(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119744271 A
(43)申请公布日 2025.04.01

(21)申请号 202380062831.9
(22)申请日 2023.09.08
(66)本国优先权数据
202211098122.X 2022.09.08 CN
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.03.04
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/CN2023/117637 2023.09.08
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2024/051802 ZH 2024.03.14
(71)申请人 鸿运华宁(杭州)生物医药有限公司
地址 310052 浙江省杭州市滨江区秋溢路288号二号楼3层302室
(72)发明人 汪笑峰 章华 张成 景书谦
(74)专利代理机构 北京市君合律师事务所 11517
专利代理师 顾云峰 何筝
(51)Int.Cl.
C07K 16/28(2006.01)
C07K 19/00(2006.01)
C07K 14/50(2006.01)
C12N 15/13(2006.01)
C12N 15/62(2006.01)
A61K 39/395(2006.01)
A61P 3/04(2006.01)
A61P 3/10(2006.01)

(54)发明名称

GIPR抗体及其与FGF21的融合蛋白,以及其药物组合物和应用

(57)摘要

提供了GIPR抗体及其与FGF21的融合蛋白,以及其药物组合物。还提供了GIPR抗体及其与FGF21的融合蛋白用于治疗、预防或改善非酒精性脂肪性肝病、非酒精性脂肪性肝炎、肥胖症或二型糖尿病一种或多种症状的方法。

CN 119744271 A

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2024 年 3 月 14 日 (14.03.2024)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2024/051802 A1

(51) 国际专利分类号:
C07K 16/28 (2006.01) *C12N 15/62* (2006.01)
C07K 19/00 (2006.01) *A61K 39/395* (2006.01)
C07K 14/50 (2006.01) *A61P 3/04* (2006.01)
C12N 15/13 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/117637

(22) 国际申请日: 2023 年 9 月 8 日 (08.09.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202211098122.X 2022年9月8日 (08.09.2022) CN

(71) 申请人: 鸿运华宁（杭州）生物医药有限公司 (**GMAX BIOPHARM LLC**) [CN/CN]; 中国浙江省杭州市滨江区秋溢路288号二号楼3层302室, Zhejiang 310052 (CN)。

(72) 发明人: 汪笑峰 (**WANG, Xiaofeng**); 中国浙江省杭州市滨江区秋溢路288号二号楼3层302室, Zhejiang 310052 (CN)。 章华 (**ZHANG, Hua**); 中国浙江省杭州市滨江区秋溢路288号二号楼3层302室, Zhejiang 310052 (CN)。 张成 (**ZHANG, Cheng**); 中国浙江省杭州市滨江区秋溢路288号二号楼3层302室, Zhejiang 310052 (CN)。 景书谦 (**JING, Shuqian**); 中国浙江省杭州市滨江区秋溢路288号二号楼3层302室, Zhejiang 310052 (CN)。

(74) 代理人: 北京市君合律师事务所 (**JUN HE LAW OFFICES**); 中国北京市东城区建国门北大街8号华润大厦20层, Beijing 100005 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。
— 包括说明书序列表部分(细则5.2(a))。

WO 2024/051802 A1

(54) **Title:** GIPR ANTIBODY, FUSION PROTEIN THEREOF WITH FGF21, PHARMACEUTICAL COMPOSITION THEREOF, AND USE THEREOF

(54) 发明名称: GIPR抗体及其与FGF21的融合蛋白，以及其药物组合物和应用

(57) **Abstract:** Provided are a GIPR antibody, a fusion protein thereof with FGF21, a pharmaceutical composition thereof, and use thereof. Further provided is a method of the GIPR antibody and the fusion protein thereof with FGF21 for treating, preventing or improving one or a plurality of symptoms of non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, obesity, or Type 2 diabetes.

(57) 摘要: 提供了GIPR抗体及其与FGF21的融合蛋白，以及其药物组合物。还提供了GIPR抗体及其与FGF21的融合蛋白用于治疗、预防或改善非酒精性脂肪性肝病、非酒精性脂肪性肝炎、肥胖症或二型糖尿病一种或多种症状的方法。

GIPR 抗体及其与 FGF21 的融合蛋白，以及其药物组合物和应用

技术领域

本文提供 GIPR 抗体及其与 FGF21 的融合蛋白，以及其药物组合物。本文还提供了 GIPR 抗体及其与 FGF21 的融合蛋白用于治疗、预防或改善非酒精性脂肪性肝病、非酒精性脂肪性肝炎、肥胖症或二型糖尿病一种或多种症状的方法。

发明背景

肠抑胃肽（Gastric Inhibitory Polypeptide, GIP）是人体在进食后，由肠道 K 细胞分泌的一种多肽荷尔蒙，包含 42 个氨基酸残基的多肽。GIP 通过激活胰腺 β 细胞表面的肠抑胃肽受体（Gastric Inhibitory Polypeptide Receptor，GIPR）参与刺激胰岛素分泌的生理过程（Tseng 等，1996，*J. Clin. Invest.* 98:2440-2445；Ravn 等，2013，*J. Biol. Chem.* 288:19760-72）。GIPR 除了胰脏外具有广泛的分布，包括了骨骼、心脏、胃、肠道和脂肪组织等（Peter 等，2013，*J. Biol. Chem.* 288:19760-72）。多样化的分布表明了 GIP/GIPR 通路在血糖调节之外，还有更多的生物学作用。实验证据显示 GIP/GIPR 信号通路至少与这些组织中的脂肪代谢密切相关（Yip 等，2000，*Life Sci.* 66:91–103）。实验数据还显示肥胖症或者糖尿病患者的血液循环中的 GIP 浓度会升高（Creutzfeldt 等，1978，*Diabetologia* 14:15–24；Flatt 等，1984，*J. Endocrinol.* 101:249–256；Salera 等，1982，*J. Clin. Endocrinol. Metab.* 55:329–336；Vilsbøll 等，2003，*J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88:2706–2713）。

Fibroblast Growth Factor (FGF21) 是一种在肝脏中合成的内源性蛋白质，属于 FGF 家族中的一员，具有调节糖和脂质代谢的重要功能（Schlein 等，2016，*Cell Metabolism.*23:441-453;Habegger 等，2013，*Diabetes.* 62:1453-1463）。FGF21 可以作用在肝脏、脂肪细胞、胰岛的 β 细胞、肌肉组织以及大脑的下丘脑，通过激活 FGF21 特异性受体而发挥其生理功能（Kharitonenkov 等，2005，*J. Clin. Invest.*115:1627-1635；Dunshe 等，2016，*J. Biol. Chem.*291:5986-5996）。FGF21 可以激活细胞膜上的受体复合物，该复合物包括 β-Klotho 和其中一种的 FGF 受体，FGFR1c、FGFR2c 或 FGFR3c。这些受体的表达是具有组织特异性的，例如，FGFR1c 是主要在脂肪组织中表达,而 FGFR2c 和 FGFR3c 主要表达在肝脏中（Yie 等，2012，*Chem. Biol. Drug Des.* 79:398-410）。脂肪组织中内源性 FGF21 的浓度在健康人中约为 100 pg/mL，而在肥胖、非酒精性脂肪肝患者中可以升高 10 倍，这预示着在肥胖、非酒精性脂肪性肝炎患者中存在 FGF21 抵抗。饮食变化也影响人体中循环的 FGF21 水平，大量饮用果糖或饮酒，会急剧增加血浆中 FGF21 水平，长时间限制蛋白质摄入，或过量摄入碳水化合物同样也会升高 FGF21 水平。

本文将 GIPR 抗体的减脂效果和 FGF21 减少肝脏炎症、纤维化和改善脂蛋白的效果叠加，通过多重作用来治疗非酒精性脂肪性肝病、非酒精性脂肪性肝炎、肥胖症和二型糖尿病。本文提供一种融合蛋白药物，用于治疗那些患有非酒精性脂肪性肝病、非酒精性脂肪性肝炎、肥胖症、及二型糖尿病中一种或多种疾病的患者。

发明内容

本文提供了能与 GIPR 特异性结合的抗体，该抗体是 GIPR 的拮抗剂。

本文还提供了一个能与 GIPR 特异性结合的抗体，其抗体包含一个、两个、三个、四个、五个、或六个氨基酸序列，其中每个氨基酸序列独立地选自于以下所列的氨基酸序列：

a．轻链 CDR1 氨基酸序列：SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 9、SEQ ID NO: 10 及 SEQ ID NO: 11；

b．轻链 CDR2 氨基酸序列：YAS、SEQ ID NO: 2；

c．轻链 CDR3 氨基酸序列：SEQ ID NO: 3、及 SEQ ID NO: 4；

d. 重链 CDR1 氨基酸序列：SEQ ID NO: 12；

e．重链 CDR2 氨基酸序列：SEQ ID NO: 13；及

f. 重链 CDR3 氨基酸序列：SEQ ID NO: 14。

本文进一步提供了一个 FGF21 融合蛋白，其包含一个能与 GIPR 特异性结合的抗体，和一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、或八个 FGF21 片段；该融合蛋白通过一肽接头序列(Linker)将一 FGF21 片段的氨基端与 GIPR 抗体轻链或重链的羧基端连接。

本文提供了一个 FGF21 融合蛋白，其包含一个能与 GIPR 特异性结合的抗体，和一个、两个、三个、或四个 FGF21 片段；该融合蛋白通过一肽接头序列(Linker)将一 FGF21 片段的氨基端与 GIPR 抗体轻链或重链的羧基端连接。

本文提供了一个 FGF21 融合蛋白，其包含一个能与 GIPR 特异性结合的抗体，和一个、或两个 FGF21 片段；该融合蛋白通过一肽接头序列(Linker)将一 FGF21 片段的氨基端与 GIPR 抗体轻链或重链的羧基端连接。

本文提供了一个 FGF21 融合蛋白，其包含一个 GIPR 抗体和一个或两个 FGF21 片段；该融合蛋白通过一肽接头序列(Linker)将 FGF21 片段的氨基端与 GIPR 抗体轻链的羧基端连接：N'-R-Linker-FGF21-C'；或者将一 FGF21 片段的氨基端和 GIPR 抗体重链的羧基端连接：N'-R-Linker-FGF21-C'；其中：N' 代表融合蛋白多肽链的氨基端，C' 代表融合蛋白多肽链的羧基端，FGF21 代表 FGF21 片段，R 为 GIPR 抗体的轻链或者重链的氨基酸序列，及 Linker 代表肽接头序列。

本文提供了一个多核苷酸，其编码本文中所述的一个 GIPR 抗体。

本文提供了一个多核苷酸，其编码本文中所述的一个 GIPR 抗体与 FGF21 的融合蛋白。

本文提供了一个载体，其包含编码本文中所述的一个 GIPR 抗体的多核苷酸。

本文提供了一个载体，其包含编码本文中所述的一个 GIPR 抗体与 FGF21 的融合蛋白的多核苷酸。

本文提供了一个宿主细胞，其包含本文中所述的一个载体。

本文提供了一个药用组合物，其包含本文所述的一个 GIPR 抗体和一个药用可接受载体。

本文提供了一个药用组合物，其包含本文所述的一个 GIPR 抗体与 FGF21 的融合蛋白和一个药用可接受载体。

本文提供了本文所述的一个 GIPR 抗体在制备用于治疗、预防或改善非酒精性脂肪性肝炎类疾病的药物中的用途。

本文提供了本文所述的一个 GIPR 抗体与 FGF21 的融合蛋白在制备用于治疗、预防或改善非酒精性脂肪性肝炎类疾病的药物中的用途。

本文提供了本文所述的一个GIPR抗体在制备用于治疗、预防或改善二型糖尿病的药物中的用途。

本文提供了本文所述的一个GIPR抗体与FGF21的融合蛋白在制备用于治疗、预防或改善二型糖尿病的药物中的用途。

本文提供了本文所述的一个GIPR抗体在制备用于减肥或者治疗、预防或改善肥胖症以及肥胖症相关病症的药物中的用途。

本文提供了本文所述的一个GIPR抗体与FGF21的融合蛋白在制备用于减肥或者治疗、预防或改善肥胖症以及肥胖症相关病症的药物中的用途。

本文提供了本文所述的一个GIPR抗体在制备用于同时治疗、预防或改善非酒精性脂肪性肝炎类疾病、肥胖症或者二型糖尿病二种及二种以上病症的药物中的用途。

本文提供了本文所述的一个GIPR抗体与FGF21的融合蛋白在制备用于同时治疗、预防或改善非酒精性脂肪性肝炎类疾病、肥胖症或者二型糖尿病二种及二种以上病症的药物中的用途。

本文提供了治疗、预防或改善非酒精性脂肪性肝炎类疾病的一种或多种症状的方法，其包括给予受试者治疗有效量的本文所述的一个GIPR抗体。

本文提供了治疗、预防或改善非酒精性脂肪性肝炎类疾病的一种或多种症状的方法，其包括给予受试者治疗有效量的本文所述的一个GIPR抗体与FGF21的融合蛋白。

本文提供了治疗、预防或改善肥胖症的一种或多种症状的方法，其包括给予受试者治疗有效量的本文所述的一个GIPR抗体。

本文提供了治疗、预防或改善肥胖症的一种或多种症状的方法，其包括给予受试者治疗有效量的本文所述的一个GIPR抗体与FGF21的融合蛋白。

本文提供了治疗、预防或改善二型糖尿病的一种或多种症状的方法，其包括给予受试者治疗有效量的本文所述的一个GIPR抗体。

本文提供了治疗、预防或改善二型糖尿病的一种或多种症状的方法，其包括给予受试者治疗有效量的本文所述的一个GIPR抗体与FGF21的融合蛋白。

附图简述

图1：显示了报告基因实验检测Fc-FGF21融合蛋白Fc-linker-FGF21（其包含SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 85与SEQ ID NO: 86）激活hFGFR1c/hKLB信号通路的激活性曲线，图1（a）EC_{50}分别是Fc-FGF21(RGE)：18.61 nM，Fc-FGF21(SEQ ID NO: 79): 5.57 nM，Fc-FGF21(SEQ ID NO: 82)：41.40 nM；图1（b）EC_{50}分别是Fc-FGF21(RGE)：8.13 nM，Fc-FGF21(SEQ ID NO: 85)：156.50 nM，Fc-FGF21(SEQ ID NO: 86)：31.44 nM。

图2：显示了报告基因实验检测GIPR抗体/FGF21融合蛋白V1W1-Linker-FGF21 (其包含SEQ ID NO: 89)、V1W2-Linker-FGF21 (其包含SEQ ID NO: 89)拮抗GIP激活hGIPR信号通路的浓度抑制曲线，IC_{50}分别是LH：6.50 nM，V1W1-FGF21(SEQ: 89)：91.14 nM，V1W2-FGF21(SEQ: 89)：15.30 nM。

图3：显示了报告基因实验检测GIPR抗体/FGF21融合蛋白V1W1-Linker-FGF21 (其包含SEQ ID NO: 89)、V1W2-Linker-FGF21 (其包含SEQ ID NO: 89)激活hFGFR1C/hKLB信号通路的激活性曲线，EC_{50}分别是Fc-FGF21(RGE)：11.65 nM，V1W1-FGF21(SEQ ID NO: 89)：16.44

nM，V1W2-FGF21(SEQ ID NO: 89)：37.80 nM。

图 4：显示了高脂饲料诱导的 C57BL/6 肥胖小鼠药效实验周期内 hGIPR 抗体/FGF21 融合蛋白 V1W1-Linker-FGF21 (其包含 SEQ ID NO: 89)、V1W2-Linker-FGF21 (其包含 SEQ ID NO: 89)高、中、低剂量下小鼠体重（a、c）和体重变化率（b、d）的时间曲线。

图 5:显示了高脂饲料诱导的肥胖小鼠药效实验周期内 hGIPR 抗体/FGF21 融合蛋白 V1W1-Linker-FGF21 (其包含 SEQ ID NO: 89)、V1W2-Linker-FGF21 (其包含 SEQ ID NO: 89)高、中、低剂量下小鼠 OGTT 时间曲线（a、c）和血糖曲线下面积值（b、d)。

图 6:显示了高脂饲料诱导的肥胖小鼠药效实验周期内 hGIPR 抗体/FGF21 融合蛋白 V1W1-Linker-FGF21 (其包含 SEQ ID NO: 89)高、中、低剂量下对小鼠肝功能血清指标（a）及脂质代谢血清指标（b）的影响。

图 7:显示了高脂饲料诱导的肥胖小鼠药效实验周期内 hGIPR 抗体/FGF21 融合蛋白 V1W2-Linker-FGF21 (其包含 SEQ ID NO: 89)高、中、低剂量对肝功能血清指标（a）及脂质代谢血清指标（b）的影响。

图 8：显示了报告基因实验检测 GIPR 抗体/FGF21 融合蛋白 V1W2-Linker-FGF21(其中包含 SEQ: 89)、V1W2-Linker-FGF21 (其包含 SEQ ID NO: 115)、V1W2-Linker-FGF21 (其包含 SEQ ID NO: 116)、V1W2-Linker-FGF21 (其包含 SEQ ID NO: 117)、V1W2-Linker-FGF21 (其包含 SEQ ID NO: 118) 激活 mFGFR1C/hKLB 信号通路的激活性曲线，EC_{50} 分别是 V1W2-FGF21(SEQ: 89)：0.80 nM，V1W2-FGF21(SEQ: 115)：1.33 nM，V1W2-FGF21(SEQ: 116)：1.35 nM，V1W2-FGF21(SEQ: 117)：1.29 nM，V1W2-FGF21(SEQ: 118)：1.71 nM。

图 9：显示了高脂饲料诱导的非酒精性脂肪肝炎小鼠药效实验周期内 hGIPR 抗体/FGF21 融合蛋白 V1W2-Linker-FGF21 (其包含 SEQ ID NO: 118)高、中、低剂量对肝功能血清指标(a)、脂质代谢血清指标（b）及 NAS 评分和纤维化评分（c）的影响。

图 10：显示了 SEQ ID NO:77 至 SEQ ID NO:89, SEQ ID NO:115 至 SEQ ID NO:118 和 SEQ ID NO:122 所示的野生型 FGF21 的变异体序列。

图 11：显示了 SEQ ID NO:29 至 SEQ ID NO:51, SEQ ID NO:61 至 SEQ ID NO:68，SEQ ID NO:103 至 SEQ ID NO:106, SEQ ID NO:111 至 SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:119 至 SEQ ID NO:121 和 SEQ ID NO:123 至 SEQ ID NO:125 所示的氨基酸或核苷酸序列。

具体实施方式

定义

除非本文另外定义，与本文相关的科学和技术术语应具有本领域普通技术人员所理解的含义。通常，与本文所述药物学、生物学、生物化学、细胞和组织培养学、生物学、分子生物学、免疫学、微生物学、遗传学和蛋白质核酸化学以及杂交相关的命名法和技术为本领域熟知和经常使用的。

本文使用标准的单字母或三字母缩写表明多聚核苷酸和多肽序列。多肽序列在书写时，带有氨基的首个氨基酸残基（N'）在最左而带有羧基的最末氨基酸残基（C'）在最右，例如本文所涉及的 FGF21 片段序列：SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:78、 SEQ ID NO:79、 SEQ ID NO:80、SEQ ID NO:81、SEQ ID NO: 82、 SEQ ID NO: 83、 SEQ ID NO: 84、 SEQ ID NO: 85、 SEQ ID NO: 86、SEQ ID NO: 87、SEQ ID NO: 88、SEQ ID NO: 89、SEQ ID NO: 115、SEQ ID NO: 116、SEQ ID NO: 117、SEQ ID NO: 118 及 SEQ ID NO: 122。单链核酸序列和双链核酸序列的

上游链的5'端在左而它们的3'端在右。多肽的具体部分可由氨基酸残基编号表示，例如氨基酸80至130，或由该位点的实际残基表示例如Lys80至Lys130。也可通过解释其与参比序列的差异描述具体的多肽或多聚核苷酸序列。

术语"肽"、"多肽"、和"蛋白"均指包含两个或多个通过肽健相互连接的氨基酸的分子。这些术语涵盖例如天然和人工蛋白和蛋白序列的多肽类似物(例如突变蛋白、变异体和融合蛋白)以及转录后或否则为共价或非共价修饰的蛋白。肽、多肽或蛋白可为单体或多聚体。

术语"多肽片段"指与对应的全长蛋白相比具有氨基端和/或羧基端缺失的多肽。片段长度可为，例如，至少5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、50、70、80、90、100、150、或200个氨基酸。片段长度可为，例如，最多1000、750、500、250、200、175、150、125、100、90、80、70、60、50、40、30、20、15、14、13、12、11、或10个氨基酸。片段可在其一端或两端进一步包含一个或多个附加氨基酸，例如，来自不同天然蛋白质的氨基酸序列（例如，Fc或亮氨酸拉链结构域）或人工氨基酸序列（例如，人工接头序列)。

本文的多肽包括以任何原因和经任何方法修饰的多肽，例如，以：(1)降低蛋白水解敏感性，(2)降低氧化敏感性，(3)改变形成蛋白复合物的亲和性，(4)改变结合亲和性，以及(5)赋予或修饰其它物理化学或功能性质。类似物包含多肽的突变蛋白。例如，可在天然序列（例如在形成分子内接触的结构域之外的多肽部分）中进行单个或多个氨基酸替换（例如，保守氨基酸替换)。"保守氨基酸替换"为不显著改变母体序列结构特性者（例如，替换氨基酸不应破坏母体序列中出现的螺旋或干扰其它赋予母体序列特性或对其功能是必须的二级结构类型)。

多肽的"变异体"包含相对于另一多肽序列在氨基酸序列中插入、缺失和/或替换了一个或多个氨基酸残基的氨基酸序列。本文的变异体包括蛋白的变异体、抗体的变异体、抗体融合蛋白的变异体。在本文的多个实施例中，使用的抗体融合蛋白包含的FGF21部分具有多种不同的变异体，例如，SEQ ID NO:77至SEQ ID NO:89, SEQ ID NO:115至SEQ ID NO:118及SEQ ID NO:122描述了这样的野生型FGF21的变异体序列，它们保留了与野生型FGF21相比相当的生物学活性和蛋白结构，同时序列中带有与野生型FGF21相比，一个或多个氨基酸残基的插入、缺失和/或替换。这些FGF21变异体和本文后面所描述的抗体融合时，形成了野生型FGF21融合蛋白的"变异体"，例如，SEQ ID NO:104至SEQ ID NO:106，SEQ ID NO:119至SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:123至SEQ ID NO:125描述了这样的FGF21融合蛋白的变异体的重链序列。

多肽的"衍生物"为经化学修饰的多肽，例如通过与其它化学部分例如聚乙二醇、白蛋白(例如人血清白蛋白）结合、磷酸化和糖基化。

除非另外说明，术语"抗体"包括两个全长重链和两个全长轻链的抗体，以及其衍生物，变异体、片段、和突变蛋白，其实例见下文。

术语"抗体"为包含与抗原结合部分并任选为允许抗原结合部分采取促进该抗体与该抗原结合的构象的支架或框架部分的蛋白。抗体的实例包括完整抗体、抗体片段（例如抗体的抗原结合部分)、抗体衍生物、抗体类似物和抗体突变体，及其融合蛋白。该抗体可包含例如可选择的蛋白支架或具有移植CDRs或CDRs衍生物的人工支架。该支架包括但不限于包含被引入的例如以稳定化该抗体的三维结构的抗体衍生支架以及包含例如生物相容性多聚体的全合成支架。参见，例如，Korndorfer等，2003，*Proteins* 53:121-129; Roque 等，2004, *Biotechnol. Prog.* 20:639-654。此外，该抗体可以是模拟肽抗体（"PAMs"）或包含模拟抗体的支架，其如支架一

样利用纤维蛋白连接素。

抗体可具有例如天然免疫球蛋白的结构。“免疫球蛋白”为四聚体分子。在天然的免疫球蛋白中，各四聚体由两个相同的多肽链对组成，各对具有一个“轻”链（约 25 kDa）和一个“重”链（约 50-70kDa）。各链的氨基端包括约 100 至 110 氨基酸的可变结构域，主要与抗原识别相关。各链的羧基端部分确定了主要与效应器作用相关的恒定区。人的抗体轻链分为 κ 和 λ 轻链。重链分为 μ、δ、α 或 ε，并确定了抗原的同种型，例如分别为 IgM、IgD、IgG、IgA、和 IgE。在轻链和重链中，可变和恒定区由约 12 或更多个氨基酸的“J”区连接，重链也包括约 10 多个氨基酸的“D”区。参见，Fundamental Immunology Ch.7（Paul 编辑，第 2 版，Raven Press，1989）。各轻/重链对的可变区形成抗体结合位点，这样一个完整的免疫球蛋白具有两个结合位点。

天然免疫球蛋白链显示出由三个高度可变区连接的相对保守骨架区（FR）的相同基本结构，也被称作互补决定区或 CDRs。从 N 端到 C 端，轻和重链均包含结构域 FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、和 FR4。各结构域氨基酸的分配与 Kabat 等在 Sequences of Proteins of Immunological Interest，第 5 版，U.S. Dept. of Health and Human Services, PHS，NIH，NIH Publication No. 91-3242，1991 中的定义一致。

除非另外指明，“抗体”指完整的免疫球蛋白或其可与完整抗体竞争特异性结合的抗原结合部分。可由重组 DNA 技术或通过酶或化学裂解完整抗体生产抗原结合部分。抗原结合部分包括，尤其是，Fab、Fab’、$F(ab')_2$、Fv、结构域抗体（dAbs），包括互补决定区（CDRs）的片段、单链抗体(scFv)、嵌合抗体、双链抗体(diabodies)、三链抗体(triabodies)、四链抗体(tetrabodies)和至少包含足以赋予多肽特异抗原结合的免疫球蛋白的一部分的多肽。

Fab 片段为具有 V_L、V_H、C_L、和 C_{H1} 结构域的单价片段；$F(ab')_2$ 片段为具有两个在铰链区由二硫键连接的 Fab 片段的二价片段；Fv 片段具有 V_H 和 V_L 结构域；dAb 片段具有 V_H 结构域、V_L 结构域，或 V_H 或 V_L 结构域的抗原结合片段(美国专利号 US 6,846,634 及 US 6,696,245；美国专利申请公开号 US 2005/0202512、US 2004/0202995、US 2004/0038291、US 2004/0009507、及 US 2003/0039958； Ward 等，1989，*Nature* 341:544-546)。

单链抗体(scFv)为一融合蛋白，其中的 V_L 和 V_H 区由接头(例如，合成的氨基酸残基序列)连接以形成连续蛋白质的抗体，其中该接头足够长以允许该蛋白链折叠回自身并形成单价抗原结合位点（参见，例如，Bird 等，1988，*Science* 242:423-26；和 Huston 等，1988，*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 85:5879-83)。

双链抗体为包含两个多肽链的二价抗体，其中各多肽链包含由接头连接的 V_H 和 V_L 结构域，该接头很短以致于不允许两个结构域在相同链上的配对，因此允许各结构域与另一多肽链上的互补结构域配对（参见，例如，Holliger 等，1993，*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 90:6444-48；和 Poljak 等，1994，*Structure* 2:1121-23)。如果双链抗体的两个多肽链是相同的，那么由它们配对得到的双链抗体将具有相同的抗原结合位点。具有不同序列的多肽链可用于制备具有不同抗原结合位点的双链抗体。相似地，三链抗体和四链抗体分别为包含三个和四个多肽链的抗体并分别形成三个和四个抗原结合位点，其可相同或不同。

本文使用 Kabat 等在 Sequences of Proteins of Immunological Interest，第 5 版, U.S. Dept. of Health and Human Services, PHS, NIH, NIH Publication No.91-3242，1991 中描述的方法鉴定给定抗体的互补决定区（CDRs）和框架区（FR）。可向分子中共价或非共价并入一个或多个 CDRs 使其成为抗体。抗体可以较大多肽链并入 CDR(s)。可将 CDR(s)共价连接至另一多肽链，或非

共价并入 CDR(s)。CDRs 允许抗体与具体的相关抗原特异性结合。

抗体可有一个或多个结合位点。如果多于一个结合位点，该结合位点可与另一个相同或不同。例如，天然人免疫球蛋白通常具有两个相同的结合位点，而“双特异性”或“双功能”抗体具有两个不同的结合位点。

术语“鼠源抗体”包括具有一个或多个来源于小鼠免疫球蛋白序列的可变区和恒定区的抗体。

术语“人源化抗体”是将小鼠抗体分子的互补决定区序列移植到人抗体可变区框架中而制成的抗体。

术语“抗原结合结构域”、“抗原结合区”或“抗原结合位点”为包含与抗原相互作用的氨基酸残基并有助于抗体对抗原的特异性和亲和力的抗体的部分。对与其抗原特异性结合的抗体而言，这将包括至少部分的至少一个其 CDR 结构域。

术语“表位”为与抗体（例如，通过抗体）结合的分子部分。表位可包含分子的非连续部分（例如，在多肽中，在多肽的一级序列中不连续的氨基酸残基在该多肽的三级和四级结构中相互足够接近以致于被一个抗体结合）。

两个多聚核苷酸或两个多肽序列的“相同百分比”由使用 GAP 计算机程序（GCG Wisconsin Package；version 10.3 (Accelrys，San Diego，CA)的一部分）使用其默认参数比较序列测定。

术语“多聚核苷酸”、“寡聚核苷酸”和“核酸”可在全文中交替使用并包括 DNA 分子(例如，cDNA 或基因组 DNA)、RNA 分子（例如 mRNA)、使用核苷酸类似物（例如，肽核酸和非天然核苷酸类似物）生成的 DNA 或 RNA 类似物及其杂交体。核酸分子可为单链或双链。在一个实施方案中，本文的核酸分子包含编码本文提供抗体或其片段、衍生物、突变蛋白或变异体连续的开放阅读框。

如果它们的序列可反向平行排列则两个单链多聚核苷酸是相互“互补的”，这样一个多聚核苷酸中的各核苷酸与另一多聚核苷酸中的互补核苷酸相反，不会引入空隙并且各序列的 5’或 3’端没有未配对的核苷酸。如果两个多聚核苷酸可在中等严格条件下相互杂交那么一个多聚核苷酸与另一多聚核苷酸“互补”。因此，一个多聚核苷酸可与另一多聚核苷酸互补，但并不是它的互补序列。

术语“载体”为可用于将与其相连的另一核酸引入细胞的核酸。载体的一种类型为“质粒”，其指可连接附加核酸区段的线性或环状双链 DNA 分子。载体的另一类型为病毒载体（例如，复制缺陷逆转录病毒、腺病毒和腺病毒伴随病毒)，其中可将附加 DNA 区段引入病毒基因组。某些载体可在它们被引入的宿主细胞中自主复制（例如，包含细菌复制起点的细菌载体以及游离型哺乳动物载体)。其它载体（例如，非游离型哺乳动物载体）在引入宿主细胞时整合入宿主细胞的基因组中并因此与宿主基因组一起复制。“表达载体”为可引导所选多聚核苷酸表达的载体类型。

如果调控序列影响核苷酸序列的表达（例如，表达水平、时间或位点）那么核苷酸序列与调控序列“可操作地相连”。“调控序列”为可影响与其可操作相连的核酸的表达（例如，表达水平、时间或位点）的核酸。调控基因，例如，直接对受调控核酸发挥作用或通过一个或多个其它分子(例如，与调控序列和/或核酸结合的多聚核苷酸)的作用。调控序列的实例包括启动子、增强子和其它表达控制元件（例如，多腺苷酸化信号)。调控序列的进一步实例描述于例如 Goeddel，1990, Gene Expression Technology: Methods in Enzymology, Volume 185, Academic Press,

San Diego, CA； and Baron 等, 1995, *Nucleic Acids Res.* 23:3605-06。

术语“宿主细胞”为用于表达核酸例如本文提供核酸的细胞。宿主细胞可为原核生物，例如大肠杆菌，或者其可为真核生物，例如单细胞真核生物（例如，酵母或其它真菌）、植物细胞（例如烟草或番茄植物细胞）、动物细胞（例如，人细胞、猴细胞、仓鼠细胞、大鼠细胞、小鼠细胞或昆虫细胞）或杂交瘤。通常，宿主细胞为可用多肽编码核酸转化或转染的培养细胞，其可接着在宿主细胞中表达。短语“重组宿主细胞”可用于表述用预期表达的核酸转化或转染的宿主细胞。宿主细胞也可为包含该核酸但是不以期望水平表达的细胞，除非向该宿主细胞引入了调控序列这样其与核酸可操作地相连。应理解的是术语宿主细胞不仅指具体的受试者细胞也指该细胞的子代或可能的子代。由于例如突变或环境影响后续世代会出现某些修饰，该子代事实上可能与母体细胞不同但是仍然属于本文使用的术语范围。

肠抑胃肽受体

肠抑胃肽受体属于七次跨膜的G蛋白偶联受体家族的B型，其通过异源三聚体鸟嘌呤核苷酸结合蛋白（G 蛋白）与一个或多个胞内信号传导途径偶联（Drucker等，2006，*Cell Metab.* 3:153-65)。截止目前的研究发现，GIPR主要表达于胰岛β细胞和脂肪细胞表面（Ravn等，2013，*J. Biol. Chem.* 288:19760-72)，同时参与人体内的糖代谢和脂代谢过程，因此也与糖尿病、肥胖症及相关病症紧密关联（Skaw等，2016，*Diabetes Obes. Metab.* 18:847–854)。本文中所使用的“人GIPR”和“hGIPR”均指代人源的肠抑胃肽受体，可交替使用。本文中所使用的“鼠GIPR”和“mGIPR”均指代鼠源的肠抑胃肽受体，也可交替使用。

在一个实施方案中，本文提供的抗体是与人GIPR特异性结合的抗体。在另一个实施方案中，本文提供的抗体是与细胞膜上的GIPR特异性结合的抗体，并且该抗体能抑制或者阻断GIP信号在这些细胞内的传导。在另一个实施方案中，本文提供的抗体是与人GIPR特异性结合的抗体，并且该抗体能与其它物种的GIPR结合（例如猴子或小鼠），并阻断在这些物种中GIP的信号传导。在进一步的实施例中，本文提供的抗体是与人GIPR结合的鼠源抗体，并且该抗体能与其它物种的GIPR结合（例如猴子)。

在一个实施方案中，GIPR的氨基酸和多聚核苷酸序列如下所列，序列数据来源于美国国立生物技术信息中心的GeneBank数据库以及欧洲生物信息研究所的Uniprot数据库：

人（Homo sapiens）多聚核苷酸，登录号：S79852；

人（Homo sapiens）氨基酸，登录号：AAB35419.2。

肠抑胃肽受体抗体（GIPR 抗体）

在一个实施方案中，本文提供的是 GIPR 抗体。在另一个实施方案中，本文提供的 GIPR 抗体是完整 GIPR 抗体。在另一个实施方案中，本文提供的 GIPR 抗体是 GIPR 抗体片段。在另一个实施方案中，本文提供的 GIPR 抗体是 GIPR 抗体衍生物。在另一个实施方案中，本文提供的 GIPR 抗体是 GIPR 抗体突变蛋白质。在进一步的实施方案中，本文提供的 GIPR 抗体是 GIPR 抗体变异体。

在一个实施方式中，本文提供的 GIPR 抗体包含一个、两个、三个、四个、五个、或六个氨基酸序列，其中每个氨基酸序列独立地选自于以下所列氨基酸序列：

a．轻链 CDR1 氨基酸序列：SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 9、SEQ ID NO: 10、及 SEQ ID NO: 11；

b．轻链 CDR2 氨基酸序列：YAS、SEQ ID NO: 2；

c．轻链 CDR3 氨基酸序列：SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4；

d. 重链 CDR1 氨基酸序列：SEQ ID NO: 12；

e．重链 CDR2 氨基酸序列：SEQ ID NO: 13；及

f. 重链 CDR3 氨基酸序列：SEQ ID NO: 14。

表 1 列出本文提供的 GIPR 抗体的轻链 CDRs 的氨基酸序列，以及其相应的多聚核苷酸编码序列。表 2 列出本文提供的 GIPR 抗体的重链 CDRs 的氨基酸序列，以及其相应的多聚核苷酸编码序列。

表 1：轻链 CDRs 的氨基酸序列及其多聚核苷酸编码序列

	CDR1	CDR2	CDR3
A-1 核苷酸	cagtccgtgaacacagatgtgaagtcttat (SEQ ID NO: 15)	tatgccagc 或 tatgccagcaac (SEQ ID NO: 16)	cagcacagcttcgatttcccctacacc (SEQ ID NO: 17)
A-1 氨基酸	QSVNTDVKSY (SEQ ID NO: 1)	YAS 或 YASN (SEQ ID NO: 2)	QHSFDFPYT (SEQ ID NO: 3)
A-2 核苷酸	cagtccgtgaacacagacgtgtactcttat (SEQ ID NO: 19)	tatgccagc 或 tatgccagcaac (SEQ ID NO: 16)	cagcacagcttcgatttcccctacacc (SEQ ID NO: 17)
A-2 氨基酸	QSVNTDVYSY (SEQ ID NO: 5)	YAS 或 YASN (SEQ ID NO: 2)	QHSFDFPYT (SEQ ID NO: 3)
A-3 核苷酸	cagtccgtgaacacagccgactactcttat (SEQ ID NO: 20)	tatgccagc 或 tatgccagcaac (SEQ ID NO: 16)	cagcacagcttcgatttcccctacacc (SEQ ID NO: 17)
A-3 氨基酸	QSVNTADYSY (SEQ ID NO: 6)	YAS 或 YASN (SEQ ID NO: 2)	QHSFDFPYT (SEQ ID NO: 3)
A-4 核苷酸	cagtccgtgaacacaaaggactactcttat (SEQ ID NO: 21)	tatgccagc 或 tatgccagcaac (SEQ ID NO: 16)	cagcacagcttcgatttcccctacacc (SEQ ID NO: 17)
A-4 氨基酸	QSVNTKDYSY (SEQ ID NO: 7)	YAS 或 YASN (SEQ ID NO: 2)	QHSFDFPYT (SEQ ID NO: 3)
A-5 核苷酸	cagtccgtgaacacagatgtgggctcttat (SEQ ID NO: 22)	tatgccagc 或 tatgccagcaac (SEQ ID NO: 16)	cagcacagcttcgatttcccctacaccg (SEQ ID NO: 17)
A-5 氨基酸	QSVNTDVGSY (SEQ ID NO: 8)	YAS 或 YASN (SEQ ID NO: 2)	QHSFDFPYT (SEQ ID NO: 3)
A-6 核苷酸	cagtccgtgaacacagacagctactcttat (SEQ ID NO: 23)	tatgccagc 或 tatgccagcaac (SEQ ID NO: 16)	cagcacagcttcgatttcccctacacc (SEQ ID NO: 17)
A-6 氨基酸	QSVNTDSYSY (SEQ ID NO: 9)	YAS 或 YASN (SEQ ID NO: 2)	QHSFDFPYT (SEQ ID NO: 3)
A-7 核苷酸	cagtccgtgaacacagatgtgaagtcttat (SEQ ID NO: 24)	tatgccagc 或 tatgccagcaac (SEQ ID NO: 16)	cagcacagcttcgatttcccctacacc (SEQ ID NO: 17)
A-7	QSVNTDVKSY (SEQ ID NO: 10)	YAS 或 YASN	QHSFDFPYT (SEQ ID NO: 3)

	CDR1	CDR2	CDR3
氨基酸		(SEQ ID NO: 2)	
A-8 核苷酸	cagtccgtgaacaaggatgtgtactctta (SEQ ID NO: 25)	tatgccagc 或 tatgccagcaac (SEQ ID NO: 16)	cagcacagcttcgatttcccctacacc (SEQ ID NO: 17)
A-8 氨基酸	QSVNKDVYSY (SEQ ID NO: 11)	YAS 或 YASN (SEQ ID NO: 2)	QHSFDFPYT (SEQ ID NO: 3)
A-9 核苷酸	cagtccgtgaacacagatgtgaagtcttat (SEQ ID NO: 15)	tatgccagc 或 tatgccagcaac (SEQ ID NO: 16)	cagcacagcttcgatgacccctac (SEQ ID NO: 18)
A-9 氨基酸	QSVNTDVKSY (SEQ ID NO: 1)	YAS 或 YASN (SEQ ID NO: 2)	QHSFDDPYT (SEQ ID NO: 4)

表 2：重链 CDRs 的氨基酸序列及其多聚核苷酸编码序列

	CDR1	CDR2	CDR3
A-1 核苷酸	ggctactctatcacaagcgattatgcc (SEQ ID NO: 26)	atctcctatcgcggcatcgcc (SEQ ID NO: 27)	gtgcggggcgagtatggccccg gcaatttcgacttt (SEQ ID NO: 28)
A-1 氨基酸	GYSITSDYA (SEQ ID NO: 12)	ISYRGIA (SEQ ID NO: 13)	VRGEYGPGNFDF (SEQ ID NO: 14)

在一个实施方案中，本文提供的抗体包含与表 1 和表 2 中所列的 CDR 氨基酸序列中之一相差 5、4、3、2、或 1 个单氨基酸添加、替换和／或缺失的序列。在另一个实施方案中，本文提供的抗体包含与表 1 和表 2 中所列的 CDR 氨基酸序列中之一相差 4、3、2、或 1 个单氨基酸添加、替换和／或缺失的序列。

在另一个实施方案中，本文提供的抗体包含与表 1 和表 2 中所列的 CDR 氨基酸序列中之一相差 3、2、或 1 个单氨基酸添加、替换和／或缺失的序列。

在另一个实施方案中，本文提供的抗体包含与表 1 和表 2 中所列的 CDR 氨基酸序列中之一相差 2 或 1 个单氨基酸添加、替换和／或缺失的序列。

在进一步的实施方案中，本文提供的抗体包含与表 1 和表 2 中所列的 CDR 氨基酸序列中之一相差 1 个单氨基酸添加、替换和／或缺失的序列。

在一个实施方案中，本文提供的 GIPR 抗体包含一个或两个氨基酸序列，其中每个氨基酸序列独立地选自于以下所列氨基酸序列：

a．轻链 CDR1 氨基酸序列：SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 9、SEQ ID NO: 10、及 SEQ ID NO: 11；及

b． 重链 CDR1 氨基酸序列：SEQ ID NO: 12。

在另一个实施方案中，本文提供的 GIPR 抗体包含一个或两个氨基酸序列，其中每个氨基酸序列独立地选自于以下所列氨基酸序列：

a．轻链 CDR2 氨基酸序列：YAS、SEQ ID NO: 2 及

b． 重链 CDR2 氨基酸序列：SEQ ID NO: 13。

在另一个实施方案中，本文提供的 GIPR 抗体包含一个或两个氨基酸序列，其中每个氨基酸序列独立地选自于以下所列氨基酸序列：

a．轻链 CDR3 氨基酸序列：SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4；及

b. 重链 CDR3 氨基酸序列：SEQ ID NO: 14。

在另一个实施方案中，本文提供的 GIPR 抗体包含一个，两个，三个，或四个氨基酸序列，其中每个氨基酸序列独立地选自于以下所列的氨基酸序列：

a. 轻链 CDR1 氨基酸序列：SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 9、SEQ ID NO: 10、及 SEQ ID NO: 11；

b. 重链 CDR1 氨基酸序列：SEQ ID NO: 12；

c. 轻链 CDR2 氨基酸序列：YAS、SEQ ID NO: 2；及

d. 重链 CDR2 氨基酸序列：SEQ ID NO: 13。

在另一个实施方案中，本文提供的 GIPR 抗体包含一个，两个，三个，或四个氨基酸序列，其中每个氨基酸序列独立地选自于以下所列的氨基酸序列：

a. 轻链 CDR1 氨基酸序列：SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 9、SEQ ID NO: 10、及 SEQ ID NO: 11；

b. 重链 CDR1 氨基酸序列：SEQ ID NO: 12；

c. 轻链 CDR3 氨基酸序列：SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4；及

d. 重链 CDR3 氨基酸序列：SEQ ID NO: 14。

在进一步的实施方案中，本文提供的 GIPR 抗体包含一个，两个，三个，或四个氨基酸序列，其中每个氨基酸序列独立地选自于以下所列的氨基酸序列：

a. 轻链 CDR2 氨基酸序列：YAS、SEQ ID NO: 2；

b. 重链 CDR2 氨基酸序列：SEQ ID NO: 13；

c. 轻链 CDR3 氨基酸序列：SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4；及

d. 重链 CDR3 氨基酸序列：SEQ ID NO: 14。

在一个实施方案中，本文提供的 GIPR 抗体包含一个，两个，或三个氨基酸序列，其中每个氨基酸序列独立地选自于以下所列的氨基酸序列：SEQ ID NO: 1、YAS、SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 9、SEQ ID NO: 10、及 SEQ ID NO: 11。

在另一个实施方案中，本文提供的 GIPR 抗体包含一个，两个，或三个氨基酸序列，其中每个氨基酸序列独立地选自于以下所列的氨基酸序列：SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 14。

在一个实施方案中，本文提供的 GIPR 抗体包含一个独立地选自于以下所列的轻链和重链 CDR1 氨基酸序列的组合：SEQ ID NO: 1 与 SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 5 与 SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 6 与 SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 7 与 SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 8 与 SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 9 与 SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 10 与 SEQ ID NO:12、及 SEQ ID NO: 11 与 SEQ ID NO: 12。

在另一个实施方案中，本文提供的 GIPR 抗体包含一个独立地选自于以下所列的轻链和重链 CDR2 氨基酸序列的组合：YAS 与 SEQ ID NO: 13、及 SEQ ID NO: 2 与 SEQ ID NO: 13。

在进一步的实施方案中，本文提供的 GIPR 抗体包含一个独立地选自于以下所列的轻链和重链 CDR3 氨基酸序列的组合：SEQ ID NO: 3 与 SEQ ID NO:14、SEQ ID NO: 4 与 SEQ ID NO: 14。

在一个实施方案中，本文提供的 GIPR 抗体包含：

a. 一个独立地选自于以下所列的轻链和重链 CDR1 氨基酸序列的组合：SEQ ID NO: 1 与 SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 5 与 SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 6 与 SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 7 与 SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 8 与 SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 9 与 SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 10 与 SEQ ID NO: 12、及 SEQ ID NO: 11 与 SEQ ID NO: 12；和

b. 一个独立地选自于以下所列的轻链和重链 CDR2 氨基酸序列的组合：YAS 与 SEQ ID NO: 13、及 SEQ ID NO: 2 与 SEQ ID NO: 13。

在另一个实施方案中，本文提供的 GIPR 抗体包含：

a. 一个独立地选自于以下所列的轻链和重链 CDR1 氨基酸序列的组合：SEQ ID NO: 1 与 SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 5 与 SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 6 与 SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 7 与 SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 8 与 SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 9 与 SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 10 与 SEQ ID NO: 12、及 SEQ ID NO: 11 与 SEQ ID NO: 12；和

b. 一个独立地选自于以下所列的轻链和重链 CDR3 氨基酸序列的组合：SEQ ID NO: 3 与 SEQ ID NO:14、SEQ ID NO: 4 与 SEQ ID NO: 14。

在另一个实施方案中，本文提供的 GIPR 抗体包含：

a. 一个独立地选自于以下所列的轻链和重链 CDR2 氨基酸序列的组合：YAS 与 SEQ ID NO: 13、及 SEQ ID NO: 2 与 SEQ ID NO: 13；和

b. 一个独立地选自于以下所列的轻链和重链 CDR3 氨基酸序列的组合：SEQ ID NO: 3 与 SEQ ID NO:14、SEQ ID NO: 4 与 SEQ ID NO: 14。

在进一步实施方案中，本文提供的 GIPR 抗体包含：

a. 一个独立地选自于以下所列的轻链和重链 CDR1 氨基酸序列的组合：SEQ ID NO: 1 与 SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 5 与 SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 6 与 SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 7 与 SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 8 与 SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 9 与 SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 10 与 SEQ ID NO: 12、及 SEQ ID NO: 11 与 SEQ ID NO: 12；

b. 一个独立地选自于以下所列的轻链和重链 CDR2 氨基酸序列的组合：YAS 与 SEQ ID NO: 13、及 SEQ ID NO: 2 与 SEQ ID NO: 13；和

c. 一个独立地选自于以下所列的轻链和重链 CDR3 氨基酸序列的组合：SEQ ID NO: 3 与 SEQ ID NO:14、SEQ ID NO: 4 与 SEQ ID NO: 14。

在一个实施方案中，本文提供的 GIPR 抗体包含：

a. 轻链和重链 CDR1、CDR2、及 CDR3 氨基酸序列的组合：SEQ ID NO: 1、YAS 或 SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 13、及 SEQ ID NO: 14；

b. 轻链和重链 CDR1、CDR2、及 CDR3 氨基酸序列的组合：SEQ ID NO: 5、YAS 或 SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 13、及 SEQ ID NO: 14；

c. 轻链和重链 CDR1、CDR2、及 CDR3 氨基酸序列的组合：SEQ ID NO: 6、YAS 或 SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 13、及 SEQ ID NO: 14；

d. 轻链和重链 CDR1、CDR2、及 CDR3 氨基酸序列的组合：SEQ ID NO: 7、YAS 或 SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 13、及 SEQ ID NO: 14；

e. 轻链和重链 CDR1、CDR2、及 CDR3 氨基酸序列的组合：SEQ ID NO: 8、YAS 或 SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 13、及 SEQ ID NO: 14；

f. 轻链和重链 CDR1、CDR2、及 CDR3 氨基酸序列的组合：SEQ ID NO: 9、YAS 或 SEQ

ID NO: 2、SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 13、及 SEQ ID NO: 14；

g. 轻链和重链 CDR1、CDR2、及 CDR3 氨基酸序列的组合：SEQ ID NO: 10、YAS 或 SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 13、及 SEQ ID NO: 14；或

h. 轻链和重链 CDR1、CDR2、及 CDR3 氨基酸序列的组合：SEQ ID NO: 11、YAS 或 SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 13、及 SEQ ID NO: 14。

i. 轻链和重链 CDR1、CDR2、及 CDR3 氨基酸序列的组合：SEQ ID NO: 1、YAS 或 SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 13、及 SEQ ID NO: 14。

在一个实施方案中，本文提供的 GIPR 抗体包含一个或两个氨基酸序列，其中每个氨基酸序列独立地选自于以下所列氨基酸序列：

a．轻链可变结构域氨基酸序列：SEQ ID NO: 29、SEQ ID NO: 30、SEQ ID NO: 31、SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 33、SEQ ID NO: 34、SEQ ID NO: 35、SEQ ID NO: 36、及 SEQ ID NO:37；及与其任一序列有至少 80%、至少 85%、至少 90%、或至少 95%相同的氨基酸序列；及

b． 重链可变结构域氨基酸序列：SEQ ID NO: 38；及与其序列有至少 80%、至少 85%、至少 90%、或至少 95%相同的氨基酸序列。

在另一个实施方案中，本文提供的 GIPR 抗体的多聚核苷酸编码序列包含一个或两个多聚核苷酸编码序列，其中每个多聚核苷酸编码序列独立地选自于以下所列多聚核苷酸序列：

a．轻链可变结构域多聚核苷酸编码序列：SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 40、SEQ ID NO: 41、SEQ ID NO: 42、SEQ ID NO: 43、SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO: 46 及 SEQ ID NO: 47；及与其任一序列有至少 80%、至少 85%、至少 90%、或至少 95%相同的多聚核苷酸编码序列；及

b． 重链可变结构域多聚核苷酸编码序列：SEQ ID NO:48；及与其序列有至少 80%、至少 85%、至少 90%、或至少 95%相同的多聚核苷酸编码序列。

在一个实施方案中，本文提供的 GIPR 抗体包含一个独立地选自于以下所列的氨基酸序列：SEQ ID NO: 29、SEQ ID NO: 30、SEQ ID NO: 31、SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 33、SEQ ID NO: 34、SEQ ID NO: 35、SEQ ID NO: 36、及 SEQ ID NO:37。

在另一个实施方案中，本文提供的 GIPR 抗体包含一个独立地选自于以下所列的氨基酸序列：SEQ ID NO: 38。

在一个实施方案中，本文提供的 GIPR 抗体包含一个独立地选自于以下所列的轻链与重链可变结构域氨基酸序列的组合：SEQ ID NO: 29 与 SEQ ID NO: 38、SEQ ID NO: 30 与 SEQ ID NO: 38、SEQ ID NO: 31 与 SEQ ID NO: 38、SEQ ID NO: 32 与 SEQ ID NO: 38、SEQ ID NO: 33 与 SEQ ID NO: 38、SEQ ID NO: 34 与 SEQ ID NO: 38、SEQ ID NO: 35 与 SEQ ID NO: 38、SEQ ID NO: 36 与 SEQ ID NO: 38 及 SEQ ID NO: 37 与 SEQ ID NO: 38。

在一个实施方案中，本文提供的 GIPR 抗体包含一个独立地选自于以下所列的氨基酸序列：SEQ ID NO: 29、SEQ ID NO: 30、SEQ ID NO: 34、SEQ ID NO: 35、SEQ ID NO: 36 及 SEQ ID NO: 37。

在另一个实施方案中，本文提供的 GIPR 抗体包含一个独立地选自于以下所列的轻链与重链可变结构域氨基酸序列的组合：SEQ ID NO: 29 与 SEQ ID NO: 38(L1H1)、SEQ ID NO: 30 与 SEQ ID NO: 38(L2H1)、SEQ ID NO: 31 与 SEQ ID NO: 38(L3H1)、SEQ ID NO: 32 与 SEQ ID

NO: 38(L4H1)、SEQ ID NO: 33 与 SEQ ID NO: 38(L5H1)、SEQ ID NO: 34 与 SEQ ID NO: 38(L6H1)、SEQ ID NO: 35 与 SEQ ID NO: 38(L7H1)、SEQ ID NO: 36 与 SEQ ID NO: 38(L8H1)、SEQ ID NO: 37 与 SEQ ID NO: 38(L9H1)。

本文也可用“LxHy”符号来指代所提供的 GIPR 抗体，其中“x”对应于轻链可变区序列代号；“y”对应于重链可变区序列代号。例如，L2H2 指具有包含 SEQ ID NO: 30（L2）氨基酸序列的轻链可变区和包含 SEQ ID NO: 38（H1）氨基酸序列的重链可变区的完整抗体。

在一个实施方案中，本文提供的 GIPR 抗体包含一或两个氨基酸序列，其中每个氨基酸序列独立地选自于以下所列的氨基酸序列：

a．轻链恒定区氨基酸序列：SEQ ID NO: 49；及

b．重链恒定区氨基酸序列：SEQ ID NO: 50、 SEQ ID NO: 51。

在一个实施方案中，本文提供的 GIPR 抗体包含一或两个氨基酸序列，其中每个氨基酸序列独立地选自于以下所列的轻链和重链恒定区氨基酸序列的组合：SEQ ID NO: 49 和 SEQ ID NO: 50、SEQ ID NO: 49 和 SEQ ID NO: 51。

在一个实施方案中，本文提供的 GIPR 抗体包含本文所列轻链及重链 CDRs，以及 FRs（框架）的氨基酸序列。FRs 的氨基酸序列包含于轻链或者重链可变结构域氨基酸序列中，未单独陈列。在一个实施方案中，该抗体包含一个本文所列的轻链 CDR1 序列。在另一个实施方案中，该抗体包含一个本文所列的轻链 CDR2 序列。在另一个实施方案中，该抗体包含一个本文所列的轻链 CDR3 序列。在另一个实施方案中，该抗体包含一个本文所列的重链 CDR1 序列。在另一个实施方案中，该抗体包含一个本文所列的重链 CDR2 序列。在另一个实施方案中，该抗体包含一个本文所列的重链 CDR3 序列。在另一个实施方案中，该抗体包含一个本文的轻链 FR1 序列。在另一个实施方案中，该抗体包含一个本文的轻链 FR2 序列。在另一个实施方案中，该抗体包含一个本文的轻链 FR3 序列。在另一个实施方案中，该抗体包含一个本文的轻链 FR4 序列。在另一个实施方案中，该抗体包含一个本文的重链 FR1 序列。在另一个实施方案中，该抗体包含一个本文的重链 FR2 序列。在另一个实施方案中，该抗体包含一个本文的重链 FR3 序列。在进一步的实施方案中，该抗体包含一个本文的重链 FR4 序列。

在一个实施方案中，该抗体的轻链 CDR3 序列与本文所列轻链 CDR3 氨基酸序列 SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4 之一相差不得超过 6、5、4、3、2、或 1 个单氨基酸添加、替换和/或缺失。。在另一个实施方案中，该抗体进一步包含 1、2、3、4、5、或 6 个本文所列轻重链 CDR 轻重链序列组合。

在一个实施方案中，本文提供的 GIPR 抗体包含一个轻链可变结构域氨基酸序列，该序列选择于本文所列的 L1(SEQ ID NO:29)、L2(SEQ ID NO:30)、L6(SEQ ID NO:34)、L7(SEQ ID NO:35)、L8(SEQ ID NO:36)、及 L9(SEQ ID NO:37)轻链可变结构域序列。在一个实施方案中，该 GIPR 抗体的轻链可变结构域氨基酸序列与 L1 (SEQ ID NO:29)、L2 (SEQ ID NO:30)、L6 (SEQ ID NO:34)、L7 (SEQ ID NO:35)、L8 (SEQ ID NO:36)、及 L9 (SEQ ID NO:37)之一的轻链可变结构域氨基酸序列存在 15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2、或 1 个氨基酸的差异的，其中各序列的差异独立为一个氨基酸残基的缺失、插入或替换。在另一个实施方案中，该 GIPR 抗体的轻链可变结构域氨基酸序列与 L1 (SEQ ID NO:29)、L2 (SEQ ID NO:30)、L6 (SEQ ID NO:34)、L7 (SEQ ID NO:35)、L8 (SEQ ID NO:36)、及 L9 (SEQ ID NO:37)之一的轻链可变结构域氨基酸序列有至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、

至少97%、或至少99%相同。在另一个实施方案中，该GIPR抗体的轻链可变结构域多聚核苷酸编码序列与L1 (SEQ ID NO:29)、L2 (SEQ ID NO:30)、L6 (SEQ ID NO:34)、L7 (SEQ ID NO:35)、L8 (SEQ ID NO:36)、及L9 (SEQ ID NO:37)之一的多聚核苷酸编码序列有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%、或至少99%相同。在另一个实施方案中，该GIPR抗体的轻链可变结构域多聚核苷酸编码序列包含在中等条件下与L1 (SEQ ID NO:29)、L2 (SEQ ID NO:30)、L6 (SEQ ID NO:34)、L7 (SEQ ID NO:35)、L8 (SEQ ID NO:36)、及L9 (SEQ ID NO:37)之一的轻链可变结构域的多聚核苷酸编码序列互补序列杂交的多聚核苷酸序列。在进一步的实施方案中，该GIPR抗体的轻链可变结构域多聚核苷酸编码序列包含在严格条件下与L1 (SEQ ID NO:29)、L2 (SEQ ID NO:30)、L6 (SEQ ID NO:34)、L7 (SEQ ID NO:35)、L8 (SEQ ID NO:36)、及L9 (SEQ ID NO:37)之一的轻链可变结构域的多聚核苷酸编码序列互补序列杂交的多聚核苷酸序列。

在一个实施方案中，本文提供的GIPR抗体包含一个重链可变结构域氨基酸序列，该序列选择于本文所列H1(SEQ ID NO:38)重链可变结构域序列。

在一个实施方案中，本文提供的抗体是一包含SEQ ID NO: 29与SEQ ID NO: 38(L1H1)、SEQ ID NO: 30与SEQ ID NO: 38(L2H1)、SEQ ID NO: 31与SEQ ID NO: 38(L3H1)、SEQ ID NO: 32与SEQ ID NO: 38(L4H1)、SEQ ID NO: 33与SEQ ID NO: 38(L5H1)、SEQ ID NO: 34与SEQ ID NO: 38(L6H1)、SEQ ID NO: 35与SEQ ID NO: 38(L7H1)、SEQ ID NO: 36与SEQ ID NO: 38(L8H1)、SEQ ID NO: 37与SEQ ID NO: 38(L9H1)组合的抗体，或其一的期望表型（例如，IgA、IgG1、IgG2a、IgG2b、IgG3、IgM、IgE、或IgD），或其一Fab或F(ab')2片段。

在一个实施方案中，本文提供的抗体是一包含L1H1(SEQ ID NO:29和SEQ ID NO:38)、L2H1(SEQ ID NO:30和SEQ ID NO:38)、L6H1 (SEQ ID NO:34和SEQ ID NO:38)、L7H1(SEQ ID NO:35和SEQ ID NO:38)、L8H1(SEQ ID NO:36和SEQ ID NO:38)或L9H1(SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:38)组合的抗体，或其一类转换的抗体（例如，IgA、IgG1、IgG2a、IgG2b、IgG3、IgM、IgE、和IgD），或其一Fab或F(ab')2片段。

本文提供的抗体可包含本领域已知的恒定区中任何一个。轻链恒定区可为例如κ或λ型轻链恒定区，例如小鼠κ或λ型轻链恒定区。重链恒定区可为例如α、δ、ε、γ、或μ型重链恒定区，例如小鼠α、δ、ε、γ、或μ型重链恒定区。在一个实施方案中，该轻链或重链恒定区为天然恒定区的片段、衍生物、变异体、或突变蛋白。

在一个实施方案中，本文提供的抗体进一步包含人恒定轻链κ结构域或其片段。轻链恒定区的氨基酸序列如下：

人恒定轻链κ结构域氨基酸序列：(SEQ ID NO: 49)。

在一个实施方案中，本文提供的抗体进一步包含人重链恒定结构域或其片段。

重链恒定区氨基酸序列如下：

人重链恒定区氨基酸序列（hIgG2）：(SEQ ID NO: 50)；及

人重链恒定区氨基酸序列（hIgG4）：(SEQ ID NO: 51)。

在一个实施方案中，本文提供的GIPR抗体包含一个轻链结构域氨基酸序列，该序列选择于本文所列的V1（SEQ ID NO: 103)。在一个实施方案中，该GIPR抗体的轻链结构域氨基酸序列与V1的轻链结构域氨基酸序列存在15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2、或1个氨基酸的差异，其中各序列的差异独立为一个氨基酸残基的缺失、插入或替换。在

另一个实施方案中，该 GIPR 抗体的轻链结构域氨基酸序列与 V1 的轻链结构域氨基酸序列有至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97%、或至少 99%相同。在另一个实施方案中，该 GIPR 抗体的轻链结构域多聚核苷酸编码序列与 V1 及 V2 之一的多聚核苷酸编码序列有至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97%、或至少 99%相同。在另一个实施方案中，该 GIPR 抗体的轻链结构域多聚核苷酸编码序列包含在中等条件下与 V1 的轻链结构域的多聚核苷酸编码序列互补序列杂交的多聚核苷酸序列。在进一步的实施方案中，该 GIPR 抗体的轻链结构域多聚核苷酸编码序列包含在严格条件下与 V1 的轻链结构域的多聚核苷酸编码序列互补序列杂交的多聚核苷酸序列。

在一个实施方案中，本文提供的 GIPR 抗体包含一个重链结构域氨基酸序列，该序列选择于本文所列 W1（SEQ ID NO: 111）、W2（SEQ ID NO: 112）。在另一个实施方案中，该 GIPR 抗体的重链结构域氨基酸序列与 W1、W2 之一的重链结构域序列存在 15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2、或 1 个氨基酸的差异，其中各序列的差异独立为一个氨基酸残基的缺失、插入或替换。在另一个实施方案中，该 GIPR 抗体的重链结构域氨基酸序列与 W1、W2 之一的重链结构域序列有至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97%、或至少 99%相同。在另一个实施方案中，该 GIPR 抗体的重链结构域多聚核苷酸编码序列与 W1、W2 之一的多聚核苷酸编码序列有至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97%、或至少 99%相同。在另一个实施方案中，该 GIPR 抗体的重链结构域多聚核苷酸编码序列包含在中等严格条件下与 W1、W2 之一的重链结构域的多聚核苷酸编码序列互补序列杂交的多聚核苷酸序列。在一个实施方案中，该 GIPR 抗体的重链结构域多聚核苷酸编码序列包含在严格条件下与 W1、W2 之一的重链结构域的多聚核苷酸编码序列互补序列杂交的多聚核苷酸序列。

在另一个实施方案中，本文提供的抗体是一包含 V1W1（SEQ ID NO: 103 和 SEQ ID NO: 111）、V1W2（SEQ ID NO: 103 和 SEQ ID NO: 112）组合的抗体。

在一个实施方式中，本文所提供的 GIPR 抗体选自鼠源抗体、人源化抗体、嵌合抗体、单克隆抗体、多克隆抗体、重组抗体、抗原结合抗体片段、单链抗体、双链抗体、三链抗体、四链抗体、Fab 片段、F(ab')x 片段、结构域抗体、IgD 抗体、IgE 抗体、IgM 抗体、IgGl 抗体、IgG2 抗体、IgG3 抗体、或 IgG4 抗体。

在一个实施方式中，本文提供的 GIPR 抗体为 GIPR 单克隆抗体。

在另一个实施方式中，本文提供的 GIPR 抗体为一单克隆抗体，该单克隆抗体包含一个选自于以下所列的氨基酸序列的组合：SEQ ID NO: 29 与 SEQ ID NO: 38、SEQ ID NO: 30 与 SEQ ID NO: 38、SEQ ID NO: 31 与 SEQ ID NO: 38、SEQ ID NO: 32 与 SEQ ID NO: 38、SEQ ID NO: 33 与 SEQ ID NO: 38、SEQ ID NO: 34 与 SEQ ID NO: 38、SEQ ID NO: 35 与 SEQ ID NO: 38、SEQ ID NO: 36 与 SEQ ID NO: 38 及 SEQ ID NO: 37 与 SEQ ID NO: 38。

在一个实施方式中，本文提供的 GIPR 抗体为鼠源 GIPR 抗体。在另一个实施方式中，本文提供的 GIPR 抗体为人源化 GIPR 抗体。

在一个实施方式中，本文提供的 GIPR 抗体降低人 GIP 信号传导的 IC_{50} 值为大约 1 nM 至大约 200 nM 或大约 1 nM 至大约 100 nM。

抗体和抗体片段

在一个实施方案中，本文提供的抗体为完整抗体（包括具有全长重和/或轻链的多克隆、单

克隆、嵌合、人源化、或人类抗体)。在另一个实施方案中，本文提供的抗体为抗体片段，例如 $F(ab')_2$、Fab、Fab'、Fv、Fc、或 Fd 片段，单结构域抗体、单链抗体、最大抗体（maxibodies）、微抗体（minibodies）、内抗体（intrabodies）、二链抗体、三链抗体、四链抗体、v-NAR、或 bis-scFv（参见，例如 Hollinger and Hudson，2005，*Nature Biotechnology* 23:1126-1136）。在另一个实施方案中，本文提供的抗体包括如美国专利号 6703199 中所公开的抗体多肽，包括纤维结合素多肽单抗体。在进一步的实施方案中，本文提供的抗体包括如美国专利出版物 2005/0238646 中所公开的单链多肽。

在一个实施方案中，单克隆抗体的基因的可变区是使用核苷酸引物扩增在杂交瘤中表达。这些引物可由本领域普通技术人员合成或从商业来源购买。鼠和人可变区引物包括 V_{Ha}、V_{Hb}、V_{Hc}、V_{Hd}、C_{H1}、V_L、和 C_L 区的引物可从商业来源购买。这些引物可用于扩增重链或轻链可变区，然后将其分别插入载体例如 IMMUNOZAP^{TM}H 或 IMMUNOZAP^{TM}L（Stratagene）中。然后将这些载体引入大肠杆菌、酵母或哺乳动物为基础的表达系统。这些方法可使用于生产大量包含 V_H 和 V_L 结构域融合的单链蛋白（参见 Bird 等，1988，*Science* 242:423-426）。

本领域技术人员应理解的是一些蛋白质，例如抗体，可能进行可多种转录后修饰。这些修饰的类型和程度取决于用于表达该蛋白的宿主细胞系以及培养条件。该类修饰包括糖基化作用、甲硫氨酸氧化、二酮哌嗪形成、天冬氨酸异构化和天冬酰胺脱酰胺作用的变化。抗体的羧端碱性残基（例如赖氨酸或精氨酸）因羧肽酶的频繁修饰作用而可能丢失（参见，Harris，1995，*Journal of Chromatography* 705:129-134）。

鼠单克隆抗体可使用常用的杂交瘤细胞方法来生产。该单克隆抗体可通过多种已确立的技术分离和纯化。该类分离技术包括蛋白 A-琼脂糖的亲和色谱法、分子排阻色谱法、和离子交换色谱法(参见，例如，Coligan 第 2.7.1-2.7.12 页和第 2.9.1-2.9.3 页；Baines 等，“Purification of Immunoglobulin G(IgG),” Methods in Molecular Biology，第 10 卷，第 79-104 页（The Humana Press，Inc.，1992））。该单克隆抗体可使用基于抗体的特殊性质（例如，重链或轻链同种型、结合特异性等）筛选的适当配基通过亲和色谱法来纯化。亲和色谱的适当配基的实例包括蛋白 A、蛋白 G、抗恒定区（轻链或重链）抗体、抗独特型抗体以及 FGF21 结合蛋白或其片段或变异体。

可使用抗体结合位点中央的互补决定区（CDRs）对分子进行亲和力成熟化的改造，来得到亲和性增加的抗体，例如针对 c-erbB-2 的亲和性增加的抗体(Schier 等，1996，*J. Mol. Biol.* 263:551-567)。因此，该类技术可用于制备人 GIPR 的抗体。

例如可在检测是否存在人 GIPR 的体外或体内测定法中使用针对人 GIPR 的抗体。

也可通过任何传统技术制备抗体。例如，可从天然表达这些抗体的细胞将其纯化（例如，可从生产抗体的杂交瘤将其纯化）或使用本领域任何已知的技术在重组表达系统中生产。参见，例如，Monoclonal Antibodies, Hybridomas: A New Dimension in Biological Analyses, Kennet 等编辑，Plenum Press（1980）；和 Antibodies: A Laboratory Manual, Harlow and Land 编辑, Cold Spring Harbor Laboratory Press（1988）。这在下文的核酸部分讨论。

可通过任何已知技术制备抗体并筛选期望性质。一些技术涉及分离编码相关抗体（例如，抗 GIPR 抗体）的多肽链（或其部分）的核酸，并通过重组 DNA 技术操作核酸。该核酸可与另一相关核酸融合或经修饰（例如通过诱变或其它传统技术）以添加、缺失或替换一个或多个氨基酸残基。

当需要提高根据本文包含一个或多个上述 CDRs 的抗体的亲和性时，可通过多种亲和成熟方案包括维持 CDRs（Yang 等，1995，J. Mol. Biol. 254: 392-403）、链替换（Marks 等，1992，Bio/Technology 10:779-783）、使用大肠杆菌的突变株（Low 等，1996，J. Mol. Biol. 250:350-368）DNA 重排（Patten 等，1997，Curr. Opin. Biotechnol. 8:724-733）、噬菌体展示（Thompson 等，1996，J. Mol. Biol. 256:7-88）以及其它 PCR 技术（Crameri 等，1998，Nature 391：288-291）。所有这些亲和力成熟方法讨论于 Vaughan 等，1998，Nature Biotechnology 16:535-539 中。

在一个实施方案中，本文提供的抗体为抗 GIPR 片段。该片段可完全由抗体衍生序列组成或可包含附加序列。抗原结合片段的实例包括 Fab、F(ab')2、单链抗体、双链抗体、三链抗体、四链抗体和结构域抗体，其它实例提供于 Lunde 等，2002，Biochem. Soc. Trans. 30:500-06。

可经氨基酸桥（短肽接头）连接重链和轻链可变结构域（Fv 区）形成单链抗体，从而得到单多肽链。已通过将编码肽接头的 DNA 融合在编码两个可变结构域多肽(V_L 和 V_H)的 DNAs 之间制备该单链 Fvs (scFvs)。所得多肽可折叠回自身形成抗原结合单体，或它们可形成多聚体（例如，二聚体、三聚体或四聚体），取决于两个可变结构域之间的柔性接头的长度（Kortt 等，1997，Prot. Eng. 10:423；Kortt 等 2001，Biomol. Eng. 18:95-108）。通过组合包含多肽的不同 V_L 和 V_H，可形成与不同表型结合的多体 scFvs（Kriangkum 等，2001，Biomol. Eng. 18:31-40）。已研发的用于生产单链抗体的技术包括美国专利号 4946778; Bird，1988，Science 242:423; Huston 等，1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883; Ward 等，1989，Nature 334:544-546; de Graaf 等，2002，Methods Mol Biol. 178:379-87 申描述的那些。来源于本文提供的抗体的单链抗体包括但不限于包含可变结构域组合 L1H1 的 scFvs，均涵盖于本文。

也可通过抗体的蛋白水解作用例如根据传统方法用胃蛋白酶或木瓜蛋白酶消化完整的抗体获得来源于抗体的抗原结合片段。举例而言，可用胃蛋白酶酶裂解抗体提供称作 F(ab')2 的 SS 片段生产抗体片段。可使用巯基还原剂进一步裂解这一片段产生 3.5S Fab'单价片段。可选择的方案有，使用巯基保护基团进行该裂解反应得到二硫键的裂解；另外还可以使用木瓜蛋白酶的酶裂解直接产生两个单价 Fab 片段和一个 Fc 片段。这些方法描述于例如 Goldenberg，美国专利号 4,331,647, Nisonoff 等，1960，Arch. Biochem. Biophys. 89:230; Porter，1959，Biochem. J. 73:119; Edelman 等，Methods in Enzymology l:422（Academic Press，1967）；以及 Andrews 和 Titus, J.A. Current Protocols in Immunology（Coligan 等编辑，John Wiley & Sons, 2003），第 2.8,1-2.8.10 页和第 2.10A.1-2.10A.5 页。其它裂解抗体的方法，例如制备重链以形成单价重、轻链片段(Fd)，进一步裂解片段或也可使用其它酶、化学或基因技术，只要片段与可被该完整抗体识别的抗原结合。

另一种形式的抗体片段为包含一个或多个抗体互补决定区(CDRs)的肽。可通过构建编码相关 CDR 的多肽获得 CDRs。例如可通过使用聚合酶链式反应用抗体生成细胞的 mRNA 作为模板合成可变区制备该类多肽，参见，例如，Larrick 等，1991，Methods: A Companion to Methods in Enzymology 2:106；Courtenay-Luck，"Genetic Manipulation of Monoclonal Antibodies," Monoclonal Antibodies: Production, Engineering and Clinical Application，Ritter 等编辑，166 页（Cambridge University Press，1995）；和 Ward 等，"Genetic Manipulation and Expression of Antibodies," Monoclonal Antibodies: Principles and Applications，Birch 等编辑，137 页（Wiley-Liss，Inc.，1995）。该抗体片段可进一步包含本文所述抗体的至少一个可变结构域。因此，例如，V 区结构域可为单体并且是 V_H 或 V_L 结构域，其可以如下文所述的至少等于 1 x 10^{-7}M 或

更高的亲和力独立与 GIPR 结合。

该可变区结构域可为任何天然可变结构域或其基因工程形式。基因工程形式指使用重组 DNA 工程技术生产的可变区结构域。该基因工程形式包括例如通过向特异抗体的氨基酸序列插入、缺失或改变从特异抗体可变区产生的。具体实例包括包含只含一个 CDR 以及任选来自一个抗体的一个或多个框架氨基酸和来自另一抗体的可变区结构域剩余部分，并由基因工程组装成的可变区结构域。

可变区结构域可与至少一个其它抗体结构域或其片段在 C 端氨基酸共价连接。因此，举例而言，存在于可变区结构域的 V_H 结构域可与免疫球蛋白 C_{H1} 结构域或其片段相连。相似地，V_L 结构域可与 C_K 结构域或其片段相连。以这种方式，例如，该抗体可为 Fab 片段，其中抗原结合结构域包含它们的 C 端分别与 C_{H1} 和 C_K 结构域共价连接的联合 V_H 和 V_L 结构域。可用其它氨基酸延长 C_{H1} 结构域，例如以提供铰链区或如 Fab'片段中的部分铰链结构域或提供其它结构域，例如抗体 C_{H2} 和 C_{H3} 结构域。

抗体的衍生物和变异体

例如可通过随机诱变或通过定点诱变（例如寡聚核苷酸诱导的定点诱变）改变编码对应于氨基酸序列 L1 和 H 的核苷酸序列以产生与未突变多聚核苷酸相比包含一个或多个具体核苷酸替换、缺失或插入的经改变的多聚核苷酸。用于产生该类改变的技术实例描述于 Walder 等，1986，Gene 42:133；Bauer 等，1985，Gene 37:73；Craik, 1985, BioTechniques, 3:12-19; Smith 等，1981, Genetic Engineering: Principles and Methods，Plenum Press；以及美国专利号 4518584 和 4737462。这些和其它方法可用于产生例如与未衍生化抗体相比具有期望性质例如亲和性、亲和力或对 GIPR 的特异性增强、体内或体外活性或稳定性增强或体内副作用降低的抗 GIPR 抗体的衍生物。

本文领域的其它抗 GIPR 抗体衍生物包括抗 GIPR 抗体或其片段与它蛋白或多肽的共价或聚集结合物，例如通过表达包含与抗 GIPR 抗体多肽的 N 端或 C 端融合的异源多肽的重组融合蛋白。例如，该结合肽可为异源信号（或引导）多肽，例如酵母 α 因子前导肽或例如表位标签的肽。包含融合蛋白的抗体可包含被添加以辅助抗体的纯化或鉴定的肽（例如多聚组氨酸）。抗体也可与 FLAG 肽连接，如 Hopp 等，1988, Bio/Technology 6:1204 和美国专利 5011912 所述。FLAG 肽具有高抗原性并提供被特异单克隆抗体(mAb)可逆结合的表位，允许已表达重组蛋白的快速检测和方便纯化。可商业购买（Sigma-Aldrich, St. Louis, MO）用于制备其中 FLAG 肽与给定多肽融合的融合蛋白的试剂，在另一个实施方案中，包含一个或多个抗体的寡聚体可用作 GIPR 拮抗剂或用更高级的寡聚体。寡聚体可以是共价连接的或非共价连接的二聚体、三聚体或更高的寡聚体形式。可使用包含两个或更多个抗体的寡聚体，其中一个实例为同型二聚体。其它寡聚体包括异二聚体、同型三聚体、异三聚体、同型四聚体、杂四聚体等。

一个实施方案是针对包含多个抗体的寡聚体，它们通过与抗体融合的肽部分之间的共价或非共价相互作用连接。该类肽可为肽接头（spacers）或具有促进寡聚化作用性质的肽。亮氨酸拉链和某些来源于抗体的多肽为可促进抗体寡聚化的肽，如下文详细描述。

在具体的实施方案中，寡聚体包含两个至四个抗体。寡聚体的抗体可为任何形式，如上文所述任何形式，例如变异体或片段。优选地，该寡聚体包含具有 GIPR 结合活性的抗体。

在一个实施方案中，使用来源于免疫球蛋白的多肽制备寡聚体。制备包含一些与抗体衍生多肽（包括 Fc 结构域）的不同部位融合的异源多肽已描述于例如 Ashkenazi 等，1991，PNAS

USA 88:10535;Byrn 等,1990, Nature 344:677; 和 Hollenbaugh 等,Construction of Immunoglobulin Fusion Proteins, Current Protocols in Immunology, Suppl. 4，第 10.19.1-10.19.11 页。本文的一个实施方案是针对包含两个由融合抗 GIPR 抗体的 GIP 结合片段与抗体的 Fc 区产生的融合蛋白的二聚体。可通过以下方式制备二聚体：例如在适当的表达载体中插入编码融合蛋白的基因融合，再用重组表达载体转化的宿主细胞中表达该融合基因并允许已表达融合蛋白像抗体分子一样组装，其中 Fc 部分之间的链间二硫键形成二聚体。

如本文所使用术语"Fc 多肽"包括来源于抗体 Fc 区的天然和突变蛋白形式的多肽。也包括包含促进二聚体化的铰链区的该类多肽的截短形式。包含 Fc 部分（以及由其形成的寡聚体）的融合蛋白提供了在蛋白 A 或蛋白 G 柱子上进行亲和层析法方便纯化的优势。

PCT 申请 W0 93/10151（以参考形式并于本文）中一种适当的 Fc 多肽为从 N 端铰链区延伸至人 IgG1 抗体的 Fc 区的天然 C 端的单链多肽。另一种可用的 Fc 多肽为美国专利 5457035 和 Baum 等，1994, EMBO J．13:3992-4001 中描述的 Fc 突变蛋白。该突变蛋白的氨基酸序列与 W0 93/10151 中所示天然 Fc 序列的氨基酸序列相同，除了氨基酸 19 从亮氨酸变为丙氨酸，氨基酸 20 从亮氨酸变为谷氨酰胺以及氨基酸 22 从甘氨酸变为丙氨酸。该突变蛋白表现出对 Fc 受体的亲和力降低。在其它实施方案中，抗 GIPR 抗体的重链和/或轻链可被取代为抗体重链和/或轻链的可变部分。

或者，该寡聚体为包含多个抗体的融合蛋白，包含或不包含接头肽（spacer peptides）。这些适当的接头肽描述于美国专利 4751180 和 4935233。

制备寡聚抗体的另一种方法涉及使用亮氨酸拉链。亮氨酸拉链结构域为促进它们所存在的蛋白寡聚化作用的肽。最初发现亮氨酸拉链存在于数种 DNA 结合蛋白中(Landschulz 等,1988, Science 240:1759)，此后发现存在于各种不同蛋白中。在已知的亮氨酸拉链中为可二聚体化或三聚体化的天然肽或其衍生物。适用于生产可溶寡聚蛋白的亮氨酸拉链结构域的实例描述于 PCT 申请 W0 94/10308，来源于肺表面活性蛋白 D（SPD）的亮氨酸拉链描述于 Hoppe 等，1994，FEBS Letters 344:191，以参考形式并于本文。允许与其融合的异源蛋白稳定三聚体化的经修饰的亮氨酸拉链的使用描述于 Fanslow 等，1994，Semin. Immunol. 6:267-78。在一种方法中，在适当的宿主细胞中表达包含与亮氨酸拉链肽融合的抗 GIPR 抗体片段或衍生物的重组融合蛋白，从培养物上清中收集可溶寡聚抗 GIPR 抗体片段或其衍生物。

在另一个实施方案中，该抗体衍生物可包含至少本文公开的 CDRs 之一。举例而言，可将一个或多个 CDR 整合入已知的抗体骨架区（IgG1，IgG2 等）或与适当的载体结合以增强其半衰期。适当载体包括但不限于 Fc、白蛋白、转铁蛋及类似物质。这些和其它适当的载体为本领域已知。该结合 CDR 肽可为单体、二聚体、四聚体或其它形式。在一个实施方案中，一个或多个水溶性多聚体在结合剂的一个或多个特异位点结合，例如在氨基端。在一个实例中，抗体衍生物包含一个或多个水溶性多聚体附着物包括但不限于聚乙二醇、聚氧乙烯二醇或聚丙二醇。参见，例如，美国专利号 4640835、4496689、4301144、4670417、4791192 和 4179337，在一些实施方案中，衍生物包含一个或多个一甲氧基．聚乙二醇、葡聚糖、纤维素或其它基于碳水化合物的聚合物，聚（N-乙烯基吡咯酮）．聚乙二醇、聚氧乙烯多元醇（例如甘油）和聚乙烯醇，以及该类聚合物的混合物。在一些实施方案中，一个或多个水溶性聚合物与一个或多个侧链随机结合。在一些实施方案中。PEG 可提高结合剂例如抗体的治疗作用。一些该类方法描述于例如美国专利号 6133426，其以参考形式以任何目的并于本文。

应当理解的是本文提供的抗体可具有至少一个氨基酸替换，只要该抗体保留了结合特异性。因此，抗体结构的修饰包含于本文范畴。这些可包括不破坏抗体GIPR结合能力的氨基酸替换，其可为保守或非保守的。保守氨基酸替换可包括非天然氨基酸残基，其通常经化学肽合成整合而不是生物系统合成。这些包括拟肽和其它反向或倒转形式的氨基酸部分。保守氨基酸替换也可涉及用非天然残基替换天然氨基酸残基这样对该位点氨基酸残基的极性或电荷作用很小或没有作用。非保守替换可涉及一类氨基酸或氨基酸类似物的一个成员与具有不同物理性质（例如，体积、极性、疏水性、电荷）的另一类氨基酸的成员交换。

而且，本领域技术人员可生成在各期望氨基酸残基上包含氨基酸替换的待测变异体。可使用本领域技术人员已知的活性测定法筛选该类变异体。该类变异体可用于收集关于适当变异体的信息。举例而言，如果发现某一氨基酸残基可引起活性破坏、非期望的降低或不当的活性，可避免具有该类变化的变异体。换言之，基于从这些常规试验收集的信息，本领域技术人员可轻松确定应避免进一步替换（单独或与其它突变组合）的氨基酸。

技术人员可使用已知技术确定如本文所列的多肽的适当变异体。在一些实施方案中，本领域技术人员可通过靶向对于活性不重要的区域鉴定经改变后不会破坏活性的分子适当区域。在一些实施方案中，可鉴定在相似多肽中保守的残基或分子部分。在一些实施方案中，甚至可保守替换对于生物活性或结构重要的区域而不破坏生物活性或不会有不利作用于多肽结构。此外，本领域技术人员可考察结构．功能研究鉴定对活性或结构重要的相似多肽中的残基。鉴于这一对比，可预测对应于在相似蛋白中对活性或结构重要的氨基酸残基的蛋白质中氨基酸残基的重要性。本领域技术人员可为这些经预测重要的氨基酸残基选择化学相似氨基酸替换。

本领域技术人员也可分析与相似多肽的结构相关的三维结构和氨基酸序列。鉴于该类信息，本领域技术人员可预测就三维结构而言抗体的氨基酸残基比对。在一些实施方案中，本领域技术人员可选择不对经预测在蛋白质表面的氨基酸残基进行显著改变，因为该类残基可能参与与其它分子的重要相互作用。许多科学出版物致力于二级结构的预测。参见，Moult，1996，Curr. Op. Biotech. 7:422-427，Chou 等，1974，Biochemistry 13:222-245; Chou 等，1974，Biochemistry 113:211-222; Chou 等，1978，Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol. 47:45-148; Chou 等，1979，Ann. Rev. Biochem. 47:251-276 和 Chou 等，Biophys. J．26:367-384。此外，目前可使用计算机程序辅助预测二级结构。举例而言，序列同一性大于 30%或相似性大于 40%的两个多肽或蛋白质通常具有相似的高级结构。近期蛋白结构数据库(PDB)的增长增强了二级结构的可预测性，包括多肽或蛋白结构中潜在的折叠数量。参见，Holm 等，1999，Nucl. Acid. Res. 27:244-247。已表明（Brenner 等，1997，Curr．Op. Struct. Biol. 7:369-376）在给定多肽或蛋白质中存在有限数量的折叠并且一旦确定了临界数量的结构，结构预测将变得显著更加精确。

预测二级结构的其它方法包括“穿接（threading）”（Jones，1997，Curr. Opin. Struct. Biol., 7:377-87; Sippl 等，1996，Structure 4:15-19；“图谱分析（profile analysis）”（Bowie 等，1991，Science 253:164-170；Gribskov 等，1990，Meth. Enzym. 183:146-159; Gribskov 等，1987，Proc. Nat. Acad. Sci. USA 84:4355-4358 和“进化联系（evolutionary linkage）”（参见 Holm, supra (1999)，and Brenner, supra（1997））。在一些实施方案中，抗体变异体包括糖基化变异体，其中与母体多肽的氨基酸序列相比改变了糖基化位点的数量和/或类型。在一些实施方案中，变异体与天然蛋白质相比具有更多或更少数量的 N 连接糖基化位点。或者，去除该序列的替换可移除现有的 N 连接糖链。也提供了 N 连接糖链的重排，其中去除了一个或多个 N 连接糖链位点（通

常为天然存在的那些）并创造了一个或多个新的 N 连接位点。其它优选抗体变异体包括半胱氨酸变异体，与母体氨基酸序列相比其中缺失或由另一氨基酸（例如丝氨酸）替换一个或多个半胱氨酸残基。当抗体必须折叠成生物活性构象时（例如在分离可溶包涵体之后）可用半胱氨酸变异体。半胱氨酸变异体通常比天然蛋白质具有较少的半胱氨酸残基，并通常具有偶数个半胱氨酸以最小化未配对半胱氨酸引起的相互作用。

本领域技术人员可在需要该类替换时确定期望的氨基酸替换（保守或非保守）。在一些实施方案中，氨基酸替换可用于鉴定人 GIPR 抗体的重要残基或者增加或降低本文所述人 GIPR 抗体的亲和力。

根据一些实施方案，优选的氨基酸替换为以下：（1）降低蛋白质水解敏感性，（2）降低氧化敏感性，（3）改变形成蛋白质复合物的结合亲和力，（4）改变结合亲和力和/或（4）赋予或修饰该类多肽上的其它物理化学或功能性质。根据一些实施方案，可在天然存在序列中（在一些实施方案中，在形成分子间接触的结构域之外的多肽部分）进行单个或多个氨基酸替换（在一些实施方案中为保守氨基酸替换）。在一些实施方案中，保守氨基酸替换通常不会本质上改变母体序列的结构特性（例如，替换氨基酸不应破解存在于母体序列中的螺旋或干扰特征化母体序列的其它类型二级结构）。本领域认可的多肽二级和三级结构的实例描述于 Proteins, Structures and Molecular Principles, Creighton 编辑, W.H. Freeman and Company（1984）; Introduction to Protein Structure, Branden and Tooze 编辑, Garland Publishing（1991）; 以及 Thornton 等, 1991, Nature 354:105, 其以参考形式并于本文。

在一些实施方案中，本文提供的抗体可与多聚体、脂类或其它部分(moieties)化学键合。

抗原结合试剂可包含至少一个本文描述的 CDRs，其掺入生物相容性骨架结构中。在一个实例中，该生物相容性骨架结构包含足以形成构象稳定结构支持或骨架或支架的多肽或其部分，其可在局限的表面区域展示可与抗原结合的一个或多个氨基酸序列（例如，CDRs、可变区等）。该类结构可为天然存在多肽或多肽“折叠”（结构基序），或相对与天然多肽或折叠可具有一个或多个修饰，例如氨基酸添加、缺失或替换。这些支架可来源于任何物种（或多于一个物种）的多肽，例如，人类、其它哺乳动物、其它脊椎动物、无脊椎动物、细菌或病毒。

生物可溶性骨架结构通常是基于蛋白质支架或骨架而不是免疫球蛋白结构域。举例而言，可使用基于纤维结合素、锚蛋白、脂质运载蛋白(lipocalin)、新抑癌蛋白、细胞色素 b、CP1 锌指蛋白、PST1、卷曲螺旋、LACI-D1、Z 结构域和淀粉酶抑肽结构域（参见，例如，Nygren 和 Uhlen, 1997, Current Opinion in Structural Biology 7:463-469）。

此外，本领域技术人员可认识到适当的结合剂包括这些抗体的部分，例如一个或多个重链 CDR1、CDR2、CDR3，轻链 CDR1、CDR2 和 CDR3，如本文所具体公开。至少一个重链 CDR1、CDR2、CDR3、CDR1，CDR2 和 CDR3 区具有至少一个氨基酸替换，只要该抗体保留了非替换 CDR 的结合特异性。该抗体的非 CDR 部分可为非蛋白分子，其中该结合剂交叉阻断本文公开的抗体与人 GIPR 的结合和/或抑制经该受体的 GIP 的信号传导。该抗体的非 CDR 部分可为非蛋白质分子，其中该抗体在竞争结合测定法中显示出与至少抗体 L1H1/L8H1 之一所显示相似的与人 GIP 肽的结合类型，和/或中和 GIP 的活性。抗体的非 CDR 部分可由氨基酸组成，其中该抗体为重组结合蛋白或合成肽，并且该重组结合蛋白交叉阻断本文公开的抗体与人 GIPR 的结合和/或中和体内或体外 GIP 活性。抗体的非 CDR 部分可由氨基酸组成，其中该抗体为重组抗体，并且该重组抗体在竞争结合测定法中显示出与至少抗体 L1H1/L8H1 之一所显示相似

的与人 GIPR 肽的结合类型，和/或中和 GIP 信号传导。

GIPR 抗体与 FGF21 的融合蛋白

在一个实施方案中，本文提供了一个 GIPR 抗体与 FGF21 的融合蛋白，其包含一个能与 GIPR 特异性结合的抗体，和一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个或八个 FGF21 片段；该融合蛋白通过肽接头序列(Linker)将一 FGF21 片段的氨基端与 GIPR 抗体轻链或重链的羧基端连接。

在一个实施方案中，本文提供了一个 GIPR 抗体与 FGF21 的融合蛋白，其包含一个能与 GIPR 特异性结合的抗体，和一个、两个、三个或四个 FGF21 片段；该融合蛋白通过肽接头序列(Linker)将一 FGF21 片段的氨基端与 GIPR 抗体轻链或重链的羧基端连接。

在一个实施方案中，本文提供了一个 GIPR 抗体与 FGF21 的融合蛋白，其包含一个能与 GIPR 特异性结合的抗体，和一个或两个 FGF21 片段；该融合蛋白通过肽接头序列(Linker)将一 FGF21 片段的氨基端与 GIPR 抗体轻链或重链的羧基端连接。

另一个实施方案中，本文提供了一个 FGF21 融合蛋白，其包含一个 GIPR 抗体和一个或两个 FGF21 片段；该融合蛋白通过一个肽接头序列(Linker)将 FGF21 片段的氨基端与 GIPR 抗体轻链的羧基端连接：N'-R-Linker-FGF21-C'；或者将 FGF21 片段的氨基端和 GIPR 抗体重链的羧基端连接：N'-R-Linker-FGF21-C'；其中：N' 代表融合蛋白多肽链的氨基端，C' 代表融合蛋白多肽链的羧基端，FGF21 代表 FGF21 片段，R 为 GIPR 抗体的轻链或者重链的氨基酸序列，及 Linker 代表肽接头序列。

在一实施方案中，在本文提供的 FGF21 融合蛋白中，所述的 FGF21 片段各自独立地选自于以下之一的氨基酸序列：SEQ ID NO: 77、SEQ ID NO: 78、SEQ ID NO: 79、SEQ ID NO: 80、及 SEQ ID NO: 81、SEQ ID NO: 82、SEQ ID NO: 83、SEQ ID NO: 84、SEQ ID NO: 85、SEQ ID NO: 86、SEQ ID NO: 87、SEQ ID NO: 88、SEQ ID NO: 89、SEQ ID NO: 115、SEQ ID NO: 116、SEQ ID NO: 117、SEQ ID NO: 118 及 SEQ ID NO: 122。

在一实施方案中，在本文提供的 FGF21 融合蛋白中，所述的肽接头(Linker)的序列各自独立包含从 1 个至 200 个氨基酸胺，从 2 个至 100 个氨基酸胺，从 5 个至 50 个氨基酸胺，从 6 个至 25 个氨基酸胺，或从 10 个至 20 个氨基酸胺。

在另一个实施方案中，在本文提供的 FGF21 融合蛋白中，所述的肽接头(Linker)的序列各自独立地选自于以下的氨基酸序列：SEQ ID NO: 61、SEQ ID NO: 62、及 SEQ ID NO: 63、SEQ ID NO: 64、SEQ ID NO: 65、SEQ ID NO: 66、SEQ ID NO: 67 及 SEQ ID NO: 68。

核酸

一方面，本文提供分离的核酸分子。该核酸分子包含例如编码全部或部分抗体的多聚核苷酸，例如本文抗体或 FGF21 融合蛋白的一条链或两条链，或其片段、衍生物、突变蛋白或变异体；足以用作杂交探针的多聚核苷酸；PCR 引物或用于鉴定、分析、突变或扩增编码多肽的多聚核苷酸的测序引物；用于抑制多聚核苷酸表达的反义核酸以及其互补序列。该核酸可为任何长度。例如它们的长度可为 5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、75、100、125、150、175、200、250、300、350、400、450、500、750、1000、1500、3000、5000 或更多个核苷酸，和/或包含一个或多个附加序列，例如调控序列，和/或是较大核酸例如载体的一部分。该核酸可为单链或双链并包含 RNA 和/或 DNA 核苷酸以及其人工变异体（例如，肽核酸）。

可从经 GIPR 抗原免疫的小鼠 B 细胞中分离编码抗体多肽（例如，重链或轻链、仅可变结

构域或全长）的核酸。可通过常规方法例如聚合酶链式反应(PCR)分离抗体或FGF21融合蛋白的核酸。

编码重链和轻链可变区的核酸序列如上文所示。熟练的技术人员可理解由于遗传密码的简并性，本文公开的各多肽序列可由更多数量的其他核酸序列编码。本文提供编码本文提供的抗体或FGF21融合蛋白的各简并核苷酸序列。

本文进一步提供在具体杂交条件下与其他核酸（例如，包含任何L1H1/L8H1的核苷酸序列的核酸）杂交的核酸。杂交核酸的方法为本领域熟知。参见，例如，Current Protocols in Molecular Biology，John Wiley & Son（1989），6.3.1-6.3.6。如本文定义，例如，中等严格条件使用包含5x氯化钠/柠檬酸钠（SSC）的预洗溶液、0.5% SDS、1.0 mM EDTA (pH 8.0)、约50%甲酰胺的杂交缓冲液、6x SSC和55°C的杂交温度（或其他相似的杂交溶液，例如包含绚50%甲酰胺的，以42°C杂交），并且洗脱条件为60°C，使用0.5x SSC、0.1% SDS。严格杂交条件在6x SSC中于45°C杂交，然后于68°C在0.1x SSC、0.2% SDS中洗涤一次或多次。此外，本领域技术人员可操作杂交和/或洗涤条件以增加或降低杂交严格度这样包含相互之间至少65、70、75、80、85、90、95、98或99%同源的核苷酸序列的核酸通常仍可以相互杂交。影响杂交条件选择的基本参数和设计适当条件的指导列于例如Sambrook，Fritsch和Maniatis，1989，Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press，第9和11章；Current Protocols in Molecular Biology，1995，Ausubel等编辑，John Wiley & Sons，Inc.，第2.10和6.3-6.4节）并可由具有本领域普通技术的人员基于例如DNA的长度和/或碱基组成轻松确定。可通过突变在核酸中引入变化，藉此导致其编码的多肽（例如，抗原结合蛋白）氨基酸序列的变化。可使用本领域已知的任何技术引入突变。在一个实施方案中，使用例如定点诱变方案改变一个或多个具体氨基酸残基。在另一个实施方案中，使用例如随机诱变方案改变一个或多个随机选择的残基。无论其如何生成，可表达突变多肽并筛选期望性质。

可将突变引入核酸而不显著改变其编码多肽的生物学活性。例如，可进行引起非必需氨基酸残基处氨基酸替换的核苷酸替换。在一个实施方案中，突变本文为L1至L9和H1或FGF21融合蛋白提供的核苷酸序列或其片段、变异体或衍生物这样其编码包含本文所示L1至L9和H的氨基酸残基的一个或多个缺失或替换，成为两个或多个序列相异的残基。在另一个实施方案中，诱变作用在本文所示L1至L9和H1或FGF21融合蛋白的一个或多个氨基酸残基附近插入一个氨基酸成为两个或多个序列相异的残基。或者，可将一个或多个突变引入核酸以选择性改变其编码多肽的生物学活性（例如，与GIPR结合）。例如，该突变可在数量上或性质上改变生物学活性。量变的实例包括增加、降低或消除该活性。质变的实例包括改变抗体或FGF21融合蛋白的抗原特异性。

在另一方面，本文提供适于用做引物或检测本文核酸序列的杂交探针的核酸分子。本文的核酸分子可仅包含编码本文全长多肽的核酸序列的一部分，例如，可用作探针或引物或编码本文多肽活性部分的片段（例如，GIPR结合部分）的片段。

基于本文核酸序列的探针可用于检测该核酸或相似核酸，例如编码本文多肽的转录物。该探针可包含标记基团，例如放射性同位素、荧光化合物、酶或酶辅因子。该类探针可用于鉴定表达该多肽的细胞。

在另一方面本文提供包含编码本文多肽或其部分的核酸的载体。载体的实例包括但是不限于质粒、病毒载体、非游离基因哺乳动物载体和表达载体，例如重组表达载体。

本文的重组表达载体可包含适于该核酸在宿主细胞中表达的形式的本文核酸。该重组表达载体包括一个或多个调控序列，基于用于表达的宿主细胞进行筛选，其与该预表达的核酸序列可操作性相连。调控序列包括引导核苷酸序列在多个种类宿主细胞中组成型表达的（例如，SV40 早期基因增强剂、劳斯氏肉瘤病毒启动子和细胞巨化病毒启动子），引导仅在某些宿主细胞中核苷酸序列的表达的（例如，组织特异调控序列，参见 Voss 等，1986，Trends Biochem. Sci. 11:287，Maniatis 等，1987，Science 236:1237，其完整内容以参考形式并于本文）以及引导核苷酸序列响应具体处理或条件的诱导型表达的（例如，哺乳动物细胞中的金属硫堇启动子和原核和真核系统二者中的四环霉素反应（tet-responsive）启动子和/或链霉素反应启动子（同前））。本领域技术人员应理解表达载体的设计取决于例如用于转化的宿主细胞的选择、所需蛋白表达水平等因素。本文的表达载体可引入宿主细胞，藉此生产由本文所述核酸编码的蛋白或肽，包括融合蛋白或肽。

另一方面，本文提供可引入本文表达载体的宿主细胞。宿主细胞可为任何原核或真核细胞。原核宿主细胞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。更高级的真核细胞包括昆虫细胞、酵母细胞以及哺乳动物源的确立细胞系。适当哺乳动物宿主细胞系的实例包括中国仓鼠卵巢（CHO）细胞或它们的衍生物例如 Veggie CHO 和在无血清培养基中生长的相关细胞系（参见 Rasmussen 等，1998，Cytotechnology 28:31）或 CHO 株 DXB-11，其缺失 DHFR（参见 Urlaub 等，1980，Proc. Natl. Acad, Sci. USA 77:4216-20）。其它 CHO 细胞系包括 CHO-K1（ATCC #CCL-61）、EM9（ATCC #CRL-1861），和 UV20（ATCC# CRL-1862），其它宿主细胞包括猴肾细胞的 COS-7 系（ATCC #CRL-1651）（参见 Gluzman 等，1981，Cell 23:175）、L 细胞、C127 细胞、3T3 细胞(ATCC CCL-163)，AM-1/D 细胞(描述于美国专利序列号 6210924)、HeLa 细胞、BHK（ATCC CRL-10）细胞系、来源于非洲绿猴肾细胞系 CV1 的 CV1/EBNA 细胞系（ATCC CCL-70）（参见 McMahan 等，1991，EMBO J. 10:2821）、人胚肾细胞例如 293，293 EBNA 或 MSR 293、人上皮 A431 细胞、人 C010205 细胞、其它经转化灵长动物细胞系、正常二倍体细胞、来源于初生组织体外培养物的细胞株、初移植体、HL-60、U937、HaK 或 Jurkat 细胞。用于细菌、真菌、酵母和哺乳细胞宿主的适当克隆和表达载体描述于 Pouwels 等（Cloning Vectors: A Laboratory Manual, Elsevier, 1985）。

可通过传统转化或转染技术将载体 DNA 引入原核或真核细胞中。对于稳定的哺乳动物转染而言，取决于使用的表达载体和转染技术，已知只有一小部分细胞可将外源 DNA 整合入它们的基因组中。为了鉴定和筛选这些整合子，通常将编码筛选标记（例如抗生素抗性）的基因与所关注基因一起引入宿主细胞。优选的筛选标记包括可赋予药物（如 G418、潮霉素和甲氨喋呤）抗性的那些。在其它方法中可通过药物筛选鉴别包含被引入核酸的稳定转染细胞(例如，整合了筛选基因的细胞可存活，而其它细胞则死亡)。

可在提高多肽表达的条件下培养已转化细胞，可通过常规蛋白纯化方法回收多肽。一种该纯化方法描述于下文实施例。预用于本文的多肽包括基本同源的重组哺乳动物抗 GIPR 抗体或 FGF21 融合蛋白多肽，其基本不含污染性内源材料。

GIPR 抗体的活性

GIPR 抗体的活性是指本文提供的抗体具有与 GIPR 特异性结合，抑制或者阻断 GIP 信号传导后显示出的治疗性生物作用，例如治疗非酒精性脂肪性肝炎、肥胖症、和/或二型糖尿病。术语“降低 GIP 信号传导的生物学活性”或者“抑制或阻断 GIP 信号传导的生物学活性”指 GIPR

抗体或其与 FGF21 的融合蛋白在体内与 GIPR 结合并抑制或者阻断 GIP 引起该受体下游的细胞应激反应。反应包括但是不限于提高胰岛素分泌、促进脂肪储存、及抑制脂肪分解。在一个实施方案中，本文提供了能与人 GIPR 特异性结合的鼠源抗体或人源化抗体。该类抗体包括可减少或中和 GIP 信号传导的拮抗或中和抗体。

在一个实施方案中，本文提供的抗体在降低人 GIP 信号传导的 IC_{50} 值为大约 0.01 nM 至大约 500 nM、大约 0.1 nM 至大约 200 nM、大约 0.5 nM 至大约 200 nM、大约 1 nM 至大约 200 nM、或大约 10 nM 至大约 100 nM。在另一个实施方案中，本文提供的抗体在降低人 GIP 信号传导的 IC_{50} 值为大约 1 nM 至大约 200 nM。在另一个实施方案中，本文提供的抗体在降低人 GIP 信号传导的 IC_{50} 值为大约 10 nM 至大约 100 nM。在另一个实施方案中，本文提供的抗体在降低人 GIP 信号传导的 IC_{50} 值为大约 1 nM、大约 2 nM、大约 5 nM、大约 10 nM、大约 20 nM、大约 30 nM、大约 40 nM、大约 50 nM、大约 60 nM、大约 70 nM、大约 80 nM、大约 90 nM、或大约 100 nM。

在一个实施方式中，本文提供的 GIPR 抗体与人 GIPR 结合时，具有一个或多个以下所列的性质：

a．当与人 GIPR 结合时以与所述参比抗体基本类似的 K_d；

b．当抑制人 GIPR 的 GIP 激活时以与所述参比抗体基本类似的 IC_{50}；和

c．在人 GIPR 上与所述参比抗体交叉竞争结合。

在另一个实施方式中，本文所述的 GIPR 抗体是一抗体具有一个或多个以下所列的性质：

a．当抑制人 GIPR 的 GIP 激活时，其 IC50 与参比 GIPR 抗体相同或更优；和

b．该 GIPR 抗体在人 GIPR 上，与参比 GIPR 抗体交叉竞争结合。

在本文中，术语“基本相似”意为与参比抗体的 IC_{50} 或 K_d 可比或是参比抗体的 IC_{50} 或 K_d 值的大约 200%、大约 180%、大约 160%、大约 150%、大约 140%、大约 120%、大约 110%、大约 100%、大约 99%、大约 98%、大约 97%、大约 95%、大约 90%、大约 85%、大约 80%、大约 75%、大约 70%、大约 65%、或大约 50%。在一个实施方案中，参比抗体包括，例如，具有轻链 SEQ ID NO: 29 和重链 SEQ ID NO: 38 组合的抗体。在另一个实施方案中，参比抗体包括 GIPR 抗体 L1H1、L9H1。

GIPR 抗体与 FGF21 的融合蛋白的生物学活性

GIPR 抗体与 FGF21 的融合蛋白的生物学活性包含 FGF21 的生物学活性和 GIPR 抗体活性两个方面。GIPR 抗体的活性如前文所述。“FGF21 生物学活性”指 GIPR 抗体与 FGF21 的融合蛋白在体内结合并激活FGF21 受体并引起细胞应激反应，并显示出治疗作用的生物学活性，例如非酒精性脂肪性肝炎、肥胖症、或二型糖尿病。前述细胞应激反应包括但是不限于提高胰岛素的分泌、胰高血糖素分泌的抑制，抑制食欲、体重减轻、诱导过饱、抑制凋亡、诱导胰腺细胞增殖、及胰腺 细胞分化。综合了 FGF21 和 GIPR 抗体的生物学活性，本文所述的 FGF21 的融合蛋白可以用于治疗多种与 FGFRs 和 GIPR 相关联的疾病和病症。该融合蛋白通过作用于 FGF21R 和/或 GIPR 发挥其生物学作用，因此可以用本文所述的 FGF21 融合蛋白治疗对“增加 FGF21R 刺激”或对“降低 GIPR 刺激”做出有利应答的疾病和病症的受试者。这些受试者称为“需要 FGF21R 刺激治疗”或“需要降低 GIPR 刺激”的受试者。包括肝脏脂肪变性(GIPR 参见 US 2017/0275370A1)、非酒精性脂肪性肝病（FGF21R 参见 Debra 等，2016，Hepatobiliary Surg Nutr，5:515–518; GIPR 参见 US 2017/0275370 A1)、非酒精性脂肪性肝炎(FGF21 参见 Armstrong

等，2013，BMJ Open. 3:e003995; GIPR 参见 US 2017/0275370 A1)、非胰岛素依赖性糖尿病、胰岛素依赖性糖尿病、中风(FGF21R 参见 WO 00/16797)、心肌梗死(FGF21R 参见 WO 98/08531)、肥胖(FGF21R 参见 WO 98/19698；GIPR 参见 Furija 等，2008，PLoS ONE 3:e3163; US 2017/0275370 A1)、手术后分解代谢改变(FGF21R 参见 US 6,006,753)、功能性消化不良和肠易激综合征(FGF21R 参见 WO99/64060)、，也包括具有发展为非胰岛素依赖性糖尿病危险的受试者(参见 WO 00/07617)，糖耐量损伤或空腹葡萄糖损伤的受试者、体重对于受试者身高和体重高出正常体重约 25％的受试者、部分胰脏切除的受试者。

在一个实施方案中，GIPR 抗体或其与 FGF21 融合蛋白的生物学活性变化是用报告基因检测方法来检测的，量化 GIPR 抗体或 FGF21 融合蛋白在体外抑制 GIPR 的功能。

药物组合物

在一个实施方案中，本文提供了一药物组合物，其中包含本文提供的一个 GIPR 抗体及一种或多种可药用载体。

在另一个实施方案中，本文提供了一药物组合物，其包括本文提供的一个 GIPR 抗体与 FGF21 的融合蛋白，与一种或多种可药用载体。

本文所使用的术语“载体”包括载体、药用辅料或者在使用的剂量和浓度下将细胞或哺乳动物暴露于其中无害的稳定剂。

治疗方法

在一个实施方案中，本文提供了治疗、预防、或改善非酒精性脂肪性肝炎的方法，其包括给予受试者治疗有效量的本文提供的 GIPR 抗体或其药用组合物。

在另一个实施方案中，本文提供了治疗、预防、或改善非酒精性脂肪性肝炎的方法，其包括给予受试者治疗有效量的本文提供的 GIPR 抗体与 FGF21 的融合蛋白,或其药用组合物。

在另一个实施方案中，本文提供了治疗、预防、或改善肥胖症的方法，其包括给予受试者治疗有效量的本文提供的 GIPR 抗体，或其药用组合物。

在另一个实施方案中，本文提供了治疗、预防、或改善肥胖症的方法，其包括给予受试者治疗有效量的本文提供的 GIPR 抗体与 FGF21 的融合蛋白,或其药用组合物。

在另一个实施方案中，本文提供了治疗、预防、或改善二型糖尿病的方法，其包括给予受试者治疗有效量的本文提供的 GIPR 抗体,或其药用组合物。

在进一步的实施方案中，本文提供了治疗、预防、或改善二型糖尿病的方法，其包括给予受试者治疗有效量的本文提供的 GIPR 抗体与 FGF21 的融合蛋白,或其药用组合物。

在本文提供的任意一项用途，其所述的药用组合物是用于静脉或皮下注射。

本文中，术语“受试者”指哺乳动物，包括人类，可与术语“患者”交替使用。

术语“治疗”包括减轻或预防至少一种症状或病症的其它方面，或者减轻疾病严重性。本文提供的 GIPR 抗体或 GIPR 抗体与 FGF21 的融合蛋白不需要产生完全治愈的效果，或根除疾病的所有症状或表现，即可构成有效治疗剂。如相关领域所公认，作为治疗剂的药物可减少给定疾病状态的严重程度，但不需消除疾病的所有表现即可被认为是有效的治疗剂。相似地，预防给药治疗不需在预防症状出现上完全有效即可构成有效预防剂。只减少疾病的影响（例如，通过减少其症状的数量或严重度，或通过提高另一治疗效果，或通过产生另一有效作用），或者减少受试者中疾病发生或加重的可能性就已经足够。本文的一个实施方案涉及包含以足以诱导反应具体病症严重性的指示剂高于基线水平的持续改善的量和时间给予患者 GIPR 抗体或

GIPR 抗体与 FGF21 融合蛋白的方法。

GIPR 抗体或 GIPR 抗体与 FGF21 的融合蛋白药物组合物可采用任意适当技术包括但不限于肠道外、局部或吸入给药。如果是注射，可通过例如关节内、静脉内、肌肉内、损伤区内、腹膜内或皮下途径，以快速注射或连续输注给予药用组合物。可考虑例如在疾病或损伤部位局部给药，如透皮给药和埋植剂持续释放给药。吸入给药包括例如鼻腔或口腔吸入、采用喷雾剂、以气雾剂形式吸入抗体等等。其它选择包括口腔制剂包括片剂、糖浆剂或锭剂。

以包含一个或更多其它组分例如生理学可接受载体、辅料或稀释剂的组合物形式给予本文提供的 GIPR 抗体或 FGF21 融合蛋白是有利的。组合物可任选额外包含一个或更多如下所述的生理学活性剂。在多个具体实施方案中，组合物包含除一个或更多本文提供的抗体（例如鼠源抗体或人源化抗体）或 FGF21 融合蛋白之外的一个、两个、三个、四个、五个或六个生理学活性剂。

在一个实施方案中，药物组合物包含本文提供的鼠源抗体或人源化抗体或 FGF21 融合蛋白以及一个或更多选自以下的物质：pH 适合于抗体或 FGF21 融合蛋白的缓冲液、抗氧化剂例如抗坏血酸、低分子量多肽（例如含少于 10 个氨基酸的多肽）、蛋白质、氨基酸、糖例如糊精、络合物例如 EDTA、谷胱甘肽、稳定剂和辅料。根据适当工业标准，也可加入防腐剂。可使用适当辅料溶液作为稀释剂将组合物配制成冻干粉末。适当组分在所用剂量和浓度下对受者无毒。可用于药物处方组分的进一步实例见 Remington's Pharmaceutical Sciences，第 16 版 (1980) 和 20 版 (2000)，Mack Publishing Company 提供医学从业者使用的试剂盒，其包括一种或更多本文提供的抗体或 FGF21 融合蛋白以及治疗本文讨论任何病症的标签或其它说明。在一个实施方案中，试剂盒包括以上述组合物形式装在一个或多个管型瓶中的一种或多种抗体或 FGF21 融合蛋白的无菌制剂。

给药剂量和频率可根据以下因素而改变：给药途径、所用具体抗体或 FGF21 融合蛋白、所治疾病的性质和严重度、症状为急性还是慢性以及患者的体积和总体症状。可通过本领域熟知的方法确定适当剂量，例如在临床试验中包括剂量放大研究。

本文提供的抗体或 FGF21 融合蛋白可在例如一段时间内按规律间隔给药一次或多次。在具体实施方案中，在至少一个月或更长时间给药一次给予鼠源抗体或人源化抗体或 FGF21 融合蛋白，例如一个、两个或三个月或者甚至不确定。对于治疗慢性症状，长期治疗通常最有效。但是，对于治疗急性症状，短期给药例如从一周至六周就已足够。通常，给予人类抗体直至患者表现出所选体征或指示剂高于基线水平的医学相关改善度为止。

本文提供的治疗方案的一个实例包括以适当剂量一周一次或者更长的皮下注射抗体或 FGF21 融合蛋白治疗非酒精性脂肪性肝炎、肥胖症或者二型糖尿病等引起的症状。可持续每周或每月给予抗体或FGF21 融合蛋白直到达到所需结果例如病人症状消退。可按需要重新治疗，或者，可选择地，给予维持剂量。

可在使用抗体或 FGF21 融合蛋白例如人类抗体或 FGF21 融合蛋白治疗之前、进行中和/或之后监测病人的肝脂肪分数 (HFF)、肝损伤标记物丙氨酸转氨酶(ALT)、体重、血糖浓度、，以检测其任何变化。对于某些病症，HFF、 ALT 和血糖的变化可随例如疾病进程等因素而变化。可用已知技术测定其水平变化。

本文的方法和组合物的具体实施方案涉及使用例如抗体或 FGF21 融合蛋白和一个或多个 GIP 拮抗剂、两个或更多本文提供的抗体或 FGF21 融合蛋白，或者本发明抗体或 FGF21 融合

蛋白和一个或更多其它 GIP 拮抗剂。在进一步的实施方案中，单独或与其它用于治疗使患者痛苦的症状的药剂组合给予抗体或 FGF21 融合蛋白。这些药剂的实例包括蛋白质以及非蛋白质药物。当联合给予多种药物时，如本领域所熟知其剂量应相应调整。“联合给药”组合疗法不限于同时给药，也包括在涉及给予患者至少一种其它治疗剂的疗程中至少给予一次抗原和蛋白的治疗方案。

另一方面，本文提供制备治疗非酒精性脂肪性肝炎、肥胖症和二型糖尿病及相关病症药剂的方法，其包含本文提供的抗体或 FGF21 融合蛋白与药学可接受辅料中的混合物，用于治疗上述疾病的相关病症。药剂制备方法如上所述。

本文进一步提供可特异性结合至人 GIPR 的抗体或 FGF21 融合蛋白相关的组合物、试剂盒和方法。也提供了核酸分子及其衍生物和片段，其包含编码与 GIPR 结合的多肽的全部或部分的多聚核苷酸，例如编码全部或部分抗 GIPR 抗体、抗体片段、抗体衍生物或 FGF21 融合蛋白的核酸。本文进一步提供包含该类核酸的载体和质粒以及包含该类核酸和/或载体和质粒的细胞和细胞系。所提供方法包括，例如，制备、鉴定或分离与人 GIPR 结合的抗体或 FGF21 融合蛋白例如抗 GIPR 抗体或 FGF21 融合蛋白的方法，测定该抗体或 FGF21 融合蛋白是否与 GIPR 结合的方法、以及将与 GIPR 结合的抗体或 FGF21 融合蛋白给予动物模型的方法。

下面通过具体实例，对本文的技术方案作进一步的说明。

本文中，若非特指，所采用的原料和设备等均可从市场购得或是本领域常用的。下述实例中的方法，如无特别说明，均为本领域的常规方法。

1、免疫用抗原的制备

接种CHO-DHFR-细胞至6孔板中。培养24小时（hr）后，转染克隆有hGIPR基因（核苷酸序列见SEQ ID NO: 114 及氨基酸序列见SEQ ID NO: 113）的pTM15质粒入6孔板中的细胞。转染是按照Invitrogen 公司推荐Lipofectamine 2000的转染条件进行。48 hr后，将培养液换为含有300 μg/mL hygromycin的完全培养基，并且每隔3天（d）换液。培养两周左右，稳定生长的克隆出现。消化分散细胞集落，将细胞传代，继续培养细胞，待传代细胞长至100%愈合度。利用V5标签的抗体（Life Technologies）对构建的稳定细胞株分别进行FACS检测，根据FACS检测结果鉴定加压后的细胞群体。筛选后的CHO-DHFR-hGIPR细胞膜上有大量hGIPR表达。最后经过亚克隆和进一步鉴定后，选出3株GIPR细胞为高表达稳定细胞株。这些高表达hGIPR的细胞株可被作为制备抗体的免疫原（参考实施例2）。此外，在某些实施方案中，hGIPR胞外区和hIgG Fc的融合蛋白也可以作为制备抗体的免疫原，其制备方法如下：亚克隆hGIPR胞外区，hIgG2 Fc和肽接头（Linker）的融合蛋白序列基因于pTM5质粒。通过悬浮HEK293细胞进行大量瞬时表达，获得细胞上清液，然后通过亲和层析纯化得到hGIPR胞外区融合蛋白。

2、抗体的制备

可使用包括以下任意之一的免疫原产生 hGIPR 的抗体。例如，在某些实施方案中，使用表达 hGIPR 的全细胞作为免疫原以产生 hGIPR 的抗体。此外，在某些实施方案中，使用包含 hGIPR 的 N 端结构域的氨基酸序列与 hFc 的融合蛋白作为免疫原以产生 hGIPR 的抗体。将免疫原和氢氧化铝佐剂混匀，皮下注射 BALB/c 小鼠（6-8 周龄），此后每周加强免疫小鼠一次。经过总共 6 次免疫后，通过剪尾的方式采血。离心分离血清，用 FACS 检测血清效价。达到适合抗体滴度时，断颈处死小鼠，无菌状态下获取脾脏细胞。另外收集生长状态处于对数生长期的 SP2/0 细胞，离心细胞，将沉淀细胞用无血清培养至重悬，再次离心-重悬，计数。混合脾脏

细胞和 SP2/0 细胞，保证 SP2/0 和脾脏细胞数量接近，混合以后再“洗涤-离心”3 次。弹散最后一次离心后的细胞沉淀，逐滴加入预温的 PEG-1500，上下吹吸后，缓慢加入 30 mL 预热的无血清培养基以终止 PEG 的融合作用。再次离心后弹散细胞沉淀，加入融合培养基，将脾细胞和饲养层细胞铺于 96 孔板中，每孔加入 100 μL 培养基。融合后的杂交瘤细胞和饲养层细胞一起在 96 孔板中进行培养，并进行 HAT（次黄嘌呤、氨甲喋呤和胸苷）筛选，以除去非融合的细胞。10 d 后收取培养板中的杂交瘤细胞上清进行 ELISA 检测。

3、ELISA 筛选抗体

将过表达 hGIPR 的 CHO-DHFR-hGIPR 细胞和不表达 hGIPR 的 CHO-DHFR- 细胞分别接种至 96 孔板。待细胞长至 90%愈合度，除去细胞培养上清，PBS 洗两遍，加入 100%甲醇 4℃固定，然后加入 100 μL 新鲜配制的 0.6% H_2O_2-PBS，室温处理 20min，PBS 洗两遍。经过 1% BSA（溶于 PBS 中）封闭后，加入杂交瘤细胞上清 4 ℃孵育 90 min。多次洗涤后，每孔加入 100 μL 稀释的羊抗鼠 Fc-HRP 二抗（Sigma-Aldrich），37 ℃孵育 30 min。洗涤 5 次后，每孔加入 100 μL TMB 显色底物，37 ℃反应 15 min，加入 50 μL 2 M H_2SO_4 终止显色，读取 OD 450 值。此外，在某些实施方案中，使用包含 hGIPR 的 N 端结构域的氨基酸序列与 hFc 的融合蛋白作为包被抗原，包被 96 孔板。经过 1% BSA（溶于 PBS 中）封闭后，加入杂交瘤细胞上清 4 ℃孵育 90 min。之后步骤同上述 ELISA 方法筛选抗 hGIPR 单克隆抗体。阳性对照为免疫小鼠的血清；阴性对照为细胞培养基上清。经过 ELISA 的初步检测，筛选到了数个分泌抗 hGIPR 抗体的阳性杂交瘤细胞株。选取这些分泌抗 hGIPR 抗体的杂交瘤株，进行克隆化以获得能稳定分泌抗 hGIPR 抗体的细胞株。最后选取阳性杂交瘤细胞上清进行 FACS 验证(参考实例 10)。

4、抗体基因的克隆及亚克隆

收集分泌抗体的杂交瘤细胞，按照 QIAGEN 的 mRNA 抽提试剂盒操作规程，提取杂交瘤细胞的 mRNA。然后将提取后的 mRNA 反转录成 cDNA，逆转录引物为小鼠轻、重链恒定区的特异性引物，重链逆转录引物为（5’-TTTGGRGGGAAGATGAAGAC-3’），轻链逆转录引物为（5’-TTAACACTCTCCCCTGTTGAA-3’）和（5’- TTAACACTCATTCCTGTTGAA-3’）。RT-PCR 的反应条件为：25 ℃ 5 min；50 ℃ 60 min；70 ℃ 15 min。将反转录的 cDNA 用 0.1 mM 的 TE 稀释至 500 μL，加入到超滤离心管（Amicon Ultra-0.5）中，2000 g 离心 10 min；弃滤液，再加 500 μL 的 0.1 mM 的 TE，2000 g 离心 10 min；弃滤液，将制备管倒置到新的离心管中，2000 g 离心 10 min，得到纯化后的 cDNA；取 10 μL 的纯化后的 cDNA 作为模板，加入 4 μL 的 5 x tailing buffer（Promega），4 μL 的 dATP（1 mM）和 10 U 的末端转移酶（Promega）后混匀，37 ℃孵育 5 min 后再 65 ℃孵育 5 min；然后以加上 PolyA 尾的 cDNA 为模板，PCR 扩增抗体的轻、重链可变区基因。上游引物均为 OligodT，重链下游引物为（5’-TGGACAGGGATCCAGAGTTCC-3’）和（5’- TGGACAGGGCTCCATAGTTCC-3’），轻链下游引物为（5’- ACTCGTCCTTGGTCAACGTG-3’）。PCR 反应条件：95 ℃ 5 min；95 ℃ 30 s，56 ℃ 30 s，72 ℃ 1 min 40 cycles；72 ℃ 7 min；PCR 产物连接到 PMD 18-T 载体（Takara Bio）后进行测序。基于已测序得到的抗体的 DNA 序列设计 PCR 引物，从而将完整轻链、重链信号肽和可变域以及小鼠 IgG1 恒定区与表达载体 pTM5 相连。

5、抗体的人源化及优化

首先，根据筛选所得的鼠源抗体轻、重链可变区序列，使用 NCBI 数据库搜索与筛选所得的鼠源的抗体可变区序列同源的人源抗体生殖细胞系基因序列（Ig Germline Gene Sequence），

并将除 CDR 序列外，同源性最高的人源基因序列做为模板序列进行 CDR 嫁接，得到人源化的抗体可变区序列。合成人源化抗体轻、重链的基因，与人 IgG2 或者 IgG4 恒定区序列拼接后得到完整的重组人源化抗体序列。重组抗体按照实例 8 进行表达，并按照步骤 12 中的 FACS 技术验证其针对 GIPR 的亲和力，遴选出亲和力表现最优秀的抗体。最后通过定点突变，对人源化抗体的可变区序列进行改造，进一步提高其对 GIPR 的亲和力。

6、人源化 hGIPR 抗体的基因克隆与亚克隆

优化后的人源化抗体重链及轻链可变区序列外包合成。合成时重链可变区 5'端带入 Nhe1 酶切位点，3'端带入 Sal1 酶切位点，从而将完整的重链可变区序列与已装入重链恒定区的表达载体 pTM5 相连。同样，合成时轻链可变区 5'端带入 Nhe1 酶切位点，3'端带入 Bsiw1 酶切位点，从而将完整的轻链可变区序列与已装入轻链恒定区的表达载体 pTM5 相连。

7、人源化 hGIPR 抗体与 FGF21 的融合蛋白的构建

优化后的人源化抗体在重链的 C 端与 FGF21 及其衍生物序列进行融合组成 FGF21 融合蛋白(例如，SEQ ID NO:104-106, SEQ ID NO: 119-121，SEQ ID NO:123 至 SEQ ID NO:125)。两者的序列由肽接头序列(Linker)进行连接。Linker -FGF21 的核苷酸序列由金斯瑞生物科技有限公司合成。以合成基因为模板，PCR 扩增"Linker-FGF21"部分的序列。另以人源化抗体的核苷酸序列为模板，扩增融合蛋白的信号肽-抗体部分的序列。然后通过 overlapping PCR 将融合蛋白核酸序列的"Linker-FGF21"部分与抗体部分连接，引物两端添加 Nhe1 和 Not1 的酶切位点，从而将完整的融合蛋白序列与表达载体 pTM5 相连。

8、hGIPR 抗体、FGF21 融合蛋白及 FC-FGF21(RGE)的瞬时表达

接种 5×10^5/mL 的悬浮 HEK293 或者 CHO 表达细胞株至转瓶中。经过 37 ℃，5% CO_2 旋转培养 24 hr 后，密度达到 1×10^6/mL 后被用于转染。转染过程中使用 polyethylenimine (PEI)作为转染介质，将其与的 DNA 混合。两者混合物在静置孵育 15 min 后被加入到细胞培养中。细胞在接受 PEI 与 DNA 混合物后继续 37 ℃，5% CO_2 旋转培养 24 hr 后，向细胞培养液中加入胰蛋白胨作为表达需要的添加物。最后在表达完成后（96 hr 以上）收集细胞上清用于抗体的纯化分离。

9、hGIPR 抗体和 FGF21 融合蛋白及 FC-FGF21(RGE)的纯化分离

收集的实例 8 中的细胞上清经过高速(8000 rpm)离心去除细胞以及细胞碎片后，再用 0.22 μm 滤膜过滤澄清。澄清后的上清被用于纯化。纯化过程由层析仪完成。上清首先流过蛋白 A/G 亲和层析柱。上清中包含的抗体在此期间与蛋白 A/G 亲和层析柱的配基相结合后被滞留于柱内。然后用低 pH 值（小于等于 3.0）的洗脱缓冲液灌洗层析柱解离与层析柱结合的抗体。收集到的抗体洗脱液用 1 M 的 Tris-HCl 迅速中和。得到的抗体洗脱液经过透析后置换成 PBS 或者其他缓冲体系。

10、检测用表达 β-Klotho/FGFR1c 受体复合物的稳定细胞株的构建

接种 CHO-DHFR 细胞（市售）至 6 孔板中，培养 24h 后转染含 V5-hKLB 基因的质粒和 Flag-FGFR1c 的质粒于 6 孔板中的细胞，转染前更换培养液，按照 Invitrogen 公司推荐 Lipofectamine 2000 的转染条件进行转染。48 小时后，再换为含有 10 nM 甲氨碟呤 MTX（Methotrexate，MTX 甲氨碟呤）的完全培养基，每隔 3 天换液，待两周左右，出现稳定生长的克隆，消化分散细胞集落，待长至 50%愈合度时，逐渐提高 MTX 的浓度进行加压筛选，直至 MTX 的浓度为 10 μM。构建的稳定细胞株分别进行 FACS 检测，利用 KLB 蛋白 N'-端 V5

标签抗体（FITC-anti-V5，Invitrogen; Flag-anti-V5, Invitrogen）鉴定加压后的细胞群体，10 uM MTX 筛选后的 CHO-DHFR-V5-hKLB 细胞膜上 hKLB 有大量表达，最后经过亚克隆、鉴定获得 2 株 KLB 高表达细胞稳定株。

11、报告基因实验检测 hGIPR 抗体/FGF21 融合蛋白在体外激活 hFGFR1c/hKLB 信号通路的生物学活性

以每孔 20000 个接种共表达 hFGFR1c-β-KLB-SRE-Luciferase 的 CHO-DHFR-细胞至 96 孔细胞培养板，置于 37 ℃，5% CO_2 培养过夜。第二天除去培养基上清，用无血清培养基清洗细胞表面两次，吸去残液，再加入 100 μL 用无血清培养基稀释纯化抗体或 FGF21，37 ℃孵育 4 小时。刺激结束后，加入 100 μL Bright Glo 化学发光底物（Promega），最后将细胞裂解物转移至白色 96 孔板，在 SpectraMax L 酶标仪（Molecular Devices）上读取相对荧光强度（结果见图 1）。

12、报告基因实验检测 hGIPR 抗体/FGF21 融合蛋白 V1W1 与 V1W2 在体外拮抗 GIPR 的生物学活性

以每孔 30000 个接种共表达 hGIPR-CRE-Luciferase 的 CHO-DHFR 细胞至 96 孔细胞培养板，置于 37℃，5% CO_2 培养箱中过夜。第二天除去细胞上清，用无血清培养基清洗细胞表面两次，吸去残液，分别在每孔中加入 50μL 用无血清培养基稀释的 GIP 和 50μL 用无血清培养基梯度稀释的 hGIPR 抗体或 hGIPR 抗体/FGF21 融合蛋白，37 ℃孵育 4 小时。刺激结束后，加入 100 μL Bright Glo 化学发光底物（Promega），最后将细胞裂解物转移至白色 96 孔板，在 SpectraMax L 酶标仪（Molecular Devices）上读取相对荧光强度（结果见图 2）。

13、报告基因实验检测 hGIPR 抗体/FGF21 融合蛋白 V1W1 与 V1W2 在体外激活 hβ-Klotho/hFGF1Rc 的生物学活性

以每孔 20000 个接种共表达 hFGFR1c-β-KLB-SRE-Luciferase 或 mFGFR1c-β-KLB-SRE-Luciferase 的 CHO-DHFR-细胞至 96 孔细胞培养板，37 ℃培养过夜。第二天除去培养基上清，用无血清培养基清洗细胞表面两次，吸去残液，再加入 100 μL 用无血清培养基稀释纯化抗体或 FGF21，37 ℃孵育 4 小时。刺激结束后，加入 100 μL Bright Glo 化学发光底物（Promega），最后将细胞裂解物转移至白色 96 孔板，在 SpectraMax L 酶标仪（Molecular Devices）上读取相对荧光强度（结果见图 3、图 8）。

14、高脂饲料诱导的 C57BL/6 肥胖小鼠药效实验评价 hGIPR 抗体/FGF21 融合蛋白的体内药效

60%高脂饲料诱导 C57BL/6 小鼠建立肥胖模型（DIO 小鼠）。小鼠购入后正常饮食饲养一周后，随机挑选一定数量的小鼠作为正常对照组给予普通小鼠饲料喂养，剩余动物给予高脂饲料。连续饲喂 8 周（wk），每周称量一次体重和进食量。随后将高脂饲料组小鼠按体重随机分为 V1W1-FGF21(SEQ:89) 组（1 mg/kg）、V1W1-FGF21(SEQ:89) 组（3 mg/kg）、V1W1-FGF21(SEQ:89)组（10 mg/kg）、V1W2-FGF21(SEQ:89)组（1 mg/kg）、V1W2-FGF21(SEQ:89)组（3 mg/kg）、及 V1W2-FGF21(SEQ:89)组（10 mg/kg）、阳性药对照组和模型组，每三天皮下注射药物 1 次，共持续 4wk，正常对照组不给药，模型组给予等量的空白制剂。实验周期内采集小鼠体重、摄食量以及行为学观察数据。在实验的第 0 天、第 7 天、第 14 天、第 21 天及第 28 天测量空腹血糖水平。实验的第 14 天和第 28 天进行口服糖耐量实验（OGTT）。实验的最后一天前禁食 12 hr（自由饮水），动物眼眶采血分离血清并行安乐死术，检测血清 ALT、AST、HDL-

C、LDL-C、TC 和 TG（结果见图 4、图 5、图 6 及图 7）。

15、胆碱缺乏，L-氨基酸定义的高脂饲料的 C57BL/6 非酒精性脂肪肝炎小鼠药效实验评价 hGIPR 抗体/FGF21 融合蛋白的体内药效

胆碱缺乏，L-氨基酸定义的高脂饲料诱导 C57BL/6 小鼠建立非酒精性脂肪肝炎模型。小鼠购入后正常饮食饲养一周后，随机挑选一定数量的小鼠作为正常对照组给予普通小鼠饲料喂养，剩余动物给予胆碱缺乏，L-氨基酸定义的高脂饲料。连续饲喂 6 周，胆碱缺乏，L-氨基酸定义的高脂饲料组小鼠按血清中 TC，TG 含量随机分为 V1W2-FGF21(SEQ:118)组（1 mg/kg）、V1W2-FGF21(SEQ:118)组（3 mg/kg）、及 V1W2-FGF21(SEQ:118)组（10 mg/kg）、阳性药对照组和模型组，每三天皮下注射药物 1 次，共持续 8wk，正常对照组不给药，模型组给予等量的空白制剂。实验周期内采集小鼠体重、摄食量以及行为学观察数据。实验第 8 周，采集小鼠血液并分离血清进行 ALT、AST、TG、TC 的检测，采集小鼠肝脏并称重，称取 95-105mg 肝组织用于检测 TC、TG，取同一叶肝脏置于 4%多聚甲醛中固定，用于 HE 和天狼星红染色（结果见图 9）。

提供以上例用于向本领域普通技术人员充分公开和说明如何制造和使用要求保护的实施方式，而不意味着限制本文披露的范围。对本领域技术人员而言显而易见的修饰都在本文权利要求书的范围内。将本说明书中引用的所有出版物、专利和专利申请都通过参考并入本文，就如同每个出版物、专利或专利申请均被具体和单独地通过参考并入本文一样。

权 利 要 求 书

1. 一个能与人GIPR特异性结合的抗体，其中所述抗体包含一、两、三、四、五、或六个氨基酸序列，其中每个氨基酸序列独立地选自以下所列的氨基酸序列：

a．轻链CDR1氨基酸序列：SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 9、SEQ ID NO: 10及SEQ ID NO: 11；

b．轻链CDR2氨基酸序列：YAS、SEQ ID NO: 2；

c．轻链CDR3氨基酸序列：SEQ ID NO: 3及SEQ ID NO: 4；

d. 重链CDR1氨基酸序列：SEQ ID NO: 12；

e．重链CDR2氨基酸序列：SEQ ID NO: 13；及

f．重链CDR3氨基酸序列：SEQ ID NO: 14。

2. 权利要求1所述的抗体，其中所述抗体包含一或两个氨基酸序列，其中每个氨基酸序列独立地选自以下所列的氨基酸序列：

a．轻链CDR1氨基酸序列：SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 9、SEQ ID NO: 10及SEQ ID NO: 11；及

b．重链CDR1氨基酸序列：SEQ ID NO: 12。

3. 权利要求1或2所述的抗体，其中所述抗体包含或还包含一或两个氨基酸序列，其中每个氨基酸序列独立地选自以下所列的氨基酸序列：

a．轻链CDR2氨基酸序列：YAS、SEQ ID NO: 2；及

b．重链CDR2氨基酸序列：SEQ ID NO: 13。

4. 权利要求1至3中任一项所述的抗体，其中所述抗体包含或还包含一或两个氨基酸序列，其中每个氨基酸序列独立地选自以下所列的氨基酸序列：

a．轻链CDR3氨基酸序列：SEQ ID NO: 3及SEQ ID NO: 4；及

b．重链CDR3氨基酸序列：SEQ ID NO: 14。

5. 权利要求1至4中任一项所述的抗体，其中所述抗体包含或还包含一或两个氨基酸序列，其中每个氨基酸序列独立地选自以下所列的氨基酸序列：SEQ ID NO: 1、YAS、SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 9、SEQ ID NO: 10及SEQ ID NO: 11。

6. 权利要求1至5中任一项所述的抗体，其中所述抗体包含或还包含一或两个氨基酸序列，其中每个氨基酸序列独立地选自以下所列的氨基酸序列：SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 13及SEQ ID NO: 14。

7. 权利要求1至6中任一项所述的抗体，其中所述抗体包含或还包含一个独立地选自以下所列的轻链和重链CDR1氨基酸序列的组合：SEQ ID NO: 1与SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 5与SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 6与SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO:7与SEQ ID NO:12、SEQ ID NO: 8与SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 9与SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 10与SEQ ID NO: 12及SEQ ID NO: 11与SEQ ID NO: 12。

8. 权利要求1至7中任一项所述的抗体，其中所述抗体包含或还包含一个独立地选自以下所列的轻链和重链CDR2氨基酸序列的组合：SEQ ID NO: 2与SEQ ID NO: 13及YAS与SEQ ID NO: 13。

9. 权利要求 1 至 8 中任一项所述的抗体，其中所述抗体包含或还包含一个独立地选自以下所列的轻链和重链 CDR3 氨基酸序列的组合：SEQ ID NO: 3 与 SEQ ID NO: 14 及 SEQ ID NO: 4 与 SEQIDNO:14。

10. 权利要求 1 至 9 中任一项所述的抗体，其中所述抗体包含

(a) 轻链 CDR1 氨基酸序列：SEQ ID NO: 1;
轻链 CDR2 氨基酸序列：YAS、SEQ ID NO: 2;
轻链 CDR3 氨基酸序列：SEQ ID NO: 3;
重链 CDR1 氨基酸序列：SEQ ID NO: 12;
重链 CDR2 氨基酸序列：SEQ ID NO: 13；及
重链 CDR3 氨基酸序列：SEQ ID NO:14;

(b) 轻链 CDR1 氨基酸序列：SEQ ID NO: 5;
轻链 CDR2 氨基酸序列：YAS、SEQ ID NO: 2;
轻链 CDR3 氨基酸序列：SEQ ID NO: 3;
重链 CDR1 氨基酸序列：SEQ ID NO: 12;
重链 CDR2 氨基酸序列：SEQ ID NO: 13；及
重链 CDR3 氨基酸序列：SEQ ID NO: 14;

(c) 轻链 CDR1 氨基酸序列：SEQ ID NO: 6;
轻链 CDR2 氨基酸序列：YAS、SEQ ID NO: 2;
轻链 CDR3 氨基酸序列：SEQ ID NO: 3;
重链 CDR1 氨基酸序列：SEQ ID NO: 12;
重链 CDR2 氨基酸序列：SEQ ID NO: 13；及
重链 CDR3 氨基酸序列：SEQ ID NO: 14;

(d) 轻链 CDR1 氨基酸序列：SEQ ID NO: 1;
轻链 CDR2 氨基酸序列：YAS、SEQ ID NO: 2;
轻链 CDR3 氨基酸序列：SEQ ID NO: 4;
重链 CDR1 氨基酸序列：SEQ ID NO: 12;
重链 CDR2 氨基酸序列：SEQ ID NO: 13；及
重链 CDR3 氨基酸序列：SEQ ID NO: 14;

(e) 轻链 CDR1 氨基酸序列：SEQ ID NO: 7;
轻链 CDR2 氨基酸序列：YAS、SEQ ID NO: 2;
轻链 CDR3 氨基酸序列：SEQ ID NO: 3;
重链 CDR1 氨基酸序列：SEQ ID NO: 12;
重链 CDR2 氨基酸序列：SEQ ID NO: 13；及
重链 CDR3 氨基酸序列：SEQ ID NO: 14;

(f) 轻链 CDR1 氨基酸序列：SEQ ID NO: 8;
轻链 CDR2 氨基酸序列：YAS、SEQ ID NO: 2;
轻链 CDR3 氨基酸序列：SEQ ID NO: 3;
重链 CDR1 氨基酸序列：SEQ ID NO: 12;
重链 CDR2 氨基酸序列：SEQ ID NO: 13;及

重链 CDR3 氨基酸序列：SEQ ID NO: 14;

(g) 轻链 CDR1 氨基酸序列：SEQ ID NO: 9;

轻链 CDR2 氨基酸序列：YAS、SEQ ID NO: 2;

轻链 CDR3 氨基酸序列：SEQ ID NO: 3;

重链 CDR1 氨基酸序列：SEQ ID NO: 12;

重链 CDR2 氨基酸序列：SEQ ID NO: 13;及

重链 CDR3 氨基酸序列：SEQ ID NO: 14;

(h) 轻链 CDR1 氨基酸序列：SEQ ID NO: 10;

轻链 CDR2 氨基酸序列：YAS、SEQ ID NO: 2;

轻链 CDR3 氨基酸序列：SEQ ID NO: 3;

重链 CDR1 氨基酸序列：SEQ ID NO: 12;

重链 CDR2 氨基酸序列：SEQ ID NO: 13;及

重链 CDR3 氨基酸序列：SEQ ID NO: 14;

(i) 轻链 CDR1 氨基酸序列：SEQ ID NO: 11;

轻链 CDR2 氨基酸序列：YAS、SEQ ID NO: 2;

轻链 CDR3 氨基酸序列：SEQ ID NO: 3;

重链 CDR1 氨基酸序列：SEQ ID NO: 12;

重链 CDR2 氨基酸序列：SEQ ID NO: 13;及

重链 CDR3 氨基酸序列：SEQ ID NO: 14。

11. 权利要求 1 至 10 中任一项所述的抗体，其中所述抗体包含一或两个氨基酸序列，其中每个氨基酸序列独立地选自于以下所列的氨基酸序列：

a. 轻链可变结构域氨基酸序列：SEQ ID NO: 29、SEQ ID NO: 30、SEQ ID NO: 31、SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 33、SEQ ID NO: 34、SEQ ID NO: 35、SEQ ID NO: 36 及 SEQ ID NO:37；及与其任一序列有至少 80%、至少 85%、至少 90%、或至少 95%相同的氨基酸序列；及

b. 重链可变结构域氨基酸序列：SEQ ID NO:38；及与其有至少 80%、至少 85%、至少 90%、或至少 95%相同的氨基酸序列。

12. 权利要求 1 至 11 中任一项所述的抗体，其中所述抗体的多聚核苷酸编码序列包含一或两个多聚核苷酸序列，其中每个多聚核苷酸序列独立地选自于以下所列的多聚核苷酸序列：

a. 轻链可变结构域多聚核苷酸编码序列：SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 40、SEQ ID NO: 41、SEQ ID NO: 42、SEQ ID NO: 43、SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO: 46 及 SEQ ID NO: 47；及与其任一序列有至少 80%、至少 85%、至少 90%、或至少 95%相同的多聚核苷酸序列；及

b. 重链可变结构域多聚核苷酸编码序列：SEQ ID NO:48；及与其有至少 80%、至少 85%、至少 90%、或至少 95%相同的多聚核苷酸序列。

13. 权利要求 1 至 12 中任一项所述的抗体，其中所述抗体包含或还包含一个独立地选自于以下所列的氨基酸序列：SEQ ID NO: 29、SEQ ID NO: 30、SEQ ID NO: 31、SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 33、SEQ ID NO: 34、SEQ ID NO: 35、SEQ ID NO: 36 及 SEQ ID NO:37。

14. 权利要求 1 至 13 中任一项所述的抗体，其中所述抗体包含或还包含一个独立地选自于以下所列的氨基酸序列：SEQ ID NO:38。

15. 权利要求 1 至 14 中任一项所述的抗体，其中所述抗体包含一个独立地选自于以下所列的轻链与重链可变区氨基酸序列的组合：SEQ ID NO: 29 与 SEQ ID NO: 38、SEQ ID NO: 30 与 SEQ ID NO: 38、SEQ ID NO: 31 与 SEQ ID NO: 38、SEQ ID NO: 32 与 SEQ ID NO: 38、SEQ ID NO: 33 与 SEQ ID NO: 38、SEQ ID NO: 34 与 SEQ ID NO: 38、SEQ ID NO: 35 与 SEQ ID NO: 38、SEQ ID NO: 36 与 SEQ ID NO: 38、及 SEQ ID NO: 37 与 SEQ ID NO: 38。

16. 权利要求 15 中任一项所述的抗体，其中所述抗体包含或还包含一个独立地选自于以下所列的氨基酸序列：SEQ ID NO: 29、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO: 31、SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 33、SEQ ID NO: 34、SEQ ID NO: 35、SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 37 及 SEQ ID NO: 38。

17. 权利要求 16 中任一项所述的抗体，其中所述抗体包含一个独立地选自于以下所列的轻链与重链可变区氨基酸序列的组合：SEQ ID NO: 29 与 SEQ ID NO: 38、SEQ ID NO: 30 与 SEQ ID NO: 38、SEQ ID NO: 34 与 SEQ ID NO: 38、SEQ ID NO: 35 与 SEQ ID NO: 38、SEQ ID NO: 36 与 SEQ ID NO: 38 及 SEQ ID NO: 37 与 SEQ ID NO: 38。

18. 权利要求 16 所述的抗体，其中所述抗体包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 29 或 SEQ ID NO: 38。

19. 权利要求 16 所述的抗体，其中所述抗体包含 SEQ ID NO: 29 和 SEQ ID NO: 38 氨基酸序列的组合。

20. 权利要求 1 至 19 中任一项所述的抗体，其中所述抗体还包含一或两个氨基酸序列，其中每个氨基酸序列独立地选自于以下所列的氨基酸序列：

a．轻链恒定区氨基酸序列：SEQ ID NO: 49；及

b．重链恒定区氨基酸序列：SEQ ID NO: 50、SEQ ID NO: 51。

21. 权利要求 1 至 20 中任一项所述的抗体，其中所述抗体为鼠源 GIPR 抗体或人源化 GIPR 抗体。

22. 权利要求 1 至 21 中任一项所述的抗体，其中所述抗体为 GIPR 单克隆抗体。

23. 权利要求 1 至 22 中任一项所述的抗体，其中所述抗体为一单克隆抗体，该单克隆抗体包含一个选自于以下所列的氨基酸序列的组合：SEQ ID NO: 29 与 SEQ ID NO: 38、SEQ ID NO: 30 与 SEQ ID NO: 38、SEQ ID NO: 31 与 SEQ ID NO: 38、SEQ ID NO: 32 与 SEQ ID NO: 38、SEQ ID NO: 33 与 SEQ ID NO: 38、SEQ ID NO: 34 与 SEQ ID NO: 38、SEQ ID NO: 35 与 SEQ ID NO: 38、SEQ ID NO: 36 与 SEQ ID NO: 38、及 SEQ ID NO: 37 与 SEQ ID NO: 38。

24. 权利要求 1 至 23 中任一项所述的抗体，其中所述抗体具有一个或多个以下所列的性质：

a．当与人 GIPR 结合时，其 Kd 与参比 GIPR 抗体相同或更优；

b．当抑制人 GIPR 的 GIP 激活时，其 IC50 与参比 GIPR 抗体相同或更优；和

c．该 GIPR 抗体在人 GIPR 上与参比 GIPR 抗体交叉竞争结合。

25. 权利要求 24 所述的抗体，其中所述抗体在人 GIPR 上与所述的参比 GIPR 抗体交叉竞争结合。

26. 权利要求 24 或 25 所述的抗体，其中所述参比 GIPR 抗体包含权利要求 1 至 24 中任一项所述的抗体。

27. 权利要求 26 所述的抗体，其中所述参比 GIPR 抗体包含轻链可变结构域氨基酸序列

SEQ ID NO: 29 和重链可变结构域氨基酸序列 SEQ ID NO: 38 的组合。

28. 权利要求 1 至 27 中任一项所述的抗体，其特征在于：所述抗体为鼠源抗体、人类抗体、人源化抗体、嵌合抗体、单克隆抗体、多克隆抗体、重组抗体、抗原结合抗体片段、单链抗体、双链抗体、三链抗体、四链抗体、Fab 片段、F(ab')x 片段、结构域抗体、IgD 抗体、IgE 抗体、IgM 抗体、IgGl 抗体、IgG2 抗体、IgG3 抗体、或 IgG4 抗体。

29. 权利要求 1 至 28 中任一项所述的抗体，其中所述抗体的降低人 GIP 信号传导的 IC_{50} 值大约为 1 nM 至 200 nM 或 1 nM 至 100 nM。

30. 一个 FGF21 融合蛋白，其结构特征在于：所述的融合蛋白包含一个 GIPR 抗体和一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、或八个 FGF21 片段；该融合蛋白通过一肽接头序列(Linker)将一 FGF21 片段的氨基端与 GIPR 抗体轻链或重链的羧基端连接，其中所述的 FGF21 片段包含独立选自以下之一的氨基酸序列：SEQ ID NO:77、SEQ ID NO: 78、SEQ ID NO: 79、SEQ ID NO: 80、SEQ ID NO: 81、SEQ ID NO: 82、SEQ ID NO: 83、SEQ ID NO: 84、SEQ ID NO: 85、SEQ ID NO: 86、SEQ ID NO: 87、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:89、SEQ ID NO: 115、SEQ ID NO: 116、SEQ ID NO: 117、SEQ ID NO: 118 及 SEQ ID NO: 122。

31. 一个 FGF21 融合蛋白，其结构特征在于：所述的融合蛋白包含权利要求 1 至 29 中任一项所述的一个 GIPR 抗体和一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、或八个 FGF21 片段；该融合蛋白通过一肽接头序列(Linker)将一 FGF21 片段的氨基端与 GIPR 抗体轻链或重链的羧基端连接。

32. 权利要求 30 或 31 所述的融合蛋白，其中所述融合蛋白包含一个 GIPR 抗体和一个、两个、三个、或四个 FGF21 片段；该融合蛋白通过一肽接头序列(Linker)将一 FGF21 片段的氨基端与 GIPR 抗体轻链或重链的羧基端连接。

33. 权利要求 30 至 32 所述的融合蛋白，其中所述融合蛋白包含一个 GIPR 抗体和一个、或两个 FGF21 片段；该融合蛋白通过一肽接头序列(Linker)将一 FGF21 片段的氨基端与 GIPR 抗体轻链或重链的羧基端连接。

34. 权利要求 30 至 33 所述的融合蛋白，其中所述的 GIPR 抗体、FGF21 片段、和肽接头序列(Linker)通过以下所述之一的方式融合，形成所述的融合蛋白：

通过肽接头序列(Linker)将一 FGF21 片段的氨基端和 GIPR 抗体轻链的羧基端连接：N'-R-Linker-FGF21-C';

通过肽接头序列(Linker)将一 FGF21 片段的氨基端和 GIPR 抗体重链的羧基端连接：N'-R-Linker-FGF21-C';

其中：N' 代表多肽链的氨基端，C' 代表多肽链的羧基端，FGF21 代表 FGF21 片段，R 为权利要求 1 至 29 中任一项所述的 GIPR 抗体的轻链或者重链的氨基酸序列，及 Linker 代表肽接头序列。

35. 权利要求 30 至 34 中任一项所述的 FGF21 融合蛋白，其中所述的肽接头序列(Linker)包含全长的、部分的、或者重复的独立选自以下之一的氨基酸序列：SEQ ID NO:61、SEQ ID NO: 62、SEQ ID NO: 63、SEQ ID NO: 64、SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:67 及 SEQ ID NO:68。

36. 权利要求 31 至 34 中任一项所述的 FGF21 融合蛋白，其中所述的 FGF21 片段包含独立选自以下之一的氨基酸序列：SEQ ID NO:77、SEQ ID NO: 78、SEQ ID NO: 79、SEQ ID NO: 80、SEQ ID NO: 81、SEQ ID NO: 82、SEQ ID NO: 83、SEQ ID NO: 84、SEQ ID NO: 85、SEQ

ID NO: 86、SEQ ID NO: 87、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:89、SEQ ID NO: 115、SEQ ID NO: 116、SEQ ID NO: 117、SEQ ID NO: 118 及 SEQ ID NO: 122。

37. 权利要求 30 至 36 中任一项所述的 FGF21 融合蛋白，其中所述的 FGF21 片段包含 SEQ ID NO:89 或 SEQ ID NO: 118。

38. 权利要求 30 至 37 中任一项所述的融合蛋白，其中所述融合蛋白包含一个 GIPR 抗体、两个 FGF21 片段及两者间的肽接头序列，其中所述融合蛋白序列包含独立选自以下之一的氨基酸序列：

a．轻链的氨基酸序列：SEQ ID NO：103

b．修饰重链（重链、肽连接头及 FGF21 类似物）的氨基酸序列：SEQ ID NO：104、SEQ ID NO：105、SEQ ID NO：106、SEQ ID NO：119、SEQ ID NO：120、SEQ ID NO：121、SEQ ID NO：123、SEQ ID NO：124 及 SEQ ID NO：125。

39. 一种多核苷酸，其编码权利要求 1 至 29 中任一项所述的 GIPR 抗体或权利要求 30 至 37 中任一项所述的 FGF21 融合蛋白。

40. 一种载体，其包含权利要求 39 中所述的多核苷酸。

41. 一种宿主细胞，其包含权利要求 40 中所述的载体。

42. 一种药用组合物，其包含与药用可接受载体混合的权利要求 1 至 29 中任一项所述的 GIPR 抗体或者权利要求 30 至 38 中任一项所述的 FGF21 融合蛋白。

43. 一种包含权利要求 30 至 38 中任一项所述的 GIPR 抗体或者权利要求 30 至 37 中任一项所述的 FGF21 融合蛋白的药用组合物在制备用于预防或治疗非酒精性脂肪肝类疾病的药物中的用途。

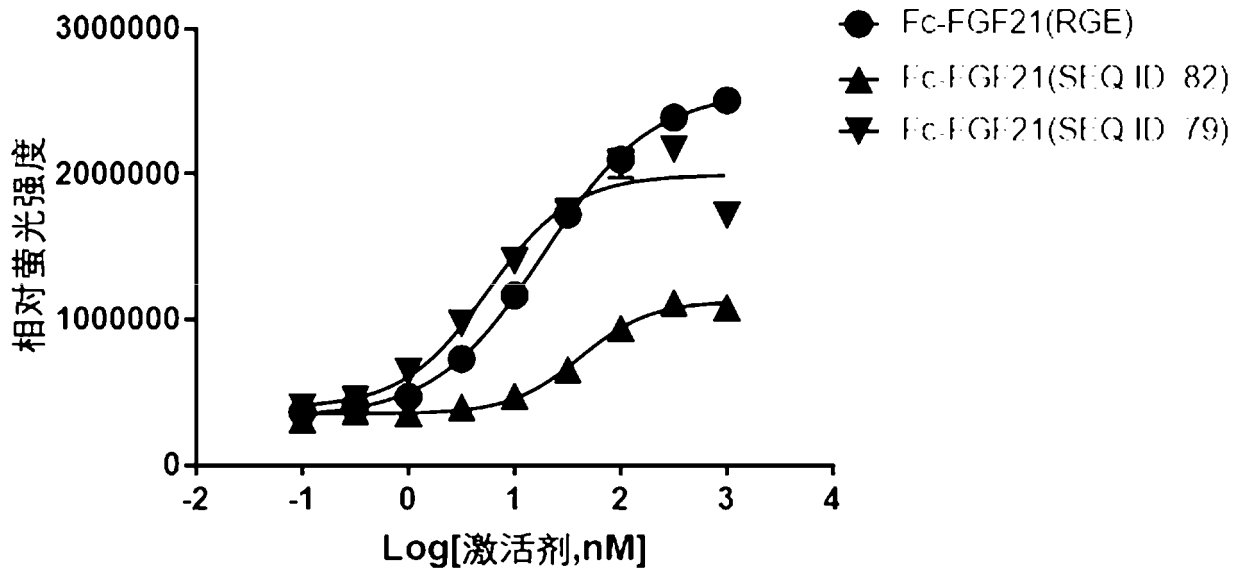
44. 一种包含权利要求 30 至 38 中任一项所述的 GIPR 抗体或者权利要求 30 至 37 中任一项所述的 FGF21 融合蛋白的药用组合物在制备用于预防或治疗肥胖症以及肥胖症相关病症的药物中的用途。

45. 一种包含权利要求 30 至 38 中任一项所述的 GIPR 抗体或者权利要求 30 至 37 中任一项所述的 FGF21 融合蛋白的药用组合物在制备用于预防或者治疗二型糖尿病的药物中的用途。

46. 一种包含权利要求 30 至 38 中任一项所述的 GIPR 抗体或者权利要求 30 至 37 中任一项所述的 FGF21 融合蛋白的药用组合物在制备用于同时预防或者治疗非酒精性脂肪肝类疾病，肥胖症或者二型糖尿病二种及以上病症的药物中的用途。

47. 权利要求 43 至 46 中任一项所述用途，其所述的药用组合物是用于静脉或皮下注射。

(a)


3000000
2000000
1000000
0
相对萤光强度
-2
-1
0
1
2
3
4
Log[激活剂,nM]
Fc-FGF21(RGE)
Fc-FGF21(SEQ ID: 82)
Fc-FGF21(SEQ ID: 79)

(b)

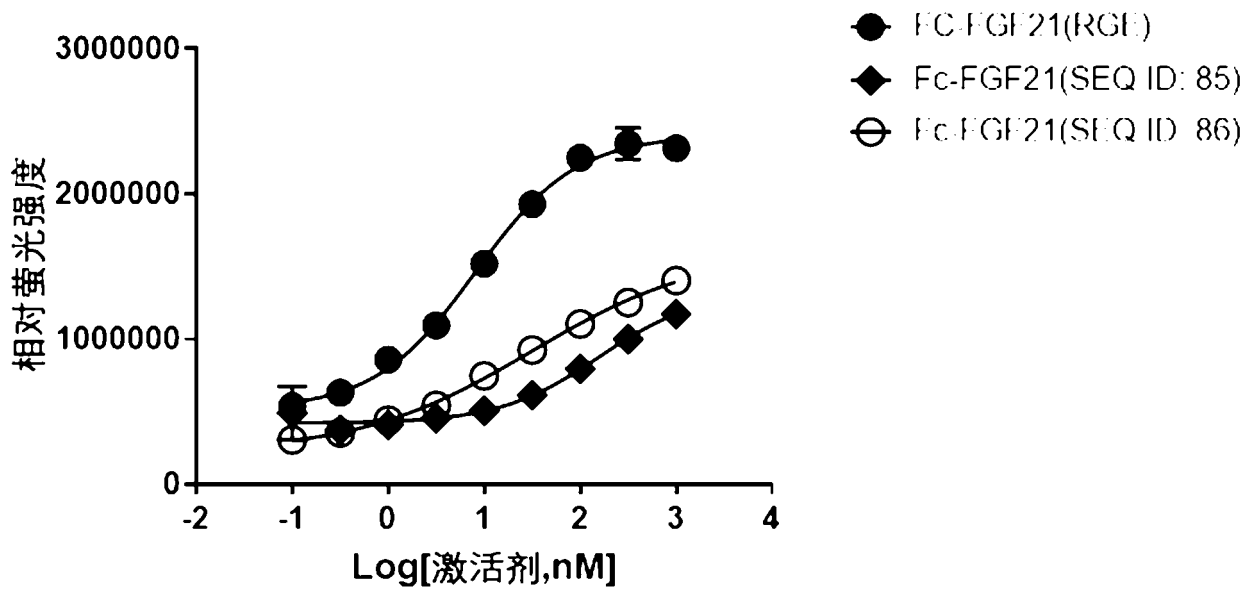

3000000
2000000
1000000
0
相对萤光强度
-2
-1
0
1
2
3
4
Log[激活剂,nM]
Fc-FGF21(RGE)
Fc-FGF21(SEQ ID: 85)
Fc-FGF21(SEQ ID: 86)

图 1

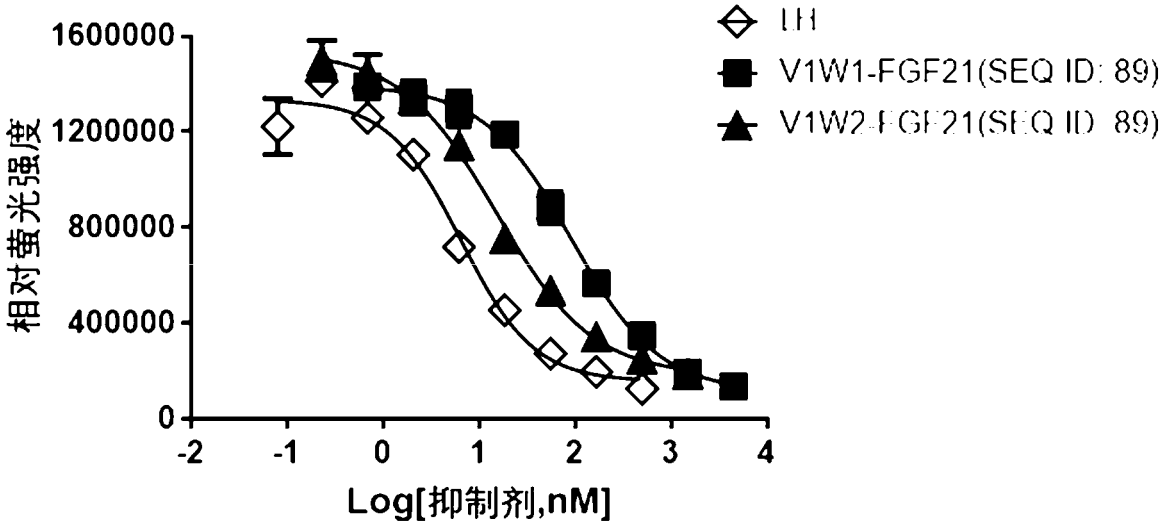

1600000
1200000
800000
400000
0
相对荧光强度
-2
-1
0
1
2
3
4
Log[抑制剂,nM]
IH
V1W1-FGF21(SEQ ID: 89)
V1W2-FGF21(SEQ ID: 89)

图 2

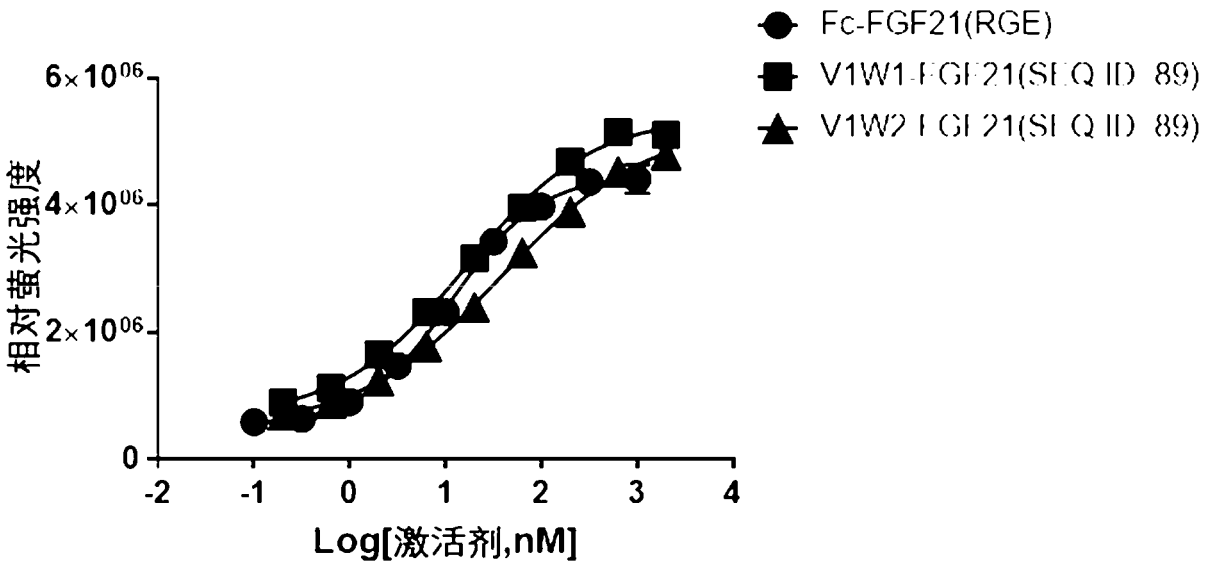

Fc-FGF21(RGE)
V1W1-FGF21(SEQ ID NO: 89)
V1W2-FGF21(SEQ ID NO: 89)
6×10^06
4×10^06
2×10^06
0
相对荧光强度
-2
-1
0
1
2
3
4
Log[激活剂,nM]

图 3

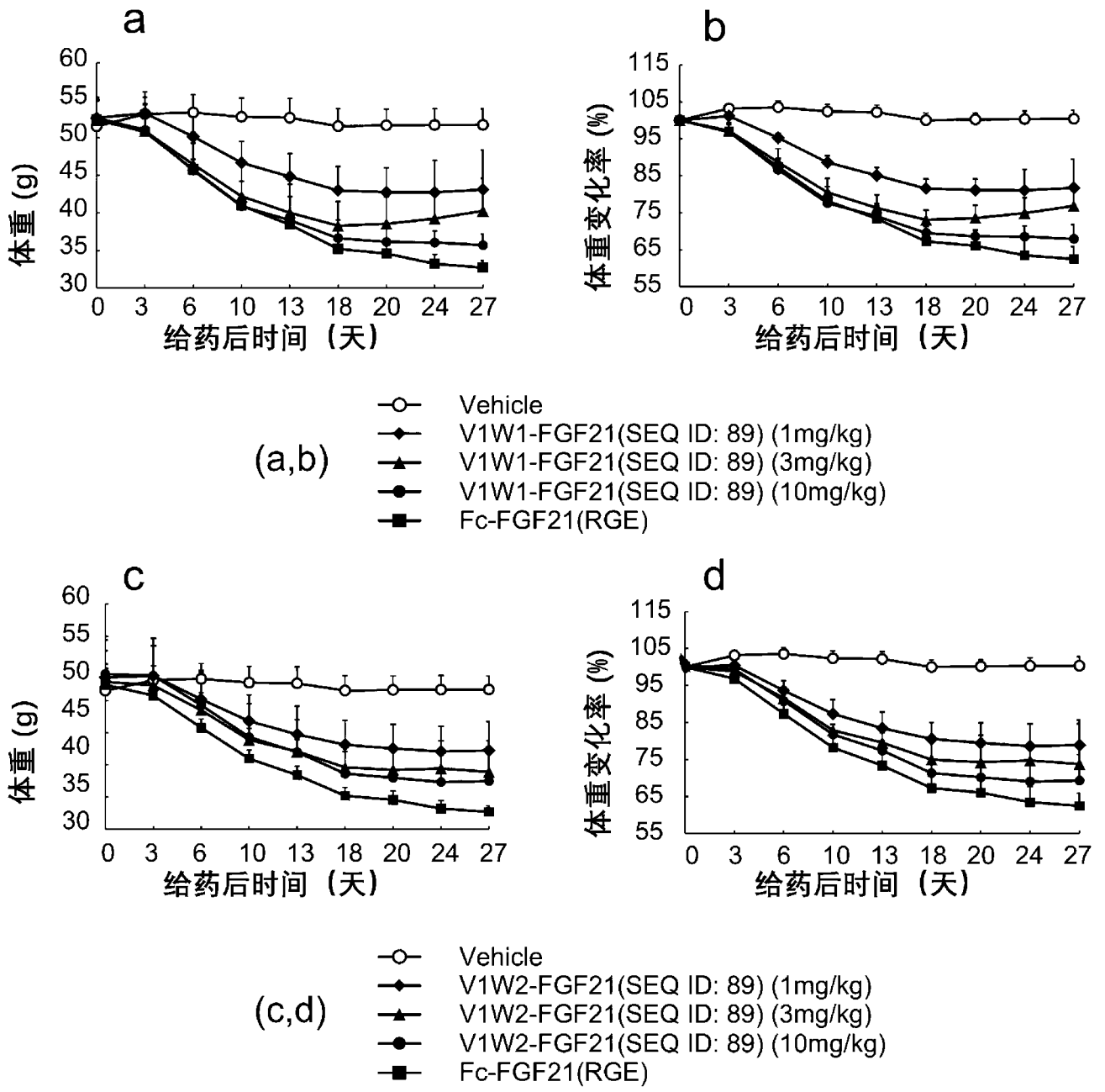

a
b
体重 (g)
体重变化率 (%)
给药后时间（天）
(a,b)
Vehicle
V1W1-FGF21(SEQ ID: 89) (1mg/kg)
V1W1-FGF21(SEQ ID: 89) (3mg/kg)
V1W1-FGF21(SEQ ID: 89) (10mg/kg)
Fc-FGF21(RGE)
c
d
(c,d)
V1W2-FGF21(SEQ ID: 89) (1mg/kg)
V1W2-FGF21(SEQ ID: 89) (3mg/kg)
V1W2-FGF21(SEQ ID: 89) (10mg/kg)

图 4

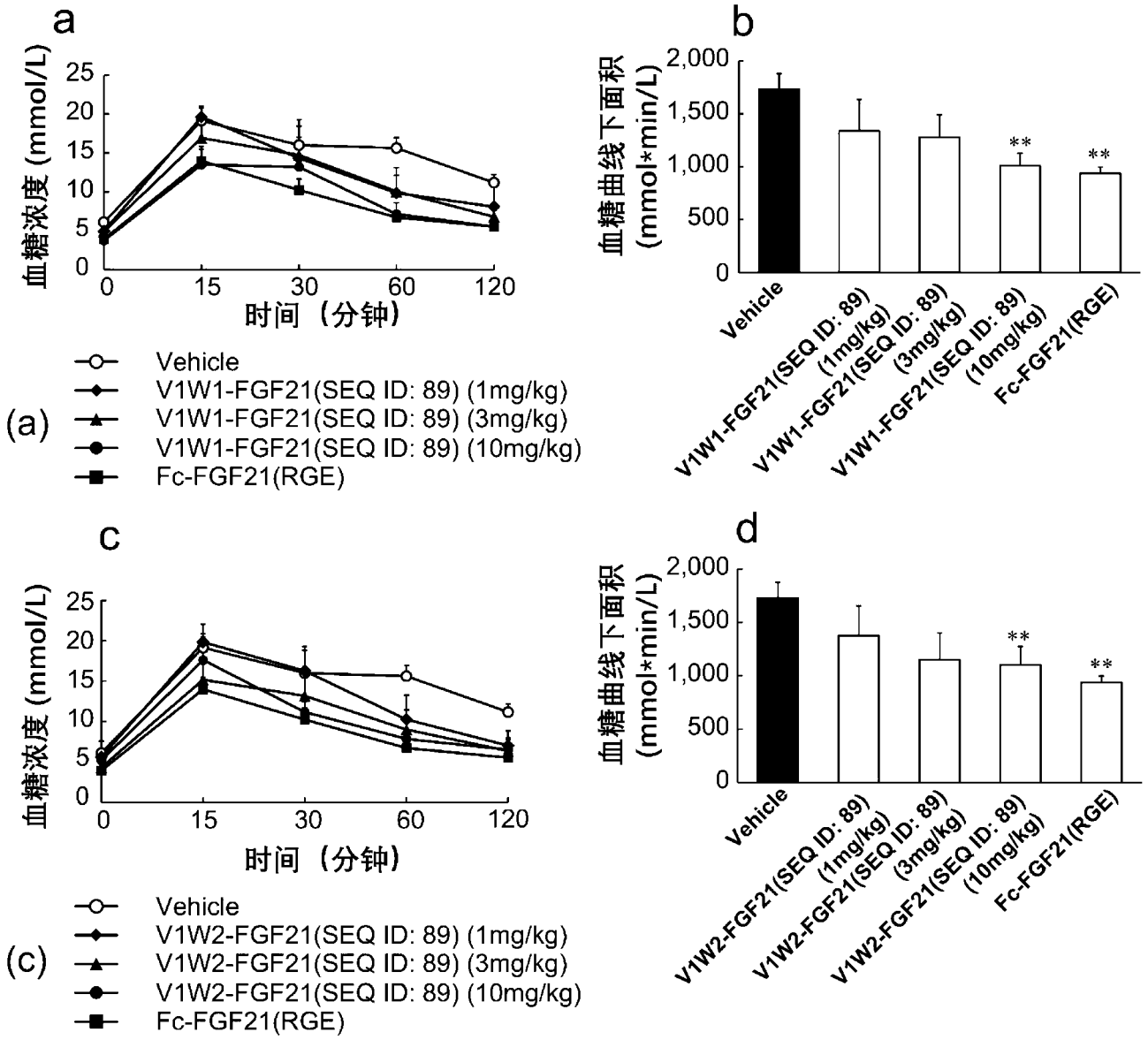

a
血糖浓度 (mmol/L)
25
20
15
10
5
0
0
15
30
60
120
时间（分钟）
Vehicle
V1W1-FGF21(SEQ ID: 89) (1mg/kg)
V1W1-FGF21(SEQ ID: 89) (3mg/kg)
V1W1-FGF21(SEQ ID: 89) (10mg/kg)
Fc-FGF21(RGE)
(a)
b
血糖曲线下面积 (mmol*min/L)
2,000
1,500
1,000
500
0
**
**
Vehicle
V1W1-FGF21(SEQ ID: 89) (1mg/kg)
V1W1-FGF21(SEQ ID: 89) (3mg/kg)
V1W1-FGF21(SEQ ID: 89) (10mg/kg)
Fc-FGF21(RGE)
c
血糖浓度 (mmol/L)
25
20
15
10
5
0
0
15
30
60
120
时间（分钟）
Vehicle
V1W2-FGF21(SEQ ID: 89) (1mg/kg)
V1W2-FGF21(SEQ ID: 89) (3mg/kg)
V1W2-FGF21(SEQ ID: 89) (10mg/kg)
Fc-FGF21(RGE)
(c)
d
血糖曲线下面积 (mmol*min/L)
2,000
1,500
1,000
500
0
**
**
Vehicle
V1W2-FGF21(SEQ ID: 89) (1mg/kg)
V1W2-FGF21(SEQ ID: 89) (3mg/kg)
V1W2-FGF21(SEQ ID: 89) (10mg/kg)
Fc-FGF21(RGE)

图 5

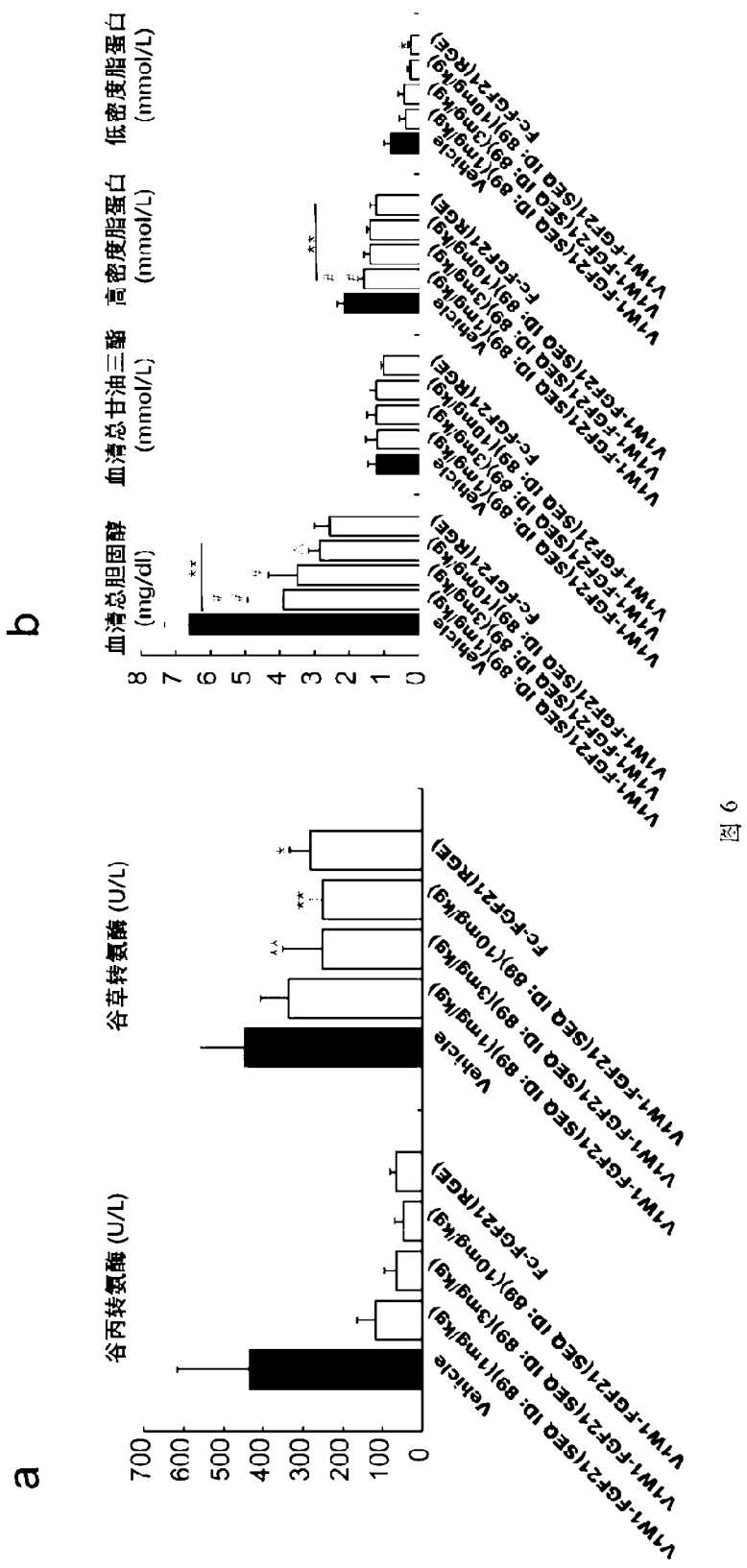

a
谷丙转氨酶 (U/L)
谷草转氨酶 (U/L)
b
血清总胆固醇 (mg/dl)
血清总甘油三酯 (mmol/L)
高密度脂蛋白 (mmol/L)
低密度脂蛋白 (mmol/L)
Vehicle
V1W1-FGF21(SEQ ID: 89)(1mg/kg)
V1W1-FGF21(SEQ ID: 89)(3mg/kg)
V1W1-FGF21(SEQ ID: 89)(10mg/kg)
Fc-FGF21(RGE)

图 6

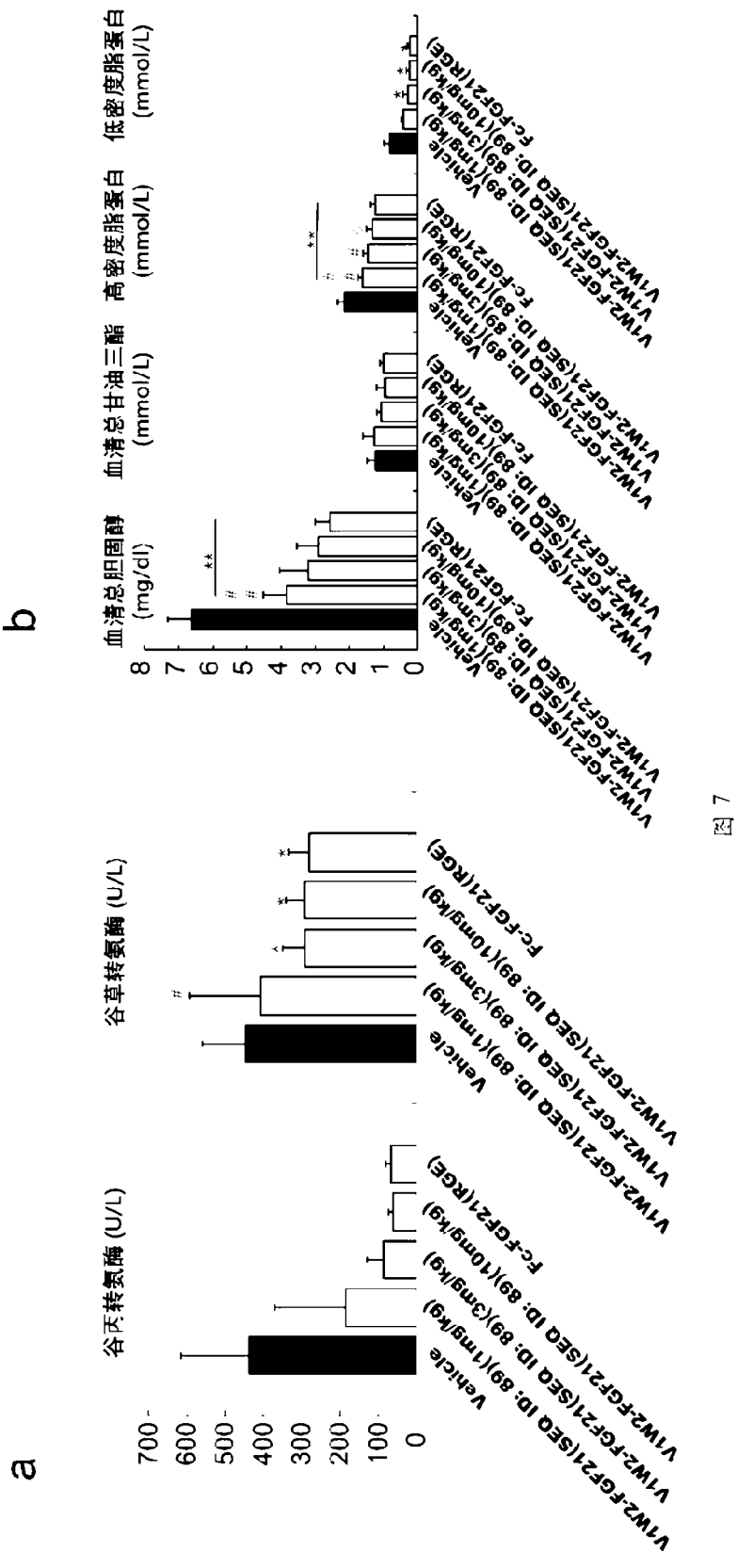

a
谷丙转氨酶 (U/L)
谷草转氨酶 (U/L)
Vehicle
V1M2-FGF21(SEQ ID: 89)(1mg/kg)
V1M2-FGF21(SEQ ID: 89)(3mg/kg)
V1M2-FGF21(SEQ ID: 89)(10mg/kg)
Fc-FGF21(RGE)
b
血清总胆固醇 (mg/dl)
血清总甘油三酯 (mmol/L)
高密度脂蛋白 (mmol/L)
低密度脂蛋白 (mmol/L)

图 7

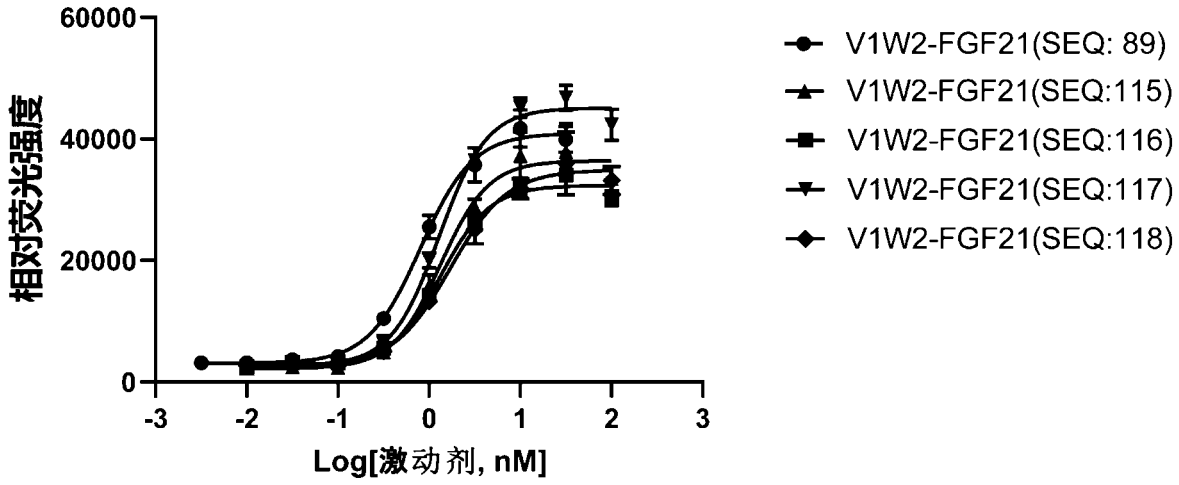

60000
40000
20000
0
相对荧光强度
-3
-2
-1
0
1
2
3
Log[激动剂, nM]
V1W2-FGF21(SEQ: 89)
V1W2-FGF21(SEQ:115)
V1W2-FGF21(SEQ:116)
V1W2-FGF21(SEQ:117)
V1W2-FGF21(SEQ:118)

图 8

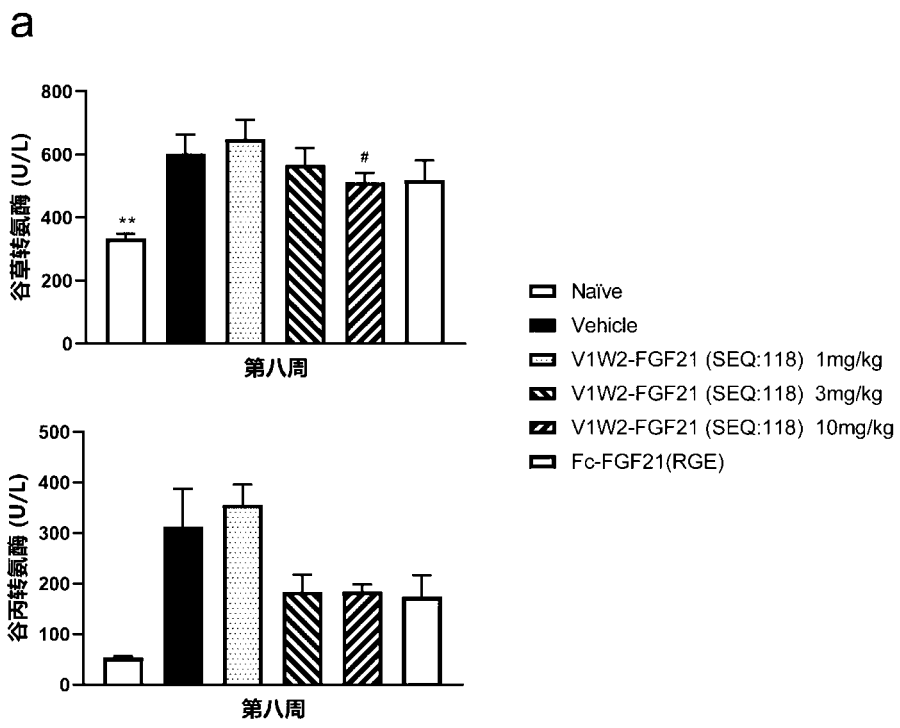

a
谷草转氨酶 (U/L)
800
600
400
200
0
**
#
第八周
谷丙转氨酶 (U/L)
500
400
300
200
100
0
第八周
Naïve
Vehicle
V1W2-FGF21 (SEQ:118) 1mg/kg
V1W2-FGF21 (SEQ:118) 3mg/kg
V1W2-FGF21 (SEQ:118) 10mg/kg
Fc-FGF21(RGE)

图 9a

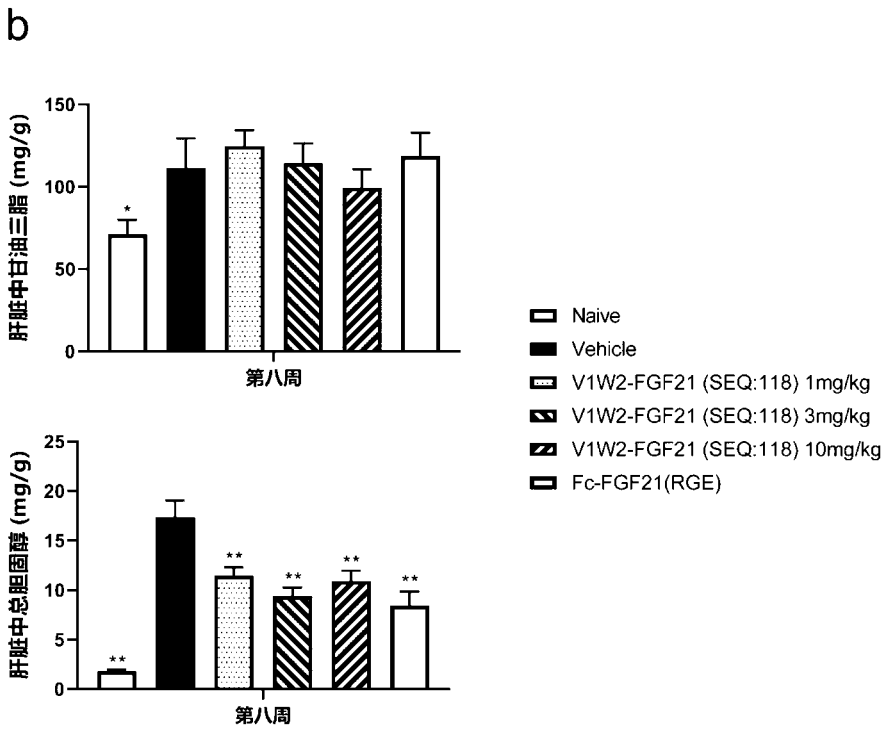

b
肝脏中甘油三脂 (mg/g)
150
100
50
0
*
第八周
肝脏中总胆固醇 (mg/g)
25
20
15
10
5
0
**
**
**
**
第八周
Naive
Vehicle
V1W2-FGF21 (SEQ:118) 1mg/kg
V1W2-FGF21 (SEQ:118) 3mg/kg
V1W2-FGF21 (SEQ:118) 10mg/kg
Fc-FGF21(RGE)

图 9b

C

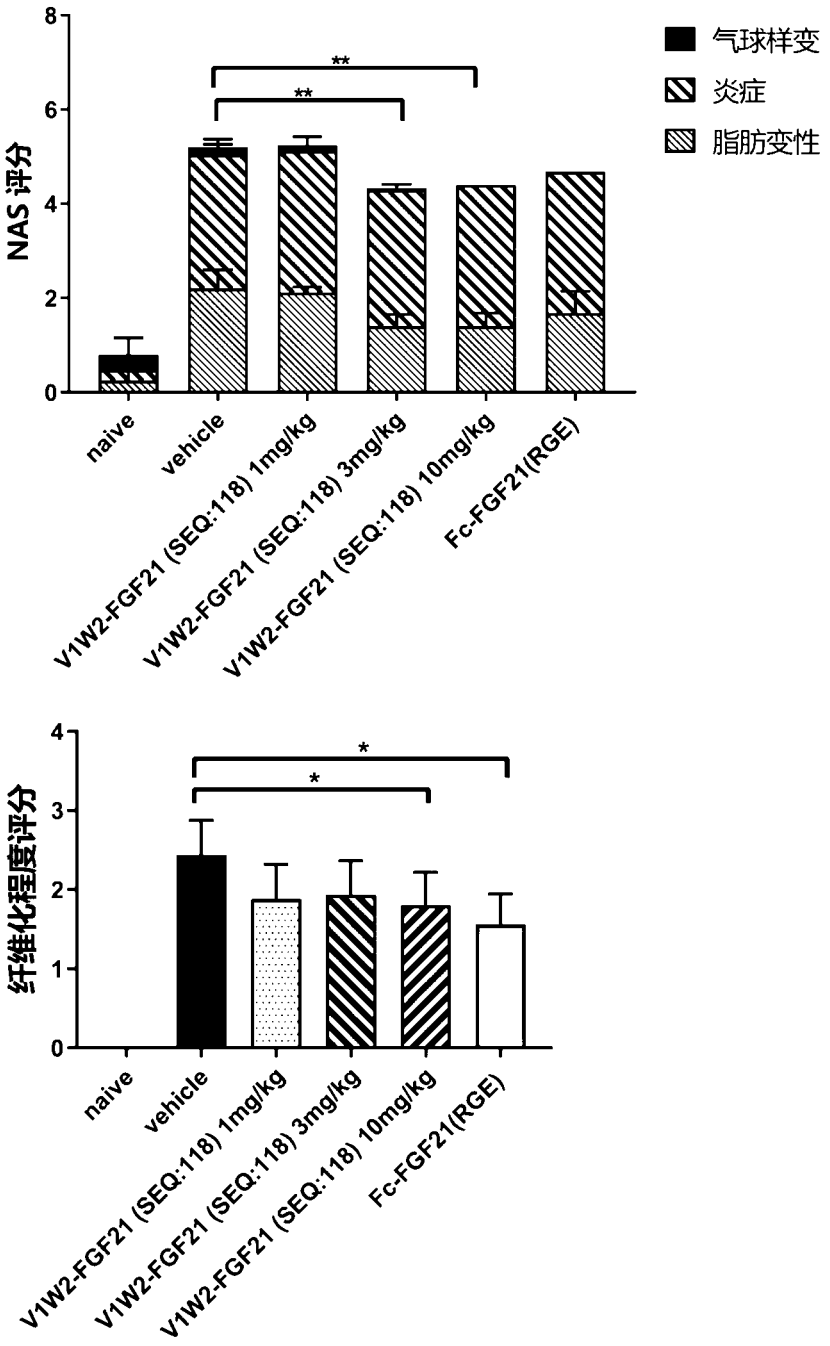

NAS 评分
8
6
4
2
0
**
**
气球样变
炎症
脂肪变性
naive
vehicle
V1W2-FGF21 (SEQ:118) 1mg/kg
V1W2-FGF21 (SEQ:118) 3mg/kg
V1W2-FGF21 (SEQ:118) 10mg/kg
Fc-FGF21(RGE)
纤维化程度评分
4
3
2
1
0
*
*
naive
vehicle
V1W2-FGF21 (SEQ:118) 1mg/kg
V1W2-FGF21 (SEQ:118) 3mg/kg
V1W2-FGF21 (SEQ:118) 10mg/kg
Fc-FGF21(RGE)

图 9c

序列编号	氨基酸序列
SEQ ID NO: 77	HPIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPES LLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGSLHFDPEACSFRELLLED GYNVYQSEAHGLPLHCPGNKSPHRDPAPRGPCRFLPLPGLPPALPEPPGILA PQPPDVGSSDPLSMVGPSQGRSPSYAS
SEQ ID NO: 78	DSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPESLLQ LKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGSLHFDPEACSFRERLLEDGYN VYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPARFLPLPGLPPALPEPPGILAPQP PDVGSSDPLSMVTGLEAVRSPSFEK
SEQ ID NO: 79	DSSPLLQFGGQVRQAYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPESLLQ LKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGSLHFDPEACSFRERLLEDGYN VYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPARFLPLPGLPPALPEPPGILAPQP PDVGSSDPLSMVTGLEAVRSPSFEK
SEQ ID NO: 80	DSSPLLQFGGQVRQVYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPESLLQ LKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGSLHFDPEACSFRERLLEDGYN VYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPARFLPLPGLPPALPEPPGILAPQP PDVGSSDPLSMVTGLEAVRSPSFEK
SEQ ID NO: 81	DSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPESLLQ LKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGSLHFDPEACSFRERLLEDGYN VYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPAEFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPP DVGSSDPLSMVTGLEAVRSPSFEK
SEQ ID NO: 82	DSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPESLLQ LKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGSLHFDPEACSFRERLLEDGYN VYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPAMFLPLPGLPPALPEPPGILAPQP PDVGSSDPLSMVTGLEAVRSPSFEK
SEQ ID NO: 83	DSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPESLLQ LKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGSLHFDPEACSFRERLLEDGYN VYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPARFLPLPGLPPALPEPPGILAPQP PDVGSSDPLSMVTGLEARSPSFEK
SEQ ID NO: 84	DSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPESLLQ LKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGSLHFDPEACSFRERLLEDGYN VYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPARFLPLPGLPPALPEPPGILAPQP PDVGSSDPLSMVTGLEARSPSFES
SEQ ID NO: 85	DSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPESLLQ LKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGSLHFDPEACSFRERLLEDGYN VYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPARFLPLPGLPPALPEPPGILAPQP PDVGSSDPLSMVTGLEAKSPSFQK
SEQ ID NO: 86	DSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPESLLQ LKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGSLHFDPEACSFRERLLEDGYN VYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPARFLPLPGLPPALPEPPGILAPQP PDVGSSDPLSMVTGLEARSPSFDK
SEQ ID NO: 87	DSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPESLLQ LKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGSLHFDPEACSFRERLLEDGYN VYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPARFLPLPGLPPALPEPPGILAPQP PDVGSSDPLSMVTGLEARSPSFQK
SEQ ID NO: 88	DSSPLLQFGGQVRQAYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPESLLQ LKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGSLHFDPEACSFRERLLEDGYN VYQSEAHGLPLHCPGNKSPHRDPAPRGPCRFLPLPGLPPALPEPPGILAPQP PDVGSSDPLSMVTGLEAVRSPSFEK

图 10

序列编号	氨基酸序列
SEQ ID NO: 89	HPIPDSSPLLQFGGQVRQAYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPESL LQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGSLHFDPEACSFRERLLEDGY NVYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPARFLPLPGLPPALPEPPGILAPQP PDVGSSDPLSMVTGLEAVRSPSFEK
SEQ ID NO: 115	DSSPLLQFGGQVRQAYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPESLLQL KALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGSLHFDPEACSFRERLLEDGYNVY QSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPARFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDV GSSDPLSMVTGLEAVRSPSFEK
SEQ ID NO: 116	HPIPDSSPLLQFGGQVRQAYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPESL LQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGSLHFDPEACSFRERLLEDGY NVYQSEAHGLPLHLPGNESPHRDPAPRGPARFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPP DVGSSDPLSMVTGLEAVRSPSFEK
SEQ ID NO: 117	HPIPDSSPLLQFGGQVRQAYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPESL LQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGSLHFDPEACSFRERLLEDGY NVYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPNRFLPLPGLPPALPEPPGILAPQP PDVGSSDPLSMVTGLEAVRSPSFEK
SEQ ID NO: 118	DSSPLLQFGGQVRQAYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPESLLQL KALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGSLHFDPEACSFRERLLEDGYNVY QSEAHGLPLHLPGNESPHRDPAPRGPNRFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDV GSSDPLSMVTGLEAVRSPSFEK
SEQ ID NO: 122	$X_1X_2X_3X_4$DSSPLLQFGGQVRQX_5YLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQS PESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGSLHFDPEACSFREX_6LL EDGYNVYQSEAHGLPLHLPGNX_7SPHRDPAPRGPX_8RFLPLPGLPPALPEPPGI LAPQPPDVGSSDPLSMVTGLEAVRSPSFEK $X_1X_2X_3X_4$ are HPIP or non-existent; X_5 is R or A; X_6 is L or R; X_7 is K or E; X_8 is A or N.

图 10（续）

序列编号	氨基酸序列
SEQ ID NO: 29	DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASQSVNTDVKSYIHWYQQKPGQPPKLLIY YASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDAANYYCQHSFDFPYTFGGG TKVEIK
SEQ ID NO:30	DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASQSVNTDVYSYIHWYQQKPGQPPKLLIK YASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDAANYYCQHSFDFPYTFGGG TKVEIK
SEQ ID NO: 31	DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASQSVNTADYSYIHWYQQKPGQPPKLLIK YASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDAANYYCQHSFDFPYTFGGG TKVEIK
SEQ ID NO: 32	DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASQSVNTAVYSYIHWYQQKPGQPPKLLIK YASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDAANYYCQHSFDDPYTFGGG TKVEIK
SEQ ID NO: 33	DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASQSVNTKDYSYIHWYQQKPGQPPKLLIK YASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDAANYYCQHSFDFPYTFGGG TKVEIK
SEQ ID NO: 34	DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASQSVNTDVGSYIHWYQQKPGQPPKLLIK YASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDAANYYCQHSFDFPYTFGGG TKVEIK
SEQ ID NO: 35	DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASQSVNTDSYSYIHWYQQKPGQPPKLLIK YASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDAANYYCQHSFDFPYTFGGG TKVEIK
SEQ ID NO: 36	DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASQSVNTDVKSYIHWYQQKPGQPPKLLIK YASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDAANYYCQHSFDFPYTFGGG TKVEIK
SEQ ID NO: 37	DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASQSVNKDVYSYIHWYQQKPGQPPKLLIK YASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDAANYYCQHSFDFPYTFGGG TKVEIK
SEQ ID NO: 38	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSITSDYAWNWIRQPPGKGVEWMGY ISYRGIATYKPSLKSRITISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVRGEYGPG NFDFWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 39	gacatcgtgctgacccagtctccagccagcctggccgtgtctccaggacagagggccaccatcacatgcagagccag ccagtccgtgaacacagatgtgaagtcttatatccactggtaccagcagaagcctggccagccccctaagctgctgatct attatgccagcaacctggagtccggagtgcctgcacggttctctggaagcggatccggaaccgacttcaccctgacaat caatccagtggaggccaacgacgccgccaattactattgtcagcacagcttcgatttccctacacctttggcggcggca caaaggtggagatcaag
SEQ ID NO: 40	gacatcgtgctgacccagtctccagccagcctggccgtgtctccaggacagagggccaccatcacatgcagagccag ccagtccgtgaacacagacgtgtactcttatatccactggtaccagcagaagcctggccagccccctaagctgctgatca agtatgccagcaacctggagtccggagtgcctgcacggttctctggaagcggatccggaaccgacttcaccctgacaat caatccagtggaggccaacgacgccgccaattactattgtcagcacagcttcgatttccctacacctttggcggcggca caaaggtggagatcaag
SEQ ID NO: 41	gacatcgtgctgacccagtctccagccagcctggccgtgtctccaggacagagggccaccatcacatgcagagccag ccagtccgtgaacacagccgactactcttatatccactggtaccagcagaagcctggccagccccctaagctgctgatc aagtatgccagcaacctggagtccggagtgcctgcacggttctctggaagcggatccggaaccgacttcaccctgaca atcaatccagtggaggccaacgacgccgccaattactattgtcagcacagcttcgatttccctacacctttggcggcgg cacaaaggtggagatcaag

图 11

序列编号	氨基酸序列
SEQ ID NO: 42	gacatcgtgctgacccagtctccagccagcctggccgtgtctccaggacagagggccaccatcacatgcagagccag ccagtccgtgaacacagccgtgtactcttatatccactggtaccagcagaagcctggccagcccctaagctgctgatca agtatgccagcaacctggagtccggagtgcctgcacggttctctggaagcggatccggaaccgacttcaccctgacaat caatccagtggaggccaacgacgccgccaattactattgtcagcacagcttcgatgacccctacacctttggcggcggc acaaaggtggagatcaag
SEQ ID NO: 43	gacatcgtgctgacccagtctccagccagcctggccgtgtctccaggacagagggccaccatcacatgcagagccag ccagtccgtgaacacaaaggactactcttatatccactggtaccagcagaagcctggccagcccctaagctgctgatc aagtatgccagcaacctggagtccggagtgcctgcacggttctctggaagcggatccggaaccgacttcaccctgaca atcaatccagtggaggccaacgacgccgccaattactattgtcagcacagcttcgatttccctacacctttggcggcgg cacaaaggtggagatcaag
SEQ ID NO: 44	gacatcgtgctgacccagtctccagccagcctggccgtgtctccaggacagagggccaccatcacatgcagagccag ccagtccgtgaacacagatgtgggctcttatatccactggtaccagcagaagcctggccagcccctaagctgctgatc aagtatgccagcaacctggagtccggagtgcctgcacggttctctggaagcggatccggaaccgacttcaccctgaca atcaatccagtggaggccaacgacgccgccaattactattgtcagcacagcttcgatttccctacacctttggcggcgg cacaaaggtggagatcaagcgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctgg aactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaag
SEQ ID NO: 45	gacatcgtgctgacccagtctccagccagcctggccgtgtctccaggacagagggccaccatcacatgcagagccag ccagtccgtgaacacagacagctactcttatatccactggtaccagcagaagcctggccagcccctaagctgctgatc aagtatgccagcaacctggagtccggagtgcctgcacggttctctggaagcggatccggaaccgacttcaccctgaca atcaatccagtggaggccaacgacgccgccaattactattgtcagcacagcttcgatttccctacacctttggcggcgg cacaaaggtggagatcaag
SEQ ID NO: 46	gacatcgtgctgacccagtctccagccagcctggccgtgtctccaggacagagggccaccatcacatgcagagccag ccagtccgtgaacacagatgtgaagtcttatatccactggtaccagcagaagcctggccagcccctaagctgctgatc aagtatgccagcaacctggagtccggagtgcctgcacggttctctggaagcggatccggaaccgacttcaccctgaca atcaatccagtggaggccaacgacgccgccaattactattgtcagcacagcttcgatttccctacacctttggcggcgg cacaaaggtggagatcaag
SEQ ID NO: 47	gacatcgtgctgacccagtctccagccagcctggccgtgtctccaggacagagggccaccatcacatgcagagccag ccagtccgtgaacaaggatgtgtactcttatatccactggtaccagcagaagcctggccagcccctaagctgctgatca agtatgccagcaacctggagtccggagtgcctgcacggttctctggaagcggatccggaaccgacttcaccctgacaat caatccagtggaggccaacgacgccgccaattactattgtcagcacagcttcgatttccctacacctttggcggcggca caaaggtggagatcaag
SEQ ID NO: 48	caggtgcagctgcaggagtccggaccaggactggtgaagccaagccagaccctgtccctgacctgcacagtgtccgg ctactctatcacaagcgattatgcctggaactggatcaggcagccacctggcaagggagtggagtggatgggctacatc tcctatcgcggcatcgccacctacaagccttccctgaagtctcggatcaccatctctagagacacaagcaagaaccagtt ctctctgaagctgagctccgtgaccgccgccgatacagccgtgtactattgcgtgcggggcgagtatggccccggcaat ttcgacttttggggccagggcaccacagtgacagtgtctagc
SEQ ID NO: 49	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC
SEQ ID NO: 50	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCV ECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK

图 11（续）

序列编号	氨基酸序列
SEQ ID NO: 51	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGP PCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLG
SEQ ID NO: 61	GGGGS
SEQ ID NO: 62	GGGGSGGGGS
SEQ ID NO: 63	GGGGSGGGGSGGGGS
SEQ ID NO: 64	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
SEQ ID NO: 65	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
SEQ ID NO: 66	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
SEQ ID NO: 67	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
SEQ ID NO: 68	GSGSATGGSGSGASSGSGSATGS
SEQ ID NO: 103	DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASQSVNTDVKSYIHWYQQKPGQPPKLLIY YASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDAANYYCQHSFDFPYTFGGG TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
SEQ ID NO: 104	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSITSDYAWNWIRQPPGKGVEWMGY ISYRGIATYKPSLKSRITISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVRGEYGPG NFDFWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKP SNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQD WLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSGSATGGSGSGASSGSGS ATGSHPIPDSSPLLQFGGQVRQAYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQS PESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGSLHFDPEACSFRERLLE DGYNVYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPARFLPLPGLPPALPEPPGILA PQPPDVGSSDPLSMVTGLEAVRSPSFEK
SEQ ID NO: 105	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSITSDYAWNWIRQPPGKGVEWMGY ISYRGIATYKPSLKSRITISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVRGEYGPG NFDFWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKP SNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGSGSATGGSGSGASSGSGSAT GSHPIPDSSPLLQFGGQVRQAYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPE SLLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGSLHFDPEACSFRERLLED GYNVYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPARFLPLPGLPPALPEPPGILAP QPPDVGSSDPLSMVTGLEAVRSPSFEK

图 11（续）

序列编号	氨基酸序列
SEQ ID NO: 106	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSITSDYAWNWIRQPPGKGVEWMGY ISYRGIATYKPSLKSRITISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVRGEYGPG NFDFWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKP SNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQD WLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSHPI PDSSPLLQFGGQVRQAYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPESLLQ LKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGSLHFDPEACSFRERLLEDGYNV YQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPARFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPD VGSSDPLSMVTGLEAVRSPSFEK
SEQ ID NO: 111	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSITSDYAWNWIRQPPGKGVEWMGY ISYRGIATYKPSLKSRITISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVRGEYGPG NFDFWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKP SNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQD WLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 112	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSITSDYAWNWIRQPPGKGVEWMGY ISYRGIATYKPSLKSRITISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVRGEYGPG NFDFWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKP SNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
SEQ ID NO: 113	caggtgcagctgcaggagtccggaccaggactggtgaagccaagccagaccctgtccctgacctgcacagtgtccgg ctactctatcacaagcgattatgcctggaactggatcaggcagccacctggcaagggagtggagtggatgggctacatc tcctatcgcggcatcgccacctacaagccttccctgaagtctcggatcaccatctctagagacacaagcaagaaccagtt ctctctgaagctgagctccgtgaccgccgccgatacagccgtgtactattgcgtgcggggcgagtatggccccggcaat ttcgacttttggggccagggcaccacagtgacagtgtctagcgcgtcgaccaagggcccatcggtcttcccctggcgc cctgctccaggagcacctccgagagcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacg gtgtcgtggaactcaggcgctctgaccagcggcgtgcacaccttcccagctgtcctacagtcctcaggactctactccct cagcagcgtggtgaccgtgccctccagcaacttcggcacccagacctacacctgcaacgtagatcacaagcccagca acaccaaggtggacaagacagttgagcgcaaatgttgtgtcgagtgcccaccgtgcccagcaccacctgtggcagga ccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacgtgcgtggtggt ggacgtgagccacgaagaccccgaggtccagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaa agccacgggaggagcagttcaacagcacgttccgtgtggtcagcgtcctcaccgttgtgcaccaggactggctgaacg gcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaaggcctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaaaccaaaggg cagccccgagaaccacaggtgtacaccctgccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacct gcctggtcaaaggcttctaccccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaa gaccacacctcccatgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcag caggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctcc gggtaaa

图 11（续）

序列编号	氨基酸序列
SEQ ID NO: 114	caggtgcagctgcaggagtccggaccaggactggtgaagccaagccagaccctgtccctgacctgcacagtgtccgg ctactctatcacaagcgattatgcctggaactggatcaggcagccacctggcaagggagtggagtggatgggctacatc tcctatcgcggcatcgccacctacaagccttccctgaagtctcggatcaccatctctagagacacaagcaagaaccagtt ctctctgaagctgagctccgtgaccgccgccgatacagccgtgtactattgcgtgcggggcgagtatggccccggcaat ttcgacttttggggccagggcaccacagtgacagtgtctagcgcgtcgaccaagggcccatcggtcttcccctggcgc cctgctccaggagcacctccgagagcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacg gtgtcgtggaactcaggcgctctgaccagcggcgtgcacaccttcccagctgtcctacagtcctcaggactctactccct cagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcctcggcaccaagacctacacctgcaacgtagatcacaagcccagca acaccaaggtggacaagcgggttgagtccaaatatggtccccatgcccaccctgcccagcacctgaggccgccgggg ggaccatcagtcttcctgttcccccaaaacccaaggacactctcatgatctcccggacccctgaggtcacgtgcgtggt ggtggacgtgagccaggaagaccccgaggtccagttcaactggtacgtggatggcgtggaggtgcataatgccaaga caaagccgcgggaggagcagttcaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctg aacggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaaggcctcccgtcctccatcgagaaaaccatctccaaagccaaa gggcagccccgagagccacaggtgtacaccctgccccatcccaggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctga cctgcctggtcaaaggcttctaccccagcgacatcgccgtggagtgggaaagcaatgggcagccggagaacaactac aagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaggctaaccgtggacaagagcaggtgg caggaggggaatgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacacagaagagcctctccctgtc tctgggt
SEQ ID NO: 119	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSITSDYAWNWIRQPPGKGVEWMGY ISYRGIATYKPSLKSRITISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVRGEYGPG NFDFWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKP SNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQD WLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSGSATGGSGSGASSGSGS ATGS$X_1X_2X_3X_4$DSSPLLQFGGQVRQX_5YLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGA ADQSPESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGSLHFDPEACSFRE X_6LLEDGYNVYQSEAHGLPLHLPGNX_7SPHRDPAPRGPX_8RFLPLPGLPPALPE PPGILAPQPPDVGSSDPLSMVTGLEAVRSPSFEK $X_1X_2X_3X_4$ are HPIP or non-existent; X_5 is R or A; X_6 is L or R; X_7 is K or E; X_8 is A or N.

图 11（续）

序列编号	氨基酸序列
SEQ ID NO: 120	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSITSDYAWNWIRQPPGKGVEWMGY ISYRGIATYKPSLKSRITISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVRGEYGPG NFDFWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKP SNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGSGSATGGSGSGASSGSGSAT GSX$_1$X$_2$X$_3$X$_4$DSSPLLQFGGQVRQX$_5$YLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAAD QSPESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGSLHFDPEACSFREX$_6$ LLEDGYNVYQSEAHGLPLHLPGNX$_7$SPHRDPAPRGPX$_8$RFLPLPGLPPALPEP PGILAPQPPDVGSSDPLSMVTGLEAVRSPSFEK X$_1$X$_2$X$_3$X$_4$ are HPIP or non-existent; X$_5$ is R or A; X$_6$ is L or R; X$_7$ is K or E; X$_8$ is A or N.
SEQ ID NO: 121	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSITSDYAWNWIRQPPGKGVEWMGY ISYRGIATYKPSLKSRITISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVRGEYGPG NFDFWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKP SNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQD WLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSX$_1$X $_2$X$_3$X$_4$DSSPLLQFGGQVRQX$_5$YLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPES LLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGSLHFDPEACSFREX$_6$LLEDG YNVYQSEAHGLPLHLPGNX$_7$SPHRDPAPRGPX$_8$RFLPLPGLPPALPEPPGILAP QPPDVGSSDPLSMVTGLEAVRSPSFEK X$_1$X$_2$X$_3$X$_4$ are HPIP or non-existent; X$_5$ is R or A; X$_6$ is L or R; X$_7$ is K or E; X$_8$ is A or N.

图 11（续）

序列编号	氨基酸序列
SEQ ID NO: 123	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSITSDYAWNWIRQPPGKGVEWMGY ISYRGIATYKPSLKSRITISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVRGEYGPG NFDFWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKP SNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQD WLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSGSATGGSGSGASSGSGS ATGSDSSPLLQFGGQVRQAYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPES LLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGSLHFDPEACSFRERLLEDG YNVYQSEAHGLPLHLPGNESPHRDPAPRGPNRFLPLPGLPPALPEPPGILAPQ PPDVGSSDPLSMVTGLEAVRSPSFEK
SEQ ID NO: 124	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSITSDYAWNWIRQPPGKGVEWMGY ISYRGIATYKPSLKSRITISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVRGEYGPG NFDFWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKP SNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGSGSATGGSGSGASSGSGSAT GSDSSPLLQFGGQVRQAYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPESLL QLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGSLHFDPEACSFRERLLEDGYN VYQSEAHGLPLHLPGNESPHRDPAPRGPNRFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPP DVGSSDPLSMVTGLEAVRSPSFEK
SEQ ID NO: 125	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSITSDYAWNWIRQPPGKGVEWMGY ISYRGIATYKPSLKSRITISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVRGEYGPG NFDFWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKP SNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQD WLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSDSS PLLQFGGQVRQAYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPESLLQLKAL KPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGSLHFDPEACSFRERLLEDGYNVYQSE AHGLPLHLPGNESPHRDPAPRGPNRFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSD PLSMVTGLEAVRSPSFEK

图 11（续）

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/117637

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07K 16/28(2006.01)i; C07K 19/00(2006.01)i; C07K 14/50(2006.01)i; C12N 15/13(2006.01)i; C12N 15/62(2006.01)i; A61K 39/395(2006.01)i; A61P 3/04(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07K, C12N, A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

VEN, CNABS, CNTXT, EPTXT, USTXT, WOTXT, ISI Web of Knowledge, CNKI, NCBI GENBANK: 抑胃肽受体, 抗体, 融合, 蛋白, 非酒精性脂肪性肝病, 非酒精性脂肪性肝炎, 肥胖症, 二型糖尿病, GIPR, anti- GIPR, antibody, FGF21, fusion, protein, obesity, diabetes, NASH, NAFL, SEQ ID NOs: 1-14

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2019179424 A1 (GMAX BIOPHARM LLC) 26 September 2019 (2019-09-26) entire document	1-47
A	CHEN, Jiawei et al. "Chronic treatment with anti-GIPR mAb alone and combined with DPP-4 inhibitor correct obesity, dyslipidemia and nephropathy in rodent animals" *LIFE SCIENCES,* Vol. 269, 13 January 2021 (2021-01-13), entire document	1-47
A	HILL, C. M. et al. "FGF21 is required for protein restriction to extend lifespan and improve metabolic health in male mice" *Nature Communications,* Vol. 13, 07 April 2022 (2022-04-07), entire document	1-47
A	CN 112521501 A (GMAX BIOPHARM LLC.) 19 March 2021 (2021-03-19) entire document	1-47
A	CN 101993496 A (CHONGQING FUJIN BIO-PHARM CO., LTD.) 30 March 2011 (2011-03-30) entire document	1-47

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
13 November 2023	**16 November 2023**

Name and mailing address of the ISA/CN	Authorized officer
China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) **China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088**	Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2018136440 A1 (AMGEN INC.) 26 July 2018 (2018-07-26) entire document	1-47
A	WO 2018237097 A1 (AMGEN INC.) 27 December 2018 (2018-12-27) entire document	1-47
A	WO 2021052349 A1 (GMAX BIOPHARM LLC.) 25 March 2021 (2021-03-25) entire document	1-47
A	WO 2021202013 A1 (CRYSTAL BIOSCIENCE INC.) 07 October 2021 (2021-10-07) entire document	1-47
A	LU, Shuchen et al. "GIPR antagonist antibodies conjugated to GLP-1 peptide are bispecific molecules that decrease weight in obese mice and monkeys" *CELL REPORTS MEDICINE,* Vol. 2, 18 May 2021 (2021-05-18), entire document	1-47
A	KILLION, E. A. et al. "Anti-obesity effects of GIPR antagonists alone and in combination with GLP-1R agonists in preclinical models" *Science Translational Medicine,* Vol. 10, No. 472, 18 May 2021 (2021-05-18), entire document	1-47

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/117637

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
   a. ☑ forming part of the international application as filed.
   b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)),
      ☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2023/117637

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2019179424	A1	26 September 2019	AU	2019236822	A1	15 October 2020
				CA	3094286	A1	26 September 2019
				TW	201940508	A	16 October 2019
				EP	3808771	A1	21 April 2021
				EP	3808771	A4	08 December 2021
				US	2021061904	A1	04 March 2021
				US	11780916	B2	10 October 2023
				JP	2021518132	A	02 August 2021
				JP	7313372	B2	24 July 2023
				RU	2020130794	A	20 April 2022
				KR	20200133365	A	27 November 2020
				BR	112020019052	A2	05 January 2021
CN	112521501	A	19 March 2021	None			
CN	101993496	A	30 March 2011	EP	2468858	A1	27 June 2012
				EP	2468858	A4	09 January 2013
				EP	2468858	B1	11 May 2016
WO	2018136440	A1	26 July 2018	CR	20190380	A	07 November 2019
				AU	2018210858	A1	18 July 2019
				SA	519402246	B1	15 February 2023
				PH	12019501656	A1	28 October 2019
				EA	201991721	A1	08 April 2020
				US	2021154318	A1	27 May 2021
				JOP	20190177	A1	16 July 2019
				JP	2020506900	A	05 March 2020
				JP	7175899	B2	21 November 2022
				BR	112019014588	A2	18 February 2020
				MA	47314	A	27 November 2019
				US	2018311372	A1	01 November 2018
				US	10905772	B2	02 February 2021
				SG	11201906525	SA	27 August 2019
				EP	3570885	A1	27 November 2019
				KR	20190104158	A	06 September 2019
				MX	2019008462	A	21 November 2019
				PE	20191467	A1	16 October 2019
				CL	2019001963	A1	03 April 2020
				IL	267660	A	29 August 2019
				UY	37568	A	31 July 2018
				NZ	754937	A	28 April 2023
				CA	3049023	A1	26 July 2018
				AR	110751	A1	02 May 2019
				TW	201838648	A	01 November 2018
				TWI	708613	B	01 November 2020
				JP	2022184880	A	13 December 2022
				CO	2019007685	A2	31 July 2019
WO	2018237097	A1	27 December 2018	CA	3062194	A1	27 December 2018
				ZA	201907259	B	25 August 2021
				PE	20200013	A1	06 January 2020
				EA	201992502	A1	22 April 2020
				MX	2019013919	A	21 January 2020
				AU	2018288854	A1	21 November 2019

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2023/117637

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				PH	12019502603	A1	13 July 2020
				SA	519410598	B1	19 February 2023
				MA	49460	A	29 April 2020
				CR	20190532	A	10 January 2020
				KR	20200019122	A	21 February 2020
				BR	112019024410	A2	14 July 2020
				CL	2019003332	A1	20 March 2020
				CO	2019013008	A2	17 January 2020
				JOP	20190268	A1	20 November 2019
				US	2021087286	A1	25 March 2021
				EP	3642239	A1	29 April 2020
				JP	2020524658	A	20 August 2020
				JP	7237853	B2	13 March 2023
				JP	2023071835	A	23 May 2023
WO	2021052349	A1	25 March 2021	JP	2022549172	A	24 November 2022
				KR	20220063221	A	17 May 2022
				AU	2020350715	A1	14 April 2022
				EP	4063385	A1	28 September 2022
				EP	4063385	A4	27 September 2023
				TW	202116803	A	01 May 2021
				MX	2022003251	A	27 April 2022
				US	2022411520	A1	29 December 2022
				CA	3154756	A1	25 March 2021
WO	2021202013	A1	07 October 2021	EP	4126046	A1	08 February 2023
				AU	2021246922	A1	20 October 2022
				CA	3176090	A1	07 October 2021

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2023/117637

第I栏　　核苷酸和/或氨基酸序列(续第1页第1.c项)

1. 关于国际申请中所公开的任何核苷酸和/或氨基酸序列,国际检索是基于下列序列表进行的：

a. ☑ 作为国际申请的一部分提交的：

b. ☐ 为国际检索的目的在国际申请日之后提交（细则13之三.1(a)），

☐ 附有说明序列表不超出所提交国际申请公开范围的声明。

2. ☐ 本报告是在没有收到符合WIPO ST.26标准的序列表的情况下，考虑了国际申请中披露的任何核苷酸和/或氨基酸序列，在可进行有意义检索的范围内做出的。

3. 补充意见：

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2023/117637

A. 主题的分类

C07K 16/28(2006.01)i；C07K 19/00(2006.01)i；C07K 14/50(2006.01)i；C12N 15/13(2006.01)i；C12N 15/62(2006.01)i；A61K 39/395(2006.01)i；A61P 3/04(2006.01)i；A61P 3/10(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07K, C12N, A61K, A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用））

VEN,CNABS,CNTXT,EPTXT,USTXT,WOTXT, ISI Web of Knowledge, CNKI,NCBI GENBANK:抑胃肽受体，抗体，融合，蛋白，非酒精性脂肪性肝病，非酒精性脂肪性肝炎，肥胖症，二型糖尿病，GIPR, anti- GIPR, antibody, FGF21, fusion, protein, obesity, diabetes, NASH, NAFL, SEQ ID NOs:1-14

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	WO 2019179424 A1 (GMAX BIOPHARM LLC) 2019年9月26日 (2019 - 09 - 26) 全文	1-47
A	CHEN, J.W. 等. "Chronic treatment with anti-GIPR mAb alone and combined with DPP-4 inhibitor correct obesity, dyslipidemia and nephropathy in rodent animals" LIFE SCIENCES, 第269卷，2021年1月13日 (2021 - 01 - 13)， 全文	1-47
A	HILL, C.M. 等. "FGF21 is required for protein restriction to extend lifespan and improve metabolic health in male mice" NATURE COMMUNICATIONS, 第13卷，2022年4月7日 (2022 - 04 - 07)， 全文	1-47
A	CN 112521501 A (鸿运华宁（杭州）生物医药有限公司) 2021年3月19日 (2021 - 03 - 19) 全文	1-47
A	CN 101993496 A (重庆富进生物医药有限公司) 2011年3月30日 (2011 - 03 - 30) 全文	1-47

☑ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

"D" 申请人在国际申请中引证的文件

"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）

"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

"T" 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件

"X" 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

"Y" 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性

"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2023年11月13日	2023年11月16日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	受权官员 刘俊 电话号码 (+86) 010-53961940

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	WO 2018136440 A1 (AMGEN INC.) 2018年7月26日 (2018 - 07 - 26) 全文	1-47
A	WO 2018237097 A1 (AMGEN INC.) 2018年12月27日 (2018 - 12 - 27) 全文	1-47
A	WO 2021052349 A1 (GMAX BIOPHARM LLC) 2021年3月25日 (2021 - 03 - 25) 全文	1-47
A	WO 2021202013 A1 (CRYSTAL BIOSCIENCE INC.) 2021年10月7日 (2021 - 10 - 07) 全文	1-47
A	LU, S.C. 等. "GIPR antagonist antibodies conjugated to GLP-1 peptide are bispecific molecules that decrease weight in obese mice and monkeys" CELL REPORTS MEDICINE, 第2卷，2021年5月18日 (2021 - 05 - 18)， 全文	1-47
A	KILLION, E.A.等. "Anti-obesity effects of GIPR antagonists alone and in combination with GLP-1R agonists in preclinical models" SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE, 第10卷，第472期，2021年5月18日 (2021 - 05 - 18)， 全文	1-47

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2023/117637

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2019179424	A1	2019年9月26日	AU	2019236822	A1	2020年10月15日
				CA	3094286	A1	2019年9月26日
				TW	201940508	A	2019年10月16日
				EP	3808771	A1	2021年4月21日
				EP	3808771	A4	2021年12月8日
				US	2021061904	A1	2021年3月4日
				US	11780916	B2	2023年10月10日
				JP	2021518132	A	2021年8月2日
				JP	7313372	B2	2023年7月24日
				RU	2020130794	A	2022年4月20日
				KR	20200133365	A	2020年11月27日
				BR	112020019052	A2	2021年1月5日
CN	112521501	A	2021年3月19日		无		
CN	101993496	A	2011年3月30日	EP	2468858	A1	2012年6月27日
				EP	2468858	A4	2013年1月9日
				EP	2468858	B1	2016年5月11日
WO	2018136440	A1	2018年7月26日	CR	20190380	A	2019年11月7日
				AU	2018210858	A1	2019年7月18日
				SA	519402246	B1	2023年2月15日
				PH	12019501656	A1	2019年10月28日
				EA	201991721	A1	2020年4月8日
				US	2021154318	A1	2021年5月27日
				JOP	20190177	A1	2019年7月16日
				JP	2020506900	A	2020年3月5日
				JP	7175899	B2	2022年11月21日
				BR	112019014588	A2	2020年2月18日
				MA	47314	A	2019年11月27日
				US	2018311372	A1	2018年11月1日
				US	10905772	B2	2021年2月2日
				SG	11201906525	SA	2019年8月27日
				EP	3570885	A1	2019年11月27日
				KR	20190104158	A	2019年9月6日
				MX	2019008462	A	2019年11月21日
				PE	20191467	A1	2019年10月16日
				CL	2019001963	A1	2020年4月3日
				IL	267660	A	2019年8月29日
				UY	37568	A	2018年7月31日
				NZ	754937	A	2023年4月28日
				CA	3049023	A1	2018年7月26日
				AR	110751	A1	2019年5月2日
				TW	201838648	A	2018年11月1日
				TWI	708613	B	2020年11月1日
				JP	2022184880	A	2022年12月13日
				CO	2019007685	A2	2019年7月31日
WO	2018237097	A1	2018年12月27日	CA	3062194	A1	2018年12月27日
				ZA	201907259	B	2021年8月25日
				PE	20200013	A1	2020年1月6日
				EA	201992502	A1	2020年4月22日
				MX	2019013919	A	2020年1月21日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2023/117637

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
				AU	2018288854	A1	2019年11月21日
				PH	12019502603	A1	2020年7月13日
				SA	519410598	B1	2023年2月19日
				MA	49460	A	2020年4月29日
				CR	20190532	A	2020年1月10日
				KR	20200019122	A	2020年2月21日
				BR	112019024410	A2	2020年7月14日
				CL	2019003332	A1	2020年3月20日
				CO	2019013008	A2	2020年1月17日
				JOP	20190268	A1	2019年11月20日
				US	2021087286	A1	2021年3月25日
				EP	3642239	A1	2020年4月29日
				JP	2020524658	A	2020年8月20日
				JP	7237853	B2	2023年3月13日
				JP	2023071835	A	2023年5月23日
WO	2021052349	A1	2021年3月25日	JP	2022549172	A	2022年11月24日
				KR	20220063221	A	2022年5月17日
				AU	2020350715	A1	2022年4月14日
				EP	4063385	A1	2022年9月28日
				EP	4063385	A4	2023年9月27日
				TW	202116803	A	2021年5月1日
				MX	2022003251	A	2022年4月27日
				US	2022411520	A1	2022年12月29日
				CA	3154756	A1	2021年3月25日
WO	2021202013	A1	2021年10月7日	EP	4126046	A1	2023年2月8日
				AU	2021246922	A1	2022年10月20日
				CA	3176090	A1	2021年10月7日