的同源物相结合的非天然化合物。

8. 一种刺激、增强或调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与 LRP5 或 LRP6 受体的同源物相结合，但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

9. 一种刺激、增强或调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与参与骨形成或骨重建的受体或共同受体相结合的非天然化合物。

10. 一种刺激、增强或调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与参与骨形成或骨重建的受体或共同受体相结合，但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

11. 一种刺激、增强或调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与参与骨刺激、骨增强、骨调节或骨重建的受体或共同受体相结合的非天然化合物。

12. 一种刺激、增强或调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与参与骨刺激、骨增强、骨调节或骨重建的受体或共同受体相结合，但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

13. 一种刺激、增强或调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与参与 Wnt 信号传导途径的受体或共同受体相结合的非天然化合物。

14. 一种刺激、增强或调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与参与 Wnt 信号传导途径的受体或共同受体相结合，但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

15. 一种刺激、增强或调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与 Wnt 信号传导受体相结合的非天然化合物。

16. 一种刺激、增强或调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与 Wnt 信号传导受体相结合，但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

17. 一种细胞内蛋白质 β -连环蛋白积累的方法，包括给予至少一种能与参与骨形成或骨重建的受体或共同受体相结合的非天然化合物。

18. 一种细胞内蛋白质 β -连环蛋白积累的方法，包括给予至少一种能与参与骨形成或骨重建的受体或共同受体相结合，但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

19. 一种抑制细胞内蛋白质 β -连环蛋白积累的方法，包括给予至少一种能与参与骨形成或骨重建的受体或共同受体相结合的非天然化合物。

20. 一种抑制细胞内蛋白质 β -连环蛋白积累的方法，包括给予至少一种能与参与骨形成或骨重建的受体或共同受体相结合，但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

21. 一种通过非经典 Wnt 途径积累细胞内蛋白质 β -连环蛋白的方法, 包括给予至少一种能与参与骨形成或骨重建的受体或共同受体相结合的非天然化合物。

22. 一种通过非经典 Wnt 途径积累细胞内蛋白质 β -连环蛋白的方法, 包括给予至少一种能与参与骨形成或骨重建的受体或共同受体相结合, 但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

23. 一种抑制通过非经典 Wnt 途径积累细胞内蛋白质 β -连环蛋白的方法, 包括给予至少一种能与参与骨形成或骨重建的受体或共同受体相结合的非天然化合物。

24. 一种抑制通过非经典 Wnt 途径积累细胞内蛋白质 β -连环蛋白的方法, 包括给予至少一种能与参与骨形成或骨重建的受体或共同受体相结合, 但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

25. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的方法, 包括给予至少一种能与 LRP5/6 受体系统相结合的非天然化合物。

26. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的方法, 包括给予至少一种能与 LRP5/6 受体系统相结合, 但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

27. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的方法, 包括给予至少一种能与 LRP5 或 LRP6 受体相结合的非天然化合物。

28. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的方法, 包括给予至少一种能与 LRP5 或 LRP6 受体相结合, 但不是 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

29. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的方法, 包括给予至少一种能与 LRP5 或 LRP6 受体的同源物相结合的非天然化合物。

30. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的方法, 包括给予至少一种能与 LRP5 或 LRP6 受体的同源

物相结合，但不是 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

31. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的方法，包括给予至少一种能与参与骨形成或骨重建的受体或共同受体相结合的非天然化合物。

32. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的方法，包括给予至少一种能与参与骨形成或骨重建的受体或共同受体相结合，但不是 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

33. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的方法，包括给予至少一种能与参与骨刺激、骨增强、骨调节或骨重建的受体或共同受体相结合的非天然化合物。

34. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的方法，包括给予至少一种能与参与骨刺激、骨增强、骨调节或骨重建的受体或共同受体相结合，但不是 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

35. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的方法，包括给予至少一种能与参与 Wnt 信号传导途径的受体或共同受体相结合的非天然化合物。

36. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的方法，包括给予至少一种能与参与 Wnt 信号传导途径的受体或共同受体相结合，但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

37. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的方法，包括给予至少一种能与 Wnt 信号传导受体相结合的非天然化合物。

38. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的方法，包括给予至少一种能与 Wnt 信号传导受体相结合，但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

39. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、或骨异常的方法，包括给予至少一种促进细胞内蛋白质 β -连环蛋白积累的非天然化合物。

40. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、或骨异常的方法，包括给予至少一种促进细胞内蛋白质 β -连环蛋白积累的，但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

41. 一种给哺乳动物对象治疗肿瘤或异常生长的方法，包括给予至少一种抑制细胞内蛋白质 β -连环蛋白积累的非天然化合物。

42. 一种给哺乳动物对象治疗肿瘤或异常生长的方法，包括给予至少一种抑制细胞内蛋白质 β -连环蛋白积累的，但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

43. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、或骨异常的方法，包括给予至少一种通过非经典 Wnt 途径促进细胞内蛋白质 β -连环蛋白积累的非天然化合物。

44. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、或骨异常的方法，包括给予至少一种通过非经典 Wnt 途径促进细胞内蛋白质 β -连环蛋白积累的，但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

45. 一种给哺乳动物对象治疗肿瘤或异常生长的方法，包括给予至少一种通过非经典 Wnt 途径抑制细胞内蛋白质 β -连环蛋白积累的非天然化合物。

46. 一种给哺乳动物对象治疗肿瘤或异常生长的方法，包括给予至少一种通过非经典 Wnt 途径抑制细胞内蛋白质 β -连环蛋白积累的，但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

47. 权利要求 1-46 的方法，其中所述非天然化合物包括至少一种激动剂、拮抗剂、部分激动剂、或它们之间的任何组合。

48. 权利要求 1-46 的方法，其中所述非天然化合物包括 NCI366218、NCI8642、NCI106164、NCI657566、或它们的任何衍生物或类似物。

49. 权利要求 1-46 的方法，其中所述化合物包括小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖类、糖蛋白、糖脂、脂蛋白、化学品、或者包含杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂

质、无极性的脂质、糖类、糖蛋白、糖脂、脂蛋白、或化学品的化合物的片段。

50. 权利要求 1-46 的方法，其中所述给予步骤包括通过吸入、口服、静脉内、腹腔内、肌内、非肠道、经皮肤、阴道内、鼻内、粘膜、舌下、局部、直肠或皮下的方法给予或通过这些方法的任何组合给予。

51. 权利要求 1-46 的方法，其中所述非天然化合物是采用包括下列步骤的方法鉴定的：

- a. 用 UNITYTM 程序筛选适合镶入受体洞穴的化合物；
- b. 用 FlexxTM 程序将所述化合物停泊于所述洞穴中；和
- c. 用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

52. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的治疗组合物，包含至少一种能与 LRP5/6 受体系统相结合的非天然化合物。

53. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的治疗组合物，包含至少一种能与 LRP5/6 受体系统相结合，但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

54. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的治疗组合物，包含至少一种能与 LRP5 或 LRP6 受体相结合的非天然化合物。

55. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的治疗组合物，包含至少一种能与 LRP5 或 LRP6 受体相结合，但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

56. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的治疗组合物，包含至少一种能与 LRP5 或 LRP6 受体的同源物相结合的非天然化合物。

57. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的治疗组合物，包含至少一种能与 LRP5 或 LRP6 受体的同源物相结合，但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

58. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的治疗组合物，包含至少一种能与参与骨形成或骨重建的受体或共同受体相结合的非天然化合物。

59. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的治疗组合物，包含至少一种能与参与骨形成或骨重建的受体或共同受体相结合，但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

60. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的治疗组合物，包含至少一种能与参与骨刺激、骨增强、骨调节或骨重建的受体或共同受体相结合的非天然化合物。

61. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的治疗组合物，包含至少一种能与参与骨刺激、骨增强、骨调节或骨重建的受体或共同受体相结合，但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

62. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的治疗组合物，包含至少一种能与参与 Wnt 信号传导途径的受体或共同受体相结合的非天然化合物。

63. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的治疗组合物，包含至少一种能与参与 Wnt 信号传导途径的受体或共同受体相结合的，但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

64. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的治疗组合物，包含至少一种能与 Wnt 信号传导受体相结合的非天然化合物。

65. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的治疗组合物，包含至少一种能与 Wnt 信号传导受体相结合，但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

66. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、或骨异常的治疗组合物，包含至少一种能与参与骨形成或骨重建的受体或共同受体相结合以促进细胞内蛋白质 β -连环蛋白积累的非天然化合物。

67. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、或骨异常的

治疗组合物，包含至少一种能与参与骨形成或骨重建的受体或共同受体相结合以促进细胞内蛋白质 β -连环蛋白积累的，但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

68. 一种给哺乳动物对象治疗肿瘤或异常生长的治疗组合物，包含至少一种能与参与骨形成或骨重建的受体或共同受体相结合以抑制细胞内蛋白质 β -连环蛋白的积累的非天然化合物。

69. 一种给哺乳动物对象治疗肿瘤或异常生长的治疗组合物，包含至少一种能与参与骨形成或骨重建的受体或共同受体相结合以抑制细胞内蛋白质 β -连环蛋白积累的，但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

70. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、或骨异常的治疗组合物，包含至少一种能与参与骨形成或骨重建的受体或共同受体相结合以通过非经典 Wnt 途径促进细胞内蛋白质 β -连环蛋白积累的非天然化合物。

71. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、或骨异常的治疗组合物，包含至少一种能与参与骨形成或骨重建的受体或共同受体相结合以通过非经典 Wnt 途径促进细胞内蛋白质 β -连环蛋白积累的，但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

72. 一种给哺乳动物对象治疗肿瘤或异常生长的治疗组合物，包含至少一种能与参与骨形成或骨重建的受体或共同受体相结合以通过非经典 Wnt 途径抑制细胞内蛋白质 β -连环蛋白积累的非天然化合物。

73. 一种给哺乳动物对象治疗肿瘤或异常生长的治疗组合物，包含至少一种能与参与骨形成或骨重建的受体或共同受体相结合以通过非经典 Wnt 途径抑制细胞内蛋白质 β -连环蛋白积累的，但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

74. 权利要求 52-73 的方法，其中所述非天然化合物包括至少一种激动剂、拮抗剂、部分激动剂、或它们之间的任何组合。

75. 权利要求 52-73 的方法，其中所述非天然化合物包括 NCI366218、NCI8642、NCI106164、NCI657566、或它们的任何衍生

物或类似物。

76. 权利要求 52-73 的方法，其中所述化合物包括小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖类、糖蛋白、糖脂、脂蛋白、化学品、或者包含杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖类、糖蛋白、糖脂、脂蛋白、或化学品的化合物的片段。

77. 权利要求 52-73 的方法，其中所述给予步骤包括通过吸入、口服、静脉内、腹膜内、肌内、肠胃外、经皮肤、阴道内、鼻内、粘膜、舌下、局部、直肠或皮下方式给予或通过这些方式的任何组合给予。

78. 权利要求 52-73 的方法，其中所述组合物还包括在制药学上可以接受的载体。

79. 权利要求 52-73 的方法，其中所述组合物被配制成片剂、丸剂、糖衣丸、液体、凝胶、胶囊、糖浆剂、膏剂或悬浮液。

80. 权利要求 52-73 的方法，其中所述非天然化合物是采用包括下列步骤的方法鉴定的：

- a. 用 UNITYTM 程序筛选适合嵌入受体洞穴的化合物；
- b. 用 FlexxTM 程序将所述化合物停泊于所述洞穴中；和
- c. 用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

81. 一种刺激、增强或调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与跨膜蛋白质相互作用的非天然化合物，所述蛋白质与至少一种 Dkk 蛋白相互作用。

82. 一种刺激、增强或调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与跨膜蛋白质相互作用的，但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物，所述跨膜蛋白质与至少一种 Dkk 蛋白相互作用。

83. 一种刺激、增强或调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与 LRP5/6 受体系统相互作用的非天然化合物。

84. 一种刺激、增强或调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至

少一种能与 LRP5/6 受体系统相互作用的, 但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

85. 一种刺激、增强或调节骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种能与 LRP5 受体或 LRP6 受体相互作用的非天然化合物。

86. 一种刺激、增强或调节骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种能与 LRP5 受体或 LRP6 受体相互作用的, 但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

87. 一种刺激、增强或调节骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种能与 LRP5 受体或 LRP6 受体的同源物相互作用的非天然化合物。

88. 一种刺激、增强或调节骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种能与 LRP5 受体或 LRP6 受体的同源物相互作用的, 但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

89. 一种刺激、增强或调节骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种能与参与骨形成或骨重建的受体或共同受体相互作用的非天然化合物。

90. 一种刺激、增强或调节骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种能与参与骨形成或骨重建的受体或共同受体相互作用的, 但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

91. 一种刺激、增强或调节骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种能与参与骨刺激、骨增强、骨调节或骨重建的受体或共同受体相互作用的非天然化合物。

92. 一种刺激、增强或调节骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种能与参与骨刺激、骨增强、骨调节或骨重建的受体或共同受体相互作用的, 但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

93. 一种刺激、增强或调节骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种能与参与 Wnt 信号传导途径的受体或共同受体相互作用的非天然化合物。

94. 一种刺激、增强或调节骨形成或骨重建的方法, 包括给予至

少一种能与参与 Wnt 信号传导途径的受体或共同受体相互作用的, 但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

95. 一种刺激、增强或调节骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种能与 Wnt 信号传导受体相互作用的非天然化合物。

96. 一种刺激、增强或调节骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种能与 Wnt 信号传导受体相互作用的, 但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

97. 一种细胞内蛋白质 β -连环蛋白积累的方法, 包括给予至少一种能与参与骨形成或骨重建的受体或共同受体相互作用的非天然化合物。

98. 一种细胞内蛋白质 β -连环蛋白积累的方法, 包括给予至少一种能与参与骨形成或骨重建的受体或共同受体相互作用的, 但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

99. 一种抑制细胞内蛋白质 β -连环蛋白积累的方法, 包括给予至少一种能与参与骨形成或骨重建的受体或共同受体相互作用的非天然化合物。

100. 一种抑制细胞内蛋白质 β -连环蛋白积累的方法, 包括给予至少一种能与参与骨形成或骨重建的受体或共同受体相互作用的, 但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

101. 一种通过非经典 Wnt 途径积累胞内蛋白质 β -连环蛋白的方法, 包括给予至少一种能与参与骨形成或骨重建的受体或共同受体相互作用的天然化合物。

102. 一种通过非经典 Wnt 途径积累胞内蛋白质 β -连环蛋白的方法, 包括给予至少一种能与参与骨形成或骨重建的受体或共同受体相互作用的, 但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的天然化合物。

103. 一种通过非经典 Wnt 途径抑制细胞内蛋白质 β -连环蛋白积累的方法, 包括给予至少一种能与参与骨形成或骨重建的受体或共同受体相互作用的非天然化合物。

104. 一种通过非经典 Wnt 途径抑制细胞内蛋白质 β -连环蛋白积

累的方法，包括给予至少一种能与参与骨形成或骨重建的受体或共同受体相互作用的，但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

105. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的方法，包括给予至少一种能与 LRP5/6 受体系统相互作用的非天然化合物。

106. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的方法，包括给予至少一种能与 LRP5/6 受体系统相互作用的，但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

107. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的方法，包括给予至少一种能与 LRP5 或 LRP6 受体相互作用的非天然化合物。

108. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的方法，包括给予至少一种能与 LRP5 或 LRP6 受体相互作用的，但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

109. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的方法，包括给予至少一种能与 LRP5 或 LRP6 受体同源物相互作用的非天然化合物。

110. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的方法，包括给予至少一种能与 LRP5 或 LRP6 受体同源物相互作用的，但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

111. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的方法，包括给予至少一种能与参与骨形成或骨重建的受体或共同受体相互作用的非天然化合物。

112. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的方法，包括给予至少一种能与参与骨形成或骨重建的受体或共同受体相互作用的，但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

113. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的方法，包括给予至少一种能与参与骨刺激、骨增强、骨调节或骨重建的受体或共同受体相互作用的非天然化合物。

114. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的方法，包括给予至少一种能与参与骨刺激、骨增强、骨调节或骨重建的受体或共同受体相互作用的，但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

115. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的方法，包括给予至少一种能与参与 Wnt 信号传导途径的受体或共同受体相互作用的非天然化合物。

116. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的方法，包括给予至少一种能与参与 Wnt 信号传导途径的受体或共同受体相互作用的，但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

117. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的方法，包括给予至少一种能与 Wnt 信号传导受体相互作用的非天然化合物。

118. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的方法，包括给予至少一种能与 Wnt 信号传导受体相互作用的，但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

119. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、或骨异常的方法，包括给予至少一种能与参与骨形成或骨重建的受体或共同受体相互作用以促进细胞内蛋白质 β -连环蛋白积累的非天然化合物。

120. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、或骨异常的方法，包括给予至少一种能与参与骨形成或骨重建的受体或共同受体相互作用以促进细胞内蛋白质 β -连环蛋白积累的，但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

121. 一种给哺乳动物对象治疗肿瘤或异常生长的方法，包括给予至少一种能与参与骨形成或骨重建的受体或共同受体相互作用以抑制细胞内蛋白质 β -连环蛋白积累的非天然化合物。

122. 一种给哺乳动物对象治疗肿瘤或异常生长的方法，包括给予至少一种能与参与骨形成或骨重建的受体或共同受体相互作用以抑制细胞内蛋白质 β -连环蛋白积累的，但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然

化合物。

123. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、或骨异常的方法，包括给予至少一种能与参与骨形成或骨重建的受体或共同受体相互作用以通过非经典 Wnt 途径促进细胞内蛋白质 β -连环蛋白积累的非天然化合物。

124. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、或骨异常的方法，包括给予至少一种能与参与骨形成或骨重建的受体或共同受体相互作用以通过非经典 Wnt 途径促进细胞内蛋白质 β -连环蛋白积累的，但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

125. 一种给哺乳动物对象治疗肿瘤或异常生长的方法，包括给予至少一种能与参与骨形成或骨重建的受体或共同受体相互作用以通过非经典 Wnt 途径抑制细胞内蛋白质 β -连环蛋白积累的非天然化合物。

126. 一种给哺乳动物对象治疗肿瘤或异常生长的方法，包括给予至少一种能与参与骨形成或骨重建的受体或共同受体相互作用以通过非经典 Wnt 途径抑制细胞内蛋白质 β -连环蛋白积累的，但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

127. 权利要求 81-126 的方法，其中所述非天然化合物包括至少一种激动剂、拮抗剂、部分激动剂、或它们之间的任何组合。

128. 权利要求 81-126 的方法，其中所述非天然化合物包括 NCI366218、NCI8642、NCI106164、NCI657566、或它们的任何衍生物或类似物。

129. 权利要求 81-126 的方法，其中所述化合物包括小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖类、糖蛋白、糖脂、脂蛋白、化学品、或者包含杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖类、糖蛋白、糖脂、脂蛋白、或化学品的化合物的片段。

130. 权利要求 81-126 的方法，其中所述给予步骤包括通过吸入、

口服、静脉内、腹膜内、肌内、肠胃外、经皮肤、阴道内、鼻内、粘膜、舌下、局部、直肠或皮下的方式给予或通过这些方式的任何组合给予。

131. 权利要求 81-126 的方法，其中所述非天然化合物是采用包括下列步骤的方法鉴定的：

- a. 用 UNITYTM 程序筛选适合镶入受体洞穴的化合物；
- b. 用 FlexxTM 程序将所述化合物停泊于所述洞穴中；和
- c. 用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

132. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的治疗组合物，包含至少一种能与 LRP5/6 受体系统相互作用的非天然化合物。

133. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的治疗组合物，包含至少一种能与 LRP5/6 受体系统相互作用的，但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

134. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的治疗组合物，包含至少一种能与 LRP5 或 LRP6 受体相互作用的非天然化合物。

135. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的治疗组合物，包含至少一种能与 LRP5 或 LRP6 受体相互作用的，但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

136. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的治疗组合物，包含至少一种能与 LRP5 或 LRP6 受体同源物相互作用的非天然化合物。

137. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的治疗组合物，包含至少一种能与 LRP5 或 LRP6 受体同源物相互作用的，但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

138. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的治疗组合物，包含至少一种能与参与骨形成或骨重建的受体或共同受体相互作用的非天然化合物。

139. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的治疗组合物，包含至少一种能与参与骨形成或骨重建的受体或共同受体相互作用的，但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

140. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的治疗组合物，包含至少一种能与参与骨刺激、骨增强、骨调节或骨重建的受体或共同受体相互作用的非天然化合物。

141. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的治疗组合物，包含至少一种能与参与骨刺激、骨增强、骨调节或骨重建的受体或共同受体相互作用的，但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

142. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的治疗组合物，包含至少一种能与参与 Wnt 信号传导途径的受体或共同受体相互作用的非天然化合物。

143. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的治疗组合物，包含至少一种能与参与 Wnt 信号传导途径的受体或共同受体相互作用的，但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

144. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的治疗组合物，包含至少一种能与 Wnt 信号传导受体相互作用的非天然化合物。

145. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的治疗组合物，包含至少一种能与 Wnt 信号传导受体相互作用的，但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

146. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常的治疗组合物，包含至少一种能与参与骨形成或骨重建的受体或共同受体相互作用以促进细胞内蛋白质 β -连环蛋白积累的非天然化合物。

147. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常的治疗组合物，包含至少一种能与参与骨形成或骨重建的受体或共同受体相互作用以促进细胞内蛋白质 β -连环蛋白积累的，但非 Wnt 或 Dkk

蛋白的非天然化合物。

148. 一种给哺乳动物对象治疗肿瘤或异常生长的治疗组合物，包含至少一种能与参与骨形成或骨重建的受体或共同受体相互作用以抑制细胞内蛋白质 β -连环蛋白积累的非天然化合物。

149. 一种给哺乳动物对象治疗肿瘤或异常生长的方法，包括给予至少一种能与参与骨形成或骨重建的受体或共同受体相互作用以抑制细胞内蛋白质 β -连环蛋白积累的，但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

150. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、或骨异常的方法，包括给予至少一种能与参与骨形成或骨重建的受体或共同受体相互作用以通过非经典 Wnt 途径促进细胞内蛋白质 β -连环蛋白积累的非天然化合物。

151. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、或骨异常的方法，包括给予至少一种能与参与骨形成或骨重建的受体或共同受体相互作用以通过非经典 Wnt 途径促进细胞内蛋白质 β -连环蛋白积累的，但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

152. 一种给哺乳动物对象治疗肿瘤或异常生长的方法，包括给予至少一种能与参与骨形成或骨重建的受体或共同受体相互作用以通过非经典 Wnt 途径抑制细胞内蛋白质 β -连环蛋白积累的非天然化合物。

153. 一种给哺乳动物对象治疗肿瘤或异常生长的方法，包括给予至少一种能与参与骨形成或骨重建的受体或共同受体相互作用以通过非经典 Wnt 途径抑制细胞内蛋白质 β -连环蛋白积累的，但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物。

154. 权利要求 132-153 的方法，其中所述非天然化合物包括至少一种激动剂、拮抗剂、部分激动剂、或它们之间的任何组合。

155. 权利要求 132-153 的方法，其中所述非天然化合物包括 NCI366218、NCI8642、NCI106164、NCI657566、或它们的任何衍生物或类似物。

156. 权利要求 132-153 的方法，其中所述化合物包括小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖类、糖蛋白、糖脂、脂蛋白、化学品、或者包含杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖类、糖蛋白、糖脂、脂蛋白、或化学品的化合物的片段。

157. 权利要求 132-153 的方法，其中所述给予步骤包括通过吸入、口服、静脉内、腹膜内、肌内、肠胃外、经皮肤、阴道内、鼻内、粘膜、舌下、局部、直肠或皮下方式给予或通过这些方式的任何组合给予。

158. 权利要求 132-153 的方法，其中所述组合物还包括在制药学上可以接受的载体。

159. 权利要求 132-153 的方法，其中所述组合物被配制成片剂、丸剂、糖衣丸、液体、凝胶、胶囊、糖浆剂、膏剂或悬浮液。

160. 权利要求 132-153 的方法，其中所述非天然化合物是采用包括下列步骤的方法鉴定的：

- a. 用 UNITYTM 程序筛选适合嵌入受体洞穴的化合物；
- b. 用 FlexxTM 程序将所述化合物停泊于所述洞穴中；和
- c. 用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

161. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与 LRP5 或 LRP6 受体相结合的，有机或无机的非天然化合物。

162. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与 LRP5 或 LRP6 受体相结合的，非 Wnt 或 Dkk 蛋白的，有机或无机的非天然化合物。

163. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与 LRP5 或 LRP6 受体相结合的，有机或无机的非天然化合物。

164. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与 LRP5 或 LRP6 受体相结合的，非 Wnt 或 Dkk 蛋白的，有机或无机的非天然化合物。

165. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种非天然化合物, 所述非天然化合物包括能与 LRP5 或 LRP6 受体相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖类、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

166. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物, 所述非天然化合物包括能与 LRP5 或 LRP6 受体相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖类、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

167. 一种调节骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种非天然化合物, 所述非天然化合物包括能与 LRP5 或 LRP6 受体相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖类、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

168. 一种调节骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物, 所述非天然化合物包括能与 LRP5 或 LRP6 受体相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖类、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

169. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段, 所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖类、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品, 所述化合物或所述化合物片段能与 LRP5 或 LRP6 受体相结合。

170. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物或非 Wnt 或 Dkk 蛋白的至少一种非天然化合物片段, 所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包

括小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖类、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品，所述化合物或所述化合物片段能与 LRP5 或 LRP6 受体相结合。

171. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段，所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖类、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品，所述化合物或所述化合物片段能与 LRP5 或 LRP6 受体相结合。

172. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物或非 Wnt 或 Dkk 蛋白的至少一种非天然化合物片段，所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖类、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品，所述化合物或所述化合物片段能与 LRP5 或 LRP6 受体相结合。

173. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与 LRP5 或 LRP6 受体相互作用的，有机或无机的非天然化合物。

174. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与 LRP5 或 LRP6 受体相互作用的，但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的，有机或无机的非天然化合物。

175. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与 LRP5 或 LRP6 受体相互作用的，有机或无机的非天然化合物。

176. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与 LRP5 或 LRP6 受体相互作用的，但非 Wnt 或 Dkk 蛋白的，有机或无机的非天然化合物。

177. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物，所述非天然化合物包括能与 LRP5 或 LRP6 受体相

互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖类、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

178. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物，所述非天然化合物包括能与 LRP5 或 LRP6 受体相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖类、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

179. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物，所述非天然化合物包括能与 LRP5 或 LRP6 受体相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖类、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

180. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物，所述非天然化合物包括能与 LRP5 或 LRP6 受体相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖类、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

181. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段，所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖类、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品，所述化合物或所述化合物片段能与 LRP5 或 LRP6 受体相互作用。

182. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物或非 Wnt 或 Dkk 蛋白的至少一种非天然化合物片段，所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖类、糖蛋白、糖

脂、脂蛋白或化学品，所述化合物或所述化合物片段能与 LRP5 或 LRP6 受体相互作用。

183. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段，所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖类、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品，所述化合物或化合物片段能与 LRP5 或 LRP6 受体相互作用。

184. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非 Wnt 或 Dkk 蛋白的非天然化合物或非 Wnt 或 Dkk 蛋白的至少一种非天然化合物片段，所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖类、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品，所述化合物或所述化合物片段能与 LRP5 或 LRP6 受体相互作用。

185. 权利要求 161-184 的方法，其中所述非天然化合物包括至少一种激动剂、拮抗剂、部分激动剂、或它们之间的任何组合。

186. 权利要求 161-184 的方法，其中所述非天然化合物包括 NCI366218、NCI8642、NCI106164、NCI657566、或它们的任何衍生物或类似物。

187. 权利要求 161-184 的方法，其中所述给予步骤包括通过吸入、口服、静脉内、腹膜内、肌内、肠胃外、经皮肤、阴道内、鼻内、粘膜、舌下、局部、直肠或皮下方式给予或通过这些方式的任何组合给予。

188. 权利要求 161-184 的方法，其中所述非天然化合物是采用包括下列步骤的方法鉴定的：

- a. 用 UNITYTM 程序筛选适合嵌入受体洞穴的化合物；
- b. 用 FlexxTM 程序将所述化合物停泊于所述洞穴中；和
- c. 用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

189. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与 LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域相结合的非天然化合物。

190. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与 LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域相结合的非天然化合物。

191. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与 LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域相结合的，有机或无机的非天然化合物。

192. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与 LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域相结合的，有机或无机的非天然化合物。

193. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物，所述非天然化合物包括能与 LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖类、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

194. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物，所述非天然化合物包括能与 LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖类、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

195. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段，所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能与 LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖类、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

196. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段，所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能与 LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域相结

合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖类、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

197. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与 LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域相互作用的非天然化合物。

198. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与 LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域相互作用的非天然化合物。

199. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与 LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域相互作用的，有机或无机的非天然化合物。

200. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与 LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域相互作用的，有机或无机的非天然化合物。

201. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物，所述非天然化合物包括能与 LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖类、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

202. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物，所述非天然化合物包括能与 LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖类、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

203. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段，所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能与 LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖类、糖

蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

204. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段，所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能与 LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖类、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

205. 权利要求 189-204 的方法，其中所述非天然化合物包括至少一种激动剂、拮抗剂、部分激动剂、或它们之间的任何组合。

206. 权利要求 189-204 的方法，其中所述非天然化合物包括 NCI366218、NCI8642、NCI106164、NCI657566、或它们的任何衍生物或类似物。

207. 权利要求 189-204 的方法，其中所述给予步骤包括通过吸入、口服、静脉内、腹膜内、肌内、肠胃外、经皮肤、阴道内、鼻内、粘膜、舌下、局部、直肠或皮下方式给予或通过这些方式的任何组合给予。

208. 权利要求 189-204 的方法，其中所述非天然化合物是采用包括下列步骤的方法鉴定的：

- a. 用 UNITYTM 程序筛选适合嵌入受体洞穴的化合物；
- b. 用 FlexxTM 程序将所述化合物停泊于所述洞穴中；和
- c. 用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

209. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与 LRP5 或 LRP6 受体的第一结构域相结合的非天然化合物。

210. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与 LRP5 或 LRP6 受体的第一结构域相结合的非天然化合物。

211. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与 LRP5 或 LRP6 受体的第一结构域相结合的，有机或无机的非天然化合物。

212. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与

LRP5 或 LRP6 受体的第一结构域相结合的，有机或无机的非天然化合物。

213. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物，所述非天然化合物包括能与 LRP5 或 LRP6 受体的第一结构域相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖类、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

214. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物，所述非天然化合物包括能与 LRP5 或 LRP6 受体的第一结构域相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖类、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

215. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段，所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能与 LRP5 或 LRP6 受体的第一结构域相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖类、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

216. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段，所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能与 LRP5 或 LRP6 受体的第一结构域相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖类、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

217. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与 LRP5 或 LRP6 受体的第一结构域相互作用的非天然化合物。

218. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与 LRP5 或 LRP6 受体的第一结构域相互作用的非天然化合物。

219. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一

种能与 LRP5 或 LRP6 受体的第一结构域相互作用的，有机或无机的非天然化合物。

220. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与 LRP5 或 LRP6 受体的第一结构域相互作用的，有机或无机的非天然化合物。

221. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物，所述非天然化合物包括能与 LRP5 或 LRP6 受体的第一结构域相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖类、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

222. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物，所述非天然化合物包括能与 LRP5 或 LRP6 受体的第一结构域相互作用的蛋白质、脂质、糖类、糖蛋白、糖脂或化学品。

223. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段，所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能与 LRP5 或 LRP6 受体的第一结构域相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状的分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖类、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

224. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段，所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能与 LRP5 或 LRP6 受体的第一结构域相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖类、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

225. 权利要求 209-224 的方法，其中所述非天然化合物包括至少一种激动剂、拮抗剂、部分激动剂、或它们之间的任何组合。

226. 权利要求 209-224 的方法，其中所述非天然化合物包括 NCI366218、NCI8642、NCI106164、NCI657566、或它们的任何衍生

物或类似物。

227. 权利要求 209-224 的方法，其中所述给予步骤包括通过吸入、口服、静脉内、腹膜内、肌内、肠胃外、经皮肤、阴道内、鼻内、粘膜、舌下、局部、直肠或皮下方式给予或通过这些方式的任何组合给予。

228. 权利要求 209-224 的方法，其中所述非天然化合物是采用包括下列步骤的方法鉴定的：

- a. 用 UNITYTM 程序筛选适合嵌入受体洞穴的化合物；
- b. 用 FlexxTM 程序将所述化合物停泊于所述洞穴中；和
- c. 用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

229. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与至少一种 Mesd 结合下述结构的位点相结合的非天然化合物，所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

230. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与至少一种 Mesd 结合下述结构的位点相结合的非天然化合物，所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

231. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与至少一种 Mesd 结合下述结构的位点相结合的有机或无机的非天然化合物，所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

232. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与至少一种 Mesd 结合下述结构的位点相结合的有机或无机的非天然化合物，所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个

结构域、或它们的任何组合。

233. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种包括能与至少一种 Mesd 结合下述结构的位点相结合的蛋白质小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品的非天然化合物，所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

234. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种包括能与至少一种 Mesd 结合下述结构的位点相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品的非天然化合物，所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

235. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段，所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能与至少一种 Mesd 结合下述结构的位点相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品，所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

236. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段，所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能与至少一种 Mesd 结合下述结构的位点相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品，所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、

LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

237. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与至少一种 Mesd 与 LRP5 或 LRP6 受体第一结构域结合的位点相结合的非天然化合物。

238. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与至少一种 Mesd 与 LRP5 或 LRP6 受体第一结构域结合的位点相结合的非天然化合物。

239. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与至少一种 Mesd 与 LRP5 或 LRP6 受体第一结构域结合的位点相结合的，有机或无机的非天然化合物。

240. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与至少一种 Mesd 与 LRP5 或 LRP6 受体第一结构域结合的位点相结合的，有机或无机的非天然化合物。

241. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物，所述非天然化合物包括能与至少一种 Mesd 与 LRP5 或 LRP6 受体第一结构域结合的位点相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

242. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物，所述非天然化合物包括能与至少一种 Mesd 与 LRP5 或 LRP6 受体第一结构域结合的位点相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

243. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段，所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能与至少一种 Mesd 与 LRP5 或 LRP6 受体第一结构域结合的位点相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无

极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

244. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段，所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能与至少一种 Mesd 与 LRP5 或 LRP6 受体第一结构域结合的位点相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

245. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与至少一种 Mesd 与下述结构相互作用的位点相互作用的非天然化合物，所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

246. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与至少一种 Mesd 与下述结构相互作用的位点相互作用的非天然化合物，所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

247. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与至少一种 Mesd 与下述结构相互作用的位点相互作用的有机或无机的非天然化合物，所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

248. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与至少一种 Mesd 与下述结构相互作用的位点相互作用的有机或无机的非天然化合物，所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

249. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种包括能与至少一种 Mesd 与下述结构相互作用的位点相互作用的小

分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品的非天然化合物，所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

250. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种包括能与至少一种 Mesd 与下述结构相互作用的位点相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品的非天然化合物，所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

251. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段，所述非天然化合物或非天然化合物片段包括能与至少一种 Mesd 与下述结构相互作用的位点相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品，所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

252. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段，所述非天然化合物或非天然化合物片段包括能与至少一种 Mesd 与下述结构相互作用的位点相互作用的蛋白质、脂质、糖、糖蛋白、糖脂或化学品，所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

253. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与至少一种 Mesd 与 LRP5 或 LRP6 受体的第一结构域相互作用

的位点相互作用的非天然化合物。

254. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与至少一种 Mesd 与 LRP5 或 LRP6 受体的第一结构域相互作用的位点相互作用的非天然化合物。

255. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与至少一种 Mesd 与 LRP5 或 LRP6 受体的第一结构域相互作用的位点相互作用的有机或无机的非天然化合物。

256. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与至少一种 Mesd 与 LRP5 或 LRP6 受体的第一结构域相互作用的位点相互作用的有机或无机的非天然化合物。

257. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物，所述非天然化合物包括能与至少一种 Mesd 与 LRP5 或 LRP6 受体的第一结构域相互作用的位点相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

258. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物，所述非天然化合物包括能与至少一种 Mesd 与 LRP5 或 LRP6 受体的第一结构域相互作用的位点相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

259. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段，所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能与至少一种 Mesd 与 LRP5 或 LRP6 受体的第一结构域相互作用的位点相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

260. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段，所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能与至少一种 Mesd 与 LRP5 或 LRP6 受体的第

一结构域相互作用的位点相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

261. 权利要求 229-260 的方法，其中所述非天然化合物包括至少一种激动剂、拮抗剂、部分激动剂、或它们之间的任何组合。

262. 权利要求 229-260 的方法，其中所述非天然化合物包括 NCI366218、NCI8642、NCI106164、NCI657566、或它们的任何衍生物或类似物。

263. 权利要求 229-260 的方法，其中所述化合物包括小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白、化学品、或者包含杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白、或化学品的化合物的片段。

264. 权利要求 229-260 的方法，其中所述给予步骤包括通过吸入、口服、静脉内、腹膜内、肌内、肠胃外、经皮肤、阴道内、鼻内、粘膜、舌下、局部、直肠或皮下方式给予或通过这些方式的任何组合给予。

265. 权利要求 229-260 的方法，其中所述非天然化合物是采用包括下列步骤的方法鉴定的：

- a. 用 UNITYTM 程序筛选适合嵌入受体洞穴的化合物；
- b. 用 FlexxTM 程序将所述化合物停泊于所述洞穴中；和
- c. 用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

266. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与至少一种 LRP5 或 LRP6 陪伴分子结合下述结构的位点相结合的非天然化合物，所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

267. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与

至少一种 LRP5 或 LRP6 陪伴分子结合下述结构的位点相结合的非天然化合物,所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

268. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法,包括给予至少一种能与至少一种 LRP5 或 LRP6 陪伴分子结合下述结构的位点相结合的有机或无机的非天然化合物,所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

269. 一种调节骨形成或骨重建的方法,包括给予至少一种能与至少一种 LRP5 或 LRP6 陪伴分子结合下述结构的位点相结合的有机或无机的非天然化合物,所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

270. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法,包括给予至少一种包括能与至少一种 LRP5 或 LRP6 陪伴分子结合下述结构的位点相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品的非天然化合物,所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

271. 一种调节骨形成或骨重建的方法,包括给予至少一种包括能与至少一种 LRP5 或 LRP6 陪伴分子结合下述结构的位点相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品的非天然化合物,所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

272. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法,包括给予至少一

种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段, 所述非天然化合物或者非天然化合物片段包括能与至少一种 LRP5 或 LRP6 陪伴分子结合下述结构的位点相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品, 所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

273. 一种调节骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段, 所述非天然化合物或者非天然化合物片段包括能与至少一种 LRP5 或 LRP6 陪伴分子结合下述结构的位点相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品, 所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

274. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种能与至少一种 LRP5 或 LRP6 陪伴分子和 LRP5 或 LRP6 受体的第一结构域结合的位点相结合的非天然化合物。

275. 一种调节骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种能与至少一种 LRP5 或 LRP6 陪伴分子和 LRP5 或 LRP6 受体的第一结构域结合的位点相结合的非天然化合物。

276. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种能与至少一种 LRP5 或 LRP6 陪伴分子和 LRP5 或 LRP6 受体的第一结构域结合的位点相结合的, 有机或无机的非天然化合物。

277. 一种调节骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种能与至少一种 LRP5 或 LRP6 陪伴分子和 LRP5 或 LRP6 受体的第一结构域结合的位点相结合的, 有机或无机的非天然化合物。

278. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种非天然化合物, 所述非天然化合物包括能与至少一种 LRP5 或 LRP6

陪伴分子和 LRP5 或 LRP6 受体的第一结构域结合的位点相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

279. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物，所述非天然化合物包括能与至少一种 LRP5 或 LRP6 陪伴分子和 LRP5 或 LRP6 受体的第一结构域结合的位点相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

280. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段，所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能与至少一种 LRP5 或 LRP6 陪伴分子和 LRP5 或 LRP6 受体的第一结构域结合的位点相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

281. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段，所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能与至少一种 LRP5 或 LRP6 陪伴分子和 LRP5 或 LRP6 受体的第一结构域结合的位点相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

282. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与至少一种 LRP5 或 LRP6 陪伴分子与下述结构相互作用的位点相互作用的非天然化合物，所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

283. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与至少一种 LRP5 或 LRP6 陪伴分子与下述结构相互作用的位点相互作

用的非天然化合物,所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

284. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法,包括给予至少一种能与至少一种 LRP5 或 LRP6 陪伴分子与下述结构相互作用的位点相互作用的有机或无机的非天然化合物,所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

285. 一种调节骨形成或骨重建的方法,包括给予至少一种能与至少一种 LRP5 或 LRP6 陪伴分子与下述结构相互作用的位点相互作用的有机或无机的非天然化合物,所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

286. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法,包括给予至少一种包括能与至少一种 LRP5 或 LRP6 陪伴分子与下述结构相互作用的位点相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品的非天然化合物,所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

287. 一种调节骨形成或骨重建的方法,包括给予至少一种包括能与至少一种 LRP5 或 LRP6 陪伴分子与下述结构相互作用的位点相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品的非天然化合物,所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

288. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法,包括给予至少一

种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段, 所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能与至少一种 LRP5 或 LRP6 陪伴分子与下述结构相互作用的位点相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品, 所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

289. 一种调节骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段, 所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能与至少一种 LRP5 或 LRP6 陪伴分子与下述结构相互作用的位点相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品, 所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

290. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种能与至少一种 LRP5 或 LRP6 陪伴分子与 LRP5 或 LRP6 受体的第一结构域相互作用的位点相互作用的非天然化合物。

291. 一种调节骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种能与至少一种 LRP5 或 LRP6 陪伴分子与 LRP5 或 LRP6 受体的第一结构域相互作用的位点相互作用的非天然化合物。

292. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种能与至少一种 LRP5 或 LRP6 陪伴分子与 LRP5 或 LRP6 受体的第一结构域相互作用的位点相互作用的, 有机或无机的非天然化合物。

293. 一种调节骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种能与至少一种 LRP5 或 LRP6 陪伴分子与 LRP5 或 LRP6 受体的第一结构域相互作用的位点相互作用的, 有机或无机的非天然化合物。

294. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一

种非天然化合物,所述非天然化合物包括能与至少一种 LRP5 或 LRP6 陪伴分子与 LRP5 或 LRP6 受体的第一结构域相互作用的位点相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

295. 一种调节骨形成或骨重建的方法,包括给予至少一种非天然化合物,所述非天然化合物包括能与至少一种 LRP5 或 LRP6 陪伴分子与 LRP5 或 LRP6 受体的第一结构域相互作用的位点相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

296. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法,包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段,所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能与至少一种 LRP5 或 LRP6 陪伴分子与 LRP5 或 LRP6 受体的第一结构域相互作用的位点相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

297. 一种调节骨形成或骨重建的方法,包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段,所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能与至少一种 LRP5 或 LRP6 陪伴分子与 LRP5 或 LRP6 受体的第一结构域相互作用的位点相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

298. 权利要求 266-297 的方法,其中所述非天然化合物包括至少一种激动剂、拮抗剂、部分激动剂、或它们之间的任何组合。

299. 权利要求 266-297 的方法,其中所述非天然化合物包括 NCI366218、NCI8642、NCI106164、NCI657566、或它们的任何衍生物或类似物。

300. 权利要求 266-297 的方法，其中所述给予步骤包括通过吸入、口服、静脉内、腹膜内、肌内、肠胃外、经皮肤、阴道内、鼻内、粘膜、舌下、局部、直肠或皮下的方式给予或通过这些方式的任何组合给予。

301. 权利要求 266-297 的方法，其中所述非天然化合物是采用包括下列步骤的方法鉴定的：

- a. 用 UNITYTM 程序筛选适合嵌入受体洞穴的化合物；
- b. 用 FlexxTM 程序将所述化合物停泊于所述洞穴中；和
- c. 用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

302. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能够破坏至少一种 Mesd 与 LRP5 或 LRP6 受体相互作用的非天然化合物。

303. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能够破坏至少一种 Mesd 与 LRP5 或 LRP6 受体相互作用的非天然化合物。

304. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能够破坏至少一种 Mesd 与 LRP5 或 LRP6 受体相互作用的，有机或无机的非天然化合物。

305. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能够破坏至少一种 Mesd 与 LRP5 或 LRP6 受体相互作用的有机或无机的非天然化合物。

306. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物，所述非天然化合物包括能够破坏至少一种 Mesd 与 LRP5 或 LRP6 受体相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

307. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物，所述非天然化合物包括能够破坏至少一种 Mesd 与 LRP5 或 LRP6 受体相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂

质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

308. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段，所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能够破坏至少一种 Mesd 与 LRP5 或 LRP6 受体相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

309. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段，所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能够破坏至少一种 Mesd 与 LRP5 或 LRP6 受体相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

310. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能够破坏至少一种 Mesd 与 LRP5 或 LRP6 受体相结合的非天然化合物。

311. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能够破坏至少一种 Mesd 与 LRP5 或 LRP6 受体相结合的非天然化合物。

312. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能够破坏至少一种 Mesd 与 LRP5 或 LRP6 受体相结合的，有机或无机的非天然化合物。

313. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能够破坏至少一种 Mesd 与 LRP5 或 LRP6 受体相结合的，有机或无机的非天然化合物。

314. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物，所述非天然化合物包括能够破坏至少一种 Mesd 与 LRP5 或 LRP6 受体相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

315. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物，所述非天然化合物包括能够破坏至少一种 Mesd 与 LRP5 或 LRP6 受体相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

316. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段，所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能够破坏至少一种 Mesd 与 LRP5 或 LRP6 受体相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

317. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段，所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能够破坏至少一种 Mesd 与 LRP5 或 LRP6 受体相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

318. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能够破坏至少一种 Mesd 与下述结构之间相互作用的非天然化合物，所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

319. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能够破坏至少一种 Mesd 与下述结构之间相互作用的非天然化合物，所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

320. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能够破坏至少一种 Mesd 与下述结构之间相互作用的有机或无机的

非天然化合物,所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

321. 一种调节骨形成或骨重建的方法,包括给予至少一种能够破坏至少一种 Mesd 与下述结构之间相互作用的有机或无机的非天然化合物,所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

322. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法,包括给予至少一种包括能够破坏至少一种 Mesd 与下述结构之间相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品的非天然化合物,所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

323. 一种调节骨形成或骨重建的方法,包括给予至少一种包括能够破坏至少一种 Mesd 与下述结构之间相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品的非天然化合物,所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

324. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法,包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段,所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能够破坏至少一种 Mesd 与下述结构之间相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品,所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受

体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

325. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段，所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能够破坏至少一种 Mesd 与下述结构之间相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品，所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

326. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能够破坏至少一种 LRP5 或 LRP6 陪伴分子与 LRP5 或 LRP6 受体相结合的非天然化合物。

327. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能够破坏至少一种 LRP5 或 LRP6 陪伴分子与 LRP5 或 LRP6 受体相结合的非天然化合物。

328. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能够破坏至少一种 LRP5 或 LRP6 陪伴分子与 LRP5 或 LRP6 受体相结合的，有机或无机的非天然化合物。

329. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能够破坏至少一种 LRP5 或 LRP6 陪伴分子与 LRP5 或 LRP6 受体相结合，有机或无机的非天然化合物。

330. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物，所述非天然化合物包括能够破坏至少一种 LRP5 或 LRP6 陪伴分子与 LRP5 或 LRP6 受体相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

331. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物，所述非天然化合物包括能够破坏至少一种 LRP5 或 LRP6 陪伴分子与 LRP5 或 LRP6 受体相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、

环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

332. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段，所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能够破坏至少一种 LRP5 或 LRP6 陪伴分子与 LRP5 或 LRP6 受体相结合的蛋白质小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

333. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段，所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能够破坏至少一种 LRP5 或 LRP6 陪伴分子与 LRP5 或 LRP6 受体相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

334. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能够破坏至少一种 LRP5 或 LRP6 陪伴分子与下述结构之间相互作用的非天然化合物，所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

335. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能够破坏至少一种 LRP5 或 LRP6 陪伴分子与下述结构之间相互作用的非天然化合物，所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

336. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能够破坏至少一种 LRP5 或 LRP6 陪伴分子与下述结构之间相互作用的有机或无机的非天然化合物，所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

337. 一种调节骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种能够破坏至少一种 LRP5 或 LRP6 陪伴分子与下述结构之间相互作用的有机或无机的非天然化合物, 所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

338. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种包括能够破坏至少一种 LRP5 或 LRP6 陪伴分子与下述结构之间相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品的非天然化合物, 所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

339. 一种调节骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种包括能够破坏至少一种 LRP5 或 LRP6 陪伴分子与下述结构之间相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品的非天然化合物, 所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

340. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段, 所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能够破坏至少一种 LRP5 或 LRP6 陪伴分子与下述结构之间相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品, 所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

341. 一种调节骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段, 所述非天然化合物或所述非

天然化合物片段包括能够破坏至少一种 LRP5 或 LRP6 陪伴分子与下述结构之间相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品，所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

342. 权利要求 302-341 的方法，其中所述非天然化合物包括至少一种激动剂、拮抗剂、部分激动剂、或它们之间的任何组合。

343. 权利要求 302-341 的方法，其中所述非天然化合物包括 NCI366218、NCI8642、NCI106164、NCI657566、或它们的任何衍生物或类似物。

344. 权利要求 302-341 的方法，其中所述给予步骤包括通过吸入、口服、静脉内、腹膜内、肌内、肠胃外、经皮肤、阴道内、鼻内、粘膜、舌下、局部、直肠或皮下方式给予或通过这些方式的任何组合给予。

345. 权利要求 302-341 的方法，其中所述非天然化合物是采用包括下列步骤的方法鉴定的：

- a. 用 UNITYTM 程序筛选适合嵌入受体洞穴的化合物；
- b. 用 FlexxTM 程序将所述化合物停泊于所述洞穴中；和
- c. 用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

346. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的治疗组合物，包含至少一种能够与 LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域相结合或相互作用的非天然化合物。

347. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的治疗组合物，包含至少一种能够与 LRP5 或 LRP6 受体的第一结构域相结合或相互作用的非天然化合物。

348. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的治疗组合物，包含至少一种能够与至少一种 Mesd 与下述结构结合或相互作用的位点结合或相互作用的非天然化合物，所述

结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

349. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的治疗组合物，包含至少一种能够与至少一种 Mesd 与 LRP5 或 LRP6 受体的第一结构域结合或相互作用的位点相结合或相互作用的非天然化合物。

350. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的治疗组合物，包含至少一种能够与至少一种 LRP5 或 LRP6 陪伴分子与下述结构结合或相互作用的位点结合或相互作用的非天然化合物，所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

351. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的治疗组合物，包含至少一种能够与至少一种 LRP5 或 LRP6 陪伴分子与 LRP5 或 LRP6 受体的第一结构域结合或相互作用的位点相结合的非天然化合物。

352. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的治疗组合物，包含至少一种能够破坏至少一种 Mesd 与 LRP5 或 LRP6 受体的相互作用或结合的非天然化合物。

353. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的治疗组合物，包含给予至少一种能够破坏至少一种 Mesd 与下述结构之间相互作用或结合的非天然化合物，所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

354. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的治疗组合物，包含至少一种能够破坏至少一种 LRP5 或 LRP6 陪伴分子与 LRP5 或 LRP6 受体相互作用或结合的非天然化合

物。

355. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的治疗组合物，包含给予至少一种能够破坏至少一种 LRP5 或 LRP6 陪伴分子与下述结构之间相互作用或结合的非天然化合物，所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

356. 权利要求 346-355 的方法，其中所述非天然化合物包括至少一种激动剂、拮抗剂、部分激动剂、或它们之间的任何组合。

357. 权利要求 346-355 的方法，其中所述非天然化合物包括 NCI366218、NCI8642、NCI106164、NCI657566、或它们的任何衍生物或类似物。

358. 权利要求 346-355 的方法，其中所述化合物包括小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白、化学品、或者包含杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白、或化学品的化合物的片段。

359. 权利要求 346-355 的方法，其中所述给予步骤包括通过吸入、口服、静脉内、腹膜内、肌内、肠胃外、经皮肤、阴道内、鼻内、粘膜、舌下、局部、直肠或皮下方式给予或通过这些方式的任何组合给予。

360. 权利要求 346-355 的方法，其中所述组合物还包括在制药学上可以接受的载体。

361. 权利要求 346-355 的方法，其中所述组合物被配制成片剂、丸剂、糖衣丸、液体、凝胶、胶囊、糖浆剂、膏剂或悬浮液。

362. 权利要求 346-355 的方法，其中所述非天然化合物是采用包括下列步骤的方法鉴定的：

a. 用 UNITYTM 程序筛选适合嵌入受体洞穴的化合物；

b. 用 FlexxTM 程序将所述化合物停泊于所述洞穴中；和

c. 用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

363. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能够与 LRP5 或 LRP6 受体第三结构域相结合的非天然化合物。

364. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能够与 LRP5 或 LRP6 受体第三结构域相结合的非天然化合物。

365. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能够与 LRP5 或 LRP6 受体第三结构域相结合的，有机或无机的非天然化合物。

366. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能够与 LRP5 或 LRP6 受体第三结构域相结合的，有机或无机非天然化合物。

367. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物，所述非天然化合物包括能够与 LRP5 或 LRP6 受体第三结构域相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

368. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物，所述非天然化合物包括能够与 LRP5 或 LRP6 受体第三结构域相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

369. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段，所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能够与 LRP5 或 LRP6 受体第三结构域相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

370. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天

然化合物或至少一种非天然化合物片段, 所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能够与 LRP5 或 LRP6 受体第三结构域相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

371. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种能够与 LRP5 或 LRP6 受体第三结构域相互作用的非天然化合物。

372. 一种调节骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种能够与 LRP5 或 LRP6 受体第三结构域相互作用的非天然化合物。

373. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种能够与 LRP5 或 LRP6 受体第三结构域相互作用的, 有机或无机的非天然化合物。

374. 一种调节骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种能够与 LRP5 或 LRP6 受体第三结构域相互作用的, 有机或无机的非天然化合物。

375. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种非天然化合物, 所述非天然化合物包括能够与 LRP5 或 LRP6 受体第三结构域相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

376. 一种调节骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种非天然化合物, 所述非天然化合物包括能够与 LRP5 或 LRP6 受体第三结构域相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

377. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段, 所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能够与 LRP5 或 LRP6 受体第三结构域相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核

酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

378. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段，所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能够与 LRP5 或 LRP6 受体第三结构域相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

379. 权利要求 363-378 的方法，其中所述非天然化合物包括至少一种激动剂、拮抗剂、部分激动剂、或它们之间的任何组合。

380. 权利要求 363-378 的方法，其中所述非天然化合物包括 NCI366218、NCI8642、NCI106164、NCI657566、或它们的任何衍生物或类似物。

381. 权利要求 363-378 的方法，其中所述给予步骤包括通过吸入、口服、静脉内、腹膜内、肌内、肠胃外、经皮肤、阴道内、鼻内、粘膜、舌下、局部、直肠或皮下的方式给予或通过这些方式的任何组合给予。

382. 权利要求 363-378 的方法，其中所述非天然化合物是采用包括下列步骤的方法鉴定的：

- a. 用 UNITYTM 程序筛选适合嵌入受体洞穴的化合物；
- b. 用 FlexxTM 程序将所述化合物停泊于所述洞穴中；和
- c. 用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

383. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与至少一种 Dkk 蛋白结合下述结构的位点相结合的非天然化合物，所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

384. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与至少一种 Dkk 蛋白结合下述结构的位点相结合的非天然化合物，所述

结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

385. 权利要求 383 或 384 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

386. 权利要求 383 或 384 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

387. 权利要求 386 的方法,其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1, Wnt 2, Wnt 3a, Wnt 4a, Wnt 5a, Wnt 5b, Wnt 6, Wnt 7a, Wnt 7b, Wnt 7c, Wnt 8, Wnt 8a, Wnt 8c, Wnt 10a, Wnt 10b, Wnt 11, Wnt 14, Wnt 15 或 Wnt 16。

388. 权利要求 383 或 384 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

389. 权利要求 386 的方法,其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白中的至少一种,以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合: Dkk 蛋白、新月蛋白(crescent protein)、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白(dishevelled protein)或 sFRP3 蛋白。

390. 权利要求 383-384 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白,具有其类似功能的无关蛋白,或 Dkk 蛋白同源物。

391. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法,包括给予至少一种能与至少一种 Dkk 蛋白结合下述结构的位点相结合的有机或无机的非天然化合物,所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

392. 一种调节骨形成或骨重建的方法,包括给予至少一种能与至少一种 Dkk 蛋白结合下述结构的位点相结合的有机或无机的非天然化合物,所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少

一个结构域、或它们的任何组合。

393. 权利要求 391 或 392 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

394. 权利要求 391 或 392 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

395. 权利要求 394 的方法,其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1, Wnt 2, Wnt 3a, Wnt 4a, Wnt 5a, Wnt 5b, Wnt 6, Wnt 7a, Wnt 7b, Wnt 7c, Wnt 8, Wnt 8a, Wnt 8c, Wnt 10a, Wnt 10b, Wnt 11, Wnt 14, Wnt 15 或 Wnt 16。

396. 权利要求 391 或 392 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

397. 权利要求 396 的方法,其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白中的至少一种,以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合: Dkk 蛋白、新月蛋白(crescent protein)、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白(dishevelled protein)或 sFRP3 蛋白。

398. 权利要求 391 或 392 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白,具有其类似功能的无关蛋白,或 Dkk 蛋白同源物。

399. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法,包括给予至少一种包括能与至少一种 Dkk 蛋白结合下述结构的位点相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品的非天然化合物,所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

400. 一种调节骨形成或骨重建的方法,包括给予至少一种包括能与至少一种 Dkk 蛋白结合下述结构的位点相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品

的非天然化合物,所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

401. 权利要求 399 或 400 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

402. 权利要求 399 或 400 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

403. 权利要求 402 的方法,其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1, Wnt 2, Wnt 3a, Wnt 4a, Wnt 5a, Wnt 5b, Wnt 6, Wnt 7a, Wnt 7b, Wnt 7c, Wnt 8, Wnt 8a, Wnt 8c, Wnt 10a, Wnt 10b, Wnt 11, Wnt 14, Wnt 15 或 Wnt 16。

404. 权利要求 399 或 400 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

405. 权利要求 404 的方法,其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白中的至少一种,以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合: Dkk 蛋白、新月蛋白(crescent protein)、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白(dishevelled protein)或 sFRP3 蛋白。

406. 权利要求 399 或 400 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白,具有其类似功能的无关蛋白,或 Dkk 蛋白同源物。

407. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法,包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段,所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能与至少一种 Dkk 蛋白结合下述结构的位点相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品,所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

408. 一种调节骨形成或骨重建的方法,包括给予至少一种非天

然化合物或至少一种非天然化合物片段, 所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能与至少一种 Dkk 蛋白结合下述结构的位点相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品, 所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

409. 权利要求 407 或 408 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

410. 权利要求 407 或 408 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

411. 权利要求 410 的方法, 其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1, Wnt 2, Wnt 3a, Wnt 4a, Wnt 5a, Wnt 5b, Wnt 6, Wnt 7a, Wnt 7b, Wnt 7c, Wnt 8, Wnt 8a, Wnt 8c, Wnt 10a, Wnt 10b, Wnt 11, Wnt 14, Wnt 15 或 Wnt 16。

412. 权利要求 407 或 408 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

413. 权利要求 412 的方法, 其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白中的至少一种, 以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合: Dkk 蛋白、新月蛋白 (crescent protein)、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白 (dishevelled protein) 或 sFRP3 蛋白。

414. 权利要求 407 或 408 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白, 具有其类似功能的无关蛋白, 或 Dkk 蛋白同源物。

415. 权利要求 383、384、391、392、399、400、407 或 408 的方法, 其中所述非天然化合物包括至少一种激动剂、拮抗剂、部分激动剂、或它们之间的任何组合。

416. 权利要求 383、384、391、392、399、400、407 或 408 的方法, 其中所述非天然化合物包括 NCI366218、NCI8642、NCI106164、

NCI657566、或它们的任何衍生物或类似物。

417. 权利要求 383、384、391、392、399、400、407 或 408 的方法，其中所述给予步骤包括通过吸入、口服、静脉内、腹膜内、肌肉内、肠胃外、经皮肤、阴道内、鼻内、粘膜、舌下、局部、直肠或皮下的方式给予或通过这些方式的任何组合给予。

418. 权利要求 383、384、391、392、399、400、407 或 408 的方法，其中所述非天然化合物是采用包括下列步骤的方法鉴定的：

- a. 用 UNITYTM 程序筛选适合嵌入受体洞穴的化合物；
- b. 用 FlexxTM 程序将所述化合物停泊于所述洞穴中；和
- c. 用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

419. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与至少一种 Dkk 蛋白质结合 LRP5 或 LRP6 受体第三结构域的位点相结合的非天然化合物。

420. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与至少一种 Dkk 蛋白质结合 LRP5 或 LRP6 受体第三结构域的位点相结合的非天然化合物。

421. 权利要求 419 或 420 的方法，其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

422. 权利要求 419 或 420 的方法，其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

423. 权利要求 422 的方法，其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1，Wnt 2，Wnt 3a，Wnt 4a，Wnt 5a，Wnt 5b，Wnt 6，Wnt 7a，Wnt 7b，Wnt 7c，Wnt 8，Wnt 8a，Wnt 8c，Wnt 10a，Wnt 10b，Wnt 11，Wnt 14，Wnt 15 或 Wnt 16。

424. 权利要求 419 或 420 的方法，其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

425. 权利要求 424 的方法，其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白中的至少一种，以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合：Dkk 蛋白、新月蛋白（crescent protein）、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb

蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白 (dishevelled protein) 或 sFRP3 蛋白。

426. 权利要求 419 或 420 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白, 具有其类似功能的无关蛋白, 或 Dkk 蛋白同源物。

427. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种能与至少一种 Dkk 蛋白质结合 LRP5 或 LRP6 受体第三结构域的位点相结合的, 有机或无机的非天然化合物。

428. 一种调节骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种能与至少一种 Dkk 蛋白质结合 LRP5 或 LRP6 受体第三结构域的位点相结合的, 有机或无机的非天然化合物。

429. 权利要求 427 或 428 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

430. 权利要求 427 或 428 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

431. 权利要求 430 的方法, 其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1, Wnt 2, Wnt 3a, Wnt 4a, Wnt 5a, Wnt 5b, Wnt 6, Wnt 7a, Wnt 7b, Wnt 7c, Wnt 8, Wnt 8a, Wnt 8c, Wnt 10a, Wnt 10b, Wnt 11, Wnt 14, Wnt 15 或 Wnt 16。

432. 权利要求 427 或 428 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

433. 权利要求 432 的方法, 其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白中的至少一种, 以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合: Dkk 蛋白、新月蛋白 (crescent protein)、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白 (dishevelled protein) 或 sFRP3 蛋白。

434. 权利要求 427 或 428 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白, 具有其类似功能的无关蛋白, 或 Dkk 蛋白同源物。

435. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种非天然化合物, 所述非天然化合物包括能与至少一种 Dkk 蛋白质结

合 LRP5 或 LRP6 受体第三结构域的位点相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

436. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物，所述非天然化合物包括能与至少一种 Dkk 蛋白质结合 LRP5 或 LRP6 受体第三结构域的位点相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

437. 权利要求 435 或 436 的方法，其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

438. 权利要求 435 或 436 的方法，其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

439. 权利要求 438 的方法，其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1, Wnt 2, Wnt 3a, Wnt 4a, Wnt 5a, Wnt 5b, Wnt 6, Wnt 7a, Wnt 7b, Wnt 7c, Wnt 8, Wnt 8a, Wnt 8c, Wnt 10a, Wnt 10b, Wnt 11, Wnt 14, Wnt 15 或 Wnt 16。

440. 权利要求 435 或 436 的方法，其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

441. 权利要求 440 的方法，其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白中的至少一种，以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合：Dkk 蛋白、新月蛋白（crescent protein）、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白（dishevelled protein）或 sFRP3 蛋白。

442. 权利要求 435 或 436 的方法，其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白，具有其类似功能的无关蛋白，或 Dkk 蛋白同源物。

443. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段，所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能与至少一种 Dkk 蛋白质结合 LRP5 或 LRP6 受体第三结构域的位点相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、

环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

444. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段，所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能与至少一种 Dkk 蛋白质结合 LRP5 或 LRP6 受体第三结构域的位点相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

445. 权利要求 443 或 444 的方法，其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

446. 权利要求 443 或 444 的方法，其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

447. 权利要求 446 的方法，其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1，Wnt 2，Wnt 3a，Wnt 4a，Wnt 5a，Wnt 5b，Wnt 6，Wnt 7a，Wnt 7b，Wnt 7c，Wnt 8，Wnt 8a，Wnt 8c，Wnt 10a，Wnt 10b，Wnt 11，Wnt 14，Wnt 15 或 Wnt 16。

448. 权利要求 443 或 444 的方法，其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

449. 权利要求 448 的方法，其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白中的至少一种，以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合：Dkk 蛋白、新月蛋白（crescent protein）、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白（dishevelled protein）或 sFRP3 蛋白。

450. 权利要求 443 或 444 的方法，其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白，具有其类似功能的无关蛋白，或 Dkk 蛋白同源物。

451. 权利要求 419、420、427、428、435、436、443 或 444 的方法，其中所述非天然化合物包括至少一种激动剂、拮抗剂、部分激动剂、或它们之间的任何组合。

452. 权利要求 419、420、427、428、435、436、443 或 444 的

方法,其中所述非天然化合物包括 NCI366218、NCI8642、NCI106164、NCI657566、或它们的任何衍生物或类似物。

453. 权利要求 419、420、427、428、435、436、443 或 444 的方法,其中所述给予步骤包括通过吸入、口服、静脉内、腹膜内、肌肉内、肠胃外、经皮肤、阴道内、鼻内、粘膜、舌下、局部、直肠或皮下的方式给予或通过这些方式的任何组合给予。

454. 权利要求 419、420、427、428、435、436、443 或 444 的方法,其中所述非天然化合物是采用包括下列步骤的方法鉴定的:

- a. 用 UNITYTM 程序筛选适合嵌入受体洞穴的化合物;
- b. 用 FlexxTM 程序将所述化合物停泊于所述洞穴中; 和
- c. 用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

455. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法,包括给予至少一种能与至少一种 Dkk 蛋白与下述结构相互作用的位点相互作用的非天然化合物,所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

456. 一种调节骨形成或骨重建的方法,包括给予至少一种能与至少一种 Dkk 蛋白与下述结构相互作用的位点相互作用的非天然化合物,所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

457. 权利要求 455 或 456 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

458. 权利要求 455 或 456 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

459. 权利要求 458 的方法,其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1, Wnt 2, Wnt 3a, Wnt 4a, Wnt 5a, Wnt 5b, Wnt 6, Wnt 7a, Wnt 7b, Wnt 7c, Wnt 8, Wnt 8a, Wnt 8c, Wnt 10a, Wnt 10b, Wnt 11, Wnt 14, Wnt 15 或 Wnt 16。

460. 权利要求 455 或 456 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

461. 权利要求 460 的方法, 其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白中的至少一种, 以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合: Dkk 蛋白、新月蛋白 (crescent protein)、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白 (dishevelled protein) 或 sFRP3 蛋白。

462. 权利要求 455 或 456 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白, 具有其类似功能的无关蛋白, 或 Dkk 蛋白同源物。

463. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种能与至少一种 Dkk 蛋白与下述结构相互作用的位点相互作用的有机或无机的非天然化合物, 所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

464. 一种调节骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种能与至少一种 Dkk 蛋白与下述结构相互作用的位点相互作用的有机或无机的非天然化合物, 所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

465. 权利要求 463 或 464 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

466. 权利要求 463 或 464 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

467. 权利要求 466 的方法, 其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1, Wnt 2, Wnt 3a, Wnt 4a, Wnt 5a, Wnt 5b, Wnt 6, Wnt 7a, Wnt 7b, Wnt 7c, Wnt 8, Wnt 8a, Wnt 8c, Wnt 10a, Wnt 10b, Wnt 11, Wnt 14, Wnt 15 或 Wnt 16。

468. 权利要求 463 或 464 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

469. 权利要求 468 的方法, 其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白质中的至少一种, 以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合: Dkk 蛋白、新月蛋白 (crescent protein)、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白 (dishevelled protein) 或 sFRP3 蛋白。

470. 权利要求 463 或 464 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白, 具有其类似功能的无关蛋白, 或 Dkk 蛋白同源物。

471. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种包括能与至少一种 Dkk 蛋白与下述结构相互作用的位点相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品的非天然化合物, 所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

472. 一种调节骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种包括能与至少一种 Dkk 蛋白与下述结构相互作用的位点相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品的非天然化合物, 所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

473. 权利要求 471 或 472 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

474. 权利要求 471 或 472 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

475. 权利要求 474 的方法, 其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1, Wnt 2, Wnt 3a, Wnt 4a, Wnt 5a, Wnt 5b, Wnt 6, Wnt 7a, Wnt 7b, Wnt 7c, Wnt 8, Wnt 8a, Wnt 8c, Wnt 10a, Wnt 10b, Wnt 11, Wnt 14, Wnt 15 或 Wnt 16。

476. 权利要求 471 或 472 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

477. 权利要求 476 的方法, 其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白中的至少一种, 以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合: Dkk 蛋白、新月蛋白 (crescent protein)、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白 (dishevelled protein) 或 sFRP3 蛋白。

478. 权利要求 471 或 472 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白, 具有其类似功能的无关蛋白, 或 Dkk 蛋白同源物。

479. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段, 所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能与至少一种 Dkk 蛋白与下述结构相互作用的位点相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品, 所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

480. 一种调节骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段, 所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能与至少一种 Dkk 蛋白与下述结构相互作用的位点相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品, 所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

481. 权利要求 479 或 480 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

482. 权利要求 479 或 480 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

483. 权利要求 482 的方法, 其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1, Wnt 2, Wnt 3a, Wnt 4a, Wnt 5a, Wnt 5b, Wnt 6, Wnt 7a, Wnt 7b, Wnt 7c, Wnt 8, Wnt 8a, Wnt 8c, Wnt 10a, Wnt 10b, Wnt 11, Wnt 14, Wnt 15 或 Wnt 16。

484. 权利要求 479 或 480 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

485. 权利要求 484 的方法, 其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白中的至少一种, 以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合: Dkk 蛋白、新月蛋白 (crescent protein)、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白 (dishevelled protein) 或 sFRP3 蛋白。

486. 权利要求 479 或 480 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白, 具有其类似功能的无关蛋白, 或 Dkk 蛋白同源物。

487. 权利要求 455、456、463、464、471、472、479 或 480 的方法, 其中所述非天然化合物包括至少一种激动剂、拮抗剂、部分激动剂、或它们之间的任何组合。

488. 权利要求 455、456、463、464、471、472、479 或 480 的方法, 其中所述非天然化合物包括 NCI366218、NCI8642、NCI106164、NCI657566、或它们的任何衍生物或类似物。

489. 权利要求 455、456、463、464、471、472、479 或 480 的方法, 其中所述给予步骤包括通过吸入、口服、静脉内、腹膜内、肌内、肠胃外、经皮肤、阴道内、鼻内、粘膜、舌下、局部、直肠或皮下的方式给予或通过这些方式的任何组合给予。

490. 权利要求 455、456、463、464、471、472、479 或 480 的方法, 其中所述非天然化合物是采用包括下列步骤的方法鉴定的:

- a. 用 UNITYTM 程序筛选适合嵌入受体洞穴的化合物;
- b. 用 FlexxTM 程序将所述化合物停泊于所述洞穴中; 和
- c. 用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

491. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一

种能与至少一种 Dkk 蛋白质与 LRP5 或 LRP6 受体第三结构域相互作用的位点相互作用的非天然化合物。

492. 一种调节骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种能与至少一种 Dkk 蛋白质与 LRP5 或 LRP6 受体第三结构域相互作用的位点相互作用的非天然化合物。

493. 权利要求 491 或 492 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

494. 权利要求 491 或 492 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

495. 权利要求 494 的方法, 其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1, Wnt 2, Wnt 3a, Wnt 4a, Wnt 5a, Wnt 5b, Wnt 6, Wnt 7a, Wnt 7b, Wnt 7c, Wnt 8, Wnt 8a, Wnt 8c, Wnt 10a, Wnt 10b, Wnt 11, Wnt 14, Wnt 15 或 Wnt 16。

496. 权利要求 491 或 492 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

497. 权利要求 496 的方法, 其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白中的至少一种, 以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合: Dkk 蛋白、新月蛋白 (crescent protein)、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白 (dishevelled protein) 或 sFRP3 蛋白。

498. 权利要求 491 或 492 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白, 具有其类似功能的无关蛋白, 或 Dkk 蛋白同源物。

499. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种能够与至少一种 Dkk 蛋白质与 LRP5 或 LRP6 受体第三结构域相互作用的位点相互作用的, 有机或无机的非天然化合物。

500. 一种调节骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种能够与至少一种 Dkk 蛋白质与 LRP5 或 LRP6 受体第三结构域相互作用的位点相互作用的, 有机或无机的非天然化合物。

501. 权利要求 499 或 500 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、

Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

502. 权利要求 499 或 500 的方法，其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

503. 权利要求 502 的方法，其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1, Wnt 2, Wnt 3a, Wnt 4a, Wnt 5a, Wnt 5b, Wnt 6, Wnt 7a, Wnt 7b, Wnt 7c, Wnt 8, Wnt 8a, Wnt 8c, Wnt 10a, Wnt 10b, Wnt 11, Wnt 14, Wnt 15 或 Wnt 16。

504. 权利要求 499 或 500 的方法，其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

505. 权利要求 504 的方法，其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白中的至少一种，以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合：Dkk 蛋白、新月蛋白（crescent protein）、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白（dishevelled protein）或 sFRP3 蛋白。

506. 权利要求 499 或 500 的方法，其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白，具有其类似功能的无关蛋白，或 Dkk 蛋白同源物。

507. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物，所述非天然化合物包括能够与至少一种 Dkk 蛋白质与 LRP5 或 LRP6 受体第三结构域相互作用的位点相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

508. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物，所述非天然化合物包括能够与至少一种 Dkk 蛋白质与 LRP5 或 LRP6 受体第三结构域相互作用的位点相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

509. 权利要求 507 或 508 的方法，其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、

Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

510. 权利要求 507 或 508 的方法，其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

511. 权利要求 510 的方法，其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1，Wnt 2，Wnt 3a，Wnt 4a，Wnt 5a，Wnt 5b，Wnt 6，Wnt 7a，Wnt 7b，Wnt 7c，Wnt 8，Wnt 8a，Wnt 8c，Wnt 10a，Wnt 10b，Wnt 11，Wnt 14，Wnt 15 或 Wnt 16。

512. 权利要求 507 或 508 的方法，其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

513. 权利要求 512 的方法，其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白中的至少一种，以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合：Dkk 蛋白、新月蛋白（crescent protein）、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白（dishevelled protein）或 sFRP3 蛋白。

514. 权利要求 507 或 508 的方法，其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白，具有其类似功能的无关蛋白，或 Dkk 蛋白同源物。

515. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段，所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能够与至少一种 Dkk 蛋白质与 LRP5 或 LRP6 受体第三结构域相互作用的位点相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

516. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段，所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能够与至少一种 Dkk 蛋白质与 LRP5 或 LRP6 受体第三结构域相互作用的位点相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

517. 权利要求 515 或 516 的方法，其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、

Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

518. 权利要求 515 或 516 的方法，其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

519. 权利要求 518 的方法，其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1, Wnt 2, Wnt 3a, Wnt 4a, Wnt 5a, Wnt 5b, Wnt 6, Wnt 7a, Wnt 7b, Wnt 7c, Wnt 8, Wnt 8a, Wnt 8c, Wnt 10a, Wnt 10b, Wnt 11, Wnt 14, Wnt 15 或 Wnt 16。

520. 权利要求 515 或 516 的方法，其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

521. 权利要求 520 的方法，其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白中的至少一种，以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合：Dkk 蛋白、新月蛋白（crescent protein）、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白（dishevelled protein）或 sFRP3 蛋白。

522. 权利要求 515 或 516 所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白，具有其类似功能的无关蛋白，或 Dkk 蛋白同源物。

523. 权利要求 491、492、499、500、507、508、515 或 516 的方法，其中所述非天然化合物包括至少一种激动剂、拮抗剂、部分激动剂、或它们之间的任何组合。

524. 权利要求 491、492、499、500、507、508、515 或 516 的方法，其中所述非天然化合物包括 NCI366218、NCI8642、NCI106164、NCI657566、或它们的任何衍生物或类似物。

525. 权利要求 491、492、499、500、507、508、515 或 516 的方法，其中所述给予步骤包括通过吸入、口服、静脉内、腹膜内、肌肉内、肠胃外、经皮肤、阴道内、鼻内、粘膜、舌下、局部、直肠或皮下的方式给予或通过这些方式的任何组合给予。

526. 权利要求 491、492、499、500、507、508、515 或 516 的方法，其中所述非天然化合物是采用包括下列步骤的方法鉴定的：

a.用 UNITYTM 程序筛选适合嵌入受体洞穴的化合物；

- b. 用 FlexxTM 程序将所述化合物停泊于所述洞穴中；和
- c. 用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

527. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白、具有其类似功能的无关蛋白或 Dkk 蛋白同源物结合下述结构的位点相结合的非天然化合物，所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

528. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白、具有其类似功能的无关蛋白或 Dkk 蛋白同源物结合下述结构的位点相结合的非天然化合物，所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

529. 权利要求 527 或 528 的方法，其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

530. 权利要求 527 或 528 的方法，其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

531. 权利要求 530 的方法，其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1，Wnt 2，Wnt 3a，Wnt 4a，Wnt 5a，Wnt 5b，Wnt 6，Wnt 7a，Wnt 7b，Wnt 7c，Wnt 8，Wnt 8a，Wnt 8c，Wnt 10a，Wnt 10b，Wnt 11，Wnt 14，Wnt 15 或 Wnt 16。

532. 权利要求 527 或 528 的方法，其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

533. 权利要求 532 的方法，其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白中的至少一种，以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合：Dkk 蛋白、新月蛋白（crescent protein）、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白（dishevelled protein）或 sFRP3 蛋白。

534. 权利要求 527 或 528 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白, 具有其类似功能的无关蛋白, 或 Dkk 蛋白同源物。

535. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种能与至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白、具有其类似功能的无关蛋白或 Dkk 蛋白同源物结合下述结构的位点相结合的有机或无机的非天然化合物, 所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

536. 一种调节骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种能与至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白、具有其类似功能的无关蛋白或 Dkk 蛋白同源物结合下述结构的位点相结合的有机或无机的非天然化合物, 所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

537. 权利要求 535 或 536 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

538. 权利要求 535 或 536 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

539. 权利要求 538 的方法, 其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1, Wnt 2, Wnt 3a, Wnt 4a, Wnt 5a, Wnt 5b, Wnt 6, Wnt 7a, Wnt 7b, Wnt 7c, Wnt 8, Wnt 8a, Wnt 8c, Wnt 10a, Wnt 10b, Wnt 11, Wnt 14, Wnt 15 或 Wnt 16。

540. 权利要求 535 或 536 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

541. 权利要求 540 的方法, 其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白中的至少一种, 以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合: Dkk 蛋白、新月蛋白 (crescent protein)、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白 (dishevelled protein) 或 sFRP3 蛋白。

542. 权利要求 535 或 536 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白, 具有其类似功能的无关蛋白, 或 Dkk 蛋白同源物。

543. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种包括能与至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白、具有其类似功能的无关蛋白或 Dkk 蛋白同源物结合下述结构的位点相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品的非天然化合物, 所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

544. 一种调节骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种包括能与至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白、具有其类似功能的无关蛋白或 Dkk 蛋白同源物结合下述结构的位点相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品的非天然化合物, 所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

545. 权利要求 543 或 544 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

546. 权利要求 543 或 544 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

547. 权利要求 546 的方法, 其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1, Wnt 2, Wnt 3a, Wnt 4a, Wnt 5a, Wnt 5b, Wnt 6, Wnt 7a, Wnt 7b, Wnt 7c, Wnt 8, Wnt 8a, Wnt 8c, Wnt 10a, Wnt 10b, Wnt 11, Wnt 14, Wnt 15 或 Wnt 16。

548. 权利要求 543 或 544 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

549. 权利要求 548 的方法, 其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白

中的至少一种,以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合: Dkk 蛋白、新月蛋白(crescent protein)、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白(dishevelled protein)或 sFRP3 蛋白。

550. 权利要求 543 或 544 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白,具有其类似功能的无关蛋白,或 Dkk 蛋白同源物。

551. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法,包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段,所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能与至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白、具有其类似功能的无关蛋白或 Dkk 蛋白同源物结合下述结构的位点相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品,所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

552. 一种调节骨形成或骨重建的方法,包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段,所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能与至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白、具有其类似功能的无关蛋白或 Dkk 蛋白同源物结合下述结构的位点相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品,所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

553. 权利要求 551 或 552 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

554. 权利要求 551 或 552 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

555. 权利要求 555 的方法,其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1,

Wnt 2, Wnt 3a, Wnt 4a, Wnt 5a, Wnt 5b, Wnt 6, Wnt 7a, Wnt 7b, Wnt 7c, Wnt 8, Wnt 8a, Wnt 8c, Wnt 10a, Wnt 10b, Wnt 11, Wnt 14, Wnt 15 或 Wnt 16。

556. 权利要求 551 或 552 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

557. 权利要求 556 的方法, 其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白中的至少一种, 以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合: Dkk 蛋白、新月蛋白 (crescent protein)、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白 (dishevelled protein) 或 sFRP3 蛋白。

558. 权利要求 551 或 552 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白, 具有其类似功能的无关蛋白, 或 Dkk 蛋白同源物。

559. 权利要求 527、528、535、536、543、544、551 或 552 的方法, 其中所述非天然化合物包括至少一种激动剂、拮抗剂、部分激动剂、或它们之间的任何组合。

560. 权利要求 527、528、535、536、543、544、551 或 552 的方法, 其中所述非天然化合物包括 NCI366218、NCI8642、NCI106164、NCI657566、或它们的任何衍生物或类似物。

561. 权利要求 527、528、535、536、543、544、551 或 552 的方法, 其中所述给予步骤包括通过吸入、口服、静脉内、腹膜内、肌肉内、肠胃外、经皮肤、阴道内、鼻内、粘膜、舌下、局部、直肠或皮下的方式给予或通过这些方式的任何组合给予。

562. 权利要求 527、528、535、536、543、544、551 或 552 的方法, 其中所述非天然化合物是采用包括下列步骤的方法鉴定的:

- a. 用 UNITYTM 程序筛选适合嵌入受体洞穴的化合物;
- b. 用 FlexxTM 程序将所述化合物停泊于所述洞穴中; 和
- c. 用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

563. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种能够与至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白、具有其类似功能的无关蛋白或

Dkk 蛋白同源物结合 LRP5 或 LRP6 受体第三结构域的位点相结合的非天然化合物。

564. 一种调节骨形或骨重建的方法，包括给予至少一种能够与至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白、具有其类似功能的无关蛋白或 Dkk 蛋白同源物结合 LRP5 或 LRP6 受体第三结构域的位点相结合的非天然化合物。

565. 权利要求 563 或 564 的方法，其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

566. 权利要求 563 或 564 的方法，其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

567. 权利要求 566 的方法，其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1, Wnt 2, Wnt 3a, Wnt 4a, Wnt 5a, Wnt 5b, Wnt 6, Wnt 7a, Wnt 7b, Wnt 7c, Wnt 8, Wnt 8a, Wnt 8c, Wnt 10a, Wnt 10b, Wnt 11, Wnt 14, Wnt 15 或 Wnt 16。

568. 权利要求 563 或 564 的方法，其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

569. 权利要求 568 的方法，其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白中的至少一种，以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合：Dkk 蛋白、新月蛋白（crescent protein）、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白（dishevelled protein）或 sFRP3 蛋白。

570. 权利要求 563 或 564 的方法，其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白，具有其类似功能的无关蛋白，或 Dkk 蛋白同源物。

571. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能够与至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白、具有其类似功能的无关蛋白或 Dkk 蛋白同源物结合 LRP5 或 LRP6 受体第三结构域的位点相结合的，有机或无机的非天然化合物。

572. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能够与至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白、具有其类似功能的无关蛋白或 Dkk

蛋白同源物结合 LRP5 或 LRP6 受体第三结构域的位点相结合的, 有机或无机的非天然化合物。

573. 权利要求 571 或 572 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

574. 权利要求 571 或 572 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

575. 权利要求 574 的方法, 其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1, Wnt 2, Wnt 3a, Wnt 4a, Wnt 5a, Wnt 5b, Wnt 6, Wnt 7a, Wnt 7b, Wnt 7c, Wnt 8, Wnt 8a, Wnt 8c, Wnt 10a, Wnt 10b, Wnt 11, Wnt 14, Wnt 15 或 Wnt 16。

576. 权利要求 571 或 572 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

577. 权利要求 576 的方法, 其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白中的至少一种, 以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合: Dkk 蛋白、新月蛋白 (crescent protein)、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白 (dishevelled protein) 或 sFRP3 蛋白。

578. 权利要求 571 或 572 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白, 具有其类似功能的无关蛋白, 或 Dkk 蛋白同源物。

579. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种包括能够与至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白、具有其类似功能的无关蛋白或 Dkk 蛋白同源物结合 LRP5 或 LRP6 受体第三结构域的位点相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品的非天然化合物。

580. 一种调节骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种包括能够与至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白、具有其类似功能的无关蛋白或 Dkk 蛋白同源物结合 LRP5 或 LRP6 受体第三结构域的位点相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、

带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品的非天然化合物。

581. 权利要求 579 或 580 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

582. 权利要求 579 或 580 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

583. 权利要求 582 的方法, 其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1, Wnt 2, Wnt 3a, Wnt 4a, Wnt 5a, Wnt 5b, Wnt 6, Wnt 7a, Wnt 7b, Wnt 7c, Wnt 8, Wnt 8a, Wnt 8c, Wnt 10a, Wnt 10b, Wnt 11, Wnt 14, Wnt 15 或 Wnt 16。

584. 权利要求 579 或 580 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

585. 权利要求 584 的方法, 其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白中的至少一种, 以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合: Dkk 蛋白、新月蛋白 (crescent protein)、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白 (dishevelled protein) 或 sFRP3 蛋白。

586. 权利要求 579 或 580 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白, 具有其类似功能的无关蛋白, 或 Dkk 蛋白同源物。

587. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段, 所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能够与至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白、具有其类似功能的无关蛋白或 Dkk 蛋白同源物结合 LRP5 或 LRP6 受体第三结构域的位点相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

588. 一种调节骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段, 所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能够与至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白、具有其类似

功能的无关蛋白或 Dkk 蛋白同源物结合 LRP5 或 LRP6 受体第三结构域的位点相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

589. 权利要求 587 或 588 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

590. 权利要求 587 或 588 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

591. 权利要求 590 的方法,其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1, Wnt 2, Wnt 3a, Wnt 4a, Wnt 5a, Wnt 5b, Wnt 6, Wnt 7a, Wnt 7b, Wnt 7c, Wnt 8, Wnt 8a, Wnt 8c, Wnt 10a, Wnt 10b, Wnt 11, Wnt 14, Wnt 15 或 Wnt 16。

592. 权利要求 587 或 588 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

593. 权利要求 592 的方法,其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白中的至少一种,以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合: Dkk 蛋白、新月蛋白(crescent protein)、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白(dishevelled protein)或 sFRP3 蛋白。

594. 权利要求 587 或 588 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白,具有其类似功能的无关蛋白,或 Dkk 蛋白同源物。

595. 权利要求 563、564、571、572、579、580、587 或 588 的方法,其中所述非天然化合物包括至少一种激动剂、拮抗剂、部分激动剂、或它们之间的任何组合。

596. 权利要求 563、564、571、572、579、580、587 或 588 的方法,其中所述非天然化合物包括 NCI366218、NCI8642、NCI106164、NCI657566、或它们的任何衍生物或类似物。

597. 权利要求 563、564、571、572、579、580、587 或 588 的方法,其中所述给予步骤包括通过吸入、口服、静脉内、腹膜内、肌

内、肠胃外、经皮肤、阴道内、鼻内、粘膜、舌下、局部、直肠或皮下的方式给予或通过这些方式的任何组合给予。

598. 权利要求 563、564、571、572、579、580、587 或 588 的方法，其中所述非天然化合物是采用包括下列步骤的方法鉴定的：

- a. 用 UNITYTM 程序筛选适合嵌入受体洞穴的化合物；
- b. 用 FlexxTM 程序将所述化合物停泊于所述洞穴中；和
- c. 用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

599. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白、具有其类似功能的无关蛋白或 Dkk 蛋白同源物与下述结构相互作用的位点相互作用的非天然化合物，所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

600. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能与至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白、具有其类似功能的无关蛋白或 Dkk 蛋白同源物与下述结构相互作用的位点相互作用的非天然化合物，所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

601. 权利要求 599 或 600 的方法，其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

602. 权利要求 599 或 600 的方法，其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

603. 权利要求 602 的方法，其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1, Wnt 2, Wnt 3a, Wnt 4a, Wnt 5a, Wnt 5b, Wnt 6, Wnt 7a, Wnt 7b, Wnt 7c, Wnt 8, Wnt 8a, Wnt 8c, Wnt 10a, Wnt 10b, Wnt 11, Wnt 14, Wnt 15 或 Wnt 16。

604. 权利要求 599 或 600 的方法，其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

605. 权利要求 604 的方法, 其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白中的至少一种, 以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合: Dkk 蛋白、新月蛋白 (crescent protein)、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白 (dishevelled protein) 或 sFRP3 蛋白。

606. 权利要求 599 或 600 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白, 具有其类似功能的无关蛋白, 或 Dkk 蛋白同源物。

607. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种能与至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白、具有其类似功能的无关蛋白或 Dkk 蛋白同源物与下述结构相互作用的位点相互作用的有机或无机的非天然化合物, 所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

608. 一种调节骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种能与至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白、具有其类似功能的无关蛋白或 Dkk 蛋白同源物与下述结构相互作用的位点相互作用的有机或无机的非天然化合物, 所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

609. 权利要求 607 或 608 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

610. 权利要求 607 或 608 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

611. 权利要求 610 的方法, 其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1, Wnt 2, Wnt 3a, Wnt 4a, Wnt 5a, Wnt 5b, Wnt 6, Wnt 7a, Wnt 7b, Wnt 7c, Wnt 8, Wnt 8a, Wnt 8c, Wnt 10a, Wnt 10b, Wnt 11, Wnt 14, Wnt 15 或 Wnt 16。

612. 权利要求 607 或 608 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

613. 权利要求 612 的方法, 其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白质中的至少一种, 以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合: Dkk 蛋白、新月蛋白 (crescent protein)、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白 (dishevelled protein) 或 sFRP3 蛋白。

614. 权利要求 607 或 608 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白, 具有其类似功能的无关蛋白, 或 Dkk 蛋白同源物。

615. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种包括能与至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白、具有其类似功能的无关蛋白或 Dkk 蛋白同源物与下述结构相互作用的位点相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品的非天然化合物, 所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

616. 一种调节骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种包括能与至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白、具有其类似功能的无关蛋白或 Dkk 蛋白同源物与下述结构相互作用的位点相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品的非天然化合物, 所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

617. 权利要求 615 或 616 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

618. 权利要求 615 或 616 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

619. 权利要求 618 的方法, 其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1, Wnt 2, Wnt 3a, Wnt 4a, Wnt 5a, Wnt 5b, Wnt 6, Wnt 7a, Wnt 7b,

Wnt 7c, Wnt 8, Wnt 8a, Wnt 8c, Wnt 10a, Wnt 10b, Wnt 11, Wnt 14, Wnt 15 或 Wnt 16。

620. 权利要求 615 或 616 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

621. 权利要求 620 的方法, 其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白中的至少一种, 以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合: Dkk 蛋白、新月蛋白 (crescent protein)、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白 (dishevelled protein) 或 sFRP3 蛋白。

622. 权利要求 615 或 616 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白, 具有其类似功能的无关蛋白, 或 Dkk 蛋白同源物。

623. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段, 所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能与至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白、具有其类似功能的无关蛋白或 Dkk 蛋白同源物与下述结构相互作用的位点相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品, 所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

624. 一种调节骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段, 所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能与至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白、具有其类似功能的无关蛋白或 Dkk 蛋白同源物与下述结构相互作用的位点相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品, 所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

625. 权利要求 623 或 624 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

626. 权利要求 623 或 624 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

627. 权利要求 626 的方法,其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1, Wnt 2, Wnt 3a, Wnt 4a, Wnt 5a, Wnt 5b, Wnt 6, Wnt 7a, Wnt 7b, Wnt 7c, Wnt 8, Wnt 8a, Wnt 8c, Wnt 10a, Wnt 10b, Wnt 11, Wnt 14, Wnt 15 或 Wnt 16。

628. 权利要求 623 或 624 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

629. 权利要求 628 的方法,其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白中的至少一种,以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合: Dkk 蛋白、新月蛋白(crescent protein)、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白(dishevelled protein)或 sFRP3 蛋白。

630. 权利要求 623 或 624 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白,具有其类似功能的无关蛋白,或 Dkk 蛋白同源物。

631. 权利要求 599、600、607、608、615、616、623 或 624 的方法,其中所述非天然化合物包括至少一种激动剂、拮抗剂、部分激动剂、或它们之间的任何组合。

632. 权利要求 599、600、607、608、615、616、623 或 624 的方法,其中所述非天然化合物包括 NCI366218、NCI8642、NCI106164、NCI657566、或它们的任何衍生物或类似物。

633. 权利要求 599、600、607、608、615、616、623 或 624 的方法,其中所述给予步骤包括通过吸入、口服、静脉内、腹膜内、肌内、肠胃外、经皮肤、阴道内、鼻内、粘膜、舌下、局部、直肠或皮下的方式给予或通过这些方式的任何组合给予。

634. 权利要求 599、600、607、608、615、616、623 或 624 的方法,其中所述非天然化合物是采用包括下列步骤的方法鉴定的:

- a. 用 UNITYTM 程序筛选适合嵌入受体洞穴的化合物;
- b. 用 FlexxTM 程序将所述化合物停泊于所述洞穴中; 和
- c. 用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

635. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种能够与至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白、具有其类似功能的无关蛋白或 Dkk 蛋白同源物与 LRP5 或 LRP6 受体第三结构域相互作用的位点相互作用的非天然化合物。

636. 一种调节骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种能够与至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白、具有其类似功能的无关蛋白或 Dkk 蛋白同源物与 LRP5 或 LRP6 受体第三结构域相互作用的位点相互作用的非天然化合物。

637. 权利要求 635 或 636 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

638. 权利要求 635 或 636 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

639. 权利要求 638 的方法, 其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1, Wnt 2, Wnt 3a, Wnt 4a, Wnt 5a, Wnt 5b, Wnt 6, Wnt 7a, Wnt 7b, Wnt 7c, Wnt 8, Wnt 8a, Wnt 8c, Wnt 10a, Wnt 10b, Wnt 11, Wnt 14, Wnt 15 或 Wnt 16。

640. 权利要求 635 或 636 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

641. 权利要求 640 的方法, 其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白中的至少一种, 以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合: Dkk 蛋白、新月蛋白 (crescent protein)、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白 (dishevelled protein) 或 sFRP3 蛋白。

642. 权利要求 635 或 636 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白, 具有其类似功能的无关蛋白, 或 Dkk 蛋白同源物。

643. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一

种能够与至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白、具有其类似功能的无关蛋白或 Dkk 蛋白同源物与 LRP5 或 LRP6 受体第三结构域相互作用的位点相互作用的，有机或无机的非天然化合物。

644. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能够与至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白、具有其类似功能的无关蛋白或 Dkk 蛋白同源物与 LRP5 或 LRP6 受体第三结构域相互作用的位点相互作用的，有机或无机的非天然化合物。

645. 权利要求 643 或 644 的方法，其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

646. 权利要求 643 或 644 的方法，其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

647. 权利要求 646 的方法，其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1，Wnt 2，Wnt 3a，Wnt 4a，Wnt 5a，Wnt 5b，Wnt 6，Wnt 7a，Wnt 7b，Wnt 7c，Wnt 8，Wnt 8a，Wnt 8c，Wnt 10a，Wnt 10b，Wnt 11，Wnt 14，Wnt 15 或 Wnt 16。

648. 权利要求 643 或 644 的方法，其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

649. 权利要求 648 的方法，其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白中的至少一种，以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合：Dkk 蛋白、新月蛋白（crescent protein）、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白（dishevelled protein）或 sFRP3 蛋白。

650. 权利要求 643 或 644 的方法，其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白，具有其类似功能的无关蛋白，或 Dkk 蛋白同源物。

651. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物，所述非天然化合物包括能够与至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白、具有其类似功能的无关蛋白或 Dkk 蛋白同源物与 LRP5 或 LRP6 受体第三结构域相互作用的位点相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有

极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

652. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物，所述非天然化合物包括能够与至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白、具有其类似功能的无关蛋白或 Dkk 蛋白同源物与 LRP5 或 LRP6 受体第三结构域相互作用的位点相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

653. 权利要求 651 或 652 的方法，其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

654. 权利要求 651 或 652 的方法，其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

655. 权利要求 654 的方法，其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1，Wnt 2，Wnt 3a，Wnt 4a，Wnt 5a，Wnt 5b，Wnt 6，Wnt 7a，Wnt 7b，Wnt 7c，Wnt 8，Wnt 8a，Wnt 8c，Wnt 10a，Wnt 10b，Wnt 11，Wnt 14，Wnt 15 或 Wnt 16。

656. 权利要求 651 或 652 的方法，其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

657. 权利要求 656 的方法，其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白中的至少一种，以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合：Dkk 蛋白、新月蛋白（crescent protein）、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白（dishevelled protein）或 sFRP3 蛋白。

658. 权利要求 651 或 652 的方法，其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白，具有其类似功能的无关蛋白，或 Dkk 蛋白同源物。

659. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段，所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能够与至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白、具有其类似功能的无关蛋白或 Dkk 蛋白同源物与 LRP5 或 LRP6 受体第三结构域相互作用的位点相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状

分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

660. 一种调节骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段, 所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能够与至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白、具有其类似功能的无关蛋白或 Dkk 蛋白同源物与 LRP5 或 LRP6 受体第三结构域相互作用的位点相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

661. 权利要求 659 或 660 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

662. 权利要求 659 或 660 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

663. 权利要求 662 的方法, 其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1, Wnt 2, Wnt 3a, Wnt 4a, Wnt 5a, Wnt 5b, Wnt 6, Wnt 7a, Wnt 7b, Wnt 7c, Wnt 8, Wnt 8a, Wnt 8c, Wnt 10a, Wnt 10b, Wnt 11, Wnt 14, Wnt 15 或 Wnt 16。

664. 权利要求 659 或 660 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

665. 权利要求 664 的方法, 其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白中的至少一种, 以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合: Dkk 蛋白、新月蛋白 (crescent protein)、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白 (disheveled protein) 或 sFRP3 蛋白。

666. 权利要求 659 或 660 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白, 具有其类似功能的无关蛋白, 或 Dkk 蛋白同源物。

667. 权利要求 635、636、643、644、651、652、659 或 660 的方法, 其中所述非天然化合物包括至少一种激动剂、拮抗剂、部分激动剂、或它们之间的任何组合。

668. 权利要求 635、636、643、644、651、652、659 或 660 的方法, 其中所述非天然化合物包括 NCI366218、NCI8642、NCI106164、NCI657566、或它们的任何衍生物或类似物。

669. 权利要求 635、636、643、644、651、652、659 或 660 的方法, 其中所述给予步骤包括通过吸入、口服、静脉内、腹膜内、肌内、肠胃外、经皮肤、阴道内、鼻内、粘膜、舌下、局部、直肠或皮下方式给予或通过这些方式的任何组合给予。

670. 权利要求 635、636、643、644、651、652、659 或 660 的方法, 其中所述非天然化合物是采用包括下列步骤的方法鉴定的:

- a. 用 UNITYTM 程序筛选适合嵌入受体洞穴的化合物;
- b. 用 FlexxTM 程序将所述化合物停泊于所述洞穴中; 和
- c. 用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

671. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种能够破坏至少一种 Dkk 蛋白与 LRP5 或 LRP6 受体相互作用的非天然化合物。

672. 一种调节骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种能够破坏至少一种 Dkk 蛋白与 LRP5 或 LRP6 受体相互作用的非天然化合物。

673. 权利要求 671 或 672 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

674. 权利要求 671 或 672 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

675. 权利要求 674 的方法, 其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1, Wnt 2, Wnt 3a, Wnt 4a, Wnt 5a, Wnt 5b, Wnt 6, Wnt 7a, Wnt 7b, Wnt 7c, Wnt 8, Wnt 8a, Wnt 8c, Wnt 10a, Wnt 10b, Wnt 11, Wnt 14, Wnt 15 或 Wnt 16。

676. 权利要求 671 或 672 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

677. 权利要求 676 的方法, 其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白

中的至少一种,以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合: Dkk 蛋白、新月蛋白 (crescent protein)、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白 (dishevelled protein) 或 sFRP3 蛋白。

678. 权利要求 671 或 672 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白,具有其类似功能的无关蛋白,或 Dkk 蛋白同源物。

679. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法,包括给予至少一种能够破坏至少一种 Dkk 蛋白与 LRP5 或 LRP6 受体相互作用的,有机或无机的非天然化合物。

680. 一种调节骨形成或骨重建的方法,包括给予至少一种能够破坏至少一种 Dkk 蛋白与 LRP5 或 LRP6 受体相互作用的,有机或无机的非天然化合物。

681. 权利要求 679 或 680 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

682. 权利要求 679 或 680 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

683. 权利要求 682 的方法,其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1, Wnt 2, Wnt 3a, Wnt 4a, Wnt 5a, Wnt 5b, Wnt 6, Wnt 7a, Wnt 7b, Wnt 7c, Wnt 8, Wnt 8a, Wnt 8c, Wnt 10a, Wnt 10b, Wnt 11, Wnt 14, Wnt 15 或 Wnt 16。

684. 权利要求 679 或 680 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

685. 权利要求 684 的方法,其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白中的至少一种,以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合: Dkk 蛋白、新月蛋白 (crescent protein)、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白 (dishevelled protein) 或 sFRP3 蛋白。

686. 权利要求 679 或 680 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白,具有其类似功能的无关蛋白,或 Dkk 蛋白同源物。

687. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种非天然化合物, 所述非天然化合物包括能够破坏至少一种 Dkk 蛋白与 LRP5 或 LRP6 受体相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

688. 一种调节骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种非天然化合物, 所述非天然化合物包括能够破坏至少一种 Dkk 蛋白与 LRP5 或 LRP6 受体相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

689. 权利要求 687 或 688 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

690. 权利要求 687 或 688 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

691. 权利要求 690 的方法, 其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1, Wnt 2, Wnt 3a, Wnt 4a, Wnt 5a, Wnt 5b, Wnt 6, Wnt 7a, Wnt 7b, Wnt 7c, Wnt 8, Wnt 8a, Wnt 8c, Wnt 10a, Wnt 10b, Wnt 11, Wnt 14, Wnt 15 或 Wnt 16。

692. 权利要求 687 或 688 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

693. 权利要求 692 的方法, 其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白中的至少一种, 以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合: Dkk 蛋白、新月蛋白 (crescent protein)、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白 (dishevelled protein) 或 sFRP3 蛋白。

694. 权利要求 687 或 688 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白, 具有其类似功能的无关蛋白, 或 Dkk 蛋白同源物。

695. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段, 所述非天然化合物或

所述非天然化合物片段包括能够破坏至少一种 Dkk 蛋白与 LRP5 或 LRP6 受体相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

696. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段，所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能够破坏至少一种 Dkk 蛋白与 LRP5 或 LRP6 受体相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

697. 权利要求 695 或 696 的方法，其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

698. 权利要求 695 或 696 的方法，其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

699. 权利要求 698 的方法，其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1，Wnt 2，Wnt 3a，Wnt 4a，Wnt 5a，Wnt 5b，Wnt 6，Wnt 7a，Wnt 7b，Wnt 7c，Wnt 8，Wnt 8a，Wnt 8c，Wnt 10a，Wnt 10b，Wnt 11，Wnt 14，Wnt 15 或 Wnt 16。

700. 权利要求 695 或 696 的方法，其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

701. 权利要求 700 的方法，其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白中的至少一种，以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合：Dkk 蛋白、新月蛋白（crescent protein）、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白（dishevelled protein）或 sFRP3 蛋白。

702. 权利要求 695 或 696 的方法，其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白，具有其类似功能的无关蛋白，或 Dkk 蛋白同源物。

703. 权利要求 671、672、679、680、687、688、695 或 696 的方法，其中所述非天然化合物包括至少一种激动剂、拮抗剂、部分激

动剂、或它们之间的任何组合。

704. 权利要求 671、672、679、680、687、688、695 或 696 的方法, 其中所述非天然化合物包括 NCI366218、NCI8642、NCI106164、NCI657566、或它们的任何衍生物或类似物。

705. 权利要求 671、672、679、680、687、688、695 或 696 的方法, 其中所述给予步骤包括通过吸入、口服、静脉内、腹膜内、肌内、肠胃外、经皮肤、阴道内、鼻内、粘膜、舌下、局部、直肠或皮下的方式给予或通过这些方式的任何组合给予。

706. 权利要求 671、672、679、680、687、688、695 或 696 的方法, 其中所述非天然化合物是采用包括下列步骤的方法鉴定的:

- a. 用 UNITYTM 程序筛选适合嵌入受体洞穴的化合物;
- b. 用 FlexxTM 程序将所述化合物停泊于所述洞穴中; 和
- c. 用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

707. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种能够破坏至少一种 Dkk 蛋白与 LRP5 或 LRP6 受体相结合的非天然化合物。

708. 一种调节骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种能够破坏至少一种 Dkk 蛋白与 LRP5 或 LRP6 受体相结合的非天然化合物。

709. 权利要求 707 或 708 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

710. 权利要求 707 或 708 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

711. 权利要求 710 的方法, 其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1, Wnt 2, Wnt 3a, Wnt 4a, Wnt 5a, Wnt 5b, Wnt 6, Wnt 7a, Wnt 7b, Wnt 7c, Wnt 8, Wnt 8a, Wnt 8c, Wnt 10a, Wnt 10b, Wnt 11, Wnt 14, Wnt 15 或 Wnt 16。

712. 权利要求 707 或 708 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

713. 权利要求 712 的方法, 其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白

中的至少一种,以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合: Dkk 蛋白、新月蛋白 (crescent protein)、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白 (dishevelled protein) 或 sFRP3 蛋白。

714. 权利要求 707 或 708 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白,具有其类似功能的无关蛋白,或 Dkk 蛋白同源物。

715. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法,包括给予至少一种能够破坏至少一种 Dkk 蛋白与 LRP5 或 LRP6 受体相结合的,有机或无机的非天然化合物。

716. 一种调节骨形成或骨重建的方法,包括给予至少一种能够破坏至少一种 Dkk 蛋白与 LRP5 或 LRP6 受体相结合的,有机或无机的非天然化合物。

717. 权利要求 715 或 716 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

718. 权利要求 715 或 716 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

719. 权利要求 718 的方法,其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1, Wnt 2, Wnt 3a, Wnt 4a, Wnt 5a, Wnt 5b, Wnt 6, Wnt 7a, Wnt 7b, Wnt 7c, Wnt 8, Wnt 8a, Wnt 8c, Wnt 10a, Wnt 10b, Wnt 11, Wnt 14, Wnt 15 或 Wnt 16。

720. 权利要求 715 或 716 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

721. 权利要求 720 的方法,其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白中的至少一种,以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合: Dkk 蛋白、新月蛋白 (crescent protein)、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白 (dishevelled protein) 或 sFRP3 蛋白。

722. 权利要求 715 或 716 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白,具有其类似功能的无关蛋白,或 Dkk 蛋白同源物。

723. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种非天然化合物, 所述非天然化合物包括能够破坏至少一种 Dkk 蛋白与 LRP5 或 LRP6 受体相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

724. 一种调节骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种非天然化合物, 所述非天然化合物包括能够破坏至少一种 Dkk 蛋白与 LRP5 或 LRP6 受体相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

725. 权利要求 723 或 724 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

726. 权利要求 723 或 724 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

727. 权利要求 726 的方法, 其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1, Wnt 2, Wnt 3a, Wnt 4a, Wnt 5a, Wnt 5b, Wnt 6, Wnt 7a, Wnt 7b, Wnt 7c, Wnt 8, Wnt 8a, Wnt 8c, Wnt 10a, Wnt 10b, Wnt 11, Wnt 14, Wnt 15 或 Wnt 16。

728. 权利要求 723 或 724 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

729. 权利要求 728 的方法, 其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白中的至少一种, 以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合: Dkk 蛋白、新月蛋白 (crescent protein)、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白 (dishevelled protein) 或 sFRP3 蛋白。

730. 权利要求 723 或 724 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白, 具有其类似功能的无关蛋白, 或 Dkk 蛋白同源物。

731. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段, 所述非天然化合物或

所述非天然化合物片段包括能够破坏至少一种 Dkk 蛋白与 LRP5 或 LRP6 受体相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

732. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段，所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能够破坏至少一种 Dkk 蛋白与 LRP5 或 LRP6 受体相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

733. 权利要求 731 或 732 的方法，其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

734. 权利要求 731 或 732 的方法，其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

735. 权利要求 734 的方法，其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1, Wnt 2, Wnt 3a, Wnt 4a, Wnt 5a, Wnt 5b, Wnt 6, Wnt 7a, Wnt 7b, Wnt 7c, Wnt 8, Wnt 8a, Wnt 8c, Wnt 10a, Wnt 10b, Wnt 11, Wnt 14, Wnt 15 或 Wnt 16。

736. 权利要求 731 或 732 的方法，其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

737. 权利要求 736 的方法，其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白中的至少一种，以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合：Dkk 蛋白、新月蛋白（crescent protein）、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白（dishevelled protein）或 sFRP3 蛋白。

738. 权利要求 731 或 732 的方法，其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白，具有其类似功能的无关蛋白，或 Dkk 蛋白同源物。

739. 权利要求 707、708、715、716、723、724、731 或 732 的方法，其中所述非天然化合物包括至少一种激动剂、拮抗剂、部分激

动剂、或它们之间的任何组合。

740. 权利要求 707、708、715、716、723、724、731 或 732 的方法, 其中所述非天然化合物包括 NCI366218、NCI8642、NCI106164、NCI657566、或它们的任何衍生物或类似物。

741. 权利要求 707、708、715、716、723、724、731 或 732 的方法, 其中所述给予步骤包括通过吸入、口服、静脉内、腹膜内、肌内、肠胃外、经皮肤、阴道内、鼻内、粘膜、舌下、局部、直肠或皮下的方式给予或通过这些方式的任何组合给予。

742. 权利要求 707、708、715、716、723、724、731 或 732 的方法, 其中所述非天然化合物是采用包括下列步骤的方法鉴定的:

- a. 用 UNITYTM 程序筛选适合镶入受体洞穴的化合物;
- b. 用 FlexxTM 程序将所述化合物停泊于所述洞穴中; 和
- c. 用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

743. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种能够破坏至少一种 Dkk 蛋白与下述结构的相互作用的非天然化合物, 所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

744. 一种调节骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种能够破坏至少一种 Dkk 蛋白与下述结构的相互作用的非天然化合物, 所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

745. 权利要求 743 或 744 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

746. 权利要求 743 或 744 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

747. 权利要求 746 的方法, 其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1, Wnt 2, Wnt 3a, Wnt 4a, Wnt 5a, Wnt 5b, Wnt 6, Wnt 7a, Wnt 7b,

Wnt 7c, Wnt 8, Wnt 8a, Wnt 8c, Wnt 10a, Wnt 10b, Wnt 11, Wnt 14, Wnt 15 或 Wnt 16。

748. 权利要求 743 或 744 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

749. 权利要求 748 的方法, 其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白中的至少一种, 以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合: Dkk 蛋白、新月蛋白 (crescent protein)、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白 (dishevelled protein) 或 sFRP3 蛋白。

750. 权利要求 743 或 744 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白, 具有其类似功能的无关蛋白, 或 Dkk 蛋白同源物。

751. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种能够破坏至少一种 Dkk 蛋白与下述结构的相互作用的有机或无机的非天然化合物, 所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

752. 一种调节骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种能够破坏至少一种 Dkk 蛋白与下述结构的相互作用的有机或无机的非天然化合物, 所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

753. 权利要求 751 或 752 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

754. 权利要求 751 或 752 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

755. 权利要求 754 的方法, 其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1, Wnt 2, Wnt 3a, Wnt 4a, Wnt 5a, Wnt 5b, Wnt 6, Wnt 7a, Wnt 7b, Wnt 7c, Wnt 8, Wnt 8a, Wnt 8c, Wnt 10a, Wnt 10b, Wnt 11, Wnt 14, Wnt 15 或 Wnt 16。

756. 权利要求 751 或 752 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

757. 权利要求 756 的方法, 其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白中的至少一种, 以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合: Dkk 蛋白、新月蛋白 (crescent protein)、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白 (dishevelled protein) 或 sFRP3 蛋白。

758. 权利要求 751 或 752 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白, 具有其类似功能的无关蛋白, 或 Dkk 蛋白同源物。

759. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种包括能够破坏至少一种 Dkk 蛋白与下述结构的相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品的非天然化合物, 所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

760. 一种调节骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种包括能够破坏至少一种 Dkk 蛋白与下述结构的相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品的非天然化合物, 所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

761. 权利要求 759 或 760 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

762. 权利要求 759 或 760 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

763. 权利要求 762 的方法, 其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1, Wnt 2, Wnt 3a, Wnt 4a, Wnt 5a, Wnt 5b, Wnt 6, Wnt 7a, Wnt 7b,

Wnt 7c, Wnt 8, Wnt 8a, Wnt 8c, Wnt 10a, Wnt 10b, Wnt 11, Wnt 14, Wnt 15 或 Wnt 16。

764. 权利要求 759 或 760 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

765. 权利要求 764 的方法, 其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白中的至少一种, 以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合: Dkk 蛋白、新月蛋白 (crescent protein)、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白 (dishevelled protein) 或 sFRP3 蛋白。

766. 权利要求 759 或 760 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白, 具有其类似功能的无关蛋白, 或 Dkk 蛋白同源物。

767. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段, 所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能够破坏至少一种 Dkk 蛋白与下述结构的相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品, 所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

768. 一种调节骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段, 所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能够破坏至少一种 Dkk 蛋白与下述结构的相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品, 所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

769. 权利要求 767 或 768 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

770. 权利要求 767 或 768 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

771. 权利要求 770 的方法, 其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1, Wnt 2, Wnt 3a, Wnt 4a, Wnt 5a, Wnt 5b, Wnt 6, Wnt 7a, Wnt 7b, Wnt 7c, Wnt 8, Wnt 8a, Wnt 8c, Wnt 10a, Wnt 10b, Wnt 11, Wnt 14, Wnt 15 或 Wnt 16。

772. 权利要求 767 或 768 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

773. 权利要求 772 的方法, 其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白中的至少一种, 以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合: Dkk 蛋白、新月蛋白 (crescent protein)、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白 (dishevelled protein) 或 sFRP3 蛋白。

774. 权利要求 767 或 768 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白, 具有其类似功能的无关蛋白, 或 Dkk 蛋白同源物。

775. 权利要求 743、744、751、752、759、760、767 或 768 的方法, 其中所述非天然化合物包括至少一种激动剂、拮抗剂、部分激动剂、或它们之间的任何组合。

776. 权利要求 743、744、751、752、759、760、767 或 768 的方法, 其中所述非天然化合物包括 NCI366218、NCI8642、NCI106164、NCI657566、或它们的任何衍生物或类似物。

777. 权利要求 743、744、751、752、759、760、767 或 768 的方法, 其中所述给予步骤包括通过吸入、口服、静脉内、腹膜内、肌肉内、肠胃外、经皮肤、阴道内、鼻内、粘膜、舌下、局部、直肠或皮下的方式给予或通过这些方式的任何组合给予。

778. 权利要求 743、744、751、752、759、760、767 或 768 的方法, 其中所述非天然化合物是采用包括下列步骤的方法鉴定的:

- a. 用 UNITY™ 程序筛选适合嵌入受体洞穴的化合物;
- b. 用 Flexx™ 程序将所述化合物停泊于所述洞穴中; 和

c.用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

779. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种能够破坏至少一种 Dkk 蛋白与下述结构的结合的非天然化合物, 所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

780. 一种调节骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种能够破坏至少一种 Dkk 蛋白与下述结构的结合的非天然化合物, 所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们的任何组合。

781. 权利要求 779 或 780 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

782. 权利要求 779 或 780 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

783. 权利要求 782 的方法, 其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1, Wnt 2, Wnt 3a, Wnt 4a, Wnt 5a, Wnt 5b, Wnt 6, Wnt 7a, Wnt 7b, Wnt 7c, Wnt 8, Wnt 8a, Wnt 8c, Wnt 10a, Wnt 10b, Wnt 11, Wnt 14, Wnt 15 或 Wnt 16。

784. 权利要求 779 或 780 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

785. 权利要求 784 的方法, 其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白中的至少一种, 以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合: Dkk 蛋白、新月蛋白 (crescent protein)、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白 (dishevelled protein) 或 sFRP3 蛋白。

786. 权利要求 779 或 780 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白, 具有其类似功能的无关蛋白, 或 Dkk 蛋白同源物。

787. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一

种能够破坏至少一种 Dkk 蛋白与如下结构结合的,有机或无机的非天然化合物,所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们之间的任何组合。

788. 一种调节骨形成或骨重建的方法,包括给予至少一种能够破坏至少一种 Dkk 蛋白与如下结构结合的,有机或无机的非天然化合物,所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们之间的任何组合。

789. 权利要求 787 或 788 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

790. 权利要求 787 或 788 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

791. 权利要求 790 的方法,其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1, Wnt 2, Wnt 3a, Wnt 4a, Wnt 5a, Wnt 5b, Wnt 6, Wnt 7a, Wnt 7b, Wnt 7c, Wnt 8, Wnt 8a, Wnt 8c, Wnt 10a, Wnt 10b, Wnt 11, Wnt 14, Wnt 15 或 Wnt 16。

792. 权利要求 787 或 788 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

793. 权利要求 792 的方法,其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白中的至少一种,以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合: Dkk 蛋白、新月蛋白(crescent protein)、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白(dishevelled protein)或 sFRP3 蛋白。

794. 权利要求 787 或 788 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白,具有其类似功能的无关蛋白,或 Dkk 蛋白同源物。

795. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法,包括给予至少一种包括能够破坏至少一种 Dkk 蛋白与如下结构结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、

有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品的非天然化合物,所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们之间的任何组合。

796. 一种调节骨形成或骨重建的方法,包括给予至少一种包括能够破坏至少一种 Dkk 蛋白与如下结构结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品的非天然化合物,所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们之间的任何组合。

797. 权利要求 795 或 796 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

798. 权利要求 795 或 796 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

799. 权利要求 798 的方法,其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1, Wnt 2, Wnt 3a, Wnt 4a, Wnt 5a, Wnt 5b, Wnt 6, Wnt 7a, Wnt 7b, Wnt 7c, Wnt 8, Wnt 8a, Wnt 8c, Wnt 10a, Wnt 10b, Wnt 11, Wnt 14, Wnt 15 或 Wnt 16。

800. 权利要求 795 或 796 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

801. 权利要求 798 的方法,其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白中的至少一种,以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合: Dkk 蛋白、新月蛋白(crescent protein)、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白(dishevelled protein)或 sFRP3 蛋白。

802. 权利要求 795 或 796 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白,具有其类似功能的无关蛋白,或 Dkk 蛋白同源物。

803. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法,包括给予至少一

种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段, 所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能够破坏至少一种 Dkk 蛋白与如下结构结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品, 所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们之间的任何组合。

804. 一种调节骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段, 所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能够破坏至少一种 Dkk 蛋白与如下结构结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品, 所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们之间的任何组合。

805. 权利要求 803 或 804 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

806. 权利要求 803 或 804 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

807. 权利要求 806 的方法, 其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1, Wnt 2, Wnt 3a, Wnt 4a, Wnt 5a, Wnt 5b, Wnt 6, Wnt 7a, Wnt 7b, Wnt 7c, Wnt 8, Wnt 8a, Wnt 8c, Wnt 10a, Wnt 10b, Wnt 11, Wnt 14, Wnt 15 或 Wnt 16。

808. 权利要求 803 或 804 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

809. 权利要求 808 的方法, 其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白中的至少一种, 以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合: Dkk 蛋白、新月蛋白 (crescent protein)、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白 (dishevelled

protein) 或 sFRP3 蛋白。

810. 权利要求 803 或 804 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白, 具有其类似功能的无关蛋白, 或 Dkk 蛋白同源物。

811. 权利要求 779、780、787、788、795、796、803 或 804 的方法, 其中所述非天然化合物包括至少一种激动剂、拮抗剂、部分激动剂、或它们之间的任何组合。

812. 权利要求 779、780、787、788、795、796、803 或 804 的方法, 其中所述非天然化合物包括 NCI366218、NCI8642、NCI106164、NCI657566、或它们的任何衍生物或类似物。

813. 权利要求 779、780、787、788、795、796、803 或 804 的方法, 其中所述给予步骤包括通过吸入、口服、静脉内、腹膜内、肌肉内、肠胃外、经皮肤、阴道内、鼻内、粘膜、舌下、局部、直肠或皮下的方式给予或通过这些方式的任何组合给予。

814. 权利要求 779、780、787、788、795、796、803 或 804 的方法, 其中所述非天然化合物是采用包括下列步骤的方法鉴定的:

- a. 用 UNITYTM 程序筛选适合嵌入受体洞穴的化合物;
- b. 用 FlexxTM 程序将所述化合物停泊于所述洞穴中; 和
- c. 用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

815. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种能够破坏至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白、具有其类似功能的无关蛋白或 Dkk 蛋白同源物与 LRP5 或 LRP6 受体结合的非天然化合物。

816. 一种调节骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种能够破坏至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白、具有其类似功能的无关蛋白、或 Dkk 蛋白同源物与 LRP5 或 LRP6 受体结合的非天然化合物。

817. 权利要求 815 或 816 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

818. 权利要求 815 或 816 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

819. 权利要求 818 的方法, 其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1,

Wnt 2, Wnt 3a, Wnt 4a, Wnt 5a, Wnt 5b, Wnt 6, Wnt 7a, Wnt 7b, Wnt 7c, Wnt 8, Wnt 8a, Wnt 8c, Wnt 10a, Wnt 10b, Wnt 11, Wnt 14, Wnt 15 或 Wnt 16。

820. 权利要求 815 或 816 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

821. 权利要求 820 的方法, 其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白中的至少一种, 以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合: Dkk 蛋白、新月蛋白 (crescent protein)、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白 (dishevelled protein) 或 sFRP3 蛋白。

822. 权利要求 815 或 816 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白, 具有其类似功能的无关蛋白, 或 Dkk 蛋白同源物。

823. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种能够破坏至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白、具有其类似功能的无关蛋白或 Dkk 蛋白同源物与 LRP5 或 LRP6 受体结合的, 有机或无机的非天然化合物。

824. 一种调节骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种能够破坏至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白、具有其类似功能的无关蛋白或 Dkk 蛋白同源物与 LRP5 或 LRP6 受体结合的, 有机或无机的非天然化合物。

825. 权利要求 823 或 824 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

826. 权利要求 823 或 824 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

827. 权利要求 826 的方法, 其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1, Wnt 2, Wnt 3a, Wnt 4a, Wnt 5a, Wnt 5b, Wnt 6, Wnt 7a, Wnt 7b, Wnt 7c, Wnt 8, Wnt 8a, Wnt 8c, Wnt 10a, Wnt 10b, Wnt 11, Wnt 14, Wnt 15 或 Wnt 16。

828. 权利要求 823 或 824 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt

抑制剂。

829. 权利要求 828 的方法, 其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白中的至少一种, 以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合: Dkk 蛋白、新月蛋白 (crescent protein)、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白 (dishevelled protein) 或 sFRP3 蛋白。

830. 权利要求 823 或 824 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白, 具有其类似功能的无关蛋白, 或 Dkk 蛋白同源物。

831. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种非天然化合物, 所述非天然化合物包括能够破坏至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白、具有其类似功能的无关蛋白或 Dkk 蛋白同源物与 LRP5 或 LRP6 受体相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

832. 一种调节骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种非天然化合物, 所述非天然化合物包括能够破坏至少一种 Dkk 蛋白与如下结构相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品, 所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、或它们的任何组合。

833. 权利要求 831 或 832 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

834. 权利要求 831 或 832 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

835. 权利要求 831 的方法, 其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1, Wnt 2, Wnt 3a, Wnt 4a, Wnt 5a, Wnt 5b, Wnt 6, Wnt 7a, Wnt 7b, Wnt 7c, Wnt 8, Wnt 8a, Wnt 8c, Wnt 10a, Wnt 10b, Wnt 11, Wnt 14, Wnt 15 或 Wnt 16。

836. 权利要求 831 或 832 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

837. 权利要求 836 的方法, 其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白中的至少一种, 以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合: Dkk 蛋白、新月蛋白 (crescent protein)、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白 (dishevelled protein) 或 sFRP3 蛋白。

838. 权利要求 831 或 832 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白, 具有其类似功能的无关蛋白, 或 Dkk 蛋白同源物。

839. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段, 所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能够破坏至少一种 Dkk 蛋白与如下结构相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品, 所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、或它们之间的任何组合。

840. 一种调节骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段, 所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能够破坏至少一种 Dkk 蛋白与如下结构相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品, 所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、或它们之间的任何组合。

841. 权利要求 839 或 840 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

842. 权利要求 839 或 840 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

843. 权利要求 842 的方法, 其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1,

Wnt 2, Wnt 3a, Wnt 4a, Wnt 5a, Wnt 5b, Wnt 6, Wnt 7a, Wnt 7b, Wnt 7c, Wnt 8, Wnt 8a, Wnt 8c, Wnt 10a, Wnt 10b, Wnt 11, Wnt 14, Wnt 15 或 Wnt 16。

844. 权利要求 839 或 840 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

845. 权利要求 844 的方法, 其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白中的至少一种, 以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合: Dkk 蛋白、新月蛋白 (crescent protein)、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白 (dishevelled protein) 或 sFRP3 蛋白。

846. 权利要求 839 或 840 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白, 具有其类似功能的无关蛋白, 或 Dkk 蛋白同源物。

847. 权利要求 815、816、823、824、831、832、839 或 840 的方法, 其中所述非天然化合物包括至少一种激动剂、拮抗剂、部分激动剂、或它们之间的任何组合。

848. 权利要求 815、816、823、824、831、832、839 或 840 的方法, 其中所述非天然化合物包括 NCI366218、NCI8642、NCI106164、NCI657566、或它们的任何衍生物或类似物。

849. 权利要求 815、816、823、824、831、832、839 或 840 的方法, 其中所述给予步骤包括通过吸入、口服、静脉内、腹膜内、肌肉内、肠胃外、经皮肤、阴道内、鼻内、粘膜、舌下、局部、直肠或皮下方式给予或通过这些方式的任何组合给予。

850. 权利要求 815、816、823、824、831、832、839 或 840 的方法, 其中所述非天然化合物是采用包括下列步骤的方法鉴定的:

- a. 用 UNITYTM 程序筛选适合嵌入受体洞穴的化合物;
- b. 用 FlexxTM 程序将所述化合物停泊于所述洞穴中; 和
- c. 用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

851. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种能够破坏至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白, 具有其类似功能的无关蛋

白,或 Dkk 蛋白同源物与 LRP5 或 LRP6 受体相互作用的非天然化合物。

852. 一种调节骨形成或骨重建的方法,包括给予至少一种能够破坏至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白,具有其类似功能的无关蛋白,或 Dkk 蛋白同源物与 LRP5 或 LRP6 受体相互作用的非天然化合物。

853. 权利要求 851 或 852 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

854. 权利要求 851 或 852 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

855. 权利要求 854 的方法,其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1, Wnt 2, Wnt 3a, Wnt 4a, Wnt 5a, Wnt 5b, Wnt 6, Wnt 7a, Wnt 7b, Wnt 7c, Wnt 8, Wnt 8a, Wnt 8c, Wnt 10a, Wnt 10b, Wnt 11, Wnt 14, Wnt 15 或 Wnt 16。

856. 权利要求 851 或 852 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

857. 权利要求 856 的方法,其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白中的至少一种,以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合: Dkk 蛋白、新月蛋白(crescent protein)、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白(dishevelled protein)或 sFRP3 蛋白。

858. 权利要求 851 或 852 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白,具有其类似功能的无关蛋白,或 Dkk 蛋白同源物。

859. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法,包括给予至少一种能够破坏至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白,具有其类似功能的无关蛋白,或 Dkk 蛋白同源物与 LRP5 或 LRP6 受体相互作用的、有机或无机的非天然化合物。

860. 一种调节骨形成或骨重建的方法,包括给予至少一种能够破坏至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白,具有其类似功能的无关蛋白,或 Dkk 蛋白同源物与 LRP5 或 LRP6 受体相互作用的、有机或无机的非

天然化合物。

861. 权利要求 859 或 860 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

862. 权利要求 859 或 860 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

863. 权利要求 862 的方法, 其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1, Wnt 2, Wnt 3a, Wnt 4a, Wnt 5a, Wnt 5b, Wnt 6, Wnt 7a, Wnt 7b, Wnt 7c, Wnt 8, Wnt 8a, Wnt 8c, Wnt 10a, Wnt 10b, Wnt 11, Wnt 14, Wnt 15 或 Wnt 16。

864. 权利要求 859 或 860 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

865. 权利要求 864 的方法, 其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白中的至少一种, 以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合: Dkk 蛋白、新月蛋白 (crescent protein)、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白 (dishevelled protein) 或 sFRP3 蛋白。

866. 权利要求 859 或 860 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白, 具有其类似功能的无关蛋白, 或 Dkk 蛋白同源物。

867. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种非天然化合物, 所述非天然化合物包括能够破坏至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白, 具有其类似功能的无关蛋白, 或 Dkk 蛋白同源物与 LRP5 或 LRP6 受体相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

868. 一种调节骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种非天然化合物, 所述非天然化合物包括能够破坏至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白, 具有其类似功能的无关蛋白, 或 Dkk 蛋白同源物与 LRP5 或 LRP6 受体相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、

糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

869. 权利要求 867 或 868 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

870. 权利要求 867 或 868 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

871. 权利要求 870 的方法, 其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1, Wnt 2, Wnt 3a, Wnt 4a, Wnt 5a, Wnt 5b, Wnt 6, Wnt 7a, Wnt 7b, Wnt 7c, Wnt 8, Wnt 8a, Wnt 8c, Wnt 10a, Wnt 10b, Wnt 11, Wnt 14, Wnt 15 或 Wnt 16。

872. 权利要求 867 或 868 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

873. 权利要求 872 的方法, 其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白中的至少一种, 以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合: Dkk 蛋白、新月蛋白 (crescent protein)、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白 (dishevelled protein) 或 sFRP3 蛋白。

874. 权利要求 867 或 868 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白, 具有其类似功能的无关蛋白, 或 Dkk 蛋白同源物。

875. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段, 所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能够破坏至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白, 具有其类似功能的无关蛋白, 或 Dkk 蛋白同源物与 LRP5 或 LRP6 受体相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

876. 一种调节骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段, 所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能够破坏至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白, 具有其类似功能的无关蛋白, 或 Dkk 蛋白同源物与 LRP5 或 LRP6 受体相互作

用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

877. 权利要求 875 或 876 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

878. 权利要求 875 或 876 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

879. 权利要求 878 的方法,其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1, Wnt 2, Wnt 3a, Wnt 4a, Wnt 5a, Wnt 5b, Wnt 6, Wnt 7a, Wnt 7b, Wnt 7c, Wnt 8, Wnt 8a, Wnt 8c, Wnt 10a, Wnt 10b, Wnt 11, Wnt 14, Wnt 15 或 Wnt 16。

880. 权利要求 875 或 876 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

881. 权利要求 880 的方法,其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白中的至少一种,以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合: Dkk 蛋白、新月蛋白(crescent protein)、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白(dishevelled protein)或 sFRP3 蛋白。

882. 权利要求 875 或 876 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白,具有其类似功能的无关蛋白,或 Dkk 蛋白同源物。

883. 权利要求 851、852、859、860、867、868、875 或 876 的方法,其中所述非天然化合物包括至少一种激动剂、拮抗剂、部分激动剂、或它们之间的任何组合。

884. 权利要求 851、852、859、860、867、868、875 或 876 的方法,其中所述非天然化合物包括 NCI366218、NCI8642、NCI106164、NCI657566、或它们的任何衍生物或类似物。

885. 权利要求 851、852、859、860、867、868、875 或 876 的方法,其中所述给予步骤包括通过吸入、口服、静脉内、腹膜内、肌肉内、肠胃外、经皮肤、阴道内、鼻内、粘膜、舌下、局部、直肠或皮

下的方式给予或通过这些方式的任何组合给予。

886. 权利要求 851、852、859、860、867、868、875 或 876 的方法，其中所述非天然化合物是采用包括下列步骤的方法鉴定的：

- a. 用 UNITYTM 程序筛选适合镶入受体洞穴的化合物；
- b. 用 FlexxTM 程序将所述化合物停泊于所述洞穴中；和
- c. 用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

887. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能够破坏至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白、具有其类似功能的无关蛋白或 Dkk 蛋白同源物与如下结构相互作用的非天然化合物，所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、或它们之间的任何组合。

888. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能够破坏至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白、具有其类似功能的无关蛋白或 Dkk 蛋白同源物与如下结构相互作用的非天然化合物，所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、或它们之间的任何组合。

889. 权利要求 887 或 888 的方法，其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

890. 权利要求 887 或 888 的方法，其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

891. 权利要求 890 的方法，其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1, Wnt 2, Wnt 3a, Wnt 4a, Wnt 5a, Wnt 5b, Wnt 6, Wnt 7a, Wnt 7b, Wnt 7c, Wnt 8, Wnt 8a, Wnt 8c, Wnt 10a, Wnt 10b, Wnt 11, Wnt 14, Wnt 15 或 Wnt 16。

892. 权利要求 887 或 888 的方法，其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

893. 权利要求 892 的方法，其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白

中的至少一种,以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合: Dkk 蛋白、新月蛋白(crescent protein)、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白(dishevelled protein)或 sFRP3 蛋白。

894. 权利要求 887 或 888 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白,具有其类似功能的无关蛋白,或 Dkk 蛋白同源物。

895. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法,包括给予至少一种能够破坏至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白、具有其类似功能的无关蛋白或 Dkk 蛋白同源物与如下结构相互作用的,有机或无机的非天然化合物,所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、或它们之间的任何组合。

896. 一种调节骨形成或骨重建的方法,包括给予至少一种能够破坏至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白、具有其类似功能的无关蛋白或 Dkk 蛋白同源物与如下结构相互作用的,有机或无机的非天然化合物,所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、或它们之间的任何组合。

897. 权利要求 895 或 896 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

898. 权利要求 895 或 896 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

899. 权利要求 898 的方法,其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1, Wnt 2, Wnt 3a, Wnt 4a, Wnt 5a, Wnt 5b, Wnt 6, Wnt 7a, Wnt 7b, Wnt 7c, Wnt 8, Wnt 8a, Wnt 8c, Wnt 10a, Wnt 10b, Wnt 11, Wnt 14, Wnt 15 或 Wnt 16。

900. 权利要求 895 或 896 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

901. 权利要求 900 的方法,其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白

中的至少一种,以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合: Dkk 蛋白、新月蛋白(crescent protein)、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白(dishevelled protein)或 sFRP3 蛋白。

902. 权利要求 895 或 896 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白,具有其类似功能的无关蛋白,或 Dkk 蛋白同源物。

903. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法,包括给予至少一种包括能够破坏至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白、具有其类似功能的无关蛋白或 Dkk 蛋白同源物与如下结构相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品的非天然化合物,所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、或它们之间的任何组合。

904. 一种调节骨形成或骨重建的方法,包括给予至少一种包括能够破坏至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白、具有其类似功能的无关蛋白或 Dkk 蛋白同源物与如下结构相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品的非天然化合物,所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、或它们之间的任何组合。

905. 权利要求 903 或 904 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

906. 权利要求 903 或 904 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

907. 权利要求 906 的方法,其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1, Wnt 2, Wnt 3a, Wnt 4a, Wnt 5a, Wnt 5b, Wnt 6, Wnt 7a, Wnt 7b, Wnt 7c, Wnt 8, Wnt 8a, Wnt 8c, Wnt 10a, Wnt 10b, Wnt 11,

Wnt 14, Wnt 15 或 Wnt 16。

908. 权利要求 903 或 904 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

909. 权利要求 908 的方法, 其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白中的至少一种, 以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合: Dkk 蛋白、新月蛋白 (crescent protein)、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白 (dishevelled protein) 或 sFRP3 蛋白。

910. 权利要求 903 或 904 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白, 具有其类似功能的无关蛋白, 或 Dkk 蛋白同源物。

911. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段, 所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能够破坏至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白、具有其类似功能的无关蛋白或 Dkk 蛋白同源物与如下结构相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品, 所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、或它们之间的任何组合。

912. 一种调节骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段, 所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能够破坏至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白、具有其类似功能的无关蛋白或 Dkk 蛋白同源物与如下结构相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品, 所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、或它们之间的任何组合。

913. 权利要求 911 或 912 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、

Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

914. 权利要求 911 或 912 的方法，其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

915. 权利要求 914 的方法，其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1, Wnt 2, Wnt 3a, Wnt 4a, Wnt 5a, Wnt 5b, Wnt 6, Wnt 7a, Wnt 7b, Wnt 7c, Wnt 8, Wnt 8a, Wnt 8c, Wnt 10a, Wnt 10b, Wnt 11, Wnt 14, Wnt 15 或 Wnt 16。

916. 权利要求 911 或 912 的方法，其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

917. 权利要求 916 的方法，其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白中的至少一种，以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合：Dkk 蛋白、新月蛋白（crescent protein）、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白（dishevelled protein）或 sFRP3 蛋白。

918. 权利要求 911 或 912 的方法，其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白，具有其类似功能的无关蛋白，或 Dkk 蛋白同源物。

919. 权利要求 887、888、895、896、903、904、911 或 912 的方法，其中所述非天然化合物包括至少一种激动剂、拮抗剂、部分激动剂、或它们之间的任何组合。

920. 权利要求 887、888、895、896、903、904、911 或 912 的方法，其中所述非天然化合物包括 NCI366218、NCI8642、NCI106164、NCI657566、或它们的任何衍生物或类似物。

921. 权利要求 887、888、895、896、903、904、911 或 912 的方法，其中所述给予步骤包括通过吸入、口服、静脉内、腹膜内、肌肉内、肠胃外、经皮肤、阴道内、鼻内、粘膜、舌下、局部、直肠或皮下的方式给予或通过这些方式的任何组合给予。

922. 权利要求 887、888、895、896、903、904、911 或 912 的方法，其中所述非天然化合物是采用包括下列步骤的方法鉴定的：

a. 用 UNITYTM 程序筛选适合嵌入受体洞穴的化合物；

b. 用 FlexxTM 程序将所述化合物停泊于所述洞穴中；和

c. 用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

923. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能够破坏至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白、具有其类似功能的无关蛋白或 Dkk 蛋白同源物与如下结构结合的非天然化合物，所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、或它们之间的任何组合。

924. 一种调节骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能够破坏至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白、具有其类似功能的无关蛋白或 Dkk 蛋白同源物与如下结构结合的非天然化合物，所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、或它们之间的任何组合。

925. 权利要求 923 或 924 的方法，其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

926. 权利要求 923 或 924 的方法，其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

927. 权利要求 926 的方法，其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1，Wnt 2，Wnt 3a，Wnt 4a，Wnt 5a，Wnt 5b，Wnt 6，Wnt 7a，Wnt 7b，Wnt 7c，Wnt 8，Wnt 8a，Wnt 8c，Wnt 10a，Wnt 10b，Wnt 11，Wnt 14，Wnt 15 或 Wnt 16。

928. 权利要求 923 或 924 的方法，其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

929. 权利要求 928 的方法，其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白中的至少一种，以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合：Dkk 蛋白、新月蛋白（crescent protein）、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白（dishevelled protein）或 sFRP3 蛋白。

930. 权利要求 923 或 924 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白, 具有其类似功能的无关蛋白, 或 Dkk 蛋白同源物。

931. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种能够破坏至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白、具有其类似功能的无关蛋白或 Dkk 蛋白同源物与如下结构结合的, 有机或无机的非天然化合物, 所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、或它们之间的任何组合。

932. 一种调节骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种能够破坏至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白、具有其类似功能的无关蛋白或 Dkk 蛋白同源物与如下结构结合的, 有机或无机的非天然化合物, 所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、或它们之间的任何组合。

933 权利要求 931 或 932 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

934. 权利要求 931 或 932 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

935. 权利要求 934 的方法, 其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1, Wnt 2, Wnt 3a, Wnt 4a, Wnt 5a, Wnt 5b, Wnt 6, Wnt 7a, Wnt 7b, Wnt 7c, Wnt 8, Wnt 8a, Wnt 8c, Wnt 10a, Wnt 10b, Wnt 11, Wnt 14, Wnt 15 或 Wnt 16。

936. 权利要求 931 或 932 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

937. 权利要求 936 的方法, 其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白中的至少一种, 以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合: Dkk 蛋白、新月蛋白 (crescent protein)、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白 (dishevelled protein) 或 sFRP3 蛋白。

938. 权利要求 931 或 932 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白, 具有其类似功能的无关蛋白, 或 Dkk 蛋白同源物。

939. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种包括能够破坏至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白、具有其类似功能的无关蛋白或 Dkk 蛋白同源物与如下结构结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品的非天然化合物, 所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、或它们之间的任何组合。

940. 一种调节骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种包括能够破坏至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白、具有其类似功能的无关蛋白或 Dkk 蛋白同源物与如下结构结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品的非天然化合物, 所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、或它们之间的任何组合。

941. 权利要求 939 或 940 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

942. 权利要求 939 或 940 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

943. 权利要求 942 的方法, 其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1, Wnt 2, Wnt 3a, Wnt 4a, Wnt 5a, Wnt 5b, Wnt 6, Wnt 7a, Wnt 7b, Wnt 7c, Wnt 8, Wnt 8a, Wnt 8c, Wnt 10a, Wnt 10b, Wnt 11, Wnt 14, Wnt 15 或 Wnt 16。

944. 权利要求 939 或 940 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

945. 权利要求 944 的方法, 其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白

中的至少一种,以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合: Dkk 蛋白、新月蛋白 (crescent protein)、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白 (dishevelled protein) 或 sFRP3 蛋白。

946. 权利要求 939 或 940 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白,具有其类似功能的无关蛋白,或 Dkk 蛋白同源物。

947. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法,包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段,所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能够破坏至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白、具有其类似功能的无关蛋白或 Dkk 蛋白同源物与如下结构结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品,所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、或它们之间的任何组合。

948. 一种调节骨形成或骨重建的方法,包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段,所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能够破坏至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白、具有其类似功能的无关蛋白或 Dkk 蛋白同源物与如下结构结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品,所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、或它们之间的任何组合。

949. 权利要求 947 或 948 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

950. 权利要求 947 或 948 的方法,其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 拮抗剂。

951. 权利要求 950 的方法,其中所述 Wnt 拮抗剂包括 Wnt 1,

Wnt 2, Wnt 3a, Wnt 4a, Wnt 5a, Wnt 5b, Wnt 6, Wnt 7a, Wnt 7b, Wnt 7c, Wnt 8, Wnt 8a, Wnt 8c, Wnt 10a, Wnt 10b, Wnt 11, Wnt 14, Wnt 15 或 Wnt 16。

952. 权利要求 947 或 948 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含 Wnt 抑制剂。

953. 权利要求 952 的方法, 其中所述 Wnt 抑制剂包括以下蛋白中的至少一种, 以下蛋白的至少一种片段或它们之间的任何组合: Dkk 蛋白、新月蛋白 (crescent protein)、cerebrus 蛋白、axin 蛋白、Frzb 蛋白、糖原合酶激酶蛋白、T 细胞因子蛋白、蓬乱蛋白 (dishevelled protein) 或 sFRP3 蛋白。

954. 权利要求 947 或 948 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包含其相关蛋白, 具有其类似功能的无关蛋白, 或 Dkk 蛋白同源物。

955. 权利要求 923、924、931、932、939、940、947 或 948 的方法, 其中所述非天然化合物包括至少一种激动剂、拮抗剂、部分激动剂、或它们之间的任何组合。

956. 权利要求 923、924、931、932、939、940、947 或 948 的方法, 其中所述非天然化合物包括 NCI366218、NCI8642、NCI106164、NCI657566、或它们的任何衍生物或类似物。

957. 权利要求 923、924、931、932、939、940、947 或 948 的方法, 其中所述给予步骤包括通过吸入、口服、静脉内、腹膜内、肌肉内、肠胃外、经皮肤、阴道内、鼻内、粘膜、舌下、局部、直肠或皮下的方式给予或通过这些方式的任何组合给予。

958. 权利要求 923、924、931、932、939、940、947 或 948 的方法, 其中所述非天然化合物是采用包括下列步骤的方法鉴定的:

- a. 用 UNITYTM 程序筛选适合镶入受体洞穴的化合物;
- b. 用 FlexxTM 程序将所述化合物停泊于所述洞穴中; 和
- c. 用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

959. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的治疗组合物, 包含至少一种能够与 LRP5 或 LRP6 受体

的第三结构域相结合或相互作用的非天然化合物。

960. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的治疗组合物，包含至少一种能与至少一种 Dkk 蛋白与如下结构结合或相互作用的位点结合或相互作用的非天然化合物，所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们之间的任何组合。

961. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的治疗组合物，包含至少一种能够与至少一种 Dkk 蛋白与 LRP5 或 LRP6 受体的第三结构域结合或相互作用的位点结合或相互作用的非天然化合物。

962. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的治疗组合物，包含至少一种能与至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白、具有类似功能的无关蛋白或 Dkk 蛋白同源物与如下结构结合或相互作用的位点结合或相互作用的非天然化合物，所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们之间的任何组合。

963. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的治疗组合物，包含至少一种能与至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白、具有其类似功能的无关蛋白或 Dkk 蛋白同源物与 LRP5 或 LRP6 受体的第三结构域结合或相互作用的位点结合或相互作用的非天然化合物。

964. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的治疗组合物，包含至少一种能够破坏至少一种 Dkk 蛋白与 LRP5 或 LRP6 受体之间相互作用或结合的非天然化合物。

965. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的治疗组合物，包含至少一种能够破坏至少一种 Dkk 蛋白与如下结构相互作用或结合的非天然化合物，所述结构是指 LRP5 或

LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们之间的任何组合。

966. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的治疗组合物，包含至少一种能够破坏至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白，具有其类似功能的无关蛋白，或 Dkk 蛋白同源物与 LRP5 或 LRP6 受体之间相互作用或结合的非天然化合物。

967. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的治疗组合物，包含至少一种能够破坏至少一种 Dkk 蛋白相关蛋白，具有其类似功能的无关蛋白，或 Dkk 同源物与如下结构相互作用或结合的非天然化合物，所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们之间的任何组合。

968. 权利要求 959-967 的方法，其中所述非天然化合物包括至少一种激动剂、拮抗剂、部分激动剂、或它们之间的任何组合。

969. 权利要求 959-967 的方法，其中所述非天然化合物包括 NCI366218、NCI8642、NCI106164、NCI657566、或它们的任何衍生物或类似物。

970. 权利要求 959-967 的方法，其中所述化合物包括小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白、化学品、或者包含杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白、或化学品的化合物的片段。

971. 权利要求 959-967 的方法，其中所述给予步骤包括通过吸入、口服、静脉内、腹膜内、肌内、肠胃外、经皮肤、阴道内、鼻内、粘膜、舌下、局部、直肠或皮下的方式给予或通过这些方式的任何组合给予。

972. 权利要求 959-967 的方法，其中所述组合物还包括在制药

学上可以接受的载体。

973. 权利要求 959-967 的方法，其中所述组合物被配制成片剂、丸剂、糖衣丸、液体、凝胶、胶囊、糖浆剂、膏剂或悬浮液。

974. 权利要求 959-967 的方法，其中所述非天然化合物是采用包括下列步骤的方法鉴定的：

- a. 用 UNITYTM 程序筛选适合镶入受体洞穴的化合物；
- b. 用 FlexxTM 程序将所述化合物停泊于所述洞穴中；和
- c. 用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

975. 一种抑制骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能够与 Wnt 结合 LRP5 或 LRP6 受体第二结构域的位点结合或相互作用的非天然化合物。

976. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能够与 Wnt 结合 LRP5 或 LRP6 受体第二结构域的位点结合或相互作用的，有机或无机的非天然化合物。

977. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物，所述非天然化合物包括能够与 Wnt 结合 LRP5 或 LRP6 受体第二结构域的位点结合或相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

978. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段，所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能够与 Wnt 结合 LRP5 或 LRP6 受体第二结构域的位点结合或相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

979. 一种抑制骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能够与 Wnt 结合 LRP5 或 LRP6 受体第二结构域的位点相互作用的非天然化合物。

980. 一种抑制骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能够

与 Wnt 结合 LRP5 或 LRP6 受体第二结构域的位点结合或相互作用的，有机或无机的非天然化合物。

981. 一种抑制骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物，所述非天然化合物包括能够与 Wnt 结合 LRP5 或 LRP6 受体第二结构域的位点结合或相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

982. 一种抑制骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段，所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能够与 Wnt 与 LRP5 或 LRP6 受体第二结构域结合或相互作用的位点相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

983. 权利要求 975-982 的方法，其中所述非天然化合物包括至少一种激动剂、拮抗剂、部分激动剂、或它们之间的任何组合。

984. 权利要求 975-982 的方法，其中所述非天然化合物包括 NCI366218、NCI8642、NCI106164、NCI657566、或它们的任何衍生物或类似物。

985. 权利要求 975-982 的方法，其中所述给予步骤包括通过吸入、口服、静脉内、腹膜内、肌肉、肠胃外、经皮肤、阴道内、鼻内、粘膜、舌下、局部、直肠或皮下方式给予或通过这些方式的任何组合给予。

986. 权利要求 975-982 的方法，其中所述非天然化合物是采用包括下列步骤的方法鉴定的：

- a. 用 UNITYTM 程序筛选适合嵌入受体洞穴的化合物；
- b. 用 FlexxTM 程序将所述化合物停泊于所述洞穴中；和
- c. 用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

987. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的治疗组合物，包含至少一种能够与 LRP5 或 LRP6 受体

第二结构域结合或相互作用的非天然化合物。

988. 权利要求 987 的方法，其中所述非天然化合物包括至少一种激动剂、拮抗剂、部分激动剂、或它们之间的任何组合。

989. 权利要求 987 的方法，其中所述非天然化合物包括 NCI366218、NCI8642、NCI106164、NCI657566、或它们的任何衍生物或类似物。

990. 权利要求 987 的方法，其中所述化合物包括小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白、化学品、或者包含杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白、或化学品的化合物的片段。

991. 权利要求 987 的方法，其中所述给予步骤包括通过吸入、口服、静脉内、腹膜内、肌内、肠胃外、经皮肤、阴道内、鼻内、粘膜、舌下、局部、直肠或皮下方式给予或通过这些方式的任何组合给予。

992. 权利要求 987 的方法，其中所述组合物还包括在制药学上可以接受的载体。

993. 权利要求 987 的方法，其中所述组合物被配制成片剂、丸剂、糖衣丸、液体、凝胶、胶囊、糖浆剂、膏剂或悬浮液。

994. 权利要求 987 的方法，其中所述非天然化合物是采用包括下列步骤的方法鉴定的：

- a. 用 UNITYTM 程序筛选适合嵌入受体洞穴的化合物；
- b. 用 FlexxTM 程序将所述化合物停泊于所述洞穴中；和
- c. 用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

995. 一种抑制骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能够破坏 Wnt 与 LRP5 或 LRP6 结合或相互作用的非天然化合物。

996. 一种抑制骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种能够破坏 Wnt 与 LRP5 或 LRP6 结合或相互作用的，有机或无机的非天然

化合物。

997. 一种抑制骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物，所述非天然化合物包括能够破坏 Wnt 与 LRP5 或 LRP6 结合或相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

998. 一种抑制骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段，所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能够破坏 Wnt 与 LRP5 或 LRP6 结合或相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

999. 权利要求 995-998 的方法，其中所述非天然化合物包括至少一种激动剂、拮抗剂、部分激动剂、或它们之间的任何组合。

1000. 权利要求 995-998 的方法，其中所述非天然化合物包括 NCI366218、NCI8642、NCI106164、NCI657566、或它们的任何衍生物或类似物。

1001. 权利要求 995-998 的方法，其中所述给予步骤包括通过吸入、口服、静脉内、腹膜内、肌肉、肠胃外、经皮肤、阴道内、鼻内、粘膜、舌下、局部、直肠或皮下方式给予或通过这些方式的任何组合给予。

1002. 权利要求 995-998 的方法，其中所述非天然化合物是采用包括下列步骤的方法鉴定的：

- a. 用 UNITYTM 程序筛选适合嵌入受体洞穴的化合物；
- b. 用 FlexxTM 程序将所述化合物停泊于所述洞穴中；和
- c. 用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

1003. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的治疗组合物，包含至少一种能够破坏 Wnt 与 LRP5 或 LRP6 结合或相互作用的非天然化合物。

1004. 权利要求 1003 的方法, 其中所述非天然化合物包括至少一种激动剂、拮抗剂、部分激动剂、或它们之间的任何组合。

1005. 权利要求 1003 的方法, 其中所述非天然化合物包括 NCI366218、NCI8642、NCI106164、NCI657566、或它们的任何衍生物或类似物。

1006. 权利要求 1003 的方法, 其中所述化合物包括小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白、化学品、或者包含杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白、或化学品的化合物的片段。

1007. 权利要求 1003 的方法, 其中所述给予步骤包括通过吸入、口服、静脉内、腹膜内、肌内、肠胃外、经皮肤、阴道内、鼻内、粘膜、舌下、局部、直肠或皮下方式给予或通过这些方式的任何组合给予。

1008. 权利要求 1003 的方法, 其中所述组合物还包括在制药学上可以接受的载体。

1009. 权利要求 1003 的方法, 其中所述组合物被配制成片剂、丸剂、糖衣丸、液体、凝胶、胶囊、糖浆剂、膏剂或悬浮液。

1010. 权利要求 1003 的方法, 其中所述非天然化合物是采用包括下列步骤的方法鉴定的:

- a. 用 UNITYTM 程序筛选适合嵌入受体洞穴的化合物;
- b. 用 FlexxTM 程序将所述化合物停泊于所述洞穴中; 和
- c. 用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

1011. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种能够破坏 Wnt 与 LRP5 或 LRP6 结合或相互作用的非天然化合物。

1012. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法, 包括给予至少一种能够破坏 Wnt 与 LRP5 或 LRP6 结合或相互作用的, 有机或无机的非天然化合物。

1013. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物，所述非天然化合物包括能够破坏 Wnt 与 LRP5 或 LRP6 结合或相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

1014. 一种刺激或增强骨形成或骨重建的方法，包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段，所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能够破坏 Wnt 与 LRP5 或 LRP6 结合或相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

1015. 权利要求 1011-1014 的方法，其中所述非天然化合物包括至少一种激动剂、拮抗剂、部分激动剂、或它们之间的任何组合。

1016. 权利要求 1011-1014 的方法，其中所述非天然化合物包括 NCI366218、NCI8642、NCI106164、NCI657566、或它们的任何衍生物或类似物。

1017. 权利要求 1011-1014 的方法，其中所述给予步骤包括通过吸入、口服、静脉内、腹膜内、肌内、肠胃外、经皮肤、阴道内、鼻内、粘膜、舌下、局部、直肠或皮下的方式给予或通过这些方式的任何组合给予。

1018. 权利要求 1011-1014 的方法，其中所述非天然化合物是采用包括下列步骤的方法鉴定的：

- a. 用 UNITYTM 程序筛选适合镶入受体洞穴的化合物；
- b. 用 FlexxTM 程序将所述化合物停泊于所述洞穴中：和
- c. 用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

1019. 一种破坏 Dkk 蛋白质介导的拮抗作用的方法，包括给予至少一种能够与 LRP5 或 LRP6 受体相结合的非天然化合物。

1020. 一种破坏 Dkk 蛋白质介导的拮抗作用的方法，包括给予至少一种能够与 LRP5 或 LRP6 受体相结合的，有机或无机的非天然

化合物。

1021. 一种破坏 Dkk 蛋白质介导的拮抗作用的方法, 包括给予至少一种非天然化合物, 所述非天然化合物包括能够与 LRP5 或 LRP6 受体相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

1022. 一种破坏 Dkk 蛋白质介导的拮抗作用的方法, 包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段, 所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能够与 LRP5 或 LRP6 受体相结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

1023. 一种破坏 Dkk 蛋白质介导的拮抗作用的方法, 包括给予至少一种能够与 LRP5 或 LRP6 受体相互作用的非天然化合物。

1024. 一种破坏 Dkk 蛋白质介导的拮抗作用的方法, 包括给予至少一种能够与 LRP5 或 LRP6 受体相互作用的, 有机或无机的非天然化合物。

1025. 一种破坏 Dkk 蛋白质介导的拮抗作用的方法, 包括给予至少一种非天然化合物, 所述非天然化合物包括能够与 LRP5 或 LRP6 受体相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

1026. 一种破坏 Dkk 蛋白质介导的拮抗作用的方法, 包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段, 所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能够与 LRP5 或 LRP6 受体相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

1027. 权利要求 1019-1026 的方法, 其中所述非天然化合物包括

至少一种激动剂、拮抗剂、部分激动剂、或它们之间的任何组合。

1028. 权利要求 1019-1026 的方法，其中所述非天然化合物包括 NCI366218、NCI8642、NCI106164、NCI657566、或它们的任何衍生物或类似物。

1029. 权利要求 1019-1026 的方法，其中所述给予步骤包括通过吸入、口服、静脉内、腹膜内、肌内、肠胃外、经皮肤、阴道内、鼻内、粘膜、舌下、局部、直肠或皮下的方式给予或通过这些方式的任何组合给予。

1030. 权利要求 1019-1026 的方法，其中所述非天然化合物是采用包括下列步骤的方法鉴定的：

- a. 用 UNITYTM 程序筛选适合嵌入受体洞穴的化合物；
- b. 用 FlexxTM 程序将所述化合物停泊于所述洞穴中；和
- c. 用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

1031. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的治疗组合物，包含至少一种能够通过 LRP5 或 LRP6 受体结合或相互作用而破坏 Dkk 蛋白质介导的拮抗作用的非天然化合物。

1032. 权利要求 1031 的方法，其中所述非天然化合物包括至少一种激动剂、拮抗剂、部分激动剂、或它们之间的任何组合。

1033. 权利要求 1031 的方法，其中所述非天然化合物包括 NCI366218、NCI8642、NCI106164、NCI657566、或它们的任何衍生物或类似物。

1034. 权利要求 1031 的方法，其中所述化合物包括小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白、化学品、或者包含杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白、或化学品的化合物的片段。

1035. 权利要求 1031 的方法，其中所述给予步骤包括通过吸入、

口服、静脉内、腹膜内、肌内、肠胃外、经皮肤、阴道内、鼻内、粘膜、舌下、局部、直肠或皮下方式给予或通过这些方式的任何组合给予。

1036. 权利要求 1031 的方法，其中所述组合物还包括在制药学上可以接受的载体。

1037. 权利要求 1031 的方法，其中所述组合物被配制成片剂、丸剂、糖衣丸、液体、凝胶、胶囊、糖浆剂、膏剂或悬浮液。

1038. 权利要求 1031 的方法，其中所述非天然化合物是采用包括下列步骤的方法鉴定的：

- a. 用 UNITYTM 程序筛选适合嵌入受体洞穴的化合物；
- b. 用 FlexxTM 程序将所述化合物停泊于所述洞穴中；和
- c. 用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

1039. 一种破坏 Dkk 蛋白质介导的拮抗作用的方法，包括使至少一种非天然化合物与 LRP5 或 LRP6 受体第一结构域结合。

1040. 一种破坏 Dkk 蛋白质介导的拮抗作用的方法，包括给予至少一种能够与 LRP5 或 LRP6 受体第一结构域结合的，有机或无机的非天然化合物。

1041. 一种破坏 Dkk 蛋白质介导的拮抗作用的方法，包括给予至少一种非天然化合物，所述非天然化合物包括能够与 LRP5 或 LRP6 受体第一结构域结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

1042. 一种破坏 Dkk 蛋白质介导的拮抗作用的方法，包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段，所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能够与 LRP5 或 LRP6 受体第一结构域结合的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

1043. 一种破坏 Dkk 蛋白质介导的拮抗作用的方法，包括给予

能够与 LRP5 或 LRP6 受体第一结构域相互作用的非天然化合物。

1044. 一种破坏 Dkk 蛋白质介导的拮抗作用的方法，包括给予至少一种能够与 LRP5 或 LRP6 受体第一结构域相互作用的，有机或无机的非天然化合物。

1045. 一种破坏 Dkk 蛋白质介导的拮抗作用的方法，包括给予至少一种非天然化合物，所述非天然化合物包括能够与 LRP5 或 LRP6 受体第一结构域相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

1046. 一种破坏 Dkk 蛋白质介导的拮抗作用的方法，包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段，所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能够与 LRP5 或 LRP6 受体第一结构域相互作用的小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白或化学品。

1047. 权利要求 1039-1046 的方法，其中所述非天然化合物包括至少一种激动剂、拮抗剂、部分激动剂、或它们之间的任何组合。

1048. 权利要求 1039-1046 的方法，其中所述非天然化合物包括 NCI366218、NCI8642、NCI106164、NCI657566、或它们的任何衍生物或类似物。

1049. 权利要求 1039-1046 的方法，其中所述给予步骤包括通过吸入、口服、静脉内、腹膜内、肌内、肠胃外、经皮肤、阴道内、鼻内、粘膜、舌下、局部、直肠或皮下方式给予或通过这些方式的任何组合给予。

1050. 权利要求 1039-1046 的方法，其中所述非天然化合物是采用包括下列步骤的方法鉴定的：

- a. 用 UNITYTM 程序筛选适合嵌入受体洞穴的化合物；
- b. 用 FlexxTM 程序将所述化合物停泊于所述洞穴中；和
- c. 用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

1051. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的治疗组合物，包含至少一种能够通过 LRP5 或 LRP6 受体第一结构域结合或相互作用而破坏 Dkk 蛋白质介导的拮抗作用的非天然化合物。

1052. 权利要求 1051 的方法，其中所述非天然化合物包括至少一种激动剂、拮抗剂、部分激动剂、或它们之间的任何组合。

1053. 权利要求 1051 的方法，其中所述非天然化合物包括 NCI366218、NCI8642、NCI106164、NCI657566、或它们的任何衍生物或类似物。

1054. 权利要求 1051 的方法，其中所述化合物包括小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白、化学品、或者包含杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白、或化学品的化合物的片段。

1055. 权利要求 1051 的方法，其中所述给予步骤包括通过吸入、口服、静脉内、腹膜内、肌内、肠胃外、经皮肤、阴道内、鼻内、粘膜、舌下、局部、直肠或皮下方式给予或通过这些方式的任何组合给予。

1056. 权利要求 1051 的方法，其中所述组合物还包括在制药学上可以接受的载体。

1057. 权利要求 1051 的方法，其中所述组合物被配制成片剂、丸剂、糖衣丸、液体、凝胶、胶囊、糖浆剂、膏剂或悬浮液。

1058. 权利要求 1051 的方法，其中所述非天然化合物是采用包括下列步骤的方法鉴定的：

- a. 用 UNITYTM 程序筛选适合嵌入受体洞穴的化合物；
- b. 用 FlexxTM 程序将所述化合物停泊于所述洞穴中；和
- c. 用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

1059. 一种对骨形成或骨重建增强抑制的方法，包括给予至少一

种能够与 Dkk 蛋白和跨膜蛋白结合或相互作用的位点结合或相互作用的非天然化合物。

1060. 权利要求 1059 的方法，其中所述非天然化合物增强所述 Dkk 蛋白与所述跨膜蛋白的结合。

1061. 权利要求 1059 的方法，其中所述非天然化合物增强所述 Dkk 蛋白对所述跨膜蛋白的亲和力。

1062. 权利要求 1059 的方法，其中所述非天然化合物增强所述 Dkk 蛋白与所述跨膜蛋白的相互作用。

1063. 一种对骨形成或骨重建增强抑制的方法，包括给予至少一种能够与 Dkk 蛋白和跨膜蛋白结合或相互作用的位点结合或相互作用的，有机或无机的非天然化合物。

1064. 权利要求 1063 的方法，其中所述非天然化合物增强所述 Dkk 蛋白与所述跨膜蛋白的结合。

1065. 权利要求 1063 的方法，其中所述非天然化合物增强所述 Dkk 蛋白对所述跨膜蛋白的亲和力。

1066. 权利要求 1063 的方法，其中所述非天然化合物增强所述 Dkk 蛋白与所述跨膜蛋白的相互作用。

1067. 一种对骨形成或骨重建增强抑制的方法，包括给予至少一种非天然化合物，所述非天然化合物包括能够与 Dkk 蛋白和跨膜蛋白结合或相互作用的位点结合或相互作用的蛋白质、脂质、糖、糖蛋白、糖脂或化学品。

1068. 权利要求 1067 的方法，其中所述非天然化合物增强所述 Dkk 蛋白与所述跨膜蛋白的结合。

1069. 权利要求 1067 的方法，其中所述非天然化合物增强所述 Dkk 蛋白对所述跨膜蛋白的亲和力。

1070. 权利要求 1067 的方法，其中所述非天然化合物增强所述 Dkk 蛋白与所述跨膜蛋白的相互作用。

1071. 一种对骨形成或骨重建增强抑制的方法，包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段，所述非天然化合物或

所述非天然化合物片段包括能够与 Dkk 蛋白和跨膜蛋白结合或相互作用的位点结合或相互作用的蛋白质、脂质、糖、糖蛋白、糖脂或化学品。

1072. 权利要求 1071 的方法，其中所述非天然化合物或所述非天然化合物片段增强所述 Dkk 蛋白与所述跨膜蛋白的结合。

1073. 权利要求 1071 的方法，其中所述非天然化合物或所述非天然化合物片段增强所述 Dkk 蛋白对所述跨膜蛋白的亲和力。

1074. 权利要求 1071 的方法，其中所述非天然化合物或所述非天然化合物片段增强所述 Dkk 蛋白与所述跨膜蛋白的相互作用。

1075. 权利要求 1051、1059、1063 或 1071 的方法，其中所述非天然化合物包括至少一种激动剂、拮抗剂、部分激动剂、或它们之间的任何组合。

1076. 权利要求 1051、1059、1063 或 1071 的方法，其中所述非天然化合物包括 NCI366218、NCI8642、NCI106164、NCI657566、或它们的任何衍生物或类似物。

1077. 权利要求 1051、1059、1063 或 1071 的方法，其中所述给予步骤包括通过吸入、口服、静脉内、腹膜内、肌肉、肠胃外、经皮肤、阴道内、鼻内、粘膜、舌下、局部、直肠或皮下的方式给予或通过这些方式的任何组合给予。

1078. 权利要求 1051、1059、1063 或 1071 的方法，其中所述非天然化合物是采用包括下列步骤的方法鉴定的：

- a. 用 UNITYTM 程序筛选适合嵌入受体洞穴的化合物；
- b. 用 FlexxTM 程序将所述化合物停泊于所述洞穴中；和
- c. 用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

1079. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的治疗组合物，包含至少一种能够与 Dkk 蛋白和跨膜蛋白结合或相互作用的位点结合或相互作用的天然化合物，其中所述化合物增强所述 Dkk 蛋白与所述跨膜蛋白的结合、亲和力或相互作用。

1080. 权利要求 1079 的方法，其中所述非天然化合物包括至少

一种激动剂、拮抗剂、部分激动剂、或它们之间的任何组合。

1081. 权利要求 1079 的方法，其中所述非天然化合物包括 NCI366218、NCI8642、NCI106164、NCI657566、或它们的任何衍生物或类似物。

1082. 权利要求 1079 的方法，其中所述化合物包括小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白、化学品、或者包含杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白、或化学品的化合物的片段。

1083. 权利要求 1079 的方法，其中所述给予步骤包括通过吸入、口服、静脉内、腹膜内、肌内、肠胃外、经皮肤、阴道内、鼻内、粘膜、舌下、局部、直肠或皮下方式给予或通过这些方式的任何组合给予。

1084. 权利要求 1079 的方法，其中所述组合物还包括在制药学上可以接受的载体。

1085. 权利要求 1079 的方法，其中所述组合物被配制成片剂、丸剂、糖衣丸、液体、凝胶、胶囊、糖浆剂、膏剂或悬浮液。

1086. 权利要求 1079 的方法，其中所述非天然化合物是采用包括下列步骤的方法鉴定的：

- a. 用 UNITYTM 程序筛选适合嵌入受体洞穴的化合物；
- b. 用 FlexxTM 程序将所述化合物停泊于所述洞穴中；和
- c. 用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

1087. 一种对骨形成或骨重建增强抑制的方法，包括给予至少一种能与 Dkk 蛋白与如下结构结合或相互作用的位点结合或相互作用的非天然化合物，所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们之间的任何组合。

1088. 权利要求 1087 的方法，其中所述非天然化合物增强所述

Dkk 蛋白与下述结构的结合, 所述结构是指所述的 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们之间的任何组合。

1089. 权利要求 1087 的方法, 其中所述非天然化合物增强所述 Dkk 蛋白与下述结构的亲和力, 所述结构是指所述的 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们之间的任何组合。

1090. 权利要求 1087 的方法, 其中所述非天然化合物增强所述 Dkk 蛋白与下述结构的相互作用, 所述结构是指所述的 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们之间的任何组合。

1091. 一种对骨形成或骨重建增强抑制的方法, 包括给予至少一种能与 Dkk 蛋白与如下结构结合或相互作用的位点结合或相互作用的, 有机或无机的非天然化合物, 所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们之间的任何组合。

1092. 权利要求 1091 的方法, 其中所述非天然化合物增强所述 Dkk 蛋白与下述结构的结合, 所述结构是指所述的 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们之间的任何组合。

1093. 权利要求 1091 的方法, 其中所述非天然化合物增强所述 Dkk 蛋白与下述结构的亲和力, 所述结构是指所述的 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们之间的任何组合。

1094. 权利要求 1091 的方法, 其中所述非天然化合物增强所述 Dkk 蛋白与下述结构的相互作用, 所述结构是指所述的 LRP5 或 LRP6 受体的受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们之间的任何组合。

1095. 一种对骨形成或骨重建增强抑制的方法, 包括给予至少一

种包括能与 Dkk 蛋白与如下结构结合或相互作用的位点结合或相互作用的蛋白质、脂质、糖、糖蛋白、糖脂或化学品的非天然化合物，所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、或它们之间的任何组合。

1096. 权利要求 1095 的方法，其中所述非天然化合物增强所述 Dkk 蛋白与下述结构的结合，所述结构是指所述的 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们之间的任何组合。

1097. 权利要求 1095 的方法，其中所述非天然化合物增强所述 Dkk 蛋白与下述结构的亲和力，所述结构是指所述的 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们之间的任何组合。

1098. 权利要求 1095 的方法，其中所述非天然化合物增强所述 Dkk 蛋白与下述结构的相互作用，所述结构是指所述的 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们之间的任何组合。

1099. 一种对骨形成或骨重建增强抑制的方法，包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段，所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能与 Dkk 蛋白与如下结构结合或相互作用的位点结合或相互作用的蛋白质、脂质、糖、糖蛋白、糖脂或化学品，所述结构是指 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们之间的任何组合。

1100. 权利要求 1099 的方法，其中所述非天然化合物或所述非天然化合物片段增强所述 Dkk 蛋白与下述结构的结合，所述结构是指所述的 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们之间的任何组合。

1101. 权利要求 1099 的方法, 其中所述非天然化合物或所述非天然化合物片段增强所述 Dkk 蛋白与下述结构的亲和力, 所述结构是指所述的 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们之间的任何组合。

1102. 权利要求 1099 的方法, 其中所述非天然化合物或所述非天然化合物片段增强所述 Dkk 蛋白与下述结构的相互作用, 所述结构是指所述的 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们之间的任何组合。

1103. 权利要求 1079、1087、1091、1095 或 1099 的方法, 其中所述非天然化合物包括至少一种激动剂、拮抗剂、部分激动剂、或它们之间的任何组合。

1104. 权利要求 1079、1087、1091、1095 或 1099 的方法, 其中所述非天然化合物包括 NCI366218、NCI8642、NCI106164、NCI657566、或它们的任何衍生物或类似物。

1105. 权利要求 1079、1087、1091、1095 或 1099 的方法, 其中所述给予步骤包括通过吸入、口服、静脉内、腹膜内、肌肉、肠胃外、经皮肤、阴道内、鼻内、粘膜、舌下、局部、直肠或皮下方式给予或通过这方式的任何组合给予。

1106. 权利要求 1079、1087、1091、1095 或 1099 的方法, 其中所述非天然化合物是采用包括下列步骤的方法鉴定的:

- a. 用 UNITYTM 程序筛选适合镶入受体洞穴的化合物;
- b. 用 FlexxTM 程序将所述化合物停泊于所述洞穴中; 和
- c. 用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

1107. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的治疗组合物, 包含至少一种能与 Dkk 蛋白与如下结构结合或相互作用的位点结合或相互作用的天然化合物, 所述结构是指 LRP5 或 LRP6 的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结

构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们之间的任何组合,所述化合物增强所述 Dkk 蛋白和所述的 LRP5 或 LRP6 受体的 LDL 受体重复、LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域、LRP5 或 LRP6 受体同源物的至少一个结构域、或它们之间的任何组合的结合、亲和力或相互作用。

1108. 权利要求 1107 的方法,其中所述非天然化合物包括至少一种激动剂、拮抗剂、部分激动剂、或它们之间的任何组合。

1109. 权利要求 1107 的方法,其中所述非天然化合物包括 NCI366218、NCI8642、NCI106164、NCI657566、或它们的任何衍生物或类似物。

1110. 权利要求 1107 的方法,其中所述化合物包括小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白、化学品、或者包含杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白、或化学品的化合物的片段。

1111 权利要求 1107 的方法,其中所述给予步骤包括通过吸入、口服、静脉内、腹膜内、肌内、肠胃外、经皮肤、阴道内、鼻内、粘膜、舌下、局部、直肠或皮下的方式给予或通过这些方式的任何组合给予。

1112. 权利要求 1107 的方法,其中所述组合物还包括在制药学上可以接受的载体。

1113. 权利要求 1107 的方法,其中所述组合物被配制成片剂、丸剂、糖衣丸、液体、凝胶、胶囊、糖浆剂、膏剂或悬浮液。

1114. 权利要求 1107 的方法,其中所述非天然化合物是采用包括下列步骤的方法鉴定的:

- a. 用 UNITYTM 程序筛选适合嵌入受体洞穴的化合物;
- b. 用 FlexxTM 程序将所述化合物停泊于所述洞穴中; 和
- c. 用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

1115. 一种对骨形成或骨重建增强抑制的方法，包括给予至少一种能够与 Dkk 蛋白与 LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域结合或相互作用的位点结合或相互作用的非天然化合物。

1116. 权利要求 1115 的方法，其中所述非天然化合物增强所述 Dkk 蛋白与所述结构域的结合。

1117. 权利要求 1115 的方法，其中所述非天然化合物增强所述 Dkk 蛋白与所述结构域的亲和力。

1118. 权利要求 1115 的方法，其中所述非天然化合物增强所述 Dkk 蛋白与所述结构域的相互作用。

1119. 一种对骨形成或骨重建增强抑制的方法，包括给予至少一种能够与 Dkk 蛋白与 LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域结合或相互作用的位点结合或相互作用的，有机或无机的非天然化合物。

1120. 权利要求 1119 的方法，其中所述非天然化合物增强所述 Dkk 蛋白与所述结构域的结合。

1121. 权利要求 1119 的方法，其中所述非天然化合物增强所述 Dkk 蛋白与所述结构域的亲和力。

1122. 权利要求 1119 的方法，其中所述非天然化合物增强所述 Dkk 蛋白与所述结构域的相互作用。

1123. 一种对骨形成或骨重建增强抑制的方法，包括给予至少一种非天然化合物，所述非天然化合物包括能够与 Dkk 蛋白与 LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域结合或相互作用的位点结合或相互作用的蛋白质、脂质、糖、糖蛋白、糖脂或化学品。

1124. 权利要求 1123 的方法，其中所述非天然化合物增强所述 Dkk 蛋白与所述结构域的结合。

1125. 权利要求 1123 的方法，其中所述非天然化合物增强所述 Dkk 蛋白与所述结构域的亲和力。

1126. 权利要求 1123 的方法，其中所述非天然化合物增强所述 Dkk 蛋白与所述结构域的相互作用。

1127. 一种对骨形成或骨重建增强抑制的方法，包括给予至少一

种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段，所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能够与 Dkk 蛋白与 LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域结合或相互作用的位点结合或相互作用的蛋白质、脂质、糖、糖蛋白、糖脂或化学品。

1128. 权利要求 1127 的方法，其中所述非天然化合物或所述非天然化合物片段增强所述 Dkk 蛋白与所述结构域的结合。

1129. 权利要求 1127 的方法，其中所述非天然化合物或所述非天然化合物片段增强所述 Dkk 蛋白与所述结构域的亲和力。

1130. 权利要求 1127 的方法，其中所述非天然化合物或所述非天然化合物片段增强所述 Dkk 蛋白与所述结构域的相互作用。

1131. 权利要求 1115、1119、1123 或 1127 的方法，其中所述非天然化合物包括至少一种激动剂、拮抗剂、部分激动剂、或它们之间的任何组合。

1132. 权利要求 1115、1119、1123 或 1127 的方法，其中所述非天然化合物包括 NCI366218、NCI8642、NCI106164、NCI657566、或它们的任何衍生物或类似物。

1133. 权利要求 1115、1119、1123 或 1127 的方法，其中所述给予步骤包括通过吸入、口服、静脉内、腹膜内、肌肉、肠胃外、经皮肤、阴道内、鼻内、粘膜、舌下、局部、直肠或皮下方式给予或通过这些方式的任何组合给予。

1134. 权利要求 1115、1119、1123 或 1127 的方法，其中所述非天然化合物是采用包括下列步骤的方法鉴定的：

- a. 用 UNITYTM 程序筛选适合嵌入受体洞穴的化合物；
- b. 用 FlexxTM 程序将所述化合物停泊于所述洞穴中；和
- c. 用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

1135. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的治疗组合物，包含至少一种能够与 Dkk 蛋白与 LRP5 或 LRP6 受体的至少一个结构域结合或相互作用的位点结合或相互作用的天然化合物。

1136. 权利要求 1135 的方法, 其中所述非天然化合物包括至少一种激动剂、拮抗剂、部分激动剂、或它们之间的任何组合。

1137. 权利要求 1135 的方法, 其中所述非天然化合物包括 NCI366218、NCI8642、NCI106164、NCI657566、或它们的任何衍生物或类似物。

1138. 权利要求 1135 的方法, 其中所述化合物包括小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白、化学品、或者包含杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白、或化学品的化合物的片段。

1139. 权利要求 1135 的方法, 其中所述给予步骤包括通过吸入、口服、静脉内、腹膜内、肌内、肠胃外、经皮肤、阴道内、鼻内、粘膜、舌下、局部、直肠或皮下的方式给予或通过这些方式的任何组合给予。

1140. 权利要求 1135 的方法, 其中所述组合物还包括在制药学上可以接受的载体。

1141. 权利要求 1135 的方法, 其中所述组合物被配制成片剂、丸剂、糖衣丸、液体、凝胶、胶囊、糖浆剂、膏剂或悬浮液。

1142. 权利要求 1135 的方法, 其中所述非天然化合物是采用包括下列步骤的方法鉴定的:

- a. 用 UNITYTM 程序筛选适合嵌入受体洞穴的化合物;
- b. 用 FlexxTM 程序将所述化合物停泊于所述洞穴中; 和
- c. 用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

1143. 一种对骨形成或骨重建增强抑制的方法, 包括给予至少一种能够与 Dkk 蛋白和 LRP5 或 LRP6 受体第三结构域结合或相互作用的位点结合或相互作用的非天然化合物。

1144. 权利要求 1143 的方法, 其中所述非天然化合物增强所述 Dkk 蛋白与所述第三结构域的结合。

1145. 权利要求 1143 的方法, 其中所述非天然化合物增强所述 Dkk 蛋白与所述第三结构域的亲和力。

1146. 权利要求 1143 的方法, 其中所述非天然化合物增强所述 Dkk 蛋白与所述第三结构域的相互作用。

1147. 一种对骨形成或骨重建增强抑制的方法, 包括给予至少一种能够与 Dkk 蛋白和 LRP5 或 LRP6 受体第三结构域结合或相互作用的位点结合或相互作用的, 有机或无机的非天然化合物。

1148. 权利要求 1147 的方法, 其中所述非天然化合物增强所述 Dkk 蛋白与所述第三结构域的结合。

1149. 权利要求 1147 的方法, 其中所述非天然化合物增强所述 Dkk 蛋白与所述第三结构域的亲和力。

1150. 权利要求 1147 的方法, 其中所述非天然化合物增强所述 Dkk 蛋白与所述第三结构域的相互作用。

1151. 一种对骨形成或骨重建增强抑制的方法, 包括给予至少一种非天然化合物, 所述非天然化合物包括能够与 Dkk 蛋白和所述第三结构域结合或相互作用的位点结合或相互作用的蛋白质、脂质、糖、糖蛋白、糖脂或化学品。

1152. 权利要求 1151 的方法, 其中所述非天然化合物增强所述 Dkk 蛋白与所述第三结构域的结合。

1153. 权利要求 1151 的方法, 其中所述非天然化合物增强所述 Dkk 蛋白与所述第三结构域的亲和力。

1154. 权利要求 1151 的方法, 其中所述非天然化合物增强所述 Dkk 蛋白与所述第三结构域的相互作用。

1155. 一种对骨形成或骨重建增强抑制的方法, 包括给予至少一种非天然化合物或至少一种非天然化合物片段, 所述非天然化合物或所述非天然化合物片段包括能够与 Dkk 蛋白与 LRP5 或 LRP6 受体第三结构域结合或相互作用的位点结合或相互作用的蛋白质、脂质、糖、糖蛋白、糖脂或化学品。

1156. 权利要求 1155 的方法, 其中所述非天然化合物或所述非

天然化合物片段增强所述 Dkk 蛋白与所述第三结构域的结合。

1157. 权利要求 1155 的方法，其中所述非天然化合物或所述非天然化合物片段增强所述 Dkk 蛋白与所述第三结构域的亲和力。

1158. 权利要求 1143、1147、1151 或 1155 的方法，其中所述非天然化合物或所述非天然化合物片段增强所述 Dkk 蛋白与所述第三结构域的相互作用。

1159. 权利要求 1143、1147、1151 或 1155 的方法，其中所述非天然化合物包括至少一种激动剂、拮抗剂、部分激动剂、或它们之间的任何组合。

1160. 权利要求 1143、1147、1151 或 1155 的方法，其中所述非天然化合物包括 NCI366218、NCI8642、NCI106164、NCI657566、或它们的任何衍生物或类似物。

1161. 权利要求 1143、1147、1151 或 1155 的方法，其中所述给予步骤包括通过吸入、口服、静脉内、腹膜内、肌肉、肠胃外、经皮肤、阴道内、鼻内、粘膜、舌下、局部、直肠或皮下的方式给予或通过这些方式的任何组合给予。

1162. 权利要求 1143、1147、1151 或 1155 的方法，其中所述非天然化合物是采用包括下列步骤的方法鉴定的：

- a. 用 UNITYTM 程序筛选适合嵌入受体洞穴的化合物；
- b. 用 FlexxTM 程序将所述化合物停泊于所述洞穴中；和
- c. 用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

1163. 一种给哺乳动物对象治疗骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤或生长的治疗组合物，包含至少一种能够与 Dkk 蛋白与 LRP5 或 LRP6 受体第三结构域结合或相互作用的位点结合或相互作用的天然化合物。

1164. 权利要求 1163 的方法，其中所述非天然化合物包括至少一种激动剂、拮抗剂、部分激动剂、或它们之间的任何组合。

1165. 权利要求 1163 的方法，其中所述非天然化合物包括 NCI366218、NCI8642、NCI106164、NCI657566、或它们的任何衍生

物或类似物。

1166. 权利要求 1163 的方法，其中所述化合物包括小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白、化学品、或者包含杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白、或化学品的化合物的片段。

1167. 权利要求 1163 的方法，其中所述给予步骤包括通过吸入、口服、静脉内、腹膜内、肌肉、肠胃外、经皮肤、阴道内、鼻内、粘膜、舌下、局部、直肠或皮下的方式给予或通过这些方式的任何组合给予。

1168. 权利要求 1163 的方法，其中所述组合物还包括在制药学上可以接受的载体。

1169. 权利要求 1163 的方法，其中所述组合物被配制成片剂、丸剂、糖衣丸、液体、凝胶、胶囊、糖浆剂、膏剂或悬浮液。

1170. 权利要求 1163 的方法，其中所述非天然化合物是采用包括下列步骤的方法鉴定的：

- a. 用 UNITYTM 程序筛选适合嵌入受体洞穴的化合物；
- b. 用 FlexxTM 程序将所述化合物停泊于所述洞穴中；和
- c. 用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

1171. 一种在体外促进细胞自我更新的方法，包括：

- a. 从对象获取细胞；和
- b. 在体外提供包括以下内容的条件：

(i) 饲养层，

(ii) 足以刺激所述细胞更新的量的 Dkk 蛋白、Wnt 抑制剂或 Wnt 拮抗剂；和

(iii) 至少一种与至少一种刺激、增强、抑制或调节骨形成或骨重建的受体或共同受体相结合的非天然化合物。

1172. 权利要求 1171 的方法，其中所述饲养层包括间充质干细

胞、基质细胞或其它类型可以促进细胞自我更新或再生的细胞。

1173. 权利要求 1171 的方法，其中所述细胞包括调节细胞、免疫调节细胞或 NKT 细胞。

1174. 权利要求 1171 的方法，其中所述细胞包括造血干细胞。

1175. 权利要求 1171 的方法，其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

1176. 权利要求 1171 的方法，其中所述非天然化合物包括至少一种激动剂、拮抗剂、部分激动剂、或它们之间的任何组合。

1177. 权利要求 1171 的方法，其中所述非天然化合物包括 NCI366218、NCI8642、NCI106164、NCI657566、或它们的任何衍生物或类似物。

1178. 权利要求 1171 的方法，其中所述化合物包括小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白、化学品、或者包含杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白、或化学品的化合物的片段。

1179. 一种在体外促进细胞转化 (turnover) 或分化的方法，包括：

a. 从对象获取细胞；和

b. 在体外提供包括以下内容的条件：

(i) 饲养层，

(ii) 足以刺激所述细胞转化或分化量的 Dkk 蛋白、Wnt 抑制剂或 Wnt 拮抗剂；和

(iii) 至少一种与至少一种刺激、增强、抑制或调节骨形成或骨重建的受体或共同受体相结合的非天然化合物。

1180. 权利要求 1179 的方法，其中所述饲养层包括间充质干细胞，基质细胞或其它类型可以促进细胞自我更新或再生的细胞。

1181. 权利要求 1179 的方法，其中所述细胞包括调节细胞、免

疫调节细胞或 NKT 细胞。

1182. 权利要求 1179 的方法，其中所述细胞包括骨细胞或成骨细胞。

1183. 权利要求 1179 的方法，其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

1184. 权利要求 1179 的方法，其中所述非天然化合物包括至少一种激动剂、拮抗剂、部分激动剂、或它们之间的任何组合。

1185. 权利要求 1179 的方法，其中所述非天然化合物包括 NCI366218、NCI8642、NCI106164、NCI657566、或它们的任何衍生物或类似物。

1186. 权利要求 1179 的方法，其中所述化合物包括小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白、化学品、或者包含杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白、或化学品的化合物的片段。

1187. 权利要求 1171 和 1179 的方法，其中所述非天然化合物是采用包括下列步骤的方法鉴定的：

- a. 用 UNITYTM 程序筛选适合镶入受体洞穴的化合物；
- b. 用 FlexxTM 程序将所述化合物停泊于所述洞穴中；和
- c. 用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

1188. 一种在体外促进细胞生长的方法，包括：

- a. 从对象获取细胞；和
- b. 在体外提供包括以下内容的条件：

(i) 饲养层；

(ii) 足以刺激所述细胞生长量的 Dkk 蛋白、Wnt 抑制剂或 Wnt 拮抗剂；和

(iii) 至少一种与至少一种刺激、增强、抑制或调节骨形成或骨重建的受体或共同受体相结合的非天然化合物。

1189. 权利要求 1188 的方法, 其中所述饲养层包括间充质干细胞、基质细胞或其它类型可以促进细胞自我更新或再生的细胞。

1190. 权利要求 1188 的方法, 其中所述细胞包括调节细胞、免疫调节细胞或 NKT 细胞。

1191. 权利要求 1188 的方法, 其中所述细胞包括造血干细胞。

1192. 权利要求 1188 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

1193. 权利要求 1188 的方法, 其中所述非天然化合物包括至少一种激动剂、拮抗剂、部分激动剂、或它们之间的任何组合。

1194. 权利要求 1188 的方法, 其中所述非天然化合物包括 NCI366218、NCI8642、NCI106164、NCI657566、或它们的任何衍生物或类似物。

1195. 权利要求 1188 的方法, 其中所述化合物包括小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白、化学品、或者包含杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白、或化学品的化合物的片段。

1196. 权利要求 1188 的方法, 其中所述非天然化合物是采用包括下列步骤的方法鉴定的:

- a. 用 UNITYTM 程序筛选适合镶入受体洞穴的化合物;
- b. 用 FlexxTM 程序将所述化合物停泊于所述洞穴中; 和
- c. 用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

1197. 一种给哺乳动物对象治疗疾病的方法, 包括:

- a. 从所述对象或另一个对象获取细胞;
- b. 在体外用包括以下内容的条件使所述细胞更新:

(i) 饲养层;

(ii) 足以刺激所述细胞更新的量的 Dkk 蛋白、Wnt 抑制剂或 Wnt 拮抗剂;

(iii) 至少一种与至少一种刺激、增强、抑制或调节骨形成或骨重建的受体或共同受体相结合的非天然化合物;

c. 把所述更新的细胞重新给予所述对象。

1198. 权利要求 1197 的方法, 其中所述饲养层包括间充质干细胞、基质细胞或其它类型可以促进细胞自我更新或再生的细胞。

1199. 权利要求 1197 的方法, 其中所述细胞包括调节细胞、免疫调节细胞或 NKT 细胞。

1200. 权利要求 1197 的方法, 其中所述细胞包括造血干细胞。

1201. 权利要求 1197 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

1202. 权利要求 1197 的方法, 其中所述非天然化合物包括至少一种激动剂、拮抗剂、部分激动剂、或它们之间的任何组合。

1203. 权利要求 1197 的方法, 其中所述非天然化合物包括 NCI366218、NCI8642、NCI106164、NCI657566、或它们的任何衍生物或类似物。

1204. 权利要求 1197 的方法, 其中所述化合物包括小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白、化学品、或者包含杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白、或化学品的化合物的片段。

1205. 权利要求 1197 的方法, 其中所述给予步骤包括通过吸入、口服、静脉内、腹膜内、肌内、肠胃外、经皮肤、阴道内、鼻内、粘膜、舌下、局部、直肠或皮下的方式给予或通过这些方式的任何组合给予。

1206. 权利要求 1197 的方法, 其中所述非天然化合物是采用包括下列步骤的方法鉴定的:

a. 用 UNITYTM 程序筛选适合嵌入受体洞穴的化合物;

b. 用 FlexxTM 程序将所述化合物停泊于所述洞穴中; 和

c. 用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

1207. 一种给哺乳动物对象治疗疾病的方法, 包括:

a. 从所述对象或另一个对象获取细胞;

b. 通过在体外提供包括以下内容的条件促进所述细胞的转化或分化:

(i) 饲养层;

(ii) 足以刺激所述细胞转化或分化量的 Dkk 蛋白、Wnt 抑制剂或 Wnt 拮抗剂; 和

(iii) 至少一种与至少一种刺激、增强、抑制或调节骨形成或骨重建的受体或共同受体相结合的非天然化合物; 和

c. 把所述新的或分化了的细胞重新给予所述对象。

1208. 权利要求 1207 的方法, 其中所述饲养层包括间充质干细胞、基质细胞或其它类型可以促进细胞自我更新或再生的细胞。

1209. 权利要求 1207 的方法, 其中所述细胞包括调节细胞、免疫调节细胞或 NKT 细胞。

1210. 权利要求 1207 的方法, 其中所述细胞包括骨细胞或成骨细胞。

1211. 权利要求 1207 的方法, 其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

1212. 权利要求 1207 的方法, 其中所述非天然化合物包括至少一种激动剂、拮抗剂、部分激动剂、或它们之间的任何组合。

1213. 权利要求 1207 的方法, 其中所述非天然化合物包括 NCI366218、NCI8642、NCI106164、NCI657566、或它们的任何衍生物或类似物。

1214. 权利要求 1207 的方法, 其中所述化合物包括小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白、化学品、或者包含杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白、或化学品的化合

物的片段。

1215. 权利要求 1207 的方法，其中所述给予步骤包括通过吸入、口服、静脉内、腹膜内、肌内、肠胃外、经皮肤、阴道内、鼻内、粘膜、舌下、局部、直肠或皮下方式给予或通过这些方式的任何组合给予。

1216. 权利要求 1207 的方法，其中所述非天然化合物是采用包括下列步骤的方法鉴定的：

- a. 用 UNITYTM 程序筛选适合镶入受体洞穴的化合物；
- b. 用 FlexxTM 程序将所述化合物停泊于所述洞穴中；和
- c. 用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

1217. 一种给哺乳动物对象治疗疾病的方法，包括：

- a. 从所述对象或另一个对象获取细胞；
- b. 通过在体外提供包括以下内容的条件促进所述细胞生长：

(i) 饲养层；

(ii) 足以刺激所述细胞转化或分化量的 Dkk 蛋白、Wnt 抑制剂 Wnt 拮抗剂；和

(iii) 至少一种与至少一种刺激、增强、抑制或调节骨形成或骨重建的受体或共同受体相结合的非天然化合物；和

- c. 把所述生长的细胞重新给予所述对象。

1218. 权利要求 1217 的方法，其中所述饲养层包括间充质干细胞、基质细胞或其它类型可以促进细胞自我更新或再生的细胞。

1219. 权利要求 1217 的方法，其中所述细胞包括调节细胞、免疫调节细胞或 NKT 细胞。

1220. 权利要求 1217 的方法，其中所述细胞包括造血干细胞。

1221. 权利要求 1217 的方法，其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

1222. 权利要求 1217 的方法，其中所述非天然化合物包括至少一种激动剂、拮抗剂、部分激动剂、或它们之间的任何组合。

1223. 权利要求 1217 的方法，其中所述非天然化合物包括

NCI366218、NCI8642、NCI106164、NCI657566、或它们的任何衍生物或类似物。

1224. 权利要求 1217 的方法，其中所述化合物包括小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白、化学品、或者包含杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白、或化学品的化合物的片段。

1225. 权利要求 1217 的方法，其中所述给予步骤包括通过吸入、口服、静脉内、腹膜内、肌内、肠胃外、经皮肤、阴道内、鼻内、粘膜、舌下、局部、直肠或皮下方式给予或通过这些方式的任何组合给予。

1226. 权利要求 1217 的方法，其中所述非天然化合物是采用包括下列步骤的方法鉴定的：

- a. 用 UNITYTM 程序筛选适合镶入受体洞穴的化合物；
- b. 用 FlexxTM 程序将所述化合物停泊于所述洞穴中；和
- c. 用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

1227. 一种给哺乳动物对象治疗病毒感染的方法，包括：

- a. 从被病毒感染的对象获取 CD34⁺ 细胞；
- b. 在体外转导所述细胞以向其引入抗所述病毒的基因；
- c. 通过提供包括以下内容的条件在体外使所述被转导的细胞更新：

(i) 饲养层；

(ii) 足以刺激所述细胞转化或分化量的 Dkk 蛋白、Wnt 抑制剂或 Wnt 拮抗剂；和

(iii) 至少一种与至少一种刺激、增强、抑制或调节骨形成或骨重建的受体或共同受体相结合的非天然化合物；和

- c. 把所述更新的被转导的细胞再给予所述对象。

1228. 权利要求 1227 的方法，其中所述饲养层包括间充质干细

胞、基质细胞或其它类型可以促进细胞自我更新或再生的细胞。

1229. 权利要求 1227 的方法，其中所述细胞包括调节细胞、免疫调节细胞或 NKT 细胞。

1230. 权利要求 1227 的方法，其中所述细胞包括造血干细胞。

1231. 权利要求 1227 的方法，其中所述 Dkk 蛋白包括 Dkk1、Dkk2、Dkk3、Dkk4 或它们之间的任何组合。

1232. 权利要求 1227 的方法，其中所述非天然化合物包括至少一种激动剂、拮抗剂、部分激动剂、或它们之间的任何组合。

1233. 权利要求 1227 的方法，其中所述非天然化合物包括 NCI366218、NCI8642、NCI106164、NCI657566、或它们的任何衍生物或类似物。

1234. 权利要求 1227 的方法，其中所述化合物包括小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白、化学品、或者包含杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白、或化学品的化合物的片段。

1235. 权利要求 1227 的方法，其中所述给予步骤包括通过吸入、口服、静脉内、腹膜内、肌内、肠胃外、经皮肤、阴道内、鼻内、粘膜、舌下、局部、直肠或皮下方式给予或通过这些方式的任何组合给予。

1236. 权利要求 1227 的方法，其中所述非天然化合物是采用包括下列步骤的方法鉴定的：

- a. 用 UNITYTM 程序筛选适合嵌入受体洞穴的化合物；
- b. 用 FlexxTM 程序将所述化合物停泊于所述洞穴中；和
- c. 用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

1237. 一种给哺乳动物对象治疗疾病的方法，包括给予所述对象至少一种能够与参与骨形成或骨重建的受体或共同受体相结合以刺激或增强细胞更新的非天然化合物。

1238. 权利要求 1237 的方法，其中所述细胞包括造血干细胞。

1239. 权利要求 1237 的方法，其中所述细胞包括调节细胞、免疫调节细胞或 NKT 细胞。

1240. 权利要求 1237 的方法，其中所述疾病包括任何类型病毒介导的或免疫药物介导的肝炎、细菌感染、病毒感染、真菌感染或寄生虫感染。

1241. 权利要求 1237 的方法，其中所述病毒感染包括乙型肝炎病毒 (HBV) 感染、丙型肝炎病毒 (HCV) 感染、丁型肝炎病毒 (HDV) 感染、或人免疫缺陷病毒 (HIV) 感染。

1242. 权利要求 1237 的方法，其中所述非天然化合物包括激动剂、拮抗剂、部分激动剂、或它们之间的任何组合。

1243. 权利要求 1237 的方法，其中所述非天然化合物包括 NCI366218、NCI8642、NCI106164、NCI657566、或它们的任何衍生物或类似物。

1244. 权利要求 1237 的方法，其中所述化合物包括小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白、化学品、或者包含杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白、或化学品的化合物的片段。

1245. 权利要求 1237 的方法，其中所述给予步骤包括通过吸入、口服、静脉内、腹膜内、肌内、肠胃外、经皮肤、阴道内、鼻内、粘膜、舌下、局部、直肠或皮下的方式给予或通过这些方式的任何组合给予。

1246. 权利要求 1237 的方法，其中所述非天然化合物是采用包括下列步骤的方法鉴定的：

- a. 用 UNITYTM 程序筛选适合嵌入受体洞穴的化合物；
- b. 用 FlexxTM 程序将所述化合物停泊于所述洞穴中；和
- c. 用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

1247. 一种给哺乳动物对象治疗疾病的方法, 包括给予所述对象至少一种抑制 Dkk 与 LRP5 或 LRP6 受体结合从而刺激或增强细胞更新的非天然化合物。

1248. 权利要求 1247 的方法, 其中所述细胞包括造血干细胞。

1249. 权利要求 1247 的方法, 其中所述细胞包括调节细胞、免疫调节细胞或 NKT 细胞。

1250. 权利要求 1247 的方法, 其中所述疾病包括任何类型病毒介导的或免疫药物介导的肝炎、细菌感染、病毒感染、真菌感染或寄生虫感染。

1251. 权利要求 1247 的方法, 其中所述病毒感染包括乙型肝炎病毒感染、丙型肝炎病毒感染、丁型肝炎病毒感染、或人免疫缺陷病毒感染。

1252. 权利要求 1247 的方法, 其中所述非天然化合物包括激动剂、拮抗剂、部分激动剂、或它们之间的任何组合。

1253. 权利要求 1247 的方法, 其中所述非天然化合物包括 NCI366218、NCI8642、NCI106164、NCI657566、或它们的任何衍生物或类似物。

1254. 权利要求 1247 的方法, 其中所述化合物包括小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白、化学品、或者包含杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白、或化学品的化合物的片段。

1255. 权利要求 1247 的方法, 其中所述给予步骤包括通过吸入、口服、静脉内、腹膜内、肌内、肠胃外、经皮肤、阴道内、鼻内、粘膜、舌下、局部、直肠或皮下的方式给予或通过这些方式的任何组合给予。

1256. 权利要求 1247 的方法, 其中所述非天然化合物是采用包括下列步骤的方法鉴定的:

- a. 用 UNITYTM 程序筛选适合嵌入受体洞穴的化合物;
- b. 用 FlexxTM 程序将所述化合物停泊于所述洞穴中; 和
- c. 用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

1257. 一种给哺乳动物对象治疗疾病的方法, 包括给予所述对象至少一种能够与参与骨形成或骨重建的受体或共同受体相结合以刺激或增强细胞转化或分化的非天然化合物。

1258. 权利要求 1257 的方法, 其中所述细胞包括骨细胞或成骨细胞。

1259. 权利要求 1257 的方法, 其中所述细胞包括调节细胞、免疫调节细胞或 NKT 细胞。

1260. 权利要求 1257 的方法, 其中所述疾病包括任何类型病毒介导的或免疫药物介导的肝炎、细菌感染、病毒感染、真菌感染或寄生虫感染。

1261. 权利要求 1257 的方法, 其中所述病毒感染包括乙型肝炎病毒感染、丙型肝炎病毒感染、丁型肝炎病毒感染、或人免疫缺陷病毒感染。

1262. 权利要求 1257 的方法, 其中所述非天然化合物包括激动剂、拮抗剂、部分激动剂、或它们之间的任何组合。

1263. 权利要求 1257 的方法, 其中所述非天然化合物包括 NCI366218、NCI8642、NCI106164、NCI657566、或它们的任何衍生物或类似物。

1264. 权利要求 1257 的方法, 其中所述化合物包括小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白、化学品、或者包含杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白、或化学品的化合物的片段。

1265. 权利要求 1257 的方法, 其中所述给予步骤包括通过吸入、口服、静脉内、腹膜内、肌内、肠胃外、经皮肤、阴道内、鼻内、粘

膜、舌下、局部、直肠或皮下方式给予或通过这些方式的任何组合给予。

1266. 权利要求 1257 的方法，其中所述非天然化合物是采用包括下列步骤的方法鉴定的：

- a. 用 UNITYTM 程序筛选适合镶入受体洞穴的化合物；
- b. 用 FlexxTM 程序将所述化合物停泊于所述洞穴中；和
- c. 用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

1267. 一种给哺乳动物对象治疗疾病的方法，包括给予所述对象至少一种抑制 Dkk 与 LRP5 或 LRP6 受体结合从而刺激或增强细胞转化或分化的非天然化合物。

1268. 权利要求 1267 的方法，其中所述细胞包括骨细胞或成骨细胞。

1269. 权利要求 1267 的方法，其中所述细胞包括调节细胞、免疫调节细胞或 NKT 细胞。

1270. 权利要求 1267 的方法，其中所述疾病包括任何类型病毒介导的或免疫药物介导的肝炎、细菌感染、病毒感染、真菌感染或寄生虫感染。

1271. 权利要求 1267 的方法，其中所述病毒感染包括乙型肝炎病毒感染、丙型肝炎病毒感染、丁型肝炎病毒感染、或人免疫缺陷病毒感染。

1272. 权利要求 1267 的方法，其中所述非天然化合物包括激动剂、拮抗剂、部分激动剂、或它们之间的任何组合。

1273. 权利要求 1267 的方法，其中所述非天然化合物包括 NCI366218、NCI8642、NCI106164、NCI657566、或它们的任何衍生物或类似物。

1274. 权利要求 1267 的方法，其中所述化合物包括小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白、化学品、或者包含杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的

脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白、或化学品的化合物的片段。

1275. 权利要求 1267 的方法，其中所述给予步骤包括通过吸入、口服、静脉内、腹膜内、肌内、肠胃外、经皮肤、阴道内、鼻内、粘膜、舌下、局部、直肠或皮下方式给予或通过这些方式的任何组合给予。

1276. 权利要求 1267 的方法，其中所述非天然化合物是采用包括下列步骤的方法鉴定的：

- a. 用 UNITYTM 程序筛选适合镶入受体洞穴的化合物；
- b. 用 FlexxTM 程序将所述化合物停泊于所述洞穴中；和
- c. 用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

1277. 一种给哺乳动物对象治疗疾病的方法，包括给予所述对象至少一种能够与参与骨形成或骨重建的受体或共同受体相结合以刺激或增强细胞生长的非天然化合物。

1278. 权利要求 1277 的方法，其中所述细胞包括造血干细胞。

1279. 权利要求 1277 的方法，其中所述细胞包括调节细胞、免疫调节细胞或 NKT 细胞。

1280. 权利要求 1277 的方法，其中所述疾病包括任何类型病毒介导的或免疫药物介导的肝炎、细菌感染、病毒感染、真菌感染或寄生虫感染。

1281. 权利要求 1277 的方法，其中所述病毒感染包括乙型肝炎病毒感染、丙型肝炎病毒感染、丁型肝炎病毒感染、或人免疫缺陷病毒感染。

1282. 权利要求 1277 的方法，其中所述非天然化合物包括激动剂、拮抗剂、部分激动剂、或它们之间的任何组合。

1283. 权利要求 1277 的方法，其中所述非天然化合物包括 NCI366218、NCI8642、NCI106164、NCI657566、或它们的任何衍生物或类似物。

1284. 权利要求 1277 的方法，其中所述化合物包括小分子、蛋

白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白、化学品、或者包含杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白、或化学品的化合物的片段。

1285. 权利要求 1277 的方法，其中所述给予步骤包括通过吸入、口服、静脉内、腹膜内、肌内、肠胃外、经皮肤、阴道内、鼻内、粘膜、舌下、局部、直肠或皮下的方式给予或通过这些方式的任何组合给予。

1286. 权利要求 1277 的方法，其中所述非天然化合物是采用包括下列步骤的方法鉴定的：

- a. 用 UNITYTM 程序筛选适合镶入受体洞穴的化合物；
- b. 用 FlexxTM 程序将所述化合物停泊于所述洞穴中；和
- c. 用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

1287. 一种给哺乳动物对象治疗疾病的方法，包括给予所述对象至少一种抑制 Dkk 与 LRP5 或 LRP6 受体结合从而刺激或增强细胞生长的非天然化合物。

1288. 权利要求 1287 的方法，其中所述细胞包括造血干细胞。

1289. 权利要求 1287 的方法，其中所述细胞包括调节细胞、免疫调节细胞或 NKT 细胞。

1290. 权利要求 1287 的方法，其中所述疾病包括任何类型病毒介导的或免疫药物介导的肝炎、细菌感染、病毒感染、真菌感染或寄生虫感染。

1291. 权利要求 1287 的方法，其中所述病毒感染包括乙型肝炎病毒感染、丙型肝炎病毒感染、丁型肝炎病毒感染、或人免疫缺陷病毒感染。

1292. 权利要求 1287 的方法，其中所述非天然化合物包括 NCI366218、NCI8642、NCI106164、NCI657566、或它们的任何衍生物或类似物。

1293. 权利要求 1287 的方法，其中所述化合物包括小分子、蛋白质、肽、多肽、环状分子、杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白、化学品、或者包含杂环有机分子、核酸、脂质、带电的脂质、有极性的脂质、无极性的脂质、糖、糖蛋白、糖脂、脂蛋白、或化学品的化合物的片段。

1294. 权利要求 1287 的方法，其中所述给予步骤包括通过吸入、口服、静脉内、腹膜内、肌内、肠胃外、经皮肤、阴道内、鼻内、粘膜、舌下、局部、直肠或皮下方式给予或通过这些方式的任何组合给予。

1295. 权利要求 1287 的方法，其中所述非天然化合物是采用包括下列步骤的方法鉴定的：

- a. 用 UNITYTM 程序筛选适合嵌入受体洞穴的化合物；
- b. 用 FlexxTM 程序将所述化合物停泊于所述洞穴中；和
- c. 用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

1296. 一种鉴定可与至少一个 LRP5 或 LRP6 受体细胞外结构域结合、相互作用或适合嵌入其洞穴中从而刺激、增强、抑制或调控骨形成或骨重建的非天然化合物的方法，包括：

- a. 用 UNITYTM 程序筛选适合嵌入所述结构域的结合洞穴的化合物；
- b. 用 FlexxTM 程序将所述化合物停泊于所述结合洞穴中；和
- c. 用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

1297. 一种鉴定可与至少一个 LRP5 或 LRP6 受体细胞内结构域结合、相互作用或适合嵌入其洞穴中从而增加或降低 Wnt 活性的非天然化合物的方法，包括：

- a. 用 UNITYTM 程序筛选适合嵌入所述结构域的结合洞穴的化合物；
- b. 用 FlexxTM 程序将所述化合物停泊于所述结合洞穴中；和
- c. 用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

1298. 一种鉴定可与卷曲蛋白受体至少一个结构域结合、相互作用或适合嵌入其洞穴中从而增加或降低 Wnt 活性的非天然化合物的方法，包括：

- a. 用 UNITYTM 程序筛选适合嵌入所述结构域的结合洞穴的化合物；
- b. 用 FlexxTM 程序将所述化合物停泊于所述结合洞穴中；和
- c. 用 CscoreTM 程序获得具有最高结合亲和力的化合物。

1299. 权利要求 1298 的方法，其中所述卷曲蛋白受体结构域包括 CRD。

骨形成和骨重建的组合物与方法

参考的有关专利申请

本申请要求 2003 年 9 月 22 日提交的题为“刺激骨形成的组合物和方法”的美国临时专利申请 No.60/504,860 的优先权。

本申请与由吴丹等人于 2004 年 5 月 19 日提交的题为“刺激或增强骨形成和细胞自我更新的组合物与方法”的专利申请有关,该专利申请的全部内容以参考文献的方式被完全并入本申请。

发明领域

本发明涉及治疗方法和组合物及其在骨折、骨病、骨损伤、骨异常、肿瘤、生长或病毒感染治疗上的应用的领域。特别是,此发明的方法和组合物是以刺激、增强和抑制骨形成或骨重建(remodeling)为目标的。

在此申请中引用或提到的所有专利,专利申请,专利出版物,科学文章,及类似物的全部内容在此以参考文献被完全并入本申请,以便更全面地讲述本发明所属领域具有的技术水平。

发明背景

骨质疏松是一个广泛的公共卫生问题,在老化人口中特别普遍(1, 15, 21)。发生在 65 岁以上人的骨折,大部分是由于骨质疏松造成的(15, 40)。峰值骨量(Peak bone mass)是确定骨质疏松骨折风险性的决定因素(Heaney 等, 2000)。有研究指出遗传因素对峰值骨量的变化起很大作用。最近通过定位克隆的方法已鉴定了一种调节骨量的基因。现已发现经典 Wnt 信号传导途径共同受体,低密度脂蛋白受体相关蛋白 5(LRP5)功能丢失突变与骨质疏松-假性神经胶质瘤综合征(Osteoporosis-Pseudoglioma Syndrome, OPPG)有关联。这是一种表现为骨密度降低的人体的常染色体隐性疾病(9)。此外,两个独立的具有家族性高骨量(High Bone Mass, HBM)表型的血缘

族都发现其 LRP5 基因含有 171 甘氨酸被缬氨酸置换的突变 (G171V) (5, 22)。最近, 在 G171V 突变的同一结构域又发现了其它 HBM 突变 (36)。此外, 用基因打靶造成 LRP5 灭活的小鼠表现出与 OPPG 患者相似的表现型 (16), 且 LRP5G171V 转基因表达的小鼠也表现为 HBM (2)。再者, 小鼠原代成骨细胞在没有 LRP5 时对 Wnt 反应力降低 (16), Wnt (9) 或活化了的 β -连环蛋白 (4) 在成骨细胞样细胞中可刺激经典 Wnt 信号传导活性并诱导产生作为成骨细胞标志的碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, AP)。综上所述, 这些证据表明, 经典 Wnt 信号传导途径在调控骨发育中起重要作用。

直到最近, 人们一直认为经典 Wnt 信号传导途径是从 Wnt 与卷曲 (Frizzled, Fz) 蛋白相结合开始的。含有七个跨膜区的 Fz 蛋白通过一个至今还不清的, 但涉及蓬乱蛋白 (Dishevelled proteins) 的机制, 抑制糖原合成酶激酶 (Glycogen synthase kinase 3, GSK3) 依赖性的 β -连环蛋白的磷酸化。这种抑制导致了 β -连环蛋白的稳定。这样 β -连环蛋白就可与包括淋巴细胞增强因子-1 (lymphoid enhancing factor-1, LEF-1) 和 T 细胞因子 (TCF) 这样的转录调节因子相互作用以激活基因转录 (7, 10, 38)。近来, 遗传学及生物化学方面的研究所提供的确凿的证据指出除了 Fz 蛋白外, 经典 Wnt 信号传导还需要共同受体 (27, 28)。LRP5/6 (LRP5 或 LRP6) 的蝇直向同源物 (ortholog), Arrow 已被发现在蝇 Wnt 直向同源物 Wg 的信号传导中是必需的 (37)。LRP5 和 LRP6 是密切相关的同源物。他们基本上以同样方式发挥功能但它们却显出不同的表达模式。另外, 已发现在爪蟾胚胎中 LRP6 可与 Wnt1 相结合并调控 Wnt-诱导的发育过程 (34)。此外, 缺乏 LRP6 的小鼠表现出与各种 Wnt 蛋白缺陷所造成的相似的发育障碍 (30)。另外还发现 LRP5、LRP6 和 Arrow 可通过与轴蛋白 (Axin) 相结合并导致其降解并使 β -连环蛋白稳定化, 从而参与经典 Wnt 信号传导过程 (25, 35)。LRP5/6-介导的信号传导过程似乎不需要蓬乱蛋白 (18, 31)。最近发现 LRP5/6 至细胞表面的运输需要一个叫 Mesd 的陪伴分子蛋白 (6, 11)。

爪蟾 (*Xenopus*) Dickkopf (Dkk) -1 最先发现为在头部的形成中起重要作用的 Wnt 拮抗剂 (8)。至此在哺乳动物已鉴定出四种 Dkk 蛋白 (17, 26)。它们是 Dkk1, Dkk2, Dkk3 和 Dkk4。Dkk1 和 Dkk2 通过同时与 LRP5 或 LRP6 和一个单跨膜蛋白 Kremen (3, 23, 24, 32) 结合抑制经典 Wnt 信号传导。先前已有报道说 LRP5 的 HBM G171V 突变似乎可以减弱由 Dkk-介导的对 Wnt 信号传导的拮抗作用 (5)。本发明阐述了这种减弱作用的机制。

发明概述

本发明描述了一个解释参与骨形成或骨重建的受体及共同受体 (co-receptor) 结构域上的洞穴与 Dkk、Wnt、Mesd 或其它以类似方式发挥功能的蛋白之间功能上相互作用的模型。这些受体包括, 但不限于 LRP5 受体、LRP6 受体和卷曲蛋白受体。LRP5 受体包含四个酪氨酸-色氨酸-苏氨酸-天冬氨酸 (YWTD) 重复结构域。每个结构域含有多个 YWTD 氨基酸重复。LRP5 受体还有一个 LDL 受体重复。LRP5 受体和 LRP6 受体是密切相关的同源物。它们基本上以相同的方式发挥功能, 但它们的表达模式不同。

本发明提供了鉴定那些可以与这些洞穴相结合或相互作用以刺激、抑制或调控 Wnt 信号传导、因而也是骨形成、肿瘤发生以及任何其它被 Wnt 信号传导调控的生物学和病理学过程的非天然的或外源性的化合物的方法。非天然化合物包括在细胞或生物体内天然或正常不存在的化合物, 与并非从外面来源引入的天然化合物相对。这些化合物是通过各种筛选和测定方法从国家癌症研究所 (National Cancer Institute, NCI) 数据库里鉴定而来的。这些化合物也可以经改良而生成在 NCI 数据库里或大自然里找不到的, 但仍可有效地发挥功能的衍生物或相似物。目前已鉴定了一些可以破坏 Dkk 与 LRP5/6 相互作用、破坏 Wnt 与 LRP5/6 相互作用及破坏 Mesd 与 LRP5/6 相互作用的化合物。

附图简述

图 1 是野生型 LRP5 及其缺失突变体的图示。

图 2 显示 G171V 突变打断了 LRP5 的运输。用图中标明的表达质粒转染 HEK 细胞。一天之后, 将细胞溶解并用抗-Flag 抗体做免疫沉淀。Mesd 是用 Flag-标记的, 而所有 LRP5 分子都是用 HA-标记的。G171V 突变打断了 LRP5 与 Mesd (图 2A, 电泳泳道 1 和 3) 以及 R12 与 Mesd (图 2B, 电泳泳道 1 和 2) 的相互作用, 而 E721 突变对这些相互作用却没有影响 (图 2A, 电泳泳道 2 和 3)。图 2A 和图 2B 中的下图显示投入相同量的野生型 (Wt) 及突变型 LRP5 用于免疫沉淀。[HEK 细胞是用 Mesd 质粒和图 2 中所标的表达质粒转染的。] R12TGV、R12T、R1-4 和 R1-4GV (GV) 是 AP 融合蛋白。这些融合蛋白是缺失跨膜域的 LRP5 突变体, 因而可以被分泌到细胞培养的上清液中。一天之后, 收集条件培养基 (CM), 并做高速离心。然后可用抗-HA 抗体对上清做免疫沉淀 (图 2C) 或将上清用于 AP 活性测定 (图 2D)。细胞也用 SDS-PAGE 的样品缓冲液溶解, 而后做 Western 印迹分析 (图 2C 和图 2D 的下图)。数据表明 G171V 突变抑制了 R12 和 R1-4 的分泌。图 2E 通过检测细胞表面的 LRP5 的结合测定法证实 G171V 突变干扰了 LRP5 到细胞表面的运输。细胞表面 LRP5 的水平是通过将细胞表面生物素化, 而后用抗-HA 抗体将 LRP5 免疫沉淀, 再用链霉抗生物素蛋白-辣根过氧化物酶 (streptavidin-horse radish peroxides, SA-HRP) 做 Western 印迹来测定的 (图 2E 上图)。图 2E 下图显示的是 LRP5 在免疫复合物中的水平。

图 3 显示 HBM G171V 突变使 LRP5 对由 Dkk1-介导的对共表达的 Wnt 活性抑制的敏感性降低。图 3A 左图显示当 HEK 细胞在 Wnt1 存在或不存在的条件下被所示质粒及 LEF-1 萤光素酶报道基因质粒转染时, 与野生型 LRP5 (LRP5_{wt}) 相比, HBM G171V 突变并没有造成 LEF-1 依赖性的转录活性增高。图 3A 右图显示的是用抗 LRP5 蛋白携带的 HA 标记特异的抗体或抗-LRP6 抗体检测的 LRP5、LRP5_{G171V}、LRP6 和 LRP6_{G158V} 的表达水平。图 3B 显示当 HEK 细胞在如图所示的野生型或 G171V LRP5 存在的情况下被 LEF-1 萤光素酶报道基因质粒、Wnt-1、Dkk-1 及 Kremen 转染时, 由 LEF-1 报道分

子所示 Wnt 活性在 Dkk 存在时在表达 LRP5_{G171V} 的细胞中比在表达 LRP5_{wt} 的细胞中显著增高。图 3C 显示, 通过 Western 印迹证实了 Dkk1、Kremen 和 LRP5 的表达量。

图 4 说明表达 LRP5_{G171V} 的细胞和表达 LRP5_{wt} 的细胞相比与 DKK1 的结合位点少(图 4A)。图 4B 显示转染后野生型及突变型 LRP5 表达量相同。

图 5 显示 LRP5 的第二结构域是 Wnt 活性所必需的。用 LEF 活性报道基因质粒和表达质粒转染 HEK 细胞。一天之后, 按照过去已描述过的方法检测 LEF 报道分子活性。图 5 中的结果显示, LRP5_{R494Q} 和 LRP5_{G479V} (含有第二结构域的点突变的 LRP5) 与 LRP5_{wt} 相比, 可以破坏 Wnt 信号传导。

图 6 说明 LRP5 的第三结构域是 Dkk-介导的拮抗作用所必需的。图 6A 显示 Dkk-介导的抑制作用需要 YWTD 重复结构域。用 LEF 活性报道基因质粒, Kremen1 质粒和表达质粒转染 HEK 细胞。LRP5_{R12} 或 LRP5_{R124} 仍能增强 Wnt-刺激的 LEF-1 活性而 LRP5_{R34} 却不能, 说明 LRP5_{R12} 或 LRP5_{R124} 仍保留 Wnt 共同受体的功能。然而 Dkk1 在 LRP5_{R12} 或 LRP5_{R124} 存在的情况下, 即使有 Kremen 的共表达, 也无法抑制 Wnt 信号传导。这说明第三个 YWTD 重复结构域对 Dkk-介导的抑制作用是必需的。图 6B 显示了 LRP5_{wt} 及其突变型分子的表达水平。图 6C 说明 LRP5_{R34} 含有 Dkk1 的结合位点, 与 Dkk1 相结合需要 R34 中的 E721。图 6D 是突变体的示意图。

图 7 显示组成相互作用表面的位于第三 YWTD 重复结构域的氨基酸残基对 Dkk-介导的对 Wnt 的抑制作用是必需的。图 7A 内这个充满空间的第三 YWTD 重复结构域的模型是从 LDL 受体 YWTD 重复结构域的结构推断来的 (13)。根据三维结构, 制成了 19 个在第三 YWTD 重复结构域表面上的含丙氨酸置换的突变体。然后测定这些突变的 LRP5 蛋白对 Dkk-介导的抑制的耐受性。其中九个突变体(>5%) 改变了其对 Dkk-介导的抑制的敏感性。它们都含有在同一个表面上的突变。在图 7B, HEK 细胞被 LEF 活性报道基因质粒、Kremen1 质粒

和表达质粒转染。其下图显示了野生型及突变型 LRP5 分子的表达。在所有 19 种突变中, E721 突变对 Dkk-介导的对 Wnt 抑制的影响最大, 其次是 W781, 而后是 Y719。LRP5_{G171V} 突变对 Dkk-介导的对 Wnt 的抑制也有影响。

图 8 显示了来自 NCI (国家癌症研究所) 的三个化合物的二维结构。NCI106164 (图 8A) 对 Dkk1 的结合有 68% 的抑制作用, 而 NCI39914 (图 8B) 和 NCI660224 (图 8C) 各自增强了 Dkk1 结合 654% 和 276%。

图 9 图示了蒽-9, 10-醌 (anthra-9, 10-quinone) 的二维结构 (图 9A)。这是 NCI39914 和 NCI660224 共有的结构。图 9B 显示了 NCI657566 的二维结构。图 9C 显示了在二维相似性搜索中所用的模板。

图 10 显示了化合物 NCI366218 (IIC8, 图 10A) 和 NCI8642 (IIC3, 图 10B) 的二维结构。这些化合物可以特异性地阻断 Dkk1 与 LRP5 的相互作用, 逆转 Dkk1 对 Wnt 信号传导的抑制作用。

图 11 说明 NCI366218 和 NCI8642 逆转 DKK1 抑制作用。用 LRP5 质粒伙同 LEF-1 表达质粒, LEF-1 萤光素报道基因质粒和 GFP 表达质粒转染 HEK 细胞。然后用不同浓度的 NCI366218 和 NCI8642 将细胞处理, 而后再用对照条件培养基 (CM)、Wnt3a 条件培养基或 Wnt3a/Dkk1 条件培养基混合物处理 6 小时。经 DMSO 处理的细胞的报道分子活性被计为 100%。图 11 显示在某些浓度, NCI366218 (图 11A) 和 NCI8642 (图 11B) 可以显著逆转 Dkk1 介导的 Wnt 活性抑制。

图 12 显示 NCI366218 和 NCI8642 可以抑制 Dkk1 与 LRP5 的结合。用 Mesd 质粒及 LRP5 或 LRP5R34 转染 HEK 细胞。一天之后, 用不同浓度的 NCI366218 和 NCI8642 将细胞处理并与来自表达 mDkk1-AP 的 HEK 细胞的条件培养基 (CM) 一起在冰上孵育, 用已描述过测定方法检测 AP 活性。以 DMSO 处理过的细胞的 AP 活性计为 100%。图 12 显示 NCI366218 (图 12A) 和 NCI8642 (图 12B) 可

以抑制 Dkk1 与 LRP5_{wt} 的结合及 Dkk 蛋白与 LRP5R34 的结合。

图 13 说明 NCI366218 (IIC8) 能够刺激成骨细胞分化。骨髓基质 (BMS) 细胞是从三个月大的带有 2.3kb Col1A1 启动子控制的绿荧光蛋白 (GFP) 转基因 (2.3 Col-GFP)¹¹ 的小鼠分离出来的。在这个小鼠中, GFP 可被当作成骨细胞的标志。在第八和第十二天, 分别用 9 μ M 和 26 μ M 的 IIC8 化合物对培养物进行处理。在同一时间点用 DMSO 处理的培养物当作对照。图 13 展示当用 IIC8 处理 BMS 培养物时, 成骨细胞的分化标志--2.3 Col-GFP 表达打开。

图 14 显示了一个骨发生测定方法。原代骨髓基质成骨细胞在 NCI366218 存在或不存在的条件下培养并诱导其分化。二十天后, 通过二甲苯橙染色的方法观察反映骨形成过程的成骨细胞的矿化的情况。NCI366218 对矿化有两倍的刺激作用。

图 15 说明 LRP5R12 和 LRP5R34 都含有 Dkk1 的结合位点, R34 的 E721 对其与 Dkk1 是必需的, 而且 G171V LRP5 突变体能够破坏 Dkk 与细胞表面的结合。图 4A 显示 LRP5R12 和 LRP5R34 都可与 Dkk1 相结合, 但如果细胞被 R12GV (LRP5R12 带有 G171V 突变) 和 R34E (LRP5R34 带有 E721 突变) 转染, Dkk1 与细胞表面的结合则明显降低。图 4B 显示转染后 Wt 和突变的 LRP5 表达量相同。

图 16 说明了 Dkk1 和 Wnt7b 在骨发生细胞中的表达。在诱导分化之后的不同时间点从骨髓基质细胞培养物提取总 RNA。用实时 RT-PCR 的方法测定 Dkk 和 Wnt 的表达量。Wnt7b 在诱导分化之后表达量明显增高 (图 7A)。检测 Wnt7b 刺激 LEF-1 报道基因的能力, 发现它能够刺激经典 Wnt 途径 (图 7B)。图 7C 是小鼠长骨切片原位杂交的图片。它显示大多数的 Dkk1 表达在骨细胞里。图 D 说明了 Kremen、Dkk LRP、Wnt 和 Fz 之间的相互作用。

发明的详细说明

正像从前已报道过的 (5), 含有 HBM G171V 突变和其 C-端 HA 表位-标记的 LRP5 突变蛋白 (LRP5_{G171V}) 的表达并不像野生型

(Wt) LRP5 (LRP5_{wt}) 那样导致 LEF-1 依赖性的转录活性增加 (图 3A)。此外, G171V 突变也不会进一步增进由共表达的 Wnt1 通过自分泌形式而刺激的转录活性 (图 3B)。LEF-1 是经典 Wnt 信号传导通路中下游靶转录因子。其活性可通过萤光素报道基因测定法检测, 被广泛用于检测经典 Wnt 活性 (12, 20)。所以 LRP5_{G171V} 在传导经典 Wnt 信号方面既没有组成型活化也没有变得更为胜任。意外的是在 LRP6 上相应的突变, 即用缬氨酸残基替代 158 位上的甘氨酸残基, 使得 LRP6 无法与 Wnt-1 协同作用 (图 3A), 可能灭活了受体。

已显示, 在没有 Kremen 存在的情况下, LRP5_{G171V} 不如 LRP5_{wt} 对 Dkk1-介导的抑制敏感 (5)。Kremen 是与 Dkk 相结合的单跨膜蛋白。已知它可协助 Dkk1-介导的抑制 (23)。本研究检测了在 Kremen 存在的情况下这种突变的作用。共表达 Kremen1 可显著增进 Dkk1-介导的抑制 (图 3B), 这证实了以往对 Kremen 作用的报道 (23)。与没有 Kremen 存在时观察到的情况相似, 在 Kremen1 和 Dkk1 存在的情况下, Wnt 活性在表达 LRP5_{G171V} 的 HEK 细胞高于表达 LRP5_{wt} 的细胞 (图 3B)。为证实这并不是因为多种质粒同时转染而造成的, 我们测定了 Dkk1, Kremen1 和 LRP5 蛋白的表达 (图 3C)。Dkk1-介导的对自我分泌 Wnt 活性的抑制的耐受性的增强在 NIH3T3 细胞及另外两种成骨细胞样细胞 MC3T3 和 2T3 也有所见。

盛行的解释为什么 LRP5_{G171V} 会对 Dkk1-介导的抑制的敏感性降低的假说认为此突变破坏了 LRP5 与 Dkk1 之间的相互作用。推测含有 G171 的第一 YWTD 重复结构域为 Dkk1-介导的拮抗作用所必需是合乎情理的。为证实这一设想, 制作了两个 LRP5 缺失突变体: LRP5R12 缺失了第三和第四 YWTD 重复结构域, 而 LRP5R34 缺失了第一和第二 YWTD 重复结构域 (图 1)。如同以前对 LRP6 的报道 (24), LRP5R12 仍可以增进由 Wnt 刺激的 LEF-1 活性, 但 LRP5R34 却不可以 (图 6A), 说明 LRP5R12 还保留着 Wnt 共同受体的功能。然而, 在 LRP5R12 存在的情况下, 即便有 Kremen 的共表达, Dkk1 也无法抑制 Wnt 的信号传导 (图 6A)。这说明 Dkk1-介导的抑制作

用可能需要最后两个 YWTD 重复结构域。为了进一步搞清 Dkk1-介导的抑制所需的序列，又制作了另一个 LRP5 的突变体，LRP5R124。此突变只删除了第三 YWTD 重复结构域（图 1）。如同 LRP5R12，LRP5R124 也对 Dkk1-介导的抑制作用耐受（图 6A），说明 Dkk1-介导的抑制作用需要第三 YWTD 重复结构域。

由于删除整个第三 YWTD 重复结构域可能造成 LRP5 严重的构象变化，所以在这个区域制作了可能打乱 Dkk1-介导的抑制的点突变。根据从 LDL 受体推导出的第三 YWTD 重复结构域的三维结构（13），建立了 19 种在第三 YWTD 重复结构域表面含有丙氨酸置换突变的 LRP5 突变体（图 7A）。测定这些变异了的 LRP5 蛋白对 Dkk1-介导的抑制作用的耐受能力，其结果可见于图 3A。其中 9 种突变体改变了（>5%）LRP5 蛋白对 Dkk1-介导的抑制作用的敏感性，它们都含有在同一表面的突变（图 7A）。在这些突变中，E721 突变的效果最为明显，其次是 W781，再其次是 Y791（图 7B）。与 E721 相应的位于第一和第二 YWTD 重复结构域的氨基酸（分别为 D111 和 D418）的突变对 Dkk1-介导的抑制作用的敏感性没有显著改变。所有对 Dkk1-介导的抑制有耐受作用的突变体对 Dkk2-介导的抑制也有耐受作用。所有这些数据都支持第三 YWTD 重复结构域对 Dkk1-介导的抑制作用是必需的这一结论。

Dkk1-介导的抑制需要 LRP5 上第三 YWTD 重复结构域的最明显的解释就是在这个区域是负责与 Dkk1 相结合的结构域。因而测定了在 HEK 细胞表面表达的 LRP-5 与 Dkk-AP 融合蛋白的直接结合（23）。正如图 6C 所示，Dkk1-AP 融合蛋白与表达 LRP5 的 HEK 细胞呈饱和结合曲线。只有当可以协助 LRP5/6 折叠和运输的 LRP5/6 的陪伴分子，Mesd（6，11）同时表达时，才能测定 LRP5 与 Dkk-AP 融合蛋白的结合。令人吃惊的是 LRP5_{E271} 仍然可以与 Dkk1 形成有效的的结合。其结合比 LRP5_{G171V} 要强（图 6C）。LRP5_{E271} 对 Dkk1-介导的抑制作用的耐受比 LRP5_{G171V} 强得多（图 7B），却显示出比 LRP5_{G171V} 更好的 Dkk1 结合（图 6C）。为了展示第三 YWTD 重复结构域可能

确实与 Dkk1 相结合,检测了 HEK 细胞表达的 R34 或 R34E (R34E 是带有 E721 突变的 R34)与 Dkk1-AP 的结合。虽然 R34 与 Dkk1-AP 有明显的结合, R34E 却不能与之相结合(图 15A),说明 R34 能够与 Dkk1 相结合但这种结合需要 E721。这可能是因为第三 YWTD 重复区域不是在 LRP5 上仅有的与 Dkk 结合的位点,所以 LRP5_{E721} 仍保留其与 Dkk1 相结合的能力。R12 也可以与 Dkk1 相结合的事实证实了这一解释(图 15A)。虽然 R12 和 R34 都可以与 Dkk1 相结合,但它们和 Dkk1 相结合的亲和力比全长 LRP5 至少小五倍(从 1/2 最大结合值估算而来)。虽然表达 R12 或 R34 的细胞的结合最大值看起来是与 LRP5_{wt} 相当的或可能还高一些(R12 或 R34 在可能达到的最大输入量时似乎仍没达到饱和),但根据 Western 印迹分析测定, R12 和 R34 的表达水平大约是 LRP5_{wt} 的两倍。这就支持了在 LRP5 或 LRP6 上有不止一个 Dkk1 的结合位点的结论。

G171V, 这个在第一 YWTD 重复结构域的点突变,使其与 Dkk1 的表观结合急剧下降(图 6C)。从 LRP5_{G171V} 与 Dkk1 富有特色的结合曲线可以看出, 尽管 LRP5_{G171V} 与 Dkk1 的结合最大值降低六倍, 但 G171V 突变似乎并没有改变它与 Dkk1 的亲和力(图 6C)。虽然 LRP5_{wt} 和 LRP5_{G171V} 表达水平相当(图 6C), 但 G171V 突变使 LRP5 受体在细胞表面的表达减少。众所周知 Mesd 在把 LRP5 运输至细胞表面的过程中起重要作用, 因而检测了 G171V 突变是否干扰 Mesd 的功能。以往的实验已显示 Mesd 可与 LRP5 或 LRP6 相互作用(11)。与此相符的是 LRP5 与 Mesd 可以共同免疫沉淀(图 2A)。R12 与 Mesd 之间的相互作用也可以检测的到(图 2B)。实验结果指出 G171V 突变破坏 LRP5 与 Mesd(图 2A 电泳泳道 1 和 3), 及 R12 与 Mesd(图 2B 电泳泳道 1 和 2)的相互作用, 而 E721 突变却对这种相互作用没有影响(图 2A 电泳泳道 2 和 3)。如果 LRP5 与 Mesd 的相互作用对 Mesd 发挥其功能(折叠和运输 LRP5 或 LRP6)是重要的, G171V 突变应该也会妨碍那些缺乏跨膜区的 LRP5 突变体的分泌。正如所料, G171V 突变抑制 R12T(图 2C)和 R1-4(图 2D)的分泌。它们分别

为缺乏跨膜区和胞内区的 R12 和全长 LRP5。带有 E721 突变的 R1-4 没有抑制其分泌。此外,先将表达 LRP5_{wt} 和 LRP5_{G171V} 的活细胞表面生物素化,在 LRP5 蛋白被免疫沉淀之后,用链霉抗生物素-辣根过氧化物酶(streptavidin-HRP)做 Western 印迹分析以比较 LRP5 蛋白在细胞表面的表达量。正如图 2E 所示,尽管两种 LRP5 分子在免疫复合物中的量是相同的,但生物素化了的 LRP5_{G171V} 的量比 LRP5_{wt} 明显减少。这也证实 G171V 突变干扰 LRP5 到细胞表面的运输。

预计 G171V 突变是超效等位基因(hypermorphic allele),因为其相关骨表现型与那些 LRP-5 无效突变(LRP5-null mutation)或亚效等位基因突变(hypomorphic mutation)表现型相反(5、9、16 和 22)。根据细胞表面受体少则会造成 Wnt 少的假定,LRP5_{G171V} 在细胞表面表达少则会与这一预言相违。然而,当模仿旁分泌或内分泌的情况,加入外源的 Wnt 时,表达 LRP5_{G171V} 的细胞没有表达 LRP5_{wt} 的细胞对此反应明显(图 16A)。这种情况在 Wnt 与 LRP5 共表达时则不曾发生(图 3A)。此突变似乎并没有影响自分泌的 Wnt 的活性,提示在受体被实际运输到细胞表面之前,Wnt 蛋白可能就能够与它们的受体相结合并活化信号传导事件。这些观察可以解释 LRP5_{G171V} 是怎样在成骨细胞分化过程中造成较高的 Wnt 活性的。当在成骨细胞分化过程中成骨细胞产生自我分泌的经典 Wnt 并在骨内有旁分泌的 Dkk1 产生时,此突变对 Dkk-介导的拮抗作用比对 Wnt 活性有更大的影响。检测所有 19 种小鼠 Wnt 基因在骨髓基质成骨细胞培养物中的表达,发现其中一种 Wnt 基因, Wnt7b,在诱导分化后表达量明显增加(图 16A)。图 16B 显示 Wnt7b 刺激 LEF-1 报道基因及经典 Wnt 信号传导途径的能力。再有, Dkk1 在骨细胞及终末分化了的成骨细胞内表达量高,因此作为分化中的成骨细胞的旁分泌因子而起作用(图 16C)。

本发明阐述了 HBM G171V 突变是如何增进经典 Wnt 信号传导的。关于 G171V 突变可能是超效等位基因突变的假想是根据与该突变相关的表现型及以前关于突变的 LRP5 受体似乎对 Dkk-介导的对共表

达 Wnt 的抑制更耐受的观察而做出的 (5)。最初的假说是此突变可能位于 LRP5 上 Dkk1 的结合区因而干扰 Dkk 与 LRP5 的直接的相互作用。本发明显示 G171V 突变并不直接干扰 LRP5 与 Dkk 在 LRP5 受体第三 YWTD 重复结构域的相互作用, 而不是在 G171V 突变所在的第一区域。取而代之的是, G171V 突变干扰 LRP5 与其陪伴分子 Mesd 之间的相互作用, 妨碍 LRP5 到细胞表面的运输, 造成细胞表面 LRP5 分子更少。

G171V 突变可能仍可以在分化中的成骨细胞提高 Wnt 活性, 只要分化中的成骨细胞产生自我分泌的 Wnt 蛋白并可以使用骨内旁分泌的 Dkk 蛋白。这是因为表达 LRP5_{wt} 或 LRP5_{G171V} 的成骨细胞对自我分泌的经典 Wnt 的反应是相似的, 但旁分泌的 Dkk 对表达突变的 LRP5 的细胞的拮抗作用较弱。这就造成了表达 LRP5_{G171V} 的细胞中 Wnt 信号传导增加。正如图 16 所示, 两种条件都存在: 成骨细胞表达经典 Wnt, Wnt7b; 并可以使用由骨细胞产生的 Dkk1。

尽管 G171V 突变可以通过一个与 Wnt 共同受体作用无关的机制造成骨量增加, 但它因降低 Wnt 活性而造成骨量增加却是很不可能的。所有已知证据, 包括人和小鼠的遗传学方面、生物化学方面的证据都指出: Wnt 活性与骨生成的关系是正面的。在人和小鼠, LRP-5 无效突变或亚效等位基因突变导致的骨表现型是与带有 G171V 突变的人和小鼠所表现出的表现型相反的 (5, 9, 16, 22)。此外, 在骨髓基质培养系统中, 经典 Wnt 蛋白既刺激成骨细胞增殖又刺激其分化 (9, 16), 而 Dkk1 则抑制成骨细胞分化。这些发现, 再加上成骨细胞的分化后 Wnt7b 表达可大大上调 (图 16B), 提示提高经典 Wnt 信号传导活性可以提高骨形成。但另一方面, Dkk1 在正在分化的成骨细胞低水平生产, 而在骨细胞, 已终末分化了的成骨细胞中则高水平生产。由参与调节骨重建的骨细胞生产的 Dkk1 通过负反馈的作用机制调节成骨细胞活性。

尽管前两个 YWTD 重复能够与 Dkk1 相结合 (图 15A), 但他们对 DKK-介导的对 Wnt 信号传导的抑制却是不需要的 (图 6A)。

这是因为 Dkk1 与头两个 YWTD 重复结构域的结合与同时发生的如图 16D 所示的 Dkk1 和 Kremen 之间的相互作用是不相容的。Dkk1 同时与 Kremen 和 LRP5/6 相互作用对 Dkk1-介导的对 Wnt 信号传导的抑制是必需的 (24)。根据 LDL 受体上 YWTD 重复结构域的结构, 前三个 YWTD 重复的每一个都会形成一头开口宽一头开口窄的桶状结构 (第四个 YWTD 重复结构域没有足够的氨基酸序列同源性, 因而无法预测其结构)。这种结构信息使我们可以确认那些在第三 YWTD 重复结构域对与 Dkk1 相结合重要的氨基酸残基。结果表明 Dkk1 是通过桶状结构的宽口部与第三 YWTD 重复结构域相互作用的。Dkk1 与前两个 YWTD 重复的作用方式也是类似的, 因为如果同时, 但不是单独地使 E721 在这两个重复相应的氨基酸残基 (分别为 D111 和 D481) 上突变, 就会阻断 Dkk1-AP 与 R12 的结合。此 LRP5 上的 E721 残基可能与 Dkk1 上一碱性氨基酸形成盐桥。这种假说为最近采用晶体学关于巢蛋白 (nidogen) 与层粘连蛋白 (Laminin) 之间的相互作用的研究所支持。巢蛋白上与层粘连蛋白 (Laminin) 之间的相互作用的结构域与 LRP5 的 YWTD 重复结构域有氨基酸序列同源性并也有相同桶状结构, 且巢蛋白这个区域中的接触氨基酸之一是 E721 相当的氨基酸谷氨酸, 它与层粘连蛋白上的赖氨酸形成盐桥 (33)。

本发明还鉴定了一些化合物。当把这些化合物提供给细胞时, 它们可以与那些参与刺激、增强、抑制和调节骨形成或骨重建的共同受体相结合, 相互作用或镶嵌进其结构域上的位点或洞穴。这些受体包括 LRP5 受体、LRP6 受体、卷曲蛋白 (frizzled) 受体或任何其它参与 LRP5 或 LRP6 (LRP5/6) 受体系统的受体。卷曲蛋白受体是一个共同受体, 其一结构域含有 CRD, 这是与 Wnt 结合的位点, 其功能是增高或降低 Wnt 活性。

这些化合物是用在实施例中描述的方法筛选出来的。其中有些化合物发现可以破坏 Dkk 和 LRP5 的相互作用。还有些化合物通过可能抑制 Wnt 与 LRP5/6 的结合而抑制 Wnt 信号传导。本发明的这些化合物并非来自自然界, 或者是并非存在于细胞内的外源性的化合物, 是

从外部来源而来的。它们包括激动剂，即与受体相结合导致事件开始的因子；拮抗剂，即与受体相结合可抑制激动剂的作用的因子；和部分激动剂，即它们具有激动剂和拮抗剂二者的特征—比如它们有时会导致行动，但也有时会通过降低激动剂的作用而抑制行动。还发现有些化合物可以提高亲和力、或者使药物或化合物吸引至受体结合位点的程度。

可以造成高骨密度的 LRP5_{G171V} 突变弱化 Mesd-LRP5 之间的相互作用，因而使得细胞表面存在较少的 LRP-5 受体。已发现有些化合物可以破坏 Mesd-LRP5 之间的相互作用，通过骨形成和骨重建导致骨密度增加。

已知大量的 Wnt 活性与许多种癌症有关。已发现有的化合物可以通过破坏 Wnt 与 LRP5 受体第二结构域的结合降低 Wnt 活性，导致抑制 Wnt 活性的作用并可用于治疗那些以 Wnt 活性升高为特征的肿瘤和生长。

Wnt 信号传导已显示为骨发生的正调节因子。已鉴定出一些化合物可以提高 Wnt 活性因而增进骨发生，骨形成或骨重建。

当 Dkk 与 LRP5 受体的第三结构域相结合或与之相互作用时，它起的是 Wnt 拮抗剂的作用。已鉴定出有些化合物可以抑制 Dkk-LRP5 之间的相互作用，促进骨形成或骨重建。在组织培养成骨细胞分化模型中对一种叫 NCI366218 的化合物进行了测试。骨髓基质 (BMS) 细胞是从三个月大的带有 2.3kb Col1A1 启动子控制的绿色荧光蛋白 (GFP) 转基因 (2.3Col-GFP) 的小鼠分离出来的，其中 GFP 当作成骨细胞的标志。在第 8 天和第 12 天，用 NCI366218 化合物对培养物进行处理。同一天用 DMSO 处理培养物作为对照。经 NCI366218 化合物处理的细胞与用 DMSO 处理的对照细胞相比，更多的细胞变为 GFP-阳性。这个结果指出 NCI366218 化合物可以刺激成骨细胞分化。弱化 Dkk-介导的对 Wnt 的抑制的化合物 (比如 NCI366218 和 NCI8642) 具有应用于治疗骨质疏松和其它骨病的治疗潜力。

Wnt 和 Dkk 已显示可调节间充质干细胞的生长和分化。已鉴定出一些化合物可作为间充质干细胞的调节因子以调节骨形成及造血干细胞的发育和分化。

Wnt 已显示可调节造血干细胞的生长和分化。已鉴定出一些化合物可作为造血干细胞的调节因子以调节骨形成及在体内和体外干细胞的增殖和扩张。

材料与方法

细胞培养、转染、条件培养基 (CM) 的制备和萤光素酶测定

按照过去已描述的方法维持和转染人胚胎肾细胞 (HEK) 株 A293T 和小鼠成纤维细胞株 NIH3T3 (1)。成骨细胞前体细胞株 2T3 和 MC3T3 是在含有 10% 胎牛血清 (FCS) 的 α -MEM 培养基中培养的。为测定萤光素酶, 细胞以 5×10^4 细胞/孔的密度种在 24-孔培养板中, 并用 Lipofectamine Plus (Invitrogen, CA) 按厂商建议的方法用 0.5 μ g DNA/孔的浓度将细胞转染。通常加 LacZ 质粒以使每次转染的 DNA 浓度保持一致。转染 24 小时后, 收集细胞提取物。按照过去已描述的方法进行萤光素酶测定 (1, 2)。发光强度对比 GFP 荧光强度而正态化。为制备含有 Dkk1-AP 的条件培养基, 将 HEK 细胞以 4×10^5 细胞/孔的密度种在 6-孔的培养板上, 并用 1 μ g DNA/孔的浓度将其转染。转染后 48 小时, 收集条件培养基。

表达质粒的构建和诱变

野生型和突变型的人的 LRP5、LRP6、小鼠的 Wnt1、Dkk1 和 Dkk2 是用具有高保真度和热稳定性的 DNA 聚合酶 *pfu Ultra* (Stratagene, CA) 通过 PCR 取得的。将 HA 或 Flag 表位标签引入全长和突变分子的 C 端。这些分子的表达是由 CMV 启动子驱动的。LEF-1 报道基因构建体从其他来源获得 (3)。

Dkk1-AP 结合测定法和免疫沉淀法

在 24-孔板中将 HEK 细胞用 LRP5 及其突变体转染。一天后, 用冷的洗涤缓冲液 (含有 BSA 和 NaN_3 的 HBBS) 洗涤并在冰上与小鼠

Dkk1-AP 的条件培养基孵育两小时。然后将细胞用洗涤缓冲溶液洗涤 3 次并将其裂解。在 65℃ 将裂解物加热 10 分钟，而后用 Tropix 出产的发光碱性磷酸酶检测试剂盒 (luminescence AP assay kit) 检测 AP 的活性。免疫沉淀是按照过去已描述的方法进行的 (4)。

细胞表面蛋白的生物素化

用表达 LacZ、LRP5 和 LRP5_{G171V} 的质粒转染 HEK 细胞。在用冰预冷的 PBS 中将细胞用 0.5mg/ml sulfo-NHS-生物素 (Sulfo-NHS-biotin, Pierce) 按过去已描述的方法标记、洗涤和裂解 (5)。用抗-HA 抗体和 A/G-琼脂糖蛋白将裂解物免疫沉淀。

原代成骨细胞培养物

按照过去已描述的方法从 3 个月大的小鼠建立骨髓基质 (BMS) 成骨细胞培养物 (6)。在 10nM 地塞米松、8mM β -甘油磷酸、50 微克/毫升抗坏血酸存在的情况下诱导这些细胞经历成骨分化。其培养液每两天更换一次。

制作同源性模型

LRP5 第三 YWTD-EGF 结构域的同源性模型是根据从 Swiss-Prot/TrEMBL 数据库得来的序列 (进入名: Q9UP66[8]) 用 ICM (Molsoft L.L.C., La Jolla, CA) 建造的。选用了低密度脂蛋白 (Low-Density Lipoprotein, LDL) 受体上 YWTD-EGF 结构域 (PDB 密码 1IJQ[9]) 作为模板。

计算机仿真筛选 (Virtual screening)

用 UNITYTM 程序 (Tripos, Inc) 在国家癌症研究所 (National Cancer Institute, NCI) 数据库里筛选可以镶嵌入由以 Glu456 为末端的六螺旋桨 (six-propellers) 组成的洞穴中的化学化合物。然后将候选化合物用 FlexXTM 程序 (Tripos, Inc) 以最小能量停泊至 LRP5 结构域上的 Dkk1 结合洞穴中 (10)。由国家癌症研究所癌症治疗和诊断部发育治疗计划药物合成和化学支获得具有计算所得最大结合亲和力的化学化合物以进行进一步的实验测定。根据生化实验的结果进行第二和第三轮的筛选。

实施例

1. LRP5 的缺失突变

经过设计一系列 PCR 引物,并用其做 PCR 反应,然后将所得的 PCR 片段亚克隆进载体而获得了一系列 LRP5 的缺失突变体。将第三和第四结构域(646-1198 残基)缺失的是 LRP5R12,将第一和第二结构域(1-646 残基)缺失的是 LRP5R34,而仅将第三结构域(947-1198 残基)缺失的是 LRP5R124(见图 1)。

2. LRP5 第一结构域对由 Mesd-介导的 LRP5 的功能是必需的。

2.1 在 LRP5 第一结构域中的 G171V 突变破坏了 LRP5 的运输。

(A) LRP5 与 Mesd 的相互作用

如图 2A 所示,用表达质粒转染 HEK 细胞。一天后将细胞裂解并用抗-Flag 抗体做免疫沉淀。Mesd 是用 Flag 标记的,而所有 LRP5 分子都是用 HA 标记的。结果显示在 LRP5 第一结构域中的 G171V 突变破坏了 LRP5 与 Mesd 之间(图 2A,电泳泳道 1 和 3)和 R12 与 Mesd 之间(图 2B,电泳泳道 1 和 2)的相互作用,但在第三结构域的 E721 突变却对这些相互作用没有影响(图 2A,电泳泳道 2 和 3)。

(B) LRP5 的突变体不能把它们自己呈递到细胞表面。

如图 2B 和图 2C 所示,用 Mesd 质粒和表达质粒转染 HEK 细胞。R12TGV, R12T, R1-4 和 R1-4GV(GV)是 AP 的融合蛋白,它们是缺乏跨膜区的 LRP5 突变体因而会分泌到细胞培养基中。一天后,收集条件培养基(CM)并做高速离心。其上清液或用抗-HA 抗体做免疫沉淀(图 2C)或用来测定 AP 活性(图 2D)。还将细胞用 SDS-PAGE 的样品缓冲液裂解并做 Western 印迹分析(图 2C 和 2B 的下图)。结果指出 G171V 突变减弱了 LRP5 至细胞表面的呈递。

(C) 评估细胞表面 LRP5 的水平

用表达 LacZ、野生型 HA-LRP5 或 HA-LRP5G171V 的质粒转染 HEK 细胞。在将细胞表面生物素化,并用抗-HA 的抗体将 LRP5 分子沉淀后,细胞表面 LRP5 分子的水平通过 Western 印迹用链霉抗生物

素蛋白-辣根过氧化物酶 (SA-HAP) 检测 (图 2E 上图)。LRP5 在免疫复合体中的量由下图示出。这些结果显示 G171V 突变体在细胞表面的呈递减少。

2.2 LRP5_{G171V} 对 Dkk1-介导的对共表达 Wnt 活性的抑制的敏感性较低。

(A) G171V 突变对经典 Wnt 信号传导活性的影响

用如图 3A 所示的质粒伙同 LEF-1 表达质粒、LEF-1 萤光素酶报道基因质粒和 GFP 表达质粒转染 HEK 细胞。一天后, 将细胞裂解。然后按照在“材料与方法”中所描述的那样测定其 GFP 水平及萤光素酶活性, 并对比 GFP 水平将萤光素酶活性正态化。将用 LacZ 转染的细胞中的活性计为 100% 作为对照。用对由 LRP5 蛋白上带有的 HA 标记特异的抗体或抗 LRP6 的抗体检测 LRP5、LRP5_{G171V}、LRP6 和 LRP6_{G158V} 的表达 (图 3A)。结果表明, HBM G171V 突变与野生型 LRP5 (LRP5_{wt}) 相比, 并没有提高 LEF-1-依赖性的转录活性, 无论在转录活性自身还是在共表达 Wnt 信号转导方面。

(B) G171V 突变对由共表达的 Wnt 所刺激起的经典 Wnt 信号传导活性的影响

如图 3B 所示, 用 LEF 报道基因、Wnt-1、Dkk1 和 Kremen 的质粒在 LRP5_{wt} 或 LRP5_{G171V} 存在的情况下转染 HEK 细胞。在 LRP5_{wt} 或 LRP5_{G171V} 存在的情况下, 用 LacZ 转染, 或用 Dkk1, Kremen 和 Wnt1 共转染人 HEK 细胞。用 Western 印迹的方法核实蛋白质的表达量 (图 3C)。当 Kremen1 和 Dkk1 存在时, Wnt 在表达 LRP5_{G171V} 的 HEK 细胞中的活性比在表达 LRP5_{wt} 的 HEK 细胞中的活性高 (图 3B)。此结果说明在 Dkk1 存在的情况下 LRP5_{G171V} 比野生型转导更多的信号。

2.3 Dkk1-AP 与 LRP5 及其突变体的结合。

如图 4 所示, 用 Mesd 质粒及 LRP5 质粒转染 HEK 细胞, 并在冰上与从表达 Dkk1-AP 的 HEK 细胞制备的条件培养基一起孵育。然后按照在“材料与方法”中所描述的那样用任意单位 (arbitrary units,

AU) 测定 AP 活性。野生型及突变型 LRP5 分子的表达可见于图 4B。这些结果表明, 表达 LRP5_{G171V} 的细胞与 Dkk 的表观结合比表达 LRP5_{wt} 的细胞要少 (图 4A), 这和图 2 所示细胞表面 LRP5_{G171V} 较少相符合。

3. Wnt 活性需要 LRP5 的第二结构域。

如图 5 所示, 用 LEF 活性报道基因质粒和表达质粒转染 HEK 细胞。表达质粒 LRP5R494Q 和 LRP5G479V 是在第二结构域含有点突变的 LRP5 受体。一天后将细胞裂解。然后按照在“材料与方法”中所描述的那样测定裂解的细胞的 GFP 表达量及萤光素酶活性, 并对比 GFP 水平将其正态化。图 5 显示与 LRP5_{wt} 相比, LRP5R494Q 和 LRP5G479V 可废除 Wnt 信号传导。这些结果指出, Wnt 活性需要第二结构域。

4. Dkk-介导的抑制需要 LRP5 的第三结构域。

4.1 对第三结构域的分析

(A) 第三结构域的功能性分析

如图 6A 所示, 用 LEF 活性报道基因质粒、Krement1 质粒和表达质粒转染 HEK 细胞。Wt LRP5 及其突变体的表达可见于图 6B。结果显示 LRP5R12 或 LRP5R124 仍可增进由 Wnt 刺激起的 LEF-1 活性, 而 LRP5R34 则不行 (图 6A), 说明 LRP5R12 或 LRP5R124 仍保留着 Wnt 共同受体的功能。但是, Dkk1 在有 LRP5R12 或 LRP5R124 存在的情况下不能抑制 Wnt 信号传导 (图 6A)。这说明第三结构域对 Dkk1-介导的抑制是必需的。

(B) Dkk1-AP 与 LRP5 及其突变体的结合

如图 6C 所示, 用 Mesd 质粒和 LRP5 质粒转染 HEK 细胞, 并与从表达 Dkk1-AP 的 HEK 细胞制备的条件培养基在冰上一起孵育。然后按照在“材料与方法”中所描述的那样用任意单位 (arbitrary units, AU) 测定 AP 活性。野生型及突变型 LRP5 分子的表达可见于图 6C 中右图。这些结果表示, LRP5R34 含有 Dkk1 的结合位点, 而且 R34 与 Dkk1 的结合需要 E721 (图 6C)。

4.2 鉴定对 Dkk 抑制所必需的在第三结构域相互作用表面上的氨基酸残基。

(A) 在第三相互作用表面上丙氨酸置换突变的图示

第三结构域充满空间 (space filled model) 的模型是根据 LDL 受体 YWTD 重复结构域推断出来的 (13)。Dkk1 第三结构域的同源性模型是根据从 Swiss-Prot/TrEMBL 数据库得来的序列 (进入名: Q9UP66[18]) 用 ICM (Molsoft L.L.C., La Jolla, CA) 建造的。选用了低密度脂蛋白 (Low-Density Lipoprotein, LDL) 受体上 YWTD-EGF 结构域 (PDB 密码 1IJQ[22]) 作为模板。根据三维结构, 我们制成了 19 种含有在第三结构域表面的丙氨酸置换突变的 LRP5 突变体 (图 7A)。然后检测了这些 LRP5 突变体对 Dkk1-介导的抑制的耐受能力, 其结果见图 7A。其中 9 种突变体改变了 (大于 5%) 对 Dkk1-介导的抑制的敏感性, 且这些突变体所含突变位于同一表面 (图 7A)。

(B) 代表性点突变对 LRP5 的 Wnt 共同受体活性的影响

如图 7B 所示, 用 LEF 活性报道基因质粒、Kremen1 质粒和表达质粒转染 HEK 细胞。野生型 LRP5 及其突变体分子的表达在下图显示。在这 19 种突变中, E721 突变显示出对 Dkk1-介导的抑制的最强的作用, 其次为 W781, 而后为 Y719 (图 7B)。

5. 筛选与 LRP5 特定结构域相互作用的化合物

5.1 用第三结构域作为模板筛选化合物

(A) 计算机仿真筛选 (Virtual screening)

用 UNITY™ 程序 (Tripos, Inc) 在国家癌症研究所 (NCI) 数据库 (<http://129.43.27.140/ncidb2>) 里筛选可以镶嵌入第三结构域洞穴中的化学化合物。此数据库可自由检索并含有 250, 251 个小化学化合物的坐标。检索条件是这样设计的: 它包括带有 0.3Å 耐受性的 R764 和 E721, 和一个指向洞穴的耐受 1.0Å 并离 Trp781 3.2Å 的疏水中心。把化合物的可塑性考虑在内, 我们采用了可做快速构象可塑的三维检索[21]的 UNITY™ 程序的有向优化算法 (Directed Tweak algorithm)。

然后将用 UNITYTM 程序得到的候选化合物用 FlexXTM 程序 (Tripos, Inc) 以最小能量停泊入 LRP5 结构域上的 Dkk1 结合表面 [17], 这样可以快速可塑地把配体停泊于蛋白结合位点上 [44]。对 Dkk1 识别关键的氨基酸残基, 包括 E721、W864、Y719、R764、D877、F888、G782、W781 和 M891, 在计算时都被考虑在内。在停泊步骤之后, 用 CscoreTM 程序将这些化合物根据它们预测的与 Dkk1 结合口袋结合的能力排位。CscoreTM 程序根据蛋白-配体复合体各自功能好坏的分数给出一个相对一致的分数 [8]。CscoreTM 程序然后还要经过最后人工肉眼检验。虽然我们向 NCI 请求得到 40 种具有最高的一致分数的化合物, 但因为 NCI 无法提供, 我们只得到 17 种。用这些化合物做了 Dkk-1 结合试验 (见第 5 部分)。发现其中三种化合物对 Dkk1 对 LRP5 的结合有影响: NCI106164 (图 8A) 抑制了 Dkk1 结合 32%, 而 NCI39914 (图 8B) 和 NCI660224 (图 8C) 分别可以刺激 Dkk1 结合 645% 和 275%。NCI39914 和 NCI660224 对 Dkk1 结合的刺激作用可能是由于这些化合物与第三结构域上 Dkk1 结合洞穴的相互作用的增加。这种增加可能是由于存在于 Dkk1 和 LRP5 相互作用表面之间空隙的桥接。由于葱-9,10-醌 (9A) 是 NCI39914 和 NCI660224 所共有的结构, 葱-9,10-醌可能在与 LRP5 的结合相互作用中起关键性作用。因而用 UNITYTM 程序相似性检索算法对 NCI 数据库中与葱-9, 10-醌相似的化合物进行了二维检索。然后将检索出的化合物用 FlexXTM 程序按前面已描述的方法进行停泊。从 NCI 获得了 25 种具有最高分的化合物, 且对它们进行了测定。化合物 NCI657566 (图 9B) 和 NCI366218 (图 10A) 可以逆转 Dkk1-介导的对 Wnt 信号传导的抑制。用 NCI366218 衍生出的模板 (见图 9C) 又做了新的二维相似性检索, 又鉴定出 13 种候选化合物。生物学测定 (如下面所描述的) 表明 NCI 8642 (图 10B) 对逆转 Dkk1-介导的对 Wnt 信号传导的抑制和破坏 Dkk1 与 LRP5 的结合是最好的化合物。

(B) 生物学测定

用生物学测定筛选经过计算机仿真筛选出的化合物。

(I) Dkk-1 结合测定

如第 2 部分所描述(图 4)的那样进行 Dkk1-AP 与表达全长 LRP5 或缺失头两个结构域的突变体 LRP5R34 的 HEK 细胞的结合试验。对第一批 17 种化合物首先筛选了它们对 Dkk1 与全长 LRP5 的结合的抑制作用。我们发现 NCI106164 对 Dkk1 结合有 68%抑制作用,而 NCI39914 和 NCI660224 分别刺激了 Dkk1 结合大约 645%和 275%(见表 I)。

(II) Wnt 活性测定

Wnt 信号传导需要 LRP5 的第二和第三结构域,这些结构域可能与 Wnt 分子直接相互作用。因为这些结构域共享广泛的氨基酸序列同源性,某些与第三结构域结合的化合物可能也会与前两个结构域结合而可能造成 Wnt 活性的抑制。第二批化合物最初用 Wnt 活性测定筛选,接着又用 Dkk-1 结合测定筛选从而证实那些可逆转 Dkk1 抑制的化合物抑制 Dkk 与 LRP5 的结合。如表 II 所示,第二批中有 25 种化合物用 Wnt 活性测定进行了筛选。这些化合物做了以下测定:1)对基础报道基因活性的抑制;2)对 Wnt 活性的抑制;3)对 Dkk-介导的 Wnt 活性抑制的逆转。如表 II 所示,发现 25 种化合物中的 17 种可以抑制 Wnt 活性 30%以上。发现有两个化合物,NCI366218 和 NCI657566,可以逆转 Dkk-介导的对 Wnt 信号传导抑制而不影响 Wnt 活性。

为了确定哪个化合物可以逆转 Dkk-介导的抑制,用计算机仿真筛选又鉴定了第三批化合物。由此鉴定了 13 种化合物并对它们进行了 Wnt 活性筛选。如表 III 所示,发现 3 种化合物对 Wnt 活性有强烈的抑制作用,并且有一种化合物(NCI8642)可显著地逆转 Dkk-介导的抑制。

如图 11 和图 12 所示,用 Wnt 活性测定和 Dkk 结合测定对 NCI8642 和 NCI366218 进行了进一步的表征。NCI8642 在逆转 Dkk-介导的抑制上更为有效。NCI8642 比 NCI366218 具有更大范围的有效浓度。这两种化合物在高浓度开始对 Wnt 活性有抑制作用。因为这两

种化合物都抑制 Dkk-AP 与全长 LRP5 及缺失前两个结构域的 LRP5R34 突变体的结合, 所以它们都通过破坏 Dkk1 与 LRP5 之间的相互作用而逆转 Dkk-介导的抑制作用。NCI8642 显示出比 NCI366218 对 Dkk1 结合更有效的抑制作用, 这与其可更有效地逆转 Dkk-介导的对 Wnt 信号传导的拮抗作用是一致的。

(III) 骨生成测定

a) 细胞培养中的骨生成测定

Wnt 刺激培养的成骨细胞增殖和分化而 Dkk 抑制这个过程。因而这些化合物增强骨发生。这可以通过检测骨矿化和骨生成标志的表达, 包括 BSP, 骨钙蛋白 (Osteocalcin) 和胶原蛋白, 来监测。我们还监测了由 2.3Kb Col1A1 启动子驱动的 GFP 表达。图 13 显示 NCI366218 刺激 GFP 表达, 说明成骨细胞分化的增加。图 14 显示 NCI366218 刺激矿质化。NCI366218 还刺激颅盖器官培养中的骨形成。

b) 体内骨生成测定

在体内测定化合物是否增强骨发生可以检测这些化合物在体内的有效性。可以将各种剂量的化合物注到头盖骨外表面及骨髓腔内。骨形成的增加可通过组织学的方法检测及通过用 pQCT, DEX, 及 X-射线放射自显影的方法检测。

(IV) β -连环蛋白水平测定

胞液中的 β -连环蛋白是通过 Wnt 信号传导而稳定的。这些化合物对 Wnt 信号传导的作用可以通过测定由其造成的 β -连环蛋白的水平来检测。比如, 用化合物与 Wnt3a 条件培养基或 Dkk1-Wnt3a 条件培养基混合物一起处理小鼠 L1 细胞 8 小时。对照细胞只用 Wnt3a 条件培养基或 Dkk1-Wnt3a 条件培养基混合物处理 8 小时。细胞裂解物中 β -连环蛋白水平通过 Western 印迹或 ELISA 用连环蛋白特异性的抗体测定。然后比较用化合物处理的细胞与对照细胞内 β -连环蛋白的水平。这种方法也可用于化合物的生物学筛选。[49]

(V) LRP5/6 在 PPPSP 位点上的磷酸化

最近发现 Wnt 刺激 LRP5 细胞内结构域中 PPPSP 基序的磷酸化。

(Tamai 等, 2004)。可获得磷酸化的 SPPPP 特异性的抗体, 并用其检测 Wnt 活性 (Tamai 等, 2004)。这种测定方法的优点是它只测量受体的活化。参与此事件的化合物与用其它方法筛选的化合物相比, 不大可能影响 Wnt 在细胞内的信号传导事件。比如, 用化合物与 Wnt3a 条件培养基或 Dkk1-Wnt3a 条件培养基混合物一起处理 HEK 细胞 10-60 分钟。对照细胞只用 Wnt3a 条件培养基或 Dkk1-Wnt3a 条件培养基混合物处理 6 小时。LRP5/6 在 PPPSP 位点上的磷酸化通过 Western 印迹或 ELISA 用磷酸化的 PPPSP 特异性的抗体测定。将用化合物处理的细胞与其对照细胞相比较, 根据磷酸化 LDLR-PPPSP 位点的水平筛选出哪些是对 Wnt 活性有作用的化合物。这种方法也可用于化合物的生物学筛选。[49]

5.2 用 LRP5 第二结构域作模板筛选化合物。

(A) 计算机仿真筛选

如“材料和方法”所述, 用同源性模型可推断出此结构域的结构。正像在第 4.2 部分所描述的那样, 用定点诱变找出 Wnt 信号传导所需要的氨基酸残基。用 5.1 (A) 部分已描述过的方法将计算机仿真筛选用于该 Wnt 信号传导表面。由于第二结构域与 Wnt 信号传导有关, 那些用第二结构域做模板筛选出来的化合物可以增强或减弱 Wnt 信号传导。因为第二和第三结构域是同源的, 用计算机仿真筛选出的化合物可能: 1) 增强 Dkk 结合; 2) 减弱 Dkk 结合; 3) 增强 Dkk 拮抗; 和/或 4) 减弱 Dkk 拮抗。

(B) 生物学测定

如 5.1 (B) 所述对化合物进行生物学测定。用 5.1 (B) I-V 所描述的方法, 鉴定出那些可以增强或减弱 Wnt 活性的化合物。能够增强或抑制 Dkk 结合的化合物用在 5.1 (B), I 中描述的方法确定。能够增强或抑制 Dkk 拮抗的化合物用在 5.1 (B), II 中描述的方法确定。

5.3 用 LRP5 第一结构域作模板筛选化合物。

(A) 计算机仿真筛选

如“材料和方法”所述, 用同源性模型可推断出此结构域的结构。

如图 2 所示,用定点诱变找出 Mesd 结合及功能所必需的氨基酸残基。用 5.1 (A) 部分已描述过的方法将计算机仿真筛选用于 Mesd 结合表面。由于第一结构域涉及 Mesd 功能,用第一结构域做模板筛选出的化合物可以增加或降低 LRP5 至细胞表面的呈递,继而增强或减弱 Wnt 信号传导和/或增强或减弱 Dkk 拮抗。因为第一和第二结构域是同源的,所以用计算机仿真筛选出的化合物可能增强或减弱 Wnt 信号传导。因为第一和第三结构域是同源的,所以用计算机仿真筛选出的化合物可能: 1) 增强 Dkk 结合; 2) 减弱 Dkk 结合; 3) 增强 Dkk 拮抗; 和/或 4) 减弱 Dkk 拮抗。

(B) 生物学测定

用 5.1 (B) I-V 所描述的方法,鉴定出那些可以增强或减弱 Wnt 活性的化合物。能够增强或抑制 Dkk 结合的化合物用在 5.1 (B) I. 中描述的方法确定。能够增强或抑制 Dkk 拮抗的化合物用在 5.1 (B) II. 中描述的方法确定。能够影响 Mesd 功能的化合物用图 2 所示测定方法确定。

6. 筛选与卷曲蛋白受体 (frizzled receptor) 上 CRD 相互作用的化合物。

Wnt 信号是通过卷曲蛋白家族跨膜受体传导的。这个卷曲蛋白受体几次穿越细胞膜。其细胞外 N-末端区域的保守的富半胱氨酸区 (CRD) 是 Wnt 的结合位点。分泌型的卷曲相关蛋白 Frzb-1 含有 CRD, 它起 Wnt 信号传导表达拮抗剂的作用。

小鼠卷曲蛋白 8 及分泌型的卷曲相关蛋白 3 的 CRD 的晶体结构已经确定。(Dann C.等) Wnt 结合位点也通过 Wnt 结合及诱变方法确定。

6.1 计算机仿真筛选

用在 5.1 (A) 中描述的计算机仿真筛选方法筛选可能与 CRD 相互作用从而调节 Wnt 信号传导途径的化合物。以小鼠蛋白中已知 CRD 的结构为模板建立了同源性模型。也建立了其它卷曲蛋白家族成员及人卷曲蛋白 CRD 区的模型。根据涉及 CRD-Wnt 相互作用的结构及氨

基酸，用能量极小化方法筛选化合物以便再用生物学方法进一步测定其生物学活性。对于那些显示较高生物活性者，进行类似结构查询以便再发现更多的候选化合物。

6.2 生物学测定

用 Wnt 结合测定方法筛选化合物对卷曲蛋白 CRD 区的作用。在带有可测性标志(如 Myc-tag)的细胞表面表达 CRD 肽(或卷曲蛋白)。用含有化合物和 Wnt-碱性磷酸酶融合蛋白(如: Wnt8-AP)的介质。孵育后，用免疫-组织化学染色检测其结合。

一旦候选化合物显示出其对 Wnt 结合有作用，再用其它生物学测定方法(如 5.1 (B) 所述)确定每个化合物对 Wnt 信号传导的作用 [27, 38, 12]。

7. 筛选与 Dkk 相互作用的化合物

7.1 计算机仿真筛选

如 4.2 部分所述，解出 Dkk 的结构并用定点诱变找出它与 Kremen 和 LRP5/6 相互作用的表面。按 5.1 (A) 部分所描述的方法，做计算机仿真筛选。已发现可以增强或减弱 Dkk 与 LRP5 或 Kremen 结合的化合物，或可以增强或减弱 Dkk-介导的对 Wnt 的抑制的化合物。

7.2 生物学测定

如 5.1 (B)，I 部分所述确定那些可以增强或减弱 Dkk 与 LRP5 结合的化合物。如 5.1 (B)，I 部分所述，但转染细胞时用 kremen 替代 LRP5，确定那些可以增强或减弱 Dkk 与 kremen 结合的化合物。如 5.1 (B)，II-III 部分所述确定那些可以增强或减弱 Dkk 拮抗性的化合物。

8. 筛选与 Dvl 结构域相互作用的化合物。

细胞质内的蓬乱蛋白 (Dishevelled, Dvl) 被 Wnt-frizzled 受体复合物激活。它们对经典或非经典的 Wnt 信号传导途径都是必需的。Dvl 蛋白由 N-末端的 DIX 结构域，PDZ 中间结构域及 C-末端的 DEP 结构域组成。这三个保守的结构域各自与不同的蛋白相关联，因而各自在不同的传导途径中起作用。

DIX 结构域以同源二聚体的方式存在，它主要形成螺旋结构。这是通过脉冲（电）场梯度核磁共振（pulsed-field gradient NMR）研究而确定的。DIX 结构域在体内介导至肌动蛋白应力纤维（actin stress fiber）和胞质小泡的导向。因而它可以代表 Wnt 信号传导中的分岔点。通过经典 Wnt 信号传导对 β -连环蛋白的稳定就与 Dvl 至细胞膜的导向有关。小鼠 Dvl2 上的 Lys 58, Ser 59 和 Met 60 对与肌动蛋白的相互作用中起关键性作用。Lys 68 和 Glu 69 对胞质小泡的定位是重要的。

PDZ 结构域与多种蛋白相互作用，并在经典或非经典的 Wnt 信号传导途径中起重要作用。爪蟾 PDZ 结构域的三维结构已被确定（Cheyette. Et al）。通过应用化学移位干扰核磁共振光谱学（chemical-shift perturbation NMR spectroscopy）和结合测定方法，发现在卷曲蛋白保守的 KTXXXW 基序与小鼠 Dvl1 的 PDZ 结构域有直接相互作用。这使得有可能确定其结合区（Wong. Et al）。

蓬乱蛋白的 DEP 结构域在 Wnt 信号传导途径中向其下游的效应蛋白传导信号。蓬乱蛋白的 DEP 结构域对 β -连环蛋白活性的上调及在哺乳动物细胞中刺激由 Lef-1 介导的转录是必需的。小鼠蓬乱蛋白的 DEP 结构域的结构已经确定。（Wong, et al）实验显示 Lys434, Asp445, 和 Asp448 对蛋白质-蛋白质之间相互作用起重要作用，并且这些氨基酸的突变 Wnt-诱导的 Lef-1 活化。

8.1 计算机仿真筛选

由于 DIX 结构域的功能性氨基酸残基及其二级结构已经确定，对现有蛋白结构域的筛选可以提供关于潜在候选者的三级结构构象的信息；其模拟实验可为结合分析提供候选化合物。可分析影响结合的候选化合物，并对新的类似化合物组进行生物学测定。

由于 PDZ 结构域和 DEP 结构域的三维结构已知，可用类似 5.1 部分所描述的方法进行计算机仿真筛选。此结构可以被当作模板以建立人的蛋白质结构域或其它类似功能性蛋白的结构域的同源性模型。根据涉及特定功能的结构和氨基酸，可用能量极小化方法筛选化合物。然后可检测每个化合物的生物活性。对那些显示高生物活性者，用类

似的结构再进行查询以便发现其它候选化合物。再对它们进行进一步的生物学测定。

8.2 生物学测定

肌动蛋白结合抑制测定可以用来检测肌动蛋白结合区，而 Xnr3 及 Siamois 的表达水平可用来检测 DIX 结构域小泡定位。经化合物处理后，可用含有带标记的 DIX 的构建载体转染细胞。然后可用免疫荧光染色测定对肌动蛋白结合的抑制。可用 RT-PCR 测定 Xnr3 和 Saimois 的水平以检测小泡定位。

可用体外结合测定方法初筛 PDZ 结构域。可采用与蓬乱蛋白的 PDZ 结构域结合的肽（比如：Drp 的 C-末端区）。将纯化了的带有标记并结合于玻珠的肽与 PDZ 结构域及各个化合物混合，经孵育，用抗体检测结合了的化合物。而后测定各个化合物的结合有效率。

为筛选可以影响经典 Wnt 途径的化合物，对此结构域可使用萤光色素酶测定法。用 Dvl 结构域转染细胞。当这些细胞与化合物孵育后，测定 Wnt/ β -连环蛋白激活的萤光素酶活性，从而衡量每个化合物的效应。

将化合物按其结构分类，并进一步筛选已选出的化合物。一旦找出了影响蛋白质结合的候选化合物，可像 5.1 (B) 部分描述的那样，用生物学测定来确定每个化合物对 Wnt 信号传导的效应[57, 6, 58, 55, 7]。

9. 筛选与 β -连环蛋白相互作用的化合物。

β -连环蛋白介导 Wnt 信息至细胞核传导，从而激活靶基因。Wnt 信号阻止 β -连环蛋白降解，使其积累，然后易位至细胞核内与 Tcf/LEF 蛋白家族的成员形成转录激活复合体。

β -连环蛋白及它与轴蛋白 (Axin)、Lef、TCF 和其它几种蛋白的复合物的晶体结构已经解出。此信息可用来筛选调节经典 Wnt 信号传导的化合物。

β -连环蛋白含有 N-末端的 armadillo 重复序列，这是它与 APC, LEF/TCF, E-钙黏着蛋白 (E-cadherin) 和传导素 (conductin)/轴蛋

白的结合位点。所有的结合位点都位于 β -连环蛋白 armadillo 重复单位 3-8 上。该因子的结合占据了此沟槽因而阻止其同时与其它竞争性 β -连环蛋白伙伴结合。

9.1 计算机仿真筛选

可用 5.1 部分描述过的类似但经过修改的计算机仿真筛选方法鉴定那些与 β -连环蛋白相互作用以结合的化合物。用 β -连环蛋白做模板，可以从来自不同种类的 β -连环蛋白建立其同源性模型。根据结构及涉及与 LEF/TCF、轴蛋白和 APC 相互作用有关的关键性氨基酸，可用能量极小化方法筛选化合物以建立一组候选化合物。因为所有前面所述蛋白质在 β -连环蛋白上都占据相似的部位，当用生物学测定筛选每一个化合物时，所有四种相互作用都要检测。根据最初的生物活性，分析有效化合物的结构，并用类似的方法检测新一组的化合物。通过进行另外的生物学测定，可以确定最有效的化合物。

9.2 生物学测定

因为所有与 β -连环蛋白合作的蛋白都占据相似的位置，可以用体外翻译和蛋白结合测定方法来确定每一种化合物的有效性。带有标记的 β -连环蛋白、TCF、APC、LEF 或轴蛋白构建物可以在体外被转录和翻译。当它们与化合物孵育之后，可用免疫印迹的方法检测结合。一旦确定了能够影响 Wnt 结合的化合物，可像 5.1 (B) 部分所描述的那样采用其它生物学测定以便确定每一种化合物对 Wnt 信号传导的作用。[52, 43, 16, 59, 11]

10. 筛选与 LEF-1/TCF 转录因子相互作用的化合物。

淋巴(样)细胞增强子结合因子(Lymphoid enhancer-binding factor, LEF)是一个 DNA 结合蛋白，它在调节性核蛋白复合体的组装和功能上起建筑学作用。它通过高迁移率群(high-mobility-group, HMG)结构域识别特定的核苷酸序列。与含有 TCR-alpha 基因增强子最佳结合位点的 15 对碱基寡核苷酸双链体形成复合体的小鼠 LEF-1 的 HMG 结构域在溶液中的结构已经解出。

10.1 计算机仿真筛选

用类似于在 5.1 部分所描述的计算机仿真筛方法，可以筛选可能与 HMG-寡核苷酸结合，从而影响基因表达调控的活性的化合物。根据结构，含有 HMG 结构域的蛋白使与之结合的 DNA 弯曲。任何可以影响 DNA 弯曲或结合能力的化合物都会对基因表达的调节有效应。用已知结构做模板，可以建立来自不同种属的 LEF HMG 结构域的同源性模型。根据结构及涉及 HMG-寡核苷酸相互作用的氨基酸，可用能量极小化方法筛选化合物。选出那些或可以加强弯曲或可以抑制弯曲的化合物。可用 DNA 结合活性筛选化合物。对显示出很高或很低生物活性的化合物，可用相似结构查询发现其它候选化合物。

10.2 生物学测定

可用 DNA 结合测定方法筛选化合物。寡核苷酸和 HMG 与化合物一起孵育，用凝胶阻滞试验检测 DNA 的结合。结合实验还可用 ^{13}C 均匀标记的 NMR 改良以便分析结构域的弯曲。由于 LEF 控制的基因调节受到直接影响，可用萤光素酶测定方法检测化合物的效应。一旦发现影响蛋白质结合的化合物，可用在 5.1 (B) 部分所描述的其他生物学测定检测每一个化合物对 Wnt 信号传导的作用。[33]

11. 筛选与其他和 Wnt 信号传导有关蛋白相互作用的化合物

还有其它与 Wnt 信号传导有关的蛋白因子存在。它们的结构可能会在未来被解出。根据相互作用表面的结构，可按第 5 部分描述的方法筛选化合物并检测它们的生物活性。