



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109219446 B

(45) 授权公告日 2023. 03. 28

(21) 申请号 201780029770.0

(22) 申请日 2017.04.21

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 109219446 A

(43) 申请公布日 2019.01.15

(30) 优先权数据
62/326,313 2016.04.22 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2018.11.14

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2017/028952 2017.04.21

(87) PCT国际申请的公布数据
W02017/185037 EN 2017.10.26

(73) 专利权人 艾科赛扬制药股份有限公司
地址 美国马萨诸塞
专利权人 阿迪马布有限责任公司

(72) 发明人 J·克诺夫 J·贝尔克
N·J·夏基 R·库马尔

A·格林贝格 D·萨科

R·卡斯顿圭 Y·达贡

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038
专利代理师 傅宇昌

(51) Int.Cl.
A61K 39/00 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 104936980 A, 2015.09.23
Shriner, A.K. 等. ABC66850.1
immunoglobulin light chain variable
region EM1-PPS-14-K3-8, partial [Homo
sapiens].《GenPept》. 2006, 第1页.
Potzsch, S. 等. AEF33808.1
immunoglobulin heavy chain variable
region, partial [Homo sapiens].《GenPept》
.2011, 第1页.

审查员 贾星航

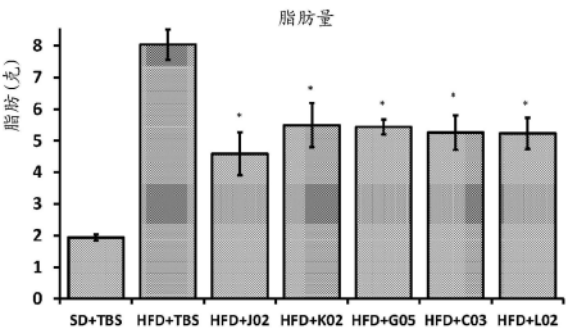
权利要求书5页 说明书146页
序列表54页 附图1页

(54) 发明名称

ALK7结合蛋白及其用途

(57) 摘要

本公开提供ALK7结合蛋白诸如抗ALK7抗体和组合物以及用于制备所述ALK7结合蛋白的方法。在某些实施方案中,所述ALK7结合蛋白抑制或拮抗ALK7活性。此外,本公开提供用于诊断和治疗以下疾病的组合物和方法:超重、肥胖症、糖尿病、超重、肥胖症、2型糖尿病以及其相关联的病状;代谢性病症以及可通过靶向ALK7治疗、预防或改善的其他疾病或病状。



1. 一种活化素受体样激酶7 (ALK7) 结合蛋白, 其包含一组CDR: VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2和VL-CDR3, 其中所述CDR来自下述的重链可变区 (VH) 和轻链可变区 (VL) 对:

(i) SEQ ID NO:128的VH序列, 和

(ii) SEQ ID NO:135的VL序列;

并且其中所述蛋白与ALK7相结合。

2. 一种ALK7结合蛋白, 其包含一组CDR: VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2和VL-CDR3, 其中该组CDR的序列如下:

(i) SEQ ID NO:125的VH-CDR1序列;

(ii) SEQ ID NO:126的VH-CDR2序列;

(iii) SEQ ID NO:127的VH-CDR3序列;

(iv) SEQ ID NO:132的VL-CDR1序列;

(v) SEQ ID NO:133的VL-CDR2序列; 和

(vi) SEQ ID NO:134的VL-CDR3序列;

并且其中所述蛋白结合ALK7。

3. 一种ALK7结合蛋白, 其包含VH和VL对, 其中所述VH和VL对由下述组成:

(i) SEQ ID NO:128的VH序列, 和

(ii) SEQ ID NO:135的VL序列;

并且其中所述蛋白结合ALK7。

4. 如权利要求1-3中任一项所述的ALK7结合蛋白, 其中所述ALK7结合蛋白拮抗ALK7活性。

5. 如权利要求1-3中任一项所述的ALK7结合蛋白, 其中所述ALK7结合蛋白增加脂肪细胞中的脂解。

6. 如权利要求5所述的ALK7结合蛋白, 其增加白色或棕色脂肪细胞中的脂解。

7. 如权利要求5所述的ALK7结合蛋白, 其拮抗脂肪细胞中的ALK-7介导的脂解抑制。

8. 如权利要求7所述的ALK7结合蛋白, 其拮抗白色或棕色脂肪细胞中的ALK-7介导的脂解抑制。

9. 如权利要求5所述的ALK7结合蛋白, 其使脂肪细胞中的脂解增加至少5%至100%。

10. 如权利要求5所述的ALK7结合蛋白, 其使脂肪细胞中的脂解增加至少10%至95%。

11. 如权利要求5所述的ALK7结合蛋白, 其使脂肪细胞中的脂解增加至少10%至90%。

12. 如权利要求5所述的ALK7结合蛋白, 其使脂肪细胞中的脂解增加至少10%至85%。

13. 如权利要求5所述的ALK7结合蛋白, 其使脂肪细胞中的脂解增加至少10%至80%。

14. 如权利要求5所述的ALK7结合蛋白, 其使脂肪细胞中的脂解增加至少10%至75%。

15. 如权利要求5所述的ALK7结合蛋白, 其使脂肪细胞中的脂解增加至少10%至70%。

16. 如权利要求5所述的ALK7结合蛋白, 其使脂肪细胞中的脂解增加至少10%至65%。

17. 如权利要求5所述的ALK7结合蛋白, 其使脂肪细胞中的脂解增加至少10%至60%。

18. 如权利要求5所述的ALK7结合蛋白, 其使脂肪细胞中的脂解增加至少10%至55%。

19. 如权利要求5所述的ALK7结合蛋白, 其使脂肪细胞中的脂解增加至少10%至50%。

20. 如权利要求5所述的ALK7结合蛋白, 其使脂肪细胞中的脂解增加至少10%至45%。

21. 如权利要求5所述的ALK7结合蛋白,其中脂解在一种或多种ALK7配体的存在下执行的脂解测定中确定。

22. 如权利要求21所述的ALK7结合蛋白,其中所述脂解测定在从由以下各项组成的组中选择的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB以及Nodal。

23. 如权利要求1-3中任一项所述的ALK7结合蛋白,其中所述结合蛋白具有从由以下各项组成的组中选择的至少一种特征:

(a) 减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下在表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上含有ALK7、II型受体和一种或多种TGF- β 超家族配体的复合物的形成;

(b) 与一种或多种II型受体竞争与ALK7的结合;

(c) 与一种或多种TGF- β 超家族配体竞争与ALK7的结合;

(d) 减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下在表达ALK7和II型受体的细胞中ALK7的磷酸化;

(e) 减少在一种或多种TGF- β 配体的存在下在表达ALK7和II型受体的细胞中Smad的磷酸化;

(f) 以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ 的 K_D 与ALK7相结合;以及

(g) 减少含有ALK7、共受体和一种或多种TGF- β 超家族配体的复合物的形成。

24. 如权利要求23所述的ALK7结合蛋白,其中所述II型受体是ActRIIA或ActRIIB。

25. 如权利要求23所述的ALK7结合蛋白,其中所述一种或多种TGF- β 超家族配体选自由以下各项组成的组:活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和GDF8。

26. 如权利要求23所述的ALK7结合蛋白,其中所述Smad是Smad2和/或Smad3。

27. 如权利要求23所述的ALK7结合蛋白,其中所述 K_D 通过**BIACORE®**分析来确定。

28. 如权利要求23所述的ALK7结合蛋白,其中所述共受体是cripto和/或cryptic共受体。

29. 如权利要求23所述的ALK7结合蛋白,其中所述一种或多种TGF- β 超家族配体是Nodal。

30. 如权利要求1-3中任一项所述的ALK7结合蛋白,其中所述ALK7结合蛋白增加脂肪细胞中的甘油产生。

31. 如权利要求1-3中任一项所述的ALK7结合蛋白,其中所述ALK7结合蛋白是特异性地结合ALK7的抗体。

32. 如权利要求31所述的ALK7结合蛋白,其中所述抗体是单克隆抗体、重组抗体或其任一种的ALK7结合抗体片段。

33. 如权利要求31所述的ALK7结合蛋白,其中所述抗体是人源化抗体或其ALK7结合抗体片段。

34. 如权利要求31所述的ALK7结合蛋白,其中所述抗体是人类抗体、嵌合抗体、双特异性抗体、多特异性抗体或其任一种的ALK7结合抗体片段。

35. 如权利要求32-34中任一项所述的ALK7结合蛋白,其中所述ALK7结合抗体片段选自由以下各项组成的组:Fab片段、Fab'片段、F(ab')₂片段、Fv片段、双体或单链抗体分子。

36. 如权利要求31所述的ALK7结合蛋白,其中所述抗体还包含从由以下各项组成的组

中选择的重链免疫球蛋白恒定结构域：

- (a) 人类IgA恒定结构域；
- (b) 人类IgD恒定结构域；
- (c) 人类IgE恒定结构域；
- (d) 人类IgG1恒定结构域；
- (e) 人类IgG2恒定结构域；
- (f) 人类IgG3恒定结构域；
- (g) 人类IgG4恒定结构域；以及
- (h) 人类IgM恒定结构域。

37. 如权利要求31所述的ALK7结合蛋白，其中所述抗体还包含从由以下各项组成的组中选择的轻链免疫球蛋白恒定结构域：

- (a) 人类Igκ恒定结构域；以及
- (b) 人类Igλ恒定结构域。

38. 如权利要求31所述的ALK7结合蛋白，其中所述抗体还包含人类IgG1重链恒定结构域和人类λ轻链恒定结构域。

39. 一种核酸分子或核酸分子的组，其编码如权利要求1-38中任一项所述的ALK7结合蛋白。

40. 如权利要求39所述的核酸分子或核酸分子的组，其是cDNA。

41. 如权利要求39或40所述的核酸分子或核酸分子的组，其中所编码的ALK7结合蛋白是抗体。

42. 如权利要求39所述的核酸分子，其中所述核酸分子可操作地连接到控制序列。

43. 一种载体，其包含如权利要求39-42中任一项所述的核酸分子。

44. 一种宿主细胞，其包含如权利要求39-42中任一项所述的核酸分子或如权利要求43所述的载体。

45. 如权利要求44所述的宿主细胞，其中所述宿主细胞是哺乳动物宿主细胞。

46. 如权利要求45所述的哺乳动物宿主细胞，其中所述宿主细胞是NS0鼠骨髓瘤细胞、**PER.C6®**人类细胞或中国仓鼠卵巢(CHO)细胞。

47. 一种制备如权利要求1-38中任一项所述的ALK7结合蛋白的方法，其包括在用于产生所述ALK7结合蛋白的合适的条件下培养如权利要求44-46中任一项所述的宿主细胞。

48. 如权利要求47所述的方法，其还包括分离从所述宿主细胞分泌的ALK7结合蛋白。

49. 一种ALK7结合蛋白，其使用如权利要求47或48所述的方法来产生。

50. 一种药物组合物，其包含如权利要求1-38中任一项所述的ALK7结合蛋白和药学上可接受的载体。

51. 如权利要求50所述的药物组合物，其用于在制备药物中使用。

52. 如权利要求50或51所述的药物组合物，其中所述ALK7结合蛋白还包含从由以下各项组成的组中选择的标记基团：绿色荧光蛋白(GFP)、蓝色荧光蛋白、青色荧光蛋白、和黄色荧光蛋白(YFP)。

53. 如权利要求52所述的药物组合物，其中所述标记基团是GFP，所述GFP是增强的GFP。

54. 如权利要求52所述的药物组合物，其中所述标记基团是从由以下各项组成的组中

选择的蓝色荧光蛋白:增强的蓝色荧光蛋白 (EBFP)、EBFP2、Azurite和mKalamal。

55. 如权利要求52所述的药物组合物,其中所述标记基团是从由以下各项组成的组中选择的青色荧光蛋白:增强的青色荧光蛋白 (ECFP)、Cerulean和CyPet。

56. 如权利要求52所述的药物组合物,其中所述标记基团是从由以下各项组成的组中选择的YFP:Citrine、Venus和YPet。

57. 如权利要求50或51所述的药物组合物,其中所述ALK7结合蛋白还包含从由以下各项组成的组中选择的标记基团:同位素标记、磁标记、氧化还原活性报道基团、光学染料、生物素化基团和多肽表位。

58. 如权利要求57所述的药物组合物,其中所述多肽表位选自由以下各项组成的组:生物素信号传导肽、组氨酸肽、血凝素、Flag和金结合肽。

59. 如权利要求50或51所述的药物组合物,其中所述ALK7结合蛋白还包含从由以下各项组成的组中选择的效应基团:放射性同位素、毒素和治疗剂。

60. 如权利要求59所述的药物组合物,其中所述效应基团是治疗剂,所述治疗剂是化疗剂。

61. 如权利要求50所述的药物组合物在制备药物中的用途,所述药物用于治疗 and/或改善与ALK7表达或ALK7信号传导相关联的疾病或病状。

62. 如权利要求61所述的用途,其中所述疾病或病状是从由以下各项组成的组中选择的成员:代谢综合征;炎症;心血管疾病;神经病;视网膜病;内皮功能障碍;呼吸功能障碍;肾疾病;多囊卵巢综合征;血色病;黑棘皮病;以及癌症。

63. 如权利要求62所述的用途,其中所述疾病或病状是从由以下各项组成的组中选择的代谢综合征:脂质病症、脂肪肝疾病、高血糖、高胆固醇、肥胖症和胰岛素抗性。

64. 如权利要求63所述的用途,其中所述脂质病症是血脂异常。

65. 如权利要求64所述的用途,其中所述血脂异常选自由以下各项组成的组:低HDL水平、高LDL水平和高脂血症。

66. 如权利要求65所述的用途,其中所述高脂血症是高甘油三酯血症。

67. 如权利要求62所述的用途,其中所述疾病或病状是从由以下各项组成的组中选择的炎症:胰腺炎、肝脏炎症和脂肪组织炎症。

68. 如权利要求63所述的用途,其中所述脂肪肝疾病是非酒精性脂肪肝疾病。

69. 如权利要求63所述的用途,其中所述疾病或病状是由于高LDL水平和高胆固醇血症而产生的高胆固醇。

70. 如权利要求62所述的用途,其中所述疾病或病状是从由以下各项组成的组中选择的心血管疾病:心脏病包括冠心病、充血性心力衰竭、中风、外周血管疾病、动脉硬化、高血压、X综合征和血管再狭窄。

71. 如权利要求70所述的用途,其中所述疾病或病状是动脉粥样硬化。

72. 如权利要求62所述的用途,其中所述疾病或病状是由于铁超负荷而产生的血色病。

73. 如权利要求62所述的用途,其中所述疾病或病状是从由以下各项组成的组中选择的癌症:卵巢癌、乳腺癌、子宫内膜癌、肝癌、肾癌、胰腺癌、胃癌、子宫癌和结肠癌。

74. 如权利要求61所述的用途,其中所述疾病或病状是神经变性疾病。

75. 如权利要求61所述的用途,其中所述疾病或病状是肾病。

76. 如权利要求61所述的用途,其中所述疾病或病状是从由以下各项组成的组中选择的骨髓瘤:多发性骨髓瘤、浆细胞瘤、局部骨髓瘤和脊髓外骨髓瘤。

77. 包含如权利要求1-38和49中任一项所述的ALK7结合蛋白的组合物或者如权利要求50-60中任一项所述的药物组合物在制备药物中的用途,所述药物用于治疗和/或改善受试者中的与ALK7表达或升高的ALK7介导的信号传导相关联的疾病或病状。

78. 如权利要求77所述的用途,其中所述疾病或病状是从由以下各项组成的组中选择的成员:代谢综合征;炎症;心血管疾病;神经病;视网膜病;内皮功能障碍;呼吸功能障碍;肾疾病;多囊卵巢综合征;血色病;黑棘皮病;以及癌症。

79. 如权利要求78所述的用途,其中所述疾病或病状是从由以下各项组成的组中选择的代谢综合征:脂质病症、脂肪肝疾病、高血糖、高胆固醇、肥胖症和胰岛素抗性。

80. 如权利要求79所述的用途,其中所述脂质病症是血脂异常。

81. 如权利要求80所述的用途,其中所述血脂异常选自由以下各项组成的组:低HDL水平、高LDL水平和高脂血症。

82. 如权利要求81所述的用途,其中所述高脂血症是高甘油三酯血症。

83. 如权利要求78所述的用途,其中所述疾病或病状是从由以下各项组成的组中选择的炎症:胰腺炎、肝脏炎症和脂肪组织炎症。

84. 如权利要求79所述的用途,其中所述脂肪肝疾病是非酒精性脂肪肝疾病。

85. 如权利要求79所述的用途,其中所述疾病或病状是由于高LDL水平和高胆固醇血症而产生的高胆固醇。

86. 如权利要求78所述的用途,其中所述疾病或病状是从由以下各项组成的组中选择的心血管疾病:心脏病包括冠心病、充血性心力衰竭、中风、外周血管疾病、动脉硬化、高血压、X综合征和血管再狭窄。

87. 如权利要求86所述的用途,其中所述疾病或病状是动脉粥样硬化。

88. 如权利要求78所述的用途,其中所述疾病或病状是由于铁超负荷而产生的血色病。

89. 如权利要求78所述的用途,其中所述疾病或病状是从由以下各项组成的组中选择的癌症:卵巢癌、乳腺癌、子宫内膜癌、肝癌、肾癌、胰腺癌、胃癌、子宫癌和结肠癌。

90. 如权利要求77所述的用途,其中所述疾病或病状是神经变性疾病。

91. 如权利要求77所述的用途,其中所述疾病或病状是肾病。

92. 如权利要求77所述的用途,其中所述疾病或病状是从由以下各项组成的组中选择的骨髓瘤:多发性骨髓瘤、浆细胞瘤、局部骨髓瘤和脊髓外骨髓瘤。

93. 如权利要求78所述的用途,其中所述ALK7结合蛋白或所述药物组合物单独施用或作为组合疗法施用。

94. 如权利要求1-38和49中任一项所述的ALK7结合蛋白或者如权利要求50-60中任一项所述的药物组合物在制备药物中的用途,所述药物用于降低受试者中的ALK7活性。

ALK7结合蛋白及其用途

[0001] 电子递交的序列表的引用

[0002] 在与本申请一起提交的ASCII文本文件3174.004PC01_SeqList.ST25txt (大小: 72,898字节;以及创建日期:2017年4月21日)中的电子递交的序列表的内容以引用的方式整体并入本文。

背景技术

[0003] 超重和肥胖症已在美国和全世界多个国家达到流行病比例,其在所有年龄、种族和民族群体中并且在男性和女性两者中增加。超重和肥胖症还与扰乱生命活动和生活方式的其他疾病或病状相关联。肥胖症被认为是其他疾病和病状的严重风险因素,所述其他疾病和病状诸如2型糖尿病、炎症和心血管疾病、肺部疾病、脂肪肝疾病、神经疾病以及肝病和肾疾病。

[0004] 2型糖尿病是同样已达到流行病比例的慢性进行性疾病。对于II型糖尿病没有已建立的治愈方案,但是存在试图延迟或减轻不可避免的疾病结果的多种公认的治疗方法。2型糖尿病最初通过调整饮食和锻炼并且通过体重减轻(最特别地是在肥胖受试者中)来治疗。改善临床表现的体重减轻的量有时是适度的(例如,4.4至111b);这可能是由于对于脂肪组织活动例如化学信号传导(尤其是在腹部器官中和周围的内脏脂肪组织中)的较差理解的方面。

[0005] 鉴于前述内容,需要用于控制和治疗超重、肥胖症和2型糖尿病流行的新治疗方法。本公开的目的是提供ALK7结合蛋白及其在以下疾病的诊断和治疗、预防和/或改善中的用途:超重、肥胖症、2型糖尿病以及其相关联的病状;代谢性病症以及可通过靶向ALK7来治疗、预防或改善的其他疾病或病状。

发明内容

[0006] 本公开提供ALK7结合蛋白和使用ALK7结合蛋白的方法。在具体实施方案中,ALK7结合蛋白能够抑制或阻断ALK7与一种或多种同源ALK7配体和/或一种或多种同源ActRI受体的结合。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白能够抑制或阻断ALK7和ActRII受体(ActRIIA或ActRIIB)以及GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B或Nodal的多聚化。本公开还提供使用ALK7结合蛋白用于诊断或治疗、预防和/或改善与ALK7表达和/或升高的ALK7介导的信号传导相关联的疾病或病状的方法。此类疾病或病状包括但不限于超重、肥胖症(例如,腹部肥胖症);胰岛素抗性;代谢综合征和其他代谢性疾病或病状;脂质病症诸如低HDL水平、高LDL水平、高脂血症、高甘油三酯血症或血脂异常;脂蛋白畸变;降低的甘油三酯;炎症(例如,肝脏炎症和/或脂肪组织炎症)、脂肪肝疾病;非酒精性脂肪肝疾病;高血糖;葡萄糖耐量降低(IGT);高胰岛素血症;高胆固醇(例如,高LDL水平和高胆固醇血症);心血管疾病诸如心脏病包括冠心病、充血性心力衰竭、中风、外周血管疾病、紊乱的纤维蛋白溶解、动脉粥样硬化;动脉硬化和高血压;X综合征;血管再狭窄;神经病;视网膜病;神经变性疾病;内皮功能障碍、呼吸功能障碍、肾疾病(例如,肾病);胰腺炎;多囊卵巢综合征;升高的尿酸水平;血

色病(铁超负荷);黑棘皮病(皮肤上的黑斑);以及癌症(例如,骨髓瘤(例如,多发性骨髓瘤、浆细胞瘤、局部骨髓瘤或脊髓外骨髓瘤)或卵巢癌、乳腺癌、结肠癌、子宫内膜癌、肝癌、肾癌、胰腺癌、胃癌、子宫癌或结肠癌);以及与以上疾病或病状中的一种或多种或与过量体重(例如,体重指数(BMI) $\geq 25\text{kg/m}^2$)或过多体脂相关联的其他病症/病状。本公开还提供但不限于用于使用拮抗剂ALK7结合蛋白诸如抗体降低体重(例如,促进体重减轻)的方法和用于使用拮抗剂ALK7结合蛋白诸如抗体减少体重增加(例如,预防体重增加)的方法。

[0007] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7。在另外的实施方案中,所提供的ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且具有选自以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与ActRIIA或ActRIIB)竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白交叉阻断具有本文公开的ALK7结合VH和VL对的抗体结合到ALK7或与所述抗体竞争结合到ALK7。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白是抗ALK7抗体或ALK7结合抗体片段。

[0008] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白包含一组互补决定区(CDR):重链可变区(VH)-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3,轻链可变区(VL)-CDR1、VL-CDR2和VL-CDR3,其中CDR存在于在表1A中公开的重链可变区(VH)和轻链可变区(VHL)对中。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白包含存在于选自以下组成的组的VH和VL对中的一组CDR:(a)SEQ ID NO:4的VH序列和SEQ ID NO:13的VL序列;(b)SEQ ID NO:22的VH序列和SEQ ID NO:31的VL序列;(c)SEQ ID NO:40的VH序列和SEQ ID NO:49的VL序列;以及(d)SEQ ID NO:58的VH序列和SEQ ID NO:67的VL序列。

[0009] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白包含一组互补决定区(CDR):重链可变区(VH)-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3,轻链可变区(VL)-CDR1、VL-CDR2和VL-CDR3,其中CDR存在于在表1B

或表3中公开的重链可变区 (VH) 和轻链可变区 (VHL) 对中。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白包含存在于选自由以下组成的组的VH和VL对中的一组CDR: (a) SEQ ID NO:152的VH序列和SEQ ID NO:98的VL序列; (b) SEQ ID NO:159的VH序列和SEQ ID NO:110的VL序列; 以及 (c) SEQ ID NO:165的VH序列和SEQ ID NO:171的VL序列。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白包含存在于选自由以下组成的组的VH和VL对中的一组CDR: (a) SEQ ID NO:91的VH序列和SEQ ID NO:98的VL序列; (b) SEQ ID NO:105的VH序列和SEQ ID NO:110的VL序列; (c) SEQ ID NO:117的VH序列和SEQ ID NO:124的VL序列; (d) SEQ ID NO:128的VH序列和SEQ ID NO:135的VL序列; 以及 (e) SEQ ID NO:140和VH序列和SEQ ID NO:148的VL序列。

[0010] 在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含一组CDR:VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3,VL-CDR1、VL-CDR2和VL-CDR3,其中所述CDR组与参考CDR组相同或与参考CDR组相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或少于十个氨基酸取代、缺失和/或插入,其中: (a) (i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列; (ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列; (iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列; (iv) VL-CDR1包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列; (v) VL-CDR2包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列; 并且 (vi) VL-CDR3包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列; (b) (i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列; (ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列; (iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列; (iv) VL-CDR1包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列; (v) VL-CDR2包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列; 并且 (vi) VL-CDR3包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列; (c) (i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列; (ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列; (iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:39的氨基酸序列; (iv) VL-CDR1包含SEQ ID NO:46的氨基酸序列; (v) VL-CDR2包含SEQ ID NO:47的氨基酸序列; 并且 (vi) VL-CDR3包含SEQ ID NO:48的氨基酸序列; 或者 (d) (i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:55的氨基酸序列; (ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:56的氨基酸序列; (iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:57的氨基酸序列; (iv) VL-CDR1包含SEQ ID NO:64的氨基酸序列; (v) VL-CDR2包含SEQ ID NO:65的氨基酸序列; 并且 (vi) VL-CDR3包含SEQ ID NO:66的氨基酸序列; 并且其中所述蛋白质结合ALK7。

[0011] 在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含一组CDR:VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3,VL-CDR1、VL-CDR2和VL-CDR3,其中所述CDR组与参考CDR组相同或与参考CDR组相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或少于十个氨基酸取代、缺失和/或插入,其中: (a) (i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:88的氨基酸序列; (ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:89的氨基酸序列; (iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:90的氨基酸序列; (iv) VL-CDR1包含SEQ ID NO:95的氨基酸序列; (v) VL-CDR2包含SEQ ID NO:96的氨基酸序列; 并且 (vi) VL-CDR3包含SEQ ID NO:97的氨基酸序列; (b) (i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列; (ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:103的氨基酸序列; (iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:104的氨基酸序列; (iv) VL-CDR1包含SEQ ID NO:107的氨基酸序列; (v) VL-CDR2包含SEQ ID NO:108的氨基酸序列; 并且 (vi) VL-CDR3包含SEQ ID NO:109的氨基酸序列; (c) (i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:114的氨基酸序列; (ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:115的氨基酸序列; (iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:116的氨基酸序列; (iv) VL-CDR1包含SEQ ID NO:121的氨基酸序列; (v) VL-CDR2包含SEQ ID NO:122的氨基酸序列; 并且 (vi) VL-CDR3包含SEQ ID NO:123的氨基酸序列; (d) (i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:125的氨基酸序列; (ii) VH-CDR2

包含SEQ ID NO:126的氨基酸序列；(iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:127的氨基酸序列；(iv) VL-CDR1包含SEQ ID NO:132的氨基酸序列；(v) VL-CDR2包含SEQ ID NO:133的氨基酸序列；并且(vi) VL-CDR3包含SEQ ID NO:134的氨基酸序列；或者(e) (i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:137的氨基酸序列；(ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:138的氨基酸序列；(iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:139的氨基酸序列；(iv) VL-CDR1包含SEQ ID NO:145的氨基酸序列；(v) VL-CDR2包含SEQ ID NO:146的氨基酸序列；并且(vi) VL-CDR3包含SEQ ID NO:147的氨基酸序列；并且其中所述蛋白质结合ALK7。

[0012] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含一组CDR,其中(a) (i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列；(ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列；(iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列；(iv) VL-CDR1包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列；(v) VL-CDR2包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列；并且(vi) VL-CDR3包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列；(b) (i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列；(ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列；(iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列；(iv) VL-CDR1包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列；(v) VL-CDR2包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列；并且(vi) VL-CDR3包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列；(c) (i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列；(ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列；(iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:39的氨基酸序列；(iv) VL-CDR1包含SEQ ID NO:46的氨基酸序列；(v) VL-CDR2包含SEQ ID NO:47的氨基酸序列；并且(vi) VL-CDR3包含SEQ ID NO:48的氨基酸序列；或者(d) (i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:55的氨基酸序列；(ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:56的氨基酸序列；(iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:57的氨基酸序列；(iv) VL-CDR1包含SEQ ID NO:64的氨基酸序列；(v) VL-CDR2包含SEQ ID NO:65的氨基酸序列；并且(vi) VL-CDR3包含SEQ ID NO:66的氨基酸序列；并且其中所述蛋白质结合ALK7。

[0013] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含一组CDR,其中(a) (i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:88的氨基酸序列；(ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:89的氨基酸序列；(iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:90的氨基酸序列；(iv) VL-CDR1包含SEQ ID NO:95的氨基酸序列；(v) VL-CDR2包含SEQ ID NO:96的氨基酸序列；并且(vi) VL-CDR3包含SEQ ID NO:97的氨基酸序列；(b) (i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列；(ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:103的氨基酸序列；(iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:104的氨基酸序列；(iv) VL-CDR1包含SEQ ID NO:107的氨基酸序列；(v) VL-CDR2包含SEQ ID NO:108的氨基酸序列；并且(vi) VL-CDR3包含SEQ ID NO:109的氨基酸序列；(c) (i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:114的氨基酸序列；(ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:115的氨基酸序列；(iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:116的氨基酸序列；(iv) VL-CDR1包含SEQ ID NO:121的氨基酸序列；(v) VL-CDR2包含SEQ ID NO:122的氨基酸序列；并且(vi) VL-CDR3包含SEQ ID NO:123的氨基酸序列；(d) (i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:125的氨基酸序列；(ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:126的氨基酸序列；(iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:127的氨基酸序列；(iv) VL-CDR1包含SEQ ID NO:132的氨基酸序列；(v) VL-CDR2包含SEQ ID NO:133的氨基酸序列；并且(vi) VL-CDR3包含SEQ ID NO:134的氨基酸序列；或者(e) (i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:137的氨基酸序列；(ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:138的氨基酸序列；(iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:139的氨基酸序列；(iv) VL-CDR1包含SEQ ID NO:145的氨基酸序列；(v) VL-CDR2包含SEQ ID NO:146的氨基酸序列；并且(vi) VL-CDR3

包含SEQ ID NO:147的氨基酸序列;并且其中所述蛋白质结合ALK7。

[0014] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含选自由以下组成的组的VH和VL对:(a) (i) 与SEQ ID NO:4具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VH和(ii) 与SEQ ID NO:13具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VL;(b) (i) 与SEQ ID NO:22或SEQ ID NO:132具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VH和(ii) 与SEQ ID NO:31具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VL;(c) (i) 与SEQ ID NO:40具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VH和(ii) 与SEQ ID NO:49具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VL;以及(d) (i) 与SEQ ID NO:58具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VH和(ii) 与SEQ ID NO:67具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VL;并且其中所述蛋白质结合ALK7。

[0015] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含选自由以下组成的组的VH和VL对:(a) (i) 与SEQ ID NO:91具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的序列同一性的VH和(ii) 与SEQ ID NO:98具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VL;(b) (i) 与SEQ ID NO:105或SEQ ID NO:132具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VH和(ii) 与SEQ ID NO:110具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VL;(c) (i) 与SEQ ID NO:117具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VH和(ii) 与SEQ ID NO:124具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VL;(d) (i) 与SEQ ID NO:128具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VH和(ii) 与SEQ ID NO:135具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VL;以及(e) (i) 与SEQ ID NO:140具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VH和(ii) 与SEQ ID NO:148具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VL;并且其中所述蛋白质结合ALK7。

[0016] 在一个实施方案中,ALK7结合蛋白包含含有SEQ ID NO:40或SEQ ID NO:58的VH序列和SEQ ID NO:49或SEQ ID NO:67的VL序列的VH和VL;并且所述蛋白质结合ALK7。在另一个实施方案中,ALK7结合蛋白包含SEQ ID NO:40的VH序列和SEQ ID NO:49的VL序列,并且所述蛋白质结合ALK7。在另一个实施方案中,ALK7结合蛋白包含SEQ ID NO:58的VH序列和SEQ ID NO:67的VL序列,并且所述蛋白质结合ALK7。

[0017] 在一个实施方案中,ALK7结合蛋白包含含有SEQ ID NO:4的VH序列和SEQ ID NO:13的VL序列的VH和VL对,并且所述蛋白质结合ALK7。

[0018] 在一个实施方案中,ALK7结合蛋白包含含有SEQ ID NO:22的VH序列和SEQ ID NO:31的VL序列的VH和VL对,并且所述蛋白质结合ALK7。

[0019] 在一个实施方案中,ALK7结合蛋白包含含有SEQ ID NO:40的VH序列和SEQ ID NO:49的VL序列的VH和VL对,并且所述蛋白质结合ALK7。

[0020] 在一个实施方案中,ALK7结合蛋白包含含有SEQ ID NO:58的VH序列和SEQ ID NO:67的VL序列的VH和VL对,并且所述蛋白质结合ALK7。

[0021] 在一个实施方案中,ALK7结合蛋白包含含有SEQ ID NO:91的VH序列和SEQ ID NO:

98的VL序列的VH和VL对,并且所述蛋白质结合ALK7。

[0022] 在一个实施方案中,ALK7结合蛋白包含含有SEQ ID NO:105的VH序列和SEQ ID NO:110的VL序列的VH和VL对,并且所述蛋白质结合ALK7。

[0023] 在一个实施方案中,ALK7结合蛋白包含含有SEQ ID NO:117的VH序列和SEQ ID NO:124的VL序列的VH和VL对,并且所述蛋白质结合ALK7。

[0024] 在一个实施方案中,ALK7结合蛋白包含含有SEQ ID NO:128的VH序列和SEQ ID NO:135的VL序列的VH和VL对,并且所述蛋白质结合ALK7。

[0025] 在一个实施方案中,ALK7结合蛋白包含含有SEQ ID NO:140的VH序列和SEQ ID NO:148的VL序列的VH和VL对,并且所述蛋白质结合ALK7。

[0026] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白包含选自由以下组成的组的VH和VL对:(a) (i) 与选自由SEQ ID NO:4组成的组的参考VH序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VH序列,和(ii) 与SEQ ID NO:13的参考VL序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VL序列;(b) (i) 与SEQ ID NO:22的参考VH序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VH序列,和(ii) 与SEQ ID NO:31的参考VL序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VL序列;(c) (i) 与SEQ ID NO:40的参考VH序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VH序列,和(ii) 与SEQ ID NO:49的参考VL序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VL序列;以及(d) (i) 与SEQ ID NO:58的参考VH序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VH序列,和(ii) 与SEQ ID NO:67的参考VL序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VL序列;并且其中所述蛋白质结合ALK7。

[0027] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白包含选自由以下组成的组的VH和VL对:(a) (i) 与选自由SEQ ID NO:91组成的组的参考VH序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VH序列,和(ii) 与SEQ ID NO:98的参考VL序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VL序列;(b) (i) 与SEQ ID NO:105的参考VH序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VH序列,和(ii) 与SEQ ID NO:110的参考VL序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VL序列;(c) (i) 与SEQ ID NO:117的参考VH序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VH序列,和(ii) 与SEQ ID NO:124的参考VL序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VL序列;(d) (i) 与SEQ ID NO:128的参考VH序列相比具有总

计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VH序列,和(ii)与SEQ ID NO:135的参考VL序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VL序列;以及(e)(i)与SEQ ID NO:140的参考VH序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VH序列,和(ii)与SEQ ID NO:148的参考VL序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VL序列;并且其中所述蛋白质结合ALK7。

[0028] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是特异性地结合ALK7的抗体。在另外的实施方案中,所述抗体是单克隆抗体、重组抗体、人类抗体、人源化抗体、嵌合抗体、双特异性抗体或多特异性抗体。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7结合抗体片段。在一些实施方案中,所述抗体是选自由以下组成的组的抗体片段:Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、双体、DART和单链抗体分子(例如,BiTE)。

[0029] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合到SEQ ID NO:85的氨基酸20-113之间的ALK7。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合到SEQ ID NO:85的氨基酸20-113之间的ALK7,并且抑制一种或多种ALK配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B和/或Nodal)结合到ALK7。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合到SEQ ID NO:85的氨基酸20-113之间的ALK7,并且接触选自由以下组成的组的一种或多种氨基酸:(a)在SEQ ID NO:85的位置21处的Glu;(b)在SEQ ID NO:85的位置22处的Leu;(c)在SEQ ID NO:85的位置23处的Ser;(d)在SEQ ID NO:85的位置24处的Pro;(e)在SEQ ID NO:85的位置25处的Gly;(f)在SEQ ID NO:85的位置26处的Leu;(g)在SEQ ID NO:85的位置27处的Lys;(h)在SEQ ID NO:85的位置28处的Cys;(i)在SEQ ID NO:85的位置29处的Val;(j)在SEQ ID NO:85的位置30处的Cys;(k)在SEQ ID NO:85的位置31处的Leu;(l)在SEQ ID NO:85的位置32处的Leu;(m)在SEQ ID NO:85的位置33处的Cys;(n)在SEQ ID NO:85的位置34处的Asp;(o)在SEQ ID NO:85的位置35处的Ser;(p)在SEQ ID NO:85的位置36处的Ser;(q)在SEQ ID NO:85的位置37处的Asn;(r)在SEQ ID NO:85的位置38处的Phe;(s)在SEQ ID NO:85的位置39处的Thr;(t)在SEQ ID NO:85的位置40处的Cys;(u)在SEQ ID NO:85的位置41处的Gln;(v)在SEQ ID NO:85的位置42处的Thr;(w)在SEQ ID NO:85的位置43处的Glu;(x)在SEQ ID NO:85的位置44处的Gly;(y)在SEQ ID NO:85的位置45处的Ala;(z)在SEQ ID NO:85的位置46处的Cys;(aa)在SEQ ID NO:85的位置47处的Trp;(ab)在SEQ ID NO:85的位置48处的Ala;(ac)在SEQ ID NO:85的位置49处的Ser;(ad)在SEQ ID NO:85的位置50处的Val;(ae)在SEQ ID NO:85的位置51处的Met;(af)在SEQ ID NO:85的位置52处的Leu;(ag)在SEQ ID NO:85的位置53处的Thr;(ah)在SEQ ID NO:85的位置54处的Asn;(ai)在SEQ ID NO:85的位置55处的Gly;(aj)在SEQ ID NO:85的位置56处的Lys;(ak)在SEQ ID NO:85的位置57处的Glu;(al)在SEQ ID NO:85的位置58处的Gln;(am)在SEQ ID NO:85的位置59处的Val;(an)在SEQ ID NO:85的位置60处的Ile;(ao)在SEQ ID NO:85的位置61处的Lys;(ap)在SEQ ID NO:85的位置62处的Ser;(aq)在SEQ ID NO:85的位置63处的Cys;(ar)在SEQ ID NO:85的位置64处的Val;(as)在SEQ ID NO:85的位置65处的Ser;(at)在SEQ ID NO:85的位置66处的Leu;(au)在SEQ ID NO:85的位置67处的Pro;(av)在SEQ ID NO:85的位置68处的Glu;(aw)

在SEQ ID NO:85的位置69处的Leu; (ax) 在SEQ ID NO:85的位置70处的Asn; (ay) 在SEQ ID NO:85的位置71处的Ala; (az) 在SEQ ID NO:85的位置72处的Gln; (ba) 在SEQ ID NO:85的位置73处的Val; (bb) 在SEQ ID NO:85的位置74处的Phe; (bc) 在SEQ ID NO:85的位置75处的Cys; (bd) 在SEQ ID NO:85的位置76处的His; (be) 在SEQ ID NO:85的位置77处的Ser; (bf) 在SEQ ID NO:85的位置78处的Ser; (bg) 在SEQ ID NO:85的位置79处的Asn; (bh) 在SEQ ID NO:85的位置80处的Asn; (bi) 在SEQ ID NO:85的位置81处的Val; (bj) 在SEQ ID NO:85的位置82处的Thr; (bk) 在SEQ ID NO:85的位置83处的Lys; (bl) 在SEQ ID NO:85的位置84处的Thr; (bm) 在SEQ ID NO:85的位置85处的Glu; (bn) 在SEQ ID NO:85的位置86处的Cys; (bo) 在SEQ ID NO:85的位置87处的Cys; (bp) 在SEQ ID NO:85的位置88处的Phe; (bq) 在SEQ ID NO:85的位置89处的Thr; (br) 在SEQ ID NO:85的位置90处的Asp; (bs) 在SEQ ID NO:85的位置91处的Phe; (bt) 在SEQ ID NO:85的位置92处的Cys; (bu) 在SEQ ID NO:85的位置93处的Asn; (bv) 在SEQ ID NO:85的位置94处的Asn; (bw) 在SEQ ID NO:85的位置95处的Ile; (bx) 在SEQ ID NO:85的位置96处的Thr; (by) 在SEQ ID NO:85的位置97处的Leu; (bz) 在SEQ ID NO:85的位置98处的His; (ca) 在SEQ ID NO:85的位置99处的Leu; (cb) 在SEQ ID NO:85的位置100处的Pro; (cc) 在SEQ ID NO:85的位置101处的Thr; (cd) 在SEQ ID NO:85的位置102处的Ala; (ce) 在SEQ ID NO:85的位置103处的Ser; (cf) 在SEQ ID NO:85的位置104处的Pro; (cg) 在SEQ ID NO:85的位置105处的Asn; (ch) 在SEQ ID NO:85的位置106处的Ala; (ci) 在SEQ ID NO:85的位置107处的Pro; (cj) 在SEQ ID NO:85的位置108处的Lys; (ck) 在SEQ ID NO:85的位置109处的Leu; (cl) 在SEQ ID NO:85的位置110处的Gly; (cm) 在SEQ ID NO:85的位置111处的Pro; (cn) 在SEQ ID NO:85的位置112处的Met; 以及 (co) 在SEQ ID NO:85的位置113处的Glu。在一些实施方案中, ALK7结合蛋白特异性地结合到SEQ ID NO:85的氨基酸20-113之间的ALK7, 并且接触选自以下组成的组的一种或多种氨基酸: (a) 在SEQ ID NO:85的位置21处的Glu; (b) 在SEQ ID NO:85的位置22处的Leu; (c) 在SEQ ID NO:85的位置23处的Ser; (d) 在SEQ ID NO:85的位置24处的Pro; (e) 在SEQ ID NO:85的位置25处的Gly; (f) 在SEQ ID NO:85的位置26处的Leu; (g) 在SEQ ID NO:85的位置27处的Lys; (h) 在SEQ ID NO:85的位置28处的Cys; (i) 在SEQ ID NO:85的位置29处的Val; (j) 在SEQ ID NO:85的位置30处的Cys; (k) 在SEQ ID NO:85的位置31处的Leu; (l) 在SEQ ID NO:85的位置32处的Leu; (m) 在SEQ ID NO:85的位置33处的Cys; (n) 在SEQ ID NO:85的位置34处的Asp; (o) 在SEQ ID NO:85的位置35处的Ser; (p) 在SEQ ID NO:85的位置36处的Ser; (q) 在SEQ ID NO:85的位置37处的Asn; (r) 在SEQ ID NO:85的位置38处的Phe; (s) 在SEQ ID NO:85的位置39处的Thr; (t) 在SEQ ID NO:85的位置40处的Cys; (u) 在SEQ ID NO:85的位置41处的Gln; (v) 在SEQ ID NO:85的位置42处的Thr; (w) 在SEQ ID NO:85的位置43处的Glu; (x) 在SEQ ID NO:85的位置44处的Gly; (y) 在SEQ ID NO:85的位置45处的Ala; (z) 在SEQ ID NO:85的位置46处的Cys; (aa) 在SEQ ID NO:85的位置47处的Trp; (ab) 在SEQ ID NO:85的位置48处的Ala; (ac) 在SEQ ID NO:85的位置49处的Ser; (ad) 在SEQ ID NO:85的位置50处的Val; (ae) 在SEQ ID NO:85的位置51处的Met; (af) 在SEQ ID NO:85的位置52处的Leu; (ag) 在SEQ ID NO:85的位置53处的Thr; (ah) 在SEQ ID NO:85的位置54处的Asn; (ai) 在SEQ ID NO:85的位置55处的Gly; (aj) 在SEQ ID NO:85的位置56处的Lys; (ak) 在SEQ ID NO:85的位置57处的Glu; (al) 在SEQ ID NO:85的位置58处的Gln; (am) 在SEQ ID NO:85的位置59处的Val; (an) 在SEQ ID NO:85

的位置60处的Ile; (ao)在SEQ ID NO:85的位置61处的Lys; (ap)在SEQ ID NO:85的位置62处的Ser; (aq)在SEQ ID NO:85的位置63处的Cys; (ar)在SEQ ID NO:85的位置64处的Val; (as)在SEQ ID NO:85的位置65处的Ser; (at)在SEQ ID NO:85的位置66处的Leu; (au)在SEQ ID NO:85的位置67处的Pro; (av)在SEQ ID NO:85的位置68处的Glu; (aw)在SEQ ID NO:85的位置69处的Leu; (ax)在SEQ ID NO:85的位置70处的Asn; (ay)在SEQ ID NO:85的位置71处的Ala; (az)在SEQ ID NO:85的位置72处的Gln; (ba)在SEQ ID NO:85的位置73处的Val; (bb)在SEQ ID NO:85的位置74处的Phe; (bc)在SEQ ID NO:85的位置75处的Cys; (bd)在SEQ ID NO:85的位置76处的His; (be)在SEQ ID NO:85的位置77处的Ser; (bf)在SEQ ID NO:85的位置78处的Ser; (bg)在SEQ ID NO:85的位置79处的Asn; (bh)在SEQ ID NO:85的位置80处的Asn; (bi)在SEQ ID NO:85的位置81处的Val; (bj)在SEQ ID NO:85的位置82处的Thr; (bk)在SEQ ID NO:85的位置83处的Lys; (bl)在SEQ ID NO:85的位置84处的Thr; (bm)在SEQ ID NO:85的位置85处的Glu; (bn)在SEQ ID NO:85的位置86处的Cys; (bo)在SEQ ID NO:85的位置87处的Cys; (bp)在SEQ ID NO:85的位置88处的Phe; (bq)在SEQ ID NO:85的位置89处的Thr; (br)在SEQ ID NO:85的位置90处的Asp; (bs)在SEQ ID NO:85的位置91处的Phe; (bt)在SEQ ID NO:85的位置92处的Cys; (bu)在SEQ ID NO:85的位置93处的Asn; (bv)在SEQ ID NO:85的位置94处的Asn; (bw)在SEQ ID NO:85的位置95处的Ile; (bx)在SEQ ID NO:85的位置96处的Thr; (by)在SEQ ID NO:85的位置97处的Leu; (bz)在SEQ ID NO:85的位置98处的His; (ca)在SEQ ID NO:85的位置99处的Leu; (cb)在SEQ ID NO:85的位置100处的Pro; (cc)在SEQ ID NO:85的位置101处的Thr; (cd)在SEQ ID NO:85的位置102处的Ala; (ce)在SEQ ID NO:85的位置103处的Ser; (cf)在SEQ ID NO:85的位置104处的Pro; (cg)在SEQ ID NO:85的位置105处的Asn; (ch)在SEQ ID NO:85的位置106处的Ala; (ci)在SEQ ID NO:85的位置107处的Pro; (cj)在SEQ ID NO:85的位置108处的Lys; (ck)在SEQ ID NO:85的位置109处的Leu; (cl)在SEQ ID NO:85的位置110处的Gly; (cm)在SEQ ID NO:85的位置111处的Pro; (cn)在SEQ ID NO:85的位置112处的Met; 以及 (co)在SEQ ID NO:85的位置113处的Glu; 并且抑制一种或多种ALK7配体(例如, GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B和/或Nodal)结合到ALK7。在一些实施方案中, ALK7结合蛋白特异性地结合到SEQ ID NO:85的氨基酸20-113之间的ALK7并且增加脂解(例如, 白色脂肪细胞和/或棕色脂肪细胞的脂解)。在一些实施方案中, ALK7结合蛋白特异性地结合到SEQ ID NO:85的氨基酸20-113之间的ALK7, 并且接触选自以下组成的组的一种或多种氨基酸: (a)在SEQ ID NO:85的位置21处的Glu; (b)在在SEQ ID NO:85的位置22处的Leu; (c)在SEQ ID NO:85的位置23处的Ser; (d)在SEQ ID NO:85的位置24处的Pro; (e)在SEQ ID NO:85的位置25处的Gly; (f)在SEQ ID NO:85的位置26处的Leu; (g)在SEQ ID NO:85的位置27处的Lys; (h)在SEQ ID NO:85的位置28处的Cys; (i)在SEQ ID NO:85的位置29处的Val; (j)在SEQ ID NO:85的位置30处的Cys; (k)在SEQ ID NO:85的位置31处的Leu; (l)在SEQ ID NO:85的位置32处的Leu; (m)在SEQ ID NO:85的位置33处的Cys; (n)在SEQ ID NO:85的位置34处的Asp; (o)在SEQ ID NO:85的位置35处的Ser; (p)在SEQ ID NO:85的位置36处的Ser; (q)在SEQ ID NO:85的位置37处的Asn; (r)在SEQ ID NO:85的位置38处的Phe; (s)在SEQ ID NO:85的位置39处的Thr; (t)在SEQ ID NO:85的位置40处的Cys; (u)在SEQ ID NO:85的位置41处的Gln; (v)在SEQ ID NO:85的位置42处的Thr; (w)在SEQ ID NO:85的位置43处的Glu; (x)在SEQ ID NO:85的位置44处的Gly;

(y) 在SEQ ID NO:85的位置45处的Ala; (z) 在SEQ ID NO:85的位置46处的Cys; (aa) 在SEQ ID NO:85的位置47处的Trp; (ab) 在SEQ ID NO:85的位置48处的Ala; (ac) 在SEQ ID NO:85的位置49处的Ser; (ad) 在SEQ ID NO:85的位置50处的Val; (ae) 在SEQ ID NO:85的位置51处的Met; (af) 在SEQ ID NO:85的位置52处的Leu; (ag) 在SEQ ID NO:85的位置53处的Thr; (ah) 在SEQ ID NO:85的位置54处的Asn; (ai) 在SEQ ID NO:85的位置55处的Gly; (aj) 在SEQ ID NO:85的位置56处的Lys; (ak) 在SEQ ID NO:85的位置57处的Glu; (al) 在SEQ ID NO:85的位置58处的Gln; (am) 在SEQ ID NO:85的位置59处的Val; (an) 在SEQ ID NO:85的位置60处的Ile; (ao) 在SEQ ID NO:85的位置61处的Lys; (ap) 在SEQ ID NO:85的位置62处的Ser; (aq) 在SEQ ID NO:85的位置63处的Cys; (ar) 在SEQ ID NO:85的位置64处的Val; (as) 在SEQ ID NO:85的位置65处的Ser; (at) 在SEQ ID NO:85的位置66处的Leu; (au) 在SEQ ID NO:85的位置67处的Pro; (av) 在SEQ ID NO:85的位置68处的Glu; (aw) 在SEQ ID NO:85的位置69处的Leu; (ax) 在SEQ ID NO:85的位置70处的Asn; (ay) 在SEQ ID NO:85的位置71处的Ala; (az) 在SEQ ID NO:85的位置72处的Gln; (ba) 在SEQ ID NO:85的位置73处的Val; (bb) 在SEQ ID NO:85的位置74处的Phe; (bc) 在SEQ ID NO:85的位置75处的Cys; (bd) 在SEQ ID NO:85的位置76处的His; (be) 在SEQ ID NO:85的位置77处的Ser; (bf) 在SEQ ID NO:85的位置78处的Ser; (bg) 在SEQ ID NO:85的位置79处的Asn; (bh) 在SEQ ID NO:85的位置80处的Asn; (bi) 在SEQ ID NO:85的位置81处的Val; (bj) 在SEQ ID NO:85的位置82处的Thr; (bk) 在SEQ ID NO:85的位置83处的Lys; (bl) 在SEQ ID NO:85的位置84处的Thr; (bm) 在SEQ ID NO:85的位置85处的Glu; (bn) 在SEQ ID NO:85的位置86处的Cys; (bo) 在SEQ ID NO:85的位置87处的Cys; (bp) 在SEQ ID NO:85的位置88处的Phe; (bq) 在SEQ ID NO:85的位置89处的Thr; (br) 在SEQ ID NO:85的位置90处的Asp; (bs) 在SEQ ID NO:85的位置91处的Phe; (bt) 在SEQ ID NO:85的位置92处的Cys; (bu) 在SEQ ID NO:85的位置93处的Asn; (bv) 在SEQ ID NO:85的位置94处的Asn; (bw) 在SEQ ID NO:85的位置95处的Ile; (bx) 在SEQ ID NO:85的位置96处的Thr; (by) 在SEQ ID NO:85的位置97处的Leu; (bz) 在SEQ ID NO:85的位置98处的His; (ca) 在SEQ ID NO:85的位置99处的Leu; (cb) 在SEQ ID NO:85的位置100处的Pro; (cc) 在SEQ ID NO:85的位置101处的Thr; (cd) 在SEQ ID NO:85的位置102处的Ala; (ce) 在SEQ ID NO:85的位置103处的Ser; (cf) 在SEQ ID NO:85的位置104处的Pro; (cg) 在SEQ ID NO:85的位置105处的Asn; (ch) 在SEQ ID NO:85的位置106处的Ala; (ci) 在SEQ ID NO:85的位置107处的Pro; (cj) 在SEQ ID NO:85的位置108处的Lys; (ck) 在SEQ ID NO:85的位置109处的Leu; (cl) 在SEQ ID NO:85的位置110处的Gly; (cm) 在SEQ ID NO:85的位置111处的Pro; (cn) 在SEQ ID NO:85的位置112处的Met; 以及 (co) 在SEQ ID NO:85的位置113处的Glu; 并且增加脂解(例如, 白色脂肪细胞和/或棕色脂肪细胞的脂解)。

[0030] 在一些实施方案中, ALK7结合蛋白特异性地结合到SEQ ID NO:85的氨基酸28-92之间的ALK7。在一些实施方案中, ALK7结合蛋白特异性地结合到SEQ ID NO:85的氨基酸28-92之间的ALK7, 并且抑制一种或多种ALK7配体(例如, GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B和/或Nodal)结合到ALK7。在一些实施方案中, ALK7结合蛋白特异性地结合到SEQ ID NO:85的氨基酸28-92之间的ALK7并且接触选自以下组成的组的一种或多种氨基酸: (a) 在SEQ ID NO:85的位置28处的Cys; (b) 在SEQ ID NO:85的位置29处的Val; (c) 在SEQ ID NO:85的位置30处的Cys; (d) 在SEQ ID NO:85的位置31处的Leu; (e) 在SEQ ID NO:85的位置32处的

Leu; (f) 在SEQ ID NO:85的位置33处的Cys; (g) 在SEQ ID NO:85的位置34处的Asp; (h) 在SEQ ID NO:85的位置35处的Ser; (i) 在SEQ ID NO:85的位置36处的Ser; (j) 在SEQ ID NO:85的位置37处的Asn; (k) 在SEQ ID NO:85的位置38处的Phe; (l) 在SEQ ID NO:85的位置39处的Thr; (m) 在SEQ ID NO:85的位置40处的Cys; (n) 在SEQ ID NO:85的位置41处的Gln; (o) 在SEQ ID NO:85的位置42处的Thr; (p) 在SEQ ID NO:85的位置43处的Glu; (q) 在SEQ ID NO:85的位置44处的Gly; (r) 在SEQ ID NO:85的位置45处的Ala; (s) 在SEQ ID NO:85的位置46处的Cys; (t) 在SEQ ID NO:85的位置47处的Trp; (u) 在SEQ ID NO:85的位置48处的Ala; (v) 在SEQ ID NO:85的位置49处的Ser; (w) 在SEQ ID NO:85的位置50处的Val; (x) 在SEQ ID NO:85的位置51处的Met; (y) 在SEQ ID NO:85的位置52处的Leu; (z) 在SEQ ID NO:85的位置53处的Thr; (aa) 在SEQ ID NO:85的位置54处的Asn; (ab) 在SEQ ID NO:85的位置55处的Gly; (ac) 在SEQ ID NO:85的位置56处的Lys; (ad) 在SEQ ID NO:85的位置57处的Glu; (ae) 在SEQ ID NO:85的位置58处的Gln; (af) 在SEQ ID NO:85的位置59处的Val; (ag) 在SEQ ID NO:85的位置60处的Ile; (ah) 在SEQ ID NO:85的位置61处的Lys; (ai) 在SEQ ID NO:85的位置62处的Ser; (aj) 在SEQ ID NO:85的位置63处的Cys; (ak) 在SEQ ID NO:85的位置64处的Val; (al) 在SEQ ID NO:85的位置65处的Ser; (am) 在SEQ ID NO:85的位置66处的Leu; (an) 在SEQ ID NO:85的位置67处的Pro; (ao) 在SEQ ID NO:85的位置68处的Glu; (ap) 在SEQ ID NO:85的位置69处的Leu; (aq) 在SEQ ID NO:85的位置70处的Asn; (ar) 在SEQ ID NO:85的位置71处的Ala; (as) 在SEQ ID NO:85的位置72处的Gln; (at) 在SEQ ID NO:85的位置73处的Val; (au) 在SEQ ID NO:85的位置74处的Phe; (av) 在SEQ ID NO:85的位置75处的Cys; (aw) 在SEQ ID NO:85的位置76处的His; (ax) 在SEQ ID NO:85的位置77处的Ser; (ay) 在SEQ ID NO:85的位置78处的Ser; (az) 在SEQ ID NO:85的位置79处的Asn; (ba) 在SEQ ID NO:85的位置80处的Asn; (bb) 在SEQ ID NO:85的位置81处的Val; (bc) 在SEQ ID NO:85的位置82处的Thr; (bd) 在SEQ ID NO:85的位置83处的Lys; (be) 在SEQ ID NO:85的位置84处的Thr; (bf) 在SEQ ID NO:85的位置85处的Glu; (bg) 在SEQ ID NO:85的位置86处的Cys; (bh) 在SEQ ID NO:85的位置87处的Cys; (bi) 在SEQ ID NO:85的位置88处的Phe; (bj) 在SEQ ID NO:85的位置89处的Thr; (bk) 在SEQ ID NO:85的位置90处的Asp; (bl) 在SEQ ID NO:85的位置91处的Phe; 以及 (bm) 在SEQ ID NO:85的位置92处的Cys。在一些实施方案中, ALK7结合蛋白特异性地结合到SEQ ID NO:85的氨基酸28-92之间的ALK7, 并且接触选自以下组成的组的一种或多种氨基酸: (a) 在SEQ ID NO:85的位置28处的Cys; (b) 在SEQ ID NO:85的位置29处的Val; (c) 在SEQ ID NO:85的位置30处的Cys; (d) 在SEQ ID NO:85的位置31处的Leu; (e) 在SEQ ID NO:85的位置32处的Leu; (f) 在SEQ ID NO:85的位置33处的Cys; (g) 在SEQ ID NO:85的位置34处的Asp; (h) 在SEQ ID NO:85的位置35处的Ser; (i) 在SEQ ID NO:85的位置36处的Ser; (j) 在SEQ ID NO:85的位置37处的Asn; (k) 在SEQ ID NO:85的位置38处的Phe; (l) 在SEQ ID NO:85的位置39处的Thr; (m) 在SEQ ID NO:85的位置40处的Cys; (n) 在SEQ ID NO:85的位置41处的Gln; (o) 在SEQ ID NO:85的位置42处的Thr; (p) 在SEQ ID NO:85的位置43处的Glu; (q) 在SEQ ID NO:85的位置44处的Gly; (r) 在SEQ ID NO:85的位置45处的Ala; (s) 在SEQ ID NO:85的位置46处的Cys; (t) 在SEQ ID NO:85的位置47处的Trp; (u) 在SEQ ID NO:85的位置48处的Ala; (v) 在SEQ ID NO:85的位置49处的Ser; (w) 在SEQ ID NO:85的位置50处的Val; (x) 在SEQ ID NO:85的位置51处的Met; (y) 在SEQ ID NO:85的位置52处的Leu;

(z) 在SEQ ID NO:85的位置53处的Thr; (aa) 在SEQ ID NO:85的位置54处的Asn; (ab) 在SEQ ID NO:85的位置55处的Gly; (ac) 在SEQ ID NO:85的位置56处的Lys; (ad) 在SEQ ID NO:85的位置57处的Glu; (ae) 在SEQ ID NO:85的位置58处的Gln; (af) 在SEQ ID NO:85的位置59处的Val; (ag) 在SEQ ID NO:85的位置60处的Ile; (ah) 在SEQ ID NO:85的位置61处的Lys; (ai) 在SEQ ID NO:85的位置62处的Ser; (aj) 在SEQ ID NO:85的位置63处的Cys; (ak) 在SEQ ID NO:85的位置64处的Val; (al) 在SEQ ID NO:85的位置65处的Ser; (am) 在SEQ ID NO:85的位置66处的Leu; (an) 在SEQ ID NO:85的位置67处的Pro; (ao) 在SEQ ID NO:85的位置68处的Glu; (ap) 在SEQ ID NO:85的位置69处的Leu; (aq) 在SEQ ID NO:85的位置70处的Asn; (ar) 在SEQ ID NO:85的位置71处的Ala; (as) 在SEQ ID NO:85的位置72处的Gln; (at) 在SEQ ID NO:85的位置73处的Val; (au) 在SEQ ID NO:85的位置74处的Phe; (av) 在SEQ ID NO:85的位置75处的Cys; (aw) 在SEQ ID NO:85的位置76处的His; (ax) 在SEQ ID NO:85的位置77处的Ser; (ay) 在SEQ ID NO:85的位置78处的Ser; (az) 在SEQ ID NO:85的位置79处的Asn; (ba) 在SEQ ID NO:85的位置80处的Asn; (bb) 在SEQ ID NO:85的位置81处的Val; (bc) 在SEQ ID NO:85的位置82处的Thr; (bd) 在SEQ ID NO:85的位置83处的Lys; (be) 在SEQ ID NO:85的位置84处的Thr; (bf) 在SEQ ID NO:85的位置85处的Glu; (bg) 在SEQ ID NO:85的位置86处的Cys; (bh) 在SEQ ID NO:85的位置87处的Cys; (bi) 在SEQ ID NO:85的位置88处的Phe; (bj) 在SEQ ID NO:85的位置89处的Thr; (bk) 在SEQ ID NO:85的位置90处的Asp; (bl) 在SEQ ID NO:85的位置91处的Phe; 以及 (bm) 在SEQ ID NO:85的位置92处的Cys; 并且抑制一种或多种ALK7配体 (例如, GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B和/或Nodal) 结合到ALK7。在一些实施方案中, ALK7结合蛋白特异性地结合到SEQ ID NO:85的氨基酸28-92之间的ALK7并且增加脂解 (例如, 白色脂肪细胞和/或棕色脂肪细胞的脂解)。在一些实施方案中, ALK7结合蛋白特异性地结合到SEQ ID NO:85的氨基酸28-92之间的ALK7并且接触选自以下组成的组的一种或多种氨基酸: (a) 在SEQ ID NO:85的位置28处的Cys; (b) 在SEQ ID NO:85的位置29处的Val; (c) 在SEQ ID NO:85的位置30处的Cys; (d) 在SEQ ID NO:85的位置31处的Leu; (e) 在SEQ ID NO:85的位置32处的Leu; (f) 在SEQ ID NO:85的位置33处的Cys; (g) 在SEQ ID NO:85的位置34处的Asp; (h) 在SEQ ID NO:85的位置35处的Ser; (i) 在SEQ ID NO:85的位置36处的Ser; (j) 在SEQ ID NO:85的位置37处的Asn; (k) 在SEQ ID NO:85的位置38处的Phe; (l) 在SEQ ID NO:85的位置39处的Thr; (m) 在SEQ ID NO:85的位置40处的Cys; (n) 在SEQ ID NO:85的位置41处的Gln; (o) 在SEQ ID NO:85的位置42处的Thr; (p) 在SEQ ID NO:85的位置43处的Glu; (q) 在SEQ ID NO:85的位置44处的Gly; (r) 在SEQ ID NO:85的位置45处的Ala; (s) 在SEQ ID NO:85的位置46处的Cys; (t) 在SEQ ID NO:85的位置47处的Trp; (u) 在SEQ ID NO:85的位置48处的Ala; (v) 在SEQ ID NO:85的位置49处的Ser; (w) 在SEQ ID NO:85的位置50处的Val; (x) 在SEQ ID NO:85的位置51处的Met; (y) 在SEQ ID NO:85的位置52处的Leu; (z) 在SEQ ID NO:85的位置53处的Thr; (aa) 在SEQ ID NO:85的位置54处的Asn; (ab) 在SEQ ID NO:85的位置55处的Gly; (ac) 在SEQ ID NO:85的位置56处的Lys; (ad) 在SEQ ID NO:85的位置57处的Glu; (ae) 在SEQ ID NO:85的位置58处的Gln; (af) 在SEQ ID NO:85的位置59处的Val; (ag) 在SEQ ID NO:85的位置60处的Ile; (ah) 在SEQ ID NO:85的位置61处的Lys; (ai) 在SEQ ID NO:85的位置62处的Ser; (aj) 在SEQ ID NO:85的位置63处的Cys; (ak) 在SEQ ID NO:85的位置64处的Val; (al) 在SEQ ID NO:85的位置65处的Ser; (am) 在SEQ

ID NO:85的位置66处的Leu; (an) 在SEQ ID NO:85的位置67处的Pro; (ao) 在SEQ ID NO:85的位置68处的Glu; (ap) 在SEQ ID NO:85的位置69处的Leu; (aq) 在SEQ ID NO:85的位置70处的Asn; (ar) 在SEQ ID NO:85的位置71处的Ala; (as) 在SEQ ID NO:85的位置72处的Gln; (at) 在SEQ ID NO:85的位置73处的Val; (au) 在SEQ ID NO:85的位置74处的Phe; (av) 在SEQ ID NO:85的位置75处的Cys; (aw) 在SEQ ID NO:85的位置76处的His; (ax) 在SEQ ID NO:85的位置77处的Ser; (ay) 在SEQ ID NO:85的位置78处的Ser; (az) 在SEQ ID NO:85的位置79处的Asn; (ba) 在SEQ ID NO:85的位置80处的Asn; (bb) 在SEQ ID NO:85的位置81处的Val; (bc) 在SEQ ID NO:85的位置82处的Thr; (bd) 在SEQ ID NO:85的位置83处的Lys; (be) 在SEQ ID NO:85的位置84处的Thr; (bf) 在SEQ ID NO:85的位置85处的Glu; (bg) 在SEQ ID NO:85的位置86处的Cys; (bh) 在SEQ ID NO:85的位置87处的Cys; (bi) 在SEQ ID NO:85的位置88处的Phe; (bj) 在SEQ ID NO:85的位置89处的Thr; (bk) 在SEQ ID NO:85的位置90处的Asp; (bl) 在SEQ ID NO:85的位置91处的Phe; 以及 (bm) 在SEQ ID NO:85的位置92处的Cys; 并且增加脂解(例如, 白色脂肪细胞和/或棕色脂肪细胞的脂解)。

[0031] 还提供编码ALK7结合蛋白的核酸和核酸的组。还提供含有所述核酸和核酸的组的载体和载体的组以及用所述核酸和载体转化的宿主细胞。在一些实施方案中, 所述宿主细胞是杂交瘤或哺乳动物宿主细胞诸如NS0鼠骨髓瘤细胞、PER.C6®人类细胞或中国仓鼠卵巢(CHO)细胞。还提供宿主细胞包括产生ALK7结合蛋白的哺乳动物宿主细胞和杂交瘤。

[0032] 还提供用于制备ALK7结合蛋白的方法。在一些实施方案中, 所述方法包括培养在对于表达ALK7结合蛋白合适的条件下能够表达所述蛋白质的宿主细胞以及任选地分离表达的ALK7结合蛋白。还提供使用本文公开的或本领域中另外已知的方法制备和/或分离的ALK7结合蛋白。

[0033] 还提供包含ALK7结合蛋白和药学上可接受的载体的药物组合物。在一些实施方案中, 本公开提供用于治疗和/或改善受试者的与升高的ALK7表达或ALK7介导的信号传导相关联或可通过降低的ALK7信号传导治疗和/或改善的病状的方法。在一些实施方案中, 所述方法减少受试者中的ALK7介导的信号传导。

[0034] 可使用提供的方法治疗和/或改善的受试者的病状包括但不限于: 肥胖症(例如, 腹部肥胖症); 超重; 胰岛素抗性; 代谢综合征和其他代谢性疾病或病状; 脂质病症诸如低HDL水平、高LDL水平、高脂血症、高甘油三酯血症或血脂异常; 脂蛋白畸变; 降低的甘油三酯; 炎症(例如, 肝脏炎症和/或脂肪组织炎症)、脂肪肝疾病; 非酒精性脂肪肝疾病; 高血糖; 葡萄糖耐量降低(IGT); 高胰岛素血症; 高胆固醇(例如, 高LDL水平和高胆固醇血症); 心血管疾病诸如心脏病包括冠心病、充血性心力衰竭、中风、外周血管疾病、紊乱的纤维蛋白溶解、动脉粥样硬化; 动脉硬化和高血压; X综合征; 血管再狭窄; 神经病; 视网膜病; 神经变性疾病; 内皮功能障碍、呼吸功能障碍、肾疾病(例如, 肾病); 胰腺炎; 多囊卵巢综合征; 升高的尿酸水平; 血色病(铁超负荷); 黑棘皮病(皮肤上的黑斑); 以及癌症(例如, 骨髓瘤(多发性骨髓瘤、浆细胞瘤、局部骨髓瘤或脊髓外骨髓瘤)或卵巢癌、乳腺癌、结肠癌、子宫内膜癌、肝癌、肾癌、胰腺癌、胃癌、子宫癌和/或结肠癌); 以及与以上疾病或病状中的一种或多种或与超重(例如, $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$) 或过多体脂相关联的其他病症/病状。

[0035] 在一些实施方案中, 公开的方法包括向有需要的受试者施用包含有效量的ALK7结合蛋白(例如, 拮抗剂ALK7结合蛋白诸如拮抗剂抗ALK7抗体)的药物组合物。在一些实施方

案中,ALK7结合蛋白单独施用。在其他实施方案中,ALK7结合蛋白作为组合疗法施用。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白根据护理治疗/疗法的标准作为组合疗法施用。

[0036] 还提供阻断或降低ALK7活性(例如,配体结合和/或信号传导)的方法。在一些实施方案中,所述方法包括将ALK7结合蛋白和表达ALK7的细胞(例如,分化的白色或棕色脂肪细胞)接触。在一些情况下,所述方法包括在GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B和/或Nodal的存在下将ALK7结合蛋白和表达ALK7的细胞接触。在一些实施方案中,所述方法在体内执行。在其他实施方案中,所述方法在体外执行。在一些实施方案中,阻断或降低的ALK7活性是ALK7的磷酸化。在另外的实施方案中,阻断或降低的ALK7活性是Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化。在一些实施方案中,本公开提供一种阻断或降低受试者中的ALK7活性的方法,其包括向有需要的受试者施用有效量的ALK7结合蛋白。

[0037] 还提供一种在与ALK7表达和/或ALK7信号传导相关联的病理病状中或在可通过降低或抑制ALK7配体的活性来治疗和/或改善的病理病状中阻断或降低ALK7活性的方法。在一些情况下,所述方法包括向具有增加的ALK7或ALK7配体表达的受试者施用ALK7结合蛋白。在一些实施方案中,所述病理病状是肥胖症、糖尿病、代谢性疾病、血脂异常;心血管疾病、2型糖尿病、炎症或肺部疾病、脂肪肝疾病、神经疾病以及肝病或肾疾病。

[0038] 在一个实施方案中,本公开提供一种治疗或改善超重或与超重相关联的病状的方法,其包括向超重的受试者施用有效量的ALK7结合蛋白(例如,拮抗剂ALK7结合蛋白诸如拮抗剂抗ALK7抗体)。在一个实施方案中,治疗或改善的病状是肥胖症。在另一个实施方案中,治疗或改善的病状是选自由以下组成的组的成员:血脂异常、高脂血症、高胆固醇血症、低HDL血清水平、高LDL血清水平(例如,LDL-C \geq 100mg/dL、 \geq 130mg/dL、 \geq 160mg/dL)和高甘油三酯血症(例如,TG \geq 150mg/dL、 \geq 160mg/dL、 \geq 170mg/dL)。在另一个实施方案中,治疗或改善的病状是高血压。在另一个实施方案中,治疗或改善的病状是糖尿病。在一个实施方案中,施用的ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂。在一个实施方案中,施用的拮抗剂ALK7结合蛋白是抗ALK7抗体或ALK7结合抗体片段。在另一个实施方案中,施用的拮抗剂ALK7结合蛋白是本文公开的抗ALK7抗体或ALK7结合抗体片段。在一个实施方案中,施用的ALK7结合蛋白包含在表1A中公开的VH和VL对。在另一个实施方案中,施用的ALK7结合蛋白交叉阻断包含在表1A中公开的VH和VL序列对的抗体结合到ALK7或与所述抗体竞争结合到ALK7。在一个实施方案中,施用的ALK7结合蛋白包含在表1B或表3中公开的VH和VL对。在另一个实施方案中,施用的ALK7结合蛋白交叉阻断包含在表1B或表3中公开的VH和VL序列对的抗体结合到ALK7或与所述抗体竞争结合到ALK7。在一个实施方案中,施用的ALK7结合蛋白包含在表1A、表1B或表3中公开的VH和VL对。在另一个实施方案中,施用的ALK7结合蛋白交叉阻断包含在表1A、表1B或表3中公开的VH和VL序列对的抗体结合到ALK7或与所述抗体竞争结合到ALK7。

[0039] 在一个实施方案中,本公开提供一种治疗或改善肥胖症或与肥胖症相关联的病状的方法,其包括向肥胖受试者施用有效量的ALK7结合蛋白(例如,拮抗剂ALK7结合蛋白诸如拮抗剂抗ALK7抗体)。在一个实施方案中,治疗或改善的病状是高血压、血脂异常(例如,高总胆固醇或高水平的甘油三酯)、2型糖尿病、冠心病、中风、胆囊病、骨关节炎、睡眠病症、呼吸问题、癌症(例如,骨髓瘤(多发性骨髓瘤、浆细胞瘤、局部骨髓瘤或脊髓外骨髓瘤)或卵巢癌、乳腺癌、结肠癌、子宫内膜癌、肝癌、肾癌、胰腺癌、胃癌、子宫癌和/或结肠癌)、肥胖症相关的胆囊病、肥胖症相关的炎症、肥胖症诱导的睡眠呼吸暂停、脂肪变性(脂肪肝)、胰高血

糖素瘤、动脉硬化或心力衰竭。在一些实施方案中,施用ALK7结合蛋白的受试者具有发展以下疾病的风险:高血压、血脂异常(例如,高总胆固醇或高水平的甘油三酯)、2型糖尿病、冠心病、中风、胆囊病、骨关节炎、睡眠病症、呼吸问题、癌症(例如,骨髓瘤(多发性骨髓瘤、浆细胞瘤、局部骨髓瘤或脊髓外骨髓瘤)或卵巢癌、乳腺癌、结肠癌、子宫内膜癌、肝癌、肾癌、胰腺癌、胃癌、子宫癌或结肠癌)、肥胖症相关的胆囊病、肥胖症相关的炎症、肥胖症诱导的睡眠呼吸暂停、脂肪变性、胰高血糖素瘤、动脉硬化或心力衰竭。在一个实施方案中,施用的ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂。在一个实施方案中,施用的拮抗剂ALK7结合蛋白是抗ALK7抗体或ALK7结合抗体片段。在另一个实施方案中,施用的拮抗剂ALK7结合蛋白是本文公开的抗ALK7抗体或ALK7结合抗体片段。在一个实施方案中,施用的ALK7结合蛋白包含在表1A中公开的VH和VL对。在另一个实施方案中,施用的ALK7结合蛋白交叉阻断包含在表1A中公开的VH和VL序列对的抗体结合到ALK7或与所述抗体竞争结合到ALK7。在一个实施方案中,施用的ALK7结合蛋白包含在表3中公开的VH和VL对。在另一个实施方案中,施用的ALK7结合蛋白交叉阻断包含在表3中公开的VH和VL序列对的抗体结合到ALK7或与所述抗体竞争结合到ALK7。在一个实施方案中,施用的ALK7结合蛋白包含在表1A、表1B或表3中公开的VH和VL对。在另一个实施方案中,施用的ALK7结合蛋白交叉阻断包含在表1A、表1B或表3中公开的VH和VL序列对的抗体结合到ALK7或与所述抗体竞争结合到ALK7。

[0040] 在一个实施方案中,本公开提供一种治疗或改善II型糖尿病或与II型糖尿病相关联的病状的方法,其包括向糖尿病受试者施用有效量的ALK7结合蛋白(例如,拮抗剂ALK7结合蛋白诸如拮抗剂抗ALK7抗体)。在一个实施方案中,本公开提供一种治疗或改善与II型糖尿病相关联的病状的方法。在另一个实施方案中,所述病状是选自以下的成员:眼睛病状(例如,青光眼、白内障和视网膜病)、心血管疾病(例如,高血压、动脉粥样硬化、心肌梗塞和中风)、高血糖、外周神经病以及肾疾病(例如,肾病)。在另一个实施方案中,所述受试者具有发展II型糖尿病或与II型糖尿病相关联的病状的风险。在另一个实施方案中,所述受试者具有发展以下疾病的风险:眼睛病状(例如,青光眼、白内障和视网膜病)、心血管疾病(例如,高血压、动脉粥样硬化、心肌梗塞、紊乱的纤维蛋白溶解和中风)、高血糖、外周神经病或肾疾病(例如,肾病)。在一个实施方案中,施用的ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂。在一个实施方案中,施用的拮抗剂ALK7结合蛋白是抗ALK7抗体或ALK7结合抗体片段。在另一个实施方案中,施用的拮抗剂ALK7结合蛋白是本文公开的抗ALK7抗体或ALK7结合抗体片段。在一个实施方案中,施用的ALK7结合蛋白包含在表1A中公开的VH和VL对。在一个实施方案中,施用的ALK7结合蛋白包含在表3中公开的VH和VL对。在另一个实施方案中,施用的ALK7结合蛋白交叉阻断包含在表1B或表3中公开的VH和VL序列对的抗体结合到ALK7或与所述抗体竞争结合到ALK7。

[0041] 在一个实施方案中,本公开提供一种治疗或改善代谢性疾病或病症或与代谢性疾病或病症相关联的病状的方法,其包括向有需要的受试者施用有效量的ALK7结合蛋白(例如,拮抗剂ALK7结合蛋白诸如拮抗剂抗ALK7抗体)。在一个实施方案中,治疗或改善的病状是脂质、脂蛋白或载脂蛋白代谢的改变。在另一个实施方案中,所述代谢性病状是高血浆甘油三酯水平、高血压、血脂异常、高空腹血糖、低HDL胆固醇水平。在另一个实施方案中,治疗或改善的病状是动脉粥样硬化、动脉硬化或内皮功能障碍。在一个实施方案中,治疗或改善的病状是慢性炎症。在另一个实施方案中,治疗或改善的病状是非酒精性脂肪

肝疾病(例如,脂肪肝和/或NASH)。在一个实施方案中,施用的ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂。在一个实施方案中,施用的拮抗剂ALK7结合蛋白是抗ALK7抗体或ALK7结合抗体片段。在另一个实施方案中,施用的拮抗剂ALK7结合蛋白是本文公开的抗ALK7抗体或ALK7结合抗体片段。在一个实施方案中,施用的ALK7结合蛋白包含在表1A中公开的VH和VL对。在另一个实施方案中,施用的ALK7结合蛋白交叉阻断包含在表1A中公开的VH和VL序列对的抗体结合到ALK7或与所述抗体竞争结合到ALK7。在一个实施方案中,施用的ALK7结合蛋白包含在表1B或表3中公开的VH和VL对。在另一个实施方案中,施用的ALK7结合蛋白交叉阻断包含在表1B或表3中公开的VH和VL序列对的抗体结合到ALK7或与所述抗体竞争结合到ALK7。

[0042] 在一个实施方案中,本公开提供一种治疗或改善胰岛素抗性或与胰岛素抗性相关联的病状的方法,其包括向有需要的受试者施用有效量的ALK7结合蛋白(例如,拮抗剂ALK7结合蛋白诸如拮抗剂抗ALK7抗体)。在另一个实施方案中,治疗或改善的病状与葡萄糖耐量降低或高血糖相关联。在另一个实施方案中,治疗或改善的病状与高血压或动脉粥样硬化相关联。在另一个实施方案中,治疗或改善的病状是选自以下组成的组的成员:血脂异常、高脂血症、高胆固醇血症、低HDL血清水平、高LDL血清水平(例如,LDL-C \geq 100mg/dL、 \geq 130mg/dL、 \geq 160mg/dL)和高甘油三酯血症(例如,TG \geq 150mg/dL、 \geq 160mg/dL、 \geq 170mg/dL)。在一个实施方案中,施用的ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂。在一个实施方案中,施用的拮抗剂ALK7结合蛋白是抗ALK7抗体或ALK7结合抗体片段。在另一个实施方案中,施用的拮抗剂ALK7结合蛋白是本文公开的抗ALK7抗体或ALK7结合抗体片段。在一个实施方案中,施用的ALK7结合蛋白包含在表1A中公开的VH和VL对。在另一个实施方案中,施用的ALK7结合蛋白交叉阻断包含在表1A中公开的VH和VL序列对的抗体结合到ALK7或与所述抗体竞争结合到ALK7。在一个实施方案中,施用的ALK7结合蛋白包含在表1B或表3中公开的VH和VL对。在另一个实施方案中,施用的ALK7结合蛋白交叉阻断包含在表1B或表3中公开的VH和VL序列对的抗体结合到ALK7或与所述抗体竞争结合到ALK7。

[0043] 在一个实施方案中,本公开提供一种治疗或改善眼睛、神经系统、肾、肺和/或肝的疾病或病症或相关联的病状的方法,其包括向有需要的受试者施用有效量的ALK7结合蛋白(例如,拮抗剂ALK7结合蛋白诸如拮抗剂抗ALK7抗体)。在一个实施方案中,治疗或改善的病状是炎症。在一个实施方案中,治疗或改善的病状是肾病(例如,糖尿病性肾病)、肾动脉的动脉硬化)或肾衰竭。在另一个实施方案中,治疗或改善的病状是慢性炎症。在另一个实施方案中,治疗或改善的病状是脂肪组织的炎症。在另一个实施方案中,治疗或改善的病状是肝脏炎症。在另一个实施方案中,治疗或改善的病状是NAFLD(例如,脂肪肝和/或NASH)。在一些实施方案中,施用ALK7结合蛋白的受试者具有发展肾、肺或肝脏的疾病或病症的风险。在一些实施方案中,施用ALK7结合蛋白的受试者具有发展肾病的风险。在一些实施方案中,施用ALK7结合蛋白的受试者具有发展肾病的风险。在一个实施方案中,所述受试者具有发展慢性炎症的风险。在一个实施方案中,所述受试者具有发展脂肪组织的炎症的风险。在另一个实施方案中,所述受试者具有发展肝脏炎症的风险。在一个实施方案中,施用的ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂。在一个实施方案中,施用的拮抗剂ALK7结合蛋白是抗ALK7抗体或ALK7结合抗体片段。在另一个实施方案中,施用的拮抗剂ALK7结合蛋白是本文公开的抗ALK7抗体或ALK7结合抗体片段。在一个实施方案中,施用的ALK7结合蛋白包含在表1A中公开的VH和VL对。在另一个实施方案中,施用的ALK7结合蛋白交叉阻断包含在表1A中公开的

VH和VL序列对的抗体结合到ALK7或与所述抗体竞争结合到ALK7。在一个实施方案中，施用的ALK7结合蛋白包含在表1B或表3中公开的VH和VL对。在另一个实施方案中，施用的ALK7结合蛋白交叉阻断包含在表1B或表3中公开的VH和VL序列对的抗体结合到ALK7或与所述抗体竞争结合到ALK7。

[0044] 在一个实施方案中，本公开提供一种治疗或改善心血管疾病或病症或与心血管疾病或病症相关联的病状的方法，其包括向有需要的受试者施用有效量的ALK7结合蛋白（例如，拮抗剂ALK7结合蛋白诸如拮抗剂抗ALK7抗体）。在一个实施方案中，治疗或改善的病状是冠心病、充血性心力衰竭、血管再狭窄、中风、外周血管疾病、微血管疾病、紊乱的纤维蛋白溶解或动脉硬化。在一个实施方案中，施用ALK7结合蛋白的受试者具有发展冠心病、充血性心力衰竭、血管再狭窄、中风、外周血管疾病、微血管疾病或动脉硬化的风险。在一个实施方案中，治疗或改善的病状是高血压（例如，在静止状态下血压 $>130/80$ mmHg）。在一个实施方案中，施用ALK7结合蛋白的受试者具有发展高血压的风险。在一个实施方案中，治疗或改善的病状是动脉粥样硬化。在一个实施方案中，施用ALK7结合蛋白的受试者具有发展动脉粥样硬化的风险。在一个实施方案中，施用的ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂。在一个实施方案中，施用的拮抗剂ALK7结合蛋白是抗ALK7抗体或ALK7结合抗体片段。在另一个实施方案中，施用的拮抗剂ALK7结合蛋白是本文公开的抗ALK7抗体或ALK7结合抗体片段。在一个实施方案中，施用的ALK7结合蛋白包含在表1A中公开的VH和VL对。在另一个实施方案中，施用的ALK7结合蛋白交叉阻断包含在表1A中公开的VH和VL序列对的抗体结合到ALK7或与所述抗体竞争结合到ALK7。在一个实施方案中，施用的ALK7结合蛋白包含在表1B中公开的VH和VL对。在另一个实施方案中，施用的ALK7结合蛋白交叉阻断包含在表1B中公开的VH和VL序列对的抗体结合到ALK7或与所述抗体竞争结合到ALK7。在一个实施方案中，施用的ALK7结合蛋白包含在表3中公开的VH和VL对。在另一个实施方案中，施用的ALK7结合蛋白交叉阻断包含在表3中公开的VH和VL序列对的抗体结合到ALK7或与所述抗体竞争结合到ALK7。

附图说明

[0045] 图1示出TBS和ALK7 mAb处理的高脂肪饮食（HFD）小鼠中脂肪变化的量。脂肪量的变化是相对于ALK7 Ab或TBS处理之前的基线。用ALK7 mAb（即，J02、K02、G05、C03和L02）进行的处理显著降低HFD小鼠中的脂肪量。*表示 $p>0.001$ 相对于HFD+TBS。

[0046] 图2示出TBS和ALK7 mAb处理的高脂肪饮食（HFD）小鼠中瘦体重变化的量。瘦肉量的量的变化是相对于ALK7 Ab或TBS处理之前的基线。用ALK7 mAb（即，J02、K02、G05、C03和L02）进行的处理不改变HFD小鼠中的瘦体重。

具体实施方式

[0047] 本公开提供分离的和/或重组的ALK7结合蛋白。在某些实施方案中，ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7。在另外的实施方案中，ALK7结合蛋白是抗ALK7抗体。还提供编码ALK7结合蛋白的核酸、含有所述核酸的载体和宿主细胞以及制备和使用ALK7结合蛋白的方法。提供的ALK7结合蛋白具有诊断、治疗和/或改善与增加的ALK7表达和/或信号传导相关联的疾病或病状的用途。此类用途包括但不限于预防和/或改善肥胖症（例如，腹部肥胖症）；超重；胰岛素抗性；代谢综合征和其他代谢性疾病或病状；脂质病症诸如低HDL水平、高LDL水平、

高脂血症、高甘油三酯血症或血脂异常；脂蛋白畸变；降低的甘油三酯；炎症（例如，肝脏炎症和/或脂肪组织炎症）、脂肪肝疾病；非酒精性脂肪肝疾病；高血糖；葡萄糖耐量降低（IGT）；高胰岛素血症；高胆固醇（例如，高LDL水平和高胆固醇血症）；心血管疾病诸如心脏病包括冠心病、充血性心力衰竭、中风、外周血管疾病、动脉粥样硬化；动脉硬化和高血压；X综合征；血管再狭窄；神经病；视网膜病；神经变性疾病；内皮功能障碍、呼吸功能障碍、肾疾病（例如，肾病）；胰腺炎；多囊卵巢综合征；升高的尿酸水平；血色病（铁超负荷）；黑棘皮病（皮肤上的黑斑）；以及癌症（例如，骨髓瘤（多发性骨髓瘤、浆细胞瘤、局部骨髓瘤或脊髓外骨髓瘤）或卵巢癌、乳腺癌、结肠癌、子宫内膜癌、肝癌、肾癌、胰腺癌、胃癌、子宫癌和/或结肠癌）；以及与以上疾病或病状中的一种或多种或与超重（例如， 25kg/m^2 的BMI）或过多体脂相关联的其他病症/病状。

[0048] 定义

[0049] 除非另外定义，否则本文所使用的所有技术和科学术语均具有与本公开内容所属领域的普通技术人员通常所理解相同的含义。例如，Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 第2版, 2002, CRC出版社；The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 第3版, 1999, Academic出版社；以及the Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, 牛津大学出版社，为本领域技术人员提供本公开中所使用的许多术语的一般解释。本文所提供的标题不是对各种实施方案的限制，这些实施方案可通过参考整个说明书来获得。此外，即将在下文定义的术语通过参考说明书全文而得到更充分地定义。

[0050] 除非术语所使用的上下文明确地另外规定，否则术语“一个”、“一种”和“所述”包括复数指示物。术语“一个”（或“一种”）以及术语“一个/种或多个/种”和“至少一个/种”可在本文中互换使用。此外，在本文中使用时将“和/或”视为对两个或更多个指定特征或组分中的每一个具有或不具有另一者的具体公开内容。因此，如本文中诸如“A和/或B”的词组中所使用的术语“和/或”意图包括“A和B”、“A或B”、“A”（单独）和“B”（单独）。同样，如诸如“A、B和/或C”的词组中所使用的术语“和/或”意图涵盖以下实施方案中的每个：A、B和C；A、B或C；A或C；A或B；B或C；A和C；A和B；B和C；A（单独）；B（单独）；以及C（单独）。

[0051] 术语“包含（comprise）”通常的意思是包括，也就是说允许存在一种或多种特征或组分。无论本文何处的实施方案用语言“包含（comprising）”来描述，都还提供以“由…组成”和/或“基本上由…组成”的术语描述的另外类似的实施方案。

[0052] 结合整个说明书和权利要求中的数值使用的术语“约”和“大约”表示本领域技术人员熟悉且可接受的准确性区间。一般来说，这种准确性区间为 $\pm 10\%$ 。可选地并且具体地在生物系统中，术语“约”和“大约”可意指在给定值的优选地 ≤ 5 倍并且更优选地 ≤ 2 倍的数量级内的值。

[0053] 数字范围包括限定范围的数字。

[0054] ALK7结合蛋白是指特异性地结合到ALK7，优选地结合到ALK7的胞外结构域的蛋白质。

[0055] 术语“ALK7”和“ALK7受体”可互换使用并且是指ALK7（在文献中还称为ACVRLK7、活化素A受体、IC型、ACVR-1C、活化素受体样激酶7以及EC 2.7.11）。人类ALK7的参考序列在NCBI参考序列NP_001104501.1中提供。提供的ALK7结合蛋白结合对应于SEQ ID NO:86的氨

氨基酸序列的人类ALK7的胞外结构域。大鼠ALK7的参考序列在NCBI参考序列P70539中提供。在一些实施方案中,提供的ALK7结合蛋白结合对应于SEQ ID NO:87的氨基酸序列的大鼠ALK7的胞外结构域。

[0056] 术语“竞争(competite)”或“竞争(competes)”在ALK7结合蛋白(例如,中和抗体)的情况下使用时意指抗原结合蛋白之间的竞争,如通过所测试的抗原结合蛋白(例如,抗ALK7抗体或其ALK7结合片段)阻止或抑制参考抗原结合蛋白(例如,配体或参考抗体)与共同抗原(例如,ALK7胞外结构域或其片段)的特异性结合的测定所确定。可使用多种类型的竞争性结合测定,例如:固相直接或间接放射性免疫测定(RIA)(参见,例如Moldenhauer等人,Scand.J.Immunol.32:77-82(1990)和Morel等人,Molec.Immunol.25:7-15(1988))、固相直接或间接酶免疫测定(EIA)、固相直接生物素-抗生物素蛋白EIA(参见,例如Cheung等人,Virology 176:546-552(1990)和Kirkland等人,J.Immunol.137:3614-3619(1986))以及夹心竞争测定(参见,例如Stahli等人,Methods in Enzymology 92:242-253(1983))。通常,这种测定涉及使用结合到携带未标记的测试抗原结合蛋白和标记的参考抗原结合蛋白的任一者的固体表面或细胞的纯化抗原。

[0057] 可通过在测试抗原结合蛋白存在下确定结合到固体表面或细胞的标记的量来测量竞争性抑制。通常,测试抗原结合蛋白过量存在。通过竞争测定鉴定的抗原结合蛋白(竞争性抗原结合蛋白)包括与参考ALK7结合蛋白结合到相同表位的ALK7结合蛋白以及结合到与由参考ALK7结合蛋白结合的表位足够接近的邻近表位以产生空间位阻的ALK7结合蛋白。通常,当竞争性ALK7结合蛋白过量存在时,它将使参考ALK7结合蛋白与ALK7的特异性结合抑制至少40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%或75%。在一些情况下,竞争性抗原结合蛋白使参考ALK7结合蛋白的特异性结合抑制至少80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%。

[0058] 术语“表位”在ALK7蛋白的情况下使用时是指能够结合到本公开的ALK7结合蛋白(例如,抗体)的ALK7(例如,人类ALK7或鼠ALK7)蛋白决定簇。表位通常由分子的化学活性表面基群(诸如氨基酸或糖侧链)组成,并且通常具有特定三维结构特征,以及特定电荷特征。构型性以及非构型性表位差别在于:在变性溶剂存在下,对构型性表位的结合丧失,而对非构型性表位的结合不丧失。由ALK7结合蛋白结合的ALK7表位可易于使用本领域中已知的技术确定。

[0059] 本文公开的抗原结合蛋白诸如抗ALK7结合抗体和其ALK7结合片段、变体或衍生物可根据抗原的一个或多个表位或一个或多个部分来描述或指定,所述抗原例如为它们识别或特异性结合的靶多糖。例如,与本文公开的ALK7结合蛋白的抗原结合结构域特异性相互作用的ALK7的部分是“表位”。可由通过蛋白质的三级折叠来并置的连续氨基酸或不连续氨基酸形成表位。由连续氨基酸形成的表位通常在暴露于变性溶剂时得以保持,而通过三级折叠形成的表位通常在用变性溶剂处理时丧失。表位决定簇可包括分子的化学活性表面基群(诸如氨基酸、糖侧链、磷酸基或磺酰基),并且可具有特定三维结构特征和/或特定电荷特征。表位通常包括呈独特空间构型的至少3、4、5、6、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35个氨基酸。表位可常规地使用本领域中已知的方法来确定。

[0060] 术语“抑制(inhibit)”、“阻断”、“减少”、“降低”、“抑制(suppress)”、“拮抗”和“中和”可互换使用并且是指任何统计上显著的活性(例如,ALK7配体结合和/或ALK7信号传导)

降低,包括活性的完全阻断。例如,“抑制(inhibition)”、“抑制(suppression)”或“拮抗”可是指与对照相比活性的约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%降低。

[0061] 在一些实施方案中,术语“降低”、“抑制”或“拮抗”可是指ALK7结合蛋白诸如抗体或其ALK7结合片段的相对于未与ALK7结合蛋白接触时细胞中的Smad磷酸化程度在统计上显著地(例如,p值小于或等于0.05)降低通过将表达ALK7和ActrIIA/B的细胞与ALK7配体(诸如GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B和/或Nodal)接触诱导的一种或多种Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化的能力。表达ALK7的细胞可以是天然存在的细胞或细胞系,或者可通过将编码ALK7的核酸引入到宿主细胞中来重组产生。在一个实施方案中,ALK7结合蛋白例如ALK7抗体或其ALK7结合片段使一种或多种Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的ALK7配体介导的磷酸化拮抗(降低)至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或95%或约100%,如例如通过蛋白质印迹、接着用抗磷酸酪氨酸抗体进行检测或通过使用本文所述或本领域中另外已知的技术进行的ELISA(例如,P-Smad ELISA)或Smad依赖性报道基因测定所确定。在一个实施方案中,ALK7结合蛋白拮抗(降低)脂肪细胞中ALK7介导的脂解抑制。在一个实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂并且使白色脂肪细胞中ALK7介导的脂解抑制拮抗5%至100%、10%至95%、10%至90%、10%至85%、10%至80%、10%至75%、10%至70%、10%至75%、10%至70%、10%至60%、10%至55%、10%至50%或10%至45%,如在脂解测定中所确定。在另一个实施方案中,ALK7结合蛋白使白色脂肪细胞中ALK7介导的脂解抑制减少或降低至少5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或95%或约100%,如在脂解测定中所确定。在一些实施方案中,脂解测定在一种或多种ALK7配体的存在下执行。在另外的实施方案中,脂解测定在选自以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B和Nodal)。

[0062] 在一个实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂并且使白色和/或棕色脂肪细胞中ALK7介导的脂解抑制拮抗5%至100%、10%至95%、10%至90%、10%至85%、10%至80%、10%至75%、10%至70%、10%至75%、10%至70%、10%至60%、10%至55%、10%至50%或10%至45%,如在脂解测定中所确定。在另一个实施方案中,ALK7结合蛋白使白色和/或棕色脂肪细胞中ALK7介导的脂解抑制减少或降低至少5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或95%或约100%,如在脂解测定中所确定。在一些实施方案中,脂解测定在一种或多种ALK7配体的存在下执行。在另外的实施方案中,脂解测定在选自以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B和Nodal)。

[0063] 术语“增加”、“促进”和“激动剂”可互换使用并且是指任何统计上显著的活性(例如,ALK7配体结合和/或ALK7信号传导)增加。例如,“增加”或“促进”可是指与对照相比活性的约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%增加。

[0064] 在一些实施方案中,ALK7结合增加细胞中的脂解。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使细胞中的脂解增加至少5%至100%、10%至95%、10%至90%、10%至85%、10%至80%、10%至75%、10%至70%、10%至75%、10%至70%、10%至60%、10%至55%、10%至50%或10%至45%,如在脂解测定中所确定。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白增加脂肪细胞中的脂解。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加至少5%至100%、

10%至95%、10%至90%、10%至85%、10%至80%、10%至75%、10%至70%、10%至75%、10%至70%、10%至60%、10%至55%、10%至50%或10%至45%，如在脂解测定中所确定。在一些实施方案中，脂解测定在一种或多种ALK7配体的存在下执行。在另外的实施方案中，脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行：GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B和Nodal。在一些实施方案中，ALK7结合蛋白增加白色脂肪细胞或棕色脂肪细胞中的脂解。

[0065] 在一些实施方案中，ALK7结合蛋白增加白色脂肪细胞中的脂解。在一些实施方案中，ALK7结合蛋白使白色脂肪细胞中的脂解增加至少5%至100%、10%至95%、10%至90%、10%至85%、10%至80%、10%至75%、10%至70%、10%至75%、10%至70%、10%至60%、10%至55%、10%至50%或10%至45%，如在脂解测定中所确定。在一些实施方案中，脂解测定在一种或多种ALK7配体的存在下执行。在另外的实施方案中，脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行：GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B和Nodal。

[0066] 在一些实施方案中，ALK7结合蛋白增加棕色脂肪细胞中的脂解。在一些实施方案中，ALK7结合蛋白使棕色脂肪细胞中的脂解增加至少5%至100%、10%至95%、10%至90%、10%至85%、10%至80%、10%至75%、10%至70%、10%至75%、10%至70%、10%至60%、10%至55%、10%至50%或10%至45%，如在脂解测定中所确定。在一些实施方案中，脂解测定在一种或多种ALK7配体的存在下执行。在另外的实施方案中，脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行：GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B和Nodal。

[0067] 在一些实施方案中，ALK7结合蛋白增加白色和棕色脂肪细胞中的脂解。在一些实施方案中，ALK7结合蛋白使白色和棕色脂肪细胞中的脂解增加至少5%至100%、10%至95%、10%至90%、10%至85%、10%至80%、10%至75%、10%至70%、10%至75%、10%至70%、10%至60%、10%至55%、10%至50%或10%至45%，如在脂解测定中所确定。在一些实施方案中，脂解测定在一种或多种ALK7配体的存在下执行。在另外的实施方案中，脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行：GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B和Nodal。

[0068] 在另一个实施方案中，ALK7结合蛋白使白色脂肪细胞中的脂解增加至少5%至100%、10%至95%、10%至90%、10%至85%、10%至80%、10%至75%、10%至70%、10%至75%、10%至70%、10%至60%、10%至55%、10%至50%或10%至45%，如在活化素B (50ng/ml) 的存在下执行的脂解测定中使用标准技术和条件所确定(例如，如在本文的实施例中所述)。在另一个实施方案中，ALK7结合蛋白使白色脂肪细胞中ALK7介导的脂解抑制减少或降低至少5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或95%或约100%，如在脂解抑制测定中使用标准技术和条件所确定。脂解测定在活化素B (50ng/ml) 的存在下执行(例如，如在本文的实施例中所述)。

[0069] 在另一个实施方案中，ALK7结合蛋白使白色和/或棕色脂肪细胞中的脂解增加至少5%至100%、10%至95%、10%至90%、10%至85%、10%至80%、10%至75%、10%至70%、10%至75%、10%至70%、10%至60%、10%至55%、10%至50%或10%至45%，如在活化素B (50ng/ml) 的存在下执行的脂解测定中使用标准技术和条件所确定(例如，如在本文

文的实施例中所述)。在另一个实施方案中,ALK7结合蛋白使白色脂肪细胞中ALK7介导的脂解抑制减少或降低至少5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或95%或约100%,如在脂解抑制测定中使用标准技术和条件所确定。脂解测定在活化素B(50ng/ml)的存在下执行(例如,如在本文的实施例中所述)。

[0070] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白增加脂肪细胞中的甘油产生。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的甘油产生增加至少5%至100%、10%至95%、10%至90%、10%至85%、10%至80%、10%至75%、10%至70%、10%至75%、10%至70%、10%至60%、10%至55%、10%至50%或10%至45%,如在脂解测定中所确定。在一些实施方案中,脂解测定在一种或多种ALK7配体的存在下执行。在一些实施方案中,脂解测定在选自以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B和Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白增加白色脂肪细胞或棕色脂肪细胞中的甘油产生。

[0071] 术语“抗体”和“免疫球蛋白”在本文中互换使用,并且包括全(全长)抗体和其抗原结合片段或单链。典型的抗体包含通过二硫键相互连接的至少两条重链(H)和两条轻链(L)。每条重链包含重链可变区(本文中缩写为VH)和重链恒定区。重链恒定区包含三个结构域:CH1、CH2和CH3。每条轻链包含轻链可变区(本文中缩写为VL)和轻链恒定区。轻链恒定区包含一个结构域CL。VH区和VL区可进一步细分为高变区,称为互补决定区(CDR),其间散布着较保守的区域,称为框架区(FW)。每个VH和VL由按照以下顺序从氨基末端到羧基末端排列的三个CDR和四个FW构成:FW1、CDR1、FW2、CDR2、FW3、CDR3、FW4。重链和轻链的可变区含有与抗原相互作用的结合结构域。抗体的恒定区可介导免疫球蛋白与宿主组织或因子的结合,所述宿主组织或因子包括各种免疫系统细胞(例如,效应细胞)或经典补系统的第一组分(C1q)。示例性抗体包括典型抗体、scFv和它们的组合,其中scFv共价连接(例如,通过肽键或通过化学接头)到典型抗体的重链和/或轻链的N末端或C末端,或插入在典型抗体的重链和/或轻链中。

[0072] 术语“抗体”和“免疫球蛋白”涵盖完整的多克隆抗体、完整的单克隆抗体、抗体片段(诸如Fab、Fab'、F(ab')₂以及Fv片段)、单链Fv(scFv)衍生物和突变体、多特异性抗体诸如双特异性抗体、嵌合抗体、人源化抗体、人类抗体、包含抗体的抗原决定部分的融合蛋白,以及包含抗原识别位点的任何其他修饰的免疫球蛋白分子,只要所述抗体表现出所需的结合活性即可。抗体可以是任何五种主要类别的免疫球蛋白:IgA、IgD、IgE、IgG以及IgM(基于其重链恒定结构域的鉴定而分别被称为 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 和 μ),或其亚类(同种型)(例如,IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1以及IgA2)。不同类别的免疫球蛋白具有不同的且众所周知的亚单位结构和三维构型。抗体可以是裸抗体或缀合到其他分子诸如毒素、放射性同位素等。术语“IgG”是指属于基本上通过识别的免疫球蛋白 γ 基因编码的抗体类别的多肽。在人类中,这种类别包括IgG1、IgG2、IgG3和IgG4。在小鼠中,这种类别包括IgG1、IgG2a、IgG2b和IgG3。

[0073] 术语“ALK7抗体”、“结合到ALK7的抗体”或“抗ALK7抗体”是指能够以足够的亲和力结合ALK7的抗体,使得所述抗体可分别用作靶向ALK7中的治疗剂或诊断剂。

[0074] “特异性地结合”在ALK7蛋白的情况下使用时通常意指结合蛋白诸如抗体以比结合蛋白结合到非相关对照蛋白更大的亲和力结合到ALK7(例如,人类ALK7,优选地ALK7的胞外结构域)的能力。在一些实施方案中,对照蛋白是鸡蛋清溶菌酶。优选地,结合蛋白以是对

于对照蛋白的亲合力至少100、500或1000倍的亲合力结合ALK7。优选地,结合蛋白具有对于人类ALK7的 $\leq 1 \times 10^{-7} \text{M}$ 或 $\leq 1 \times 10^{-8}$ 的结合亲合力,如使用本领域中已知的结合测定所测量。在一些实施方案中,结合亲合力使用放射性免疫测定(RIA)或BIACORE®(例如,使用ALK7作为分析物并且使用ALK7结合蛋白作为配体,或反之亦然)来测量。

[0075] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白(例如,抗ALK7抗体)与非相关、非ALK7蛋白的结合程度小于ALK7结合蛋白与ALK7的结合的约10%,如例如通过放射性免疫测定(RIA)、BIACORE®(使用重组ALK7作为分析物并且使用ALK7结合蛋白作为配体,或反之亦然)、动力学排除测定(KINEXA®)或本领域中已知的其他结合测定所测量。在某些实施方案中,ALK7结合蛋白是具有 $\leq 1 \mu\text{M}$ 、 $\leq 100 \text{nM}$ 、 $\leq 10 \text{nM}$ 、 $\leq 1 \text{nM}$ 、 $\leq 0.1 \text{nM}$ 、 $\leq 10 \text{pM}$ 、 $\leq 1 \text{pM}$ 或 $\leq 0.1 \text{pM}$ 的解离常数(K_D)的全长抗体或ALK7结合抗体片段。

[0076] 术语“抗原结合抗体片段”(例如,“ALK7结合抗体片段”)是指含有完整抗体的抗原结合可变区(例如,CDR3)的全部或一部分的片段。已知的是,抗体的抗原结合功能可由全长抗体的片段执行。抗体片段的实例包括但不限于Fab、Fab'、F(ab')₂和Fv片段、线性抗体、单链抗体和由一个或多个抗体片段形成的多特异性抗体。在一些实施方案中,本公开提供ALK7结合抗体片段,其中所述抗体片段是Fab片段、Fab'片段、F(ab')₂片段、Fv片段、双体或单链抗体分子。

[0077] Fc区包括多肽,其包含排除第一恒定区免疫球蛋白结构域的抗体的恒定区。因此,Fc是指IgA、IgD和IgG的最后两个恒定区免疫球蛋白结构域,以及IgE和IgM的最后三个恒定区免疫球蛋白结构域,以及这些结构域的柔性铰链N-末端。对于IgA和IgM,Fc可包括J链。对于IgG,Fc包含免疫球蛋白结构域C γ 2和C γ 3以及C γ 1与C γ 2之间的铰链。虽然Fc区的边界可能变化,但是通常所界定的人类IgG重链Fc区包含其羧基末端的残基C226或P230,其中编号是根据如在Kabat中列出的EU指数(Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版Public Health Service,NIH,Bethesda,Md.(1991))。Fc可是指单独的此区域或在全抗体、抗体片段或Fc融合蛋白的情况下的此区域。已在多个不同的Fc位置(包括但不限于如通过EU指数编号的位置270、272、312、315、356和358)处观察到多态性,并且因此呈现的序列与现有技术中的序列之间的细微差异可能存在。

[0078] “单克隆抗体”是指在单一抗原决定簇或表位的高度特异性识别和结合中涉及的同质性抗体群。这与通常包括针对不同抗原决定簇的不同抗体的多克隆抗体形成对比。术语“单克隆抗体”涵盖完整和全长单克隆抗体以及包含抗体部分的抗体片段(诸如Fab、Fab'、F(ab')₂和Fv)、单链(scFv)突变体和融合蛋白)和包含抗原识别位点的任何其他经修饰免疫球蛋白分子。单克隆抗体可以任何数量的方式制备,所述方式包括但不限于通过杂交瘤、噬菌体选择、重组表达和转基因动物。

[0079] 术语“嵌合抗体”是指免疫球蛋白分子的氨基酸序列来源于两个或更多个物种的抗体。通常,轻链和重链两者的可变区对应于来源于一个哺乳动物物种(例如,小鼠、大鼠、兔等)的具有所需的抗原结合特异性、亲和力和/或能力的抗体的可变区,而恒定区与来源于另一物种(通常为人类)的抗体中的序列同源,以便避免在所述物种中引发免疫反应。

[0080] 术语“人源化抗体”是指来源于非人类(例如,鼠)免疫球蛋白的抗体,其已工程化来含有更少的优选地最小限度的非人类(例如,鼠)序列。通常,人源化抗体是其中来自CDR的残基被来自非人类物种(例如,小鼠、大鼠、兔或仓鼠)的CDR的具有所需的抗原结合特异

性、亲和力和/或能力的残基置换的人免疫球蛋白 (Jones, Nature 321:522-525 (1986); Riechmann, Nature 332:323-327 (1988); Verhoeyen, Science 239:1534-1536 (1988))。在一些情况下,人类免疫球蛋白的Fv框架区(FW)残基被来自非人类物种的抗体中的具有所需的抗原结合特异性、亲和力和/或能力的对应残基置换。人源化抗体可通过Fv框架区中的和/或所置换的非人类残基内的另外残基的取代来进行进一步修饰,以便改善和优化抗体特异性、亲和力和/或能力。一般来说,人源化抗体将基本上包含所有的至少一个并且通常两个或三个可变结构域,所述可变结构域含有所有或基本上所有对应于非人类免疫球蛋白的CDR区,而所有或基本上所有FR区是人类免疫球蛋白共有序列的那些。人源化抗体还可包含免疫球蛋白恒定区或结构域的至少一部分(Fc),通常为人类免疫球蛋白的一部分。用于生成人源化抗体的方法的实例描述于美国专利号5,225,539和5,639,641中。

[0081] 术语“人类抗体”是指由人类产生的抗体或具有对应于由人类产生的抗体的氨基酸序列的使用本领域中已知的任何技术制备的抗体。术语“人类抗体”包括完整(全长)抗体、其片段和/或包含至少一个人类重链和/或轻链多肽的抗体,诸如包含鼠轻链和人类重链多肽的抗体。

[0082] “拮抗剂”、“阻断”或“中和”结合蛋白是抑制或减少它所结合的抗原诸如ALK7的活性的结合蛋白。在一些实施方案中,拮抗剂ALK7结合蛋白减少或抑制ALK7和ActRII受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)、GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B和/或Nodal的多聚化。在某些实施方案中,拮抗剂ALK7结合蛋白基本上或完全地抑制ALK7的活性。在一些实施方案中,ALK7活性降低10%、20%、30%、50%、70%、80%、90%、95%或100%。在某些实施方案中,拮抗剂ALK7结合蛋白是抗ALK7抗体诸如全长抗体或ALK7结合抗体片段。在另外的实施方案中,拮抗剂抗ALK7抗体使ALK7的活性抑制或降低至少10%、20%、30%、50%、70%、80%、90%、95%或甚至100%。

[0083] “结合亲和力”通常是指分子(例如,抗体)的单一结合位点与它的结合配偶体(例如,抗原)之间的非共价相互作用的总和的强度。除非另外指示,否则“结合亲和力”是指反映结合对的成员(例如,抗体和抗原)之间的1:1相互作用的内在结合亲和力。分子X对其配偶体Y的亲和力可通常由解离常数(K_D)表示。亲和力可通过本领域中已知的常用方法(包括本文所述的那些)来测量,并且可用于本公开的目的。

[0084] “效力”是关于产生给定强度的作用所需要的化合物的量表达的化合物的药物活性的测量值。它是指实现限定的生物作用所需要的化合物的量;所需的剂量越小,药物越强效。除非另外声明,效力通常表达为以nM为单位的 IC_{50} 值。 IC_{50} 是ALK7结合蛋白(例如,抗ALK7抗体)的中值抑制浓度。在功能性测定中, IC_{50} 是使生物应答降低其最大值的50%的浓度。在配体-受体结合研究中, IC_{50} 是使配体-受体结合降低最大特异性结合水平的50%的浓度。 IC_{50} 可通过本领域中已知的任何数量的手段来计算。与参考抗ALK7抗体或其他ALK7结合蛋白相比本文提供的抗体或其他结合蛋白的效力的改善倍数可以是至少2倍、4倍、6倍、8倍、10倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、110倍、120倍、130倍、140倍、150倍、160倍、170倍或至少180倍。

[0085] “抗体依赖性细胞介导的细胞毒性”或“ADCC”是指一种形式的细胞毒性,其中结合到存在于某些细胞毒性细胞(例如,自然杀伤(NK)细胞、嗜中性粒细胞和巨噬细胞)上的Fc受体(FcR)上的分泌型Ig使得这些细胞毒性效应细胞能够特异性结合到携带抗原的靶细胞

并且随后用细胞毒素杀死靶细胞。导向到靶细胞的表面的特异性高亲和力IgG抗体“武装”细胞毒性细胞并且对于此类杀死是绝对需要的。靶细胞的裂解在细胞外发生,需要直接的细胞对细胞接触,并且不涉及补体。设想除抗体之外,具有特异性地结合到携带ALK7的靶细胞的能力的包含Fc区的其他蛋白质,具体地Fc融合蛋白将能够实现细胞介导的细胞毒性。为了简单起见,由Fc融合蛋白的活性产生的细胞介导的细胞毒性在本文中还称为ADCC活性。

[0086] 被分离的ALK7结合蛋白(例如,ALK7抗体,包括ALK7结合片段、其变体和衍生物)、多核苷酸、载体、细胞或组合物是呈并非在自然界中发现的形式的蛋白质(例如,抗体)、多核苷酸、载体、细胞或组合物。分离的蛋白质、多核苷酸、载体、细胞或组合物包括已被纯化到不再呈它们在自然界中被发现的形式的程度的那些。在一些实施方案中,被分离的蛋白质、多核苷酸、载体、细胞或组合物是基本上纯的。分离的蛋白质和分离的核酸不含或基本上不含它们所天然地缔合的物质,诸如在其天然环境或它们被制备(当这种制备是通过在体外或体内实践的重组DNA技术进行时)的环境(例如,细胞培养物)中它们与其一起存在的其他多肽或核酸。蛋白质和核酸可与稀释剂或佐剂一起配制并且仍然用于分离的实践目的-例如,如果用于涂覆在免疫测定中使用的微量滴定板,蛋白质将通常与明胶或其他载体混合,或者当用于诊断或疗法时,蛋白质将与药学上可接受的载体或稀释剂混合。

[0087] 术语“受试者”、“个体”、“动物”、“患者”和“哺乳动物”是指任何受试者,具体地是哺乳动物受试者,希望对它们进行诊断、预后或治疗。哺乳动物受试者包括但不限于人类、非人类灵长类动物、家畜动物、农场动物、啮齿类动物等,所述受试者将是特定治疗的接受者。

[0088] 术语“药物组合物”是指呈允许活性成分的生物活性有效的形式并且不含有在对于施用所述组合物的受试者具有不可接受的毒性的浓度下的另外组分的制剂。这种组合物可以是无菌的。

[0089] 如本文所公开的多肽(例如,抗原结合蛋白,包括抗体)的“有效量”是足以实施明确说明的目的的量。根据所说明的目的,“有效量”可凭经验并以常规方式来确定。术语“治疗有效量”是指有效于“治疗”受试者(例如,哺乳动物,诸如人类)的疾病或病状并且为具有所述疾病或病状的受试者提供一定的改善或益处的多肽(例如,抗原结合蛋白,包括抗体)或其他药物的量。因此,“治疗有效的”量是提供ALK7介导的疾病或病状的至少一种临床症状的一定缓和、减轻和/或减少的量。与可通过本公开的方法治疗的疾病或病状相关联的临床症状是熟知的。此外,治疗作用不需要是完全的或根治的,只要向受试者提供一定益处即可。在一些实施方案中,术语“治疗有效的”是指能够降低有需要的受试者中的ALK7活性的治疗剂的量。施用的实际量以及施用的速率和时程将取决于所治疗对象的性质和严重性。治疗处方,例如,对剂量的决定等,是在全科医生和其他医生的责任范围内。抗体和其抗原结合片段的适当剂量通常是已知的;参见,Ledermann等人,Int.J.Cancer 47:659-664 (1991);Bagshawe等人,Ant.Immun.and Radiopharm.4:915-922 (1991)。

[0090] “足够的量”或在具有ALK7介导的疾病或病状的受试者中实现特定结果的“足够的量”是指治疗剂(例如,如本文公开的抗原结合蛋白,包括抗体)的有效于产生所需作用(其任选地是治疗作用(即,通过施用治疗有效量))的量。在一些实施方案中,这种特定结果是有需要的受试者中ALK7活性的降低。

[0091] 术语“标记”是指直接地或间接地缀合到部分诸如抗ALK7抗体以便生成“标记的”部分的可检测化合物或组合物。所述标记本身可以是可检测的(例如,放射性同位素标记或荧光标记),或在酶标记的情况下,可催化可检测的底物化合物或组合物的化学改变。

[0092] 诸如“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”、“治疗(to treat)”或“改善(ameliorating)”和“改善(to ameliorate)”的术语是指:(a)治愈、减慢、减轻所诊断的病理病状或病症的症状和/或阻止其进展的治疗措施,以及(b)防止和/或减慢所靶向的疾病或病状的发展的预防性或防止性措施。因此,需要治疗的受试者包括已具有所述疾病或病状的那些受试者;具有发展所述疾病或病状的风险的那些受试者;以及在其中预防所述疾病或病状的那些受试者。在某些实施方案中,如果受试者显示例如与所述疾病或病状相关联的症状的完全、部分或瞬时改善或消除,则受试者根据本文提供的方法成功地“被治疗”。在一些实施方案中,本公开提供一种用于治疗选自以下的疾病、病症或病状的方法:肥胖症(例如,腹部肥胖症);胰岛素抗性;代谢综合征和其他代谢性疾病或病状;脂质病症诸如低HDL水平、高LDL水平、高脂血症、高甘油三酯血症或血脂异常;脂蛋白畸变;降低的甘油三酯;炎症(例如,肝脏炎症和/或脂肪组织炎症)、脂肪肝疾病;非酒精性脂肪肝疾病;高血糖;葡萄糖耐量降低(IGT);高胰岛素血症;高胆固醇(例如,高LDL水平和高胆固醇血症);心血管疾病诸如心脏病包括冠心病、充血性心力衰竭、中风、外周血管疾病、动脉粥样硬化;动脉硬化和高血压;X综合征;血管再狭窄;神经病;视网膜病;神经变性疾病;内皮功能障碍、呼吸功能障碍、肾疾病(例如,肾病);胰腺炎;多囊卵巢综合征;升高的尿酸水平;血色病(铁超负荷);黑棘皮病(皮肤上的黑斑);以及癌症(例如,骨髓瘤(多发性骨髓瘤、浆细胞瘤、局部骨髓瘤或脊髓外骨髓瘤)或卵巢癌(例如,上皮卵巢癌)、乳腺癌、结肠癌、子宫内膜癌、肝癌、肾癌、胰腺癌、胃癌、子宫癌或结肠癌);以及与以上疾病或病状中的一种或多种或与超重(例如,25kg/m²的BMI)或与过多体脂相关联的其他病症/病状。

[0093] 如本文所用,“与…组合”或“组合疗法”是指任何施用形式,使得附加疗法(例如,第二、第三、第四等)在身体中仍然有效(例如,多种化合物在受试者中同时有效,这可包括这些化合物的协同作用)。有效性可能与血液、血清或血浆中的药剂的可测量的浓度不相关。例如,不同的治疗化合物可在相同的制剂中或在单独的制剂中同时地或顺序地并且根据不同的时间表施用。因此,接受这种治疗的受试者可受益于不同疗法的组合作用。本文提供的一种或多种ALK7结合蛋白可与一种或多种其他附加的药剂和/或支持性疗法同时施用、在其之前施用或在其之后施用。一般来说,每种治疗剂将在一定剂量下和/或根据针对此特定药剂确定的时间表施用。在方案中采用的特定组合将考虑本公开的拮抗剂与疗法和/或所需结果的相容性。

[0094] 除非另外指示,否则本公开的方法和技术通常是根据已知的常规方法并且如本公开通篇引用和论述的各种一般性和更特定的参考文献中所述的来执行。参见,例如 Sambrook等人,Molecular Cloning:A Laboratory Manual,第3版,Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,N.Y. (2001) 和 Ausubel等人,Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing Associates(1992),以及 Harlow and Lane Antibodies:A Laboratory Manual Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,N.Y. (1990),其中的全部以引用的方式并入本文。

[0095] 术语“癌症”、“肿瘤”、“癌性”和“恶性”是指或描述哺乳动物的特征通常在于细胞

生长不受调控的生理病状。癌症的实例包括但不限于癌包括腺癌、淋巴瘤、母细胞瘤、黑色素瘤、肉瘤和白血病。此类癌症的更具体的实例包括鳞状细胞癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、胃肠癌、霍奇金氏淋巴瘤和非霍奇金氏淋巴瘤、胰腺癌、胶质母细胞瘤、神经胶质瘤、宫颈癌、卵巢癌、肝癌诸如肝癌和肝细胞瘤、膀胱癌、乳腺癌(包括激素介导的乳腺癌,参见,例如Innes等人,Br. J. Cancer 94:1057-1065 (2006))、结肠癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、骨髓瘤(诸如多发性骨髓瘤)、唾液腺癌、肾癌诸如肾细胞癌和维尔姆斯氏瘤、基底细胞癌、黑色素瘤、前列腺癌、外阴癌、甲状腺癌、睾丸癌、食管癌、各种类型的头颈癌和粘液来源的癌症诸如粘液性卵巢癌、胆管癌(肝)和肾乳头状癌。在具体实施方案中,所述癌症是乳腺癌、子宫内膜癌或子宫癌。在另一个实施方案中,所述癌症是骨髓瘤(例如,多发性骨髓瘤、浆细胞瘤、局部骨髓瘤和脊髓外骨髓瘤)或子宫内膜癌、胃癌、肝癌、结肠癌、肾癌或胰腺癌。

[0096] 术语“多核苷酸”和“核酸”可互换使用并且意图涵盖单数个核酸以及复数个核酸,并且是指分离的核酸分子或构建体,例如信使RNA (mRNA)、互补DNA (cDNA) 或质粒DNA (pDNA)。在某些实施方案中,多核苷酸包含常规磷酸二酯键或非常规键(例如酰胺键,诸如肽核酸(PNA)中所存在的酰胺键)。术语“核酸”是指多核苷酸中存在的任何一个或多个核酸片段,例如DNA、cDNA或RNA片段。当应用于核酸或多核苷酸时,术语“分离的”是指已从其天然环境取出的核酸分子、DNA或RNA,例如,包含在载体中的编码抗原结合蛋白的重组多核苷酸出于本公开的目的被认为是分离的。分离的多核苷酸的另外的实例包括维持在异源性宿主细胞中或以溶液形式自其他多核苷酸纯化(部分纯化或基本上纯化)的重组多核苷酸。分离的RNA分子包括本公开的多核苷酸的体内或体外RNA转录物。根据本公开的分离的多核苷酸或核酸还包括以合成方式产生的此类分子。此外,多核苷酸或核酸可包括调节元件,诸如启动子、增强子、核糖体结合位点或转录终止信号。

[0097] 术语“载体”意指能够在宿主细胞中递送并且在一些实施方案表达一种或多种感兴趣的基因或序列的构建体。载体的实例包括但不限于病毒载体、裸DNA或RNA表达载体、质粒、粘粒或噬菌体载体、与阳离子凝缩剂相关的DNA或RNA表达载体、包封在脂质体中的DNA或RNA表达载体、以及某些真核细胞(诸如生产细胞)。

[0098] 术语“宿主细胞”是指携带或能够携带重组核酸的一个细胞或细胞群体。宿主细胞可以是原核的(例如,大肠杆菌)或真核的。宿主细胞可以是真菌细胞,包括酵母诸如酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)、巴斯德毕赤酵母(*Pichia pastoris*)或粟酒裂殖酵母(*Schizosaccharomyces pombe*)。宿主细胞还可以是各种动物细胞中的任一种,诸如昆虫细胞(例如,Sf-9)或哺乳动物细胞(例如,HEK293F、CHO、COS-7、NIH-3T3、NS0、PER.C6®和杂交瘤)。在另外的实施方案中,宿主细胞是选自由以下组成的组的CHO细胞:CHO-K、CHO-0CHO-Lec10、CHO-Lec13、CHO-Lec1、CHO Pro⁻5和CHO dhfr⁻。在具体实施方案中,宿主细胞是杂交瘤。

[0099] 术语“多肽”、“肽”以及“蛋白质”在本文可互换使用,以指具有任何长度的氨基酸的聚合物。聚合物可以是直链或支链的,它可包含修饰的氨基酸,并且它可间杂有非氨基酸。所述术语还涵盖经天然或通过干涉修饰的氨基酸聚合物;例如二硫键形成、糖基化、脂化、乙酰化、磷酸化或任何其他操纵或修饰,诸如与标记组分缀合。在所述定义内还包括,例如,含有氨基酸的一种或多种类似物(包括,例如,非天然氨基酸等)以及本领域中已知的其他修饰的多肽。应了解,因为在一些实施方案中所提供的ALK7结合蛋白基于抗体,所以所述

ALK7结合蛋白可作为单链或缔合的链而存在。

[0100] “重组”多肽、蛋白质或抗体是指通过重组DNA技术产生的多肽、蛋白质或抗体。出于本公开的目的,在宿主细胞中表达的重组产生的多肽、蛋白质和抗体被认为是分离的,已通过任何适合技术分离、分馏或部分地或基本上纯化的天然或重组多肽也被认为是分离的。

[0101] 本公开中还包括多肽的片段、变体或衍生物以及它们的任何组合。当提及多肽和蛋白质时,术语“片段”包括保留参考多肽或蛋白质的至少一些特性的任何多肽或蛋白质。多肽的片段包括蛋白水解片段,以及缺失片段。

[0102] 术语“变体”是指与亲本抗体或多肽序列因至少一个氨基酸修饰而不同的抗体或多肽序列。抗体或多肽的变体包括片段,并且还包括由于氨基酸取代、缺失或插入而具有改变的氨基酸序列的抗体或多肽。变体可以是天然或非天然存在的。非天然存在的变体可使用本领域已知的诱变技术来产生。变体多肽可包含保守或非保守氨基酸取代、缺失或添加。

[0103] 术语“衍生物”在应用于抗体或多肽时是指已改变以便表现出天然抗体或多肽上不存在的另外特征的抗体或多肽。“衍生物”抗体的实例是与第二多肽或另一个分子(例如,聚合物,诸如PEG、发色团或荧光团)或原子(例如,放射性同位素)的融合体或缀合物。

[0104] 术语“氨基酸取代”是指用另一氨基酸残基置换亲本序列中存在的氨基酸残基。氨基酸可在亲本序列中例如通过化学肽合成或通过已知的重组方法被取代。因此,提及“位置X处的取代”或“位置X处的取代”是指位置X处存在的氨基酸残基用替代氨基酸残基取代。在一些实施方案中,取代模式可根据图式AXY描述,其中A是对应于位置X处天然存在的氨基酸残基的单字母代码,并且Y是取代氨基酸残基。在其他实施方案中,取代模式可根据图式XY来描述,其中Y是对应于取代位置X处天然存在的氨基酸残基的氨基酸残基的单字母代码。

[0105] “保守氨基酸取代”是氨基酸残基用具有相似侧链的氨基酸残基置换的取代。具有相似侧链的氨基酸残基家族先前已定义,包括碱性侧链(例如,Lys、Arg、His)、酸性侧链(例如,Asp、Glu)、不带电极性侧链(例如,Gly、Asp、Gln、Ser、Thr、Tyr、Cys)、非极性侧链(例如,Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met、Trp)、 β -分支侧链(例如,Thr、Val、Ile)和芳族侧链(例如,Tyr、Phe、Trp、His)。因此,如果多肽中的氨基酸残基用来自同一侧链家族的另一氨基酸残基置换,则取代被认为是保守的。在另一个实施方案中,一连串氨基酸残基可用侧链家族成员的顺序和/或组成不同的结构上相似的氨基酸串保守地置换。

[0106] 非保守取代包括如下取代:其中(a)具有正电性侧链(例如,Arg、His或Lys)的残基取代负电性残基(例如,Glu或Asp)或被其取代,(b)亲水性残基(例如,Ser或Thr)取代疏水性残基(例如,Ala、Leu、Ile、Phe或Val)或被其取代,(c)Cys或Pro取代任何其他残基或被其取代,或(d)具有大体积疏水性或芳族侧链的残基(例如,Val、His、Ile或Trp)取代具有较小侧链的残基(例如,Ala或Ser)或不具有侧链的残基(例如,Gly)或被其取代。

[0107] 其他取代可易于鉴定。例如,对于氨基酸丙氨酸,取代可从D-Ala、Gly、 β -Ala、L-Cys和D-Cys中的任一种取得。对于赖氨酸,置换可以是D-Lys、Arg、D-Arg、高-Arg、Met、D-Met、鸟氨酸或D-鸟氨酸中的任一种。通常,可预期诱导分离的多肽的特性变化的功能重要区中的取代是如下取代:其中(a)极性残基(例如,Ser或Thr)取代疏水性残基(例如,Leu、Ile、Phe或Ala)(或被其取代);(b)Cys残基取代任何其他残基(或被其取代);(c)具有正电性侧链的残基(例如,Lys、Arg或His)取代具有负电性侧链的残基(例如,Glu或Asp)(或被其

取代) ;或(d)具有大体积侧链的残基(例如,Phe)取代不具有这种侧链的残基(例如,Gly)(或被其取代)。前述非保守取代之一可改变蛋白质的功能特性的可能性也与取代相对于蛋白质的功能重要区的位置相关:一些非保守取代可相应地对于生物特性具有很少或几乎没有影响。

[0108] 术语“氨基酸插入”是指在亲本序列中存在的两个氨基酸残基之间引入新的氨基酸残基。氨基酸残基可例如通过化学肽合成或通过本领域中已知的重组方法插入亲本序列中。因此,其中X和Y对应于氨基酸残基位置的短语“位置X与Y之间的插入”或“Kabat位置X与Y之间的插入”(例如,位置239与240之间的半胱氨酸氨基酸残基插入)是指在X位置与Y位置之间插入氨基酸残基,并且还是指在编码位置X和Y处的氨基酸残基的密码子之间插入编码氨基酸残基的密码子的核酸序列。

[0109] 两个多核苷酸或多肽序列之间的术语“序列同一性百分比”或“同一性百分比”是指在比较窗口上由所述序列共享的相同匹配位置数,其考虑到为进行两个序列的最佳比对必须引入的添加或缺失(即,间隙)。匹配位置是靶序列和参考序列二者中呈现相同核苷酸或氨基酸的任何位置。靶序列中呈现的间隙不做计数,因为间隙不是核苷酸或氨基酸。同样,参考序列中呈现的间隙不做计数,因为对靶序列核苷酸或氨基酸计数,而不对来自参考序列的核苷酸或氨基酸计数。序列同一性百分比通过以下方式计算:确定两个序列中出现相同的氨基酸残基或酸碱基的位置数以得到匹配位置数,用匹配位置数除以比较窗中的位置总数,且将结果乘以100以得到序列同一性百分比。两个序列之间的序列的比较和序列同一性百分比的确定可使用易于获得的软件程序来完成。合适的软件程序可自各种来源获得,并且可用于比对蛋白质和核苷酸序列两者。确定序列同一性百分比的一种合适程序为bl2seq,其为可自美国政府国家生物技术信息中心BLAST网址(blast.ncbi.nlm.nih.gov)得到的BLAST程序套件的部分。Bl2seq使用BLASTN或BLASTP算法执行两个序列之间的比较。BLASTN用于比较核酸序列,而BLASTP用于比较氨基酸序列。其他合适的程序是例如Needle、Stretcher、Water或Matcher,其为生物信息程序的EMBOSS套件的部分,并且也可自欧洲生物信息研究所(EBI)在www.ebi.ac.uk/Tools/psa上得到。

[0110] 用于携带CDR或一组CDR的结构通常是抗体重链或轻链序列或其一部分,其中所述CDR或CDR组位于对应于由重排免疫球蛋白基因编码的天然存在的VH和VL抗体可变结构域的所述CDR或CDR组的位置处。免疫球蛋白可变结构域及其CDR的结构和位置可易于由本领域技术人员使用程序来确定,并且已知的可变结构域残基编号系统诸如Chothia、Chothia+和Kabat可常规地通过参考Kabat来确定(Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest.第4版U.S.DHHS.1987,和可在互联网上获得的工具(例如,在bioinf.org.uk/abysis/sequence_input/key_annotation/key_annotation.html;以及immuno.bme.nwu.edu上)),其以引用的方式整体并入本文。

[0111] CDR还可由其他支架携带,诸如纤连蛋白、细胞色素B、白蛋白(例如,ALBUdAb(Domantis/GSK)和ALB-Kunitz(Dyax))、3或6个氨基酸的非结构化重复序列(例如,PASylation®技术和XTEN®技术)以及含有弹性蛋白样重复序列结构域的序列(参见,例如美国专利申请号61/442,106,其以引用的方式整体并入本文)。

[0112] 基本上如本文列出的CDR氨基酸序列可作为CDR携带在人类可变结构域或其一部分中。基本上如本文列出的HCDR3序列表示本公开的实施方案,并且这些中的每一个可作

为HCDR3携带在人类重链可变结构域或其主要部分中。

[0113] 本公开中采用的可变结构域可从任何种系或重排人类可变结构域获得,或者可以是基于已知的人类可变结构域的共有序列的合成可变结构域。CDR序列(例如,CDR3)可使用重组DNA技术来引入到缺少CDR(例如,CDR3)的可变结构域的所有组成成分中。

[0114] 例如,Marks等人(Bio/Technology 10:779-783(1992);其以引用的方式整体并入本文)提供产生抗体可变结构域的所有组成成分的方法,其中导向在可变结构域的5'末端处或与5'末端相邻的共有引物用于与人类VH基因的第三框架区的共有引物结合以提供缺少CDR3的VH可变结构域的所有组成成分。Marks等人还描述此所有组成成分如何可与特定抗体的CDR3组合。使用类似技术,本公开的CDR3衍生的序列可用缺少CDR3的VH或VL结构域的所有组成成分改组,并且改组的完整VH或VL结构域可与同源VL或VH结构域组合以提供抗原结合蛋白。所述所有组成成分然后可在合适的宿主系统中展示,所述合适的宿主系统诸如国际申请公布号W092/01047或任何随后大量的文献(包括Kay等人,(1996) Phage Display of Peptides and Proteins:A Laboratory Manual, San Diego:Academic Press)的噬菌体展示系统,使得可选择合适的抗原结合蛋白。所有组成成分可由104个个体成员以上,例如 10^6 至 10^8 或 10^{10} 个成员之间的任一个组成。其他合适的宿主系统包括酵母展示、细菌展示、T7展示以及核糖体展示。对于核糖体展示的评述,参见Lowe等人,Curr.Pharm.Biotech.517-527(2004)和国际申请公布号W092/01047,其中的每个以引用的方式整体并入本文。类似改组或组合技术也由Stemmer(Nature 370:389-391(1994),其以引用的方式整体并入本文)公开,其描述与 β -内酰胺酶基因有关的技术但观察到所述方法可用于生成抗体。

[0115] 据称,如果ALK7结合蛋白与ALK7结合的程度使得它在一定程度上阻断参考分子与ALK7的结合,则所述ALK7结合蛋白(例如,抗ALK7抗体)与参考分子“竞争”结合到ALK7。蛋白质竞争结合到ALK7并且因此干扰、阻断或“交叉阻断”彼此与ALK7的结合的能力可通过本领域中已知的任何标准竞争性结合测定(包括例如竞争ELISA测定、表面等离子体共振(SPR; **BIACORE®**, Biosensor, Piscataway, N.J.))或根据由Scatchard等人(Ann.N.Y.Acad.Sci.51:660-672(1949))所述的方法来确定。据称,ALK7结合蛋白可使参考分子与ALK7的结合竞争性地抑制例如至少90%、至少80%、至少70%、至少60%或至少50%。根据一些实施方案,ALK7结合蛋白使参考分子与ALK7的结合竞争性地抑制至少90%、至少80%、至少70%、至少60%或至少50%。根据其他实施方案,ALK7结合蛋白使参考分子与ALK7的结合竞争性地抑制至少90%、至少80%、至少70%、至少60%或至少50%。

[0116] ALK7结合蛋白

[0117] 提供特异性地结合ALK7的蛋白质。在一些实施方案中,提供拮抗剂ALK-7结合蛋白。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是抗体。在另外的实施方案中,抗体是拮抗剂抗ALK7抗体。

[0118] 如本文所用,术语“ALK7”是指来自任何物种的活化素受体样激酶-7蛋白的家族以及通过诱变或其他修饰来源于此类ALK7蛋白的变体。在本文中提及ALK7被理解为提及当前鉴定的形式中的任一种。ALK7家族的成员通常是跨膜蛋白,由具有富含半胱氨酸的区域的配体结合胞外结构域、跨膜结构域和具有预测的丝氨酸/苏氨酸激酶活性的胞质结构域构成。存在人类ALK7的各种天然存在的同种型。规范人类ALK7同种型1前体蛋白的序列(NCBI

Ref Seq NP_660302.2) 如下:

[0119] 1 MTRALCSALR QALLLLAAAA ELSPGLKVCV LLCDSNFTC QTEGACWASV MLTNGKEQVI
61 KSCVSLPELN AQVFCHSSNN VTKTECCFTD FCNNITLHLP TASNAPKLG PMELAIITV
121 PVCLLSIAAM LTVWACQGRQ CSYRKKKRPN VEEPLSECNL VNAGKTLKDL IYDVTASGSG
181 SGLPLLVRQT IARTIVLQEI VGKGRFGEVW HGRWCGEDVA VKIFSSRDER SWFREAEIYQ
241 TVMLRHENIL GFIAADNKDN GTWTQLWLVS EYHEQGSLYD YLNRNIVTVA GMIKLALSIA
301 SGLAHLHMEI VGTQGKPAIA HRDIKSKNIL VKKCETCAIA DLGLAVKHDS ILNTIDIPQN
361 PKVGTKRYMA PEMLDDTMNV NIFESFKRAD IYSVGLVYWE IARRCSVGGI VEEYQLPYYD
421 MVSPPDSIEE MRKVVCQKQF RPSIPNQWQS CEALRVMGRI MRECWYANGA ARLTALRIKK

[0120] 481TISQLCVKED CKA (SEQ ID NO:85) 信号肽由单一下划线指示并且胞外结构域以粗体指示。

[0121] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白以是ALK7结合蛋白对于不是TGF- β 受体家族成员的对照蛋白的亲力的至少100、500或1000倍的亲和力结合ALK7。在某些实施方案中,ALK7结合蛋白结合ALK7并且具有 $<1\mu\text{M}$ 、 $<100\text{nM}$ 、 $<10\text{nM}$ 、 $<1\text{nM}$ 、 $<0.1\text{nM}$ 、 $<10\text{pM}$ 、 $<1\text{pM}$ 或 $<0.1\text{pM}$ 的解离常数(K_d)。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白对于人类ALK7具有在 $\leq 1\mu\text{M}$ 且 $\geq 0.1\text{pM}$ 、 $\leq 100\mu\text{M}$ 且 $\geq 0.1\text{pM}$ 或 $\leq 100\mu\text{M}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ 的范围内的 K_d 。

[0122] 在一些实施方案中,使用BIACORE®分析来确定ALK7结合蛋白(例如,抗ALK7抗体)与参考ALK7结合蛋白(例如,抗ALK7抗体)竞争结合到ALK7蛋白/阻断参考ALK7结合蛋白结合到ALK7蛋白的能力。在其中BIACORE®仪器(例如,BIACORE®3000)根据制造商的建议操作的另一个实施方案中,ALK7-Fc融合蛋白通过先前附接的抗niFc IgG被捕获在CM5BIACORE®芯片上以生成ALK7涂覆的表面。通常200-800个共振单位的ALK7-Fc(二聚体)联接到芯片(容易地给出可测量的结合水平但是通过所使用的测试试剂的浓度可易于饱和的量)。

[0123] 将待评定其彼此竞争/阻断彼此的能力的两种ALK7结合蛋白(称为A*和B*)在一比一摩尔比的结合位点下混合在合适的缓冲液中以产生测试混合物。当在结合位点基础上计算浓度时,ALK7结合蛋白的分子量被认为是ALK7结合蛋白的总分子量除以该ALK7结合蛋白上的ALK7结合位点数。测试混合物中的每种ALK7结合蛋白(即,A*和B*)的浓度应足够高来易于使捕获在BIACORE®芯片上的ALK7-Fc分子上的对于此ALK7结合蛋白的结合位点饱和。混合物中的A*和B*ALK7结合蛋白在相同的摩尔浓度下(在结合基础上),并且所述浓度通常在1.00与1.5微摩尔之间(在结合位点基础上)。还制备仅含有ALK7结合蛋白A*和仅含有ALK7结合蛋白B*的单独溶液。这些溶液中的ALK7结合蛋白A*和ALK7结合蛋白B*应在相同的缓冲液中并且在相同的浓度下,如在测试混合物中。将测试混合物在ALK7-Fc涂覆的BIACORE®芯片上经过,并且记录结合的总量。然后以某种方式处理芯片,以便在不损坏结合芯片的ALK7-Fc的情况下取出结合的ALK7结合蛋白。通常,这通过用30mM HCl处理芯片60秒来完成。然后将仅ALK7结合蛋白A*的溶液在ALK7-Fc涂覆的表面上经过,并且记录结合的量。再次处理芯片,以便在不损坏结合芯片的ALK7-Fc的情况下取出结合的抗体。然后将仅ALK7结合蛋白B*的溶液在ALK7-Fc涂覆的表面上经过,并且记录结合的量。接下来计算ALK7结合蛋白A*和ALK7结合蛋白B*的混合物的最大理论结合,并且这是当单独地在ALK7表面上经过时每种ALK7结合蛋白的结合的总和。如果实际记录的混合物的结合小于此理论最大值,则两种ALK7结合蛋白彼此竞争/阻断彼此。因此,一般来说,阻断ALK7结合蛋白是在以

上BIACORE®阻断测定中结合到ALK7的蛋白质,使得在测定过程中并且在第二ALK7结合蛋白的存在下,记录的结合在组合的两种ALK7结合蛋白的最大理论结合(如以上定义)的80%与0.1%之间(例如,80%至4%),具体地在最大理论结合的75%与0.1%之间(例如,75%至4%),并且更具体地在最大理论结合的70%与0.1%之间(例如,70%至4%)。

[0124] 以上所述的BIACORE®测定是用于确定两种ALK7结合蛋白诸如抗ALK7抗体是否彼此竞争结合ALK7/阻断彼此结合ALK7的示例性测定。在极少数的情况下,特定ALK7结合蛋白可能不结合到通过抗Fc IgG联接到CM5BIACORE®芯片的ALK7-Fc(当ALK7上的相关结合位点被ALK7与Fc的键联掩蔽或破坏时,这可能发生)。在此类情况下,阻断可使用ALK7的标记版本例如C末端His标记的ALK7来确定。在此特定形式中,抗His抗体将联接到BIACORE®芯片,并且然后His标记的ALK7将在芯片的表面上经过并被抗His抗体捕获。交叉阻断分析将基本上如上所述实施,不同的是在每个芯片再生循环之后,新的His标记的ALK7将被加载回到用抗His抗体涂覆的表面上。此外,各种其他已知的标签和标签结合蛋白组合可用于这种阻断分析(例如,HA标签与抗HA抗体;FLAG标签与抗FLAG抗体;生物素标签与抗生物素蛋白链菌素)。以下总体上描述用于确定ALK7结合蛋白是否阻断或能够阻断参考ALK7结合蛋白与ALK7的结合的ELISA测定。

[0125] 在一些实施方案中,使用ELISA来确定ALK7结合蛋白(例如,抗ALK7抗体)与参考ALK7结合蛋白(例如,抗ALK7抗体或ALK7配体)竞争结合到ALK7的能力。这种测定的一般性原理是将参考ALK7结合蛋白(例如,抗ALK7抗体)涂覆到ELISA板的孔上。以溶液形式添加过量的第二潜在阻断测试ALK7结合蛋白(即,不结合到ELISA板)。然后将有限量的ALK7(或可选地ALK7-Fc)添加到孔。涂覆的参考ALK7结合蛋白和呈溶液形式的测试ALK7结合蛋白竞争结合有限数量的ALK7(或ALK7-Fc)分子。洗涤板以去除未由涂覆的参考ALK7结合蛋白结合的ALK7并且还去除测试溶液相ALK7结合蛋白以及测试溶液相ALK7结合蛋白与ALK7之间形成的任何复合物。然后使用适当的ALK7检测试剂测量结合的ALK7的量。能够阻断涂覆的参考ALK7结合蛋白与ALK7的结合的呈溶液形式的测试ALK7结合蛋白将能够导致相对于在第二溶液相测试ALK7结合蛋白不存在下涂覆的参考ALK7结合蛋白可结合的ALK7分子数量的涂覆的参考ALK7结合蛋白可结合的ALK7分子数量的降低。用于测定的背景信号定义为在具有涂覆的参考ALK7结合蛋白、溶液相测试ALK7结合蛋白、仅ALK7缓冲液(即,没有ALK7)以及ALK7检测试剂的孔中获得的信号。用于测定的阳性对照信号定义为在具有涂覆的参考ALK7结合蛋白、仅溶液相测试ALK7结合蛋白缓冲液(即,没有溶液相测试ALK7结合蛋白)、ALK7和ActRII受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)检测试剂的孔中获得的信号。ELISA测定以某种方式运行,使得具有至少3倍于背景信号的阳性对照信号。作为方法伪像的对照,交叉阻断测定可以刚才所述的形式运行,并且也可反转,其中测试ALK7结合蛋白作为涂覆的抗体并且参考ALK7结合蛋白作为溶液相抗体。

[0126] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白以是ALK7结合蛋白对于不是TGF- β 受体家族成员的对照蛋白的亲力的至少100、500或1000倍的亲和力结合ALK7。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白以是ALK7结合蛋白对于不是TGF- β 受体家族成员的对照蛋白的亲力的至少100、500或1000倍的亲和力结合ALK7。在某些实施方案中,ALK7结合蛋白结合ALK7并且具有 $<1\mu\text{M}$ 、 $<100\text{nM}$ 、 $<10\text{nM}$ 、 $<1\text{nM}$ 、 $<0.1\text{nM}$ 、 $<10\text{pM}$ 、 $<1\text{pM}$ 或 $<0.1\text{pM}$ 的解离常数(K_D)。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白对于人类ALK7具有在 $\leq 1\mu\text{M}$ 且 $\geq 0.1\text{pM}$ 、 $\leq 100\mu\text{M}$ 且 $\geq 0.1\text{pM}$ 或 $\leq 100\mu\text{M}$ 且

$\geq 1\text{pM}$ 的范围内的 K_D 。

[0127] 在一些实施方案中,使用基于细胞的脂解抑制测定来确定ALK7结合蛋白(例如,拮抗剂抗ALK7抗体)减少(抑制)哺乳动物白色脂肪细胞中ALK7介导的脂解抑制的能力。在一些实施方案中,脂解抑制测定使用成熟的白色脂肪细胞(例如,人类、小鼠或大鼠)来执行以确定ALK7结合蛋白(例如,抗ALK7抗体)降低ALK7活性的能力。用于实施脂解测定的试剂盒、试剂和方法可商购获得并且在本领域中是已知的。在具体实施方案中,脂解抑制测定如在本文中的实施例中所提供的执行。在其他实施方案中,测定根据如在可商购获得的脂解测定试剂盒中所提供的说明书和试剂来执行(例如,BioAssay Systems公司,EnzyChrom™脂肪分解测定试剂盒,目录号EAPL-200;Abcam公司,目录号ab185433;Zen-Bio公司,目录号LIP-1-NCL1;BioVision公司,目录号K577-100;Sigma-Aldrich公司,目录号MAK211;以及AdipoLyze™脂解检测测定,Lonza公司,目录号193339)。

[0128] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂并且使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使成熟白色脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至95%、10%至90%、10%至85%、10%至80%、10%至75%、10%至70%、10%至65%、10%至60%、10%至55%、10%至50%或10%至45%,如在活化素B(50ng/ml)的存在下执行的脂解抑制测定中使用标准技术和条件所确定(例如,如在本文的实施例中所述)。在其他实施方案中,ALK7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使成熟白色脂肪细胞中的脂解增加至少5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或95%或约100%,如在活化素B(50ng/ml)的存在下执行的脂解抑制测定中使用标准技术和条件所确定(例如,如在本文的实施例中所述)。

[0129] 依赖于ALK7信号传导的药效动力学参数可测量为ALK7结合蛋白的体内测试的终点,以便鉴定能够中和ALK7并提供治疗益处的那些结合蛋白。ALK7中和结合剂定义为能够导致与媒介物处理的动物相比这种药效动力学参数的统计上显著的变化了的ALK7中和结合剂。这种体内测试可在任何合适的哺乳动物(例如,小鼠、大鼠或猴)中执行。

[0130] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是特异性地结合ALK7的抗体。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白是全长抗ALK7抗体。在另外的实施方案中,所述抗体是单克隆抗体、重组抗体、人类抗体、人源化抗体、嵌合抗体、双特异性抗体、多特异性抗体或其ALK7结合抗体片段。

[0131] 在一些实施方案中,抗ALK7抗体是ALK7结合抗体片段。在一些实施方案中,ALK7结合抗体片段是:Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv片段、双体或单链抗体分子。在另外的实施方案中,ALK7抗体是Fd、单链Fv(scFv)、二硫键连接的Fv、V-NAR结构域、IgNar、胞内体、IgG Δ CH2、微型抗体、F(ab')₃、四体、三体、双体、单结构域抗体、DVD-Ig、Fcab、mAb²、(scFv)₂、scFv-Fc或双scFv。

[0132] 在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白是包含VH和VL的抗体。在一些实施方案中,抗ALK7抗体还包含重链恒定区或其片段。在一些实施方案中,所述抗体包含选自以下组成的组的重链免疫球蛋白恒定区:(a)人类IgA恒定区或其片段;(b)人类IgD恒定区或其片段;

(c) 人类IgE恒定结构域或其片段；(d) 人类IgG1恒定区或其片段；(e) 人类IgG2恒定区或其片段；(f) 人类IgG3恒定区或其片段；(g) 人类IgG4恒定区或其片段；以及(h) 人类IgM恒定区或其片段。在某些实施方案中，ALK7结合蛋白包含重链恒定区或其片段，例如人类IgG恒定区或其片段。在另外的实施方案中，ALK7结合蛋白包含具有或已突变而具有改变的效应子功能和/或半衰期的重链免疫球蛋白恒定结构域。

[0133] 在具体实施方案中，ALK7结合蛋白是包含含有降低效应子功能的突变的IgG1重链恒定区的抗体(参见，例如Idusogie等人，*J. Immunol.* 166:2571-2575 (2001)；Sazinsky等人，*PNAS USA* 105:20167-20172 (2008)；Davis等人，*J. Rheumatol.* 34:2204-2210 (2007)；Bolt等人，*Eur. J. Immunol.* 23:403-411 (1993)；Alegre等人，*Transplantation* 57:1537-1543 (1994)；Xu等人，*Cell Immunol.* 200:16-26 (2000)；Cole等人，*Transplantation* 68:563-571 (1999)；Hutchins等人，*PNAS USA* 92:11980-11984 (1995)；Reddy等人，*J. Immunol.* 164:1925-1933 (2000)；W097/11971和W007/106585；美国申请公布2007/0148167A1；McEarchern等人，*Blood* 109:1185-1192 (2007)；Strohl，*Curr. Op. Biotechnol.* 20:685-691 (2009)；以及Kumagai等人，*J. Clin. Pharmacol.* 47:1489-1497 (2007)，其中的每个以引用的方式整体并入本文)。

[0134] 在一些实施方案中，重链恒定区或其片段包括相对于野生型IgG恒定结构域的一个或多个氨基酸取代，其中修饰的IgG具有与具有野生型IgG恒定结构域的IgG的半衰期相比降低的ADCC。降低ADCC的所提供的抗体中含有的Fc序列工程化修饰的实例包括对应于以下的一个或多个修饰：IgG1-K326W、E333S；IgG2-E333S；IgG1-N297A；IgG1-L234A、L235A；IgG2-V234A、G237A；IgG4-L235A、G237A、E318A；IgG4-S228P、L236E；IgG2-EU序列118-260；IgG4-EU序列261-447；IgG2-H268Q、V309L、A330S、A331S；IgG1-C220S、C226S、C229S、P238S；IgG1-C226S、C229S、E233P、L234V、L235A；以及IgG1-L234F、L235E、P331S，其中位置编号是根据如在Kabat中的EU指数。

[0135] 在某些实施方案中，ALK7结合蛋白包含具有或已突变而具有降低的CDC活性的重链免疫球蛋白恒定结构域。在具体实施方案中，ALK7结合蛋白是包含含有降低CDC活性的突变的IgG1重链恒定区的抗体(参见，例如W097/11971和W007/106585；美国申请公布2007/0148167A1；McEarchern等人，*Blood* 109:1185-1192 (2007)；Hayden-Ledbetter等人，*Clin. Cancer* 15:2739-2746 (2009)；Lazar等人，*PNAS USA* 103:4005-4010 (2006)；Bruckheimer等人，*Neoplasia* 11:509-517 (2009)；Strohl，*Curr. Op. Biotechnol.* 20:685-691 (2009)；以及Sazinsky等人，*PNAS USA* 105:20167-20172 (2008)；其中的每个以引用的方式整体并入本文)。降低CDC的抗ALK7抗体中含有的Fc序列工程化修饰的实例包括对应于以下的一个或多个修饰：IgG1-S239D、A330L、I332E；IgG2EU序列118-260；IgG4-EU序列261-447；IgG2-H268Q、V309L、A330S、A331S；IgG1-C226S、C229S、E233P、L234V、L235A；IgG1-L234F、L235E、P331S；以及IgG1-C226S、P230S。

[0136] 在另外的实施方案中，重链恒定区或其片段包括相对于野生型IgG恒定结构域的一个或多个氨基酸取代，其中修饰的IgG具有与具有野生型IgG恒定结构域的IgG的半衰期相比增加的半衰期。例如，IgG恒定结构域可含有在位置251-257、285-290、308-314、385-389和428-436处的氨基酸残基的一个或多个氨基酸取代，其中氨基酸位置编号是根据如在Kabat中列出的EU指数。在某些实施方案中，IgG恒定结构域可含有以下中的一个或多个：在

Kabat位置252处用Tyr、Phe、Trp或Thr进行的氨基酸取代；在Kabat位置254处用Thr进行的氨基酸取代；在Kabat位置256处用Ser、Arg、Gln、Glu、Asp或Thr进行的氨基酸取代；在Kabat位置257处用Leu进行的氨基酸取代；在Kabat位置309处用Pro进行的氨基酸取代；在Kabat位置311处用Ser进行的氨基酸取代；在Kabat位置428处用Thr、Leu、Phe或Ser进行的氨基酸取代；在Kabat位置433处用Arg、Ser、Iso、Pro或Gln进行的氨基酸取代；或在Kabat位置434处用Trp、Met、Ser、His、Phe或Tyr进行的氨基酸取代。更具体地，IgG恒定结构域可含有相对于野生型人类IgG恒定结构域的氨基酸取代，包括在Kabat位置252处用Tyr进行的氨基酸取代、在Kabat位置254处用Thr进行的氨基酸取代以及在Kabat位置256处用Glu进行的氨基酸取代。

[0137] 在另外的实施方案中，ALK7结合蛋白是包含轻链免疫球蛋白恒定区的抗体。在另一个实施方案中，所述抗体包含人类Igκ恒定区或人类Igλ恒定区。

[0138] 在一些实施方案中，ALK7结合蛋白包含一组CDR：VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2和VL-CDR3，其中CDR存在于在表1A中公开的VH和VL对中。在另外的实施方案中，ALK7结合蛋白包含一组CDR，其中所述CDR存在于选自由以下组成的组的VH和VL对中：(a) SEQ ID NO:4的VH序列和SEQ ID NO:13的VL序列；(b) SEQ ID NO:22的VH序列和SEQ ID NO:31的VL序列；(c) SEQ ID NO:40的VH序列和SEQ ID NO:49的VL序列；以及(d) SEQ ID NO:58的VH序列和SEQ ID NO:67的VL序列；并且其中所述蛋白质结合ALK7。

[0139] 在一些实施方案中，ALK7结合蛋白包含一组CDR：VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2和VL-CDR3，其中所述CDR存在于在表1B中公开的VH和VL对中。在另外的实施方案中，ALK7结合蛋白包含一组CDR，其中所述CDR存在于选自由以下组成的组的VH和VL对中：(a) SEQ ID NO:152的VH序列和SEQ ID NO:98的VL序列；(b) SEQ ID NO:159的VH序列和SEQ ID NO:110的VL序列；以及(c) SEQ ID NO:165的VH序列和SEQ ID NO:171的VL序列；并且其中所述蛋白质结合ALK7。

[0140] 在一些实施方案中，ALK7结合蛋白包含一组CDR：VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2和VL-CDR3，其中所述CDR存在于在表3中公开的VH和VL对中。在另外的实施方案中，ALK7结合蛋白包含一组CDR，其中所述CDR存在于选自由以下组成的组的VH和VL对中：(a) SEQ ID NO:91的VH序列和SEQ ID NO:98的VL序列；(b) SEQ ID NO:105的VH序列和SEQ ID NO:110的VL序列；(c) SEQ ID NO:117的VH序列和SEQ ID NO:124的VL序列；(d) SEQ ID NO:128的VH序列和SEQ ID NO:135的VL序列；以及(d) SEQ ID NO:140和VH序列和SEQ ID NO:148的VL序列；并且其中所述蛋白质结合ALK7。

[0141] 在一些实施方案中，ALK7结合蛋白包含一组CDR：(a) VH-CDR1、VH-CDR2和VH-CDR3或(b) VL-CDR1、VL-CDR2和VL-CDR3，其中所述CDR组与本文公开的参考CDR组相同或与参考CDR组相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或少于十个氨基酸取代、缺失和/或插入。在另外的实施方案中，ALK7结合蛋白包含一组CDR，其中所述CDR组与在表1A中公开的VH或VL序列中的参考CDR组相同或与参考CDR组相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或少于十个氨基酸取代、缺失和/或插入。

[0142] 在一些实施方案中，ALK7结合蛋白包含一组CDR：(a) VH-CDR1、VH-CDR2和VH-CDR3或(b) VL-CDR1、VL-CDR2和VL-CDR3，其中所述CDR组与本文公开的参考CDR组相同或与参考

CDR组相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或少于十个氨基酸取代、缺失和/或插入。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含一组CDR,其中所述CDR组与在表1B中公开的VH或VL序列中的参考CDR组相同或与参考CDR组相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或少于十个氨基酸取代、缺失和/或插入。

[0143] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白包含一组CDR:VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3,VL-CDR1、VL-CDR2和VL-CDR3,其中所述CDR组与本文公开的参考CDR组相同或与参考CDR组相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或少于十个氨基酸取代、缺失和/或插入。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含一组CDR,其中所述CDR组与在表3中公开的VH和VL序列对中的参考CDR组相同或与参考CDR组相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或少于十个氨基酸取代、缺失和/或插入。

[0144] 在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含一组CDR:VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3,VL-CDR1、VL-CDR2和VL-CDR3,其中所述CDR组与参考CDR组相同或与参考CDR组相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或少于十个氨基酸取代、缺失和/或插入,其中:(a) (i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列;(ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列;(iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列;(iv) VL-CDR1包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列;(v) VL-CDR2包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列;并且(vi) VL-CDR3包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列;(b) (i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列;(ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列;(iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(iv) VL-CDR1包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列;(v) VL-CDR2包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列;并且(vi) VL-CDR3包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列;(c) (i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列;(ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列;(iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:39的氨基酸序列;(iv) VL-CDR1包含SEQ ID NO:46的氨基酸序列;(v) VL-CDR2包含SEQ ID NO:47的氨基酸序列;并且(vi) VL-CDR3包含SEQ ID NO:48的氨基酸序列;或者(d) (i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:55的氨基酸序列;(ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:56的氨基酸序列;(iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:57的氨基酸序列;(iv) VL-CDR1包含SEQ ID NO:64的氨基酸序列;(v) VL-CDR2包含SEQ ID NO:65的氨基酸序列;并且(vi) VL-CDR3包含SEQ ID NO:66的氨基酸序列;并且其中所述蛋白质结合到ALK7。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自由以下组成的组的至少一种特征:(a) 减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和II型受体的细胞的面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b) 与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c) 与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d) 减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e) 减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f) 以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g) 减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种

或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0145] 在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含一组CDR:VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3,VL-CDR1、VL-CDR2和VL-CDR3,其中所述CDR组与参考CDR组相同或与参考CDR组相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或少于十个氨基酸取代、缺失和/或插入,其中:(a) (i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列;(ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:56的氨基酸序列;(iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:90的氨基酸序列;(iv) VL-CDR1包含SEQ ID NO:95的氨基酸序列;(v) VL-CDR2包含SEQ ID NO:96的氨基酸序列;并且(vi) VL-CDR3包含SEQ ID NO:97的氨基酸序列;(b) (i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:156的氨基酸序列;(ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:157的氨基酸序列;(iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:184的氨基酸序列;(iv) VL-CDR1包含SEQ ID NO:107的氨基酸序列;(v) VL-CDR2包含SEQ ID NO:108的氨基酸序列;并且(vi) VL-CDR3包含SEQ ID NO:109的氨基酸序列;并且(c) (i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列;(ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:163的氨基酸序列;(iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:164的氨基酸序列;(iv) VL-CDR1包含SEQ ID NO:167的氨基酸序列;(v) VL-CDR2包含SEQ ID NO:168的氨基酸序列;并且(vi) VL-CDR3包含SEQ ID NO:169的氨基酸序列;并且其中所述蛋白质结合到ALK7。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和II型受体的细胞的面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至

60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0146] 在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含一组CDR:VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3,VL-CDR1、VL-CDR2和VL-CDR3,其中所述CDR组与参考CDR组相同或与参考CDR组相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或少于十个氨基酸取代、缺失和/或插入,其中:(a) (i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:88的氨基酸序列;(ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:89的氨基酸序列;(iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:90的氨基酸序列;(iv) VL-CDR1包含SEQ ID NO:95的氨基酸序列;(v) VL-CDR2包含SEQ ID NO:96的氨基酸序列;并且(vi) VL-CDR3包含SEQ ID NO:97的氨基酸序列;(b) (i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列;(ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:103的氨基酸序列;(iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:104的氨基酸序列;(iv) VL-CDR1包含SEQ ID NO:107的氨基酸序列;(v) VL-CDR2包含SEQ ID NO:108的氨基酸序列;并且(vi) VL-CDR3包含SEQ ID NO:109的氨基酸序列;(c) (i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:114的氨基酸序列;(ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:115的氨基酸序列;(iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:116的氨基酸序列;(iv) VL-CDR1包含SEQ ID NO:121的氨基酸序列;(v) VL-CDR2包含SEQ ID NO:122的氨基酸序列;并且(vi) VL-CDR3包含SEQ ID NO:123的氨基酸序列;(d) (i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:125的氨基酸序列;(ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:126的氨基酸序列;(iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:127的氨基酸序列;(iv) VL-CDR1包含SEQ ID NO:132的氨基酸序列;(v) VL-CDR2包含SEQ ID NO:133的氨基酸序列;并且(vi) VL-CDR3包含SEQ ID NO:134的氨基酸序列;或者(e) (i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:137的氨基酸序列;(ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:138的氨基酸序列;(iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:139的氨基酸序列;(iv) VL-CDR1包含SEQ ID NO:145的氨基酸序列;(v) VL-CDR2包含SEQ ID NO:146的氨基酸序列;并且(vi) VL-CDR3包含SEQ ID NO:147的氨基酸序列;并且其中所述蛋白质结合到ALK7。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自由以下组成的组的至少一种特征:(a) 减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和II型受体的细胞的面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b) 与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c) 与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d) 减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e) 减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f) 以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g) 减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一

些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0147] 在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含一组CDR:VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2和VL-CDR3,其中:(a) (i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列;(ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列;(iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列;(iv) VL-CDR1包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列;(v) VL-CDR2包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列;并且(vi) VL-CDR3包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列;(b) (i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列;(ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列;(iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(iv) VL-CDR1包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列;(v) VL-CDR2包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列;并且(vi) VL-CDR3包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列;(c) (i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列;(ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列;(iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:39的氨基酸序列;(iv) VL-CDR1包含SEQ ID NO:46的氨基酸序列;(v) VL-CDR2包含SEQ ID NO:47的氨基酸序列;并且(vi) VL-CDR3包含SEQ ID NO:48的氨基酸序列;或者(d) (i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:55的氨基酸序列;(ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:56的氨基酸序列;(iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:57的氨基酸序列;(iv) VL-CDR1包含SEQ ID NO:64的氨基酸序列;(v) VL-CDR2包含SEQ ID NO:65的氨基酸序列;并且(vi) VL-CDR3包含SEQ ID NO:66的氨基酸序列;并且其中所述蛋白质结合ALK7。

[0148] 在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含一组CDR:VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2和VL-CDR3,其中:(a) (i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列;(ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:56的氨基酸序列;(iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:90的氨基酸序列;(iv) VL-CDR1包含SEQ ID NO:95的氨基酸序列;(v) VL-CDR2包含SEQ ID NO:96的氨基酸序列;并且(vi) VL-CDR3包含SEQ ID NO:97的氨基酸序列;(b) (i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:156的氨基酸序列;(ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:157的氨基酸序列;(iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:104的氨基酸序列;(iv) VL-CDR1包含SEQ ID NO:107的氨基酸序列;(v) VL-CDR2包含SEQ ID NO:108的氨基酸序列;并且(vi) VL-CDR3包含SEQ ID NO:109的氨基酸序列;并且(c) (i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列;(ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:163的氨基酸序列;(iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:1164的氨基酸序列;(iv) VL-CDR1包含SEQ ID NO:107的氨基酸序列;(v) VL-CDR2包含SEQ ID NO:168的氨基酸序列;并且(vi) VL-CDR3包含SEQ ID NO:169的氨基酸序列;并且其中所述蛋白质结合ALK7。

[0149] 在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含一组CDR:VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2和VL-CDR3,其中:(a) (i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:88的氨基酸序列;(ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:89的氨基酸序列;(iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:90的氨基酸序列;(iv) VL-CDR1包含SEQ ID NO:95的氨基酸序列;(v) VL-CDR2包含SEQ ID NO:96的氨基酸序列;并且(vi) VL-CDR3包含SEQ ID NO:97的氨基酸序列;(b) (i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列;(ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:103的氨基酸序列;(iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:104的氨基酸序列;(iv) VL-CDR1包含SEQ ID NO:107的氨

氨基酸序列；(v) VL-CDR2包含SEQ ID NO:108的氨基酸序列；并且(vi) VL-CDR3包含SEQ ID NO:109的氨基酸序列；(c) (i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:114的氨基酸序列；(ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:115的氨基酸序列；(iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:116的氨基酸序列；(iv) VL-CDR1包含SEQ ID NO:121的氨基酸序列；(v) VL-CDR2包含SEQ ID NO:122的氨基酸序列；并且(vi) VL-CDR3包含SEQ ID NO:123的氨基酸序列；(d) (i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:125的氨基酸序列；(ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:126的氨基酸序列；(iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:127的氨基酸序列；(iv) VL-CDR1包含SEQ ID NO:132的氨基酸序列；(v) VL-CDR2包含SEQ ID NO:133的氨基酸序列；并且(vi) VL-CDR3包含SEQ ID NO:134的氨基酸序列；或者(e) (i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:137的氨基酸序列；(ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:138的氨基酸序列；(iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:139的氨基酸序列；(iv) VL-CDR1包含SEQ ID NO:145的氨基酸序列；(v) VL-CDR2包含SEQ ID NO:146的氨基酸序列；并且(vi) VL-CDR3包含SEQ ID NO:147的氨基酸序列；并且其中所述蛋白质结合ALK7。

[0150] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7,并且包含与参考CDR组相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的一组CDR,其中:(a) (i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列；(ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列；(iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列；(iv) VL-CDR1包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列；(v) VL-CDR2包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列；并且(vi) VL-CDR3包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列；并且其中所述蛋白质结合ALK7。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和活化素B的复合物的形成；(b)与ActRIIA或ActRIIB竞争结合到ALK7；(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7；(d)减少在GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal的存在下表达ALK7和ActRII受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化；(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化；(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0151] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含与参考CDR组相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十个或零个氨基

酸取代、缺失和/或插入的一组CDR,其中:(i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列;(ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列;(iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(iv) VL-CDR1包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列;(v) VL-CDR2包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列;并且(vi) VL-CDR3包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列;并且其中所述蛋白质结合ALK7。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自由以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和活化素B的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal的存在下表达ALK7和ActRII受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0152] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7,并且包含与参考CDR组相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的一组CDR,其中:(i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列;(ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列;(iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:39的氨基酸序列;(iv) VL-CDR1包含SEQ ID NO:46的氨基酸序列;(v) VL-CDR2包含SEQ ID NO:47的氨基酸序列;并且(vi) VL-CDR3包含SEQ ID NO:48的氨基酸序列;并且其中所述蛋白质结合ALK7。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自由以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal的存在下表达ALK7和ActRII受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结

合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0153] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7,并且包含与参考CDR组相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的一组CDR,其中:(i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:55的氨基酸序列;(ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:56的氨基酸序列;(iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:57的氨基酸序列;(iv) VL-CDR1包含SEQ ID NO:64的氨基酸序列;(v) VL-CDR2包含SEQ ID NO:65的氨基酸序列;并且(vi) VL-CDR3包含SEQ ID NO:66的氨基酸序列;并且其中所述蛋白质结合ALK7。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自由以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal的存在下表达ALK7和ActRII受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0154] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7,并且包含与参考CDR组相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的一组CDR,其中:(a) (i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:88的氨基酸序列;

(ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:89的氨基酸序列; (iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:90的氨基酸序列; (iv) VL-CDR1包含SEQ ID NO:95的氨基酸序列; (v) VL-CDR2包含SEQ ID NO:96的氨基酸序列; 并且 (vi) VL-CDR3包含SEQ ID NO:97的氨基酸序列; 并且其中所述蛋白质结合ALK7。在另外的实施方案中, ALK7结合蛋白具有选自由以下组成的组的至少一种特征: (a) 减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如, ActRIIA或ActRIIB)和活化素B的复合物的形成; (b) 与ActRIIA或ActRIIB竞争结合到ALK7; (c) 与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如, 活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7; (d) 减少在GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal的存在下表达ALK7和ActRII受体(例如, ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化; (e) 减少在一种或多种TGF- β 配体(例如, GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如, ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如, Smad2和/或Smad3)的磷酸化; (f) 以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如, 如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7, 以及 (g) 减少含有ALK7、共受体(例如, cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如, Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中, ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如, 中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中, ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中, ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中, ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如, 白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中, 脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行: GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中, ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中, ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0155] 在一些实施方案中, ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含与参考CDR组相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的一组CDR, 其中: (i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列; (ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:103的氨基酸序列; (iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:104的氨基酸序列; (iv) VL-CDR1包含SEQ ID NO:107的氨基酸序列; (v) VL-CDR2包含SEQ ID NO:108的氨基酸序列; 并且 (vi) VL-CDR3包含SEQ ID NO:109的氨基酸序列; 并且其中所述蛋白质结合ALK7。在另外的实施方案中, ALK7结合蛋白具有选自由以下组成的组的至少一种特征: (a) 减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如, ActRIIA或ActRIIB)和活化素B的复合物的形成; (b) 与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7; (c) 与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如, 活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7; (d) 减少在GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal的存在下表达ALK7和ActRII受体(例如, ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化; (e) 减少在一种或多种TGF- β 配体(例如, GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如, ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如, Smad2和/或Smad3)的磷酸化; (f) 以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如, 如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7, 以及 (g) 减少含有ALK7、共受体(例如, cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如, Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中, ALK7结合蛋白

是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0156] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7,并且包含与参考CDR组相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的一组CDR,其中:(i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:114的氨基酸序列;(ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:115的氨基酸序列;(iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:116的氨基酸序列;(iv) VL-CDR1包含SEQ ID NO:121的氨基酸序列;(v) VL-CDR2包含SEQ ID NO:122的氨基酸序列;并且(vi) VL-CDR3包含SEQ ID NO:123的氨基酸序列;并且其中所述蛋白质结合ALK7。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自由以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal的存在下表达ALK7和ActRII受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0157] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7,并且包含与参考CDR组相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的一组CDR,其中:(i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:125的氨基酸序列;(ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:126的氨基酸序列;(iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:127的氨基酸序列;(iv) VL-CDR1包含SEQ ID NO:132的氨基酸序列;(v) VL-CDR2包含SEQ ID NO:133的

氨基酸序列；并且(vi) VL-CDR3包含SEQ ID NO:134的氨基酸序列；并且其中所述蛋白质结合ALK7。在另外的实施方案中，ALK7结合蛋白具有选自以下组成的组的至少一种特征：(a) 减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如，ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如，活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成；(b) 与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7；(c) 与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如，活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7；(d) 减少在GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal的存在下表达ALK7和ActRII受体(例如，ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化；(e) 减少在一种或多种TGF- β 配体(例如，GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如，ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如，Smad2和/或Smad3)的磷酸化；(f) 以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如，如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7，以及(g) 减少含有ALK7、共受体(例如，cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如，Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中，ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如，中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中，ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中，ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中，ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如，白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中，脂解测定在选自以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行：GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中，ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中，ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0158] 在一些实施方案中，ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7，并且包含与参考CDR组相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的一组CDR，其中：(i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:137的氨基酸序列；(ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:138的氨基酸序列；(iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:139的氨基酸序列；(iv) VL-CDR1包含SEQ ID NO:145的氨基酸序列；(v) VL-CDR2包含SEQ ID NO:146的氨基酸序列；并且(vi) VL-CDR3包含SEQ ID NO:147的氨基酸序列；并且其中所述蛋白质结合ALK7。在另外的实施方案中，ALK7结合蛋白具有选自以下组成的组的至少一种特征：(a) 减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如，ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如，活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成；(b) 与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7；(c) 与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如，活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7；(d) 减少在GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal的存在下表达ALK7和ActRII受体(例如，ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化；(e) 减少在一种或多种TGF- β 配体(例如，GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如，ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如，Smad2和/或Smad3)的磷酸化；(f) 以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如，如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7，以及(g) 减少含有ALK7、共受体(例如，cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如，Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中，ALK7结合蛋白是ALK7

拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0159] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含一组CDR:VH-CDR1、VH-CDR2和VH-CDR3,其中所述CDR组与参考CDR组相同或与参考CDR组相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或少于十个氨基酸取代、缺失和/或插入,其中:(i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列;(ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列;并且(iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:39或57的氨基酸序列;并且所述蛋白质结合ALK7。在另一个实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含一组CDR:VH-CDR1、VH-CDR2和VH-CDR3,其中:(i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列;(ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列;并且(iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:39的氨基酸序列;并且所述蛋白质结合ALK7。在另一个实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含一组CDR:VH-CDR1、VH-CDR2和VH-CDR3,其中所述CDR组与参考CDR组相同或与参考CDR组相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或少于十个氨基酸取代、缺失和/或插入,其中:(i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列;(ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列;并且(iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:39的氨基酸序列;并且所述蛋白质结合ALK7。在另一个实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含一组CDR:VH-CDR1、VH-CDR2和VH-CDR3,其中所述CDR组与参考CDR组相同或与参考CDR组相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或少于十个氨基酸取代、缺失和/或插入,其中:(i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列;(ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列;并且(iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:57的氨基酸序列;并且所述蛋白质结合ALK7。在另一个实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含一组CDR:VH-CDR1、VH-CDR2和VH-CDR3,其中:(i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列;(ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列;并且(iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:57的氨基酸序列;并且所述蛋白质结合ALK7。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal的存在下表达ALK7和ActRII受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析

确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0160] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含一组CDR:VH-CDR1、VH-CDR2和VH-CDR3,其中所述CDR组与参考CDR组相同或与参考CDR组相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或少于十个氨基酸取代、缺失和/或插入,其中:(i)VH-CDR1包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列;(ii)VH-CDR2包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列;并且(iii)VH-CDR3包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列;并且所述蛋白质结合ALK7。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含一组CDR:VH-CDR1、VH-CDR2和VH-CDR3,其中:(i)VH-CDR1包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列;(ii)VH-CDR2包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列;并且(iii)VH-CDR3包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列;并且所述蛋白质结合ALK7。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自由以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal的存在下表达ALK7和ActRII受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0161] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含一组CDR:VH-CDR1、

VH-CDR2和VH-CDR3,其中所述CDR组与参考CDR组相同或与参考CDR组相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或少于十个氨基酸取代、缺失和/或插入,其中:(i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列;(ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列;并且(iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;并且所述蛋白质结合ALK7。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含一组CDR:VH-CDR1、VH-CDR2和VH-CDR3,其中:(i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列;(ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列;并且(iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;并且所述蛋白质结合ALK7。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自由以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal的存在下表达ALK7和ActRII受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0162] 在另一个实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含一组CDR:VH-CDR1、VH-CDR2和VH-CDR3,其中所述CDR组与参考CDR组相同或与参考CDR组相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或少于十个氨基酸取代、缺失和/或插入,其中:(i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列;(ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列;并且(iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:39的氨基酸序列;并且所述蛋白质结合ALK7。在另一个实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含一组CDR:VH-CDR1, VH-CDR2和VH-CDR3,其中(i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列;(ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列;并且(iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:39的氨基酸序列;并且所述蛋白质结合ALK7。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自由以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多

种II型受体竞争结合到ALK7；(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7；(d)减少在GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal的存在下表达ALK7和ActRII受体(例如,ActRIIA或ActRIIB的细胞中ALK7的磷酸化；(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化；(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0163] 在另一个实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含一组CDR:VH-CDR1、VH-CDR2和VH-CDR3,其中所述CDR组与参考CDR组相同或与参考CDR组相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或少于十个氨基酸取代、缺失和/或插入,其中:(i)VH-CDR1包含SEQ ID NO:55的氨基酸序列;(ii)VH-CDR2包含SEQ ID NO:56的氨基酸序列;并且(iii)VH-CDR3包含SEQ ID NO:57的氨基酸序列;并且所述蛋白质结合ALK7。在另一个实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含一组CDR:VH-CDR1,VH-CDR2和VH-CDR3,其中(i)VH-CDR1包含SEQ ID NO:55的氨基酸序列;(ii)VH-CDR2包含SEQ ID NO:56的氨基酸序列;并且(iii)VH-CDR3包含SEQ ID NO:57的氨基酸序列;并且所述蛋白质结合ALK7。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自由以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal的存在下表达ALK7和ActRII受体(例如,ActRIIA或ActRIIB的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用

脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0164] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含一组CDR:VH-CDR1、VH-CDR2和VH-CDR3,其中所述CDR组与参考CDR组相同或与参考CDR组相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或少于十个氨基酸取代、缺失和/或插入,其中:(i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:88的氨基酸序列;(ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:89的氨基酸序列;并且(iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:90的氨基酸序列;并且所述蛋白质结合ALK7。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含一组CDR:VH-CDR1、VH-CDR2和VH-CDR3,其中:(i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:88的氨基酸序列;(ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:89的氨基酸序列;并且(iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:90的氨基酸序列;并且所述蛋白质结合ALK7。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自由以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal的存在下表达ALK7和ActRII受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0165] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含一组CDR:VH-CDR1、VH-CDR2和VH-CDR3,其中所述CDR组与参考CDR组相同或与参考CDR组相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或少于十个氨基酸取代、缺失和/或插入,其中:(i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列;(ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:103的氨基酸序列;并且(iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:104的氨基酸序列;并且所述蛋白质结合ALK7。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含一组CDR:VH-CDR1、VH-

CDR2和VH-CDR3,其中:(i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列;(ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:103的氨基酸序列;并且(iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:104的氨基酸序列;并且所述蛋白质结合ALK7。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自由以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal的存在下表达ALK7和ActRII受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0166] 在另一个实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含一组CDR:VH-CDR1、VH-CDR2和VH-CDR3,其中所述CDR组与参考CDR组相同或与参考CDR组相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或少于十个氨基酸取代、缺失和/或插入,其中:(i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:114的氨基酸序列;(ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:115的氨基酸序列;并且(iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:116的氨基酸序列;并且所述蛋白质结合ALK7。在另一个实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含一组CDR:VH-CDR1,VH-CDR2和VH-CDR3,其中(i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:114的氨基酸序列;(ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:115的氨基酸序列;并且(iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:116的氨基酸序列;并且所述蛋白质结合ALK7。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自由以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal的存在下表达ALK7和ActRII受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中

Smad (例如, Smad2和/或Smad3) 的磷酸化; (f) 以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如, 如通过**BIACORE®** 分析确定) 的 K_D 结合到ALK7, 以及 (g) 减少含有ALK7、共受体 (例如, *cripto*和/或*cryptic*) 和一种或多种TGF- β 超家族配体 (例如, *Nodal*) 的复合物的形成。在一些实施方案中, ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂 (例如, 中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中, ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中, ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中, ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞 (例如, 白色脂肪细胞) 的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中, 脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行: GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及*Nodal*。在一些实施方案中, ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中, ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0167] 在另一个实施方案中, ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含一组CDR: VH-CDR1、VH-CDR2和VH-CDR3, 其中所述CDR组与参考CDR组相同或与参考CDR组相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或少于十个氨基酸取代、缺失和/或插入, 其中: (i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:125的氨基酸序列; (ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:126的氨基酸序列; 并且 (iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:127的氨基酸序列; 并且所述蛋白质结合ALK7。在另一个实施方案中, ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含一组CDR: VH-CDR1, VH-CDR2和VH-CDR3, 其中 (i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:125的氨基酸序列; (ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:126的氨基酸序列; 并且 (iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:127的氨基酸序列; 并且所述蛋白质结合ALK7。在另外的实施方案中, ALK7结合蛋白具有选自由以下组成的组的至少一种特征: (a) 减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体 (例如, ActRIIA或ActRIIB) 和一种或多种TGF- β 超家族配体 (例如, 活化素B、活化素AB、*Nodal*、GDF1、GDF3和/或GDF8) 的复合物的形成; (b) 与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7; (c) 与一种或多种TGF- β 超家族配体 (例如, 活化素B、活化素AB、*Nodal*、GDF1、GDF3和/或GDF8) 竞争结合到ALK7; (d) 减少在GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或*Nodal*的存在下表达ALK7和ActRII受体 (例如, ActRIIA或ActRIIB) 的细胞中ALK7的磷酸化; (e) 减少在一种或多种TGF- β 配体 (例如, GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或*Nodal*) 的存在下表达ALK7和II型受体 (例如, ActRIIA和/或ActRIIB) 的细胞中Smad (例如, Smad2和/或Smad3) 的磷酸化; (f) 以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如, 如通过**BIACORE®** 分析确定) 的 K_D 结合到ALK7, 以及 (g) 减少含有ALK7、共受体 (例如, *cripto*和/或*cryptic*) 和一种或多种TGF- β 超家族配体 (例如, *Nodal*) 的复合物的形成。在一些实施方案中, ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂 (例如, 中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中, ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中, ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中, ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞 (例如, 白色脂肪细胞) 的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中, 脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行: GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及*Nodal*。在一些实施方案中, ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中, ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0168] 在另一个实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含一组CDR:VH-CDR1、VH-CDR2和VH-CDR3,其中所述CDR组与参考CDR组相同或与参考CDR组相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或少于十个氨基酸取代、缺失和/或插入,其中:(i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:137的氨基酸序列;(ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:138的氨基酸序列;并且(iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:139的氨基酸序列;并且所述蛋白质结合ALK7。在另一个实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含一组CDR:VH-CDR1、VH-CDR2和VH-CDR3,其中(i) VH-CDR1包含SEQ ID NO:137的氨基酸序列;(ii) VH-CDR2包含SEQ ID NO:138的氨基酸序列;并且(iii) VH-CDR3包含SEQ ID NO:139的氨基酸序列;并且所述蛋白质结合ALK7。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自由以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal的存在下表达ALK7和ActRII受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0169] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含一组CDR:VL-CDR1、VL-CDR2和VL-CDR3,其中所述CDR组与参考CDR组相同或与参考CDR组相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或少于十个氨基酸取代、缺失和/或插入,其中:(i) VL-CDR1包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列;(ii) VL-CDR2包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列;并且(iii) VL-CDR3包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列;并且其中所述蛋白质结合ALK7。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含一组CDR:VL-CDR1、VL-CDR2和VL-CDR3,其中:(i) VL-CDR1包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列;(ii) VL-CDR2包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列;并且(iii) VL-CDR3包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列;并且其中所述蛋白质结合ALK7。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自由以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体

(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0170] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含一组CDR:VL-CDR1、VL-CDR2和VL-CDR3,其中所述CDR组与参考CDR组相同或与参考CDR组相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或少于十个氨基酸取代、缺失和/或插入,其中:(i)VL-CDR1包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列;(ii)VL-CDR2包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列;并且(iii)VL-CDR3包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列;并且其中所述蛋白质结合ALK7。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含一组CDR:VL-CDR1、VL-CDR2和VL-CDR3,其中:(i)VL-CDR1包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列;(ii)VL-CDR2包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列;并且(iii)VL-CDR3包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列;并且其中所述蛋白质结合ALK7。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施

方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0171] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含一组CDR:VL-CDR1、VL-CDR2和VL-CDR3,其中所述CDR组与参考CDR组相同或与参考CDR组相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或少于十个氨基酸取代、缺失和/或插入,其中:(i) VL-CDR1包含SEQ ID NO:46的氨基酸序列;(ii) VL-CDR2包含SEQ ID NO:47的氨基酸序列;并且(iii) VL-CDR3包含SEQ ID NO:48的氨基酸序列;并且其中所述蛋白质结合ALK7。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含一组CDR:VL-CDR1、VL-CDR2和VL-CDR3,其中:(i) VL-CDR1包含SEQ ID NO:46的氨基酸序列;(ii) VL-CDR2包含SEQ ID NO:47的氨基酸序列;并且(iii) VL-CDR3包含SEQ ID NO:48的氨基酸序列;并且其中所述蛋白质结合ALK7。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0172] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含一组CDR:VL-CDR1、VL-CDR2和VL-CDR3,其中所述CDR组与参考CDR组相同或与参考CDR组相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或少于十个氨基酸取代、缺失和/或插入,其中:(i) VL-CDR1包含SEQ ID NO:64的氨基酸序列;(ii) VL-CDR2包含SEQ ID NO:65的氨基酸序列;并且(iii) VL-CDR3包含SEQ ID NO:66的氨基酸序列;并且其中所述蛋白质结合

ALK7。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含一组CDR:VL-CDR1、VL-CDR2和VL-CDR3,其中:(i) VL-CDR1包含SEQ ID NO:64的氨基酸序列;(ii) VL-CDR2包含SEQ ID NO:65的氨基酸序列;并且(iii) VL-CDR3包含SEQ ID NO:66的氨基酸序列;并且其中所述蛋白质结合ALK7。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自由以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0173] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含一组CDR:VL-CDR1、VL-CDR2和VL-CDR3,其中所述CDR组与参考CDR组相同或与参考CDR组相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或少于十个氨基酸取代、缺失和/或插入,其中:(i) VL-CDR1包含SEQ ID NO:95的氨基酸序列;(ii) VL-CDR2包含SEQ ID NO:96的氨基酸序列;并且(iii) VL-CDR3包含SEQ ID NO:97的氨基酸序列;并且其中所述蛋白质结合ALK7。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含一组CDR:VL-CDR1、VL-CDR2和VL-CDR3,其中:(i) VL-CDR1包含SEQ ID NO:95的氨基酸序列;(ii) VL-CDR2包含SEQ ID NO:96的氨基酸序列;并且(iii) VL-CDR3包含SEQ ID NO:97的氨基酸序列;并且其中所述蛋白质结合ALK7。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自由以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,

GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0174] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含一组CDR:VL-CDR1、VL-CDR2和VL-CDR3,其中所述CDR组与参考CDR组相同或与参考CDR组相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或少于十个氨基酸取代、缺失和/或插入,其中:(i)VL-CDR1包含SEQ ID NO:107的氨基酸序列;(ii)VL-CDR2包含SEQ ID NO:108的氨基酸序列;并且(iii)VL-CDR3包含SEQ ID NO:109的氨基酸序列;并且其中所述蛋白质结合ALK7。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含一组CDR:VL-CDR1、VL-CDR2和VL-CDR3,其中:(i)VL-CDR1包含SEQ ID NO:107的氨基酸序列;(ii)VL-CDR2包含SEQ ID NO:108的氨基酸序列;并且(iii)VL-CDR3包含SEQ ID NO:109的氨基酸序列;并且其中所述蛋白质结合ALK7。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自由以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施

方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0175] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含一组CDR:VL-CDR1、VL-CDR2和VL-CDR3,其中所述CDR组与参考CDR组相同或与参考CDR组相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或少于十个氨基酸取代、缺失和/或插入,其中:(i) VL-CDR1包含SEQ ID NO:121的氨基酸序列;(ii) VL-CDR2包含SEQ ID NO:122的氨基酸序列;并且(iii) VL-CDR3包含SEQ ID NO:123的氨基酸序列;并且其中所述蛋白质结合ALK7。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含一组CDR:VL-CDR1、VL-CDR2和VL-CDR3,其中:(i) VL-CDR1包含SEQ ID NO:121的氨基酸序列;(ii) VL-CDR2包含SEQ ID NO:122的氨基酸序列;并且(iii) VL-CDR3包含SEQ ID NO:123的氨基酸序列;并且其中所述蛋白质结合ALK7。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0176] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含一组CDR:VL-CDR1、VL-CDR2和VL-CDR3,其中所述CDR组与参考CDR组相同或与参考CDR组相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或少于十个氨基酸取代、缺失和/或插入,其中:(i) VL-CDR1包含SEQ ID NO:132的氨基酸序列;(ii) VL-CDR2包含SEQ ID NO:133的氨基酸序列;并且(iii) VL-CDR3包含SEQ ID NO:134的氨基酸序列;并且其中所述蛋白质结合ALK7。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含一组CDR:VL-CDR1、VL-CDR2和VL-CDR3,其中:(i) VL-CDR1包含SEQ ID NO:132的氨基酸序列;(ii) VL-CDR2包含SEQ ID NO:133的氨基酸序列;并且(iii) VL-CDR3包含SEQ ID NO:134的氨基酸序列;并且其中所述蛋白质结合ALK7。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细

胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0177] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含一组CDR:VL-CDR1、VL-CDR2和VL-CDR3,其中所述CDR组与参考CDR组相同或与参考CDR组相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或少于十个氨基酸取代、缺失和/或插入,其中:(i)VL-CDR1包含SEQ ID NO:145的氨基酸序列;(ii)VL-CDR2包含SEQ ID NO:146的氨基酸序列;并且(iii)VL-CDR3包含SEQ ID NO:147的氨基酸序列;并且其中所述蛋白质结合ALK7。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含一组CDR:VL-CDR1、VL-CDR2和VL-CDR3,其中:(i)VL-CDR1包含SEQ ID NO:145的氨基酸序列;(ii)VL-CDR2包含SEQ ID NO:146的氨基酸序列;并且(iii)VL-CDR3包含SEQ ID NO:147的氨基酸序列;并且其中所述蛋白质结合ALK7。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自由以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实

实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0178] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白包含本文公开的VH-CDR3或VL-CDR3序列。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含在表1A中公开的VH-CDR3或VL-CDR3序列。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白包含本文公开的VH-CDR3和VL-CDR3序列。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含在表1A中公开的VH-CDR3和VL-CDR3序列。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白包含在表1B中公开的VH-CDR3或VL-CDR3序列。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含在表1B中公开的VH-CDR3和VL-CDR3序列。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白包含在表3中公开的VH-CDR3或VL-CDR3序列。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含在表3中公开的VH-CDR3和VL-CDR3序列。

[0179] 在一些实施方案中,本公开提供一种包含具有SEQ ID NO:3的氨基酸序列的VH-CDR3的ALK7结合蛋白。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:3的氨基酸序列的VH-CDR3和具有SEQ ID NO:2的氨基酸序列的VH-CDR2。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:3的氨基酸序列的VH-CDR3、具有SEQ ID NO:2的氨基酸序列的VH-CDR2和具有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的VH-CDR1。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自由以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中

的至少2种、至少3种或至少4种。

[0180] 在一些实施方案中,本公开提供一种包含具有SEQ ID NO:21的氨基酸序列的VH-CDR3的ALK7结合蛋白。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:21的氨基酸序列的VH-CDR3和具有SEQ ID NO:20的氨基酸序列的VH-CDR2。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:21的氨基酸序列的VH-CDR3、具有SEQ ID NO:20的氨基酸序列的VH-CDR2和具有SEQ ID NO:19的氨基酸序列的VH-CDR1。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自由以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0181] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:39的氨基酸序列的VH-CDR3。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:39的氨基酸序列的VH-CDR3和具有SEQ ID NO:38的氨基酸序列的VH-CDR2。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:39的氨基酸序列的VH-CDR3、具有SEQ ID NO:38的氨基酸序列的VH-CDR2和具有SEQ ID NO:37的氨基酸序列的VH-CDR1。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自由以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II

型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0182] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:57的氨基酸序列的VH-CDR3。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:57的氨基酸序列的VH-CDR3和具有SEQ ID NO:56的氨基酸序列的VH-CDR2。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:57的氨基酸序列的VH-CDR3、具有SEQ ID NO:56的氨基酸序列的VH-CDR2和具有SEQ ID NO:55的氨基酸序列的VH-CDR1。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自由以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0183] 在另外的实施方案中,本公开提供一种包含具有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的VH-CDR1的ALK7结合蛋白。在另外的实施方案中,本公开提供一种包含具有SEQ ID NO:1的氨基

酸序列的VH-CDR1和具有SEQ ID NO:2的氨基酸序列的VH-CDR2的ALK7结合蛋白。在另外的实施方案中,本公开提供一种包含具有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的VH-CDR1、具有SEQ ID NO:2的氨基酸序列的VH-CDR2和具有SEQ ID NO:3或SEQ ID NO:21的氨基酸序列的VH-CDR3的ALK7结合蛋白。

[0184] 在另外的实施方案中,本公开提供一种包含具有SEQ ID NO:2的氨基酸序列的VH-CDR2的ALK7结合蛋白。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:2的氨基酸序列的VH-CDR2和具有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的VH-CDR1。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:2的氨基酸序列的VH-CDR2、具有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的VH-CDR1和具有SEQ ID NO:3或SEQ ID NO:21的氨基酸序列的VH-CDR3。

[0185] 在另外的实施方案中,本公开提供一种包含具有SEQ ID NO:38的氨基酸序列的VH-CDR1的ALK7结合蛋白。在另外的实施方案中,本公开提供一种包含具有SEQ ID NO:37的氨基酸序列的VH-CDR1和具有SEQ ID NO:38的氨基酸序列的VH-CDR2的ALK7结合蛋白。在另外的实施方案中,本公开提供一种包含具有SEQ ID NO:37的氨基酸序列的VH-CDR1、具有SEQ ID NO:38的氨基酸序列的VH-CDR2和具有SEQ ID NO:39或SEQ ID NO:57的氨基酸序列的VH-CDR3的ALK7结合蛋白。

[0186] 在另外的实施方案中,本公开提供一种包含具有SEQ ID NO:38的氨基酸序列的VH-CDR2的ALK7结合蛋白。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:38的氨基酸序列的VH-CDR2和具有SEQ ID NO:37的氨基酸序列的VH-CDR1。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:38的氨基酸序列的VH-CDR2、具有SEQ ID NO:37的氨基酸序列的VH-CDR1和具有SEQ ID NO:39或SEQ ID NO:57的氨基酸序列的VH-CDR3。

[0187] 在一些实施方案中,本公开提供一种包含具有SEQ ID NO:90的氨基酸序列的VH-CDR3的ALK7结合蛋白。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:90的氨基酸序列的VH-CDR3和具有SEQ ID NO:89的氨基酸序列的VH-CDR2。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:90的氨基酸序列的VH-CDR3、具有SEQ ID NO:89的氨基酸序列的VH-CDR2和具有SEQ ID NO:88的氨基酸序列的VH-CDR1。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的

脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0188] 在一些实施方案中,本公开提供一种包含具有SEQ ID NO:104的氨基酸序列的VH-CDR3的ALK7结合蛋白。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:104的氨基酸序列的VH-CDR3和具有SEQ ID NO:103的氨基酸序列的VH-CDR2。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:104的氨基酸序列的VH-CDR3、具有SEQ ID NO:103的氨基酸序列的VH-CDR2和具有SEQ ID NO:102的氨基酸序列的VH-CDR1。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自由以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0189] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:116的氨基酸序列的VH-CDR3。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:116的氨基酸序列的VH-CDR3和具有SEQ ID NO:115的氨基酸序列的VH-CDR2。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:116的氨基酸序列的VH-CDR3、具有SEQ ID NO:115的氨基酸序列的VH-CDR2和具有SEQ ID NO:114的氨基酸序列的VH-CDR1。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自由以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/

或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0190] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:127的氨基酸序列的VH-CDR3。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:127的氨基酸序列的VH-CDR3和具有SEQ ID NO:126的氨基酸序列的VH-CDR2。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:127的氨基酸序列的VH-CDR3、具有SEQ ID NO:126的氨基酸序列的VH-CDR2和具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列的VH-CDR1。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自由以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存

在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0191] 在一些实施方案中,本公开提供一种包含具有SEQ ID NO:164的氨基酸序列的VH-CDR3的ALK7结合蛋白。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:164的氨基酸序列的VH-CDR3和具有SEQ ID NO:138或SEQ ID NO:163的氨基酸序列的VH-CDR2。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:164的氨基酸序列的VH-CDR3、具有SEQ ID NO:103的氨基酸序列的VH-CDR2和具有SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:137的氨基酸序列的VH-CDR1。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自由以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0192] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:139的氨基酸序列的VH-CDR3。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:139的氨基酸序列的VH-CDR3和具有SEQ ID NO:138的氨基酸序列的VH-CDR2。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:139的氨基酸序列的VH-CDR3、具有SEQ ID NO:138的氨基酸序列的VH-CDR2和具有SEQ ID NO:137的氨基酸序列的VH-CDR1。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自由以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB

和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过**BIACORE®**分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0193] 在另外的实施方案中,本公开提供一种包含具有SEQ ID NO:88的氨基酸序列的VH-CDR1的ALK7结合蛋白。在另外的实施方案中,本公开提供一种包含具有SEQ ID NO:88的氨基酸序列的VH-CDR1和具有SEQ ID NO:89的氨基酸序列的VH-CDR2的ALK7结合蛋白。在另外的实施方案中,本公开提供一种包含具有SEQ ID NO:88的氨基酸序列的VH-CDR1、具有SEQ ID NO:89的氨基酸序列的VH-CDR2和具有SEQ ID NO:90的氨基酸序列的VH-CDR3的ALK7结合蛋白。

[0194] 在另外的实施方案中,本公开提供一种包含具有SEQ ID NO:89的氨基酸序列的VH-CDR2的ALK7结合蛋白。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:89的氨基酸序列的VH-CDR2和具有SEQ ID NO:88的氨基酸序列的VH-CDR1。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:89的氨基酸序列的VH-CDR2、具有SEQ ID NO:88的氨基酸序列的VH-CDR1和具有SEQ ID NO:90的氨基酸序列的VH-CDR3。

[0195] 在另外的实施方案中,本公开提供一种包含具有SEQ ID NO:102的氨基酸序列的VH-CDR1的ALK7结合蛋白。在另外的实施方案中,本公开提供一种包含具有SEQ ID NO:102的氨基酸序列的VH-CDR1和具有SEQ ID NO:103的氨基酸序列的VH-CDR2的ALK7结合蛋白。在另外的实施方案中,本公开提供一种包含具有SEQ ID NO:102的氨基酸序列的VH-CDR1、具有SEQ ID NO:103的氨基酸序列的VH-CDR2和具有SEQ ID NO:104的氨基酸序列的VH-CDR3的ALK7结合蛋白。

[0196] 在另外的实施方案中,本公开提供一种包含具有SEQ ID NO:103的氨基酸序列的VH-CDR2的ALK7结合蛋白。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:103的氨基酸序列的VH-CDR2和具有SEQ ID NO:102的氨基酸序列的VH-CDR1。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:103的氨基酸序列的VH-CDR2、具有SEQ ID NO:102的氨基酸序列的VH-CDR1和具有SEQ ID NO:104的氨基酸序列的VH-CDR3。

[0197] 在另外的实施方案中,本公开提供一种包含具有SEQ ID NO:114的氨基酸序列的VH-CDR1的ALK7结合蛋白。在另外的实施方案中,本公开提供一种包含具有SEQ ID NO:114的氨基酸序列的VH-CDR1和具有SEQ ID NO:115的氨基酸序列的VH-CDR2的ALK7结合蛋白。

在另外的实施方案中,本公开提供一种包含具有SEQ ID NO:114的氨基酸序列的VH-CDR1、具有SEQ ID NO:115的氨基酸序列的VH-CDR2和具有SEQ ID NO:116的氨基酸序列的VH-CDR3的ALK7结合蛋白。

[0198] 在另外的实施方案中,本公开提供一种包含具有SEQ ID NO:115的氨基酸序列的VH-CDR2的ALK7结合蛋白。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:115的氨基酸序列的VH-CDR2和具有SEQ ID NO:114的氨基酸序列的VH-CDR1。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:115的氨基酸序列的VH-CDR2、具有SEQ ID NO:114的氨基酸序列的VH-CDR1和具有SEQ ID NO:116的氨基酸序列的VH-CDR3。

[0199] 在另外的实施方案中,本公开提供一种包含具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列的VH-CDR1的ALK7结合蛋白。在另外的实施方案中,本公开提供一种包含具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列的VH-CDR1和具有SEQ ID NO:126的氨基酸序列的VH-CDR2的ALK7结合蛋白。在另外的实施方案中,本公开提供一种包含具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列的VH-CDR1、具有SEQ ID NO:126的氨基酸序列的VH-CDR2和具有SEQ ID NO:127的氨基酸序列的VH-CDR3的ALK7结合蛋白。

[0200] 在另外的实施方案中,本公开提供一种包含具有SEQ ID NO:126的氨基酸序列的VH-CDR2的ALK7结合蛋白。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:126的氨基酸序列的VH-CDR2和具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列的VH-CDR1。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:126的氨基酸序列的VH-CDR2、具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列的VH-CDR1和具有SEQ ID NO:127的氨基酸序列的VH-CDR3。

[0201] 在另外的实施方案中,本公开提供一种包含具有SEQ ID NO:137的氨基酸序列的VH-CDR1的ALK7结合蛋白。在另外的实施方案中,本公开提供一种包含具有SEQ ID NO:137的氨基酸序列的VH-CDR1和具有SEQ ID NO:138的氨基酸序列的VH-CDR2的ALK7结合蛋白。在另外的实施方案中,本公开提供一种包含具有SEQ ID NO:137的氨基酸序列的VH-CDR1、具有SEQ ID NO:138的氨基酸序列的VH-CDR2和具有SEQ ID NO:139的氨基酸序列的VH-CDR3的ALK7结合蛋白。

[0202] 在另外的实施方案中,本公开提供一种包含具有SEQ ID NO:138的氨基酸序列的VH-CDR2的ALK7结合蛋白。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:138的氨基酸序列的VH-CDR2和具有SEQ ID NO:137的氨基酸序列的VH-CDR1。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:138的氨基酸序列的VH-CDR2、具有SEQ ID NO:137的氨基酸序列的VH-CDR1和具有SEQ ID NO:139的氨基酸序列的VH-CDR3。

[0203] 在另外的实施方案中,本公开提供一种包含具有SEQ ID NO:12的氨基酸序列的VL-CDR3的ALK7结合蛋白。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:12的氨基酸序列的VL-CDR3和具有SEQ ID NO:11的氨基酸序列的VL-CDR2。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:12的氨基酸序列的VL-CDR3、具有SEQ ID NO:11的氨基酸序列的VL-CDR2和具有SEQ ID NO:10的氨基酸序列的VL-CDR1。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自由以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与

一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0204] 在另外的实施方案中,本公开提供一种包含具有SEQ ID NO:30的氨基酸序列的VL-CDR3的ALK7结合蛋白。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:30的氨基酸序列的VL-CDR3和具有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VL-CDR2。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:30的氨基酸序列的VL-CDR3、具有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VL-CDR2和具有SEQ ID NO:28的氨基酸序列的VL-CDR1。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自由以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结

合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0205] 在另外的实施方案中,本公开提供一种包含具有SEQ ID NO:48的氨基酸序列的VL-CDR3的ALK7结合蛋白。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:48的氨基酸序列的VL-CDR3和具有SEQ ID NO:47的氨基酸序列的VL-CDR2。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:48的氨基酸序列的VL-CDR3、具有SEQ ID NO:47的氨基酸序列的VL-CDR2和具有SEQ ID NO:46的氨基酸序列的VL-CDR1。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自由以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0206] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:66的氨基酸序列的VL-CDR3。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:66的氨基酸序列的VL-CDR3和具有SEQ ID NO:65的氨基酸序列的VL-CDR2。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:66的氨基酸序列的VL-CDR3、具有SEQ ID NO:65的氨基酸序列的VL-CDR2和具有SEQ ID NO:64的氨基酸序列的VL-CDR1。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自由以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种

TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0207] 在另外的实施方案中,本公开提供一种包含具有SEQ ID NO:97的氨基酸序列的VL-CDR3的ALK7结合蛋白。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:97的氨基酸序列的VL-CDR3和具有SEQ ID NO:96的氨基酸序列的VL-CDR2。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:97的氨基酸序列的VL-CDR3、具有SEQ ID NO:96的氨基酸序列的VL-CDR2和具有SEQ ID NO:95的氨基酸序列的VL-CDR1。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自由以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0208] 在另外的实施方案中,本公开提供一种包含具有SEQ ID NO:109的氨基酸序列的

VL-CDR3的ALK7结合蛋白。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:109的氨基酸序列的VL-CDR3和具有SEQ ID NO:108的氨基酸序列的VL-CDR2。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:109的氨基酸序列的VL-CDR3、具有SEQ ID NO:108的氨基酸序列的VL-CDR2和具有SEQ ID NO:107的氨基酸序列的VL-CDR1。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自由以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0209] 在另外的实施方案中,本公开提供一种包含具有SEQ ID NO:123的氨基酸序列的VL-CDR3的ALK7结合蛋白。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:123的氨基酸序列的VL-CDR3和具有SEQ ID NO:122的氨基酸序列的VL-CDR2。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:123的氨基酸序列的VL-CDR3、具有SEQ ID NO:122的氨基酸序列的VL-CDR2和具有SEQ ID NO:121的氨基酸序列的VL-CDR1。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自由以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析

确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0210] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:134的氨基酸序列的VL-CDR3。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:134的氨基酸序列的VL-CDR3和具有SEQ ID NO:133的氨基酸序列的VL-CDR2。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:134的氨基酸序列的VL-CDR3、具有SEQ ID NO:133的氨基酸序列的VL-CDR2和具有SEQ ID NO:132的氨基酸序列的VL-CDR1。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自由以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过**BIACORE®**分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0211] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:147的氨基酸序列的VL-CDR3。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:147的氨基酸序列的VL-CDR3和具有SEQ ID NO:146的氨基酸序列的VL-CDR2。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:147的氨基酸序列的VL-CDR3、具有SEQ ID NO:146的氨基酸序列的VL-

CDR2和具有SEQ ID NO:145的氨基酸序列的VL-CDR1。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0212] 在另外的实施方案中,本公开提供一种包含具有SEQ ID NO:75、SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:81或SEQ ID NO:84的氨基酸序列的VH-抗原结合结构域3 (ABD3)的ALK7结合蛋白。在一个实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:75的氨基酸序列的VH-ABD3。在一个实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:75的氨基酸序列的VH-ABD3和具有SEQ ID NO:74的氨基酸序列的VH-抗原结合结构域2 (VH-ABD2)。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:75的氨基酸序列的VH-ABD3、具有SEQ ID NO:74的氨基酸序列的VH-ABD2和具有SEQ ID NO:73的氨基酸序列的VH-抗原结合结构域1 (VH-ABD1)。在一个实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:75的氨基酸序列的VH-ABD3。在一个实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:75的氨基酸序列的VH-ABD3和具有SEQ ID NO:74的氨基酸序列的VH-抗原结合结构域2 (VH-ABD2)。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:75的氨基酸序列的VH-ABD3、具有SEQ ID NO:74的氨基酸序列的VH-ABD2和具有SEQ ID NO:73的氨基酸序列的VH-抗原结合结构域1 (VH-ABD1)。在一个实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:78的氨基酸序列的VH-ABD3。在一个实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:78的氨基酸序列的VH-ABD3和具有SEQ ID NO:77的氨基酸序列的VH-抗原结合结构域2 (VH-ABD2)。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:78的氨基酸序列的VH-ABD3、具有SEQ ID NO:77的氨基酸序列的VH-ABD2和具有SEQ ID NO:76的氨基酸序列的VH-抗原结合结构域1 (VH-ABD1)。在一个实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:81的氨基酸序列的VH-ABD3。在一个实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有

SEQ ID NO:81的氨基酸序列的VH-ABD3和具有SEQ ID NO:80的氨基酸序列的VH-抗原结合结构域2 (VH-ABD2)。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:81的氨基酸序列的VH-ABD3、具有SEQ ID NO:80的氨基酸序列的VH-ABD2和具有SEQ ID NO:79的氨基酸序列的VH-抗原结合结构域1 (VH-ABD1)。在一个实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:84的氨基酸序列的VH-ABD3。在一个实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:84的氨基酸序列的VH-ABD3和具有SEQ ID NO:83的氨基酸序列的VH-抗原结合结构域2 (VH-ABD2)。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含具有SEQ ID NO:84的氨基酸序列的VH-ABD3、具有SEQ ID NO:83的氨基酸序列的VH-ABD2和具有SEQ ID NO:82的氨基酸序列的VH-抗原结合结构域1 (VH-ABD1)。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0213] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白包含与本文公开的参考VH或VL相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VH或VL。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含与在表1B中公开的参考VH或VL相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VH或VL。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白包含与本文公开的参考VH和VL对相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VH和VL对。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含与在表1B中公开的参考VH和VL对相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VH和VL对。

[0214] 在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含与在表3中公开的参考VH或VL相比具有

总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VH或VL。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含与在表1B或表3中公开的参考VH和VL对相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VH和VL对。

[0215] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白包含选自以下组成的组的VH和VL对:(a) (i) 与选自SEQ ID NO:4组成的组的参考VH序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VH序列,和(ii) 与SEQ ID NO:13的参考VL序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VL序列;(b) (i) 与SEQ ID NO:22的参考VH序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VH序列,和(ii) 与SEQ ID NO:31的参考VL序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VL序列;(c) (i) 与SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:170或SEQ ID NO:171的参考VH序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VH序列,和(ii) 与SEQ ID NO:49的参考VL序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VL序列;以及(d) (i) 与SEQ ID NO:58的参考VH序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VH序列,和(ii) 与SEQ ID NO:67的参考VL序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VL序列;并且其中所述蛋白质结合ALK7。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自以下组成的组的至少一种特征:(a) 减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b) 与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c) 与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d) 减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e) 减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f) 以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g) 减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在

一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0216] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白包含选自以下组成的组的VH和VL对:(a) (i) 与选自SEQ ID NO:91组成的组的参考VH序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VH序列,和(ii) 与SEQ ID NO:98的参考VL序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VL序列;(b) (i) 与SEQ ID NO:105的参考VH序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VH序列,和(ii) 与SEQ ID NO:110的参考VL序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VL序列;(c) (i) 与SEQ ID NO:117的参考VH序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VH序列,和(ii) 与SEQ ID NO:124的参考VL序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VL序列;(d) (i) 与SEQ ID NO:128的参考VH序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VH序列,和(ii) 与SEQ ID NO:135的参考VL序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VL序列;以及(e) (i) 与SEQ ID NO:140的参考VH序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VH序列,和(ii) 与SEQ ID NO:148的参考VL序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VL序列;并且其中所述蛋白质结合ALK7。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自以下组成的组的至少一种特征:(a) 减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b) 与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c) 与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d) 减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e) 减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f) 以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g) 减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案

中,脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0217] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白包含选自由以下组成的组的VH和VL对:(a) (i) 与选自由SEQ ID NO:152组成的组的参考VH序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VH序列,和(ii)与SEQ ID NO:98的参考VL序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VL序列;(b) (i) 与SEQ ID NO:159的参考VH序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VH序列,和(ii)与SEQ ID NO:110的参考VL序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VL序列;以及(c) (i) 与SEQ ID NO:165的参考VH序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VH序列,和(ii)与SEQ ID NO:171的参考VL序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VL序列;并且其中所述蛋白质结合ALK7。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自由以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0218] 在另一个实施方案中,ALK7结合蛋白包含VH和VL对,其中VH序列与SEQ ID NO:4的参考VH序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于

十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入；并且VL序列与SEQ ID NO:13的参考VL序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入；并且其中所述蛋白质结合ALK7。在另外的实施方案中，ALK7结合蛋白具有选自以下组成的组的至少一种特征：(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体（例如，ActRIIA或ActRIIB）和一种或多种TGF- β 超家族配体（例如，活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8）的复合物的形成；(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7；(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体（例如，活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8）竞争结合到ALK7；(d)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体（例如，GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal）的存在下表达ALK7和II型受体（例如，ActRIIA或ActRIIB）的细胞中ALK7的磷酸化；(e)减少在一种或多种TGF- β 配体（例如，GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal）的存在下表达ALK7和II型受体（例如，ActRIIA和/或ActRIIB）的细胞中Smad（例如，Smad2和/或Smad3）的磷酸化；(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ （例如，如通过BIACORE®分析确定）的 K_D 结合到ALK7，以及(g)减少含有ALK7、共受体（例如，cripto和/或cryptic）和一种或多种TGF- β 超家族配体（例如，Nodal）的复合物的形成。在一些实施方案中，ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂（例如，中和抗ALK7抗体）。在另外的实施方案中，ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中，ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中，ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞（例如，白色脂肪细胞）的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中，脂解测定在选自以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行：GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中，ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中，ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0219] 在另一个实施方案中，ALK7结合蛋白包含VH和VL对，其中VH序列与SEQ ID NO:22的参考VH序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入；并且VL序列与SEQ ID NO:31的参考VL序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入；并且其中所述蛋白质结合ALK7。在另外的实施方案中，ALK7结合蛋白具有选自以下组成的组的至少一种特征：(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体（例如，ActRIIA或ActRIIB）和一种或多种TGF- β 超家族配体（例如，活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8）的复合物的形成；(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7；(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体（例如，活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8）竞争结合到ALK7；(d)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体（例如，GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal）的存在下表达ALK7和II型受体（例如，ActRIIA或ActRIIB）的细胞中ALK7的磷酸化；(e)减少在一种或多种TGF- β 配体（例如，GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal）的存在下表达ALK7和II型受体（例如，ActRIIA和/或ActRIIB）的细胞中Smad（例如，Smad2和/或Smad3）的磷酸化；(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ （例如，如通过BIACORE®分析确定）的 K_D 结合到ALK7，以及(g)减少含有ALK7、共受体（例如，cripto和/或cryptic）和一种或多种

TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0220] 在另一个实施方案中,ALK7结合蛋白包含VH和VL对,其中VH序列与SEQ ID NO:40的参考VH序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入;并且VL序列与SEQ ID NO:49的参考VL序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入;并且其中所述蛋白质结合ALK7。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自由以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0221] 在另一个实施方案中,ALK7结合蛋白包含VH和VL对,其中VH序列与SEQ ID NO:58的参考VH序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入,并且VL序列与SEQ ID NO:67的参考VL序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入;并且其中所述蛋白质结合ALK7。在另外的实施方案中,ALK7结

合蛋白具有选自以下组成的组的至少一种特征：(a) 减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的面上的含有ALK7、II型受体(例如, ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如, 活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成；(b) 与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7；(c) 与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如, 活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7；(d) 减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如, GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如, ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化；(e) 减少在一种或多种TGF- β 配体(例如, GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如, ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如, Smad2和/或Smad3)的磷酸化；(f) 以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如, 如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7, 以及(g) 减少含有ALK7、共受体(例如, *cripto*和/或*cryptic*)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如, Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中, ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如, 中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中, ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中, ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中, ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如, 白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中, 脂解测定在选自以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行：GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中, ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中, ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0222] 在另一个实施方案中, ALK7结合蛋白包含VH和VL对, 其中VH序列与SEQ ID NO:91的参考VH序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入；并且VL序列与SEQ ID NO:98的参考VL序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入；并且其中所述蛋白质结合ALK7。在另外的实施方案中, ALK7结合蛋白具有选自以下组成的组的至少一种特征：(a) 减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的面上的含有ALK7、II型受体(例如, ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如, 活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成；(b) 与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7；(c) 与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如, 活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7；(d) 减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如, GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如, ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化；(e) 减少在一种或多种TGF- β 配体(例如, GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如, ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如, Smad2和/或Smad3)的磷酸化；(f) 以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如, 如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7, 以及(g) 减少含有ALK7、共受体(例如, *cripto*和/或*cryptic*)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如, Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中, ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如, 中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中, ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中, ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解

增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0223] 在另一个实施方案中,ALK7结合蛋白包含VH和VL对,其中VH序列与SEQ ID NO:105的参考VH序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入;并且VL序列与SEQ ID NO:110的参考VL序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入;并且其中所述蛋白质结合ALK7。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自由以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0224] 在另一个实施方案中,ALK7结合蛋白包含VH和VL对,其中VH序列与SEQ ID NO:117的参考VH序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入;并且VL序列与SEQ ID NO:124的参考VL序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入;并且其中所述蛋白质结合ALK7。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自由以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3

和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0225] 在另一个实施方案中,ALK7结合蛋白包含VH和VL对,其中VH序列与SEQ ID NO:128的参考VH序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入,并且VL序列与SEQ ID NO:135的参考VL序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入;并且其中所述蛋白质结合ALK7。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自由以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存

在下执行：GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中，ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中，ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0226] 在另一个实施方案中，ALK7结合蛋白包含VH和VL对，其中VH序列与SEQ ID NO:140的参考VH序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入，并且VL序列与SEQ ID NO:148的参考VL序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入；并且其中所述蛋白质结合ALK7。在另外的实施方案中，ALK7结合蛋白具有选自以下组成的组的至少一种特征：(a) 减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体（例如，ActRIIA或ActRIIB）和一种或多种TGF- β 超家族配体（例如，活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8）的复合物的形成；(b) 与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7；(c) 与一种或多种TGF- β 超家族配体（例如，活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8）竞争结合到ALK7；(d) 减少在一种或多种TGF- β 超家族配体（例如，GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal）的存在下表达ALK7和II型受体（例如，ActRIIA或ActRIIB）的细胞中ALK7的磷酸化；(e) 减少在一种或多种TGF- β 配体（例如，GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal）的存在下表达ALK7和II型受体（例如，ActRIIA和/或ActRIIB）的细胞中Smad（例如，Smad2和/或Smad3）的磷酸化；(f) 以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ （例如，如通过BIACORE®分析确定）的 K_D 结合到ALK7，以及(g) 减少含有ALK7、共受体（例如，cripto和/或cryptic）和一种或多种TGF- β 超家族配体（例如，Nodal）的复合物的形成。在一些实施方案中，ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂（例如，中和抗ALK7抗体）。在另外的实施方案中，ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中，ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中，ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞（例如，白色脂肪细胞）的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中，脂解测定在选自以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行：GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中，ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中，ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0227] 在一些实施方案中，ALK7结合蛋白包含与参考VH序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VH序列，所述参考VH序列选自以下组成的组：(a) SEQ ID NO:4，(b) SEQ ID NO:22，(c) SEQ ID NO:40和(d) SEQ ID NO:58；并且其中所述蛋白质结合ALK7。在另外的实施方案中，ALK7结合蛋白具有选自以下组成的组的至少一种特征：(a) 减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体（例如，ActRIIA或ActRIIB）和一种或多种TGF- β 超家族配体（例如，活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8）的复合物的形成；(b) 与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7；(c) 与一种或多种TGF- β 超家族配体（例如，活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8）竞争结合到ALK7；(d) 减少在一种或多种TGF- β 超家族配体（例如，GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal）的存在下表达ALK7和II型受体（例如，ActRIIA或ActRIIB）的细胞中

ALK7的磷酸化；(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化；(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0228] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白包含与参考VH序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VH序列,所述参考VH序列选自由以下组成的组:(a) SEQ ID NO:91, (b) SEQ ID NO:105, (c) SEQ ID NO:117, (d) SEQ ID NO:128和(e) SEQ ID NO:140;并且其中所述蛋白质结合ALK7。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自由以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0229] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白包含与以下的参考VL序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失

和/或插入的VL序列：(a) SEQ ID NO:13；(b) SEQ ID NO:31；(c) SEQ ID NO:49；以及(d) SEQ ID NO:67；并且其中所述蛋白质结合ALK7。在另外的实施方案中，ALK7结合蛋白具有选自以下组成的组的至少一种特征：(a) 减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体（例如，ActRIIA或ActRIIB）和一种或多种TGF- β 超家族配体（例如，活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8）的复合物的形成；(b) 与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7；(c) 与一种或多种TGF- β 超家族配体（例如，活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8）竞争结合到ALK7；(d) 减少在一种或多种TGF- β 超家族配体（例如，GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal）的存在下表达ALK7和II型受体（例如，ActRIIA或ActRIIB）的细胞中ALK7的磷酸化；(e) 减少在一种或多种TGF- β 配体（例如，GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal）的存在下表达ALK7和II型受体（例如，ActRIIA和/或ActRIIB）的细胞中Smad（例如，Smad2和/或Smad3）的磷酸化；(f) 以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ （例如，如通过BIACORE®分析确定）的 K_D 结合到ALK7，以及(g) 减少含有ALK7、共受体（例如，cripto和/或cryptic）和一种或多种TGF- β 超家族配体（例如，Nodal）的复合物的形成。在一些实施方案中，ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂（例如，中和抗ALK7抗体）。在另外的实施方案中，ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中，ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中，ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞（例如，白色脂肪细胞）的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中，脂解测定在选自以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行：GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中，ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中，ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0230] 在一些实施方案中，ALK7结合蛋白包含与以下的参考VL序列相比具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VL序列：(a) SEQ ID NO:98；(b) SEQ ID NO:110；(c) SEQ ID NO:124；(d) SEQ ID NO:135以及(e) SEQ ID NO:148；并且其中所述蛋白质结合ALK7。在另外的实施方案中，ALK7结合蛋白具有选自以下组成的组的至少一种特征：(a) 减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体（例如，ActRIIA或ActRIIB）和一种或多种TGF- β 超家族配体（例如，活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8）的复合物的形成；(b) 与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7；(c) 与一种或多种TGF- β 超家族配体（例如，活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8）竞争结合到ALK7；(d) 减少在一种或多种TGF- β 超家族配体（例如，GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal）的存在下表达ALK7和II型受体（例如，ActRIIA或ActRIIB）的细胞中ALK7的磷酸化；(e) 减少在一种或多种TGF- β 配体（例如，GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal）的存在下表达ALK7和II型受体（例如，ActRIIA和/或ActRIIB）的细胞中Smad（例如，Smad2和/或Smad3）的磷酸化；(f) 以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ （例如，如通过BIACORE®分析确定）的 K_D 结合到ALK7，以及(g) 减少含有ALK7、共受体（例如，cripto和/或cryptic）和一种或多种TGF- β 超家族配体（例如，Nodal）的复合物的形成。在一些实施方案中，ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂（例如，中和抗ALK7抗体）。在另外的实施方案中，ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至

100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0231] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白包含与本文公开的参考VH或VL具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VH或VL。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含与在表1A中公开的参考VH或VL具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VH或VL。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含与在表1B中公开的参考VH或VL具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VH或VL。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含与在表3中公开的参考VH或VL具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VH或VL。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白包含与本文公开的参考VH和VL具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VH和VL。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含与在表1A中公开的参考VH和VL具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VH和VL。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含与在表1B中公开的参考VH和VL具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VH和VL。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白包含与在表3中公开的参考VH和VL具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VH和VL。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自由以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方

案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0232] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含VH,所述VH(a)与SEQ ID NO:4具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性;(b)与SEQ ID NO:22具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性;(c)与SEQ ID NO:40具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性;以及(d)与SEQ ID NO:58具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VH;并且其中所述蛋白质结合ALK7。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0233] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含VH,所述VH(a)与SEQ ID NO:91具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性;(b)与SEQ ID NO:105具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性;(c)与SEQ ID NO:117具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性;(d)与SEQ ID NO:128具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VH;以及(e)与SEQ ID NO:140具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VH;并且其中所述蛋白质结合ALK7。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例

如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0234] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含VL,所述VL:(a)与SEQ ID NO:13具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性;(b)与SEQ ID NO:31具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性;(c)与SEQ ID NO:49具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性;并且(d)与SEQ ID NO:67具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性;并且其中所述蛋白质结合ALK7。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0235] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含VL,所述VL:(a)与

SEQ ID NO:98具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性；(b)与SEQ ID NO:110具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性；(c)与SEQ ID NO:124具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性；(d)与SEQ ID NO:135具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性；并且(e)与SEQ ID NO:148具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性；并且其中所述蛋白质结合ALK7。在另外的实施方案中，ALK7结合蛋白具有选自以下组成的组的至少一种特征：(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如，ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如，活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成；(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7；(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如，活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7；(d)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如，GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如，ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化；(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如，GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如，ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如，Smad2和/或Smad3)的磷酸化；(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如，如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7，以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如，cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如，Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中，ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如，中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中，ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中，ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中，ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如，白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中，脂解测定在选自以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行：GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中，ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中，ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0236] 在一些实施方案中，ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含选自以下组成的组的VH和VL对：(a) (i)与SEQ ID NO:4具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VH和(ii)与SEQ ID NO:13具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VL；(b) (i)与SEQ ID NO:22具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VH和(ii)与SEQ ID NO:31具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VL；(c) (i)与SEQ ID NO:40具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VH和(ii)与SEQ ID NO:49具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VL；以及(d) (i)与SEQ ID NO:58具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VH和(ii)与SEQ ID NO:67具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VL；并且其中所述蛋白质结合ALK7。在另外的实施方案中，ALK7结合蛋白具有选自以下组成的组的至少一种特征：(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如，ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如，活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成；(b)与一种或多种II型受体竞

争结合到ALK7；(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7；(d)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化；(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化；(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0237] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含选自由以下组成的组的VH和VL对:(a) (i)与SEQ ID NO:152具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VH和(ii)与SEQ ID NO:98具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VL;(b) (i)与SEQ ID NO:159具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VH和(ii)与SEQ ID NO:110具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VL;以及(c) (i)与SEQ ID NO:165具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VH和(ii)与SEQ ID NO:171具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VL;并且其中所述蛋白质结合ALK7。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自由以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,

ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0238] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含选自由以下组成的组的VH和VL对:(a) (i) 与SEQ ID NO:91具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的序列同一性的VH和(ii) 与SEQ ID NO:98具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VL;(b) (i) 与SEQ ID NO:105具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VH和(ii) 与SEQ ID NO:110具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VL;(c) (i) 与SEQ ID NO:117具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VH和(ii) 与SEQ ID NO:124具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VL;(d) (i) 与SEQ ID NO:128具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VH和(ii) 与SEQ ID NO:135具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VL;以及(e) (i) 与SEQ ID NO:140具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VH和(ii) 与SEQ ID NO:148具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VL;并且其中所述蛋白质结合ALK7。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自由以下组成的组的至少一种特征:(a) 减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b) 与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c) 与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d) 减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e) 减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f) 以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g) 减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0239] 在一个实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7,并且包含与SEQ ID NO:4具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VH和与SEQ ID NO:13具有

至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VL。在一个实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含SEQ ID NO:4的VH和SEQ ID NO:13的VL。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自由以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0240] 在一个实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7,并且包含与SEQ ID SEQ ID NO:22具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VH和与SEQ ID NO:31具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VL。在一个实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含SEQ ID SEQ ID NO:22的VH和SEQ ID NO:31的VL。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自由以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案

中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0241] 在一个实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7,并且包含与SEQ ID NO:40具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VH和与SEQ ID NO:49具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VL。在一个实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含SEQ ID NO:40的VH和SEQ ID NO:49的VL。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自由以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0242] 在一个实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7,并且包含与SEQ ID NO:58具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VH和与SEQ ID NO:67具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VL。在一个实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含SEQ ID NO:58的VH和SEQ ID NO:67的VL。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自由以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到

ALK7; (c) 与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7; (d) 减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化; (e) 减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化; (f) 以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0243] 在一个实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7,并且包含与SEQ ID NO:91具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VH和与SEQ ID NO:98具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VL。在一个实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含SEQ ID NO:91的VH和SEQ ID NO:98的VL。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自由以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7

结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0244] 在一个实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7,并且包含与SEQ ID NO:105具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VH和与SEQ ID NO:110具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VL。在一个实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含SEQ ID NO:105的VH和SEQ ID NO:110的VL。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自由以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0245] 在一个实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7,并且包含与SEQ ID NO:117具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VH和与SEQ ID NO:124具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VL。在一个实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含SEQ ID NO:117的VH和SEQ ID NO:124的VL。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自由以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过

BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0246] 在一个实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7,并且包含与SEQ ID NO:128具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VH和与SEQ ID NO:135具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VL。在一个实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含SEQ ID NO:128的VH和SEQ ID NO:135的VL。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自由以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0247] 在一个实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7,并且包含与SEQ ID NO:140具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VH和与SEQ ID NO:148具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的VL。在一个实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含SEQ ID NO:140的VH和SEQ ID NO:148的VL。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自由以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种

或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0248] 在另一个实施方案中,ALK7结合蛋白包含选自由以下组成的组的VH和VL对:(a) SEQ ID NO:4的VH序列和SEQ ID NO:13的VL序列;(b) SEQ ID NO:22的VH序列和SEQ ID NO:31的VL序列;(c) SEQ ID NO:40的VH序列和SEQ ID NO:49的VL序列;以及(d) SEQ ID NO:58的VH序列和SEQ ID NO:67的VL序列;并且其中所述蛋白质结合ALK7。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自由以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal的存在下表达ALK7和ActRIIA/B的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组

成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行：GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中，ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中，ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0249] 在另一个实施方案中，ALK7结合蛋白包含选自以下组成的组的VH和VL对：(a) SEQ ID NO:91的VH序列和SEQ ID NO:98的VL序列；(b) SEQ ID NO:105的VH序列和SEQ ID NO:110的VL序列；(c) SEQ ID NO:117的VH序列和SEQ ID NO:124的VL序列；(d) SEQ ID NO:128的VH序列和SEQ ID NO:135的VL序列；以及(e) SEQ ID NO:140和VH序列和SEQ ID NO:148的VL序列；并且其中所述蛋白质结合ALK7。在另外的实施方案中，ALK7结合蛋白具有选自以下组成的组的至少一种特征：(a) 减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如，ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如，活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成；(b) 与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7；(c) 与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如，活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7；(d) 减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如，GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如，ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化；(e) 减少在GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal的存在下表达ALK7和ActRIIA/B的细胞中Smad(例如，Smad2和/或Smad3)的磷酸化；(f) 以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如，如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7，以及(g) 减少含有ALK7、共受体(例如，cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如，Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中，ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如，中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中，ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中，ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中，ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如，白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中，脂解测定在选自以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行：GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中，ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中，ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0250] 在另外的实施方案中，ALK7结合蛋白交叉阻断包含本文公开的VH和VL序列对的抗体结合到ALK7或与所述抗体竞争结合到ALK7。在另外的实施方案中，ALK7结合蛋白交叉阻断包含在表1A中公开的VH和VL序列对的抗体结合到ALK7或与所述抗体竞争结合到ALK7。在一些实施方案中，ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:40或SEQ ID NO:58的VH。在另外的实施方案中，ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:49或SEQ ID NO:67的VL。在另外的实施方案中，ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含：SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:40或SEQ ID NO:58的VH；以及SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:49或SEQ ID NO:67的VL。在某些实施方案中，ALK7结合蛋白与本文公开的ALK7结合蛋白结合到相同的表位。在另外的实施方案中，ALK7结合蛋白与在表1A中公开的ALK7结合蛋白结合到相同的表位。ALK7结合蛋白与参考ALK7结合蛋白竞争结合ALK7和/或与参考ALK7结合蛋白结合ALK7的相同表位的能力可易于使用本文公开或本领域中另外已知的技术来确定。

[0251] 在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白交叉阻断包含在表1B中公开的VH和VL序列对的抗体结合到ALK7或与所述抗体竞争结合到ALK7。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含SEQ ID NO:152、SEQ ID NO:159或SEQ ID NO:166的VH。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:110或SEQ ID NO:171的VL。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含:SEQ ID NO:152、SEQ ID NO:159或SEQ ID NO:166的VH;以及SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:110或SEQ ID NO:171的VL。在某些实施方案中,ALK7结合蛋白与本文公开的ALK7结合蛋白结合到相同的表位。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白与在表1A中公开的ALK7结合蛋白结合到相同的表位。ALK7结合蛋白与参考ALK7结合蛋白竞争结合ALK7和/或与参考ALK7结合蛋白结合ALK7的相同表位的能力可易于使用本文公开或本领域中另外已知的技术来确定。

[0252] 在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白交叉阻断包含在表1B或表3中公开的VH和VL序列对的抗体结合到ALK7或与所述抗体竞争结合到ALK7。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:128或SEQ ID NO:140的VH。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:135或SEQ ID NO:148的VL。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且包含:SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:128或SEQ ID NO:140的VH;以及SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:135或SEQ ID NO:148的VL。在某些实施方案中,ALK7结合蛋白与本文公开的ALK7结合蛋白结合到相同的表位。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白与在表1A中公开的ALK7结合蛋白结合到相同的表位。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白与在表1B或表3中公开的ALK7结合蛋白结合到相同的表位。ALK7结合蛋白与参考ALK7结合蛋白竞争结合ALK7和/或与参考ALK7结合蛋白结合ALK7的相同表位的能力可易于使用本文公开或本领域中另外已知的技术来确定。

[0253] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白包含SEQ ID NO:40的VH序列和SEQ ID NO:49的VL序列。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白交叉阻断包含SEQ ID NO:40的VH序列和SEQ ID NO:49的VL序列的抗体结合到ALK7或与所述抗体竞争结合到ALK7。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白与包含SEQ ID NO:40的VH序列和SEQ ID NO:49的VL序列的抗体结合ALK7的相同表位。

[0254] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白包含SEQ ID NO:58的VH序列和SEQ ID NO:67的VL序列。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白交叉阻断包含SEQ ID NO:58的VH序列和SEQ ID NO:67的VL序列的抗体结合到ALK7或与所述抗体竞争结合到ALK7。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白与包含SEQ ID NO:58的VH序列和SEQ ID NO:67的VL序列的抗体结合ALK7的相同表位。

[0255] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白包含抗体J01的VH和VL序列。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白包含SEQ ID NO:152的VH序列和SEQ ID NO:98的VL序列。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白交叉阻断包含SEQ ID NO:152的VH序列和SEQ ID NO:98的VL序列的抗体结合到ALK7或与所述抗体竞争结合到ALK7。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白与包含SEQ ID NO:152的VH序列和SEQ ID NO:98的VL序列的抗体结合ALK7的相同表位。

[0256] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白包含抗体J02的VH和VL序列。在一些实施方案

中,ALK7结合蛋白包含SEQ ID NO:91的VH序列和SEQ ID NO:98的VL序列。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白交叉阻断包含SEQ ID NO:91的VH序列和SEQ ID NO:98的VL序列的抗体结合到ALK7或与所述抗体竞争结合到ALK7。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白与包含SEQ ID NO:91的VH序列和SEQ ID NO:98的VL序列的抗体结合ALK7的相同表位。

[0257] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白包含抗体K01的VH和VL序列。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白包含SEQ ID NO:159的VH序列和SEQ ID NO:110的VL序列。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白交叉阻断包含SEQ ID NO:159的VH序列和SEQ ID NO:110的VL序列的抗体结合到ALK7或与所述抗体竞争结合到ALK7。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白与包含SEQ ID NO:159的VH序列和SEQ ID NO:110的VL序列的抗体结合ALK7的相同表位。

[0258] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白包含抗体K02的VH和VL序列。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白包含SEQ ID NO:105的VH序列和SEQ ID NO:110的VL序列。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白交叉阻断包含SEQ ID NO:105的VH序列和SEQ ID NO:110的VL序列的抗体结合到ALK7或与所述抗体竞争结合到ALK7。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白与包含SEQ ID NO:105的VH序列和SEQ ID NO:110的VL序列的抗体结合ALK7的相同表位。

[0259] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白包含抗体G04的VH和VL序列。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白包含SEQ ID NO:4的VH序列和SEQ ID NO:13的VL序列。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白交叉阻断包含SEQ ID NO:4的VH序列和SEQ ID NO:13的VL序列的抗体结合到ALK7或与所述抗体竞争结合到ALK7。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白与包含SEQ ID NO:4的VH序列和SEQ ID NO:13的VL序列的抗体结合ALK7的相同表位。

[0260] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白包含抗体G05的VH和VL序列。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白包含SEQ ID NO:117的VH序列和SEQ ID NO:124的VL序列。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白交叉阻断包含SEQ ID NO:117的VH序列和SEQ ID NO:124的VL序列的抗体结合到ALK7或与所述抗体竞争结合到ALK7。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白与包含SEQ ID NO:117的VH序列和SEQ ID NO:124的VL序列的抗体结合ALK7的相同表位。

[0261] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白包含抗体C02的VH和VL序列。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白包含SEQ ID NO:22的VH序列和SEQ ID NO:31的VL序列。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白交叉阻断包含SEQ ID NO:22的VH序列和SEQ ID NO:31的VL序列的抗体结合到ALK7或与所述抗体竞争结合到ALK7。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白与包含SEQ ID NO:22的VH序列和SEQ ID NO:31的VL序列的抗体结合ALK7的相同表位。

[0262] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白包含抗体C03的VH和VL序列。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白包含SEQ ID NO:128的VH序列和SEQ ID NO:135的VL序列。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白交叉阻断包含SEQ ID NO:128的VH序列和SEQ ID NO:135的VL序列的抗体结合到ALK7或与所述抗体竞争结合到ALK7。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白与包含SEQ ID NO:128的VH序列和SEQ ID NO:135的VL序列的抗体结合ALK7的相同表位。

[0263] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白包含抗体L01的VH和VL序列。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白包含SEQ ID NO:165的VH序列和SEQ ID NO:171的VL序列。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白交叉阻断包含SEQ ID NO:165的VH序列和SEQ ID NO:171的VL序列的抗体结合到ALK7或与所述抗体竞争结合到ALK7。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白与包含SEQ ID NO:165的VH序列和SEQ ID NO:171的VL序列的抗体结合ALK7的相同表位。

[0264] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白包含抗体L02的VH和VL序列。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白包含SEQ ID NO:140的VH序列和SEQ ID NO:148的VL序列。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白交叉阻断包含SEQ ID NO:140的VH序列和SEQ ID NO:148的VL序列的抗体结合到ALK7或与所述抗体竞争结合到ALK7。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白与包含SEQ ID NO:140的VH序列和SEQ ID NO:148的VL序列的抗体结合ALK7的相同表位。

[0265] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是特异性地结合ALK7的抗体。在一些实施方案中,抗ALK7抗体是鼠抗体、人源化抗体、嵌合抗体、单克隆抗体、多克隆抗体、重组抗体、多特异性抗体或它们的任何组合。在一些实施方案中,抗ALK7抗体是Fv片段、Fab片段、F(ab')₂片段、Fab'片段、dsFv片段、scFv片段或sc(Fv)₂片段。

[0266] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且阻断ALK7配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B或Nodal)的活性。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7并且阻断共受体(例如,cripto)的活性。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7,并且减少与ALK7配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B或Nodal)的活性相关联的脂肪形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白特异性地结合ALK7,并且治疗或改善与超重、肥胖症或代谢性病症相关联的一种或多种疾病或病状。在一些实施方案中,所述疾病或病状是II型糖尿病。在一些实施方案中,所述疾病或病状是高血压。在一些实施方案中,所述代谢性病症是血脂异常、胰岛素抗性、高胰岛素血症或高血糖。

[0267] 在具体实施方案中,ALK7结合蛋白(例如,抗ALK7抗体)减少ALK7介导的Smad信号传导。在另一个实施方案中,ALK7结合蛋白使白色和/或棕色脂肪细胞中ALK7介导的脂解抑制拮抗5%至100%、10%至95%、10%至90%、10%至85%、10%至80%、10%至75%、10%至70%、10%至75%、10%至70%、10%至60%、10%至55%、10%至50%或10%至45%,如在脂解测定中所确定。在另一个实施方案中,ALK7结合蛋白使白色和/或棕色脂肪细胞中ALK7介导的脂解抑制减少或降低至少5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或95%或约100%,如在脂解测定中所确定。在一些实施方案中,脂解测定在一种或多种ALK7配体的存在下执行。在另外的实施方案中,脂解测定在选自以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B和Nodal)。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白结合ALK7并且抑制或减少与超重、肥胖症、胰岛素抗性、糖尿病、动脉粥样硬化、高血压、炎症和/或NAFLD(例如,脂肪肝和/或NASH)相关联的一种或多种病状。

[0268] 在具体实施方案中,ALK7结合蛋白(例如,抗ALK7抗体)减少ALK7介导的Smad信号传导。在另一个实施方案中,ALK7结合蛋白使白色脂肪细胞中ALK7介导的脂解抑制抑制5%至100%、10%至95%、10%至90%、10%至85%、10%至80%、10%至75%、10%至70%、10%至75%、10%至70%、10%至60%、10%至55%、10%至50%或10%至45%,如在活化素B(50ng/ml)的存在下执行的脂解抑制测定中使用标准技术和条件所确定(例如,如在本文的实施例中所述)。在另一个实施方案中,ALK7结合蛋白使白色脂肪细胞中ALK7介导的脂解抑制减少或降低至少5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或95%或约100%,如在活化素B(50ng/ml)的存在下执行的脂解抑制测定中使用标准技术和条件所确定(例如,如在本文的实施例中所述)。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白结合ALK7并且抑制或减少与超重、肥胖症、胰岛素抗性、糖尿病、动脉粥样硬化、高血压、炎症和/或NAFLD(例如,脂肪肝和/或NASH)相关联的一种或多种病状。

[0269] 在某些实施方案中,通过本文所述的ALK7结合蛋白(例如,抗ALK7抗体)阻断ALK7活性抑制或减少与超重、胰岛素抗性、肥胖症或糖尿病诸如高血压、癌症和神经病、视网膜病和心血管疾病、肺部疾病和肾疾病相关联的一种或多种病状。在另外的实施方案中,阻断ALK7抑制或减少与代谢性疾病相关联的一种或多种病状。在具体实施方案中,ALK7结合蛋白(例如,抗ALK7抗体)抑制或减少活化素B、GDF8或Nodal结合到ALK7。在另一个实施方案中,ALK7结合蛋白抑制或减少Smad依赖性通路进行的脂解抑制。

[0270] 如以上指出,在一些实施方案中,含有结合ALK7的VH和/或VL氨基酸序列的抗ALK7抗体(例如,全长ALK7抗体和ALK7结合抗体片段以及其变体和衍生物)可与本文列出的序列具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性。在一些实施方案中,结合ALK7的一个或多个VH和/或VL氨基酸序列包括相对于本文列出的序列的8、7、6、5、4、3、2、1个氨基酸添加、取代(例如,保守取代)或缺失。在另外的实施方案中,结合ALK7的VH和/或VL氨基酸序列包括相对于本文列出的序列的1、2、3、4、5或更多个氨基酸添加、取代(例如,保守取代)或缺失。含有与VH区或VL区具有某一百分比相似性或具有一个或多个取代、缺失和/或插入(例如,保守取代)的VH和VL区的抗ALK7抗体可通过编码本文所述的VH和/或VL区的核酸分子的诱变(例如,定点诱变或PCR介导的诱变)获得,接着针对结合到ALK7测试编码的改变的抗体,并且任选地使用本文所述的功能测定或本领域中已知的可常规地改变以测试保留的功能的测定来测试保留的功能。

[0271] ALK7结合蛋白诸如抗ALK7抗体(例如,全长ALK7抗体和ALK7结合抗体片段以及其变体和衍生物)对于hALK7或murALK7的亲合力或亲合力可使用本领域中已知的任何合适的方法例如流式细胞术、酶联免疫吸附测定(ELISA)或放射性免疫测定(RIA)或动力学(例如,BIACORE®或KINEXA®分析)来用实验确定。可易于采用直接结合测定和竞争性结合测定形式。(参见,例如Berzofsky等人,"Antibody-Antigen Interactions," In Fundamental Immunology, Paul, W.E. 编, Raven Press: New York, N.Y. (1984); Kuby, Immunology, W.H. Freeman and Company: New York, N.Y. (1992); 以及本文所述的方法。)如果在不同条件(例如,盐浓度、pH、温度)下测量,则特定抗体-抗原相互作用的测量亲合力可变化。因此,亲合力和其他ALK7结合参数(例如, K_D 或 K_d 、 $K_{结合}$ 、 $K_{解离}$)的测量用ALK7结合蛋白和ALK7的标准化溶液进行,并且所述测量使用如本文所述或本领域中另外已知的标准化条件和方法来执行。

[0272] 本公开还提供一种ALK7结合蛋白诸如如本文所述的抗ALK7抗体,其中所述ALK7结合蛋白缀合到异源药剂。在某些实施方案中,异源药剂是抗微生物剂、治疗剂、前药、肽、蛋白质、酶、脂质、生物应答调节剂、药物制剂、淋巴细胞激活素、异源抗体或抗体片段、可检测的标记或聚乙二醇(PEG)。异源缀合物ALK7结合蛋白在本文中其他地方更详细地讨论。

[0273] 在某些实施方案中,ALK7结合蛋白不是抗ALK7抗体。用于鉴定和产生以高亲合力结合到蛋白质靶的非抗体多肽的多种方法在本领域中是已知的。参见,例如Skerra, Curr. Opin. Biotech. 18:295-304 (2007); Hosse等人, Protein Science 15:14-27 (2006); Gill等人, Curr. Opin. Biotechnol. 17:653-658 (2006); Nygren, FEBS J. 275:2668-2676 (2008); 以及Skerra, FEBS J. 275:2677-2683 (2008), 其中的每个以引用的方式整体并入本文。在一些实施方案中,噬菌体展示技术可用于鉴定/产生ALK7结合蛋白。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白包括基于选自由以下组成的组的类型的蛋白支架:VASP多肽、鸟胰多肽

(aPP)、四连接素(基于CTLD3)、affilin(基于 γ B-晶状体蛋白/泛素)、knottin、SH3结构域、PDZ结构域、淀粉酶抑肽、运铁蛋白、锚蛋白共有重复序列结构域(例如,DARPin)、脂质运载蛋白折叠物(例如,抗运载蛋白/Duocalin)、蛋白质表位模拟物(PEM)、maxybody/avimer、结构域抗体、纤连蛋白结构域(例如,10Fn3,参见,例如美国申请公布号2003/0170753和20090155275,其中的每个以引用的方式整体并入本文)、蛋白质A(例如,亲和体)的结构域以及硫氧还蛋白。

[0274] 在一些实施方案中,本公开提供一种交叉阻断本文提供的抗ALK7抗体结合ALK7或与所述抗ALK7抗体竞争结合ALK7的ALK7结合蛋白(例如,抗ALK7抗体诸如全长抗ALK7抗体和ALK7结合抗体片段)。在一些实施方案中,本公开提供一种与本文提供的ALK7结合蛋白结合到ALK7的相同表位的ALK7结合蛋白。测试ALK7结合蛋白抑制例如参考结合蛋白结合到ALK7的能力证明测试ALK7结合蛋白可与参考抗体竞争结合到ALK7,所述参考结合蛋白诸如包含SEQ ID NO:4的VH序列和SEQ ID NO:13的VL序列、SEQ ID NO:22的VH序列和SEQ ID NO:31的VL序列、SEQ ID NO:40的VH序列和SEQ ID NO:49的VL序列或SEQ ID NO:58的VH序列和SEQ ID NO:67的VL序列的抗体。根据非限制性理论,这种ALK7结合蛋白可与其所竞争的ALK7参考抗体结合到ALK7上的相同或相关(例如,结构上相似或空间上邻近)表位。在一个实施方案中,ALK7结合蛋白与分别包含以下的抗体结合到ALK7上的相同表位:SEQ ID NO:4的VH序列和SEQ ID NO:13的VL序列、SEQ ID NO:22的VH序列和SEQ ID NO:31的VL序列、SEQ ID NO:40的VH序列和SEQ ID NO:49的VL序列或SEQ ID NO:58的VH序列和SEQ ID NO:67的VL序列。

[0275] 同样,测试ALK7结合蛋白抑制例如参考结合蛋白结合到ALK7的能力证明测试ALK7结合蛋白可与参考抗体竞争结合到ALK7,所述参考结合蛋白诸如包含SEQ ID NO:91的VH序列和SEQ ID NO:98的VL序列、SEQ ID NO:105的VH序列和SEQ ID NO:110的VL序列、SEQ ID NO:117的VH序列和SEQ ID NO:124的VL序列、SEQ ID NO:128的VH序列和SEQ ID NO:135的VL序列或SEQ ID NO:140的VH序列和SEQ ID NO:148的VL序列的抗体。根据非限制性理论,这种ALK7结合蛋白可与其所竞争的ALK7参考抗体结合到ALK7上的相同或相关(例如,结构上相似或空间上邻近)表位。在一个实施方案中,ALK7结合蛋白与分别包含以下的抗体结合到ALK7上的相同表位:SEQ ID NO:91的VH序列和SEQ ID NO:98的VL序列、SEQ ID NO:105的VH序列和SEQ ID NO:110的VL序列、SEQ ID NO:117的VH序列和SEQ ID NO:124的VL序列、SEQ ID NO:128的VH序列和SEQ ID NO:135的VL序列或SEQ ID NO:140的VH序列和SEQ ID NO:148的VL序列。

[0276] 一般来说,已知I型TGF- β 受体家族成员诸如ALK7通过II型受体(例如,ActRIIA和ActRIIB)磷酸化并且通过Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化传导信号。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白(例如,抗ALK7抗体)可减少表达ALK7和II型受体的细胞(例如,脂肪细胞)中通过一种或多种II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)进行的ALK7的磷酸化。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白(例如,抗ALK7抗体)可减少表达ALK7和II型受体的细胞(例如,脂肪细胞)中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的ALK7介导的磷酸化。在一些实施方案中,表达ALK7受体的细胞是鼠细胞。在一些实施方案中,表达ALK7受体的细胞是人类细胞。在一些实施方案中,表达ALK7受体的细胞是脂肪细胞。

[0277] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有选自以下的至少一种特征:(a)减少在一种

或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白交叉阻断具有本文公开的ALK7结合VH和VL对的抗体结合到ALK7或与所述抗体竞争结合到ALK7。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白是抗ALK7抗体或ALK7结合抗体片段。

[0278] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白交叉阻断具有本文公开的ALK7结合VH和VL对的抗体结合到ALK7或与所述抗体竞争结合到ALK7。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白是抗ALK7抗体或ALK7结合抗体片段。

[0279] 在一些实施方案中,ALK7结合与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自由以下组成

的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行：GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在另外的实施方案中，ALK7结合蛋白交叉阻断具有本文公开的ALK7结合VH和VL对的抗体结合到ALK7或与所述抗体竞争结合到ALK7。在另外的实施方案中，ALK7结合蛋白是抗ALK7抗体或ALK7结合抗体片段。

[0280] 在一些实施方案中，ALK7结合蛋白（例如，抗ALK7抗体）减少在一种或多种TGF- β 配体（例如，GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal）的存在下表达ALK7和II型受体（例如，ActRIIA和/或ActRIIB）的细胞中Smad（例如，Smad2和/或Smad3）的磷酸化。在一些实施方案中，ALK7结合蛋白减少Smad的磷酸化，如使用基于细胞的测定测量。在一些实施方案中，ALK7结合蛋白以低于500pM、低于350pM、低于250pM、低于150pM、低于100pM、低于75pM、低于60pM、低于50pM、低于40pM、低于30pM、低于20pM、低于15pM、低于10pM或低于5pM的 IC_{50} 减少ALK7介导的磷酸化，如使用基于细胞的测定测量。在一些实施方案中，ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂（例如，中和抗ALK7抗体）。在另外的实施方案中，ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中，ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中，ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞（例如，白色脂肪细胞）的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中，脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行：GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在另外的实施方案中，ALK7结合蛋白交叉阻断具有本文公开的ALK7结合VH和VL对的抗体结合到ALK7或与所述抗体竞争结合到ALK7。在另外的实施方案中，ALK7结合蛋白是抗ALK7抗体或ALK7结合抗体片段。

[0281] 在一些实施方案中，ALK7结合蛋白以 $\leq 1nM$ 且 $\geq 1pM$ （例如，如通过BIACORE®分析确定）的 K_D 结合到ALK7。在一些实施方案中，ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂（例如，中和抗ALK7抗体）。在另外的实施方案中，ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中，ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中，ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞（例如，白色脂肪细胞）的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中，脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行：GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在另外的实施方案中，ALK7结合蛋白交叉阻断具有本文公开的ALK7结合VH和VL对的抗体结合到ALK7或与所述抗体竞争结合到ALK7。在另外的实施方案中，ALK7结合蛋白是抗ALK7抗体或ALK7结合抗体片段。

[0282] 在一些实施方案中，ALK7结合蛋白减少含有ALK7、共受体（例如，cripto和/或cryptic）和一种或多种TGF- β 超家族配体（例如，Nodal）的复合物的形成。在一些实施方案中，ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂（例如，中和抗ALK7抗体）。在另外的实施方案中，ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中，ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中，ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞（例如，白色脂肪细胞）的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中，脂解测定在选自由以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行：GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在另外的实施方案中，ALK7结合蛋白交叉阻断具有本文公开的ALK7结合VH和VL对的抗体结合到ALK7或与所述抗体竞争结合到ALK7。在另外的实施方案中，ALK7结合蛋白是抗ALK7抗体或ALK7

结合抗体片段。

[0283] ALK7结合蛋白的制备

[0284] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白结合ALK7的胞外结构域。在另外的实施方案中,ALK7结合蛋白是抗ALK7抗体诸如全长抗ALK7抗体或ALK7结合抗体片段以及其变体和衍生物。

[0285] ALK7结合蛋白可易于使用已知的技术来制备。单克隆抗ALK7抗体可使用本领域中已知的技术包括杂交瘤方法(诸如由Kohler和Milstein,Nature 256:495-497 (1975) 所描述的那些)来制备。使用所述杂交瘤方法,将小鼠、仓鼠或其他适当的宿主动物如以上所描述进行免疫,以引发淋巴细胞产生特异性地结合到免疫抗原的抗体。淋巴细胞还可在体外进行免疫。在免疫之后,将淋巴细胞分离并且与合适的骨髓瘤细胞系融合以形成杂交瘤细胞,然后可选择远离未融合的淋巴细胞和骨髓瘤细胞的杂交瘤细胞。然后可对产生特异性地针对ALK7诸如hALK7的单克隆抗体的杂交瘤(如通过免疫沉淀法、免疫印迹法或通过体外结合测定(例如,放射性免疫测定(RIA);酶联免疫吸附测定(ELISA))确定)使用标准方法(参见,例如Goding,Monoclonal Antibodies:Principles and Practice,Academic Press,1986)在体外培养或在动物中体内作为腹水肿瘤来进行繁殖。然后可如以上针对多克隆抗体所描述的那样从培养基或腹水积水纯化所述单克隆抗体。

[0286] 还可使用如美国专利号4,816,567中所描述的重组DNA方法来制备所提供的单克隆抗体,其中将编码单克隆抗体的多核苷酸从成熟的B细胞或杂交瘤细胞分离,诸如通过RT-PCR使用特异性地扩增编码所述抗体的重链和轻链的基因的寡核苷酸引物进行,并且使用已知的程序确定它们的序列。然后将编码重链和轻链的分离的多核苷酸克隆到合适的表达载体中,所述表达载体当转染到不另外产生免疫球蛋白的宿主细胞(诸如大肠杆菌细胞、猿COS细胞、中国仓鼠卵巢(CHO)细胞、Per.C6细胞或骨髓瘤细胞(例如,NS0细胞))中时,由所述宿主细胞产生单克隆抗体。重组抗ALK7单克隆抗体还可易于使用已知的技术从表达所需物种的CDR的噬菌体展示文库分离(参见,例如McCafferty等人,Nature 348:552-554 (1990);Clackson等人,Nature 352:624-628 (1991);以及Marks等人,J.Mol.Biol.222:581-597 (1991))。

[0287] 抗ALK7抗体可任选地进行人源化、表面重塑和工程化来展示对于ALK7抗原的高亲和力和其他有利的生物特性。例如,人源化(或人类)抗ALK7抗体可易于使用可商购获得的三维免疫球蛋白建模和用于选择框架(FW)残基、共有序列和种系序列的已知程序进行设计和制备来提供所需的抗体特征,诸如对于ALK7的增加的亲和力。

[0288] 亲和力成熟策略和链改组策略在本领域中是已知的,并且可采用来生成高亲和力抗ALK7抗体以及本文公开的ALK7结合蛋白的衍生物和变体。参见,例如Marks等人,Bio/Technology 10:779-783 (1992),其以引用的方式整体并入本文。用于生成高亲和力抗ALK7抗体以及本文公开的ALK7结合蛋白的衍生物和变体的另一种策略是使用一种或多种选择的VH和/或VL基因的随机诱变来生成携带本公开的CDR衍生序列的新型VH区或VL区以便在整个可变结构域内生成突变。使用易错PCR的这种技术由Gram等人(PNAS USA 89:3576-3580 (1992))描述。在一些实施方案中,在一组VH CDR和/或VL CDR内进行一个或两个氨基酸取代。另一种策略使用对于编码本文公开的抗ALK7抗体的VH或VL基因的CDR区的直接诱变。此类技术的实例由Barbas等人(PNAS USA 91:3809-3813 (1994))和Schier等人

(J.Mol.Biol.263:551-567 (1996)) 公开。

[0289] 本公开的抗ALK7抗体的人源化、表面重塑或工程化可使用任何已知的方法来执行,所述方法包括但不限于描述于以下中的那些:Jones等人,Nature 321:522 (1986); Riechmann等人,Nature 332:323 (1988);Verhoeyen等人,Science 239:1534 (1988),Sims等人,J.Immunol.151:2296 (1993);Chothia等人,J.Mol.Biol.196:901 (1987),Carter等人,PNAS USA 89:4285 (1992);Presta等人,J.Immunol.151:2623 (1993),美国专利号5,639,641;5,723,323;5,976,862;5,824,514;5,817,483;5,814,476;5,763,192;5,723,323;5,766,886;5,714,352;6,204,023;6,180,370;5,693,762;5,530,101;5,585,089;5,225,539;4,816,567;7,557,189;7,538,195;以及7,342,110;国际申请号PCT/US98/16280;PCT/US96/18978;PCT/US91/09630;PCT/US91/05939;PCT/US94/01234;PCT/GB89/01334;PCT/GB91/01134;PCT/GB92/01755;国际申请公布号W090/14443;W090/14424;W090/14430;以及欧洲专利公布号EP 229246;其中的每个以引用的方式整体并入本文。同样,已知的测定可用于易于选择展示合乎需要的特征的抗ALK7抗体(例如,用于确定对于ALK7的结合亲和力的测定;交叉阻断测定诸如本文所述的基于BIACORE®的人类ALK7结合蛋白竞争结合测定)。

[0290] 用于工程化、人源化或表面重塑非人类或人类抗体的方法也可使用并且在本领域中是已知的。人源化、表面重塑或相似地工程化的抗体可具有来自是非人类来源的一个或多个氨基酸残基,所述来源例如但不限于小鼠、大鼠、兔、非人类灵长类动物或其他哺乳动物。这些非人类氨基酸残基被经常被称为“输入”残基的残基置换,所述“输入”残基通常取自已知人类序列的“输入”可变结构域、恒定结构域或其他结构域。此类输入序列可用于减少免疫原性或减少、增强或改变结合、亲和力、结合速率(on-rate)、解离速率(off-rate)、亲合力、特异性、半衰期或任何其他合适的特征,如在本领域中已知的。优选地,部分或全部非人类或人类CDR序列被维持,而可变区和恒定区的非人类序列可被人类氨基酸或其他氨基酸置换。

[0291] 可使用重组DNA技术以多种不同的方式对编码ALK7结合蛋白诸如全长抗ALK7抗体的一个或多个核酸进行进一步修饰以生成替代抗体。在一些实施方案中,编码例如小鼠单克隆抗体的轻链和重链的恒定结构域的一个或多个核酸可取代:(a)例如人类抗体的那些编码区以生成嵌合抗体或(b)编码一个或多个核酸的非免疫球蛋白以生成融合抗体。在一些实施方案中,所述恒定区被截断或去除以便生成单克隆抗体的所需的抗体片段。可变区编码序列的定点或高密度诱变可用于优化单克隆抗体的特异性、亲和力等。

[0292] 可使用任何本领域中已知的多种技术来直接地制备抗ALK7人类抗体。(参见,例如Cole等人,Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy,Alan R.Liss,p.77 (1985); Boemer等人,J.Immunol.147 (1):86-95 (1991);以及美国专利号5,750,373)。相似地,人类抗ALK7抗体可易于从在体外免疫的永生化的B淋巴细胞获得,或从产生针对ALK7的抗体的免疫个体分离。

[0293] 人类抗ALK7抗体还可选自表达人类抗体的噬菌体文库,如例如在Vaughan等人,Nat.Biotech.14:309-314 (1996),Sheets等人,PNAS95:6157-6162 (1998),Hoogenboom和Winter,J.Mol.Biol.227:381 (1991),以及Marks等人,J.Mol.Biol.222:581 (1991)中所述。用于生成和筛选抗体噬菌体文库的技术还描述于美国专利号5,969,108;6,172,197;5,

885,793;6,521,404;6,544,731;6,555,313;6,582,915;6,593,081;6,300,064;6,653,068;6,706,484;以及7,264,963;以及Rothe等人,J.Mol.Biol.376(4):1182-1200(2008)中(其中的每个以引用的方式整体并入本文)。

[0294] 还可在含有人类免疫球蛋白基因座的转基因小鼠中制备人类抗ALK7抗体,在免疫时所述转基因小鼠能够在不产生内源性免疫球蛋白的情况下产生人类抗体。此方法描述于例如美国专利号5,545,807;5,545,806;5,569,825;5,625,126;5,633,425;以及5,661,016中。

[0295] 人类抗ALK7抗体还可选自和/或分离自基于酵母的抗体呈现文库,如例如在W0012/009568;W009/036379;W010/105256;W003/074679和美国申请公布号US2002/0177170中所公开,其中的每个的内容以引用的方式整体并入本文。此类文库在电脑中被设计来反映由人类免疫前的所有组成成分所赋予的多样性。

[0296] 可选地,抗ALK7抗体可选自酵母展示抗体文库,参见,例如:Blaise等人,Gene 342(2):211-218(2004);Boder等人,Nat Biotechnol.15(6):553-557(1997);Kuroda等人,Biotechnol.Lett.33(1):1-9(2011)。综述:Lauer等人,J.Pharm.Sci.101(1):102-15(2012);Orcutt K.D.和Witttrup K.D.Antibody Engineering,yeast display and selection(2010),207-233;Rakestraw等人,Protein Eng.Des.Sel.24(6):525-30(2011);以及美国专利号6,423,538;6,696,251;以及6,699,658。

[0297] 用于产生抗原结合抗体片段的各种技术是已知的。传统上,这些片段通过完整抗体的蛋白水解消化来得到(参见,例如Morimoto等人,J.Biochem.Biophys.Meth.24:107-117(1993);以及Brennan等人,Science 229:81(1985))。在某些实施方案中,ALK7结合抗体片段以重组方式产生。Fab、Fv以及scFv抗体片段都可在大肠杆菌或其他宿主细胞中表达并且从其分泌,从而允许产生大量这些片段。此类ALK7结合抗体片段还可另外地从以上讨论的抗体噬菌体文库分离。在一些实施方案中,ALK7结合抗体片段是线性抗体,如在美国专利号5,641,870中所述。用于产生抗原结合抗体片段的其他技术在本领域中是已知的。

[0298] 已知的技术可易于改编用于产生结合ALK7的单链抗体(参见,例如美国专利号4,946,778)。此外,已知的方法可常规地改编用于构建Fab表达文库(参见,例如Huse等人,Science 246:1275-1281(1989)),以允许快速和有效地鉴定具有对于ALK7的所需特异性的单克隆Fab片段。ALK7结合抗体片段可通过本领域中已知的技术来产生,所述ALK7结合抗体片段包括但不限于:(a)通过抗体的胃蛋白酶消化产生的F(ab')₂片段;(b)通过减少F(ab')₂片段的二硫桥键生成的Fab片段;(c)通过用木瓜蛋白酶和还原剂处理抗ALK7抗体生成的Fab片段,以及(d)Fv片段。

[0299] 在某些实施方案中,ALK7结合蛋白(例如,抗ALK7抗体)可进行修饰以便增加其血清半衰期。这可例如通过以下方式来实现:通过ALK7结合蛋白中的适当区的突变将补救受体结合表位并入到ALK7结合蛋白中,或通过将补救受体表位并入到肽标签中,所述肽标签然后与ALK7结合蛋白在任一端或在中间融合(例如,通过DNA或肽合成)。增加ALK7结合蛋白的血清半衰期的其他方法(例如,缀合到异源分子诸如PEG)在本领域中是已知的。

[0300] 异源缀合物ALK7结合蛋白(例如,抗ALK7抗体,诸如全长抗ALK7抗体和ALK7结合抗体片段以及其变体和衍生物)也在本公开的范围。异源缀合物ALK7结合蛋白由两个共价连接的蛋白质构成。设想可使用合成蛋白质化学中的已知方法(包括涉及交联剂的那些)在

体外制备异源缀合物ALK7结合蛋白。例如,可使用二硫键交换反应或通过形成硫醚键来构建免疫毒素。用于此目的的合适的试剂的实例包括亚氨基硫醇酯(iminothiolate)和甲基-4-巯基丁酰亚氨酸酯(methyl-4-mercaptobutyrimidate)。

[0301] ALK7结合蛋白可包含提供用于使抗体与ALK7缔合的任何类型的可变区。这种可变区可包括或衍生自可被诱导发生体液反应并且产生针对ALK7抗原的免疫球蛋白的任何哺乳动物。抗ALK7抗体的可变区可以是例如人类、鼠、非人类灵长类动物(例如,食蟹猴、猕猴等)或狼来源。在一些实施方案中,修饰的抗ALK7抗体的可变区和恒定区两者均是人类的。在其他实施方案中,相容的抗体的可变区(通常衍生自非人类来源)可被工程化或特别地裁剪以改善结合特性或减少分子的免疫原性。在这一方面,根据本公开可用的可变区可通过使用亲和力成熟、诱变程序、链改组策略和/或本文所述或本领域中另外已知的其他方法来包括输入的氨基酸序列来进行人源化或另外地改变。

[0302] 在某些实施方案中,抗ALK7抗体的重链和轻链两者中的可变结构域通过一个或多个CDR的至少部分置换和/或通过部分框架区置换和序列改变来进行改变。虽然CDR可衍生自与框架区衍生自其中的抗体相同类别或甚至子类别的抗体,但是应设想到CDR将衍生自不同类别的抗体并且在某些实施方案中优选地衍生自来自不同物种的抗体。并不必要用来自供体可变区的完整CDR置换所有的CDR,以将一个可变结构域的抗原结合能力转移至另一个可变结构域。相反,仅需要转移对于维持抗原结合位点的活性所必须的那些残基。完全在本领域普通技术人员的能力范围内的是,常规地获得具有减少的免疫原性的功能性抗体。参见,例如美国专利号5,585,089、5,693,761和5,693,762。

[0303] 虽然对可变区进行改变,但是本领域普通技术人员将认识到本公开的修饰的抗ALK7抗体将包括以下抗体,其中一个或多个恒定区结构域的至少一部分缺失或以另外的方式改变以提供所需的生物化学特征,诸如当与包含天然或未改变的恒定区的具有大约相同免疫原性的抗体进行比较时降低的ADCC或增加的血清半衰期。在一些实施方案中,修饰的抗ALK7抗体的恒定区将包括人类恒定区。恒定区的修饰可包括在一个或多个结构域中添加、缺失或取代一个或多个氨基酸。本文所公开的修饰的抗ALK7抗体可包括对三个重链恒定结构域(CH1、CH2或CH3)中的一个或多个和/或对轻链恒定结构域(CL)的改变或修饰。在一些实施方案中,修饰的抗ALK7抗体包含恒定区,其中设想一个或多个结构域被部分或全部缺失。在一些实施方案中,修饰的抗ALK7抗体包含结构域缺失的构建体或变体,其中整个CH2结构域已被去除(Δ CH2构建体)。在一些实施方案中,省去的恒定区结构域可被短氨基酸间隔区(例如,10个残基)置换,所述短氨基酸间隔区提供通常由缺乏的恒定区所赋予的一些分子柔性。

[0304] 通常理解的是,恒定区介导若干种效应子功能。例如,补体的C1组分与抗体的结合激活补体系统。活化补体对细胞病原体的调理作用和裂解很重要。补体的激活还刺激炎症反应并且还可涉及自身免疫性超敏反应。此外,抗体通过Fc区结合到细胞,其中所述抗体Fc区上的Fc受体位点结合到细胞上的Fc受体(FcR)。存在许多对于不同类别的抗体具有特异性的Fc受体,包括IgG(γ 受体)、IgE(ϵ 受体)、IgA(α 受体)以及IgM(μ 受体)。抗体与细胞表面上的Fc受体的结合触发许多重要的和多种的生物反应,包括抗体包覆的颗粒的吞噬和破坏、免疫复合物的清除、杀伤细胞对抗体包覆的靶细胞的裂解(称为抗体依赖性细胞介导的细胞毒性,或ADCC)、炎症介质的释放、胎盘转移以及免疫球蛋白产生的控制。

[0305] 在某些实施方案中,抗ALK7抗体具有改变的效应子功能,所述改变的效应子功能进而影响所施用的抗ALK7抗体的生物学特征。例如,恒定区结构域的缺失或失活(通过点突变或其他手段)可减少循环修饰的抗体的Fc受体结合。在其他情况下,恒定区修饰可减弱补体结合并且因此降低缀合的细胞毒素的血清半衰期和减少非特异性缔合。另外,恒定区的其他修饰可用于消除二硫键或寡糖部分,所述二硫键或寡糖部分因增加的抗原特异性或抗体柔性而允许增强的定位。相似地,根据本公开的对恒定区的修饰可使用本领域普通技术人员已知的生物化学或分子工程技术来容易地进行。

[0306] 在一些实施方案中,本文提供的ALK7结合蛋白是不具有一种或多种效应子功能的ALK7抗体。例如,在一些实施方案中,抗ALK7抗体不具有抗体依赖性细胞毒性(ADCC)活性和/或不具有补体依赖性细胞毒性(CDC)活性。在某些实施方案中,抗ALK7抗体不结合到Fc受体和/或补体因子。在某些实施方案中,抗ALK7抗体不具有效应子功能。降低或消除ADCC和/或CDC活性和Fc受体和/或补体因子结合的Fc序列工程化修饰的实例在本文中描述或在本领域中是另外已知的,用于测试所述修饰的测定和程序也是如此。

[0307] 在一些实施方案中,抗ALK7抗体进行工程化以直接将CH3结构域融合到相应的修饰抗体的铰链区。在其他构建体中,在铰链区与修饰的CH2和/或CH3结构域之间插入肽间隔区。例如,可表达相容的构建体,其中CH2结构域已缺失并且剩余的CH3结构域(修饰的或未修饰的)以5-20个氨基酸间隔区连接到铰链区。可添加这种间隔区以便例如确保恒定结构域的调控元件保持自由和可及或使铰链区保持柔性。在一些情况下,氨基酸间隔区可证明为免疫原性并且引发针对构建体的非需要的免疫反应。因此,在某些实施方案中,添加到构建体的任何间隔区可以是相对非免疫原性的,或甚至完全地省去,以便维持修饰的抗ALK7抗体的所需的生物化学性质。

[0308] 在另外的实施方案中,抗ALK7抗体通过在恒定区中部分地缺失或取代几个或甚至单个氨基酸来修饰。例如,在CH2结构域的选定区域中的单个氨基酸的突变可能足以基本上减少Fc结合并且因此。相似地,可完全或部分缺失控制效应子功能(例如,补体C1q结合)的一个或多个恒定区结构域。此类部分缺失恒定区可改进抗ALK7抗体的选定特征(例如,血清半衰期),同时使其他与对应的恒定区结构域相关联的合乎需要的功能保持完整。在一些实施方案中,抗ALK7抗体的恒定区通过增强所得的构建体的特征的一个或多个氨基酸的突变或取代来进行修饰。在此方面,有可能破坏由保守结合位点(例如,Fc结合)提供的活性,同时基本上维持修饰的抗ALK7抗体的构型和免疫原性特征。本公开还提供一种含有将一个或多个氨基酸添加到恒定区以增强合乎需要的特征的抗ALK7抗体,所述合乎需要的特征诸如降低或增加效应子功能或为一个或多个细胞毒素、标记或碳水化合物部分提供附着点。在此类实施方案中,可能希望插入或复制衍生自选定恒定区结构域的特定序列。

[0309] 本公开还提供一种是本文提供的ALK7结合蛋白的变体的ALK7结合蛋白(例如,鼠、嵌合、人源化和人类ALK7结合蛋白)。在具体实施方案中,变体ALK7结合蛋白具有选自以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的表面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在一种或多种

TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0310] 所提供的ALK7结合蛋白(诸如抗ALK7抗体)可衍生化以含有本领域中已知的另外的化学部分以用于改善例如ALK7结合蛋白的溶解性、生物学半衰期、生物可用性并且以其他方式改善ALK7结合蛋白的稳定性、制备和/或治疗特性。关于此类部分的非详尽概述可例如见于Remington's Pharmaceutical Sciences,第20版,Mack Publishing公司,Easton, PA (2000)。

[0311] 编码ALK7结合蛋白的核酸及其表达

[0312] 还提供编码ALK7结合蛋白的核酸分子和核酸分子的组合。在一些实施方案中,所述核酸分子编码抗ALK7抗体,诸如全长抗ALK7抗体和ALK7结合抗体片段。在另外的实施方案中,本公开提供编码本文提供的全长抗ALK7抗体或ALK7结合抗体片段的变体或衍生物的核酸分子。

[0313] 本文公开的核酸可呈RNA形式或呈DNA形式。DNA包括cDNA、基因组DNA以及合成DNA;并且可以是双链或单链,并且如果是单链,则可以是编码链/或非编码(反义)链。在某些实施方案中,核酸分子是分离的。在另外的实施方案中,核酸分子是基本上纯的。在一些实施方案中,核酸是cDNA或者衍生自cDNA。在一些实施方案中,核酸是重组产生的。

[0314] 在一些实施方案中,核酸分子包含可操作地连接到控制编码序列在宿主细胞中或在体外的表达的控制序列的ALK7结合蛋白编码序列。在具体实施方案中,编码序列是cDNA。本公开还涉及含有核酸分子的载体,所述核酸分子包含可操作地连接到控制编码序列在宿主细胞中或在体外的表达的控制序列的ALK7结合蛋白编码序列。

[0315] 在一些实施方案中,核酸分子包含用于在相同阅读框中融合到异源多核苷酸序列的成熟ALK7结合蛋白的编码序列。在一些实施方案中,异源多核苷酸序列编码编码前导肽序列,所述前导肽序列促进表达的蛋白质从用一个或多个编码ALK7结合蛋白的核酸分子转化的宿主细胞的分泌。含有前导序列的蛋白质被称为前蛋白并且可具有由宿主细胞裂解的前导序列以便形成ALK7结合蛋白的成熟形式。此类前导肽序列及其促进重组蛋白在宿主细胞中的分泌的用途通常在本领域中是已知的。在另外的实施方案中,异源多核苷酸序列编

码另外的5'氨基酸残基,所述5'氨基酸残基可作用来例如促进重组表达的ALK7结合蛋白的纯化、增加或改善重组表达的ALK7结合蛋白的蛋白质稳定性和/或治疗性或诊断性特性。

[0316] 在一些实施方案中,本公开提供分离的核酸,诸如编码ALK7结合蛋白的cDNA片段,其足以用作杂交探针、PCR引物或测序引物。

[0317] 在一些实施方案中,核酸分子编码ALK7结合蛋白,所述ALK7结合蛋白具有选自由以下组成的组的至少一种特征:(a)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的面上的含有ALK7、II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成;(b)与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7;(c)与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7;(d)减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化;(e)减少在一种或多种TGF- β 配体(例如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,编码的ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,编码的ALK-7结合蛋白增加表达ALK7的脂肪细胞中的脂解。在一些实施方案中,编码的ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,编码的ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。在一些实施方案中,编码的ALK7结合蛋白交叉阻断具有本文公开的ALK7结合VH和VL对的抗体结合到ALK7或与所述抗体竞争结合到ALK7。在另外的实施方案中,编码的ALK7结合蛋白与本文公开的抗体结合到ALK7的相同表位。在一些实施方案中,编码的ALK7结合蛋白交叉阻断具有本文公开的VH和VL对的ALK7结合抗体结合到ALK7或与所述抗体竞争结合到ALK7。在另外的实施方案中,编码的ALK7结合蛋白与本文公开的抗体结合到ALK7的相同表位。在另外的实施方案中,核酸分子编码特异性地结合ALK7并且包含VH和VL的ALK7结合蛋白。

[0318] 在一些实施方案中,本公开提供含有编码本文提供的ALK7结合蛋白的核酸和核酸的组的载体和载体的组。还提供用这些核酸、核酸的组、载体和载体的组转化的宿主细胞,还提供使用ALK7结合蛋白制备所述宿主细胞的方法。

[0319] 在一些实施方案中,本公开提供一种包含如以上提供的核酸分子或核酸分子的组合或载体的宿主细胞,其中所述宿主细胞在一些情况下可表达特异性地结合到ALK7的ALK7结合蛋白(例如,抗ALK7抗体,诸如全长ALK7抗体和ALK7结合抗体片段)。在另外的实施方案中,本公开提供一种用如以上提供的核酸分子或核酸分子的组合或载体转化的宿主细胞,其中所述宿主细胞在一些情况下可表达特异性地结合到ALK7的ALK7结合蛋白。此类宿主细胞可在制备如本文提供的ALK7结合蛋白的方法中使用,其中所述方法包括(a)培养宿主细胞以及(b)分离从宿主细胞表达的ALK7结合蛋白。

[0320] 本公开还提供一种用于制备ALK7结合蛋白的方法,其包括培养在合适的条件下能够表达ALK7结合蛋白的宿主细胞(例如,杂交瘤或转化的哺乳动物宿主细胞),并且任选地提供一种用于分离从宿主细胞分泌的ALK7结合蛋白的方法。并且本公开另外提供使用所公

开的方法分离的ALK7结合蛋白。

[0321] 在某些实施方案中,多核苷酸包含用于在相同阅读框中融合到标记序列的一个或多个成熟ALK7结合蛋白(例如,ALK7抗体,诸如全长抗体和ALK7结合抗体片段)的一个或多个编码序列,所述标记序列允许例如编码的多肽的纯化。例如,在细菌宿主的情况下,标记序列可以由pQE-9载体供给的六聚组氨酸标签以提供融合到所述标记的成熟多肽的纯化,或者当使用哺乳动物宿主(例如,COS-7细胞)时,标记序列可以是衍生自流感血凝素蛋白的血凝素(HA)标签。

[0322] 还提供编码ALK7结合蛋白诸如抗ALK7抗体和ALK7结合抗体片段的核酸变体。核酸变体可在编码区、非编码区或两者中含有改变。在一些实施方案中,核酸变体含有产生沉默取代、添加或缺失但不改变编码的多肽的特性或活性的改变。在一些实施方案中,核酸变体通过由于遗传密码的简并而引起的沉默取代来产生。核酸变体可出于各种原因,例如为使特定宿主的密码子表达最优化(使人类mRNA中的密码子变成诸如大肠杆菌的细菌宿主优选的密码子)而产生。还提供包含本文所述的核酸的载体和细胞。

[0323] 在一些实施方案中,编码ALK7结合蛋白(例如,抗ALK7抗体,诸如全长抗体和ALK7结合抗体片段)的核酸序列使用寡核苷酸合成仪通过化学合成构建。此类寡核苷酸可基于所需多肽的氨基酸序列来设计并且密码子优化可基于宿主细胞偏好来设计。标准方法可常规地应用于合成编码ALK7结合蛋白的分离多核苷酸序列。

[0324] 一旦组装(通过合成、定点诱变或另一种方法),编码ALK7结合蛋白的核酸序列可常规地可操作地连接到适于ALK7结合蛋白在所需宿主中的表达的控制序列。在一些实施方案中,编码ALK7结合蛋白的一个或多个核酸序列插入到一个或多个表达载体中并且可操作地连接到适于蛋白质在所需宿主中的表达的一个或多个控制序列。为了获得转染的编码序列在宿主中的高表达水平,编码序列可以可操作地连接到在选定的表达宿主中具有功能的转录和翻译表达控制序列或与所述序列缔合。

[0325] 在某些实施方案中,重组表达载体用于扩增和表达编码ALK7结合蛋白(诸如抗ALK7抗体或ALK7结合抗体片段)的DNA。重组表达载体是可复制的DNA构建体,所述DNA构建体具有编码ALK7结合蛋白的多肽链的合成或cDNA衍生的DNA片段,可操作地连接到衍生自哺乳动物、微生物、病毒或昆虫基因的合适的转录或翻译调控元件。转录单元总体上包含以下各项的组装:(1)在基因表达中具有调控作用的一个或多个基因元件,例如,转录启动子或增强子、(2)转录成mRNA并且翻译成蛋白质的结构或编码序列,以及(3)如以下详细描述适当的转录和翻译起始和终止序列。此类调控元件可包括操纵基因序列以控制转录。可另外并入通常由复制起点赋予的在宿主中复制的能力和有助于转化体的识别的选择基因。当DNA区在功能上彼此相关时,它们被可操作地连接。例如,如果信号肽(分泌前导序列)的DNA表达为参与多肽的分泌的前体,那么它可操作地连接到所述多肽的DNA;如果启动子控制编码序列的转录,那么它可操作地连接到所述编码序列;或者如果核糖体结合位点被定位以允许翻译,那么它可操作地连接到编码序列。意图在酵母表达系统中使用的结构元件包含使宿主细胞能够细胞外分泌翻译的蛋白质的前导序列。可选地,当重组蛋白在无前导序列或转运序列的情况下表达时,所述蛋白质可包括N末端甲硫氨酸残基。此残基可任选地随后从所表达的重组蛋白裂解以提供最终蛋白质。在某些实施方案中,本公开提供一种包含如以上所述或本文中在其他地方所述的核酸或载体、任选地还包含一种或多种载体、稀

释剂、赋形剂或其他添加剂的组合物,例如药物组合物。

[0326] 还提供一种用本文公开的核酸分子或cDNA分子和/或载体转化的宿主细胞。本公开还提供用可操作地连接到控制序列并且任选地插入到载体中的一个或多个公开的核酸分子转化的宿主细胞。在一些实施方案中,所述宿主细胞是哺乳动物宿主细胞。在另外的实施方案中,所述哺乳动物宿主细胞是NS0鼠骨髓瘤细胞、PER.C6®人类细胞或中国仓鼠卵巢(CHO)细胞。在其他实施方案中,所述宿主细胞是杂交瘤。

[0327] 在另外的实施方案中,本公开提供一种制备本文提供的ALK7结合蛋白(例如,抗ALK7抗体,诸如全长ALK7抗体和ALK7结合抗体片段以及其变体和衍生物)的方法,其包括在用于产生ALK7结合蛋白的合适的条件下培养本文公开的转化的宿主细胞或杂交瘤。本公开任选地提供分离从宿主细胞分泌的ALK7结合蛋白。本公开还任选地提供使用此方法产生的ALK7结合蛋白和包含ALK7结合蛋白和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0328] 表达控制序列和表达载体的选择将取决于宿主的选择。可采用范围广泛的表达宿主/载体组合。用于真核宿主的有用的表达载体包括,例如,包含来自SV40、牛乳头瘤病毒、腺病毒以及巨细胞病毒的表达控制序列的载体。用于细菌宿主的有用的表达载体包括已知的细菌质粒(诸如来自大肠杆菌的质粒,包括pCR1、pBR322、pMB9和其衍生物),以及宿主范围较广的质粒诸如M13和丝状单链DNA噬菌体。

[0329] 用于表达ALK7结合蛋白的合适宿主细胞包括受适当的启动子控制的原核生物、酵母、昆虫或高等真核细胞。原核生物包括革兰氏阴性或革兰氏阳性生物体,例如大肠杆菌或杆菌。高等真核细胞包括如以下所描述的哺乳动物源的已建立的细胞系。还可采用无细胞翻译系统。关于蛋白质产生包括抗体产生的方法的另外信息可见于例如美国申请公布号2008/0187954、美国专利号6,413,746和6,660,501以及国际申请公布号W004/009823,其中的每个以引用的方式整体并入本文。

[0330] 还可有利地采用各种哺乳动物或昆虫细胞培养系统来表达重组ALK7结合蛋白(例如,抗ALK7抗体,诸如全长ALK7抗体和ALK7结合抗体片段以及其变体和衍生物)。可执行重组ALK7结合蛋白在哺乳动物细胞中的表达,因为此类蛋白质通常正确折叠、适当修饰并且是完全功能性的。合适的哺乳动物宿主细胞系的实例包括HEK-293和HEK-293T、由Gluzman(Cell 23:175(1981))描述的猴肾细胞的COS-7系和其他细胞系,包括例如,L细胞、C127、3T3、中国仓鼠卵巢(CHO)、HeLa以及BHK细胞系。哺乳动物表达载体可包含非转录元件诸如复制起点、连接到待表达的基因的合适的启动子以及增强子、和其他5'或3'旁侧非转录序列、以及5'或3'非翻译序列,诸如必需核糖体结合位点、多聚腺苷酸化位点、剪接供体和受体位点以及转录终止序列。用于在昆虫细胞中产生异源蛋白的杆状病毒系统由Luckow和Summers,BioTechnology 6:47(1988)综述。

[0331] 由转化的宿主细胞或杂交瘤产生的ALK7结合蛋白可根据任何合适的方法进行纯化。这类标准方法包括色谱法(例如,离子交换、亲和力以及定大小柱色谱法(sizing column chromatography))、离心、差别溶解度或通过用于蛋白质纯化的任何其他标准技术。亲和标签诸如六聚组氨酸、麦芽糖结合结构域、流感外壳序列(influenza coat sequence)以及谷胱甘肽-S-转移酶可附接到蛋白质以便允许通过适当的亲和柱来容易地纯化。ALK7结合蛋白还可使用如蛋白水解、核磁共振以及x射线晶体学的技术进行物理表征。

[0332] 例如,来自将重组ALK7结合蛋白分泌到培养基中的系统的上清液可首先使用可商购获得的蛋白质浓缩过滤器(例如,Amicon或Millipore Pellicon超滤单元)进行浓缩。在浓缩步骤之后,可将浓缩物施加到合适的纯化基质。可选地,可采用阴离子交换树脂,例如,具有二乙基氨基乙基(DEAE)侧基的基质(matrix)或基材(substrate)。所述基质可以是丙烯酰胺、琼脂糖、葡聚糖、纤维素或蛋白质纯化中通常采用的其他类型。可选地,可采用阳离子交换步骤。合适的阳离子交换剂包括含有磺丙基或羧甲基的各种不溶性基质。最后,采用疏水RP-HPLC介质(例如,具有甲基或其他脂肪族侧基的硅胶)的一种或多种反相高效液相色谱(RP-HPLC)步骤可用于进一步纯化ALK7结合蛋白。呈各种组合的一些或全部前述纯化步骤还可常规地用于提供同质重组ALK7结合蛋白。

[0333] 在细菌培养物中产生的重组ALK7结合蛋白(例如,抗ALK7抗体,诸如全长ALK7抗体和ALK7结合抗体片段以及其变体和衍生物)可例如通过从细胞沉淀物初始地提取、接着进行一个或多个浓缩、盐析、水相离子交换或尺寸排阻色谱法步骤来分离。高效液相色谱法(HPLC)可用于最终纯化步骤。在重组蛋白的表达中采用的微生物细胞可通过任何方便的方法进行破坏,包括冻融循环、超声处理、机械破碎或使用细胞溶解剂。

[0334] 本领域中已知的用于纯化靶结合蛋白诸如全长抗体和抗原结合抗体片段的方法还包括例如在美国申请公布号2008/0312425、2008/0177048和2009/0187005中所述的那些,所述申请中的每个以引用的方式整体并入本文。

[0335] 在某些实施方案中,ALK7结合蛋白不是抗体。用于鉴定和产生以高亲和力结合到蛋白质靶的非抗体多肽的各种方法是已知的。参见,例如Skerra, Curr.Opin.Biotechnol.18:295-304(2007),Hosse等人,Protein Science 15:14-27(2006),Gill等人,Curr.Opin.Biotechnol.17:653-658(2006),Nygren,FEBS J.275:2668-2676(2008),和Skerra,FEBS J.275:2677-2683(2008),其中的每个以引用的方式整体并入本文。在某些实施方案中,噬菌体展示技术用于鉴定/产生ALK7结合蛋白。在某些实施方案中,多肽包含选自由以下组成的组的类型的蛋白支架:蛋白质A、脂质运载蛋白、纤连蛋白结构域(例如,III型纤连蛋白(Fn3))、锚蛋白共有重复序列结构域以及硫氧还蛋白。

[0336] 使用方法和药物组合物

[0337] 提供的ALK7结合蛋白(包括抗体、免疫缀合物和多肽)可用于各种应用,包括但不限于诊断性方法和用ALK7结合蛋白(例如,抗ALK7抗体)治疗和/或改善各种疾病和病状的方法。提供用于使用ALK7结合蛋白(例如,抗ALK7抗体,诸如特异性地结合ALK7的全长抗体和ALK7结合抗体片段以及其变体和衍生物)治疗具有与ALK7信号传导、改变的ALK7表达相关联和/或可通过减少的ALK7信号传导改善的疾病或病状的受试者的方法。在另外的实施方案中,本公开提供一种含有本文提供的ALK7结合蛋白和药学上可接受的载体的药物组合物。在一些实施方案中,本公开提供一种用于用作药物的含有本文提供的ALK7结合蛋白和药学上可接受的载体的药物组合物。本公开还提供本文提供的药物组合物用于治疗 and/或改善与ALK7信号传导、改变的ALK7表达相关联和/或可通过减少的ALK7信号传导改善的疾病或病状的用途。在一些实施方案中,使用本文提供的药物组合物治疗的疾病或病状是肥胖症(例如,腹部肥胖症);超重;胰岛素抗性;代谢综合征和其他代谢性疾病或病状;脂质病诸如低HDL水平、高LDL水平、高脂血症、高甘油三酯血症或血脂异常;脂蛋白畸变;降低的甘油三酯;炎症(例如,肝脏炎症和/或脂肪组织炎症)、脂肪肝疾病;非酒精性脂肪肝疾病;

高血糖；葡萄糖耐量降低(IGT)；高胰岛素血症；高胆固醇(例如，高LDL水平和高胆固醇血症)；心血管疾病诸如心脏病包括冠心病、充血性心力衰竭、中风、外周血管疾病、动脉粥样硬化；动脉硬化和高血压；X综合征；血管再狭窄；神经病；视网膜病；神经变性疾病；内皮功能障碍、呼吸功能障碍、肾疾病(例如，肾病)；胰腺炎；多囊卵巢综合征；升高的尿酸水平；血色病(铁超负荷)；黑棘皮病(皮肤上的黑斑)；或癌症诸如骨髓瘤(例如，多发性骨髓瘤、浆细胞瘤、局部骨髓瘤和脊髓外骨髓瘤)、卵巢癌、乳腺癌、子宫内膜癌和结肠癌)；或与以上疾病或病状中的一种或多种相关联的另一种病症/病状。在一些实施方案中，使用本文提供的药物组合物治疗的疾病或病状与超重(例如， $\geq 25\text{kg/m}^2$ 的BMI)或与过多体脂相关联。

[0338] 在一些实施方案中，药物组合物含有ALK7结合蛋白(例如，抗ALK拮抗剂抗体)和药学上可接受的载体，并且ALK7结合蛋白还包含标记基团或效应基团。“标记”是指附接来实现在筛选中的检测的一种或多种元素、同位素或化合物。标记通常分为三个类别：(a) 同位素标记，其可以是放射性同位素或重同位素，(b) 小分子标记，其可包括荧光和比色染料，或分子诸如实现其他标记方法的生物素，以及(c) 免疫标记，其可以是作为由抗体识别的融合配偶体并入的表位，“标记基团”是指任何可检测的标记。在一些实施方案中，标记基团通过间隔区(例如，肽间隔区)联接到ALK7结合蛋白以减少潜在空间位阻。标记可在任何位置处并入到化合物中并且可在蛋白质表达期间体外或体内并入。用于标记蛋白质的各种方法在本领域中是已知的并且可用于执行提供的方法。在另外的实施方案中，标记基团选自由以下组成的组：同位素标记、磁标记、氧化还原活性部分、光学染料、生物素化基团以及由第二报道基因识别的多肽表位。在一些实施方案中，标记基团是荧光蛋白诸如绿色荧光蛋白或其衍生物(例如，增强的GFP、蓝色荧光蛋白或其衍生物(例如，EBFP(增强的蓝色荧光蛋白)、EBFP2、Azurite、mKalamal、青色荧光蛋白或其衍生物(例如，ECFP(增强的青色荧光蛋白)、Cerulean、CyPet)、黄色荧光蛋白或其衍生物(例如，YFP、Citrine、Venus、YPet)。在一些实施方案中，多肽表位是选自以下的成员：生物素信号传导肽、组氨酸肽(his)、血凝素(HA)、Flag肽、金结合肽。在另外的实施方案中，效应基团选自由以下组成的组：放射性同位素、放射性核苷酸、毒素、治疗剂和化疗剂。

[0339] 本公开的ALK7结合蛋白具有在体外和体内诊断性和治疗性用途中的应用。例如，ALK7结合蛋白可例如在体外或体内或在受试者中施用到培养物中的细胞，以便治疗、预防或诊断各种疾病或病状。在一些实施方案中，ALK7结合蛋白是人类抗体、鼠抗体或人源化抗体。

[0340] 还提供阻断ALK7活性的方法。在一些实施方案中，所述方法包括将ALK7与拮抗剂ALK7结合蛋白接触。在另外的实施方案中，拮抗剂ALK7结合蛋白是抗ALK7抗体。在一些情况下，所述方法在体内执行。在其他情况下，所述方法在体外执行。在一些实施方案中，阻断的ALK7活性选自：(a) 减少在一种或多种TGF- β 超家族配体的存在下表达ALK7和ActRII受体的细胞的面上的含有ALK7、II型受体(例如，ActRIIA或ActRIIB)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如，活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)的复合物的形成；(b) 与一种或多种II型受体竞争结合到ALK7；(c) 与一种或多种TGF- β 超家族配体(例如，活化素B、活化素AB、Nodal、GDF1、GDF3和/或GDF8)竞争结合到ALK7；(d) 减少在一种或多种TGF- β 超家族配体(例如，GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如，ActRIIA或ActRIIB)的细胞中ALK7的磷酸化；(e) 减少在一种或多种TGF- β 配体(例

如,GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素AB和/或Nodal)的存在下表达ALK7和II型受体(例如,ActRIIA和/或ActRIIB)的细胞中Smad(例如,Smad2和/或Smad3)的磷酸化;(f)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ (例如,如通过BIACORE®分析确定)的 K_D 结合到ALK7,以及(g)减少含有ALK7、共受体(例如,cripto和/或cryptic)和一种或多种TGF- β 超家族配体(例如,Nodal)的复合物的形成。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂(例如,中和抗ALK7抗体)。在另外的实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在使用脂肪细胞(例如,白色脂肪细胞)的脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的2种、3种或4种。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白具有以上特征中的至少2种、至少3种或至少4种。

[0341] 在一个实施方案中,本公开提供疾病或病状的治疗、预防和/或改善,其包括向具有与ALK7信号传导、改变的ALK7表达相关联和/或可通过减少的ALK7信号传导改善的疾病或病状或具有发展疾病或病状的风险的受试者施用ALK7结合蛋白(例如,抗ALK拮抗剂抗体)。在另一个实施方案中,所述治疗包括将ALK7结合蛋白施用到来自受试者的分离的组织或细胞,其中所述受试者具有与ALK7表达或ALK7信号传导相关联的疾病或病状或具有发展疾病或病状的风险。

[0342] 本公开提供包含ALK7结合蛋白和药学上可接受的载体的药物组合物。还提供用于治疗和/或改善受试者的与ALK7介导的活性相关联的病状的方法,其包括向有需要的受试者施用有效量的包含本文提供的ALK7结合蛋白的药物组合物。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白单独施用。在其他实施方案中,ALK7结合蛋白作为组合疗法施用。还提供降低受试者中的ALK7活性的方法,其包括向有需要的受试者施用有效量的ALK7结合蛋白。

[0343] 如本文提供的,可施用有效量的ALK7结合蛋白(例如,特异性地结合ALK7的拮抗剂抗ALK7抗体或拮抗剂ALK7结合抗体片段)以用于降低体重(例如,促进体重减轻)、减少体重增加(例如,预防体重增加)和/或治疗肥胖症。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是本文公开的抗体。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂抗体。在一些实施方案中,施用的抗ALK7抗体交叉阻断具有在表1A中公开的VH和VL对的抗体结合ALK7或与所述抗体竞争结合ALK7。在一些实施方案中,施用的抗ALK7抗体与具有在表1A中公开的VH和VL对的抗体结合到ALK7的相同表位。在一些实施方案中,施用的抗ALK7抗体交叉阻断具有在表1B或表3中公开的VH和VL对的抗体结合ALK7或与所述抗体竞争结合ALK7。在一些实施方案中,施用的抗ALK7抗体与具有在表1B或表3中公开的VH和VL对的抗体结合到ALK7的相同表位。在某些情况下,所述受试者具有2型糖尿病。

[0344] 在一个实施方案中,本公开提供一种降低体重的方法,其包括向希望降低体重或有需要的受试者施用有效量的ALK7结合蛋白(例如,特异性地结合ALK7的拮抗剂抗体或拮抗剂ALK7结合抗体片段)。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是本文公开的抗体。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂抗体。在一些实施方案中,施用的拮抗剂抗ALK7抗体交叉阻断具有在表1A中公开的VH和VL对的抗体结合ALK7或与所述抗体竞争结合ALK7。在一些实施方案中,施用的拮抗剂抗ALK7抗体与具有在表1A中公开的VH和VL对的抗体结合到

ALK7的相同表位。在一些实施方案中,施用的拮抗剂抗ALK7抗体交叉阻断具有在表1B或表3中公开的VH和VL对的抗体结合ALK7或与所述抗体竞争结合ALK7。在一些实施方案中,施用的拮抗剂抗ALK7抗体与具有在表1B或表3中公开的VH和VL对的抗体结合到ALK7的相同表位。在一些实施方案中,所述受试者是超重的(例如,肥胖前期)。在一些实施方案中,所述受试者具有 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 或更大的体重指数(BMI)。在另外的实施方案中,所述受试者具有 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 至 $29.9\text{kg}/\text{m}^2$ 、 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 至 $39.9\text{kg}/\text{m}^2$ 、 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 至 $39.9\text{kg}/\text{m}^2$ 或 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 至 $50\text{kg}/\text{m}^2$ 的BMI。在一些实施方案中,所述受试者是肥胖的。在一些实施方案中,所述受试者具有 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 或更大(例如, 30 至 $39.9\text{kg}/\text{m}^2$ 或 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 至 $50\text{kg}/\text{m}^2$)的BMI。在一些实施方案中,所述受试者是病态肥胖的。在一些实施方案中,所述受试者具有 $40\text{kg}/\text{m}^2$ 或更大的BMI。在另外的实施方案中,所述受试者具有 $40\text{kg}/\text{m}^2$ 至 $45\text{kg}/\text{m}^2$ 或 $40\text{kg}/\text{m}^2$ 至 $50\text{kg}/\text{m}^2$ 的BMI。在一些实施方案中,所述受试者具有中心性肥胖症(例如,在腹部区域中的过度肥胖,包括腹部脂肪和/或内脏脂肪)。在一些实施方案中,所述受试者具有 0.85 或更大的腰围/臀围比(WHR)。在一些实施方案中,所述受试者具有周围性肥胖症(例如,臀部上的过度肥胖)。在一些实施方案中,所述受试者具有2型糖尿病。ALK7结合蛋白单独施用或作为组合疗法施用。在一些实施方案中,所述施用是饮食和/或锻炼的辅助。

[0345] 在一个实施方案中,本公开提供一种减少体重增加的方法,其包括向希望减少体重增加或有需要的受试者施用有效量的ALK7结合蛋白(例如,特异性地结合ALK7的拮抗剂抗体或拮抗剂ALK7结合抗体片段)。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是本文公开的抗体。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂抗体。在一些实施方案中,施用的拮抗剂抗ALK7抗体交叉阻断具有在表1A中公开的VH和VL对的抗体结合ALK7或与所述抗体竞争结合ALK7。在一些实施方案中,施用的拮抗剂抗ALK7抗体与具有在表1A中公开的VH和VL对的抗体结合到ALK7的相同表位。在一些实施方案中,施用的拮抗剂抗ALK7抗体交叉阻断具有在表1B或表3中公开的VH和VL对的抗体结合ALK7或与所述抗体竞争结合ALK7。在一些实施方案中,施用的拮抗剂抗ALK7抗体与具有在表1B或表3中公开的VH和VL对的抗体结合到ALK7的相同表位。在一些实施方案中,所述受试者是超重的(例如,肥胖前期)。在一些实施方案中,所述受试者具有 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 或更大的BMI。在另外的实施方案中,所述受试者具有 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 至 $29.9\text{kg}/\text{m}^2$ 、 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 至 $39.9\text{kg}/\text{m}^2$ 、 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 至 $39.9\text{kg}/\text{m}^2$ 或 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 至 $50\text{kg}/\text{m}^2$ 的BMI。在一些实施方案中,所述受试者是肥胖的。在一些实施方案中,所述受试者具有 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 或更大(例如, 30 至 $39.9\text{kg}/\text{m}^2$ 或 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 至 $50\text{kg}/\text{m}^2$)的BMI。在一些实施方案中,所述受试者是病态肥胖的。在一些实施方案中,所述受试者具有 $40\text{kg}/\text{m}^2$ 或更大的BMI。在另外的实施方案中,所述受试者具有 $40\text{kg}/\text{m}^2$ 至 $45\text{kg}/\text{m}^2$ 或 $40\text{kg}/\text{m}^2$ 至 $50\text{kg}/\text{m}^2$ 的BMI。在一些实施方案中,所述受试者具有2型糖尿病。

[0346] 还提供一种治疗或预防与超重相关联的疾病或病状的方法,其包括向需要治疗或预防的受试者施用有效量的ALK7结合蛋白(例如,特异性地结合ALK7的拮抗剂抗体或拮抗剂ALK7结合抗体片段)。在一些实施方案中,施用的ALK7结合蛋白(例如,拮抗剂抗体)与具有在表1A中公开的VH和VL对的抗体结合到ALK7的相同表位。在一些实施方案中,施用的ALK7结合蛋白与具有在表1B或表3中公开的VH和VL对的抗体结合到ALK7的相同表位。在一个实施方案中,治疗或预防的疾病或病状是肥胖症。在一个实施方案中,治疗或预防的疾病或病状是胰岛素抗性。在一个实施方案中,治疗或预防的疾病或病状是选自以下组成的

组的成员:血脂异常、高脂血症(>240mg/dL的总胆固醇水平)、高胆固醇血症(例如,>200mg/dL、>220mg/dL、>240mg/dL、>250mg/dL或>275mg/dL的总胆固醇水平)、低HDL血清水平(例如,<40mg/dL、<45mg/dL或<50mg/dL)、高LDL血清水平(例如,≥100mg/dL、≥130mg/dL、≥160mg/dL或≥190mg/dL)以及高甘油三酯血症(例如,≥150mg/dL、≥175mg/dL、≥200mg/dL、≥300mg/dL、≥400mg/dL或≥499mg/dL的空腹TG水平)。在某些情况下,所述施用是饮食和/或锻炼的辅助。

[0347] 在另一个实施方案中,本公开提供一种降低超重的受试者的体重的方法。所述方法包括向超重受试者施用有效量的ALK7结合蛋白(例如,特异性地结合ALK7的拮抗剂抗体或拮抗剂ALK7结合抗体片段)。在一些实施方案中,施用的ALK7结合蛋白(例如,拮抗剂抗体)交叉阻断具有在表1A中公开的VH和VL对的抗体结合ALK7或与所述抗体竞争结合ALK7。在一些实施方案中,施用的ALK7结合蛋白(例如,拮抗剂抗体)交叉阻断具有在表1A中公开的VH和VL对的抗体结合ALK7或与所述抗体竞争结合ALK7。在一些实施方案中,施用的ALK7结合蛋白(例如,拮抗剂抗体)与具有在表1A中公开的VH和VL对的抗体结合到ALK7的相同表位。在一些实施方案中,施用的ALK7结合蛋白(例如,拮抗剂抗体)交叉阻断具有在表1B或表3中公开的VH和VL对的抗体结合ALK7或与所述抗体竞争结合ALK7。在一些实施方案中,施用的ALK7结合蛋白(例如,拮抗剂抗体)交叉阻断具有在表1B或表3中公开的VH和VL对的抗体结合ALK7或与所述抗体竞争结合ALK7。在一些实施方案中,施用的ALK7结合蛋白(例如,拮抗剂抗体)交叉阻断具有在表1B或表3中公开的VH和VL对的抗体结合到ALK7的相同表位。在一些实施方案中,所述受试者具有25kg/m²或更大的体重指数(BMI)。在另外的实施方案中,所述受试者具有25kg/m²至29.9kg/m²、30kg/m²至39.9kg/m²、25kg/m²至39.9kg/m²或25kg/m²至50kg/m²或27至40kg/m²的BMI。在一些实施方案中,所述受试者是肥胖的。在一些实施方案中,所述受试者具有30kg/m²或更大(例如,30至39.9kg/m²或30kg/m²至50kg/m²)的BMI。ALK7结合蛋白单独施用或作为组合疗法施用。在一些实施方案中,所述施用是饮食和/或锻炼的辅助。

[0348] 在一个实施方案中,本公开提供一种降低肥胖受试者的体重的方法。所述方法包括向所述受试者施用有效量的ALK7结合蛋白(例如,特异性地结合ALK7的拮抗剂抗体或拮抗剂ALK7结合抗体片段)。在一些实施方案中,施用的ALK7结合蛋白(例如,拮抗剂抗体)交叉阻断具有在表1A中公开的VH和VL对的抗体结合ALK7或与所述抗体竞争结合ALK7。在一些实施方案中,施用的ALK7结合蛋白(例如,拮抗剂抗体)与具有在表1A中公开的VH和VL对的抗体结合到ALK7的相同表位。在一些实施方案中,施用的ALK7结合蛋白(例如,拮抗剂抗体)交叉阻断具有在表1B或表3中公开的VH和VL对的抗体结合ALK7或与所述抗体竞争结合ALK7。在一些实施方案中,施用的ALK7结合蛋白(例如,拮抗剂抗体)与具有在表1B或表3中公开的VH和VL对的抗体结合到ALK7的相同表位。在一些实施方案中,所述受试者具有30kg/m²或更大(例如,30至39.9kg/m²或30kg/m²至50kg/m²)的BMI。在一些实施方案中,所述受试者具有40kg/m²或更大的BMI。在一些实施方案中,所述受试者具有中心性肥胖症(例如,在腹部区域中的过度肥胖,包括腹部脂肪和/或内脏脂肪)。在一些实施方案中,所述受试者具有0.85或更大的腰围/臀围比(WHR)。在一些实施方案中,所述受试者具有周围性肥胖症(例如,臀部上的过度肥胖)。ALK7结合蛋白单独施用或作为组合疗法施用。在一些实施方案中,所述施用是饮食和/或锻炼的辅助。

[0349] 在另一个实施方案中,本公开提供一种治疗和/或改善肥胖症或与肥胖症相关联的疾病或病状的方法,其包括向肥胖受试者施用有效量的ALK7结合蛋白(例如,特异性地结合ALK7的拮抗剂抗体或拮抗剂抗ALK7结合抗体片段)。在一些实施方案中,拮抗剂ALK7结合蛋白是本文公开的抗体。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是本文公开的抗体。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂抗体。在一些实施方案中,施用的拮抗剂抗ALK7抗体交叉阻断具有在表1A中公开的VH和VL对的抗体结合ALK7或与所述抗体竞争结合ALK7。在一些实施方案中,施用的拮抗剂抗ALK7抗体与具有在表1A中公开的VH和VL对的抗体结合到ALK7的相同表位。在一些实施方案中,施用的拮抗剂抗ALK7抗体交叉阻断具有在表1B或表3中公开的VH和VL对的抗体结合ALK7或与所述抗体竞争结合ALK7。在一些实施方案中,施用的拮抗剂抗ALK7抗体与具有在表1B或表3中公开的VH和VL对的抗体结合到ALK7的相同表位。在一些实施方案中,所述受试者具有 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 或更大的BMI。在另外的实施方案中,所述受试者具有 30 至 $39.9\text{kg}/\text{m}^2$ 或 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 至 $50\text{kg}/\text{m}^2$ 的BMI。在一些实施方案中,所述受试者是病态肥胖的。在一些实施方案中,所述受试者具有 $40\text{kg}/\text{m}^2$ 或更大的身体BMI。在另外的实施方案中,所述受试者具有 $40\text{kg}/\text{m}^2$ 至 $45\text{kg}/\text{m}^2$ 或 $40\text{kg}/\text{m}^2$ 至 $50\text{kg}/\text{m}^2$ 的BMI。在一些实施方案中,所述受试者具有2型糖尿病。在一些实施方案中,所述受试者具有 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 或更大(例如, 30 至 $39.9\text{kg}/\text{m}^2$)的BMI。在一些实施方案中,所述受试者具有至少 $40\text{kg}/\text{m}^2$ 的BMI。在一些实施方案中,所述受试者具有中心性肥胖症(例如,在腹部区域中的过度肥胖,包括腹部脂肪和/或内脏脂肪)。在一些实施方案中,所述受试者具有 0.85 或更大的腰围/臀围比(WHR)。在一些实施方案中,所述受试者具有周围性肥胖症(例如,臀部上的过度肥胖)。ALK7结合蛋白单独施用或作为组合疗法施用。在一些实施方案中,所述施用是饮食和/或锻炼的辅助。

[0350] 还提供一种治疗或预防与肥胖症相关联的疾病或病状的方法,其包括向需要治疗或预防的受试者施用有效量的ALK7结合蛋白(例如,特异性地结合ALK7的拮抗剂抗体或拮抗剂抗ALK7结合抗体片段)。在一些实施方案中,施用的ALK7结合蛋白(例如,拮抗剂抗体)交叉阻断具有在表1A中公开的VH和VL对的抗体结合ALK7或与所述抗体竞争结合ALK7。在一些实施方案中,施用的ALK7结合蛋白(例如,拮抗剂抗体)与具有在表1A中公开的VH和VL对的抗体结合到ALK7的相同表位。在一些实施方案中,施用的ALK7结合蛋白(例如,拮抗剂抗体)交叉阻断具有在表1B或表3中公开的VH和VL对的抗体结合ALK7或与所述抗体竞争结合ALK7。在一些实施方案中,施用的ALK7结合蛋白(例如,拮抗剂抗体)与具有在表1B或表3中公开的VH和VL对的抗体结合到ALK7的相同表位。在一个实施方案中,治疗或预防的疾病或病状是选自由以下组成的组的成员:血脂异常、高脂血症($>240\text{mg}/\text{dL}$ 的总胆固醇水平)、高胆固醇血症(例如, $>200\text{mg}/\text{dL}$ 、 $>220\text{mg}/\text{dL}$ 、 $>240\text{mg}/\text{dL}$ 、 $>250\text{mg}/\text{dL}$ 或 $>275\text{mg}/\text{dL}$ 的总胆固醇水平)、低HDL血清水平(例如, $<40\text{mg}/\text{dL}$ 、 $<45\text{mg}/\text{dL}$ 或 $<50\text{mg}/\text{dL}$)、高LDL血清水平(例如, $\geq 100\text{mg}/\text{dL}$ 、 $\geq 130\text{mg}/\text{dL}$ 、 $\geq 160\text{mg}/\text{dL}$ 或 $\geq 190\text{mg}/\text{dL}$)以及高甘油三酯血症(例如, $\geq 150\text{mg}/\text{dL}$ 、 $\geq 175\text{mg}/\text{dL}$ 、 $\geq 200\text{mg}/\text{dL}$ 、 $\geq 300\text{mg}/\text{dL}$ 、 $\geq 400\text{mg}/\text{dL}$ 或 $\geq 499\text{mg}/\text{dL}$ 的空腹TG水平)。在一个实施方案中,治疗或预防的疾病或病状是心血管疾病。在另一个实施方案中,治疗或预防的疾病或病状是高血压(高血压(high blood pressure))、心肌梗塞、中风、外周动脉性疾病、血管调节功能障碍、动脉硬化、充血性心力衰竭、动脉粥样硬化、冠心病或微血管疾病。在一个实施方案中,治疗或预防的疾病或病状是炎症。在另一个实施方案中,治疗或预防的疾病或病状是选自下组的成员:视网膜病、肠疾病、溃疡性结肠炎和哮喘、炎症(例如,肝脏

炎症和/或脂肪组织炎症)。在一个实施方案中,治疗或预防的疾病或病状是肝脏疾病。在一个实施方案中,治疗或预防的肝脏疾病或病状是NAFLD。在一个实施方案中,肝脏疾病是脂肪肝。在一个实施方案中,肝脏疾病是NASH。在另一个实施方案中,治疗或预防的疾病或病状是选自下组的成员:脂肪性肝炎、脂肪变性、纤维变性和/或硬化症。在一个实施方案中,治疗或预防的疾病或病状是选自由以下组成的组的成员:白内障、黄斑变性、阻塞性睡眠呼吸暂停症、静脉炎、痛风、骨关节炎、胆囊病、肾疾病、肺部疾病(例如,哮喘、通气不足综合征或呼吸功能障碍)和/或癌症(例如,卵巢癌、乳腺癌、子宫内膜癌、肝癌、肾癌和/或结肠癌和/或癌转移(例如,淋巴性转移、血流转移和/或肿瘤生长和侵入)。在一个实施方案中,治疗或预防的疾病或病状是感染。在一个实施方案中,治疗或预防的疾病或病状是缓慢愈合或非愈合伤口。在某些情况下,所述施用是饮食和/或锻炼的辅助。

[0351] 在一个实施方案中,本公开提供一种减少肝脏脂肪的方法,其包括向有需要的受试者施用有效量的ALK7结合蛋白(例如,特异性地结合ALK7的拮抗剂抗体或拮抗剂ALK7结合抗体片段)。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是本文公开的抗体。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂抗体。在一些实施方案中,施用的拮抗剂抗ALK7抗体交叉阻断具有在表1A中公开的VH和VL对的抗体结合ALK7或与所述抗体竞争结合ALK7。在一些实施方案中,施用的拮抗剂抗ALK7抗体与具有在表1A中公开的VH和VL对的抗体结合到ALK7的相同表位。在一些实施方案中,施用的拮抗剂抗ALK7抗体交叉阻断具有在表1B或表3中公开的VH和VL对的抗体结合ALK7或与所述抗体竞争结合ALK7。在一些实施方案中,施用的拮抗剂抗ALK7抗体与具有在表1B或表3中公开的VH和VL对的抗体结合到ALK7的相同表位。在一些实施方案中,所述受试者是超重的(例如,肥胖前期)。在一些实施方案中,所述受试者具有 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 或更大的体重指数(BMI)。在另外的实施方案中,所述受试者具有 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 至 $29.9\text{kg}/\text{m}^2$ 、 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 至 $39.9\text{kg}/\text{m}^2$ 、 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 至 $39.9\text{kg}/\text{m}^2$ 或 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 至 $50\text{kg}/\text{m}^2$ 的BMI。在一些实施方案中,所述受试者是肥胖的。在一些实施方案中,所述受试者具有 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 或更大(例如, 30 至 $39.9\text{kg}/\text{m}^2$ 或 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 至 $50\text{kg}/\text{m}^2$)的BMI。在一些实施方案中,所述受试者是病态肥胖的。在一些实施方案中,所述受试者具有 $40\text{kg}/\text{m}^2$ 或更大的BMI。在另外的实施方案中,所述受试者具有 $40\text{kg}/\text{m}^2$ 至 $45\text{kg}/\text{m}^2$ 或 $40\text{kg}/\text{m}^2$ 至 $50\text{kg}/\text{m}^2$ 的BMI。在一些实施方案中,所述受试者具有中心性肥胖症(例如,在腹部区域中的过度肥胖,包括腹部脂肪和/或内脏脂肪)。在一些实施方案中,所述受试者具有 0.85 或更大的腰围/臀围比(WHR)。在一些实施方案中,所述受试者具有周围性肥胖症(例如,臀部上的过度肥胖)。在一些实施方案中,所述受试者具有2型糖尿病。ALK7结合蛋白单独施用或作为组合疗法施用。在一些实施方案中,所述施用是饮食和/或锻炼的辅助。

[0352] 在另一个实施方案中,本公开提供一种治疗、改善和/或预防2型糖尿病或与糖尿病相关联的疾病或病状的方法,其包括向具有2型糖尿病或具有发展2型糖尿病的风险的受试者施用有效量的ALK7结合蛋白(例如,特异性地结合ALK7的拮抗剂抗体或拮抗剂抗ALK7结合抗体片段)。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是本文公开的抗体。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂抗体。在一些实施方案中,施用的拮抗剂抗ALK7抗体交叉阻断具有在表1A中公开的VH和VL对的抗体结合ALK7或与所述抗体竞争结合ALK7。在一些实施方案中,施用的拮抗剂抗ALK7抗体与具有在表1A中公开的VH和VL对的抗体结合到ALK7的相同表位。在一些实施方案中,施用的拮抗剂抗ALK7抗体交叉阻断具有在表1B或表3中公开的VH

和VL对的抗体结合ALK7或与所述抗体竞争结合ALK7。在一些实施方案中,施用的拮抗剂抗ALK7抗体与具有在表1B或表3中公开的VH和VL对的抗体结合到ALK7的相同表位。在一些实施方案中,所述受试者具有 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 或更大(例如,30至 $39.9\text{kg}/\text{m}^2$)的体重指数BMI。在一些实施方案中,所述受试者具有至少 $40\text{kg}/\text{m}^2$ 的BMI。在一些实施方案中,所述受试者具有中心性肥胖症(例如,在腹部区域中的过度肥胖,包括腹部脂肪和/或内脏脂肪)。在一些实施方案中,所述受试者具有0.85或更大的WHR。在一些实施方案中,所述受试者具有周围性肥胖症(例如,臀部上的过度肥胖)。ALK7结合蛋白单独施用或作为组合疗法施用。在一些实施方案中,所述施用是饮食和/或锻炼的辅助。

[0353] 还提供一种治疗、改善或预防与糖尿病相关联的疾病或病状的方法,其包括向具有糖尿病的受试者施用有效量的ALK7结合蛋白(例如,特异性地结合ALK7的拮抗剂抗体或拮抗剂ALK7结合抗体片段)。在一些实施方案中,施用的ALK7结合蛋白(例如,拮抗剂抗体)交叉阻断具有在表1A中公开的VH和VL对的抗体结合ALK7或与所述抗体竞争结合ALK7。在一些实施方案中,施用的ALK7结合蛋白(例如,拮抗剂抗体)与具有在表1A中公开的VH和VL对的抗体结合到ALK7的相同表位。在一些实施方案中,施用的ALK7结合蛋白(例如,拮抗剂抗体)交叉阻断具有在表1B或表3中公开的VH和VL对的抗体结合ALK7或与所述抗体竞争结合ALK7。在一些实施方案中,施用的ALK7结合蛋白(例如,拮抗剂抗体)与具有在表1B或表3中公开的VH和VL对的抗体结合到ALK7的相同表位。在一个实施方案中,治疗或预防的疾病或病状是选自由以下组成的组的成员:血脂异常、高脂血症($>240\text{mg}/\text{dL}$ 的总胆固醇水平)、高胆固醇血症(例如, $>200\text{mg}/\text{dL}$ 、 $>220\text{mg}/\text{dL}$ 、 $>240\text{mg}/\text{dL}$ 、 $>250\text{mg}/\text{dL}$ 或 $>275\text{mg}/\text{dL}$ 的总胆固醇水平)、低HDL血清水平(例如, $<40\text{mg}/\text{dL}$ 、 $<45\text{mg}/\text{dL}$ 或 $<50\text{mg}/\text{dL}$)、高LDL血清水平(例如, $\geq 100\text{mg}/\text{dL}$ 、 $\geq 130\text{mg}/\text{dL}$ 、 $\geq 160\text{mg}/\text{dL}$ 或 $\geq 190\text{mg}/\text{dL}$)以及高甘油三酯血症(例如, $\geq 150\text{mg}/\text{dL}$ 、 $\geq 175\text{mg}/\text{dL}$ 、 $\geq 200\text{mg}/\text{dL}$ 、 $\geq 300\text{mg}/\text{dL}$ 、 $\geq 400\text{mg}/\text{dL}$ 或 $\geq 499\text{mg}/\text{dL}$ 的空腹TG水平)。在一个实施方案中,治疗或预防的疾病或病状是心血管疾病。在另一个实施方案中,治疗或预防的疾病或病状是高血压(高血压(high blood pressure))、心肌梗塞、中风、外周动脉性疾病、血管调节功能障碍或动脉硬化。在一个实施方案中,治疗或预防的疾病或病状是炎症(例如,系统性炎症、肝脏炎症和脂肪组织炎症)。在另一个实施方案中,治疗或预防的疾病或病状是选自下组的成员:动脉粥样硬化、视网膜病、肠疾病、溃疡性结肠炎、哮喘、肝脏炎症和/或脂肪组织炎症)。在一个实施方案中,治疗或预防的疾病或病状是肝脏疾病。在另一个实施方案中,治疗或预防的疾病或病状是选自下组的成员:脂肪肝疾病、脂肪性肝炎、脂肪变性和/或硬化症。在一个实施方案中,治疗或预防的疾病或病状是选自由以下组成的组的成员:白内障、黄斑变性、阻塞性睡眠呼吸暂停症、静脉炎、痛风、骨关节炎、胆囊病、高胆固醇、肺部疾病(例如,哮喘和/或通气不足综合征)、神经病、视网膜病、血管病微血管病、肾病、肾衰竭和/或癌症(例如,卵巢癌、乳腺癌、子宫内膜癌、肝癌、肾癌、胰腺癌和/或结肠癌)以及癌转移(例如,淋巴性转移、血流转移和/或肿瘤生长和侵入)。在一个实施方案中,治疗或预防的疾病或病状是感染或非愈合伤口。在某些情况下,所述施用是饮食和/或锻炼的辅助。

[0354] 本公开还提供一种用于提高受试者的血液脂质分布的方法,其包括向需要这种治疗的受试者施用有效量的ALK7结合蛋白(例如,特异性地结合ALK7的拮抗剂(中和)抗体或拮抗剂ALK7结合抗体片段)。在一些实施方案中,拮抗剂ALK7结合蛋白是本文公开的抗体。

在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是本文公开的抗体。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂抗体。在一些实施方案中,施用的拮抗剂抗ALK7抗体交叉阻断具有在表1A中公开的VH和VL对的抗体结合ALK7或与所述抗体竞争结合ALK7。在一些实施方案中,施用的拮抗剂抗ALK7抗体与具有在表1A中公开的VH和VL对的抗体结合到ALK7的相同表位。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是ALK7拮抗剂抗体。在一些实施方案中,施用的拮抗剂抗ALK7抗体交叉阻断具有在表1B或表3中公开的VH和VL对的抗体结合ALK7或与所述抗体竞争结合ALK7。在一些实施方案中,施用的拮抗剂抗ALK7抗体与具有在表1B或表3中公开的VH和VL对的抗体结合到ALK7的相同表位。在一些实施方案中,本公开提供一种用于降低LDL胆固醇的水平或增加HDL胆固醇的水平的方法。在一个实施方案中,所述受试者具有血脂异常。在另一个实施方案中,所述受试者具有升高的血清脂质(例如,胆固醇(高胆固醇血症)和/或甘油三酯(例如,高甘油三酯血症)在一个实施方案中,所述受试者具有LDL-C $\geq 100\text{mg/dL}$ 、 $\geq 130\text{mg/dL}$ 或 $\geq 160\text{mg/dL}$)。在一个实施方案中,所述受试者具有TG $\geq 150\text{mg/dL}$ 、 $\geq 160\text{mg/dL}$ 、 $\geq 170\text{mg/dL}$)。在一个实施方案中,所述受试者具有升高的血浆胰岛素水平(高胰岛素血症;例如, $>20\text{ug/ml}$ 的空腹胰岛素水平可超过100)。在一些实施方案中,所述受试者具有II型糖尿病。

[0355] 在一个实施方案中,本公开提供一种治疗或预防代谢性疾病或病症或与代谢性疾病或病症相关联的病状的方法,其包括向有需要的受试者施用ALK7结合蛋白(例如,特异性地结合ALK7的拮抗剂抗体或拮抗剂ALK7结合抗体片段)。在一个实施方案中,治疗的代谢性疾病、病症或病状是高血糖(例如,在口服葡萄糖耐受性测试期间在空腹状态下或在葡萄糖施用之后 $>130\text{mg/dL}$)。在一个实施方案中,治疗的代谢性疾病、病症或病状是脂质代谢疾病、病症或病状。在一个实施方案中,治疗的代谢性疾病、病症或病状是血脂异常症。在另一个实施方案中,脂质代谢疾病、病症或病状是选自以下的成员:低HDL水平、高LDL水平、高甘油三酯水平、高脂血症和脂蛋白畸变。在一个实施方案中,施用ALK-7结合蛋白的受试者具有 $>200\text{mg/dL}$ 、 $>220\text{mg/dL}$ 、 $>240\text{mg/dL}$ 、 $>250\text{mg/dL}$ 或 $>275\text{mg/dL}$ 的总胆固醇水平。在一个实施方案中,施用ALK-7结合蛋白的受试者具有 $<40\text{mg/dL}$ 、 $<45\text{mg/dL}$ 或 $<50\text{mg/dL}$ 的HDL血清水平)。在一个实施方案中,施用ALK-7结合蛋白的受试者具有 $\geq 100\text{mg/dL}$ 、 $\geq 130\text{mg/dL}$ 、 $\geq 160\text{mg/dL}$ 或 $\geq 190\text{mg/dL}$ 的LDL血清水平。在一个实施方案中,施用ALK-7结合蛋白的受试者具有 $\geq 150\text{mg/dL}$ 、 $\geq 175\text{mg/dL}$ 、 $\geq 200\text{mg/dL}$ 、 $\geq 300\text{mg/dL}$ 、 $\geq 400\text{mg/dL}$ 或 $\geq 499\text{mg/dL}$ 的空腹TG水平。在一个实施方案中,治疗的代谢性疾病、病症或病状是葡萄糖代谢疾病、病症或病状。在另一个实施方案中,葡萄糖代谢疾病、病症或病状是选自以下的成员:葡萄糖耐受性不良、胰岛素抗性、葡萄糖耐量降低(IGT)、空腹葡萄糖受损(IFG)。在一个实施方案中,治疗的代谢性疾病、病症或病状是选自由以下组成的组的成员:高尿酸水平、NAFLD、脂肪肝、NASH以及多囊卵巢综合征。在一个实施方案中,治疗的受试者具有高胰岛素血症。在一个实施方案中,治疗的受试者是肥胖的(例如,所述受试者具有内脏或腹部肥胖症)。在另一个实施方案中,治疗的受试者具有II型糖尿病。

[0356] 代谢综合征是涉及一组增强心脏病的风险的病症的病状。代谢综合征的主要部分是超重、心血管参数(高血压、血脂异常、高甘油三酯水平和/或血液中的低HDL水平)、动脉粥样硬化、糖尿病和/或胰岛素抗性。具有若干这些部分(即,代谢综合征)的受试者高度易患心脏病,虽然每个部分是风险因子。本公开还提供一种用于治疗或预防代谢综合征的以

上部分中的1、2、3或更多种的方法,其包括向需要治疗的受试者施用有效量的ALK7结合蛋白(例如,特异性地结合ALK7的拮抗剂抗体或拮抗剂ALK7结合抗体片段)。

[0357] 另外提供一种治疗、预防或改善心血管疾病或病状的方法,其包括向有需要的受试者施用ALK7结合蛋白(例如,特异性地结合ALK7的拮抗剂抗体或拮抗剂ALK7结合抗体片段)。在一个实施方案中,治疗、预防或改善的心血管疾病或病状是动脉粥样硬化。在一个实施方案中,治疗、预防或改善的心血管疾病或病状是高血压(例如,在静止状态下血压>130/80mmHg或>140/90mmHg)。在一个实施方案中,心血管疾病或病状是外周血管疾病、微血管或微血管并发症、中风和/或视网膜病。在一个实施方案中,心血管疾病是动脉粥样硬化(冠心病)。

[0358] 在一个实施方案中,本公开提供一种用于治疗 and/或改善炎性疾病或病状的方法,其包括向有需要的受试者施用ALK7结合蛋白(例如,特异性地结合ALK7的拮抗剂抗体或拮抗剂ALK7结合抗体片段)。在一个实施方案中,炎性疾病或病状是慢性炎症。在另一个实施方案中,炎性疾病或病状是脂肪组织炎症。在另一个实施方案中,所述疾病或病状是肝脏炎症。在一个实施方案中,所述疾病或病状是NAFLD。在另一个实施方案中,所述疾病或病状是脂肪肝。在另一个实施方案中,所述疾病或病状是脂肪变性(例如,非酒精性脂肪性肝炎(NASH))。

[0359] 本公开还提供一种提高血糖控制的方法,其包括向需要治疗的受试者施用有效量的ALK7结合蛋白(例如,特异性地结合ALK7的拮抗剂抗体或拮抗剂ALK7结合抗体片段)。在一个实施方案中,施用ALK7结合蛋白的受试者具有>130、>135、>140、>145或>150mg/dL的空腹血糖水平。在一个实施方案中,施用ALK7结合蛋白的受试者在进食2小时之后具有>180、>185、>190、>195或>200mg/dL的餐后血糖水平。在某些情况下,所述施用是饮食和/或锻炼的辅助。所述施用还可降低体重或治疗肥胖症。在某些情况下,所述受试者具有2型糖尿病。在某些情况下,所述受试者具有27至40kg/m²的BMI。在某些情况下,所述受试者具有30至39.9kg/m²的BMI。在某些情况下,所述受试者具有至少40的BMI。在某些情况下,所述受试者是超重的。在某些情况下,所述受试者是肥胖的。血糖控制的提高可使用本领域中已知的技术诸如混合膳食测试来评定。

[0360] 本公开还提供用于治疗、预防或改善受试者的高血糖或与高血糖相关联的病状的组合物和方法,其包括向需要这种治疗的受试者施用有效量的ALK7结合蛋白(例如,特异性地结合ALK7的拮抗剂抗ALK7抗体或拮抗剂ALK7结合抗体片段)。在一个实施方案中,施用ALK7结合蛋白的受试者具有>130、>135、>140、>145或>150mg/dL的空腹血糖水平。在一个实施方案中,施用ALK7结合蛋白的受试者在进食2小时之后具有>180、>185、>190、>195或>200mg/dL的餐后血糖水平。在一个实施方案中,所述治疗、预防或改善的结果是选自自由以下组成的组的成员:与治疗之前受试者的血清水平相比,葡萄糖的血清水平降低、甘油三酯的血清水平降低、胰岛素的血清水平降低和/或非酯化脂肪酸的血清水平降低。在一个实施方案中,所述治疗、预防或改善的结果是与治疗之前受试者的体温相比,体温增加约0.4℃至1℃。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是拮抗剂抗ALK7蛋白。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是拮抗剂抗ALK7抗体或其ALK7结合片段。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是本文公开的拮抗剂抗ALK7抗体或其ALK7结合片段。在一些实施方案中,施用的拮抗剂抗ALK7抗体交叉阻断具有在表1A中公开的VH和VL对的抗体结合ALK7或与所述抗体竞争结合ALK7。在一

些实施方案中,施用的拮抗剂抗ALK7抗体与具有在表1A中公开的VH和VL对的抗体结合到ALK7的相同表位。在一些实施方案中,施用的拮抗剂抗ALK7抗体交叉阻断具有在表1B或表3中公开的VH和VL对的抗体结合ALK7或与所述抗体竞争结合ALK7。在一些实施方案中,施用的拮抗剂抗ALK7抗体与具有在表1B或表3中公开的VH和VL对的抗体结合到ALK7的相同表位。在一些实施方案中,所述施用还降低受试者的体重。

[0361] 在另一个实施方案中,本公开提供一种降低受试者的血浆胰岛素水平的方法,其包括向需要这种治疗的受试者施用有效量的ALK7结合蛋白(例如,特异性地结合ALK7的拮抗剂抗ALK7抗体或拮抗剂ALK7结合抗体片段)。在一个实施方案中,施用ALK7结合蛋白的受试者具有>130、>135、>140、>145或>150mg/dL的空腹血糖水平。在一个实施方案中,施用ALK7结合蛋白的受试者在进食2小时之后具有>180、>185、>190、>195或>200mg/dL的餐后血糖水平。在一个实施方案中,所述受试者是超重的。在一个实施方案中,所述受试者是肥胖的。在另一个实施方案中,所述受试者具有2型糖尿病。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是拮抗剂抗ALK7蛋白。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是拮抗剂抗ALK7抗体或其ALK7结合片段。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是本文公开的拮抗剂抗ALK7抗体或其ALK7结合片段。在一些实施方案中,施用的拮抗剂抗ALK7抗体交叉阻断具有在表1A中公开的VH和VL对的抗体结合ALK7或与所述抗体竞争结合ALK7。在一些实施方案中,施用的拮抗剂抗ALK7抗体与具有在表1A中公开的VH和VL对的抗体结合到ALK7的相同表位。在一些实施方案中,施用的拮抗剂抗ALK7抗体交叉阻断具有在表1B或表3中公开的VH和VL对的抗体结合ALK7或与所述抗体竞争结合ALK7。在一些实施方案中,施用的拮抗剂抗ALK7抗体与具有在表1B或表3中公开的VH和VL对的抗体结合到ALK7的相同表位

[0362] 本公开还提供用于治疗、预防或改善受试者的高血糖或与高血糖相关联的病状的组合物和方法,其包括向需要这种治疗的受试者施用有效量的ALK7结合蛋白(例如,特异性地结合ALK7的拮抗剂抗ALK7抗体或拮抗剂ALK7结合抗体片段)。在一个实施方案中,施用ALK7结合蛋白的受试者具有>130、>135、>140、>145或>150mg/dL的空腹血糖水平。在一个实施方案中,施用ALK7结合蛋白的受试者在进食2小时之后具有>180、>185、>190、>195或>200mg/dL的餐后血糖水平。在一个实施方案中,所述治疗、预防或改善的结果是选自以下组成的组的成员:与治疗之前受试者的血清水平相比,葡萄糖的血清水平降低、甘油三酯的血清水平降低、胰岛素的血清水平降低和/或非酯化脂肪酸的血清水平降低。在一个实施方案中,所述治疗、预防或改善的结果是与治疗之前受试者的体温相比,体温增加约0.4℃至1℃。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是拮抗剂抗ALK7蛋白。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是拮抗剂抗ALK7抗体或其ALK7结合片段。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是本文公开的拮抗剂抗ALK7抗体或其ALK7结合片段。在一些实施方案中,施用的拮抗剂抗ALK7抗体交叉阻断具有在表1A中公开的VH和VL对的抗体结合ALK7或与所述抗体竞争结合ALK7。在一些实施方案中,施用的拮抗剂抗ALK7抗体与具有在表1A中公开的VH和VL对的抗体结合到ALK7的相同表位。在一些实施方案中,施用的拮抗剂抗ALK7抗体交叉阻断具有在表1B或表3中公开的VH和VL对的抗体结合ALK7或与所述抗体竞争结合ALK7。在一些实施方案中,施用的拮抗剂抗ALK7抗体与具有在表1B或表3中公开的VH和VL对的抗体结合到ALK7的相同表位。在一些实施方案中,所述施用还降低受试者的体重。

[0363] 在另一个实施方案中,本公开提供一种降低受试者的血浆胰岛素水平的方法,其

包括向需要这种治疗的受试者施用有效量的ALK7结合蛋白(例如,特异性地结合ALK7的拮抗剂抗ALK7抗体或拮抗剂ALK7结合抗体片段)。在一个实施方案中,施用ALK7结合蛋白的受试者具有>130、>135、>140、>145或>150mg/dL的空腹血糖水平。在一个实施方案中,施用ALK7结合蛋白的受试者在进食2小时之后具有>180、>185、>190、>195或>200mg/dL的餐后血糖水平。在一个实施方案中,所述受试者是超重的。在一个实施方案中,所述受试者是肥胖的。在另一个实施方案中,所述受试者具有2型糖尿病。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是拮抗剂抗ALK7蛋白。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是拮抗剂抗ALK7抗体或其ALK7结合片段。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是本文公开的拮抗剂抗ALK7抗体或其ALK7结合片段。在一些实施方案中,施用的拮抗剂抗ALK7抗体交叉阻断具有在表1A中公开的VH和VL对的抗体结合ALK7或与所述抗体竞争结合ALK7。在一些实施方案中,施用的拮抗剂抗ALK7抗体与具有在表1A中公开的VH和VL对的抗体结合到ALK7的相同表位。在一些实施方案中,施用的拮抗剂抗ALK7抗体交叉阻断具有在表1B或表3中公开的VH和VL对的抗体结合ALK7或与所述抗体竞争结合ALK7。在一些实施方案中,施用的拮抗剂抗ALK7抗体与具有在表1B或表3中公开的VH和VL对的抗体结合到ALK7的相同表位。

[0364] 在另一个实施方案中,本公开提供一种治疗、预防或改善受试者的肝脏疾病的方法,其包括向具有肝脏疾病的受试者施用有效量的ALK7结合蛋白(例如,特异性地结合ALK7的拮抗剂抗ALK7抗体或拮抗剂ALK7结合抗体片段)。在一个实施方案中,所述受试者具有肝脏炎症。在一个实施方案中,所述受试者具有NAFLD。在一个实施方案中,所述受试者具有脂肪肝。在另一个实施方案中,所述受试者具有NASH。在一个实施方案中,治疗、预防或改善的肝脏疾病是纤维变性、结疤、硬化症或肝衰竭。在另一个实施方案中,治疗、预防或改善的肝脏疾病是肝癌。在一个实施方案中,所述受试者是超重的。在另一个实施方案中,所述受试者是肥胖的。在另一个实施方案中,所述受试者具有2型糖尿病。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是拮抗剂抗ALK7蛋白。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是拮抗剂抗ALK7抗体或其ALK7结合片段。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是本文公开的拮抗剂抗ALK7抗体或其ALK7结合片段。在一些实施方案中,施用的拮抗剂抗ALK7抗体交叉阻断具有在表1A中公开的VH和VL对的抗体结合ALK7或与所述抗体竞争结合ALK7。在一些实施方案中,施用的拮抗剂抗ALK7抗体与具有在表1A中公开的VH和VL对的抗体结合到ALK7的相同表位。在一些实施方案中,施用的拮抗剂抗ALK7抗体交叉阻断具有在表1B或表3中公开的VH和VL对的抗体结合ALK7或与所述抗体竞争结合ALK7。在一些实施方案中,施用的拮抗剂抗ALK7抗体与具有在表1B或表3中公开的VH和VL对的抗体结合到ALK7的相同表位。

[0365] 在另外的实施方案中,本公开提供治疗和/或改善癌症或与癌症相关联的病状的方法,其包括向有需要的受试者施用ALK7结合蛋白(例如,抗ALK7抗体或其ALK7结合片段)。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白是抗ALK7抗体或其ALK7结合片段。在一些实施方案中,所述受试者具有选自以下组成的组的癌症:骨髓瘤(例如,多发性骨髓瘤、浆细胞瘤、局部骨髓瘤或脊髓外骨髓瘤)或卵巢癌、乳腺癌、结肠癌、子宫内膜癌、肝癌、肾癌、胰腺癌、胃癌、子宫癌或结肠癌。在一些实施方案中,施用ALK7结合蛋白来治疗或预防淋巴性转移、血流转移、肿瘤生长或肿瘤侵入。

[0366] 在一个实施方案中,本公开提供一种治疗癌症的方法,其包括将表达ALK7的癌细胞、肿瘤相关基质细胞或内皮细胞与ALK7结合蛋白(例如,特异性地结合ALK7的拮抗剂抗

ALK7抗体或拮抗剂ALK7结合抗体片段)接触。在另外的实施方案中,所述癌细胞是骨髓瘤(例如,多发性骨髓瘤、浆细胞瘤、局部骨髓瘤或脊髓外骨髓瘤)、卵巢癌、乳腺癌、结肠癌、子宫内膜癌、肝癌、肾癌、胰腺癌、胃癌、子宫癌和/或结肠癌细胞。在一些实施方案中,接触的细胞来自癌细胞系。在一些实施方案中,所述癌细胞在体内接触。

[0367] 在一个实施方案中,本公开提供一种用于增加脂解的方法,其包括将白色脂肪细胞或脂肪组织与拮抗剂ALK7结合蛋白(例如,特异性地结合ALK7的拮抗剂抗ALK7抗体或拮抗剂ALK7结合抗体片段)接触。在一些实施方案中,ALK-7结合蛋白使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白使脂肪细胞中的脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在一些实施方案中,ALK7结合蛋白在脂解测定中使脂解增加5%至100%、10%至80%或10%至60%。在另外的实施方案中,脂解测定在选自以下组成的组的一种或多种ALK7配体的存在下执行:GDF1、GDF3、GDF8、活化素B、活化素A/B以及Nodal。在一些实施方案中,拮抗剂ALK7结合蛋白是抗体。在一些实施方案中,拮抗剂抗ALK7抗体包括本文公开的抗体。在一些实施方案中,拮抗剂抗体交叉阻断具有在表1A中公开的VH和VL对的抗体结合ALK7或与所述抗体竞争结合ALK7。在一些实施方案中,拮抗剂抗ALK7抗体与具有在表1A中公开的VH和VL对的抗体结合到ALK7的相同表位。在一些实施方案中,施用的拮抗剂抗ALK7抗体交叉阻断具有在表1B或表3中公开的VH和VL对的抗体结合ALK7或与所述抗体竞争结合ALK7。在一些实施方案中,施用的拮抗剂抗ALK7抗体与具有在表1B或表3中公开的VH和VL对的抗体结合到ALK7的相同表位。在一些实施方案中,白色脂肪细胞或脂肪组织在体外接触。在一些实施方案中,分化的白色脂肪细胞或脂肪组织在体内接触。在一个实施方案中,所述方法在体内例如在哺乳动物受试者(例如,动物模型)中实施。在另一个实施方案中,所述受试者是人类。在一些实施方案中,所述方法导致增加的甘油产生。在另外的实施方案中,所述方法导致脂肪细胞培养物中增加的甘油和/或游离脂肪酸。在一些实施方案中,所述方法导致脂肪细胞或组织中降低的甘油三酯(TG)含量。在一些实施方案中,所述方法导致受试者的降低的血浆TG水平。

[0368] 在另一个实施方案中,本公开提供一种增加脂肪细胞或组织中的肾上腺素能受体 β (ADRB) 信号传导的方法。所述方法包括以足以增加ADRB信号传导的量将分化的白色脂肪细胞或脂肪组织与拮抗剂ALK7结合蛋白(例如,特异性地结合ALK7的拮抗剂抗ALK7抗体或拮抗剂ALK7结合抗体片段)接触。在一些实施方案中,拮抗剂ALK7结合蛋白是抗体。在一些实施方案中,拮抗剂抗ALK7抗体包括本文公开的抗体。在一些实施方案中,拮抗剂抗体交叉阻断具有在表1A中公开的VH和VL对的抗体结合ALK7或与所述抗体竞争结合ALK7。在一些实施方案中,拮抗剂抗ALK7抗体与具有在表1A中公开的VH和VL对的抗体结合到ALK7的相同表位。在一些实施方案中,施用的拮抗剂抗ALK7抗体交叉阻断具有在表1B或表3中公开的VH和VL对的抗体结合ALK7或与所述抗体竞争结合ALK7。在一些实施方案中,施用的拮抗剂抗ALK7抗体与具有在表1B或表3中公开的VH和VL对的抗体结合到ALK7的相同表位。在一些实施方案中,分化的白色脂肪细胞或脂肪组织在体外接触。在一些实施方案中,分化的白色脂肪细胞或脂肪组织在体内接触。在一个实施方案中,所述方法在体内例如在哺乳动物受试者(例如,动物模型)中实施。在另一个实施方案中,所述受试者是人类。在一些实施方案中,所述方法导致增加的甘油产生。在另外的实施方案中,所述方法导致脂肪细胞培养物中增加的甘油和/或游离脂肪酸。在一些实施方案中,所述方法导致脂肪细胞或组织中降低的TG

含量。在一些实施方案中,所述方法导致受试者的降低的血浆TG水平。在一些实施方案中,所述方法导致在营养物质超负荷期间脂肪细胞或脂肪组织中增加的ADRB信号传导。

[0369] 在另一个实施方案中,本公开提供一种减少脂肪细胞或脂肪组织(例如,分化的白色脂肪细胞)中的过氧化物酶体增生物激活受体- γ (PPAR γ) 信号传导的方法。所述方法包括以有效于降低PPAR γ 活性的量将分化的白色脂肪细胞或脂肪组织与拮抗剂ALK7结合蛋白(例如,特异性地结合ALK7的拮抗剂抗ALK7抗体或拮抗剂ALK7结合抗体片段)接触。在一些实施方案中,拮抗剂ALK7结合蛋白是抗体。在一些实施方案中,拮抗剂抗ALK7抗体包括本文公开的抗体。在一些实施方案中,拮抗剂抗体交叉阻断具有在表1A中公开的VH和VL对的抗体结合ALK7或与所述抗体竞争结合ALK7。在一些实施方案中,拮抗剂抗ALK7抗体与具有在表1A中公开的VH和VL对的抗体结合到ALK7的相同表位。在一些实施方案中,施用的拮抗剂抗ALK7抗体交叉阻断具有在表1B或表3中公开的VH和VL对的抗体结合ALK7或与所述抗体竞争结合ALK7。在一些实施方案中,施用的拮抗剂抗ALK7抗体与具有在表1B或表3中公开的VH和VL对的抗体结合到ALK7的相同表位。在一些实施方案中,分化的白色脂肪细胞或脂肪组织在体外接触。在一些实施方案中,分化的白色脂肪细胞或脂肪组织在体内接触。在一个实施方案中,所述方法在体内例如在哺乳动物受试者(例如,动物模型)中实施。在另一个实施方案中,所述受试者是人类。在一些实施方案中,所述方法导致增加的甘油产生。在另外的实施方案中,所述方法导致脂肪细胞培养物中增加的甘油和/或游离脂肪酸。在一些实施方案中,所述方法导致脂肪细胞或组织中降低的TG含量。在一些实施方案中,所述方法导致受试者的降低的血浆TG水平。

[0370] 在另一个实施方案中,本公开提供一种降低脂肪细胞或脂肪组织(例如,分化的白色脂肪细胞)中的胰岛素抗性的方法。所述方法包括以有效于降低胰岛素抗性的量将脂肪细胞或脂肪组织与拮抗剂ALK7结合蛋白(例如,特异性地结合ALK7的拮抗剂抗ALK7抗体或拮抗剂ALK7结合抗体片段)接触。在一些实施方案中,拮抗剂ALK7结合蛋白是抗体。在一些实施方案中,拮抗剂抗ALK7抗体包括本文公开的抗体。在一些实施方案中,拮抗剂抗体交叉阻断具有在表1A中公开的VH和VL对的抗体结合ALK7或与所述抗体竞争结合ALK7。在一些实施方案中,拮抗剂抗ALK7抗体与具有在表1A中公开的VH和VL对的抗体结合到ALK7的相同表位。在一些实施方案中,施用的拮抗剂抗ALK7抗体交叉阻断具有在表1B或表3中公开的VH和VL对的抗体结合ALK7或与所述抗体竞争结合ALK7。在一些实施方案中,施用的拮抗剂抗ALK7抗体与具有在表1B或表3中公开的VH和VL对的抗体结合到ALK7的相同表位。在一些实施方案中,分化的白色脂肪细胞或脂肪组织在体外接触。在一些实施方案中,分化的白色脂肪细胞或脂肪组织在体内接触。在一个实施方案中,所述方法在体内例如在哺乳动物受试者(例如,动物模型)中实施。在另一个实施方案中,所述受试者是人类。

[0371] 在另一个实施方案中,本公开提供一种增加脂肪细胞或组织的代谢速率的方法。所述方法包括以有效于增加脂肪细胞或组织的代谢的量将脂肪细胞或脂肪组织与拮抗剂ALK7结合蛋白(例如,特异性地结合ALK7的拮抗剂抗ALK7抗体或拮抗剂ALK7结合抗体片段)接触。在一些实施方案中,拮抗剂ALK7结合蛋白是抗体。在一些实施方案中,拮抗剂抗ALK7抗体包括本文公开的抗体。在一些实施方案中,拮抗剂抗体交叉阻断具有在表1A中公开的VH和VL对的抗体结合ALK7或与所述抗体竞争结合ALK7。在一些实施方案中,拮抗剂抗ALK7抗体与具有在表1A中公开的VH和VL对的抗体结合到ALK7的相同表位。在一些实施方案中,

施用的拮抗剂抗ALK7抗体交叉阻断具有在表1B或表3中公开的VH和VL对的抗体结合ALK7或与所述抗体竞争结合ALK7。在一些实施方案中,施用的拮抗剂抗ALK7抗体与具有在表1B或表3中公开的VH和VL对的抗体结合到ALK7的相同表位。在一些实施方案中,分化的白色脂肪细胞或脂肪组织在体外接触。在一些实施方案中,分化的白色脂肪细胞或脂肪组织在体内接触。在一个实施方案中,所述方法在体内例如在哺乳动物受试者(例如,动物模型)中实施。在另一个实施方案中,所述受试者是人类。

[0372] 本公开提供包括向具有ALK7介导的疾病和/或病状或具有发展ALK7介导的疾病和/或病状的风险的受试者施用单独的或与一种或多种另外的疗法(例如,一种或多种另外的治疗剂)组合的治疗有效量的ALK7结合蛋白(例如,特异性地结合ALK7的拮抗剂抗ALK7抗体或拮抗剂ALK7结合抗体片段)的方法,所述ALK7介导的疾病和/或病状诸如肥胖症(例如,腹部或内脏肥胖症);超重;胰岛素抗性;代谢综合征和其他代谢性疾病或病状;脂质病症诸如低HDL水平、高LDL水平、高脂血症、高甘油三酯血症或血脂异常;脂蛋白畸变;降低的甘油三酯;炎症(例如,肝脏炎症和/或脂肪组织炎症)、脂肪肝疾病;非酒精性脂肪肝疾病;高血糖;葡萄糖耐量降低(IGT);高胰岛素血症;高胆固醇(例如,高LDL水平和/或高胆固醇血症);心血管疾病诸如心脏病包括冠心病、充血性心力衰竭、中风、外周血管疾病、动脉粥样硬化;动脉硬化和/或高血压;X综合征;血管再狭窄;神经病;视网膜病;神经变性疾病;内皮功能障碍、呼吸功能障碍、肾疾病(例如,肾病);胰腺炎;多囊卵巢综合征;升高的尿酸水平;血色病(铁超负荷);黑棘皮病(皮肤上的黑斑);和/或癌症(例如,骨髓瘤(例如,多发性骨髓瘤、浆细胞瘤、局部骨髓瘤或脊髓外骨髓瘤)、卵巢癌、乳腺癌、结肠癌、子宫内膜癌、肝癌、肾癌、胰腺癌、胃癌、子宫癌或结肠癌);和/或与以上疾病或病状中的一种或多种和/或与超重(例如, $\geq 25\text{kg/m}^2$ 的BMI)或与过多体脂相关联的其他病症/病状。

[0373] 还提供本文提供的ALK7结合蛋白用于血液或组织中的蛋白质水平(例如,ALK7水平)的诊断性监测作为临床测试程序的一部分以便例如确定给定的治疗方案的功效的用途。例如,检测可通过将ALK7结合蛋白联接到可检测物质来促进。可检测物质的实例包括各种酶、辅基、荧光材料、发光材料、生物发光材料和/或放射性材料。合适的酶的实例包括辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶、 β -半乳糖苷酶或乙酰胆碱酯酶;合适的辅基复合物的实例包括抗生蛋白链菌素/生物素和抗生物素蛋白/生物素;合适的荧光材料的实例包括伞酮(umbelliferone)、荧光素、异硫氰酸荧光素、若丹明、二氯三嗪基胺荧光素、丹磺酰氯或藻红素;发光材料的实例包括鲁米诺(luminol);生物发光材料的实例包括荧光素酶、荧光素和水母素;并且合适的放射性材料的实例包括 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{35}S 或 ^3H 。

[0374] 药物组合物和施用方法

[0375] 制备和向有需要的受试者施用ALK7结合蛋白的方法是本领域普通技术人员已知的或易于由本领域普通技术人员确定。施用ALK7结合蛋白的途径可以是例如口服的、肠胃外的、通过吸入或局部的。术语肠胃外包括例如静脉内、动脉内、腹膜内、肌肉内、眼内、皮下、直肠或阴道施用。虽然所有这些施用形式被清楚地认为在本公开的范围内,但是用于施用的形式的另一个实例将是用于注射的溶液,尤其是用于静脉内或动脉内注射或滴注的溶液。通常,合适的药物组合物可包含缓冲液(例如,乙酸盐、磷酸盐或柠檬酸盐缓冲液)、表面活性剂(例如,聚山梨醇酯)、任选地稳定剂(例如,人类白蛋白)等。在符合本文的教义的其他方法中,如本文提供的ALK7结合蛋白可直接地递送到器官和/或纤维变性或肿瘤部位,从

而增加患病组织暴露于治疗剂。在一个实施方案中,所述施用例如通过吸入或鼻内施用直接到气道。

[0376] 如本文讨论的,ALK7结合蛋白可以药学有效量施用以用于体内治疗ALK7介导的疾病和病状,诸如肥胖症、糖尿病、代谢性疾病、血脂异常;心血管疾病、2型糖尿病、炎症或心血管疾病、肺部疾病、脂肪肝疾病、神经疾病和肝病或肾疾病和/或癌症。在这方面,应理解,可配制公开的ALK7结合蛋白以便有助于施用并促进活性剂的稳定性。根据本公开的药物组合物可包含药学上可接受的、无毒的、无菌载体,诸如生理盐水、无毒缓冲液、防腐剂等。出于本申请的目的,缀合的或未缀合的ALK7结合蛋白的药学有效量意指足以实现与ALK7的有效结合且实现例如改善疾病或病状的症状或检测物质或细胞的益处的量。用于本文公开的治疗方法的合适的制剂在Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing公司) 第16版(1980)中描述。

[0377] 本文提供的某些药物组合物可以可接受的剂型(包括例如胶囊、片剂、水性混悬剂或溶液)口服施用。某些药物组合物还可通过鼻气雾剂或吸入来施用。采用苣醇或其他合适的防腐剂、吸附促进剂以增强生物可用性、和/或其他常规稳定剂或分散剂,可将此类组合物制备成盐水溶液。

[0378] 可与载体材料组合以产生单一剂型的ALK7结合蛋白(例如,特异性地结合ALK7的抗体)的量将根据所治疗的受试者和具体施用模式而变化。组合物可被施用为单一剂量、多剂量或以输注的形式经过建立的时间段。还可调整剂量方案以提供最佳的所需反应(例如,治疗反应或预防反应)。

[0379] 本文提供的ALK7结合蛋白可根据前述治疗方法以足以产生治疗作用的量施用给人类或其他受试者。本文提供的ALK7结合蛋白可以根据已知的技术通过将ALK7结合蛋白与常规的药学上可接受的载体或稀释剂组合制备的常规剂型施用给此类人类或其他动物。药学上可接受的载体或稀释剂的形式和特征可由与其组合的活性成分的量、施用途径和其他熟知的变量决定。还可使用包含一种或多种不同的ALK7结合蛋白的混合物。

[0380] ALK7结合组合物的用于治疗ALK7介导的疾病或病状诸如肥胖症、糖尿病、代谢性疾病、血脂异常;心血管疾病、2型糖尿病、炎症或心血管疾病、肺部疾病、脂肪肝疾病、神经疾病和肝病或肾疾病和/或癌症的治疗有效剂量根据许多不同的因素而变化,所述不同的因素包括施用手段、靶部位、受试者的生理状态、所述受试者是人类还是动物、施用的其他药物以及所述治疗是预防性的还是治疗性的。通常,所述受试者是人类,但是也可治疗非人类哺乳动物,包括转基因哺乳动物。治疗剂量可使用本领域普通技术人员已知的常规方法滴定以优化安全性和功效。

[0381] 通过施用ALK7结合蛋白改善特定疾病或病状的症状是指可归因于ALK7结合的施用或与ALK7结合的施用相关联的任何减轻,无论是永久性的或暂时的、持续性的或瞬时的。

[0382] 本公开还提供ALK7结合蛋白诸如抗ALK7抗体在制造例如用于治疗、预防或改善肥胖症、糖尿病、代谢性疾病、血脂异常;心血管疾病、2型糖尿病、炎症或心血管疾病、肺部疾病、脂肪肝疾病、神经疾病和肝病或肾疾病和/或癌症的药物中的用途。

[0383] 组合法

[0384] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白(例如,抗ALK7抗体,诸如全长ALK7抗体和ALK7结合抗体片段或其变体或衍生物)与一种或多种其他疗法组合施用。此类疗法包括另外的

治疗剂以及其他医疗干预。可与本文提供的ALK7结合蛋白组合施用的示例性治疗剂包括但不限于抗SDI纤维变性药、皮质类固醇、抗炎剂、血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素受体阻断剂、利尿剂、抗糖尿病药、免疫抑制剂、化疗剂、抗代谢药和/或免疫调节剂。在各种实施方案中,ALK7结合蛋白在手术切除/去除程序之前、期间和/或之后施用给受试者。

[0385] 在一些实施方案中,ALK7结合蛋白(例如,抗ALK7抗体,诸如全长ALK7抗体和ALK7结合抗体片段或其变体或衍生物)与以下中的一种或多种组合施用:(a) 双胍(例如,丁福明、二甲双胍、苯乙双胍), (b) 胰岛素, (c) 促生长素抑制素, (d) α -葡萄糖苷酶抑制剂(例如,伏格列波糖、米格列醇、阿卡波糖), (e) DPP-IV抑制剂,诸如西他列汀、维格列汀、阿格列汀、沙格列汀(例如,如在美国专利号6,699,871B1中公开), (f) LXR调节剂, (g) 胰岛素促分泌素(例如,醋磺己脲、氨磺丁脲、氯磺丙脲、格列波脲、格列齐特、格列美脲、格列甲脲、格列喹酮、格列派特、格列本脲、格列己脲、格列平脲、苯磺丁脲、妥拉磺脲、甲苯磺丁脲、甲磺环己脲、那格列奈和/或瑞格列奈), (k) CB1抑制剂,诸如利莫那班、泰伦那班和在国际申请公布号W003/077847A2和W005/000809 A1中公开的化合物,或(i) 西布曲明、托吡酯、奥利斯特、Qnexa、美伐他汀、辛伐他汀、依泽替米贝、阿托伐他汀、纳曲酮、安非他酮、苯丁胺、氢氯噻嗪或氯沙坦。

[0386] 诊断

[0387] 本公开还提供一种在ALK7介导的疾病和病状(诸如肥胖症(例如,腹部或内脏肥胖症);超重;胰岛素抗性;代谢综合征和/或其他代谢性疾病或病状;脂质病症诸如低HDL水平、高LDL水平、高脂血症、高甘油三酯血症或血脂异常;脂蛋白畸变;降低的甘油三酯;炎症(例如,肝脏炎症和/或脂肪组织炎症)、脂肪肝疾病;非酒精性脂肪肝疾病;高血糖;葡萄糖耐量降低(IGT);高胰岛素血症;高胆固醇(例如,高LDL水平和/或高胆固醇血症);心血管疾病诸如心脏病包括冠心病、充血性心力衰竭、中风、外周血管疾病、动脉粥样硬化;动脉硬化和/或高血压;X综合征;血管再狭窄;神经病;视网膜病;神经变性疾病;内皮功能障碍、呼吸功能障碍、肾疾病(例如,肾病);胰腺炎;多囊卵巢综合征;升高的尿酸水平;血色病(铁超负荷);黑棘皮病(皮肤上的黑斑);和/或癌症(例如,骨髓瘤(例如,多发性骨髓瘤、浆细胞瘤、局部骨髓瘤或脊髓外骨髓瘤)或卵巢癌、乳腺癌、结肠癌、子宫内膜癌、肝癌、肾癌、胰腺癌、胃癌、子宫癌或结肠癌);和/或与以上疾病或病状中的一种或多种或过多体脂相关联的其他病症/病状。) 的诊断期间可用的诊断方法,其涉及测量来自个体的ALK7蛋白组织或体液的表达水平和将测量的表达水平与正常组织或体液中的标准ALK7表达水平进行比较,其中与标准相比的ALK7表达水平的增加指示由本文提供的ALK7结合蛋白诸如如本文提供的全长抗ALK7抗体和ALK7结合抗体片段可治疗的病症。

[0388] 本文提供的ALK7结合蛋白诸如抗ALK7抗体(例如,全长ALK7抗体和ALK7结合抗体片段以及其变体和衍生物)可用于使用本领域技术人员已知的经典免疫组织学方法测定生物样品中的ALK7水平(参见,例如Jalkanen等人,J.Cell.Biol.101:976-985(1985); Jalkanen等人,J.Cell Biol.105:3087-3096(1987))。可用于检测ALK7蛋白表达的基于抗体的其他方法包括免疫测定诸如酶联免疫吸附测定(ELISA)、免疫沉淀法或免疫印迹法。

[0389] “测定ALK7蛋白的表达水平”意图定性或定量地测量或估算第一生物样品中的ALK7蛋白的水平,其直接地进行(例如,通过确定或估算绝对蛋白水平)或相对地进行(例如,通过与第二生物样品中的疾病相关多肽水平进行比较)。可测量或估算第一生物样品中

的ALK7蛋白表达水平并且与标准ALK7蛋白水平进行比较,所述标准取自从不具有所述病症的个体获得的第二生物样品或通过来自不具有所述病症的个体群体的水平进行平均来确定。如本领域中所理解的,一旦“标准”ALK7蛋白水平是已知的,它就可作为标准重复使用以用于比较。

[0390] “生物样品”意指从个体、细胞系、组织培养物或潜在地表达ALK7的细胞的其他来源获得的任何生物样品。用于从哺乳动物获得组织活检物和体液的方法在本领域是已知的。

[0391] 包含ALK7结合蛋白的试剂盒

[0392] 本公开还提供包括在合适的包装中的ALK7结合蛋白(例如,特异性地结合ALK7的抗体,诸如全长ALK7抗体和ALK7结合抗体片段以及其变体和衍生物)和书面材料以及可用于执行本文所述的方法的试剂盒。所述书面材料可包括以下信息中的任一种:使用说明书、临床研究的讨论、副作用的列表、科学文献参考书、包装插页材料、临床试验结果和/或这些的概述等。所述书面材料可指示或建立组合物的活性和/或优点,和/或描述给药、施用、副作用、药物相互作用或对于健康护理提供者可用的其他信息。此类信息可基于各种研究的结果,例如使用涉及体内模型的实验动物的研究和/或基于人类临床试验的研究。试剂盒还可含有另一种疗法(例如,另一种药剂)和/或书面材料,诸如用于提供关于所述另一种疗法(例如,所述另一种药剂)的信息的以上所述的书面材料。

[0393] 在某些实施方案中,试剂盒包含在一个或多个容器中的至少一种纯化的ALK7结合蛋白。在一些实施方案中,所述试剂盒含有执行检测测定所必要的和/或足够的所有组件,包括所有对照物、用于执行测定的指导和/或用于结果的分析 and 呈现的任何必要的软件。

[0394] 免疫测定

[0395] 可通过本领域中已知的任何方法针对免疫特异性结合测定ALK7结合蛋白(例如,特异性地结合ALK7的抗体和特异性地结合ALK7的抗体的ACTRIIA/B结合片段以及其变体或衍生物)。可使用的免疫测定包括但不限于使用诸如以下的技术的竞争性和非竞争性测定系统:免疫印迹法、放射性免疫测定(REA)、ELISA(酶联免疫吸附测定)、“夹心”免疫测定、免疫沉淀测定、沉淀反应、凝胶扩散沉淀素反应、免疫扩散测定、凝集测定、补体结合测定、免疫放射测定、荧光免疫测定或蛋白质A免疫测定。此类测定在本领域中是常规且已知的(参见,例如Ausubel等人编,(1994)Current Protocols in Molecular Biology(John Wiley& Sons公司,NY)第1卷,其以引用的方式整体并入本文)。

[0396] 本文提供的ALK7结合蛋白(例如,特异性地结合ALK7的抗体和特异性地结合ALK7的抗体的ActRII受体(例如,ActRIIA或ActRIIB)结合片段以及其变体或衍生物)可在组织学上,如在免疫荧光、免疫电子显微术或非免疫测定中采用以用于ALK7或其肽片段的保守变体的原位检测。原位检测可根据本领域中已知的方法来实现。本领域普通技术人员将能够通过采用常规实验确定用于每个确定的操作和最佳测定条件。适于确定ALK7结合蛋白的结合特征的方法在本文中描述或在本领域中以其他方式是已知的。被设计用于此类动力学分析的设备 and 软件是可商购获得的(例如,BIACORE®、BIAevaluation®软件,GE Healthcare公司;KINEXA®软件,Sapidyne Instruments公司)。

[0397] 除非另外指示,否则本公开的实践采用细胞生物学、细胞培养、分子生物学、转基因生物学、微生物学、重组DNA以及免疫学的常规技术,所述技术处于本领域的技能之内。

[0398] 提供以下实施例仅作为说明而非限制。

[0399] 实施例

[0400] ***

[0401] 特定实施方案的前文描述将充分地揭露本公开的一般特性,以使得其他人通过应用本领域中的知识,在无不当实验且不背离本公开的一般概念的情况下,可易于针对各种应用对此类特定实施方案进行修改和/或改变。因此,基于本文呈现的教义和指导,此类改变和修改意图在所公开实施方案的等效物的含义和范围内。应了解,本文的措辞或术语是出于描述而非限制的目的,因此本说明书的术语或措辞应由本领域技术人员根据教义和指导说明进行解释。

[0402] 本公开的广度和范畴不应受任何上述示例性实施方案限制,而应仅根据以下权利要求和其等效物定义。

[0403] 本申请中引用的所有出版物、专利、专利申请和/或其他文件出于所有目的以引用的方式整体并入,就如同每个单独的出版物、专利、专利申请和/或其他文件单独被指示为出于所有目的以引用的方式并入。

[0404] 实施例1. ALK7结合抗体的选择、表征和产生

[0405] 使用多轮选择程序来选择以高亲和力结合ALK7的人类IgG抗体,其在以下详细描述。

[0406] 材料和方法

[0407] 使用来自Pierce的EZ-Link硫-NHS-生物素化试剂盒来对包含人类ALK7-Fc的蛋白质进行生物素化。山羊抗人类F(ab')₂-FITC (LC-FITC)、Extravidin-PE (EA-PE) 和抗生蛋白链菌素-633 (SA-633) 分别从Southern Biotech公司、Sigma公司和Molecular Probes公司获得。抗生蛋白链菌素微珠和MACS LC分离柱购自Miltenyi Biotec公司。

[0408] 在25℃和37℃下使用Biacore T100/T200生物传感器(Biacore/GE Healthcare)执行实验。在定制的FAB芯片上捕获ALK7抗体。在50μl/ml的流速下,将一系列浓度的包含ALK7-Fc的蛋白质注射在流动池上。为了获得动力学速率常数,使用BiaEvaluation软件(GE Healthcare)将校正的数据拟合到1:1相互作用模型。通过结合速率常数的比率kd/ka确定平衡结合常数KD。

[0409] 如先前所述繁殖八个天然人类合成酵母文库,每个具有~10⁹个多样性(参见,例如W009/036379;W010/105256;W012/009568)。对于前两轮的选择,如所述执行利用Miltenyi MAC系统的磁珠分选技术(参见,例如Siegel等人,J. Immunol. Meth. 286 (1-2): 141-153 (2004))。简而言之,将酵母细胞(~10¹⁰个细胞/文库)在室温下在FACS洗涤缓冲液(磷酸盐缓冲盐水(PBS)/0.1%牛血清白蛋白(BSA))中与3ml的10nM生物素化的包含ALK7-Fc的蛋白质一起孵育15分钟。在用50ml冰冷的洗涤缓冲液洗涤一次之后,将细胞沉淀物重悬浮在40mL洗涤缓冲液中,并且将抗生蛋白链菌素微珠(500μl)添加到酵母并且在4℃下孵育15分钟。接下来,将酵母沉淀,重悬浮在5mL洗涤缓冲液中并且加载到Miltenyi LS柱上。在加载5mL之后,将柱用3ml FACS洗涤缓冲液洗涤3次。然后将柱从磁场取出,并且将酵母用5mL的生长培养基洗脱并且然后生长过夜。使用流式细胞术执行以下轮的分选。将大约1×10⁸个酵母沉淀,用洗涤缓冲液洗涤三次,并且在室温下在平衡条件下与降低浓度的生物素化的包含ALK7-Fc的蛋白质(100至1nM)一起孵育。然后将酵母洗涤两次并且在4℃下用LC-

FITC (1:100稀释) 和SA-633 (1:500稀释) 或EA-PE (1:50稀释) 二级试剂染色15分钟。在用冰冷的洗涤缓冲液洗涤两次之后,将细胞沉淀物重悬浮在0.4mL洗涤缓冲液中并且转移到滤网加盖的分选管。使用FACS ARIA分选器(BD Biosciences)执行分选,并且分配分选通道来选择相对于背景对照的特异性结合物。采用随后轮的选择以便利用来自CHO细胞的可溶性膜蛋白减少非特异性试剂结合物的数量(参见,例如W014/179363和Xu等人,Protein Eng.Des.Sel.26(10):663-670(2013)),并且使用包含ALK7-Fc的蛋白质鉴定对于ALK7具有提高的亲合力的结合物。在最后一轮分选之后,对酵母进行铺板并且针对表征和亲和力成熟的克隆的提名挑选个体菌落。

[0410] 抗体产生和纯化

[0411] 为了产生足够量的选定抗体以用于进一步表征,将酵母克隆生长至饱和并且然后在30℃下在振荡下诱导48h。在诱导之后,将酵母细胞沉淀并且收获上清液以用于纯化。将IgG使用蛋白质A柱纯化并且用乙酸,pH2.0洗脱。通过木瓜蛋白酶消化生成Fab片段并且经KappaSelect (GE Healthcare LifeSciences) 纯化。

[0412] ForteBio K_D 测量

[0413] 总体上如先前所述执行选定抗体的ForteBio亲和力测量(参见,例如Estep等人,Mabs,5(2):270-278(2013))。简而言之,通过将IgG在线加载到AHQ传感器上来执行ForteBio亲和力测量。将传感器在测定缓冲液中离线平衡30分钟,并且然后在线监测60秒以用于基线建立。将具有加载的IgG的传感器暴露于100nM抗原5分钟,之后将它们转移到测定缓冲液5分钟以用于解离速率测量。使用1:1结合模型分析动力学。

[0414] Octet Red384表位分箱/配体阻断

[0415] 使用标准夹心形式交叉阻断测定执行选定抗体的表位分箱/配体阻断。将对照抗靶IgG加载到AHQ传感器上,并且用非相关人类IgG1抗体阻断传感器上的未被占据的Fc结合位点。然后将传感器暴露于100nM靶抗原,接着暴露于第二抗靶抗体或配体。使用ForteBio数据分析软件7.0处理数据。抗原缔合之后由第二抗体或配体进行的另外的结合指示未被占据的表位(非竞争物),而没有结合指示表位阻断(竞争物或配体阻断)。

[0416] 尺寸排阻色谱法

[0417] 在0.4mL/分钟下,在6分钟/运行的循环时间下使用TSKgel SuperSW mAb HTP柱(22855)用于酵母产生的mAb的快速SEC分析。使用200mM磷酸钠和250mM氯化钠作为流动相。

[0418] 动态扫描荧光测定法

[0419] 将10uL的20x Sypro橙添加到20uL的0.2-1mg/mL mAb或Fab溶液。使用RT-PCR仪器(BioRad CFX96RT PCR)来在0.5℃增量下使样品板温度从40℃斜升至95℃,其中在每个温度下进行2分钟平衡。使用原始数据的一阶导数的负数来提取 T_m 。

[0420] 实施例2.ALK7结合抗体的表征

[0421] 通过序列、SPR和基于细胞的脂解抑制测定分析进一步表征根据前述实施例生成的示例性ALK7结合蛋白。

[0422] 根据在实施例1中所述的方法生成的示例性ALK7结合抗体的序列呈现在表1A中(示例性CDR序列加下划线)。

[0423] 表1A:示例性ALK7结合蛋白

[0424] G04

[0425]

VH FR1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFS (SEQ ID NO:6)	
VH CDR1	SYAIS (SEQ ID NO:1)	
VH FR2	WVRQAPGQGLEWMG (SEQ ID NO:7)	
VH CDR2	GIIPFGTASYAQKFQG (SEQ ID NO:2)	
VH FR3	RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAR (SEQ ID NO:8)	
VH CDR3	TPYYDSSGYLDV (SEQ ID NO:3)	
VH FR4	WGQGTMTVSS (SEQ ID NO:9)	
VH ABR	ABR1: GTFSSY AIS (SEQ ID NO:73)	ABR2: GIIPFGTASYAQKFQG (SEQ ID NO:74)
	ABR3: ARTPYDSSGYLDV (SEQ ID NO:75)	
VH DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAAGGTCTCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTACATGGA GCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAAGCTCTTACTACGACAGCAGCGGATACCTAGACGTATGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:5)	
VH 蛋白	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSY AISWVRQAPGQGLEWMG <u>GIIPFGTASYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAR</u> <u>TPYYDSSGYLDV</u> WGQGTMTVSS (SEQ ID NO:4)	
VL FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITC (SEQ ID NO:15)	
VL CDR1	QASQDISNYLN (SEQ ID NO:10)	
VL FR2	WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO:16)	
VL CDR2	DASNLAT (SEQ ID NO:11)	
VL FR3	GVPSRFSGSGTDFTFITISLQPEDIATYYC (SEQ ID NO:17)	
VL CDR3	QQSLDLPPT (SEQ ID NO:12)	
VL FR4	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:18)	
VL DNA	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTAGCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGCAACAGGGGTCCCATCAAGGTT CAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATA TTGCAACATATTACTGTCAGCAGTCCCTCGACCTCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAG GTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:14)	
VL 蛋白	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITC <u>QASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIY</u> <u>DASNLAT</u> GVPSRFSGSGSGTDFTFITISLQPEDIATYYC <u>QQSLDLPPT</u> FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:13)	

[0426]

[0427] C02

VH FR1	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIS (SEQ ID NO:24)	
VH CDR1	SSSYWG (SEQ ID NO:19)	
VH FR2	WIRQPPGKLEWIG (SEQ ID NO:25)	
VH CDR2	NIYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO:20)	
VH FR3	RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR (SEQ ID NO:26)	
VH CDR3	DGRYQSATADYYYGMDV (SEQ ID NO:21)	
VH FR4	WGQGTITVTVSS (SEQ ID NO:27)	
VH ABR	ABR1: GSISSSYWG (SEQ ID NO:76)	ABR2: NIYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO:77)
	ABR3: ARDGRYQSATADYYYGMDV (SEQ ID NO:78)	
VH DNA	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAACATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGACACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACGGCAGATACCAAAGCGCCACAGCCGATTACTATTACGGTATGGATGTCTGGGGCCAGGGAACAACCTGTACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:23)	
VH 蛋白	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSYWG <u>WIRQPPGKLEWIG</u> <u>NIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR</u> <u>DGRYQSATADYYYGMDV</u> WGQGTITVTVSS (SEQ ID NO:22)	
VL FR1	EIVLTQSPGTLSPGERATLSC (SEQ ID NO:33)	
VL CDR1	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO:28)	

[0428]

[0429]

VL FR2	WYQQKPGQAPRLLIY (SEQ ID NO:34)
VL CDR2	GASSRAT (SEQ ID NO:29)
VL FR3	GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC (SEQ ID NO:35)
VL CDR3	QQVFSYPFT (SEQ ID NO:30)
VL FR4	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:36)
VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGTCTTCAGTTACCCCTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:32)
VL 蛋白	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQVFSYPFTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:31)

[0430] D04

VH FR1	EVQLLESQGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS (SEQ ID NO:42)
VH CDR1	SYAMS (SEQ ID NO:37)
VH FR2	WVRQAPGKGLEWVS (SEQ ID NO:43)
VH CDR2	AISGSGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO:38)
VH FR3	RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO:44)
VH CDR3	RYRGVSFDI (SEQ ID NO:39)
VH FR4	WGRGTMVTSS (SEQ ID NO:45)
VH ABR	ABR1: FTFSYAMS (SEQ ID NO:79) ABR2: AISGSGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO:80)
	ABR3: ARRYRGVSFDI (SEQ ID NO: 81)
VH DNA	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGGAGATACAGAGGAGTGTCATTCGACATATGGGGTCGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:41)
VH 蛋白	EVQLLESQGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKGLEWVS AISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRYRGVSFDIWGRGTMVTSS (SEQ ID NO:40)
VL FR1	EIVLTQSPGTLSPGERATLSC (SEQ ID NO:51)
VL CDR1	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO:46)
VL FR2	WYQQKPGQAPRLLIY (SEQ ID NO:52)
VL CDR2	GASSRAT (SEQ ID NO:47)
VL FR3	GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC (SEQ ID NO:53)
VL CDR3	QQDSIDIT (SEQ ID NO:48)
VL FR4	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:54)
VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGACTCCATCGACATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:50)
VL 蛋白	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQDSIDITFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:49)

[0432] H03

[0433]

VH FR1	EVQLLESQGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS (SEQ ID NO:60)
VH CDR1	SYAMS (SEQ ID NO:55)

[0434]

VH FR2	WVRQAPGKGLEWVS (SEQ ID NO:61)	
VH CDR2	AISGSGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO:56)	
VH FR3	RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO:62)	
VH CDR3	PYQARA FDI (SEQ ID NO:57)	
VH FR4	WGQGTMTVSS (SEQ ID NO:63)	
VH ABR	ABR1: FTFSSYAMS (SEQ ID NO:82)	ABR2: AISGSGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO:83)
	ABR3: ARPYQARA FDI (SEQ ID NO:84)	
VH DNA	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCTGTGTCAGCCTCTGGATTACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAG ACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGACCTTACCAAGCCA GAGCCTTTGATATTTGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:59)	
VH 蛋白	EVQLLES GGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSV KGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPYQARA FDIWGQGTMTVSS (SEQ ID NO:58)	
VL FR1	EIVLTQSPGTLSPGERATLSC (SEQ ID NO:51)	
VL CDR1	RASQSVSSSFLA (SEQ ID NO:64)	
VL FR2	WYQQKPGQAPRLLIY (SEQ ID NO:52)	
VL CDR2	GASSRAT (SEQ ID NO:65)	
VL FR3	GIPDRFSGSGGTDFLTISRLEPEDFAVYYC (SEQ ID NO:53)	
VL CDR3	QQYVVAPIT (SEQ ID NO:66)	
VL FR4	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:54)	
VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCT CTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAGCTTCTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTG GCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGG TTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGA TTTTGCAGTGTATTACTGTGACAGTACGTCGTCGCCCTATCACTTTGGCGGAGGGACCA AGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:68)	
VL 蛋白	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSFLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYVVAPITFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:67)	

[0435] 表1B: 另外的示例性ALK7结合蛋白

[0436] J011

[0437]

VH FR1	EVQLLES GGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS (SEQ ID NO:42)	
VH CDR1	SYAMS (SEQ ID NO:37)	
VH FR2	WVRQAPGKGLEWVS (SEQ ID NO:43)	
VH CDR2	AISGSGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO:56)	
VH FR3	RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK (SEQ ID NO:93)	
VH CDR3	PSYQPIY (SEQ ID NO:90)	
VH FR4	WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:94)	
VH ABR	ABR1: FTFSSYAMS (SEQ ID NO:153)	ABR2: AISGSGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO:154)
	ABR3: AKPSYQPIY (SEQ ID NO:155)	
VH DNA	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCT CCTGTGTCAGCCTCTGGATTACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAG ACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCA AATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAGCCTTCTTACCAA CCAATATACTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:151)	
VH 蛋白	EVQLLES GGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADS VKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPSYQPIYWGQGLTVTVSS (SEQ ID	

[0438]

	NO:152)
VL FR1	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITC (SEQ ID NO:100)
VL CDR1	RASQGISSWLA (SEQ ID NO:95)
VL FR2	WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO:16)
VL CDR2	AASSLQS (SEQ ID NO:96)
VL FR3	GVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYC (SEQ ID NO:101)
VL CDR3	QQAASYPLT (SEQ ID NO:97)
VL FR4	FGGGTKVEI (SEQ ID NO:18)
VL DNA	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCAT CACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGG AAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTCTACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATT TTGCAACTTATTACTGTCAGCAGGCAGCCAGTTACCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAG GTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:99)
VL 蛋白	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITC <u>RASQGISSWLA</u> WYQQKPGKAPKLLIY <u>AASSLQSG</u> VPFSRFSGS SGTDFLTISLQPEDFATYYC <u>QQAASYPLT</u> FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:98)

[0439] K01

VH FR1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFS (SEQ ID NO:6)
VH CDR1	NYAIS (SEQ ID NO:156)
VH FR2	WVRQAPGQGLEWMG (SEQ ID NO:7)
VH CDR2	GIPIFGTANYAQKFQG (SEQ ID NO:157)
VH FR3	RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR (SEQ ID NO:8)
VH CDR3	DPREYIHVFDI (SEQ ID NO:104)
VH FR4	WGQGTMTVSS (SEQ ID NO:9)
VH ABR	ABR1: GTFSNYAIS (SEQ ID NO:160) ABR2: GIPIFGTANYAQKFQG (SEQ ID NO:161)
	ABR3: ARDPREYIHVFDI (SEQ ID NO:162)
VH DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAAGGTCT CCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAACTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCT GGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAACTACGCAC AGAAGTTCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTACATGGA GCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATCCAAGAGAA TATATCCACGTATTCGACATATGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:158)
VH 蛋白	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSNYAISWVRQAPGQGLEWMG <u>GIPIFGTANYAQKF</u> <u>QGR</u> VITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR <u>DPREYIHVFDI</u> WGQGTMTVSS (SEQ ID NO:159)
VL FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITC (SEQ ID NO:15)
VL CDR1	RASQSISSYLN (SEQ ID NO:107)
VL FR2	WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO:16)
VL CDR2	GASSLQS (SEQ ID NO:108)
VL FR3	GVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYC (SEQ ID NO:112)
VL CDR3	QQAYSFPWT (SEQ ID NO:109)
VL FR4	FGGGIKVEIK (SEQ ID NO:113)
VL DNA	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA AGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTCTACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT GAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGCAAGCATAAGTTTCCCTTGGACTTTTGGCGGA GGGATCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:111)
VL 蛋白	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITC <u>RASQSISSYLN</u> WYQQKPGKAPKLLIY <u>GASSLQSG</u> VPFSRFSGS SGTDFLTISLQPEDFATYYC <u>QQAYSFPWT</u> FGGGIKVEIK (SEQ ID NO:110)

[0441] L01

[0442]

VH FR1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFS (SEQ ID NO:6)
VH CDR1	SYAIS (SEQ ID NO:1)
VH FR2	WVRQAPGQGLEWMG (SEQ ID NO:7)
VH CDR2	SIIPFGTANYAQKFQG (SEQ ID NO:163)
VH FR3	RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR (SEQ ID NO:8)
VH CDR3	DPVGARYEVFDY (SEQ ID NO:164)
VH FR4	WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:94)
VH ABR	ABR1: GTFSSY AIS (SEQ ID NO:172) ABR2: SIIPFGTANYAQKFQG (SEQ ID NO:173)
	ABR3: ARDPVGARYEVFDY (SEQ ID NO:174)
VH DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAAGCATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAACTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACCCTGTCCGAGCAAGATACGAGGTTTCGATTACTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:165)
VH 蛋白	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFS <u>SYAIS</u> WVRQAPGQGLEWMG <u>SIIPFGTANYAQKFQGR</u> VVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC <u>ARD</u> <u>DPVGARYEVFDY</u> WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:166)
VL FR1	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC (SEQ ID NO:150)
VL CDR1	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO:167)
VL FR2	WYQQKPGQAPRLLIY (SEQ ID NO:34)
VL CDR2	SASTRAT (SEQ ID NO:168)
VL FR3	GIPARFSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYC (SEQ ID NO:151)
VL CDR3	QQANTFPLT (SEQ ID NO:169)
VL FR4	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:54)
VL DNA	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTCTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATAGCGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTGTCAGTTTATTACTGTCAGCAGGCCAATACCTTCCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:170)
VL 蛋白	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC <u>RASQSVSSNLA</u> WYQQKPGQAPRLLIY <u>SASTRAT</u> GIPARFSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYC <u>QQANTFPLT</u> FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:171)

[0443] 使用SPR (基于BIACORE™的分析) 和基于细胞的脂解抑制测定来更完全地表征在表1A、表1B或表3中描述的示例组的ALK7结合蛋白。

[0444] 表面等离子体共振分析-

[0445] 在25℃和37℃下使用Biacore T100/T200生物传感器 (Biacore/GE Healthcare) 执行实验。在定制的FAB芯片上捕获ALK7抗体。在50μl/ml的流速下,将一系列浓度的包含ALK7-Fc的蛋白质注射在流动池上。为了获得动力学速率常数,使用BiaEvaluation软件 (GE Healthcare) 将校正的数据拟合到1:1相互作用模型。通过结合速率常数的比率kd/ka确定平衡结合常数KD。

[0446] 脂解抑制测定

[0447] 脂解是细胞内的甘油三酯水解为甘油和游离脂肪酸。然后将甘油和游离脂肪酸释放到血流或培养基中。当脂解在基本上所有细胞中发生时,它在白色和棕色脂肪细胞中最丰富。将3T3-L1细胞 (由ATCC供应; **ATCC®**CL-173™) 在含有10%牛血清 (Life Technologies;16170-060) 的Dulbecco改进的Eagle培养基 (ATCC;**ATCC®**30-2002™) 中生长,直至达到汇合为止。为了诱导分化,在汇合后2天时用含有10%胎牛血清 (Life Technologies;10082147)、地塞米松 (Sigma,D8893)、IBMX (Sigma,I7018) 和胰岛素 (Sigma,I0516) 的Dulbecco改进的Eagle培养基 (ATCC;**ATCC®**30-2002™) 替换培养基2周。细胞上脂质小滴的积累 (如通过显微镜术确定) 用于确认完全分化为成熟的脂肪细胞。用媒介物

(PBS)、活化素B (50ng/ml) 过夜处理脂肪细胞或者用活化素B (50ng/ml) 和ALK7抗体 (5μg/ml) 共处理脂肪细胞。将细胞用PBS洗涤两次并且与脂解测定缓冲液 (由Abcam供应; ab185433) 一起孵育。在3小时之后采集脂解测定缓冲液, 并且根据制造商的说明书 (Abcam; ab185433) 测量甘油水平。

[0448] SPR的结果呈现在表2A和表2B中, 并且示例性ALK-7结合蛋白的基于细胞的脂解抑制测定呈现在表2A中。

[0449] SPR和示例性ALK-7结合蛋白的基于细胞的脂解抑制测定的结果呈现在表3中。

[0450] 表2A: 示例性ALK7结合蛋白的结合表征和活性

	与包含人类 ALK7-Fc 的蛋白质的结合			与包含大鼠 Alk7-Fc 的蛋白质的结合			脂解活性的增加 (%)
	$k_{\text{结合}}(\text{M}^{-1}\text{s}^{-1})$	$k_{\text{解离}}(\text{s}^{-1})$	$K_D(\text{nM})$	$k_{\text{结合}}(\text{M}^{-1}\text{s}^{-1})$	$k_{\text{解离}}(\text{s}^{-1})$	$K_D(\text{nM})$	
[0451] C02	2.31×10^4	1.42×10^{-3}	61.2	不适用			55.8%
D04	7.40×10^4	3.78×10^{-3}	51.1	6.13×10^3	1.38×10^{-3}	225	109.2%
G04	8.96×10^4	2.22×10^{-2}	247	不适用			45.8%
H03	1.79×10^5	4.32×10^{-3}	24.1	1.07×10^4	1.54×10^{-3}	144	91.8%

[0452] 表2B: 示例性ALK7结合蛋白的结合表征

	与包含人类 ALK7-Fc 的蛋白质的结合			与包含大鼠 Alk7-Fc 的蛋白质的结合		
	$k_{\text{结合}}(\text{M}^{-1}\text{s}^{-1})$	$k_{\text{解离}}(\text{s}^{-1})$	$K_D(\text{nM})$	$k_{\text{结合}}(\text{M}^{-1}\text{s}^{-1})$	$k_{\text{解离}}(\text{s}^{-1})$	$K_D(\text{nM})$
[0454] J01	不适用			1.62×10^4	4.78×10^{-2}	29.5
K01	4.56×10^4	9.16×10^{-3}	200.8	1.71×10^4	1.39×10^{-4}	8.14
L01	2.43×10^4	3.67×10^{-4}	15.1	1.18×10^4	2.71×10^{-4}	22.9

[0455] 认为ALK7信号传导抑制脂解并且随后导致脂肪细胞和脂肪组织中的脂肪积累。抗体H03、D04、C02和G04干扰ALK7介导的脂解抑制的能力在基于细胞的脂解抑制测定中评定。抗体H03、D04、C02和G04分别使脂解活性增加91.8%、109.2%、55.8%和45.8%。因此, 这些数据指示ALK7抗体可用于拮抗ALK7介导的脂解抑制并且因此增加脂肪细胞中的脂肪酸分解。综合考虑, 这些数据指示ALK7抗体可用于治疗与细胞、尤其是脂肪细胞 (脂肪细胞) 中的低脂解活性和/或过量脂肪酸积累相关联的各种病症或病状, 包括例如肥胖症、糖尿病、胰岛素抗性; 代谢综合征脂肪肝疾病和其他代谢性疾病或病状。

[0456] 人类ALK7 (SEQ ID NO:85) 和大鼠ALK7 (SEQ ID NO:86) 的胞外结构域共享97%序列同一性。抗体H03、G04、C02和D04与人类ALK7和大鼠ALK7的结合使用SPR确定。抗体H03、D04、K01和L01结合到人类ALK7和大鼠ALK7两者。F03和C02仅结合人类ALK7。J01仅结合大鼠ALK7。

[0457] 实施例3. ALK7抗体的结合优化

[0458] 利用三种成熟策略实施天然克隆的结合优化: 轻链多样化; CDRH和/CDRH2的多样化; 以及执行顺序VH和VL诱变。

[0459] 轻链多样化: 轻链质粒是提取的天然输出 (以上所述) 并且转化为具有 1×10^6 个多样性的轻链文库。使用 (针对相应轮的10nM或1nM生物素化的ALK7-Fc抗原用一轮MACS分选和两轮FACS分选如上所述执行选择。

[0460] CDRH1和CDRH2选择:将选自轻链多样化程序的克隆的CDRH3重组到具有 1×10^8 个多样性的CDRH1和CDRH2变体的预制备文库中,并且使用ALK7执行选择,如上所述。通过将生物素化的抗原-抗体酵母复合物与未生物素化的抗原一起孵育不同量的时间来施加亲和力压力以选择最高亲和力抗体。

[0461] VHmut/VKmut选择:通过重链和/或轻链的基于易错PCR的诱变来将从CDRH1和CDRH2选择程序获得的克隆经受附加轮的亲和力成熟。使用ALK7作为抗原执行选择,总体上如在以上实施例2中所述,但是针对所有的选择轮添加采用FACS分选。降低抗原浓度并且增加冷抗原竞争时间以针对最佳亲和力进一步施压。

[0462] 示例性的优化的ALK7抗体的序列在表3中提供。

[0463] 表3:示例性的亲和力成熟的ALK7结合蛋白

[0464] J02

VH FR1	EVQLLES G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S (SEQ ID NO:42)	
VH CDR1	VYAMS (SEQ ID NO:88)	
VH FR2	WVRQAPGKGLEWVS (SEQ ID NO:43)	
VH CDR2	AISGSGDSTVYADSVKG (SEQ ID NO:89)	
VH FR3	RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK (SEQ ID NO:93)	
VH CDR3	PSYQPIY (SEQ ID NO:90)	
VH FR4	WGQGT L V T V S S (SEQ ID NO:94)	
VH ABR	ABR1: FTFSVYAMS (SEQ ID NO:175)	ABR2: AISGSGDSTVYADSVKG (SEQ ID NO:176)
	ABR3: AKPSYQPIY (SEQ ID NO:177)	
VH DNA	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCTGTGTCAGCCTCTGGATTACCTTTTCGGTGTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGAAGTGGTGATAGCACAGTGTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAGCCTTCTTACCAACCAATATACTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCTCTCA (SEQ ID NO:92)	
VH 蛋白	EVQLLES G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S V Y A M S W V R Q A P G K G L E W V S A I S G S G D S T V Y A D S Y K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A K P S Y Q P I Y W G Q G T L V T V S S (SEQ ID NO:91)	
VL FR1	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITC (SEQ ID NO:100)	
VL CDR1	RASQGISSWLA (SEQ ID NO:95)	
VL FR2	WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO:16)	
VL CDR2	AASSLQS (SEQ ID NO:96)	
VL FR3	GVPSRFSGSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO:101)	

VL CDR3	QQAASYPLT (SEQ ID NO:97)
VL FR4	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:18)
VL DNA	GACATCCAGATGACCCAAAGCCCTAGTTCCGTCTCTGCAAGCGTGGGAGATAGGGTCACAA TCACATGTAGAGCTTCTCAGGGGATCTCTAGCTGGCTGGCTTGGTATCAGCAGAAGCCCGGT AAGGCCCAAAGCTCTTGATATACGCCGCTCTTCTCTTCAATCTGGGGTGCCATCCCGCTTC TCAGGGAGCGGTAGCGGGACCGATTTACCCCTCACTATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGACTT TGCTACCTACTACTGCCAGCAAGCCGCTTCTATCCTCTGACTTTCGGTGGGGGTACTAAAGT GGAGATTAAA (SEQ ID NO:99)
VL 蛋白	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLA WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFLTITSLQPEDFATYYC QQAASYPLT FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:98)

[0467] K02

[0468]

VH FR1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFS (SEQ ID NO:6)	
VH CDR1	SSAIG (SEQ ID NO:102)	
VH FR2	WVRQAPGQGLEWMG (SEQ ID NO:7)	
VH CDR2	GIWPIFGTALYAQKFQG (SEQ ID NO:103)	
VH FR3	RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR (SEQ ID NO:8)	
VH CDR3	DPREYIHVFDI (SEQ ID NO:104)	
VH FR4	WGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO:9)	
VH ABR	ABR1: GTFSSSAIG (SEQ ID NO:178)	ABR2: GIWPIFGTALYAQKFQG (SEQ ID NO:179)
	ABR3: ARDPREYIHVFDI (SEQ ID NO:180)	
VH DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAAGGTCTCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAGCAGTGCTATCGGGTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCTGGCCTATCTTTGGTACAGCACTTTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATCCAAGAGAATATATCCACGTATTTCGACATATGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:106)	
VH 蛋白	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFS <u>SSAIGWVRQAPGQGLEWMGGIWIPIFGTALYAQKEQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDPREYIHVEDI</u> WGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO:105)	
VL FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITC (SEQ ID NO:15)	
VL CDR1	RASQSISSYLN (SEQ ID NO:107)	
VL FR2	WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO:16)	
VL CDR2	GASSLQS (SEQ ID NO:108)	
VL FR3	GVPSRFSGSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO:112)	
VL CDR3	QQAYSFPWT (SEQ ID NO:109)	
VL FR4	FGGGIKVEIK (SEQ ID NO:113)	
VL DNA	GATATTCAGATGACACAGTCACCTAGCAGTCTGAGCGCATCAGTGGGTGATCGAGTGACAACTACTTGTAGAGCTTCCAGTCTATTAGCTCATACCTGAACTGGTATCAGCAAAAGCCTGGGAAGGCTCCTAAGCTGTTGATCTATGGAGCATCTAGCCTGCAGTCCGGCGTGCCATCCCCGCTTCAGCGGGAGCGGCTCCGGGACCGATTTTACCCTGACAATCTCTAGCCTGCAGCCTGAAGATT TTGCAACCTACTACTGCCAGCAGGCATACAGCTTCCCCTGGACATTCGGAGGTGGCATAAAAGTTGAAATCAAA (SEQ ID NO:111)	
VL 蛋白	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYC <u>QQAYSFPWT</u> FGGGIKVEIK (SEQ ID NO:110)	

[0469] G05

[0470]

VH FR1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFS (SEQ ID NO:6)	
VH CDR1	GQAIS (SEQ ID NO:114)	
VH FR2	WVRQAPGQGLEWMG (SEQ ID NO:7)	
VH CDR2	GIIPSFGTARYAQKFQG (SEQ ID NO:115)	
VH FR3	RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR (SEQ ID NO:119)	

[0471]

VH CDR3	TPYYDSSGYLDV (SEQ ID NO:116)
VH FR4	WGQGTMTVTS (SEQ ID NO:120)
VH ABR	ABR1: GTFSGQAIS (SEQ ID NO:181) ABR2: GIIPSFGTARYAQKFQG (SEQ ID NO:182)
	ABR3: ARTPYDSSGYLDV (SEQ ID NO:183)
VH DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAAGGTCT CCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCGGTCAGGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCT GGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCCTTCGTTTGGTACAGCACGGTACGCAC AGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTACATGGA GCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAACTCCTTACTACG ACAGCAGCGGATACCTAGACGTATGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:118)
VH 蛋白	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSGQAISWVRQAPGQGLEWMG <u>GIIPSFGTARYAQK</u> <u>FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARTPYDSSGYLDV</u> WGQGTMTVTS (SEQ ID NO:117)
VL FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO:15)
VL CDR1	QASHDIDNYLN (SEQ ID NO:121)
VL FR2	WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO:16)
VL CDR2	YASNLT (SEQ ID NO:122)
VL FR3	GVPSRFSGSGSGTDFTFTISLQPEDATYYC (SEQ ID NO:17)
VL CDR3	QQRASPT (SEQ ID NO:123)
VL FR4	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:18)
VL DNA	GACATCCAGATGACACAGTCCCCTAGCAGCTTGTCAGCCTCAGTGGGCGATAGAGTGACCAT CACCTGTCAAGCCAGCCATGATATAGACAACCTATCTCAATTGGTACCAGCAGAAACCAGGC AAGGCACCAAAGCTCCTGATCTATTACGCCTCAAACCTTAAGACCGGCGTCCCAAGCCGGTT TTCAGGCAGCGGCAGCGGACAGATTTCACTTCAACAATTCATCACTGCAACCTGAGGATA TAGCCACTTACTATTGTCAGCAGAGCAGAGCCAGCCCCCTACCTTCGGCGCGGTACCAAA GTTGAAATCAAG (SEQ ID NO:125)
VL 蛋白	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASHDIDNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYASNLTGVPSRFSGS SGSDFTFTISLQPEDATYYCQQRASPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:124)

[0472] C03

[0473]

VH FR1	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVS (SEQ ID NO:130)
VH CDR1	GGSISSAY (SEQ ID NO:125)
VH FR2	YWAWIRQPPGKLEWIG (SEQ ID NO:131)
VH CDR2	SIYLSGSTTYNPSLKS (SEQ ID NO:126)
VH FR3	RVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCAR (SEQ ID NO:26)
VH CDR3	DGRYQSRSPDYYYGMDV (SEQ ID NO:127)
VH FR4	WGQGTITVTVSS (SEQ ID NO:27)
VH ABR	ABR1: GSISSAYYWA (SEQ ID NO:184) ABR2: SIYLSGSTTYNPSLKS (SEQ ID NO:185)
	ABR3: ARDGRYQSRSPDYYYGMDV (SEQ ID NO:186)
VH DNA	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGTCCCTCA CCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTGCTTACTACTGGGCGTGGATCCGCCAG CCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTTGAGTGGGAGCACTTACA ACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTG AAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACGGCAGAT ACCAAAGCAGGTGCGCGGATTACTATTACGGTATGGATGTCTGGGGCCAGGGAACAACGGT CACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:129)
VH 蛋白	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSAYYWAWIRQPPGKLEWIGSIYLSGSTTYNPSLK SRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDGRYQSRSPDYYYGMDVWGQGTITVTVSS (SEQ ID NO:128)
VL FR1	EIVLTQSPGTLSPGERATLSC (SEQ ID NO:33)
VL CDR1	KASQSVSSSYLA (SEQ ID NO:132)
VL FR2	WYQQKPGQAPRLLIY (SEQ ID NO:34)

[0474]	VL CDR2	GAFSRAN (SEQ ID NO:133)
	VL FR3	GIPDRFSGSGTDFLTISRLEPEDFAVYYC (SEQ ID NO:35)
	VL CDR3	QQLVSYPT (SEQ ID NO:134)
	VL FR4	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:18)
	VL DNA	GAGATAGTCTTGACCCAGTCACCAGGCACCCTTAGCTTGTCTCCCGGGGAACGCGCCACACT CAGCTGTAAAGCCTCTCAGTCAGTTTCTAGTTCCTACCTCGCTTGGTATCAACAAAAGCCCG GACAAGCACCAAGGCTGTTGATCTACGGAGCTTTCAGTCGCGCAAATGGCATTCCCGACCGA TTCTCTGGCAGTGGTAGTGGCACCGACTTCACTCTCACAATTTCTAGGTTGGAACCTGAGGA CTTTGCTGTGTACTACTGTCAACAACCTGGTTTCTTATCCCTTACATTGCGGTGGCGGCACAAA AGTCGAGATTA (SEQ ID NO:136)
	VL 蛋白	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCKASQSVSSSYLA WYQKPGQAPRLLIY <u>GAFSRAN</u> GIPDRFSGS SGTDFLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQLVSYPT</u> FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:135)

[0475] L02

[0476]	VH FR1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFA (SEQ ID NO:142)	
	VH CDR1	GYNMH (SEQ ID NO:137)	
	VH FR2	WVRQAPGQGLEWVGII (SEQ ID NO:143)	
	VH CDR2	NPNSGW (SEQ ID NO:138)	
	VH FR3	TNYAQKFQGRVTMTRDTSVSAAYMELSRLRSDDTAVYYCAR (SEQ ID NO:152)	
	VH CDR3	DPVGARYEVDY (SEQ ID NO:139)	
	VH FR4	WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:144)	
	VH ABR	ABR1: YTFAGYNMH (SEQ ID NO:187)	ABR2: IINPNSGWTNYAQKFQG (SEQ ID NO:188)
		ABR3: ARDPVGARYEVDY (SEQ ID NO:189)	
	VII DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCT CCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCGCTGGCTACAATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCT GGACAAGGGCTTGAGTGGGTGGGAATTATCAACCCTAACAGTGGTTGGACAACTATGCAC AGAAGTTCAGGGCAGGGTCACGATGACCAGGGACACGTCCGTCAGCGCAGCCTACATGGA GCTGAGCAGGCTGAGATCTGACGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACCTGTCTGGA GCAAGATACGAGGTTTTCGATTACTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:141)	
	VH 蛋白	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFAGYNMHWVRQAPGQGLEWVGIIINPNSGWITNYA QKFQGRVTMTRDTSVSAAYMELSRLRSDDTAVYYCARD <u>DPVGARYEVDY</u> WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:140)	
	VL FR1	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC (SEQ ID NO:150)	
	VL CDR1	RASQSVSSALA (SEQ ID NO:145)	
	VL FR2	WYQKPGQAPRLIY (SEQ ID NO:34)	
	VL CDR2	SAFTRAS (SEQ ID NO:146)	
	VL FR3	GIPARFSGSGSTEFTLTISLQSEDFAVYYC (SEQ ID NO:151)	
	VL CDR3	QQA WAFPLT (SEQ ID NO:147)	
	VL FR4	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:18)	
	VL DNA	GAAATCGTGATGACCCAATCACCTGCCACTCTGTCTGTTAGCCCTGGGGAACGGGCCACCCT CAGTTGTAGGGCCAGTCAGAGTGTAGTTAGTTCAGCTTTGGCTTATCAGCAGAAGCCCGGAC AGGCCCAAGGCTGCTGATCTACTCTGCTTTCACCCGCGCAAGCGGCATCCCCGCACGCTTT AGCGGCTCCGGAAGCGGCACCGAGTTTACTCTTACTATTTCTTCTTTCAGAGTGAGGATTTT GCCGTGTACTACTGCCAGCAGGCCTGGGCATTTCCACTCACTTTCGGGGGCGGGACCAAGGT CGAAATCAAG (SEQ ID NO:149)	
	VL 蛋白	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSRASQSVSSALAWYQKPGQAPRLIYSAFTRASGIPARFSGSG SGTEFTLTISLQSEDFAVYYC <u>QQAWAFPLT</u> FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:148)	

[0477] 使用SPR (基于BIACORE™的分析) 来更完全地表征在表3中描述的亲和力成熟的ALK7抗体。

[0478] 表面等离子体共振分析-

[0479] 在25℃和37℃下使用Biacore T100/T200生物传感器(Biacore/GE Healthcare)执行实验。在定制的FAB芯片上捕获ALK7抗体。在50μl/ml的流速下,将一系列浓度的包含ALK7-Fc的蛋白质注射在流动池上。为了获得动力学速率常数,使用BiaEvaluation软件(GE Healthcare)将校正的数据拟合到1:1相互作用模型。通过结合速率常数的比率kd/ka确定平衡结合常数KD。

[0480] 如上所述执行的SPR的结果呈现在表4中。

[0481] 表4: 示例性的亲和力成熟的ALK7抗体的结合表征

	与包含 ALK7-Fc 的蛋白质的结合(25°C)			亲本抗体
	$k_{\text{结合}}(\text{M}^{-1}\text{s}^{-1})$	$k_{\text{解离}}(\text{s}^{-1})$	$K_D(\text{nM})$	
[0482] J02	2.36×10^4	1.26×10^{-4}	5.33	J01
K02	2.35×10^4	2.91×10^{-4}	12.42	K01
G05	2.99×10^4	2.59×10^{-5}	0.87	G04
C03	3.83×10^4	1.27×10^{-5}	0.33	C02
L02	2.74×10^4	1.21×10^{-5}	0.44	L01

[0483] 实施例4. ALK7 Ab对于肥胖小鼠中的肥胖和瘦体重的影响

[0484] 申请人研究若干人类单克隆ALK7抗体 (ALK7 mAb) 对于饮食诱导的肥胖症的鼠模型中的脂肪和瘦组织质量的影响。

[0485] 使用NMR针对脂肪和瘦肌肉量在基线处对雄性小鼠 (n=8只/组) 进行评定。然后将小鼠分到不同的处理组中: 1) 以标准固型饮食 (SD) 进食并且用TBS媒介物每周两次皮下处理的小鼠; 2) 以高脂肪饮食 (HFD) 进食并且用TBS媒介物每周两次皮下处理的小鼠; 3) 用10mg/kg的ALK7 mAb J02每周两次皮下处理的HDF小鼠; 4) 用10mg/kg的ALK7 mAb K02每周两次皮下处理的HDF小鼠; 5) 用10mg/kg的ALK7 mAb G05每周两次皮下处理的HDF小鼠; 6) 用10mg/kg的ALK7 mAb C03每周两次皮下处理的HDF小鼠; 以及7) 用10mg/kg的ALK7 mAb L02每周两次皮下处理的HDF小鼠。三周之后, 再次将小鼠经受全身NMR扫描以针对脂肪和瘦组织质量进行评定, 并且将这些测量值与脂肪和瘦肌肉的基线量进行比较。

[0486] 与TBS处理的SD小鼠相比, TBS处理的HFD小鼠展示显著更高量的脂肪组织 (图1)。平均而言, 与TBS处理的HFD小鼠相比, 用每种ALK7 mAb进行的处理在HFD小鼠中引起显著更少的脂肪组织积累 (大约少-30%) (图1)。相比之下, 虽然所有小鼠展示从基线的肌肉量的增加, 但是在处理组之间没有显著的差异 (图2)。

[0487] 综合考虑, 这些数据证明ALK7 mAb可用于减少体内脂肪水平。因此, 所述数据指示ALK7抗体可用于治疗与不希望地高的脂肪水平相关联的各种病症和并发症, 在肥胖患者中尤其如此。此外, 示出脂肪减少可在没有同时增加瘦体重的情况下实现, 从而指示ALK7 Ab尤其可用于在希望降低体脂含量还不增加肌肉量的情况下治疗患者。

[0001] 序列表

[0002] <110> ACCELERON PHARMA INC. AND ADIMAB, LLC

[0003] KNOPF, JOHN

[0004] BELK, JONATHAN

[0005] SHARKEY, NATHAN J.

[0006] KUMAR, RAVINDRA

[0007] GRINBERG, ASYA

[0008] SAKO, DIANNE

[0009] CASTONGUAY, ROSELYNE

[0010] DAGON, YOSSEI

[0011] <120> ALK7结合蛋白及其用途

[0012] <130> 3174.004PC01/KKH

[0013] <150> US 62/326,313

[0014] <151> 2016-04-22

[0015] <160> 189

[0016] <170> PatentIn version 3.5

[0017] <210> 1

[0018] <211> 5

[0019] <212> PRT

[0020] <213> 智人

[0021] <400> 1

[0022] Ser Tyr Ala Ile Ser

[0023] 1 5

[0024] <210> 2

[0025] <211> 17

[0026] <212> PRT

[0027] <213> 智人

[0028] <400> 2

[0029] Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

[0030] 1 5 10 15

[0031] Gly

[0032] <210> 3

[0033] <211> 12

[0034] <212> PRT

[0035] <213> 智人

[0036] <400> 3

[0037] Thr Pro Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Leu Asp Val

[0038] 1 5 10

[0039]	<210> 4
[0040]	<211> 121
[0041]	<212> PRT
[0042]	<213> 智人
[0043]	<400> 4
[0044]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[0045]	1 5 10 15
[0046]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
[0047]	20 25 30
[0048]	Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[0049]	35 40 45
[0050]	Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
[0051]	50 55 60
[0052]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[0053]	65 70 75 80
[0054]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[0055]	85 90 95
[0056]	Ala Arg Thr Pro Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Leu Asp Val Trp Gly
[0057]	100 105 110
[0058]	Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
[0059]	115 120
[0060]	<210> 5
[0061]	<211> 363
[0062]	<212> DNA
[0063]	<213> 智人
[0064]	<400> 5
[0065]	caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
[0066]	tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
[0067]	cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac agcaagctac 180
[0068]	gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
[0069]	atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagaactcct 300
[0070]	tactacgaca gcagcggata cctagacgta tggggctcagg gtacaatggc caccgtctcc 360
[0071]	tca 363
[0072]	<210> 6
[0073]	<211> 30
[0074]	<212> PRT
[0075]	<213> 智人
[0076]	<400> 6
[0077]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

[0078]	1	5	10	15
[0079]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser			
[0080]	20	25	30	
[0081]	<210> 7			
[0082]	<211> 14			
[0083]	<212> PRT			
[0084]	<213> 智人			
[0085]	<400> 7			
[0086]	Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly			
[0087]	1	5	10	
[0088]	<210> 8			
[0089]	<211> 32			
[0090]	<212> PRT			
[0091]	<213> 智人			
[0092]	<400> 8			
[0093]	Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu			
[0094]	1	5	10	15
[0095]	Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg			
[0096]	20	25	30	
[0097]	<210> 9			
[0098]	<211> 11			
[0099]	<212> PRT			
[0100]	<213> 智人			
[0101]	<400> 9			
[0102]	Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser			
[0103]	1	5	10	
[0104]	<210> 10			
[0105]	<211> 11			
[0106]	<212> PRT			
[0107]	<213> 智人			
[0108]	<400> 10			
[0109]	Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn			
[0110]	1	5	10	
[0111]	<210> 11			
[0112]	<211> 7			
[0113]	<212> PRT			
[0114]	<213> 智人			
[0115]	<400> 11			
[0116]	Asp Ala Ser Asn Leu Ala Thr			

[illegible]

[0156]	<211>	23
[0157]	<212>	PRT
[0158]	<213>	智人
[0159]	<400>	15
[0160]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[0161]	1	51015
[0162]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys	
[0163]		20
[0164]	<210>	16
[0165]	<211>	15
[0166]	<212>	PRT
[0167]	<213>	智人
[0168]	<400>	16
[0169]	Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr	
[0170]	1	51015
[0171]	<210>	17
[0172]	<211>	32
[0173]	<212>	PRT
[0174]	<213>	智人
[0175]	<400>	17
[0176]	Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr	
[0177]	1	51015
[0178]	Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys	
[0179]		202530
[0180]	<210>	18
[0181]	<211>	10
[0182]	<212>	PRT
[0183]	<213>	智人
[0184]	<400>	18
[0185]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[0186]	1	510
[0187]	<210>	19
[0188]	<211>	7
[0189]	<212>	PRT
[0190]	<213>	智人
[0191]	<400>	19
[0192]	Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly	
[0193]	1	5
[0194]	<210>	20

[0195]	<211> 16
[0196]	<212> PRT
[0197]	<213> 智人
[0198]	<400> 20
[0199]	Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
[0200]	1 5 10 15
[0201]	<210> 21
[0202]	<211> 17
[0203]	<212> PRT
[0204]	<213> 智人
[0205]	<400> 21
[0206]	Asp Gly Arg Tyr Gln Ser Ala Thr Ala Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
[0207]	1 5 10 15
[0208]	Val
[0209]	<210> 22
[0210]	<211> 127
[0211]	<212> PRT
[0212]	<213> 智人
[0213]	<400> 22
[0214]	Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
[0215]	1 5 10 15
[0216]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
[0217]	20 25 30
[0218]	Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
[0219]	35 40 45
[0220]	Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
[0221]	50 55 60
[0222]	Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
[0223]	65 70 75 80
[0224]	Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
[0225]	85 90 95
[0226]	Cys Ala Arg Asp Gly Arg Tyr Gln Ser Ala Thr Ala Asp Tyr Tyr Tyr
[0227]	100 105 110
[0228]	Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[0229]	115 120 125
[0230]	<210> 23
[0231]	<211> 381
[0232]	<212> DNA
[0233]	<213> 智人

[0234] <400> 23
 [0235] cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
 [0236] acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagtagtt actactgggg ctggatccgc 120
 [0237] cagccccag ggaaggggct ggagtggatt gggaacatct attatagtgg gagcacctac 180
 [0238] tacaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtccaa gaaccagttc 240
 [0239] tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagagac 300
 [0240] ggcagatacc aaagcgccac agccgattac tattacggta tggatgtctg gggccaggga 360
 [0241] acaactgtca ccgtctcctc a 381
 [0242] <210> 24
 [0243] <211> 30
 [0244] <212> PRT
 [0245] <213> 智人
 [0246] <400> 24
 [0247] Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 [0248] 1 5 10 15
 [0249] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser
 [0250] 20 25 30
 [0251] <210> 25
 [0252] <211> 14
 [0253] <212> PRT
 [0254] <213> 智人
 [0255] <400> 25
 [0256] Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 [0257] 1 5 10
 [0258] <210> 26
 [0259] <211> 32
 [0260] <212> PRT
 [0261] <213> 智人
 [0262] <400> 26
 [0263] Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
 [0264] 1 5 10 15
 [0265] Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
 [0266] 20 25 30
 [0267] <210> 27
 [0268] <211> 11
 [0269] <212> PRT
 [0270] <213> 智人
 [0271] <400> 27
 [0272] Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

[0273]	1	5	10
[0274]	<210> 28		
[0275]	<211> 12		
[0276]	<212> PRT		
[0277]	<213> 智人		
[0278]	<400> 28		
[0279]	Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala		
[0280]	1	5	10
[0281]	<210> 29		
[0282]	<211> 7		
[0283]	<212> PRT		
[0284]	<213> 智人		
[0285]	<400> 29		
[0286]	Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr		
[0287]	1	5	
[0288]	<210> 30		
[0289]	<211> 9		
[0290]	<212> PRT		
[0291]	<213> 智人		
[0292]	<400> 30		
[0293]	Gln Gln Val Phe Ser Tyr Pro Phe Thr		
[0294]	1	5	
[0295]	<210> 31		
[0296]	<211> 108		
[0297]	<212> PRT		
[0298]	<213> 智人		
[0299]	<400> 31		
[0300]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
[0301]	1	5	10 15
[0302]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser		
[0303]		20	25 30
[0304]	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu		
[0305]		35	40 45
[0306]	Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser		
[0307]		50	55 60
[0308]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu		
[0309]	65	70	75 80
[0310]	Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Phe Ser Tyr Pro		
[0311]		85	90 95

[0312]	Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[0313]	100	105
[0314]	<210> 32	
[0315]	<211> 324	
[0316]	<212> DNA	
[0317]	<213> 智人	
[0318]	<400> 32	
[0319]	gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc	60
[0320]	ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa	120
[0321]	cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca	180
[0322]	gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag	240
[0323]	cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag caggctcttca gttacccttt cacttttggc	300
[0324]	ggagggacca aggttgagat caaa	324
[0325]	<210> 33	
[0326]	<211> 23	
[0327]	<212> PRT	
[0328]	<213> 智人	
[0329]	<400> 33	
[0330]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
[0331]	1 5 10 15	
[0332]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys	
[0333]	20	
[0334]	<210> 34	
[0335]	<211> 15	
[0336]	<212> PRT	
[0337]	<213> 智人	
[0338]	<400> 34	
[0339]	Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr	
[0340]	1 5 10 15	
[0341]	<210> 35	
[0342]	<211> 32	
[0343]	<212> PRT	
[0344]	<213> 智人	
[0345]	<400> 35	
[0346]	Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr	
[0347]	1 5 10 15	
[0348]	Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys	
[0349]	20 25 30	
[0350]	<210> 36	

[0351]	<211>	10
[0352]	<212>	PRT
[0353]	<213>	智人
[0354]	<400>	36
[0355]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[0356]	1	5 10
[0357]	<210>	37
[0358]	<211>	5
[0359]	<212>	PRT
[0360]	<213>	智人
[0361]	<400>	37
[0362]	Ser Tyr Ala Met Ser	
[0363]	1	5
[0364]	<210>	38
[0365]	<211>	17
[0366]	<212>	PRT
[0367]	<213>	智人
[0368]	<400>	38
[0369]	Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys	
[0370]	1	5 10 15
[0371]	Gly	
[0372]	<210>	39
[0373]	<211>	9
[0374]	<212>	PRT
[0375]	<213>	智人
[0376]	<400>	39
[0377]	Arg Tyr Arg Gly Val Ser Phe Asp Ile	
[0378]	1	5
[0379]	<210>	40
[0380]	<211>	118
[0381]	<212>	PRT
[0382]	<213>	智人
[0383]	<400>	40
[0384]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[0385]	1	5 10 15
[0386]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr	
[0387]		20 25 30
[0388]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[0389]		35 40 45

[0390]	Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val	
[0391]	50	60
[0392]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
[0393]	65	80
[0394]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[0395]	85	95
[0396]	Ala Arg Arg Tyr Arg Gly Val Ser Phe Asp Ile Trp Gly Arg Gly Thr	
[0397]	100	110
[0398]	Met Val Thr Val Ser Ser	
[0399]	115	
[0400]	<210> 41	
[0401]	<211> 354	
[0402]	<212> DNA	
[0403]	<213> 智人	
[0404]	<400> 41	
[0405]	gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc	60
[0406]	tcctgtgcag cctctggatt caccttttagc agctatgcc a tgagctgggt ccgccaggct	120
[0407]	ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac	180
[0408]	gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240
[0409]	ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcgggtg actactgcgc caggagatac	300
[0410]	agaggagtgt cattcgacat atggggtcgg ggtacaatgg tcaccgtctc ctca	354
[0411]	<210> 42	
[0412]	<211> 30	
[0413]	<212> PRT	
[0414]	<213> 智人	
[0415]	<400> 42	
[0416]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[0417]	1	15
[0418]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser	
[0419]	20	30
[0420]	<210> 43	
[0421]	<211> 14	
[0422]	<212> PRT	
[0423]	<213> 智人	
[0424]	<400> 43	
[0425]	Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser	
[0426]	1	10
[0427]	<210> 44	
[0428]	<211> 32	

[0429] <212> PRT
 [0430] <213> 智人
 [0431] <400> 44
 [0432] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
 [0433] 1 5 10 15
 [0434] Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
 [0435] 20 25 30
 [0436] <210> 45
 [0437] <211> 11
 [0438] <212> PRT
 [0439] <213> 智人
 [0440] <400> 45
 [0441] Trp Gly Arg Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 [0442] 1 5 10
 [0443] <210> 46
 [0444] <211> 12
 [0445] <212> PRT
 [0446] <213> 智人
 [0447] <400> 46
 [0448] Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
 [0449] 1 5 10
 [0450] <210> 47
 [0451] <211> 7
 [0452] <212> PRT
 [0453] <213> 智人
 [0454] <400> 47
 [0455] Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
 [0456] 1 5
 [0457] <210> 48
 [0458] <211> 8
 [0459] <212> PRT
 [0460] <213> 智人
 [0461] <400> 48
 [0462] Gln Gln Asp Ser Ile Asp Ile Thr
 [0463] 1 5
 [0464] <210> 49
 [0465] <211> 107
 [0466] <212> PRT
 [0467] <213> 智人

[0468]	<400> 49
[0469]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[0470]	1 5 10 15
[0471]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
[0472]	20 25 30
[0473]	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
[0474]	35 40 45
[0475]	Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
[0476]	50 55 60
[0477]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
[0478]	65 70 75 80
[0479]	Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Ser Ile Asp Ile
[0480]	85 90 95
[0481]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[0482]	100 105
[0483]	<210> 50
[0484]	<211> 321
[0485]	<212> DNA
[0486]	<213> 智人
[0487]	<400> 50
[0488]	gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
[0489]	ctctcctgca gggccagtca gagggttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
[0490]	cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
[0491]	gacaggttca gtggcagtggt gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
[0492]	cctgaagatt ttgcagtgtt ttactgtcag caggactcca tcgacatcac ttttggcgga 300
[0493]	gggaccaagg ttgagatcaa a 321
[0494]	<210> 51
[0495]	<211> 23
[0496]	<212> PRT
[0497]	<213> 智人
[0498]	<400> 51
[0499]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[0500]	1 5 10 15
[0501]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
[0502]	20
[0503]	<210> 52
[0504]	<211> 15
[0505]	<212> PRT
[0506]	<213> 智人

[0507]	<400> 52
[0508]	Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
[0509]	1 5 10 15
[0510]	<210> 53
[0511]	<211> 32
[0512]	<212> PRT
[0513]	<213> 智人
[0514]	<400> 53
[0515]	Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
[0516]	1 5 10 15
[0517]	Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
[0518]	20 25 30
[0519]	<210> 54
[0520]	<211> 10
[0521]	<212> PRT
[0522]	<213> 智人
[0523]	<400> 54
[0524]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[0525]	1 5 10
[0526]	<210> 55
[0527]	<211> 5
[0528]	<212> PRT
[0529]	<213> 智人
[0530]	<400> 55
[0531]	Ser Tyr Ala Met Ser
[0532]	1 5
[0533]	<210> 56
[0534]	<211> 17
[0535]	<212> PRT
[0536]	<213> 智人
[0537]	<400> 56
[0538]	Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[0539]	1 5 10 15
[0540]	Gly
[0541]	<210> 57
[0542]	<211> 9
[0543]	<212> PRT
[0544]	<213> 智人
[0545]	<400> 57

[0546]	Pro Tyr Gln Ala Arg Ala Phe Asp Ile
[0547]	1 5
[0548]	<210> 58
[0549]	<211> 118
[0550]	<212> PRT
[0551]	<213> 智人
[0552]	<400> 58
[0553]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[0554]	1 5 10 15
[0555]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[0556]	20 25 30
[0557]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[0558]	35 40 45
[0559]	Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[0560]	50 55 60
[0561]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[0562]	65 70 75 80
[0563]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[0564]	85 90 95
[0565]	Ala Arg Pro Tyr Gln Ala Arg Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
[0566]	100 105 110
[0567]	Met Val Thr Val Ser Ser
[0568]	115
[0569]	<210> 59
[0570]	<211> 354
[0571]	<212> DNA
[0572]	<213> 智人
[0573]	<400> 59
[0574]	gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
[0575]	tcctgtgcag cctctggatt caccttttagc agctatgcc a tgagctgggt ccgccaggct 120
[0576]	ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180
[0577]	gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
[0578]	ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagaccttac 300
[0579]	caagccagag cctttgatat ttgggggtcag ggtacaatgg tcaccgtctc ctca 354
[0580]	<210> 60
[0581]	<211> 30
[0582]	<212> PRT
[0583]	<213> 智人
[0584]	<400> 60

[0585]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[0586]	1 5 10 15
[0587]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
[0588]	20 25 30
[0589]	<210> 61
[0590]	<211> 14
[0591]	<212> PRT
[0592]	<213> 智人
[0593]	<400> 61
[0594]	Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
[0595]	1 5 10
[0596]	<210> 62
[0597]	<211> 32
[0598]	<212> PRT
[0599]	<213> 智人
[0600]	<400> 62
[0601]	Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
[0602]	1 5 10 15
[0603]	Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
[0604]	20 25 30
[0605]	<210> 63
[0606]	<211> 11
[0607]	<212> PRT
[0608]	<213> 智人
[0609]	<400> 63
[0610]	Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
[0611]	1 5 10
[0612]	<210> 64
[0613]	<211> 12
[0614]	<212> PRT
[0615]	<213> 智人
[0616]	<400> 64
[0617]	Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Phe Leu Ala
[0618]	1 5 10
[0619]	<210> 65
[0620]	<211> 7
[0621]	<212> PRT
[0622]	<213> 智人
[0623]	<400> 65

[0624] Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
 [0625] 1 5
 [0626] <210> 66
 [0627] <211> 9
 [0628] <212> PRT
 [0629] <213> 智人
 [0630] <400> 66
 [0631] Gln Gln Tyr Val Val Ala Pro Ile Thr
 [0632] 1 5
 [0633] <210> 67
 [0634] <211> 108
 [0635] <212> PRT
 [0636] <213> 智人
 [0637] <400> 67
 [0638] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 [0639] 1 5 10 15
 [0640] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
 [0641] 20 25 30
 [0642] Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 [0643] 35 40 45
 [0644] Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 [0645] 50 55 60
 [0646] Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
 [0647] 65 70 75 80
 [0648] Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Val Val Ala Pro
 [0649] 85 90 95
 [0650] Ile Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 [0651] 100 105
 [0652] <210> 68
 [0653] <211> 324
 [0654] <212> DNA
 [0655] <213> 智人
 [0656] <400> 68
 [0657] gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 [0658] ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagcttct tagcctggta ccagcagaaa 120
 [0659] cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
 [0660] gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
 [0661] cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtacgtcg tcgccctat cacttttggc 300
 [0662] ggagggacca aggttgagat caaa 324

[0663]	<210>	69
[0664]	<211>	23
[0665]	<212>	PRT
[0666]	<213>	智人
[0667]	<400>	69
[0668]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
[0669]	1	5 10 15
[0670]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys	
[0671]	20	
[0672]	<210>	70
[0673]	<211>	15
[0674]	<212>	PRT
[0675]	<213>	智人
[0676]	<400>	70
[0677]	Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr	
[0678]	1	5 10 15
[0679]	<210>	71
[0680]	<211>	32
[0681]	<212>	PRT
[0682]	<213>	智人
[0683]	<400>	71
[0684]	Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr	
[0685]	1	5 10 15
[0686]	Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys	
[0687]	20	25 30
[0688]	<210>	72
[0689]	<211>	10
[0690]	<212>	PRT
[0691]	<213>	智人
[0692]	<400>	72
[0693]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[0694]	1	5 10
[0695]	<210>	73
[0696]	<211>	9
[0697]	<212>	PRT
[0698]	<213>	智人
[0699]	<400>	73
[0700]	Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser	
[0701]	1	5

[0702] <210> 74
[0703] <211> 17
[0704] <212> PRT
[0705] <213> 智人
[0706] <400> 74
[0707] Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
[0708] 1 5 10 15
[0709] Gly
[0710] <210> 75
[0711] <211> 14
[0712] <212> PRT
[0713] <213> 智人
[0714] <400> 75
[0715] Ala Arg Thr Pro Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Leu Asp Val
[0716] 1 5 10
[0717] <210> 76
[0718] <211> 11
[0719] <212> PRT
[0720] <213> 智人
[0721] <400> 76
[0722] Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly
[0723] 1 5 10
[0724] <210> 77
[0725] <211> 16
[0726] <212> PRT
[0727] <213> 智人
[0728] <400> 77
[0729] Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
[0730] 1 5 10 15
[0731] <210> 78
[0732] <211> 19
[0733] <212> PRT
[0734] <213> 智人
[0735] <400> 78
[0736] Ala Arg Asp Gly Arg Tyr Gln Ser Ala Thr Ala Asp Tyr Tyr Tyr Gly
[0737] 1 5 10 15
[0738] Met Asp Val
[0739] <210> 79
[0740] <211> 9

[0741] <212> PRT
[0742] <213> 智人
[0743] <400> 79
[0744] Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
[0745] 1 5
[0746] <210> 80
[0747] <211> 17
[0748] <212> PRT
[0749] <213> 智人
[0750] <400> 80
[0751] Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[0752] 1 5 10 15
[0753] Gly
[0754] <210> 81
[0755] <211> 11
[0756] <212> PRT
[0757] <213> 智人
[0758] <400> 81
[0759] Ala Arg Arg Tyr Arg Gly Val Ser Phe Asp Ile
[0760] 1 5 10
[0761] <210> 82
[0762] <211> 9
[0763] <212> PRT
[0764] <213> 智人
[0765] <400> 82
[0766] Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
[0767] 1 5
[0768] <210> 83
[0769] <211> 17
[0770] <212> PRT
[0771] <213> 智人
[0772] <400> 83
[0773] Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[0774] 1 5 10 15
[0775] Gly
[0776] <210> 84
[0777] <211> 11
[0778] <212> PRT
[0779] <213> 智人

[0780] <400> 84
 [0781] Ala Arg Pro Tyr Gln Ala Arg Ala Phe Asp Ile
 [0782] 1 5 10
 [0783] <210> 85
 [0784] <211> 493
 [0785] <212> PRT
 [0786] <213> 智人
 [0787] <400> 85
 [0788] Met Thr Arg Ala Leu Cys Ser Ala Leu Arg Gln Ala Leu Leu Leu Leu
 [0789] 1 5 10 15
 [0790] Ala Ala Ala Ala Glu Leu Ser Pro Gly Leu Lys Cys Val Cys Leu Leu
 [0791] 20 25 30
 [0792] Cys Asp Ser Ser Asn Phe Thr Cys Gln Thr Glu Gly Ala Cys Trp Ala
 [0793] 35 40 45
 [0794] Ser Val Met Leu Thr Asn Gly Lys Glu Gln Val Ile Lys Ser Cys Val
 [0795] 50 55 60
 [0796] Ser Leu Pro Glu Leu Asn Ala Gln Val Phe Cys His Ser Ser Asn Asn
 [0797] 65 70 75 80
 [0798] Val Thr Lys Thr Glu Cys Cys Phe Thr Asp Phe Cys Asn Asn Ile Thr
 [0799] 85 90 95
 [0800] Leu His Leu Pro Thr Ala Ser Pro Asn Ala Pro Lys Leu Gly Pro Met
 [0801] 100 105 110
 [0802] Glu Leu Ala Ile Ile Ile Thr Val Pro Val Cys Leu Leu Ser Ile Ala
 [0803] 115 120 125
 [0804] Ala Met Leu Thr Val Trp Ala Cys Gln Gly Arg Gln Cys Ser Tyr Arg
 [0805] 130 135 140
 [0806] Lys Lys Lys Arg Pro Asn Val Glu Glu Pro Leu Ser Glu Cys Asn Leu
 [0807] 145 150 155 160
 [0808] Val Asn Ala Gly Lys Thr Leu Lys Asp Leu Ile Tyr Asp Val Thr Ala
 [0809] 165 170 175
 [0810] Ser Gly Ser Gly Ser Gly Leu Pro Leu Leu Val Gln Arg Thr Ile Ala
 [0811] 180 185 190
 [0812] Arg Thr Ile Val Leu Gln Glu Ile Val Gly Lys Gly Arg Phe Gly Glu
 [0813] 195 200 205
 [0814] Val Trp His Gly Arg Trp Cys Gly Glu Asp Val Ala Val Lys Ile Phe
 [0815] 210 215 220
 [0816] Ser Ser Arg Asp Glu Arg Ser Trp Phe Arg Glu Ala Glu Ile Tyr Gln
 [0817] 225 230 235 240
 [0818] Thr Val Met Leu Arg His Glu Asn Ile Leu Gly Phe Ile Ala Ala Asp

[0819]		245		250		255
[0820]	Asn Lys Asp Asn Gly Thr Trp Thr Gln Leu Trp Leu Val Ser Glu Tyr					
[0821]		260		265		270
[0822]	His Glu Gln Gly Ser Leu Tyr Asp Tyr Leu Asn Arg Asn Ile Val Thr					
[0823]		275		280		285
[0824]	Val Ala Gly Met Ile Lys Leu Ala Leu Ser Ile Ala Ser Gly Leu Ala					
[0825]		290		295		300
[0826]	His Leu His Met Glu Ile Val Gly Thr Gln Gly Lys Pro Ala Ile Ala					
[0827]	305		310		315	320
[0828]	His Arg Asp Ile Lys Ser Lys Asn Ile Leu Val Lys Lys Cys Glu Thr					
[0829]		325		330		335
[0830]	Cys Ala Ile Ala Asp Leu Gly Leu Ala Val Lys His Asp Ser Ile Leu					
[0831]		340		345		350
[0832]	Asn Thr Ile Asp Ile Pro Gln Asn Pro Lys Val Gly Thr Lys Arg Tyr					
[0833]		355		360		365
[0834]	Met Ala Pro Glu Met Leu Asp Asp Thr Met Asn Val Asn Ile Phe Glu					
[0835]		370		375		380
[0836]	Ser Phe Lys Arg Ala Asp Ile Tyr Ser Val Gly Leu Val Tyr Trp Glu					
[0837]	385		390		395	400
[0838]	Ile Ala Arg Arg Cys Ser Val Gly Gly Ile Val Glu Glu Tyr Gln Leu					
[0839]		405		410		415
[0840]	Pro Tyr Tyr Asp Met Val Pro Ser Asp Pro Ser Ile Glu Glu Met Arg					
[0841]		420		425		430
[0842]	Lys Val Val Cys Asp Gln Lys Phe Arg Pro Ser Ile Pro Asn Gln Trp					
[0843]		435		440		445
[0844]	Gln Ser Cys Glu Ala Leu Arg Val Met Gly Arg Ile Met Arg Glu Cys					
[0845]		450		455		460
[0846]	Trp Tyr Ala Asn Gly Ala Ala Arg Leu Thr Ala Leu Arg Ile Lys Lys					
[0847]	465		470		475	480
[0848]	Thr Ile Ser Gln Leu Cys Val Lys Glu Asp Cys Lys Ala					
[0849]		485		490		
[0850]	<210> 86					
[0851]	<211> 88					
[0852]	<212> PRT					
[0853]	<213> 智人					
[0854]	<400> 86					
[0855]	Leu Lys Cys Val Cys Leu Leu Cys Asp Ser Ser Asn Phe Thr Cys Gln					
[0856]	1	5		10		15
[0857]	Thr Glu Gly Ala Cys Trp Ala Ser Val Met Leu Thr Asn Gly Lys Glu					

[0858]	20	25	30
[0859]	Gln Val Ile Lys Ser Cys Val Ser Leu Pro Glu Leu Asn Ala Gln Val		
[0860]	35	40	45
[0861]	Phe Cys His Ser Ser Asn Asn Val Thr Lys Thr Glu Cys Cys Phe Thr		
[0862]	50	55	60
[0863]	Asp Phe Cys Asn Asn Ile Thr Leu His Leu Pro Thr Ala Ser Pro Asn		
[0864]	65	70	75
[0865]	Ala Pro Lys Leu Gly Pro Met Glu		80
[0866]	85		
[0867]	<210> 87		
[0868]	<211> 88		
[0869]	<212> PRT		
[0870]	<213> 大鼠		
[0871]	<400> 87		
[0872]	Leu Lys Cys Val Cys Leu Leu Cys Asp Ser Ser Asn Phe Thr Cys Gln		
[0873]	1	5	10
[0874]	Thr Glu Gly Ala Cys Trp Ala Ser Val Met Leu Thr Asn Gly Lys Glu		15
[0875]	20	25	30
[0876]	Gln Val Ser Lys Ser Cys Val Ser Leu Pro Glu Leu Asn Ala Gln Val		
[0877]	35	40	45
[0878]	Phe Cys His Ser Ser Asn Asn Val Thr Lys Thr Glu Cys Cys Phe Thr		
[0879]	50	55	60
[0880]	Asp Phe Cys Asn Asn Ile Thr Gln His Leu Pro Thr Ala Ser Pro Asp		
[0881]	65	70	75
[0882]	Ala Pro Arg Leu Gly Pro Thr Glu		80
[0883]	85		
[0884]	<210> 88		
[0885]	<211> 5		
[0886]	<212> PRT		
[0887]	<213> 人工序列		
[0888]	<220>		
[0889]	<223> VH CDR1		
[0890]	<400> 88		
[0891]	Val Tyr Ala Met Ser		
[0892]	1	5	
[0893]	<210> 89		
[0894]	<211> 17		
[0895]	<212> PRT		
[0896]	<213> 人工序列		

[0897]	<220>
[0898]	<223> VH CDR2
[0899]	<400> 89
[0900]	Ala Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[0901]	1 5 10 15
[0902]	Gly
[0903]	<210> 90
[0904]	<211> 7
[0905]	<212> PRT
[0906]	<213> 人工序列
[0907]	<220>
[0908]	<223> VH CDR3
[0909]	<400> 90
[0910]	Pro Ser Tyr Gln Pro Ile Tyr
[0911]	1 5
[0912]	<210> 91
[0913]	<211> 116
[0914]	<212> PRT
[0915]	<213> 人工序列
[0916]	<220>
[0917]	<223> VH蛋白
[0918]	<400> 91
[0919]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[0920]	1 5 10 15
[0921]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Val Tyr
[0922]	20 25 30
[0923]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[0924]	35 40 45
[0925]	Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
[0926]	50 55 60
[0927]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[0928]	65 70 75 80
[0929]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[0930]	85 90 95
[0931]	Ala Lys Pro Ser Tyr Gln Pro Ile Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[0932]	100 105 110
[0933]	Thr Val Ser Ser
[0934]	115
[0935]	<210> 92

[0936]	<211> 348
[0937]	<212> DNA
[0938]	<213> 人工序列
[0939]	<220>
[0940]	<223> VH DNA
[0941]	<400> 92
[0942]	gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
[0943]	tcctgtgcag cctctggatt caccttttcg gtgtatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
[0944]	ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggaa gtggtgatag cacagtgtac 180
[0945]	gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
[0946]	ctgcaaatac acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc caagccttct 300
[0947]	taccaaccaa tatactgggg acagggtaca ttggtcaccg tctcctca 348
[0948]	<210> 93
[0949]	<211> 32
[0950]	<212> PRT
[0951]	<213> 人工序列
[0952]	<220>
[0953]	<223> VH FR3
[0954]	<400> 93
[0955]	Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
[0956]	1 5 10 15
[0957]	Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
[0958]	20 25 30
[0959]	<210> 94
[0960]	<211> 11
[0961]	<212> PRT
[0962]	<213> 人工序列
[0963]	<220>
[0964]	<223> VH FR4
[0965]	<400> 94
[0966]	Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[0967]	1 5 10
[0968]	<210> 95
[0969]	<211> 11
[0970]	<212> PRT
[0971]	<213> 人工序列
[0972]	<220>
[0973]	<223> VL CDR1
[0974]	<400> 95

[0975]	Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala
[0976]	1 5 10
[0977]	<210> 96
[0978]	<211> 7
[0979]	<212> PRT
[0980]	<213> 人工序列
[0981]	<220>
[0982]	<223> VL CDR2
[0983]	<400> 96
[0984]	Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
[0985]	1 5
[0986]	<210> 97
[0987]	<211> 9
[0988]	<212> PRT
[0989]	<213> 人工序列
[0990]	<220>
[0991]	<223> VL CDR3
[0992]	<400> 97
[0993]	Gln Gln Ala Ala Ser Tyr Pro Leu Thr
[0994]	1 5
[0995]	<210> 98
[0996]	<211> 107
[0997]	<212> PRT
[0998]	<213> 人工序列
[0999]	<220>
[1000]	<223> VL蛋白
[1001]	<400> 98
[1002]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
[1003]	1 5 10 15
[1004]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
[1005]	20 25 30
[1006]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[1007]	35 40 45
[1008]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[1009]	50 55 60
[1010]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[1011]	65 70 75 80
[1012]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Ala Ser Tyr Pro Leu
[1013]	85 90 95

[1014]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[1015]	100	105
[1016]	<210> 99	
[1017]	<211> 321	
[1018]	<212> DNA	
[1019]	<213> 人工序列	
[1020]	<220>	
[1021]	<223> VL DNA	
[1022]	<400> 99	
[1023]	gacatccaga tgacccaaag ccctagttcc gtctctgcaa gcgtgggaga tagggtcaca	60
[1024]	atcacatgta gagctttctca ggggatctct agctggctgg ctgggtatca gcagaagccc	120
[1025]	ggtaaggccc caaagctctt gatatacgcc gcctcttctc ttcaatctgg ggtgccatcc	180
[1026]	cgcttctcag ggagcggtag cgggaccgat ttcaccctca ctatcagcag cctgcagcct	240
[1027]	gaagactttg ctacctacta ctgccagcaa gccgcttctt atcctctgac tttcgggtggg	300
[1028]	ggtactaaag tggagattaa a	321
[1029]	<210> 100	
[1030]	<211> 23	
[1031]	<212> PRT	
[1032]	<213> 人工序列	
[1033]	<220>	
[1034]	<223> VL FR1	
[1035]	<400> 100	
[1036]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly	
[1037]	1 5 10 15	
[1038]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys	
[1039]	20	
[1040]	<210> 101	
[1041]	<211> 32	
[1042]	<212> PRT	
[1043]	<213> 人工序列	
[1044]	<220>	
[1045]	<223> VL FR3	
[1046]	<400> 101	
[1047]	Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr	
[1048]	1 5 10 15	
[1049]	Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys	
[1050]	20 25 30	
[1051]	<210> 102	
[1052]	<211> 5	

[1053]	<212>	PRT
[1054]	<213>	人工序列
[1055]	<220>	
[1056]	<223>	VH CDR1
[1057]	<400>	102
[1058]		Ser Ser Ala Ile Gly
[1059]		1 5
[1060]	<210>	103
[1061]	<211>	17
[1062]	<212>	PRT
[1063]	<213>	人工序列
[1064]	<220>	
[1065]	<223>	VH CDR2
[1066]	<400>	103
[1067]		Gly Ile Trp Pro Ile Phe Gly Thr Ala Leu Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
[1068]		1 5 10 15
[1069]		Gly
[1070]	<210>	104
[1071]	<211>	11
[1072]	<212>	PRT
[1073]	<213>	人工序列
[1074]	<220>	
[1075]	<223>	VH CDR3
[1076]	<400>	104
[1077]		Asp Pro Arg Glu Tyr Ile His Val Phe Asp Ile
[1078]		1 5 10
[1079]	<210>	105
[1080]	<211>	120
[1081]	<212>	PRT
[1082]	<213>	人工序列
[1083]	<220>	
[1084]	<223>	VH蛋白
[1085]	<400>	105
[1086]		Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[1087]		1 5 10 15
[1088]		Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ser
[1089]		20 25 30
[1090]		Ala Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[1091]		35 40 45

[1092]	Gly Gly Ile Trp Pro Ile Phe Gly Thr Ala Leu Tyr Ala Gln Lys Phe	
[1093]	50	55 60
[1094]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr	
[1095]	65	70 75 80
[1096]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[1097]	85	90 95
[1098]	Ala Arg Asp Pro Arg Glu Tyr Ile His Val Phe Asp Ile Trp Gly Gln	
[1099]	100	105 110
[1100]	Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser	
[1101]	115	120
[1102]	<210> 106	
[1103]	<211> 360	
[1104]	<212> DNA	
[1105]	<213> 人工序列	
[1106]	<220>	
[1107]	<223> VH DNA	
[1108]	<400> 106	
[1109]	caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc	60
[1110]	tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agcagtgccta tcgggtgggt gcgacaggcc	120
[1111]	cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atctggccta tctttgttac agcactttac	180
[1112]	gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac	240
[1113]	atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcgggtgt actactgcgc cagagatcca	300
[1114]	agagaatata tccacgtatt cgacatatgg ggtcagggtg caatgggtcac cgtctcctca	360
[1115]	<210> 107	
[1116]	<211> 11	
[1117]	<212> PRT	
[1118]	<213> 人工序列	
[1119]	<220>	
[1120]	<223> VL CDR1	
[1121]	<400> 107	
[1122]	Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn	
[1123]	1	5 10
[1124]	<210> 108	
[1125]	<211> 7	
[1126]	<212> PRT	
[1127]	<213> 人工序列	
[1128]	<220>	
[1129]	<223> VL CDR2	
[1130]	<400> 108	

[1131]	Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
[1132]	1 5
[1133]	<210> 109
[1134]	<211> 9
[1135]	<212> PRT
[1136]	<213> 人工序列
[1137]	<220>
[1138]	<223> VL CDR3
[1139]	<400> 109
[1140]	Gln Gln Ala Tyr Ser Phe Pro Trp Thr
[1141]	1 5
[1142]	<210> 110
[1143]	<211> 107
[1144]	<212> PRT
[1145]	<213> 人工序列
[1146]	<220>
[1147]	<223> VL蛋白
[1148]	<400> 110
[1149]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[1150]	1 5 10 15
[1151]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[1152]	20 25 30
[1153]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[1154]	35 40 45
[1155]	Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[1156]	50 55 60
[1157]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[1158]	65 70 75 80
[1159]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Tyr Ser Phe Pro Trp
[1160]	85 90 95
[1161]	Thr Phe Gly Gly Gly Ile Lys Val Glu Ile Lys
[1162]	100 105
[1163]	<210> 111
[1164]	<211> 321
[1165]	<212> DNA
[1166]	<213> 人工序列
[1167]	<220>
[1168]	<223> VL DNA
[1169]	<400> 111

[1170] gatattcaga tgacacagtc acctagcagt ctgagcgcac cagtgggtga tcgagtgaca 60
 [1171] atcacttgta gagcttccca gtctattagc tcataacctga actggtatca gcaaaagcct 120
 [1172] gggaaggctc ctaagctggt gatctatgga gcactatgcc tgcagtcagg cgtgccatcc 180
 [1173] cgcttcagcg ggagcggctc cgggaccgat ttaccctga caatctctag cctgcagcct 240
 [1174] gaagattttg caacctacta ctgccagcag gcatacagct tcccctggac attcggaggt 300
 [1175] ggcataaaag ttgaaatcaa a 321
 [1176] <210> 112
 [1177] <211> 32
 [1178] <212> PRT
 [1179] <213> 人工序列
 [1180] <220>
 [1181] <223> VL FR3
 [1182] <400> 112
 [1183] Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 [1184] 1 5 10 15
 [1185] Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 [1186] 20 25 30
 [1187] <210> 113
 [1188] <211> 10
 [1189] <212> PRT
 [1190] <213> 人工序列
 [1191] <220>
 [1192] <223> VL FR4
 [1193] <400> 113
 [1194] Phe Gly Gly Gly Ile Lys Val Glu Ile Lys
 [1195] 1 5 10
 [1196] <210> 114
 [1197] <211> 5
 [1198] <212> PRT
 [1199] <213> 人工序列
 [1200] <220>
 [1201] <223> VH CDR1
 [1202] <400> 114
 [1203] Gly Gln Ala Ile Ser
 [1204] 1 5
 [1205] <210> 115
 [1206] <211> 17
 [1207] <212> PRT
 [1208] <213> 人工序列

[1209]	<220>
[1210]	<223> VH CDR2
[1211]	<400> 115
[1212]	Gly Ile Ile Pro Ser Phe Gly Thr Ala Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
[1213]	1 5 10 15
[1214]	Gly
[1215]	<210> 116
[1216]	<211> 12
[1217]	<212> PRT
[1218]	<213> 人工序列
[1219]	<220>
[1220]	<223> VH CDR3
[1221]	<400> 116
[1222]	Thr Pro Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Leu Asp Val
[1223]	1 5 10
[1224]	<210> 117
[1225]	<211> 120
[1226]	<212> PRT
[1227]	<213> 人工序列
[1228]	<220>
[1229]	<223> VH蛋白
[1230]	<400> 117
[1231]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[1232]	1 5 10 15
[1233]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Gly Gln
[1234]	20 25 30
[1235]	Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[1236]	35 40 45
[1237]	Gly Gly Ile Ile Pro Ser Phe Gly Thr Ala Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
[1238]	50 55 60
[1239]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[1240]	65 70 75 80
[1241]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1242]	85 90 95
[1243]	Ala Arg Thr Pro Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Leu Asp Val Trp Gly
[1244]	100 105 110
[1245]	Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser
[1246]	115 120
[1247]	<210> 118

[1248]	<211>	363
[1249]	<212>	DNA
[1250]	<213>	人工序列
[1251]	<220>	
[1252]	<223>	VH DNA
[1253]	<400>	118
[1254]	caggtgcagc	tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
[1255]	tcctgcaagg	cttctggagg caccttcagc ggtcaggcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
[1256]	cctggacaag	ggcttgagtg gatgggaggg atcatccctt cgtttggtac agcacggtag 180
[1257]	gcacagaagt	tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
[1258]	atggagctga	gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagaactcct 300
[1259]	tactacgaca	gcagcggata cctagacgta tggggtcagg gtacaatggt caccgtctcc 360
[1260]	tca	363
[1261]	<210>	119
[1262]	<211>	32
[1263]	<212>	PRT
[1264]	<213>	人工序列
[1265]	<220>	
[1266]	<223>	VH FR3
[1267]	<400>	119
[1268]	Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu	
[1269]	1	5 10 15
[1270]	Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg	
[1271]	20	25 30
[1272]	<210>	120
[1273]	<211>	10
[1274]	<212>	PRT
[1275]	<213>	人工序列
[1276]	<220>	
[1277]	<223>	VH FR4
[1278]	<400>	120
[1279]	Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser	
[1280]	1	5 10
[1281]	<210>	121
[1282]	<211>	11
[1283]	<212>	PRT
[1284]	<213>	人工序列
[1285]	<220>	
[1286]	<223>	VL CDR1

[1287]	<400> 121
[1288]	Gln Ala Ser His Asp Ile Asp Asn Tyr Leu Asn
[1289]	1 5 10
[1290]	<210> 122
[1291]	<211> 7
[1292]	<212> PRT
[1293]	<213> 人工序列
[1294]	<220>
[1295]	<223> VL CDR2
[1296]	<400> 122
[1297]	Tyr Ala Ser Asn Leu Lys Thr
[1298]	1 5
[1299]	<210> 123
[1300]	<211> 9
[1301]	<212> PRT
[1302]	<213> 人工序列
[1303]	<220>
[1304]	<223> VL CDR3
[1305]	<400> 123
[1306]	Gln Gln Ser Arg Ala Ser Pro Pro Thr
[1307]	1 5
[1308]	<210> 124
[1309]	<211> 107
[1310]	<212> PRT
[1311]	<213> 人工序列
[1312]	<220>
[1313]	<223> VL蛋白
[1314]	<400> 124
[1315]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[1316]	1 5 10 15
[1317]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser His Asp Ile Asp Asn Tyr
[1318]	20 25 30
[1319]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[1320]	35 40 45
[1321]	Tyr Tyr Ala Ser Asn Leu Lys Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[1322]	50 55 60
[1323]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[1324]	65 70 75 80
[1325]	Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Arg Ala Ser Pro Pro

[1326]		85		90		95
[1327]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys					
[1328]		100		105		
[1329]	<210> 125					
[1330]	<211> 9					
[1331]	<212> PRT					
[1332]	<213> 人工序列					
[1333]	<220>					
[1334]	<223> VH CDR1					
[1335]	<400> 125					
[1336]	Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ala Tyr					
[1337]	1	5				
[1338]	<210> 126					
[1339]	<211> 16					
[1340]	<212> PRT					
[1341]	<213> 人工序列					
[1342]	<220>					
[1343]	<223> VH CDR2					
[1344]	<400> 126					
[1345]	Ser Ile Tyr Leu Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser					
[1346]	1	5		10		15
[1347]	<210> 127					
[1348]	<211> 17					
[1349]	<212> PRT					
[1350]	<213> 人工序列					
[1351]	<220>					
[1352]	<223> VH CDR3					
[1353]	<400> 127					
[1354]	Asp Gly Arg Tyr Gln Ser Arg Ser Pro Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp					
[1355]	1	5		10		15
[1356]	Val					
[1357]	<210> 128					
[1358]	<211> 127					
[1359]	<212> PRT					
[1360]	<213> 人工序列					
[1361]	<220>					
[1362]	<223> VH蛋白					
[1363]	<400> 128					
[1364]	Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu					

[1365]	1	5	10	15												
[1366]	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Ser	Ser	Ser
[1367]		20		25		30										
[1368]	Ala	Tyr	Tyr	Trp	Ala	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu
[1369]		35		40		45										
[1370]	Trp	Ile	Gly	Ser	Ile	Tyr	Leu	Ser	Gly	Ser	Thr	Thr	Tyr	Asn	Pro	Ser
[1371]		50		55		60										
[1372]	Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe
[1373]	65			70		75										80
[1374]	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr
[1375]				85		90										95
[1376]	Cys	Ala	Arg	Asp	Gly	Arg	Tyr	Gln	Ser	Arg	Ser	Pro	Asp	Tyr	Tyr	Tyr
[1377]				100		105										110
[1378]	Gly	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	
[1379]				115		120										125
[1380]	<210> 129															
[1381]	<211> 381															
[1382]	<212> DNA															
[1383]	<213> 人工序列															
[1384]	<220>															
[1385]	<223> VH DNA															
[1386]	<400> 129															
[1387]	cagctgcagc	tgccaggagtc	gggcccagga	ctggtgaagc	cttcggagac	cctgtccctc	60									
[1388]	acctgcactg	tctctggtgg	ctccatcagc	agtagtgctt	actactgggc	gtggatccgc	120									
[1389]	cagccccag	ggaaggggct	ggagtggatt	gggagtatct	atttgagtgg	gagcaccact	180									
[1390]	tacaaccgt	ccctcaagag	tcgagtcacc	atatccgtag	acacgtccaa	gaaccagttc	240									
[1391]	tccctgaagc	tgagtctctgt	gaccgccgca	gacacggcgg	tgtactactg	cgccagagac	300									
[1392]	ggcagatacc	aaagcaggtc	gccggattac	tattacggta	tggatgtctg	gggccaggga	360									
[1393]	acaacgggtca	ccgtctcctc	a	381												
[1394]	<210> 130															
[1395]	<211> 25															
[1396]	<212> PRT															
[1397]	<213> 人工序列															
[1398]	<220>															
[1399]	<223> VH FR1															
[1400]	<400> 130															
[1401]	Gln	Leu	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Glu
[1402]	1	5	10	15												
[1403]	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser							

[1404]	20	25
[1405]	<210> 131	
[1406]	<211> 17	
[1407]	<212> PRT	
[1408]	<213> 人工序列	
[1409]	<220>	
[1410]	<223> VH FR2	
[1411]	<400> 131	
[1412]	Tyr Trp Ala Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile	
[1413]	1 5 10 15	
[1414]	Gly	
[1415]	<210> 132	
[1416]	<211> 12	
[1417]	<212> PRT	
[1418]	<213> 人工序列	
[1419]	<220>	
[1420]	<223> VL CDR1	
[1421]	<400> 132	
[1422]	Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala	
[1423]	1 5 10	
[1424]	<210> 133	
[1425]	<211> 7	
[1426]	<212> PRT	
[1427]	<213> 人工序列	
[1428]	<220>	
[1429]	<223> VL CDR2	
[1430]	<400> 133	
[1431]	Gly Ala Phe Ser Arg Ala Asn	
[1432]	1 5	
[1433]	<210> 134	
[1434]	<211> 9	
[1435]	<212> PRT	
[1436]	<213> 人工序列	
[1437]	<220>	
[1438]	<223> VL CDR3	
[1439]	<400> 134	
[1440]	Gln Gln Leu Val Ser Tyr Pro Phe Thr	
[1441]	1 5	
[1442]	<210> 135	

[1443]	<211> 108
[1444]	<212> PRT
[1445]	<213> 人工序列
[1446]	<220>
[1447]	<223> VL蛋白
[1448]	<400> 135
[1449]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[1450]	1 5 10 15
[1451]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
[1452]	20 25 30
[1453]	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
[1454]	35 40 45
[1455]	Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Asn Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
[1456]	50 55 60
[1457]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
[1458]	65 70 75 80
[1459]	Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Val Ser Tyr Pro
[1460]	85 90 95
[1461]	Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[1462]	100 105
[1463]	<210> 136
[1464]	<211> 324
[1465]	<212> DNA
[1466]	<213> 人工序列
[1467]	<220>
[1468]	<223> VL DNA
[1469]	<400> 136
[1470]	gagatagtct tgaccagtc accaggcacc cttagcttgt ctcccgggga acgcgccaca 60
[1471]	ctcagctgta aagcctctca gtcagtttct agttcctacc tcgcttggtg tcaacaaaag 120
[1472]	cccgacaag caccaaggct gttgatctac ggagctttca gtcgcgcaaa tggcattccc 180
[1473]	gaccgattct ctggcagtg tagtggcacc gacttcactc tcacaatttc taggttggaa 240
[1474]	cctgaggact ttgctgtgta ctactgtcaa caactgggtt cttatccctt tacattcggt 300
[1475]	ggcggcacia aagtcgagat taaa 324
[1476]	<210> 137
[1477]	<211> 5
[1478]	<212> PRT
[1479]	<213> 人工序列
[1480]	<220>
[1481]	<223> VH CDR1

[1482] <400> 137
 [1483] Gly Tyr Asn Met His
 [1484] 1 5
 [1485] <210> 138
 [1486] <211> 6
 [1487] <212> PRT
 [1488] <213> 人工序列
 [1489] <220>
 [1490] <223> VH CDR2
 [1491] <400> 138
 [1492] Asn Pro Asn Ser Gly Trp
 [1493] 1 5
 [1494] <210> 139
 [1495] <211> 12
 [1496] <212> PRT
 [1497] <213> 人工序列
 [1498] <220>
 [1499] <223> VH CDR3
 [1500] <400> 139
 [1501] Asp Pro Val Gly Ala Arg Tyr Glu Val Phe Asp Tyr
 [1502] 1 5 10
 [1503] <210> 140
 [1504] <211> 121
 [1505] <212> PRT
 [1506] <213> 人工序列
 [1507] <220>
 [1508] <223> VH蛋白
 [1509] <400> 140
 [1510] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 [1511] 1 5 10 15
 [1512] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ala Gly Tyr
 [1513] 20 25 30
 [1514] Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 [1515] 35 40 45
 [1516] Gly Ile Ile Asn Pro Asn Ser Gly Trp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 [1517] 50 55 60
 [1518] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Val Ser Ala Ala Tyr
 [1519] 65 70 75 80
 [1520] Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[1521]	85	90	95
[1522]	Ala Arg Asp Pro Val Gly Ala Arg Tyr Glu Val Phe Asp Tyr Trp Gly		
[1523]	100	105	110
[1524]	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[1525]	115	120	
[1526]	<210> 141		
[1527]	<211> 363		
[1528]	<212> DNA		
[1529]	<213> 人工序列		
[1530]	<220>		
[1531]	<223> VH DNA		
[1532]	<400> 141		
[1533]	caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60		
[1534]	tcctgcaagg cttctggata caccttcgct ggctacaata tgcactgggt gcgacaggcc 120		
[1535]	cctggacaag ggcttgagtg ggtgggaatt atcaacccta acagtgggtg gacaaactat 180		
[1536]	gcacagaagt tccagggcag ggtcacgatg accagggaca cgtccgtcag cgcagcctac 240		
[1537]	atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggcggtgt actactgcgc cagagaccct 300		
[1538]	gtcggagcaa gatacgaggt ttctgattac tggggacagg gtacattggt caccgtctcc 360		
[1539]	tca 363		
[1540]	<210> 142		
[1541]	<211> 30		
[1542]	<212> PRT		
[1543]	<213> 人工序列		
[1544]	<220>		
[1545]	<223> VH FR1		
[1546]	<400> 142		
[1547]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
[1548]	1 5 10 15		
[1549]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ala		
[1550]	20 25 30		
[1551]	<210> 143		
[1552]	<211> 16		
[1553]	<212> PRT		
[1554]	<213> 人工序列		
[1555]	<220>		
[1556]	<223> VH FR2		
[1557]	<400> 143		
[1558]	Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val Gly Ile Ile		
[1559]	1 5 10 15		

[1560] <210> 144
[1561] <211> 11
[1562] <212> PRT
[1563] <213> 人工序列
[1564] <220>
[1565] <223> VH FR4
[1566] <400> 144
[1567] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1568] 1 5 10
[1569] <210> 145
[1570] <211> 11
[1571] <212> PRT
[1572] <213> 人工序列
[1573] <220>
[1574] <223> VL CDR1
[1575] <400> 145
[1576] Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ala Leu Ala
[1577] 1 5 10
[1578] <210> 146
[1579] <211> 7
[1580] <212> PRT
[1581] <213> 人工序列
[1582] <220>
[1583] <223> VL CDR2
[1584] <400> 146
[1585] Ser Ala Phe Thr Arg Ala Ser
[1586] 1 5
[1587] <210> 147
[1588] <211> 9
[1589] <212> PRT
[1590] <213> 人工序列
[1591] <220>
[1592] <223> VL CDR3
[1593] <400> 147
[1594] Gln Gln Ala Trp Ala Phe Pro Leu Thr
[1595] 1 5
[1596] <210> 148
[1597] <211> 107
[1598] <212> PRT

[1599]	<213> 人工序列
[1600]	<220>
[1601]	<223> VL蛋白
[1602]	<400> 148
[1603]	Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
[1604]	1 5 10 15
[1605]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ala
[1606]	20 25 30
[1607]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
[1608]	35 40 45
[1609]	Tyr Ser Ala Phe Thr Arg Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
[1610]	50 55 60
[1611]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
[1612]	65 70 75 80
[1613]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Trp Ala Phe Pro Leu
[1614]	85 90 95
[1615]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[1616]	100 105
[1617]	<210> 149
[1618]	<211> 321
[1619]	<212> DNA
[1620]	<213> 人工序列
[1621]	<220>
[1622]	<223> VL DNA
[1623]	<400> 149
[1624]	gaaatcgtga tgaccaatc acctgccact ctgtctgtta gccctgggga acgggccacc 60
[1625]	ctcagttgta gggccagtca gagggttagt tcagctttgg cttggtatca gcagaagccc 120
[1626]	ggacaggccc caaggctgct gatctactct gctttcaccc gcgcaagcgg catccccgca 180
[1627]	cgcttttagcg gctccggaag cggcaccgag tttactctta ctatttcttc tttgcagagt 240
[1628]	gaggattttg cctgttacta ctgccagcag gcctgggcat ttccactcac tttcgggggc 300
[1629]	gggaccaagg tcgaaatcaa g 321
[1630]	<210> 150
[1631]	<211> 321
[1632]	<212> DNA
[1633]	<213> 人工序列
[1634]	<220>
[1635]	<223> VL DNA
[1636]	<400> 150
[1637]	gacatccaga tgacacagtc ccctagcagc ttgtcagcct cagtgggcga tagagtgacc 60

[1638]	atcacctgtc aagccagcca tgatatagac aactatctca attggtacca gcagaaacca	120
[1639]	ggcaaggcac caaagctcct gatctattac gcctcaaacc ttaagaccgg cgtcccaagc	180
[1640]	cggttttcag gcagcggcag cgggacagat ttcaccttca caatttcac actgcaacct	240
[1641]	gaggatatag ccacttacta ttgtcagcag agcagagcca gccccctac cttcggcggc	300
[1642]	ggtaccaaag ttgaaatcaa g	321
[1643]	<210>	151
[1644]	<211>	348
[1645]	<212>	DNA
[1646]	<213>	人工序列
[1647]	<220>	
[1648]	<223>	VH DNA
[1649]	<400>	151
[1650]	gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgagactc	60
[1651]	tcctgtgcag cctctggatt caccttttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct	120
[1652]	ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac	180
[1653]	gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240
[1654]	ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc caagccttct	300
[1655]	taccaaccaa tatactgggg acaggggtaca ttggtcaccg tctcctca	348
[1656]	<210>	152
[1657]	<211>	116
[1658]	<212>	PRT
[1659]	<213>	人工序列
[1660]	<220>	
[1661]	<223>	VH蛋白
[1662]	<400>	152
[1663]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[1664]	1 5 10 15	
[1665]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr	
[1666]	20 25 30	
[1667]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[1668]	35 40 45	
[1669]	Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val	
[1670]	50 55 60	
[1671]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
[1672]	65 70 75 80	
[1673]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[1674]	85 90 95	
[1675]	Ala Lys Pro Ser Tyr Gln Pro Ile Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val	
[1676]	100 105 110	

[1677]	Thr Val Ser Ser
[1678]	115
[1679]	<210> 153
[1680]	<211> 9
[1681]	<212> PRT
[1682]	<213> 人工序列
[1683]	<220>
[1684]	<223> VH ABR1
[1685]	<400> 153
[1686]	Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
[1687]	1 5
[1688]	<210> 154
[1689]	<211> 17
[1690]	<212> PRT
[1691]	<213> 人工序列
[1692]	<220>
[1693]	<223> VH ABR2
[1694]	<400> 154
[1695]	Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[1696]	1 5 10 15
[1697]	Gly
[1698]	<210> 155
[1699]	<211> 9
[1700]	<212> PRT
[1701]	<213> 人工序列
[1702]	<220>
[1703]	<223> VH ABR3
[1704]	<400> 155
[1705]	Ala Lys Pro Ser Tyr Gln Pro Ile Tyr
[1706]	1 5
[1707]	<210> 156
[1708]	<211> 5
[1709]	<212> PRT
[1710]	<213> 人工序列
[1711]	<220>
[1712]	<223> VH CDR1
[1713]	<400> 156
[1714]	Asn Tyr Ala Ile Ser
[1715]	1 5

[1716]	<210>	157
[1717]	<211>	17
[1718]	<212>	PRT
[1719]	<213>	人工序列
[1720]	<220>	
[1721]	<223>	VH CDR2
[1722]	<400>	157
[1723]	Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln	
[1724]	1 5 10 15	
[1725]	Gly	
[1726]	<210>	158
[1727]	<211>	360
[1728]	<212>	DNA
[1729]	<213>	人工序列
[1730]	<220>	
[1731]	<223>	VH DNA
[1732]	<400>	158
[1733]	caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc	60
[1734]	tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc aactatgcta tcagctgggt gcgacaggcc	120
[1735]	cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttgttac agcaaactac	180
[1736]	gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac	240
[1737]	atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatcca	300
[1738]	agagaatata tccacgtatt cgacatatgg ggtcagggta caatggtcac cgtctcctca	360
[1739]	<210>	159
[1740]	<211>	120
[1741]	<212>	PRT
[1742]	<213>	人工序列
[1743]	<220>	
[1744]	<223>	VH蛋白
[1745]	<400>	159
[1746]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser	
[1747]	1 5 10 15	
[1748]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr	
[1749]	20 25 30	
[1750]	Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	
[1751]	35 40 45	
[1752]	Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe	
[1753]	50 55 60	
[1754]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr	

[1755]	65	70	75	80
[1756]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[1757]		85	90	95
[1758]	Ala Arg Asp Pro Arg Glu Tyr Ile His Val Phe Asp Ile Trp Gly Gln			
[1759]		100	105	110
[1760]	Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser			
[1761]		115	120	
[1762]	<210> 160			
[1763]	<211> 9			
[1764]	<212> PRT			
[1765]	<213> 人工序列			
[1766]	<220>			
[1767]	<223> VH ABR1			
[1768]	<400> 160			
[1769]	Gly Thr Phe Ser Asn Tyr Ala Ile Ser			
[1770]	1	5		
[1771]	<210> 161			
[1772]	<211> 17			
[1773]	<212> PRT			
[1774]	<213> 人工序列			
[1775]	<220>			
[1776]	<223> VH ABR2			
[1777]	<400> 161			
[1778]	Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln			
[1779]	1	5	10	15
[1780]	Gly			
[1781]	<210> 162			
[1782]	<211> 13			
[1783]	<212> PRT			
[1784]	<213> 人工序列			
[1785]	<220>			
[1786]	<223> VH ABR3			
[1787]	<400> 162			
[1788]	Ala Arg Asp Pro Arg Glu Tyr Ile His Val Phe Asp Ile			
[1789]	1	5	10	
[1790]	<210> 163			
[1791]	<211> 17			
[1792]	<212> PRT			
[1793]	<213> 人工序列			

[1794]	<220>
[1795]	<223> VH CDR2
[1796]	<400> 163
[1797]	Ser Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
[1798]	1 5 10 15
[1799]	Gly
[1800]	<210> 164
[1801]	<211> 12
[1802]	<212> PRT
[1803]	<213> 人工序列
[1804]	<220>
[1805]	<223> VH CDR3
[1806]	<400> 164
[1807]	Asp Pro Val Gly Ala Arg Tyr Glu Val Phe Asp Tyr
[1808]	1 5 10
[1809]	<210> 165
[1810]	<211> 363
[1811]	<212> DNA
[1812]	<213> 人工序列
[1813]	<220>
[1814]	<223> VH DNA
[1815]	<400> 165
[1816]	caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
[1817]	tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
[1818]	cctggacaag ggcttgagtg gatgggaagc atcatcccta tctttggtac agcaaaactac 180
[1819]	gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
[1820]	atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagaccct 300
[1821]	gtcggagcaa gatacgaggt ttctgattac tggggacagg gtacattggt caccgtctcc 360
[1822]	tca 363
[1823]	<210> 166
[1824]	<211> 121
[1825]	<212> PRT
[1826]	<213> 人工序列
[1827]	<220>
[1828]	<223> VH蛋白
[1829]	<400> 166
[1830]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[1831]	1 5 10 15
[1832]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

[1833]	20	25	30
[1834]	Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
[1835]	35	40	45
[1836]	Gly Ser Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe		
[1837]	50	55	60
[1838]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
[1839]	65	70	75
[1840]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[1841]	85	90	95
[1842]	Ala Arg Asp Pro Val Gly Ala Arg Tyr Glu Val Phe Asp Tyr Trp Gly		
[1843]	100	105	110
[1844]	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[1845]	115	120	
[1846]	<210> 167		
[1847]	<211> 11		
[1848]	<212> PRT		
[1849]	<213> 人工序列		
[1850]	<220>		
[1851]	<223> VL CDR1		
[1852]	<400> 167		
[1853]	Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala		
[1854]	1	5	10
[1855]	<210> 168		
[1856]	<211> 7		
[1857]	<212> PRT		
[1858]	<213> 人工序列		
[1859]	<220>		
[1860]	<223> VL CDR2		
[1861]	<400> 168		
[1862]	Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr		
[1863]	1	5	
[1864]	<210> 169		
[1865]	<211> 9		
[1866]	<212> PRT		
[1867]	<213> 人工序列		
[1868]	<220>		
[1869]	<223> VL CDR3		
[1870]	<400> 169		
[1871]	Gln Gln Ala Asn Thr Phe Pro Leu Thr		

[1872]	1	5	
[1873]	<210>	170	
[1874]	<211>	321	
[1875]	<212>	DNA	
[1876]	<213>	人工序列	
[1877]	<220>		
[1878]	<223>	VL DNA	
[1879]	<400>	170	
[1880]	gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60		
[1881]	ctctcctgca gggccagtca gagggttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120		
[1882]	ggccaggctc ccaggctcct catctatagc gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180		
[1883]	aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcaactctca ccatcagcag cctgcagtct 240		
[1884]	gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag gccaatacct tccctctcac ttttggcgga 300		
[1885]	gggaccaagg ttgagatcaa a 321		
[1886]	<210>	171	
[1887]	<211>	107	
[1888]	<212>	PRT	
[1889]	<213>	人工序列	
[1890]	<220>		
[1891]	<223>	VL蛋白	
[1892]	<400>	171	
[1893]	Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly		
[1894]	1	5	10 15
[1895]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn		
[1896]		20	25 30
[1897]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile		
[1898]		35	40 45
[1899]	Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly		
[1900]	50	55	60
[1901]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser		
[1902]	65	70	75 80
[1903]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Thr Phe Pro Leu		
[1904]		85	90 95
[1905]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
[1906]		100	105
[1907]	<210>	172	
[1908]	<211>	9	
[1909]	<212>	PRT	
[1910]	<213>	人工序列	

[1911]	<220>
[1912]	<223> VH ABR1
[1913]	<400> 172
[1914]	Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser
[1915]	1 5
[1916]	<210> 173
[1917]	<211> 17
[1918]	<212> PRT
[1919]	<213> 人工序列
[1920]	<220>
[1921]	<223> VH ABR2
[1922]	<400> 173
[1923]	Ser Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
[1924]	1 5 10 15
[1925]	Gly
[1926]	<210> 174
[1927]	<211> 14
[1928]	<212> PRT
[1929]	<213> 人工序列
[1930]	<220>
[1931]	<223> VH ABR3
[1932]	<400> 174
[1933]	Ala Arg Asp Pro Val Gly Ala Arg Tyr Glu Val Phe Asp Tyr
[1934]	1 5 10
[1935]	<210> 175
[1936]	<211> 9
[1937]	<212> PRT
[1938]	<213> 人工序列
[1939]	<220>
[1940]	<223> VH ABR1
[1941]	<400> 175
[1942]	Phe Thr Phe Ser Val Tyr Ala Met Ser
[1943]	1 5
[1944]	<210> 176
[1945]	<211> 17
[1946]	<212> PRT
[1947]	<213> 人工序列
[1948]	<220>
[1949]	<223> VH ABR2

[1950]	<400> 176
[1951]	Ala Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[1952]	1 5 10 15
[1953]	Gly
[1954]	<210> 177
[1955]	<211> 9
[1956]	<212> PRT
[1957]	<213> 人工序列
[1958]	<220>
[1959]	<223> VH ABR3
[1960]	<400> 177
[1961]	Ala Lys Pro Ser Tyr Gln Pro Ile Tyr
[1962]	1 5
[1963]	<210> 178
[1964]	<211> 9
[1965]	<212> PRT
[1966]	<213> 人工序列
[1967]	<220>
[1968]	<223> VH ABR1
[1969]	<400> 178
[1970]	Gly Thr Phe Ser Ser Ser Ala Ile Gly
[1971]	1 5
[1972]	<210> 179
[1973]	<211> 17
[1974]	<212> PRT
[1975]	<213> 人工序列
[1976]	<220>
[1977]	<223> VH ABR2
[1978]	<400> 179
[1979]	Gly Ile Trp Pro Ile Phe Gly Thr Ala Leu Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
[1980]	1 5 10 15
[1981]	Gly
[1982]	<210> 180
[1983]	<211> 13
[1984]	<212> PRT
[1985]	<213> 人工序列
[1986]	<220>
[1987]	<223> VH ABR3
[1988]	<400> 180

[1989]	Ala Arg Asp Pro Arg Glu Tyr Ile His Val Phe Asp Ile
[1990]	1 5 10
[1991]	<210> 181
[1992]	<211> 9
[1993]	<212> PRT
[1994]	<213> 人工序列
[1995]	<220>
[1996]	<223> VH ABR1
[1997]	<400> 181
[1998]	Gly Thr Phe Ser Gly Gln Ala Ile Ser
[1999]	1 5
[2000]	<210> 182
[2001]	<211> 17
[2002]	<212> PRT
[2003]	<213> 人工序列
[2004]	<220>
[2005]	<223> VH ABR2
[2006]	<400> 182
[2007]	Gly Ile Ile Pro Ser Phe Gly Thr Ala Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
[2008]	1 5 10 15
[2009]	Gly
[2010]	<210> 183
[2011]	<211> 14
[2012]	<212> PRT
[2013]	<213> 人工序列
[2014]	<220>
[2015]	<223> VH ABR3
[2016]	<400> 183
[2017]	Ala Arg Thr Pro Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Leu Asp Val
[2018]	1 5 10
[2019]	<210> 184
[2020]	<211> 11
[2021]	<212> PRT
[2022]	<213> 人工序列
[2023]	<220>
[2024]	<223> VH ABR1
[2025]	<400> 184
[2026]	Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ala Tyr Tyr Trp Ala
[2027]	1 5 10

[2028]	<210>	185
[2029]	<211>	16
[2030]	<212>	PRT
[2031]	<213>	人工序列
[2032]	<220>	
[2033]	<223>	VH ABR2
[2034]	<400>	185
[2035]	Ser Ile Tyr Leu Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser	
[2036]	1	5 10 15
[2037]	<210>	186
[2038]	<211>	19
[2039]	<212>	PRT
[2040]	<213>	人工序列
[2041]	<220>	
[2042]	<223>	VH ABR3
[2043]	<400>	186
[2044]	Ala Arg Asp Gly Arg Tyr Gln Ser Ala Thr Ala Asp Tyr Tyr Tyr Gly	
[2045]	1	5 10 15
[2046]	Met Asp Val	
[2047]	<210>	187
[2048]	<211>	9
[2049]	<212>	PRT
[2050]	<213>	人工序列
[2051]	<220>	
[2052]	<223>	VH ABR1
[2053]	<400>	187
[2054]	Tyr Thr Phe Ala Gly Tyr Asn Met His	
[2055]	1	5
[2056]	<210>	188
[2057]	<211>	17
[2058]	<212>	PRT
[2059]	<213>	人工序列
[2060]	<220>	
[2061]	<223>	VH ABR2
[2062]	<400>	188
[2063]	Ile Ile Asn Pro Asn Ser Gly Trp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln	
[2064]	1	5 10 15
[2065]	Gly	
[2066]	<210>	189

[2067]	<211>	14
[2068]	<212>	PRT
[2069]	<213>	人工序列
[2070]	<220>	
[2071]	<223>	VH ABR3
[2072]	<400>	189
[2073]	Ala Arg Asp Pro Val Gly Ala Arg Tyr Glu Val Phe Asp Tyr	
[2074]	1	5 10

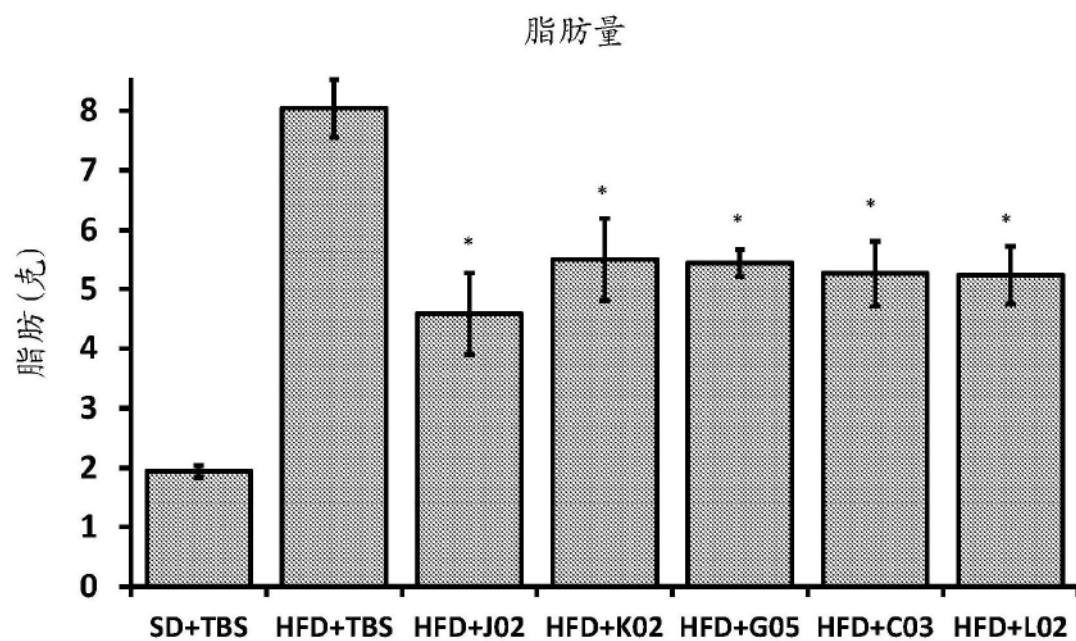


图1

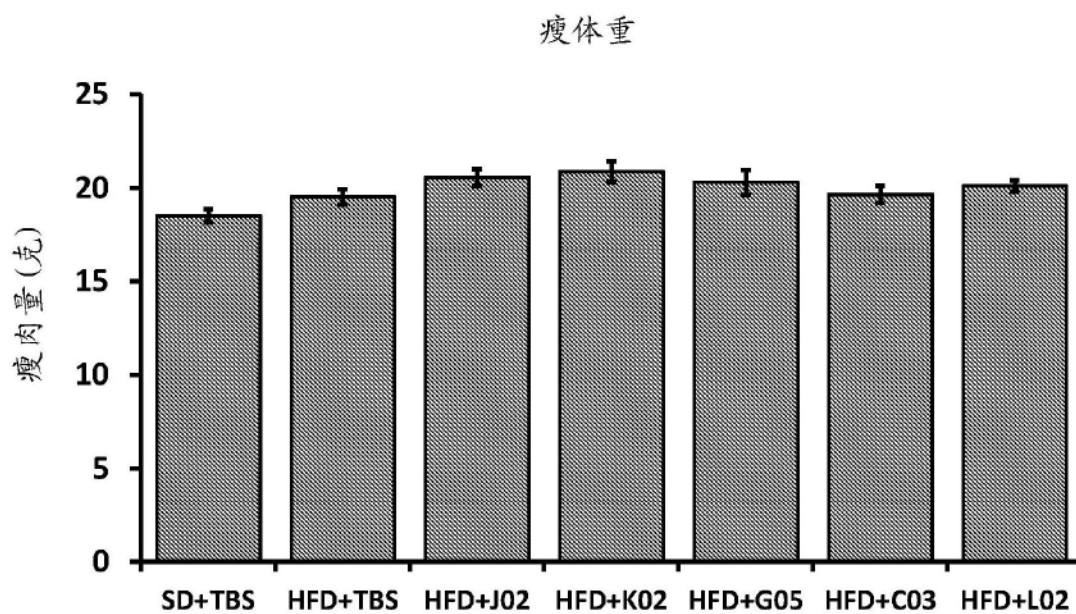


图2