



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109153713 B

(45) 授权公告日 2022.12.27

(21) 申请号 201780022535.0

(22) 申请日 2017.03.10

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 109153713 A

(43) 申请公布日 2019.01.04

(30) 优先权数据
62/306,354 2016.03.10 US(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2018.10.09(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2017/021958 2017.03.10(87) PCT国际申请的公布数据
W02017/156488 EN 2017.09.14(73) 专利权人 艾科赛扬制药股份有限公司
地址 美国马萨诸塞
专利权人 阿迪马布有限责任公司(72) 发明人 R·库马尔 J·贝尔克
A·格林伯格 D·萨科
R·卡斯顿圭(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038
专利代理师 张小勇

(51) Int.Cl.

C07K 14/705 (2006.01)

C07K 16/22 (2006.01)

C07K 14/47 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

C07K 14/475 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 31/7088 (2006.01)

A61K 38/18 (2006.01)

G01N 33/53 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 104093423 A, 2014.10.08

CN 102753578 A, 2012.10.24

US 2013108650 A1, 2013.05.02

WO 2014172448 A2, 2014.10.23

WO 2013063536 A1, 2013.05.02

US 2014328848 A1, 2014.11.06 (续)

审查员 卢文倩

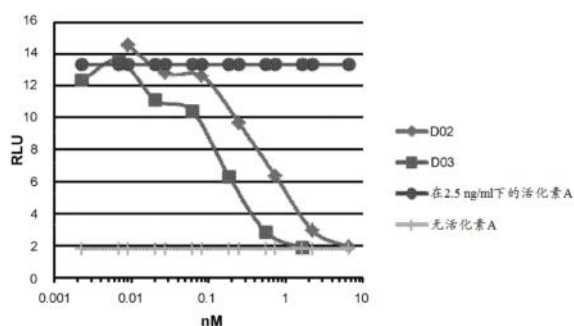
(54) 发明名称

活化素2型受体结合蛋白及其用途

(57) 摘要

本公开提供诸如抗ActRIIA和抗ActRIIB抗体的ActRII结合蛋白和以及用于制备所述ActRII结合蛋白的组合物和方法。在某些方面, ActRII结合蛋白抑制或拮抗ActRII活性。此外, 本公开提供用于诊断和治疗以下的组合物和方法: 与肌肉损耗相关的疾病和疾患; 纤维化疾患; 炎症性疾病或疾患、心血管疾病或疾患、肺部疾病或疾患、肌肉骨骼疾病或疾患、神经疾病或疾患、眼部疾病或疾患、骨骼疾病或疾患、自体免疫疾病或疾患或代谢疾病或疾患; 创伤愈合; 和癌

症以及其他ActRII介导的疾病和疾患。



[转续页]

[接上页]

(56) 对比文件

Estelle Lach-Trifilieff et al.. “An Antibody Blocking Activin Type II Receptors Induces Strong Skeletal Muscle Hypertrophy and Protects from Atrophy”.

《Molecular and Cellular Biology》.2013,第34卷(第4期),

方琳等. “激活素结合蛋白阻断激活素诱导鸡胚神经节神经突起生长作用及其机制研究”. 《中风与神经疾病杂志》.2007,第24卷(第4期),

1. 一种抗ActRII抗体,其包含重链可变区VH和轻链可变区VL,其中所述重链可变区包含VH-CDR1、VH-CDR2和VH-CDR3序列,并且所述轻链可变区包含LH-CDR1、LH-CDR2和LH-CDR3序列,并且其中VH-CDR1、VH-CDR2和VH-CDR3、LH-CDR1、LH-CDR2和LH-CDR3序列由以下组成:

- (i) VH-CDR1序列SEQ ID NO:166;
- (ii) VH-CDR2序列SEQ ID NO:167;
- (iii) VH-CDR3序列SEQ ID NO:168;
- (iv) VL-CDR1序列SEQ ID NO:173;
- (v) VL-CDR2序列SEQ ID NO:174;和
- (vi) VL-CDR3序列SEQ ID NO:175;

并且其中所述抗体结合ActRIIB。

2. 一种抗ActRII抗体,其包含重链可变区VH和轻链可变区VL,其中所述重链可变区由VH序列SEQ ID NO:165组成,并且所述轻链可变区由VL序列SEQ ID NO:172组成,并且其中所述抗体结合ActRIIB。

3. 如权利要求1-2中任一项所述的抗ActRII抗体,其中所述抗ActRII抗体拮抗ActRII活性。

4. 如权利要求1-2中任一项所述的抗ActRII抗体,其中所述抗体具有至少一种选自由以下组成的组的特征:

(a) 与活化素A、活化素B、BMP7、BMP9、BMP10、GDF8 (肌抑素)、GDF11或Nodal竞争结合至ActRIIB和/或ActRIIA;

(b) 使表达ActRIIB和/或ActRIIA的细胞中在ActRIIB或ActRIIA配体存在下的一种或多种Smad的磷酸化减少;

(c) 使表达ActRIIB和/或ActRIIA以及ALK4和/或ALK7的细胞中在ActRIIB和/或ActRIIA配体存在下的ALK4和/或ALK7的磷酸化减少;和

(d) 以 ≤ 1 nM且 ≥ 1 pM的 K_D 结合至ActRIIB和/或ActRIIA。

5. 如权利要求1-2中任一项所述的抗ActRII抗体,其中所述抗ActRII抗体特异性结合ActRII。

6. 如权利要求5所述的抗ActRII抗体,其中所述抗体是单克隆抗体、重组抗体、人抗体或多特异性抗体或它们中任一个的ActRII结合抗体片段。

7. 如权利要求6所述的抗ActRII抗体,其中它们中任一个的ActRII结合抗体片段选自由Fab片段、Fab'片段、F(ab')₂片段、Fv片段、双链抗体或单链抗体分子组成的组。

8. 如权利要求6所述的抗ActRII抗体,其中所述重组抗体是人源化抗体或嵌合抗体或它们中任一个的ActRII结合抗体片段,或者所述多特异性抗体是双特异性抗体或其ActRII结合抗体片段。

9. 如权利要求8所述的抗ActRII抗体,其中其ActRII结合抗体片段选自由Fab片段、Fab'片段、F(ab')₂片段、Fv片段、双链抗体或单链抗体分子组成的组。

10. 如权利要求5所述抗ActRII抗体,其中所述抗体进一步包含选自由以下组成的组的重链免疫球蛋白恒定结构域:

- (a) 人IgA恒定结构域;
- (b) 人IgD恒定结构域;

- (c) 人IgE恒定结构域;
- (d) 人IgG1恒定结构域;
- (e) 人IgG2恒定结构域;
- (f) 人IgG3恒定结构域;
- (g) 人IgG4恒定结构域;和
- (h) 人IgM恒定结构域。

11. 如权利要求5所述的抗ActRII抗体,其中所述抗体进一步包含选自由以下组成的组的轻链免疫球蛋白恒定结构域:

- (a) 人Ig κ 恒定结构域;和
- (b) 人Ig λ 恒定结构域。

12. 如权利要求5所述的抗ActRII抗体,其中所述抗体进一步包含人IgG1重链恒定结构域和人 λ 轻链恒定结构域。

13. 一种核酸分子或核酸分子组,其编码权利要求1-12中任一项所述的抗ActRII抗体。

14. 如权利要求13所述的核酸分子或核酸分子组,其是cDNA。

15. 根据权利要求13所述的核酸分子或核酸分子组,其中所述核酸分子可操作地连接于控制序列。

16. 一种载体,其包含根据权利要求13、或14所述的核酸分子。

17. 一种宿主细胞,其包含如权利要求13、或14所述的核酸分子或如权利要求16所述的载体。

18. 如权利要求17所述的宿主细胞,其中所述宿主细胞是哺乳动物宿主细胞。

19. 如权利要求18所述的哺乳动物宿主细胞,其中所述宿主细胞是NS0鼠骨髓瘤细胞、PER.C6[®]人细胞或中国仓鼠卵巢(CHO)细胞。

20. 一种制备如权利要求1-12中任一项所述的抗ActRII抗体的方法,其包括在适于产生所述抗ActRII抗体的条件下培养根据权利要求17、18或19所述的宿主细胞。

21. 如权利要求20所述的方法,其进一步包括分离从所述宿主细胞分泌的抗ActRII抗体。

22. 一种抗ActRII抗体,其使用如权利要求20或21所述的方法产生。

23. 一种药物组合物,其包含权利要求1-12中任一项的抗ActRII抗体和药学上可接受的载体。

24. 根据权利要求23所述的药物组合物在制备用于治疗 and/或改善与ActRII表达或升高的ActRII信号传导相关的疾病或疾患的药剂中的用途,其中所述疾病或疾患是选自由以下组成的组的成员:退变性肌肉疾病、肌营养不良、肌肉萎缩和肌肉损耗。

25. 如权利要求23所述的药物组合物在制备用于治疗 and/或改善与ActRII表达或升高的ActRII信号传导相关的疾病或疾患的药剂中的用途,其中所述疾病或疾患是选自由以下组成的组的成员:心肌纤维化或肺纤维化。

26. 根据权利要求25所述的用途,其中所述疾病或疾患是肺纤维化。

27. 根据权利要求26所述的用途,其中所述肺纤维化是特发性肺纤维化。

28. 如权利要求23所述的药物组合物在制备用于治疗 and/或改善与ActRII表达或升高的ActRII信号传导相关的疾病或疾患的药剂中的用途,其中所述疾病或疾患是II型糖尿

病。

29. 如权利要求23所述的药物组合物在制备用于治疗 and/或改善与ActRII表达或升高的ActRII信号传导相关的疾病或疾患的药剂中的用途, 其中所述疾病或疾患是骨质疏松。

30. 如权利要求22所述的抗ActRII抗体, 其进一步包含标记基团或效应物基团。

31. 如权利要求30所述的抗ActRII抗体, 其中所述效应物基团选自放射性同位素、放射性核素、毒素、治疗剂和化学治疗剂组成的组。

32. 如权利要求1-12中任一项所述的抗ActRII抗体在制备用于治疗 and/或改善受试者的与ActRII表达或升高的经ActRII介导的信号传导相关的疾病或疾患的药剂中的用途, 其中所述疾病或疾患是选自以下组成的组的成员: 退变性肌肉疾病、肌营养不良、肌肉萎缩和肌肉损耗。

33. 如权利要求1-12中任一项所述的抗ActRII抗体在制备用于治疗 and/或改善受试者的与ActRII表达或升高的经ActRII介导的信号传导相关的疾病或疾患的药剂中的用途, 其中所述疾病或疾患是心肌纤维化或肺纤维化。

34. 根据权利要求33所述的用途, 其中所述疾病或疾患是肺纤维化。

35. 根据权利要求34所述的用途, 其中所述肺纤维化是特发性肺纤维化。

36. 如权利要求1-12中任一项所述的抗ActRII抗体在制备用于治疗 and/或改善受试者的与ActRII表达或升高的经ActRII介导的信号传导相关的疾病或疾患的药剂中的用途, 其中所述疾病或疾患是II型糖尿病。

37. 如权利要求1-12中任一项所述的抗ActRII抗体在制备用于治疗 and/或改善受试者的与ActRII表达或升高的经ActRII介导的信号传导相关的疾病或疾患的药剂中的用途, 其中所述疾病或疾患是骨质疏松。

38. 如权利要求24-29中任一项所述的用途, 其中单独或以组合疗法形式施用所述药剂。

39. 如权利要求32-37中任一项所述的用途, 其中单独或以组合疗法形式施用所述药剂。

40. 根据权利要求1-12中任一项所述的抗ActRII抗体在制备用于降低ActRII活性的药剂中的用途。

41. 如权利要求23所述的药物组合物在制备用于降低ActRII活性的药剂中的用途。

活化素2型受体结合蛋白及其用途

[0001] 对电子提交的序列表的引用

[0002] 与本申请一起提交的ASCII文本文件3174_003PC01_SeqListing.txt (大小:177千字节;以及创建日期:2017年3月10日)中电子提交的序列表的内容以引用的方式整体并入本文。

背景技术

[0003] 转化生长因子- β (TGF- β) 家族含有已知会对脊椎动物与无脊椎动物两者中的多种细胞类型施加生物作用的多种生长因子。TGF- β 家族的成员在胚胎发育期间在样式形成和组织特化方面执行重要功能,并且可影响多种分化过程,包括脂肪形成、肌形成、软骨形成、心脏发生、造血、神经形成和上皮细胞分化。所述家族包括以各种方式描述为生长和分化因子(GDF)、骨形态发生蛋白(BMP)、活化素(activin)和抑制素(inhibin)的蛋白质。

[0004] TGF- β 家族成员通过包括多步过程的机理来转导信号,其中TGF- β 家族成员结合在细胞表面上表达的II型丝氨酸/苏氨酸激酶受体,所述II型受体与同源I型受体形成异聚复合物并通过磷酸化来使所述I型受体活化,活化的I型受体使将来自细胞质的信号转导至核的Smad蛋白磷酸化和活化,并且核Smad寡聚物结合至DNA并与转录因子缔合以调控靶基因的表达。

[0005] 两个相关的II型TGF- β 受体家族成员ActRIIB和ActRIIA已被鉴定为活化素A和活化素B以及包括BMP7、BMP9、BMP10、GDF1、GDF3、GDF8 (肌抑素(myostatin))、GDF11和Nodal在内的其他TGF- β 家族成员的II型受体(Yamashita等,J.Cell Biol.130:217-226(1995);Lee等,PNAS 98:9306-9311(2001);Yeo等,Mol.Cell 7:949-957(2001);以及Oh等,Genes Dev.16:2749-54(2002))。ALK4和ALK7分别是活化素A和活化素B的主要I型TGF- β 受体家族成员。

[0006] 已提出TGF- β 配体和受体家族的成员的表达和活性的改变与多种病症和疾患相关,包括肌肉病症和疾患、骨病症和疾患、神经病症和疾患和代谢病症和疾患以及癌症。本公开的一目标在于提供ActRII拮抗剂及其在诊断和治疗、预防和/或改善与ActRII和/或ActRII配体相关的疾病或疾患方面的用途。

发明内容

[0007] 本公开提供II型活化素受体(ActRII)结合蛋白和使用所述ActRII结合蛋白的方法。在特定方面,ActRII结合蛋白能够抑制或阻断ActRII结合一种或多种同源ActRII配体和/或一种或多种同源ActRI受体。在一些方面,ActRII结合蛋白能够抑制或阻断ActRII结合ActRII配体(例如活化素A、活化素B、GDF1、GDF3、GDF8 (肌抑素)、GDF11、BMP6、BMP7、BMP9或BMP10)。本公开也提供使用ActRII结合蛋白诊断或治疗、预防和/或改善与ActRII表达和/或升高的经ActRII介导信号传导相关的疾病或疾患的方法。所述疾病或疾患包括但不限于肌肉病症,诸如退变性肌肉疾病、肌营养不良、肌肉萎缩或肌肉损耗病症;纤维化疾患;炎症性疾病或疾患、自体免疫疾病或疾患、心血管疾病或疾患、肺疾病或疾患、肌肉骨骼疾

病或疾患、骨骼疾病或疾患、眼部疾病或疾患、神经疾病或疾患或代谢疾病或疾患；肥胖症；创伤愈合；和癌症。

[0008] 在一些方面，ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB。在其他方面，提供的ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB，并且具有至少一种选自以下组成的组的特征：(a) 与ActRII配体（例如活化素A、活化素B、GDF1、GDF3、GDF8（肌抑素）、GDF11、BMP6、BMP7、BMP9或BMP10）竞争结合ActRIIB；(b) 使表达ActRIIB以及ALK4和/或ALK7的细胞中在ActRIIB配体（例如活化素A和/或GDF8（肌抑素））存在下的ALK4和/或ALK7的磷酸化减少；(c) 使表达ActRIIB的细胞中在ActRIIB配体（例如活化素A和/或GDF8）存在下的Smad（例如Smad2和/或Smad3）的磷酸化减少；和(d) 以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ 的 K_D （例如如通过 **BIACORE®** 分析所测定）结合ActRIIB。在一些方面，ActRIIB结合蛋白具有2、3或4种以上特征。在一些方面，ActRIIB结合蛋白具有至少2种或至少3种以上特征。在其他方面，ActRIIB结合蛋白与具有本文公开的ActRIIB结合VH和VL对的抗体竞争结合ActRIIB。在其他方面，ActRIIB结合蛋白是抗ActRIIB抗体或ActRIIB结合抗体片段。

[0009] 在一些方面，ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB和ActRIIA。在其他方面，提供的ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB和ActRIIA，并且具有至少一种选自以下组成的组的特征：(a) 与ActRII配体（例如活化素A、活化素B、GDF1、GDF3、GDF8（肌抑素）、GDF11、BMP6、BMP7、BMP9或BMP10）竞争结合ActRIIB和/或ActRIIA；(b) 使表达ActRIIB和/或ActRIIA以及ALK4和/或ALK7的细胞中在ActRIIB和/或ActRIIA配体（例如活化素A和/或GDF8（肌抑素））存在下的ALK4和/或ALK7的磷酸化减少；(c) 使表达ActRIIB和/或ActRIIA的细胞中在ActRIIB和/或ActRIIA配体（例如活化素A和/或GDF8）存在下的Smad（例如Smad2和/或Smad3）的磷酸化减少；和(d) 以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ 的 K_D （例如如通过 **BIACORE®** 分析所测定）结合ActRIIB。在一些方面，ActRIIB和ActRIIA结合蛋白具有2、3或4种以上特征。在一些方面，ActRIIB和ActRIIA结合蛋白具有至少2种或至少3种以上特征。在其他方面，ActRIIB结合蛋白与具有本文公开的ActRIIB和ActRIIA结合VH和VL对的抗体竞争结合ActRIIB和ActRIIA。在其他方面，ActRIIB和ActRIIA结合蛋白是抗ActRIIB和ActRIIB抗体或ActRIIB和ActRIIB结合抗体片段。

[0010] 在一些方面，ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIA。在其他方面，提供的ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIA，并且具有至少一种选自以下组成的组的特征：(a) 与ActRII配体（例如活化素A、活化素B、GDF1、GDF3、GDF8（肌抑素）、GDF11、BMP6、BMP7、BMP9或BMP10）竞争结合ActRIIA；(b) 使表达ActRIIA以及ALK4和/或ALK7的细胞中在ActRIIA配体（例如活化素A和/或GDF8（肌抑素））存在下的ALK4和/或ALK7的磷酸化减少；(c) 使表达ActRIIA的细胞中在ActRIIA配体（例如活化素A和/或GDF8）存在下的Smad（例如Smad2和/或Smad3）的磷酸化减少；和(d) 以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ 的 K_D （例如如通过 **BIACORE®** 分析所测定）结合ActRIIA。在一些方面，ActRIIA结合蛋白具有2、3或4种以上特征。在一些方面，ActRIIA结合蛋白具有至少2种或至少3种以上特征。在其他方面，ActRIIA结合蛋白与具有本文公开的ActRIIA结合VH和VL对的抗体竞争结合ActRIIA。在其他方面，ActRIIA结合蛋白是抗ActRIIA抗体或ActRIIA结合抗体片段。

[0011] 在一些方面，ActRII结合蛋白包含一组互补决定区(CDR)：重链可变区(VH)-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、轻链可变区(VL)-CDR1、VL-CDR2和VL-CDR3，其中所述CDR存在于表1中公

开的重链可变区 (VH) 和轻链可变区 (VL) 对中。在一些方面,ActRII结合蛋白包含一组存在于选自以下组成的组的VH和VL对中的CDR: (a) VH序列SEQ ID NO:2、16、22、28、34或40和VL序列SEQ ID NO:9,并且其中所述蛋白结合ActRIIB; (b) VH序列SEQ ID NO:63或77和具有氨基酸序列SEQ ID NO:70的VL,并且其中所述蛋白结合ActRIIB; (c) VH序列SEQ ID NO:45或57和VL序列SEQ ID NO:50,并且其中所述蛋白结合ActRIIB; (d) VH序列SEQ ID NO:84、98、105、112或119和VL序列SEQ ID NO:91,并且其中所述蛋白结合ActRIIB和IIA型活化素受体 (ActRIIA), 和 (e) VH序列SEQ ID NO:125和VL序列SEQ ID NO:132,并且其中所述蛋白结合ActRIIA。

[0012] 在一些方面,ActRII结合蛋白包含一组存在于具有氨基酸序列SEQ ID NO:144的VH和具有氨基酸序列SEQ ID NO:151的VL中的CDR,并且其中所述蛋白结合ActRIIB。

[0013] 在一些方面,ActRII结合蛋白包含一组存在于具有氨基酸序列SEQ ID NO:165的VH和具有氨基酸序列SEQ ID NO:172的VL中的CDR,并且其中所述蛋白结合ActRIIA和ActRIIB。

[0014] 在额外方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRII,并且包含一组CDR:VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2和VL-CDR3,其中这组CDR与CDR参照组同一,或相对于CDR参照组具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或少于十个氨基酸取代、缺失和/或插入,在CDR参照组中: (a) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:3、17、23、29、35或41; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:4、18、24、30或36; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:5; (iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:10; (v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:11; 并且 (vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:12; 并且其中所述蛋白结合ActRIIB; (b) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:64或78; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:65或79; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:66或80; (iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:71; (v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:72; 并且 (vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:73; 并且其中所述蛋白结合ActRIIB; (c) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:3或58; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:4或59; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:46; (iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:51; (v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:52; 并且 (vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:53; 并且其中所述蛋白结合ActRIIB; (d) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:85、99、106或113; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:86、100、107、114或120; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:87、101、108、115或121; (iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:92; (v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:93; 并且 (vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:94; 并且其中所述蛋白结合ActRIIB和ActRIIA; 或 (e) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:126; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:127; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:128; (iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:133; (v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:134; 并且 (vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:135; 并且其中所述蛋白结合ActRIIA。

[0015] 在额外方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB,并且包含一组CDR:VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2和VL-CDR3,其中这组CDR与CDR参照组同一,或相对于CDR参照组具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或少于十个

氨基酸取代、缺失和/或插入,在CDR参照组中,(i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:145;(ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:146;(iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:147;(iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:152;(v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:153;并且(vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:154。

[0016] 在额外方面,ActRII结合蛋白特异性结合Act IIRA和ActRIIB,并且包含一组CDR: VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2和VL-CDR3,其中这组CDR与CDR参照组同一,或相对于CDR参照组具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或少于十个氨基酸取代、缺失和/或插入,在CDR参照组中,(i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:166;(ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:167;(iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:168;(iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:173;(v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:174;并且(vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:175。

[0017] 在一些方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRII,并且包含一组CDR,其中:(a) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:3、17、23、29、35或41;(ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:4、18、24、30或36;(iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:5;(iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:10;(v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:11;并且(vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:12;并且其中所述蛋白结合ActRIIB;(b) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:64或78;(ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:65或79;(iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:66或80;(iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:71;(v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:72;并且(vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:73;并且其中所述蛋白结合ActRIIB;(c) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:3或58;(ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:4或59;(iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:46;(iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:51;(v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:52;并且(vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:53;并且其中所述蛋白结合ActRIIB;(d) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:85、99、106或113;(ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:86、100、107、114或120;(iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:87、101、108、115或121;(iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:92;(v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:93;并且(vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:94;并且其中所述蛋白结合ActRIIB和ActRIIA;或(e) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:126;(ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:127;(iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:128;(iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:133;(v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:134;并且(vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:135;并且其中所述蛋白结合ActRIIA。

[0018] 在一些方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB,并且包含一组CDR,其中(i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:145;(ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:146;(iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:147;(iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:152;(v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:153;并且(vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:154。

[0019] 在一些方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActIIRA和ActRIIB,并且包含一组CDR,其中(i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:166;(ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:167;(iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:168;(iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID

NO:173; (v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:174;并且 (vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:175。

[0020] 在一些方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRII,并且包含相对于CDR参照组具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的一组CDR,在CDR参照组中: (a) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:3; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:4; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:5; (iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:10; (v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:11;并且 (vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:12;并且其中所述蛋白结合ActRIIB; (b) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:17; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:18; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:5; (iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:10; (v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:11;并且 (vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:12;并且其中所述蛋白结合ActRIIB; (c) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:23; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:24; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:5; (iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:10; (v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:11;并且 (vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:12;并且其中所述蛋白结合ActRIIB; (d) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:29; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:30; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:5; (iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:10; (v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:11;并且 (vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:12;并且其中所述蛋白结合ActRIIB; (e) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:35; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:36; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:5; (iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:10; (v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:11;并且 (vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:12;并且其中所述蛋白结合ActRIIB; (f) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:41; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:18; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:5; (iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:10; (v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:11;并且 (vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:12;并且其中所述蛋白结合ActRIIB; (g) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:64; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:65; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:66或80; (iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:71; (v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:72;并且 (vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:73;并且其中所述蛋白结合ActRIIB;以及 (h) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:78; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:79; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:80; (iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:71; (v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:72;并且 (vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:73;并且其中所述蛋白结合ActRIIB; (i) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:3; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:4; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:46; (iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:51; (v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:52;并且 (vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:53;并且其中所述蛋白结合ActRIIB; (j) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:58; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:59; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:46; (iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:51; (v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:52;并且 (vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:53;并且其中所述蛋白结合ActRIIB; (k) (i) VH-

CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:85; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:86; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:87; (iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:92; (v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:93; 并且 (vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:94; 并且其中所述蛋白结合ActRIIB和ActRIIA; (l) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:99; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:100; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:101; (iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:92; (v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:93; 并且 (vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:94; 并且其中所述蛋白结合ActRIIB和ActRIIA; (m) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:106; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:107; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:108; (iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:92; (v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:93; 并且 (vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:94; 并且其中所述蛋白结合ActRIIB和ActRIIA; (n) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:113; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:114; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:115; (iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:92; (v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:93; 并且 (vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:94; 并且其中所述蛋白结合ActRIIB和ActRIIA; (o) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:113; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:120; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:121; (iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:92; (v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:93; 并且 (vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:94; 并且其中所述蛋白结合ActRIIB和ActRIIA; 或 (p) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:126; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:127; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:128; (iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:133; (v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:134; 并且 (vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:135; 并且其中所述蛋白结合ActRIIA.

[0021] 在一些方面, ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB, 并且包含相对于CDR参照组具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的一组CDR, 在CDR参照组中, (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:145; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:146; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:147; (iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:152; (v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:153; 并且 (vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:154。

[0022] 在一些方面, ActRII结合蛋白特异性结合ActIIRA和ActRIIB, 并且包含相对于CDR参照组具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的一组CDR, 在CDR参照组中, (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:166; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:167; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:168; (iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:173; (v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:174; 并且 (vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:175。

[0023] 在一些方面, ActRII结合蛋白特异性结合ActRII, 并且包含选自以下组成的组的VH和VL对: (a) (i) 与SEQ ID NO:2、16、22、28、34或40具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VH, 和 (ii) 与SEQ ID NO:9具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VL, 并且其中所述蛋白结合ActRIIB; (b) (i) 与SEQ ID NO:45或57具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VH, 和 (ii) 与SEQ ID NO:50具有至少90%、95%、

97%、98%或99%序列同一性的VL,并且其中所述蛋白结合ActRIIB; (c) (i) 与SEQ ID NO: 63或77具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VH,和(ii) 与SEQ ID NO:70具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VL,并且其中所述蛋白结合ActRIIB; (d) (i) 具有氨基酸序列SEQ ID NO:84、98、105、112或119的VH,和(ii) 具有氨基酸序列SEQ ID NO:91的VL,并且其中所述蛋白结合ActRIIB和ActRIIA;以及(e) (i) 与SEQ ID NO:125具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VH,和(ii) 与SEQ ID NO:132具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VL,并且其中所述蛋白结合ActRIIA。

[0024] 在一些方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB,并且包含与SEQ ID NO:144具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VH,和与SEQ ID NO:151具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VL。

[0025] 在一些方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActIIRA和ActRIIB,并且包含与SEQ ID NO:165具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VH,和与SEQ ID NO:172具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VL。

[0026] 在另一方面,ActRII结合蛋白包含选自由以下组成的组的VH和VL对: (a) VH序列SEQ ID NO:2、16、22、28、34或40和VL序列SEQ ID NO:9;并且其中所述蛋白结合ActRIIB; (b) VH序列SEQ ID NO:45或57和VL序列SEQ ID NO:50;并且其中所述蛋白结合ActRIIB; (c) VH序列SEQ ID NO:63或77和VL序列SEQ ID NO:70;并且其中所述蛋白结合ActRIIB; (d) VH序列SEQ ID NO:84、98、105、112或119和VL序列SEQ ID NO:91;并且其中所述蛋白结合ActRIIB和ActRIIA;和(e) VH序列SEQ ID NO:125和VL序列SEQ ID NO:132,并且其中所述蛋白结合ActRIIA。

[0027] 在额外方面,ActRII结合蛋白与包含本文公开的VH和VL序列对的抗体竞争结合ActRII。在一些方面,ActRII结合蛋白与本文公开的ActRII结合蛋白结合相同表位。

[0028] 在一些方面,ActRII结合蛋白结合选自由以下组成的组的多肽: (a) ActRIIB的氨基酸残基NANWELERT (SEQ ID NO:157); (b) ActRIIB的氨基酸残基CCEGNFCNER (SEQ ID NO:159); (c) ActRIIA的氨基酸残基CCEGNMCNEK (SEQ ID NO:161);和(d) ActRIIA的氨基酸残基ECLFFNANWEKD (SEQ ID NO:162)。

[0029] 在另一方面,ActRII结合蛋白包含VH序列SEQ ID NO:144和VL序列SEQ ID NO:151;并且所述蛋白结合ActRIIB。

[0030] 在另一方面,ActRII结合蛋白包含VH序列SEQ ID NO:165和VL序列SEQ ID NO:172;并且所述蛋白结合ActIIRA和ActRIIB。

[0031] 在另一方面,ActRII结合蛋白包含选自由以下组成的组的VH和VL对: (a) VH序列SEQ ID NO:2和VL序列SEQ ID NO:9; (b) VH序列SEQ ID NO:16和VL序列SEQ ID NO:9; (c) VH序列SEQ ID NO:22和VL序列SEQ ID NO:9; (d) VH序列SEQ ID NO:28和VL序列SEQ ID NO:9; (e) VH序列SEQ ID NO:34和VL序列SEQ ID NO:9; (f) VH序列SEQ ID NO:40和VL序列SEQ ID NO:9; (g) VH序列SEQ ID NO:45和VL序列SEQ ID NO:50; (h) VH序列SEQ ID NO:57和VL序列SEQ ID NO:50; (i) VH序列SEQ ID NO:63和VL序列SEQ ID NO:70; (j) VH序列SEQ ID NO:77和VL序列SEQ ID NO:70; (k) VH序列SEQ ID NO:84和VL序列SEQ ID NO:91; (l) VH序列SEQ ID NO:98和VL序列SEQ ID NO:91; (m) VH序列SEQ ID NO:105和VL序列SEQ ID NO:91; (n) VH序列SEQ ID NO:112和VL序列SEQ ID NO:91; (o) VH序列SEQ ID NO:119和VL序列SEQ ID

NO:91;和(p) VH序列SEQ ID NO:125和VL序列SEQ ID NO:132。在另一方面,ActRII结合蛋白包含具有序列SEQ ID NO:144的VH和具有序列SEQ ID NO:151的VL。在另一方面,ActRII结合蛋白包含具有序列SEQ ID NO:165的VH和具有序列SEQ ID NO:172的VL。

[0032] 在一些方面,ActRII结合蛋白包含选自以下组成的组的VH和VL对:(a) (i) 相对于选自SEQ ID NO:2、16、22、28、34或40组成的组的参照VH序列具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VH序列,和(ii) 相对于参照VL序列SEQ ID NO:9具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VL序列,并且其中所述蛋白结合ActRIIB;(b) (i) 相对于参照VH序列SEQ ID NO:45或57具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VH序列,和(ii) 相对于参照VL序列SEQ ID NO:50具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VL序列,并且其中所述蛋白结合ActRIIB;(c) (i) 相对于参照VH序列SEQ ID NO:63或77具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VH序列,和(ii) 相对于参照VL序列SEQ ID NO:70具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VL序列,并且其中所述蛋白结合ActRIIB;(d) (i) 相对于选自SEQ ID NO:84、98、105、112或119组成的组的参照VH序列具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VH序列,和(ii) 相对于参照VL序列SEQ ID NO:91具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VL序列,并且其中所述蛋白结合ActRIIB和ActRIIA;(e) (i) 相对于参照VH序列SEQ ID NO:125具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VH序列,和(ii) 相对于参照VL SEQ ID NO:132具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VL序列,并且其中所述蛋白结合ActRIIA。

[0033] 在一些方面,ActRII结合蛋白包含相对于参照VH序列SEQ ID NO:144具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VH序列,和相对于参照VL序列SEQ ID NO:151具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VL序列,并且所述蛋白结合ActRIIB。

[0034] 在一些方面,ActRII结合蛋白包含相对于参照VH序列SEQ ID NO:165具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VH序列,和相对于参照VL序列SEQ ID NO:172具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VL序列,并且所述蛋白结合ActRIIA和ActRIIB。

[0035] 在另一方面,ActRII结合蛋白包含VH和VL对,其中:(a) VH序列相对于参照VH序列SEQ ID NO:2具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入;并且VL序列相对于参照VL序列SEQ ID NO:9具有总

[illegible]

相对于参照VL序列SEQ ID NO:91具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入；其中所述蛋白结合ActRIIB和ActRIIA；(l) VH序列相对于参照VH序列SEQ ID NO:98具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入；并且VL序列相对于参照VL序列SEQ ID NO:91具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入；其中所述蛋白结合ActRIIB和ActRIIA；(m) VH序列相对于参照VH序列SEQ ID NO:105具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入；并且VL序列相对于参照VL序列SEQ ID NO:91具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入；并且其中所述蛋白结合ActRIIB和ActRIIA；(n) VH序列相对于参照VH序列SEQ ID NO:112具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入；并且VL序列相对于参照VL序列SEQ ID NO:91具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入；并且其中所述蛋白结合ActRIIB和ActRIIA；(o) VH序列相对于参照VH序列SEQ ID NO:119具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入；并且VL序列相对于参照VL序列SEQ ID NO:91具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入；并且其中所述蛋白结合ActRIIB和ActRIIA；或(p) VH序列相对于参照VH序列SEQ ID NO:125具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入；并且VL序列相对于参照VL序列SEQ ID NO:132具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入；并且其中所述蛋白结合ActRIIA。

[0036] 在另一方面，ActRII结合蛋白包含VH和VL对，其中VH序列相对于参照VH序列SEQ ID NO:144具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入，并且VL序列相对于参照VL序列SEQ ID NO:151具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入；并且其中所述蛋白结合ActRIIB。

[0037] 在另一方面，ActRII结合蛋白包含VH和VL对，其中VH序列相对于参照VH序列SEQ ID NO:165具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入，并且VL序列相对于参照VL序列SEQ ID NO:172具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入；并且其中所述蛋白结合ActRIIA和ActRIIB。

[0038] 在一些方面，ActRII结合蛋白是特异性结合ActRII的抗体。在额外方面，抗体是单克隆抗体、重组抗体、人抗体、人源化抗体、嵌合抗体、双特异性抗体或多特异性抗体。在一些方面，ActRII结合蛋白是ActRII结合抗体片段。在一些方面，抗体是选自由以下组成的组的抗体片段：Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、双抗体、DART和单链抗体分子（例如BiTE）。

[0039] 也提供编码ActRII结合蛋白的核酸和核酸组。进一步提供含有核酸和核酸组的载体和载体组，以及用核酸和载体转化的宿主细胞。在一些方面，宿主细胞是杂交瘤或哺乳动

物宿主细胞,诸如NSO鼠骨髓瘤细胞、PER.C6®人细胞或中国仓鼠卵巢(CHO)细胞。也提供产生ActRII结合蛋白的宿主细胞,包括哺乳动物宿主细胞和杂交瘤。

[0040] 也提供用于制备ActRII结合蛋白的方法。在一些方面,方法包括在适于表达蛋白以及任选分离所表达ActRII结合蛋白的条件下培养能够表达ActRII结合蛋白的宿主细胞。也提供使用本文公开或另外在本领域中已知的方法制备和/或分离的ActRII结合蛋白。

[0041] 进一步提供包含ActRII结合蛋白和药学上可接受的载体的药物组合物。在一些方面,本公开提供用于治疗 and/或改善受试者的与升高的ActRII表达或经ActRII介导信号传导相关的疾患的方法。在一些方面,方法使受试者中经ActRII介导信号传导减少。也提供本文提供的ActRII结合蛋白(例如抗ActRIIB和/或ActRIIA结合抗体)制造或制备药剂的用途。在一些实施方案中,药剂用于治疗 and/或改善受试者的与升高的ActRII表达或经ActRII介导信号传导相关的疾患。在另一实施方案中,本公开提供如本文提供的ActRII结合蛋白制造用于治疗本文所述的疾病或疾患的药剂的用途。

[0042] 受试者的可使用提供的方法治疗和/或改善的疾患包括但不限于:肌肉病症,诸如退变性肌肉疾病、肌营养不良、肌肉萎缩或肌肉损耗病症;纤维化疾患(例如肝纤维化疾患、肺纤维化疾患、血管纤维化疾患和/或眼部纤维化疾患,诸如心肌纤维化和特发性肺纤维化(IPF));代谢疾病(例如II型糖尿病胰岛素抗性、高血糖症和肥胖症);炎症性疾病或疾患、自体免疫疾病、心血管疾病(例如充血性心脏衰竭和高血压);眼部疾病,诸如年龄相关的黄斑变性;肺病、肌肉骨骼疾病、骨骼疾病诸如骨质疏松;神经疾病;神经肌肉疾病、退变性疾病、创伤愈合;重量减轻;和癌症(例如癌瘤、骨髓瘤、骨损失诱发性癌症、垂体瘤和胃肠癌)。

[0043] 在一些方面,所公开方法包括向有需要的受试者施用包含有效量的ActRII结合蛋白的药物组合物。在一些方面,单独施用ActRII结合蛋白。在其他方面,以组合疗法形式施用ActRII结合蛋白。在其他方面,以与护理标准治疗/疗法的组合疗法形式施用ActRII结合蛋白。

[0044] 也提供阻断或降低ActRII活性(例如配体结合和/或信号传导)的方法。在一些方面,方法包括使ActRII结合蛋白和表达ActRII的细胞接触。在一些情况下,方法包括在ActRII配体(例如活化素A)存在下使ActRII结合蛋白和表达ActRII的细胞接触。在一些方面,在体内进行方法。在其他方面,在体外进行方法。在一些方面,阻断或降低的ActRII活性是ActRI的磷酸化。在其他方面,磷酸化ActRI是ALK4和/或ALK7。在额外方面,阻断或降低的ActRII活性是Smad(例如Smad2和/或Smad3)的磷酸化。在一些方面,本公开提供一种阻断或降低受试者中的ActRII活性的方法,其包括向有需要的受试者施用有效量的ActRII结合蛋白。在一些方面,提供一种降低受试者中的ActRIIA活性的方法,其包括向有需要的受试者施用有效量的ActRIIA结合蛋白。在一些方面,提供一种降低受试者中的ActRIIB活性的方法,其包括向有需要的受试者施用有效量的ActRIIB结合蛋白。

[0045] 也提供一种在与增加的ActRII表达和/或ActRII信号传导相关的病理性疾患的情况下,或在可通过降低或抑制ActRII配体的活性来治疗和/或改善的病理性疾患的情况下阻断或降低ActRII活性的方法。在一些情况下,方法包括向具有增加的ActRII或ActRII配体表达的受试者施用ActRII结合蛋白。在一些方面,病理性疾患是肌肉病症。在其他方面,肌肉病症是损耗或肌营养不良。在一些方面,病理性疾患是代谢疾患,诸如肥胖症或II型糖尿病。在一些方面,病理性疾患是肺纤维化疾患或肝纤维化疾患。在额外方面,病理性疾患

是癌症。在其他方面,癌症是骨髓纤维化、骨髓瘤(例如多发性骨髓瘤)、垂体瘤、乳腺癌、胃肠癌或癌瘤。在额外方面,病理性疾患是骨损失诱发性癌症(例如前列腺癌和乳腺癌)。在一些方面,本公开提供一种在与癌症治疗诱发的骨损失相关的病理性疾患的情况下阻断或降低ActRII活性的方法。

[0046] 在一些方面,本公开提供一种治疗和/或改善肌肉病症的方法。在一些情况下,方法包括向患有肌肉病症的受试者施用ActRII结合蛋白(例如抗ActRII抗体)。进一步提供如本文提供的ActRII结合蛋白制造用于治疗或改善肌肉病症的药剂的用途。在其他方面,肌肉病症是损耗或肌营养不良。在其他方面,受试者处于显现肌肉病症的风险下。在其他方面,受试者处于显现损耗或肌营养不良的风险下。

[0047] 在一些方面,本公开提供一种治疗和/或改善纤维化疾患的方法。在一些情况下,方法包括向患有纤维化疾患的受试者施用ActRII结合蛋白(例如以本文所述的药物组合形式)。在其他方面,受试者处于显现纤维化疾患的风险下。在一些方面,纤维化疾患是慢性的。进一步提供如本文提供的ActRII结合蛋白制造用于治疗或改善纤维化疾患的药剂的用途。

[0048] 在一些方面,本公开提供一种使受试者的纤维化减轻的方法。在一些情况下,方法包括向患有纤维化的受试者施用ActRII结合蛋白(例如抗ActRII抗体诸如全长ActRII抗体或其ActRII结合抗体片段和变体和衍生物)。在一些方面,纤维化是肝纤维化或肺纤维化。进一步提供如本文提供的ActRII结合蛋白制造用于治疗或改善纤维化的药剂的用途。

[0049] 在另一方面,本公开提供一种降低受试者的由纤维化引起的肝功能或肺功能损失的方法。在一些方面,方法包括向有需要的受试者施用ActRII结合蛋白(例如抗ActRII抗体诸如全长ActRII抗体及其ActRII结合片段)。在一些方面,方法使受试者的肝功能损失降低。在一些方面,方法使受试者的肺功能损失降低。

附图说明

[0050] 图1A-图1N描绘如通过在37°C下进行基于BIACORE®的分析所测定的对A01谱系抗体结合hActRIIB和hActRIIA的动力学表征。将单体或二聚体hActRIIB或hActRIIA捕集在芯片上,接着暴露于各种浓度的A01谱系抗体。图1A-图1D描绘对抗体A01(亲本)结合ActRIIB单体(图1A)、ActRIIB二聚体(图1B)、ActRIIA单体(图1C)和ActRIIA二聚体(图1D)的表征。图1E和图1F描绘对抗体B01结合ActRIIB单体(图1E)和ActRIIB二聚体(图1F)的表征。图1G-图1H描绘抗体C01与ActRIIB单体(图1G)和ActRIIB二聚体(图1H)的结合。图1I-图1J描绘抗体D01与ActRIIB单体(图1I)和ActRIIB二聚体(图1J)的结合。图1K-图1L描绘抗体E01与ActRIIB单体(图1K)和ActRIIB二聚体(图1L)的结合。图1M-图1N描绘抗体F01与ActRIIB单体(图1M)和ActRIIB二聚体(图1N)的结合。

[0051] 图2描绘A01谱系抗体在基于细胞的报道子基因测定中的中和活性。包括的是用单独活化素A(2ng/ml)以及活化素A与50ng/ml的A01谱系抗体A01、B01、C01、D01、E01和F01组合获得的测定响应。

[0052] 图3A-图3F描绘如通过在37°C下进行基于BIACORE®的分析所测定的对G02谱系抗体结合hActRIIB和hActRIIA的动力学表征。将单体或二聚体hActRIIB或hActRIIA捕集在芯片上,接着暴露于G01谱系。图3A-图3D描绘对抗体G01结合ActRIIB单体(图3A)、

ActRIIB二聚体(图3B)、ActRIIA单体(图3C)和ActRIIA二聚体(图3D)的表征。图1E和图1F描绘对抗体H01结合ActRIIB单体(图3E)和ActRIIB二聚体(图3F)的表征。

[0053] 图4描绘G01亲本和H01优化抗体在基于细胞的报道子基因测定中的中和活性。包括的是在不存在活化素A下,用单独活化素A(2ng/ml)以及活化素A与50ng/ml的G01谱系抗体G01或H01组合获得的测定响应。

[0054] 图5A-图5P描绘如通过在37℃下进行基于BIACORE®的分析所测定的对A02谱系抗体结合hActRIIB和hActRIIA的动力学表征。将单体或二聚体hActRIIB或hActRIIA捕集在芯片上,接着暴露于A02谱系抗体。图5A-图5D描绘对抗体A02(亲本)结合ActRIIB单体(图5A)、ActRIIB二聚体(图5B)、ActRIIA单体(图5C)和ActRIIA二聚体(图5D)的表征。图5E-图5H描绘对抗体B02结合ActRIIB单体(图5E)、ActRIIB二聚体(图5F)、ActRIIA单体(图5G)和ActRIIA二聚体(图5H)的表征。图5I-图5L描绘对抗体C02结合ActRIIB单体(图5I)、ActRIIB二聚体(图5J)、ActRIIA单体(图5K)和ActRIIA二聚体(图5L)的表征。图5M-图5P描绘对抗体D02结合ActRIIB单体(图5M)、ActRIIB二聚体(图5N)、ActRIIA单体(图5O)和ActRIIA二聚体(图5P)的表征。图5Q-图5T描绘对抗体D03结合ActRIIB单体(图5Q)、ActRIIB二聚体(图5R)、ActRIIA单体(图5S)和ActRIIA二聚体(图5T)的表征。

[0055] 图6A-图6B描绘A02谱系抗体在基于细胞的报道子基因测定中的中和活性。包括的是在不存在活化素A下,用单独活化素A(2ng/ml)以及活化素A与50ng/ml的A02谱系抗体组合获得的测定响应。图6A描绘A02(亲本)、B02、C02和D02的中和活性。图6B描绘D02和D03的中和活性。

[0056] 图7A-图7F描绘如通过在37℃下进行基于BIACORE®的分析所测定的对E02亲本和F02变异抗体结合hActRIIB和hActRIIA的动力学表征。将单体或二聚体hActRIIB或hActRIIA捕集在芯片上,接着暴露于E02和F02。图7A-图7D描绘对E02亲本结合ActRIIB单体(图7A)、ActRIIB二聚体(图7B)、ActRIIA单体(图7C)和ActRIIA二聚体(图7D)的表征。图7E和图7F描绘对抗体F02结合ActRIIB单体(图7E)和ActRIIB二聚体(图7F)的表征。

[0057] 图8A-图8D描绘如通过在37℃下进行基于BIACORE®的分析所测定的对抗体G02结合hActRIIB和hActRIIA的动力学表征。将单体或二聚体hActRIIB或hActRIIA捕集在芯片上,接着暴露于所评估抗hActRII抗体。图8A-图8D描绘对抗体G02结合ActRIIB单体(图8A)、ActRIIB二聚体(图8B)、ActRIIA单体(图8C)和ActRIIA二聚体(图8D)的表征。

[0058] 图9描绘ActRIIB结合E02亲本和F02变异抗体以及ActRIIA结合抗体G02在基于细胞的报道子基因测定中的中和活性。包括的是在不存在活化素A下,用单独活化素A(2ng/ml)以及活化素A与50ng/ml的抗体E02、F02或G02组合获得的测定响应。

具体实施方式

[0059] 本公开提供经分离的重组ActRII结合蛋白。在某些方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB和/或ActRIIA。在其他方面,ActRII结合蛋白是抗ActRII抗体。也提供编码ActRII结合蛋白的核酸、含有核酸的载体和宿主细胞、以及制备和使用ActRII结合蛋白的方法。提供的ActRII结合蛋白在诊断、治疗和/或改善与增加的ActRII表达和/或信号传导相关的疾病和疾患方面具有用途。所述用途包括但不限于预防和/或改善肌肉病症,诸如退

变性肌肉疾病、肌营养不良、肌肉萎缩或肌肉损耗病症；纤维化疾患（例如肝纤维化疾患、肺纤维化疾患、血管纤维化疾患和/或眼部纤维化疾患，诸如心肌纤维化和特发性肺纤维化（IPF））；代谢疾病（例如II型糖尿病和肥胖症）；炎症性疾病或疾患、自体免疫疾病、心血管疾病（例如充血性心脏衰竭和高血压）；眼部疾病，诸如年龄相关的黄斑变性；肺病、肌肉骨骼疾病、骨骼疾病、神经疾病，诸如骨质疏松；创伤愈合；重量减轻；和癌症（例如癌瘤、骨髓瘤、骨损失诱发性癌症、垂体癌和胃肠癌）。

[0060] 定义

[0061] 除非另外定义，否则本文所用的所有技术和科学术语都具有与由本公开所相关领域中的普通技术人员通常理解相同的含义。举例来说，Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 第2版, 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 第3版, 1999, Academic Press; 以及Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, 修订版, 2000, Oxford University Press提供技术人员以本公开中使用的许多术语的综合词典。本文提供的标题并非是对各个方面的限制，所述各个方面可通过参考说明书整体而得到。此外，通过参考说明书整体，以下紧接着定义的术语被更充分阐释。

[0062] 除非使用术语所处的上下文另外明确规定，否则术语“一个(种) (a/an)”和“这个(种) (the)”包括复数个(种)指示物。术语“一个(种)”以及术语“一个(种)或多个(种)”和“至少一个(种)”可在本文中互换使用。此外，当在本文中使用时，“和/或”应视为特定公开两个或更多个指定特征或组分中的各个，伴有或不伴有另一个。因此，如本文在诸如“A和/或B”的短语中所用的术语“和/或”意图包括“A和B”、“A或B”、“A”(单独)和“B”(单独)。同样，如诸如“A、B和/或C”的短语中所用的术语“和/或”意图涵盖以下方面中的各个：A、B和C；A、B或C；A或C；A或B；B或C；A和C；A和B；B和C；A(单独)；B(单独)；和C(单独)。

[0063] 术语“包含”通常以包括的意义使用，也就是说容许存在一个或多个特征或组分。每当在本文中以措辞“包含”描述各个方面时，也提供以“由…组成”和/或“基本上由…组成”描述的另外类似方面。

[0064] 如在整篇说明书和权利要求中与数值关联使用的术语“约”和“近似”表示为本领域技术人员所熟悉和可接受的精度间隔。一般来说，所述精度间隔是 $\pm 10\%$ 。或者，并且特别是在生物系统中，术语“约”和“近似”可意指值在给定值的某一数量级内，优选 ≤ 5 倍，并且更优选 ≤ 2 倍。

[0065] 数值范围包括界定范围的数值。

[0066] ActRII结合蛋白是指特异性结合ActRII(即ActRIIB和/或ActRIIA)，优选结合ActRII的细胞外结构域的蛋白质。

[0067] 除非使用术语所处的上下文另外明确规定，否则术语“ActRII II型活化素受体”和“ActRII”可互换使用，并且是指IIA型活化素受体(ActRIIA)和/或IIB型活化素受体(ActRIIB)。

[0068] 术语“IIA型活化素受体”、“ActRIIA受体”和“ActRIIA”在本文中可互换使用，并且是指ActRIIA(在文献中也被称为ACVR2A、ActRIIA、ActRII和EC 2.7.11.30)。人ActRIIA的参照序列以RefSeq NO:NP_001607.1提供。提供的ActRIIA结合蛋白结合ActRIIA的对应于氨基酸序列SEQ ID NO:138的细胞外结构域。

[0069] 术语“IIB型活化素受体”、“ActRIIB受体”和“ActRIIB”可互换使用,并且是指ActRIIB(在文献中也被称为ACVR2B、ActRIIB、HTX4、ErbB3受体和EC 2.7.11.30)。人ActRIIB的参照序列以NCBI参照序列NP_001097提供。提供的ActRIIB结合蛋白结合ActRIIB的对应于氨基酸序列SEQ ID NO:139的细胞外结构域。

[0070] 术语“竞争(competes/competes)”当在ActRII结合蛋白(例如中和抗体)的情形下使用时意指抗原结合蛋白之间的如通过测定所测定的竞争,在所述测定中,所测试的抗原结合蛋白(例如抗ActRII抗体或其ActRII结合片段)阻止或抑制参照抗原结合蛋白(例如配体或参照抗体)特异性结合共同抗原(例如ActRIIA或ActRIIB细胞外结构域或其片段)。可使用众多类型的竞争性结合测定,例如:固相直接或间接放射免疫测定(RIA)(参见例如Moldenhauer等,Scand.J.Immunol.32:77-82(1990)以及Morel等,Molec.Immunol.25:7-15(1988))、固相直接或间接酶免疫测定(EIA)、固相直接生物素-亲和素EIA(参见例如Cheung,等,Virology 176:546-552(1990)以及Kirkland等,J.Immunol.137:3614-3619(1986))和夹心式竞争测定(参见例如Stahli等,Methods in Enzymology 92:242-253(1983))。通常,这种测定涉及使用纯化的抗原结合于携带未标记的测试抗原结合蛋白和标记的参照抗原结合蛋白中的任一者的固体表面或细胞。

[0071] 可通过测定在测试抗原结合蛋白存在下结合于固体表面或细胞的标记的量来测量竞争性抑制。通常,测试抗原结合蛋白过量存在。通过竞争测定鉴定的抗原结合蛋白(竞争性抗原结合蛋白)包括与参照ActRII结合蛋白结合相同表位的ActRII结合蛋白,以及结合足够邻近于由参照ActRII结合蛋白结合的表位的邻近表位以达成存在空间位阻的ActRII结合蛋白。通常,当竞争性ActRII(例如ActRIIA或ActRIIB)结合蛋白过量存在时,它将使参照ActRII结合蛋白特异性结合ActRII(例如ActRIIA或ActRIIB)抑制至少40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%或75%。在某一情况下,竞争性抗原结合蛋白使参照ActRII结合蛋白的特异性结合抑制至少80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%。

[0072] 术语“表位”当在ActRII蛋白的情形下使用时是指能够结合本公开的ActRII结合蛋白(例如抗体)的ActRII(例如人ActRIIA、人ActRIIB、鼠ActRIIA或鼠ActRIIB)蛋白决定簇。表位通常由各组化学活性表面分子诸如氨基酸或糖侧链组成,并且通常具有特定三维结构特征以及特定电荷特征。构象性表位和非构象性表位的区别在于在变性溶剂存在下,与前者而非与后者的结合丧失。由ActRII结合蛋白结合的ActRII表位可易于使用本领域中已知的技术来确定。

[0073] 本文公开的抗原结合蛋白诸如抗ActRII结合抗体及其ActRII结合片段、变体或衍生物可以抗原的表位或部分例如它们识别或特异性结合的靶标多肽加以描述或指定。举例来说,ActRII的与本文公开的ActRII结合蛋白的抗原结合结构域特异性相互作用的部分是“表位”。表位可由邻接氨基酸或通过蛋白质的三级折叠而毗邻的非邻接氨基酸两者形成。由邻接氨基酸形成的表位在暴露于变性溶剂时通常得以保留,而通过三级折叠形成的表位在使用变性溶剂处理时通常丧失。表位决定簇可包括各组化学活性表面分子诸如氨基酸、糖侧链、磷酸基或磺酰基,并且可具有特定三维结构特征和/或特定电荷特征。表位通常包括呈独特空间构象的至少3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35个氨基酸。表位可常规地使用本领域中已知的方法来确定。

[0074] 术语“抑制”、“阻断”、“降低”、“减少”、“遏制”、“拮抗”和“中和”可互换使用,并且是指活性(例如ActRII配体结合和ActRII信号传导)的任何统计显著减少,包括完全阻断活性。举例来说,“抑制”或“遏制”可指相较于对照,活性减少约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%。

[0075] 在一些方面,术语“减少”可指相对于当未与ActRII结合蛋白接触时的细胞中的Smad磷酸化程度,ActRII结合蛋白诸如抗体或其ActRII结合片段能够使一种或多种Smad(例如Smad2和/或Smad3)的磷酸化统计显著(例如p值小于或等于0.05)减少,所述磷酸化由使表达ActRII和I型受体的细胞与ActRII配体诸如活化素A接触所诱导。表达ActRII(例如ActRIIB和/或ActRIIA)的细胞可为天然存在的细胞或细胞系,或可通过将编码ActRII(例如ActRIIB和/或ActRIIA)的核酸引入宿主细胞中来重组产生。在一个方面,ActRII结合蛋白例如ActRII抗体或其ActRII结合片段使ActRII配体介导的对一种或多种Smad(例如Smad2和/或Smad3)的磷酸化减少至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或95%,或减少约100%,如例如通过Western印迹,随后用抗磷酸酪氨酸抗体探测,或通过ELISA,使用本文所述或另外在本领域中已知的标准技术和条件所测定。

[0076] 在一些方面,ActRIIA结合蛋白使ActRIIA配体(例如活化素A)介导的对一种或多种Smad(例如Smad2和/或Smad3)的磷酸化减少至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或95%,或减少约100%,如例如通过Western印迹,随后用抗磷酸酪氨酸抗体探测,或通过ELISA(例如P-Smad ELISA)或Smad依赖性报道子基因测定,使用本文所述或另外在本领域中已知的技术所测定。

[0077] 在额外方面,ActRIIB结合蛋白使ActRIIB配体(例如活化素A或GDF8)介导的对一种或多种Smad(例如Smad2和/或Smad3)的磷酸化减少至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或95%,或减少约100%,如例如通过Western印迹,随后用抗磷酸酪氨酸抗体探测,或通过ELISA(例如P-Smad ELISA)或Smad依赖性报道子基因测定,使用本文所述或另外在本领域中已知的标准技术和条件所测定。

[0078] 术语“抗体”和“免疫球蛋白”在本文中可互换使用,并且包括完整(全长)抗体及其抗原结合片段或单链。典型抗体至少包含由二硫键相互连接的两个重(H)链和两个轻(L)链。各重链包含重链可变区(在本文中缩写为VH)和重链恒定区。重链恒定区包含三个结构域,即CH1、CH2和CH3。各轻链包含轻链可变区(在本文中缩写为VL)和轻链恒定区。轻链恒定区包含一个结构域,即CL。VH区和VL区可进一步再分成称为互补决定区(CDR)的高变区,其与称为框架区(FW)的更保守区域交替分散。各VH和VL由三个CDR和四个FW组成,从氨基末端至羧基末端按以下顺序安置:FW1、CDR1、FW2、CDR2、FW3、CDR3、FW4。重链和轻链的可变区含有与抗原相互作用的结合结构域。抗体的恒定区可介导免疫球蛋白结合宿主组织或因子,包括免疫系统的各种细胞(例如效应细胞)和经典补系统的第一组分(C1q)。示例性抗体包括典型抗体、scFv及其组合,其中例如scFv共价连接(例如通过肽键或通过化学连接体)于典型抗体的重链和/或轻链的N末端或C末端,或插入在典型抗体的重链和/或轻链中。

[0079] 术语“抗体”和“免疫球蛋白”涵盖完整多克隆抗体、完整单克隆抗体、抗体片段(诸如Fab、Fab'、F(ab')₂和Fv片段)、单链Fv(scFv)衍生物和突变体、多特异性抗体诸如双特异性抗体、嵌合抗体、人源化抗体、人抗体、包含抗体的抗原决定部分的融合蛋白、以及包含抗原识别位点的任何其他经修饰免疫球蛋白分子,只要抗体展现所需结合活性即可。基于抗

体的分别被称为 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 和 μ 的重链恒定结构域的身份,抗体可属于免疫球蛋白的5个主要类别:IgA、IgD、IgE、IgG和IgM或其子类(同种型)(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2)中的任一个。不同类别的免疫球蛋白具有不同和熟知的亚单位结构以及三维构型。抗体可为裸露的,或缀合于其他分子诸如毒素、放射性同位素等。术语“IgG”是指属于大致上由认定的免疫球蛋白 γ 基因编码的抗体的类别的多肽。在人中,这个类别包含IgG1、IgG2、IgG3和IgG4。在小鼠中,这个类别包含IgG1、IgG2a、IgG2b和IgG3。

[0080] 术语“ActRII抗体”、“结合ActRII的抗体”或“抗ActRII抗体”是指以下抗体:其能够以足够亲和力结合ActRII(例如ActRIIB和/或ActRIIA)以使所述抗体分别适用作靶向ActRIIB和/或ActRIIA的治疗剂或诊断试剂。

[0081] 就当在ActRII蛋白的情形下使用时的“特异性结合”来说,它通常意指相比于结合蛋白结合无关对照蛋白质,所述结合蛋白诸如抗体能够以更大亲和力结合ActRII(例如ActRIIB和/或ActRIIA,优选是人ActRIIA和/或人ActRIIB,优选是ActRIIB和/或ActRIIA的细胞外结构域)。在一些方面,对照蛋白质是母鸡卵白溶菌酶。优选地,相比于对对照蛋白质的亲和力,结合蛋白以至少100、500或1000倍大的亲和力结合ActRII。优选地,结合蛋白对人ActRII具有 $\leq 1 \times 10^{-7} \text{M}$ 或 $\leq 1 \times 10^{-8}$ 的结合亲和力,如使用本领域中已知的结合测定所测量。在一些方面,使用放射免疫测定(RIA)或BIACORE®(例如使用ActRII(例如ActRIIB和/或ActRIIA)作为分析物,并且使用ActRII结合蛋白作为配体,或反之亦然)测量结合亲和力。

[0082] 在一些方面,ActRII结合蛋白(例如抗ActRII抗体)与无关非ActRII蛋白的结合程度是ActRII结合蛋白与ActRII的结合的小于约10%,如例如通过放射免疫测定(RIA)、BIACORE®(使用重组ActRII作为分析物,并且使用ActRII结合蛋白作为配体,或反之亦然)、动力学排除测定(KINEXA®)或本领域中已知的其他结合测定所测量。在某些方面,ActRII结合蛋白是具有 $\leq 1 \mu\text{M}$ 、 $\leq 100 \text{nM}$ 、 $\leq 10 \text{nM}$ 、 $\leq 1 \text{nM}$ 、 $\leq 0.1 \text{nM}$ 、 $\leq 10 \text{pM}$ 、 $\leq 1 \text{pM}$ 或 $\leq 0.1 \text{pM}$ 的解离常数(K_D)的全长抗体或ActRII结合抗体片段。

[0083] 术语“抗原结合抗体片段”(例如“ActRII结合抗体片段”、“ActRIIA结合抗体片段”和“ActRIIB结合抗体片段”)是指含有完整抗体的抗原结合可变区的全部或一部分(例如CDR3)的片段。已知的是抗体的抗原结合功能可由全长抗体的片段执行。抗体片段的实例包括但不限于Fab、Fab'、F(ab')₂和Fv片段、线性抗体、单链抗体和由一个或多个抗体片段形成的多特异性抗体。在一些方面,本公开提供ActRII结合抗体片段,其中抗体片段是Fab片段、Fab'片段、F(ab')₂片段、Fv片段、双抗体或单链抗体分子。

[0084] Fc区包括包含抗体的排除第一恒定区免疫球蛋白结构域的恒定区的多肽。因此,Fc是指IgA、IgD和IgG的最后两个恒定区免疫球蛋白结构域,以及IgE和IgM的最后三个恒定区免疫球蛋白结构域,和在这些结构域的N末端的柔性铰链。对于IgA和IgM,Fc可包括J链。对于IgG,Fc包含免疫球蛋白结构域C γ 2和C γ 3以及在C γ 1与C γ 2之间的铰链。尽管Fc区的边界可变化,但人IgG重链Fc区通常被定义为包含残基C226或P230直至它的羧基末端,其中编号是根据如Kabat(Kabat等,Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版Public Health Service,NIH,Bethesda,Md.(1991))中阐述的EU索引。Fc可指单独这个区域,或在完整抗体、抗体片段或Fc融合蛋白的情形下的这个区域。已在许多不同Fc位置处

观察到多态性,包括但不限于如根据EU索引加以编号的位置270、272、312、315、356和358,因此,在呈现的序列与先前技术中的序列之间可能存在微小差异。

[0085] “单克隆抗体”是指涉及高度特异性识别和结合单一抗原决定簇或表位的同质性抗体群体。这不同于通常包括针对不同抗原决定簇的不同抗体的多克隆抗体。术语“单克隆抗体”涵盖完整和全长单克隆抗体以及抗体片段(诸如Fab、Fab'、F(ab')₂和Fv)、单链(scFv)突变体、和包含抗体部分的融合蛋白、和包含抗原识别位点的任何其他经修饰免疫球蛋白分子两者。单克隆抗体可以许多方式制备,包括但不限于通过杂交瘤、噬菌体选择、重组表达和转基因动物。

[0086] 术语“嵌合抗体”是指其中免疫球蛋白分子的氨基酸序列源于两个或更多个物种的抗体。通常,轻链与重链两者的可变区均对应于源于一个哺乳动物物种(例如小鼠、大鼠、兔等),具有所需抗原结合特异性、亲和力和/或能力的抗体的可变区,而恒定区与源于另一物种(通常是人)的抗体中的序列同源以避免在那个物种中引发免疫应答。

[0087] 术语“人源化抗体”是指源于非人(例如鼠)免疫球蛋白的抗体,其已被工程改造来含有较少,优选含有最少非人(例如鼠)序列。通常,人源化抗体是人免疫球蛋白,其中来自CDR的残基被来自非人物种(例如小鼠、大鼠、兔或仓鼠)的具有所需抗原结合特异性、亲和力和/或能力的CDR的残基替换(Jones, Nature 321:522-525 (1986); Riechmann, Nature 332:323-327 (1988); Verhoeyen, Science 239:1534-1536 (1988))。在一些情况下,人免疫球蛋白的Fv框架区(FW)残基被来自非人物种,具有所需抗原结合特异性、亲和力和/或能力的抗体中的相应残基替换。人源化抗体可通过取代Fv框架区中和/或所替换非人残基内的额外残基来进一步修饰以细化和优化抗体特异性、亲和力和/或能力。一般来说,人源化抗体将包含大致上全部至少一个,并且通常两个或三个可变结构域,所述可变结构域含有全部或大致上全部对应于非人免疫球蛋白的CDR区,而全部或大致上全部FR区是具有人免疫球蛋白共有序列的那些。人源化抗体也可包含至少一部分免疫球蛋白恒定区或结构域(Fc),通常是人免疫球蛋白的至少一部分恒定区或结构域。用于产生人源化抗体的方法的实例描述于美国专利号5,225,539和5,639,641中。

[0088] 术语“人抗体”是指由人产生的抗体,或使用本领域中已知的任何技术制备的具有对应于由人产生的抗体的氨基酸序列的抗体。术语“人抗体”包括完整(全长)抗体、其片段和/或包含至少一个人重链和/或轻链多肽的抗体,诸如包含鼠轻链和人重链多肽的抗体。

[0089] “拮抗剂”、“阻断”或“中和”结合蛋白是抑制或降低它所结合的抗原诸如ActRIIB和/或ActRIIA的活性的结合蛋白。在一些方面,拮抗剂ActRII结合蛋白降低或抑制由ActRIIA配体诸如活化素A对ActRIIA的结合。在一些方面,拮抗剂ActRII结合蛋白降低或抑制由ActRIIB配体诸如活化素A对ActRIIB的结合。在某些方面,拮抗剂ActRII结合蛋白大致上或完全抑制ActRII的活性。在一些方面,ActRII活性降低10%、20%、30%、50%、70%、80%、90%、95%或100%。在某些方面,拮抗剂ActRII结合蛋白是抗ActRIIA抗体,诸如全长抗体或ActRIIA结合抗体片段。在其他方面,拮抗剂抗ActRIIA抗体使ActRIIA的活性抑制或降低至少10%、20%、30%、50%、70%、80%、90%、95%或甚至100%。在额外方面,拮抗剂ActRII结合蛋白是抗ActRIIB抗体,诸如全长抗体或ActRIIB结合抗体片段。在其他方面,拮抗剂抗ActRIIB抗体使ActRIIB的活性抑制或降低至少10%、20%、30%、50%、70%、80%、90%、95%或甚至100%。

[0090] “结合亲和力”通常是指分子(例如抗体)的单一结合位点与它的结合配偶体(例如抗原)之间的非共价相互作用的总和的强度。除非另外指示,否则“结合亲和力”是指反映结合对的成员(例如抗体和抗原)之间的1:1相互作用的固有结合亲和力。分子X对它的配偶体Y的亲和力可通常由解离常数(K_D)表示。亲和力可通过本领域中已知的常见方法(包括本文所述的那些)来测量,并且可出于本公开的目的加以使用。

[0091] “效能”是化合物的药理学活性的量度,其以所述化合物的为产生给定强度的作用所需的量表示。它是指化合物的为实现确定生物作用所需的量;所需剂量越小,药物越强力。除非另外陈述,否则效能通常表示为以nM计的 IC_{50} 值。 IC_{50} 是ActRII结合蛋白(例如抗ActRIIA或抗ActRIIB抗体)的中值抑制浓度。在功能性测定中, IC_{50} 是使生物应答降低它的最大值的50%的浓度。在配体-受体结合研究中, IC_{50} 是使配体-受体结合降低最大特异性结合水平的50%的浓度。 IC_{50} 可通过本领域中已知的许多手段计算。本文提供的抗体或其他结合蛋白相较于参照抗ActRII抗体或其他ActRII结合蛋白的效能倍数改进可为至少2倍、4倍、6倍、8倍、10倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、110倍、120倍、130倍、140倍、150倍、160倍、170倍或至少180倍。

[0092] “抗体依赖性细胞介导的细胞毒性”或“ADCC”是指一种形式的细胞毒性,其中结合于某些细胞毒性细胞(例如天然杀伤(NK)细胞、嗜中性白细胞和巨噬细胞)上存在的Fc受体(FcR)上的分泌Ig使得这些细胞毒性效应细胞能够特异性结合携带抗原的靶标细胞,并且随后用细胞毒素杀灭所述靶标细胞。针对靶标细胞的表面的特异性高亲和力IgG抗体“武装”细胞毒性细胞,并且绝对为所述杀灭所需。对靶标细胞的溶解处于细胞外,需要直接细胞与细胞接触,并且不涉及补体。预期的是,除抗体之外,能够特异性结合携带ActRII的靶标细胞的包含Fc区的其他蛋白质,具体来说是Fc融合蛋白,将能够实现细胞介导的细胞毒性。为简单起见,由Fc融合蛋白的活性所致的细胞介导的细胞毒性在本文中也称为ADCC活性。

[0093] “经分离的”ActRII结合蛋白(例如ActRII抗体,包括其ActRII结合片段、变体和衍生物)、多核苷酸、载体、细胞或组合物是呈不见于自然界中的形式的蛋白质(例如抗体)、多核苷酸、载体、细胞或组合物。经分离的蛋白质、多核苷酸、载体、细胞或组合物包括已在一定程度上被纯化,它们不再呈它们见于自然界中的形式的那些。在一些方面,经分离的蛋白质、多核苷酸、载体、细胞或组合物是大致上纯净的。经分离的蛋白质和经分离的核酸将不含或大致上不含它们天然地与其相伴的物质,诸如它们与其一起见于它们的天然环境中的其他多肽或核酸,或它们与其一起见于制备它们所处的环境(例如细胞培养)中的其他多肽或核酸,此时所述制备通过在体外或在体内实施的重组DNA技术来进行。蛋白质和核酸可与稀释剂或佐剂一起配制并且出于实际目的仍然是经分离的-例如如果用于涂布微量滴定板以在免疫测定中使用,那么将通常使蛋白质与明胶或其他载体混合,或当用于诊断或治疗中时,将使蛋白质与药学上可接受的载体或稀释剂混合。

[0094] 术语“受试者”、“个体”、“动物”、“患者”和“哺乳动物”是指需要诊断、预测或治疗的任何受试者,特别是哺乳动物受试者。哺乳动物受试者包括但不限于将是特定治疗的接受者的人、非人灵长类动物、家养动物、农场动物、啮齿动物等。

[0095] 术语“药物组合物”是指以下制剂:其呈使得容许活性成分的生物活性有效的形式,并且其不含有处于对组合物所将施用的受试者具有不可接受的毒性的浓度下的额外组

分。所述组合物可为无菌的。

[0096] 如本文公开的多肽例如包括抗体的抗原结合蛋白的“有效量”是足以实现明确陈述的目的的量。“有效量”可关于陈述的目的凭经验以及以常规方式确定。术语“治疗有效量”是指多肽例如包括抗体的抗原结合蛋白或其他药物的有效“治疗”受试者(例如哺乳动物诸如人)的疾病或疾患的量,并且对患有所述疾病或疾患的受试者提供一定改进或益处。因此,“治疗有效”量是在ActRII介导的疾病或疾患的至少一种临床症状方面提供一定缓和、缓解和/或减轻的量。与可通过本公开方法来治疗的疾病或疾患相关的临床症状是熟知的。此外,治疗作用无需是完全的或治愈的,只要对受试者提供一定益处即可。在一些实施方案中,术语“治疗有效”是指治疗剂的能够使有需要的患者中的ActRII活性降低的量。实际施用量以及施用速率和时程将取决于所治疗疾病的性质和严重性。对治疗的指定例如关于剂量的决定等属于普通从业者和其他医学医生的职责。抗体及其抗原结合片段的适当剂量通常是已知的;参见Ledermann等, *Int. J. Cancer* 47:659-664 (1991); Bagshawe等, *Ant. Immun. and Radiopharm.* 4:915-922 (1991)。

[0097] “足量”或“足以在患有ActRII介导的疾病或疾患的患者中实现特定结果的量”是指治疗剂(例如如本文公开的抗原结合蛋白,包括抗体)的有效产生所需作用的量,所述所需作用任选是治疗作用(即通过施用治疗有效量达成)。在一些实施方案中,所述特定结果是有需要的患者中的ActRII活性降低。

[0098] 术语“标记”是指直接或间接缀合于诸如抗ActRII抗体的部分以便产生“经标记”部分的可检测化合物或组合物。标记本身可为可检测的(例如放射性同位素标记或荧光标记),或在酶标记的情况下,可催化底物化合物或组合物的可检测化学改变。

[0099] 诸如“治疗(treating/treatment)”、“用以治疗”或“改善”和“用以改善”的术语是指(a)治愈、减缓、减轻所诊断病理性疾病或病症的症状和/或使所诊断病理性疾病或病症的进展停止的治疗性措施与(b)预防和/或减缓所靶向疾病或疾患的发展的防治性或预防性措施两者。因此,需要治疗的受试者包括已患有疾病或疾患的那些;处于显现疾病或疾患的风险下的那些;以及待预防疾病或疾患的那些。在某些方面,如果受试者显示例如与疾病或疾患相关的症状的总体、部分或短暂改善或消除,那么所述受试者根据本文提供的方法得以成功“治疗”。在一些方面,本公开提供一种用于治疗肌肉病症诸如归因于疾病或废用的肌肉损耗的方法。在额外方面,本公开提供一种用于治疗选自以下的疾病或疾患的方法:肌肉病症,诸如退变性肌肉疾病、肌营养不良、肌肉萎缩或肌肉损耗病症;纤维化疾患(例如肝纤维化疾患、肺纤维化疾患、血管纤维化疾患和/或眼部纤维化疾患,诸如心肌纤维化和特发性肺纤维化(IPF));代谢疾病(例如II型糖尿病和肥胖症);炎症性疾病或疾患、自体免疫疾病、心血管疾病(例如充血性心脏衰竭和高血压);眼部疾病,诸如年龄相关的黄斑变性;肺病、肌肉骨骼疾病、骨骼疾病、神经疾病,诸如骨质疏松;创伤愈合;重量减轻;和癌症(例如癌瘤、骨髓瘤、骨损失诱发性癌症、垂体瘤和胃肠癌)。在其他方面,本公开提供如本文提供的ActRII结合蛋白制造用于治疗或改善一种或多种以上疾病或疾患的药剂的用途。

[0100] 如本文所用,“与...组合”或“组合疗法”是指使得额外疗法(例如第二、第三、第四疗法等)在身体中仍然有效的任何施用形式(例如多种化合物在受试者中同时有效,此可包括那些化合物的协同作用)。有效性可不与药剂在血液、血清或血浆中的可测量浓度相关联。举例来说,不同治疗性化合物可于同一制剂中或于单独制剂中,并行或依序以及根据不

同时程加以施用。因此,接受所述治疗的受试者可受益于不同疗法的组合作用。本公开的一种或多种ActRII结合蛋白可与一种或多种其他额外药剂和/或支持性疗法并行,在其之前,或在其之后加以施用。一般来说,各治疗剂将在对于那个特定药剂确定的剂量下和/或根据对于那个特定药剂确定的时间进程加以施用。待在方案中采用的特定组合将考虑本公开的拮抗剂与疗法和/或所需结果的相容性。

[0101] 除非另外指示,否则本公开的方法和技术通常根据已知常规方法以及如在整篇本公开中引用和论述的各种一般性和更特定参考文献中所述来进行。参见例如Sambrook等, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 第3版, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (2001) 和Ausubel等, *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Publishing Associates (1992), 以及Harlow和Lane *Antibodies: A Laboratory Manual* Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1990), 其全都以引用的方式并入本文。

[0102] 术语“癌症”、“肿瘤”、“癌性”和“恶性”是指或描述哺乳动物的特征通常在于细胞生长不受调控的生理状况。癌症的实例包括但不限于癌瘤, 包括腺癌、淋巴瘤、母细胞瘤、黑色素瘤、肉瘤和白血病。所述癌症的更特定实例包括鳞状细胞癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、胃肠癌、霍奇金氏 (Hodgkin's) 和非霍奇金氏淋巴瘤、胰腺癌、胶质母细胞瘤、神经胶质瘤、子宫颈癌、卵巢癌、肝癌 (liver cancer) 诸如肝癌 (hepatic carcinoma) 和肝细胞瘤、膀胱癌、乳腺癌 (包括激素介导的乳腺癌, 参见例如Innes等, *Br. J. Cancer* 94:1057-1065 (2006))、结肠癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、骨髓瘤 (诸如多发性骨髓瘤)、唾液腺癌、基底细胞癌、黑色素瘤、前列腺癌、阴门癌、甲状腺癌、睾丸癌、食道癌、各种类型的头颈部癌和粘液源性癌诸如粘液卵巢癌以及胆管癌 (肝)。在一特定方面, 癌症是骨髓纤维化、骨髓瘤 (例如多发性骨髓瘤) 或垂体癌。在另一方面, 癌症是乳腺癌、胃肠癌或癌瘤 (例如基底细胞癌和鳞状细胞癌)。在另一方面, 癌症是骨损失诱发性癌症。

[0103] 术语“多核苷酸”和“核酸”可互换使用, 并且意图涵盖单一核酸以及多个核酸, 并且是指经分离的核酸分子或构建体, 例如信使RNA (mRNA)、互补性DNA (cDNA) 或质粒DNA (pDNA)。在某些方面, 多核苷酸包含常规磷酸二酯键或非常规键 (例如酰胺键, 诸如见于肽核酸 (PNA) 中)。术语“核酸”是指存在于多核苷酸中的任何一个或多个核酸区段, 例如DNA、cDNA或RNA片段。当应用于核酸或多核苷酸时, 术语“经分离的”是指核酸分子、DNA或RNA已从它的天然环境移除, 例如出于本公开的目的, 载体中含有的编码抗原结合蛋白的重组多核苷酸被视为经分离的。经分离的多核苷酸的其他实例包括维持在异源性宿主细胞中或处于溶液中的从其他多核苷酸纯化 (部分或大致上) 的重组多核苷酸。经分离的RNA分子包括本公开的多核苷酸的体内或体外RNA转录物。本公开的经分离的多核苷酸或核酸进一步包括合成产生的所述分子。此外, 多核苷酸或核酸可包括调控元件, 诸如启动子、增强子、核糖体结合位点或转录终止信号。

[0104] 术语“载体”意指能够将一个或多个目标基因或序列递送在宿主细胞中, 以及在一些方面能够在宿主细胞中表达一个或多个目标基因或序列的构建体。载体的实例包括但不限于病毒载体、裸DNA或RNA表达载体、质粒、粘粒或噬菌体载体、与阳离子缩合剂缔合的DNA或RNA表达载体、囊封在脂质体中的DNA或RNA表达载体、以及某些真核细胞诸如生产细胞。

[0105] 术语“宿主细胞”是指具有或能够具有重组核酸的细胞或细胞群体。宿主细胞可为

原核(例如大肠杆菌(*E. coli*))或真核。宿主细胞s可为真菌细胞,包括酵母,诸如酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)、巴斯德毕赤酵母(*Pichia pastoris*)或粟酒裂殖酵母(*Schizosaccharomyces pombe*)。宿主细胞也可作为各种动物细胞中的任一者,诸如昆虫细胞(例如Sf-9)或哺乳动物细胞(例如HEK293F、CHO、COS-7、NIH-3T3、NS0、PER.C6®和杂交瘤)。在其他方面,宿主细胞是选自由以下组成的组的CHO细胞:CHO-K、CHO-0CHO-Lec10、CHO-Lec13、CHO-Lec1、CHO Pro⁻⁵和CHO dhfr⁻。在特定方面,宿主细胞是杂交瘤。

[0106] 术语“多肽”、“肽”和“蛋白质”在本文中可互换用于指代任何长度的氨基酸聚合物。聚合物可为线性的或分支的,它可包含经修饰氨基酸,并且它可间插有非氨基酸。所述术语也涵盖已天然地或通过干预;例如形成二硫键、糖基化、脂质化、乙酰化、磷酸化或任何其他操作或修饰(诸如与标记组分缀合)加以修饰的氨基酸聚合物。也包括在定义内的是例如含有一个或多个氨基酸类似物(包括例如非天然氨基酸等)以及本领域中已知的其他修饰的多肽。应了解,因为在一些方面,提供的ActRII结合蛋白基于抗体,所以ActRII结合蛋白可以单链或缔合链形式存在。

[0107] “重组”多肽、蛋白质或抗体是指通过重组DNA技术产生的多肽、蛋白质或抗体。出于本公开的目的,在宿主细胞中表达的重组产生的多肽、蛋白质和抗体被视为经分离的,已通过任何适合技术加以分离、分级分离或部分或大致上纯化的天然或重组多肽也被视为经分离的。

[0108] 也包括在本公开中的是多肽的片段、变体或衍生物及其任何组合。术语“片段”在涉及多肽和蛋白质时包括保留参照多肽或蛋白质的至少一些性质的任何多肽或蛋白质。多肽的片段包括蛋白水解片段以及缺失片段。

[0109] 术语“变体”是指由于至少一个氨基酸修饰而不同于亲本抗体或多肽序列的抗体或多肽序列。抗体或多肽的变体包括片段,并且也包括由于氨基酸取代、缺失或插入而具有改变的氨基酸序列的抗体或多肽。变体可为天然存在的或非天然存在的。非天然存在的变体可使用本领域已知的诱变技术产生。变异多肽可包含保守性或非保守性氨基酸取代、缺失或添加。

[0110] 如应用于抗体或多肽的术语“衍生物”是指已被改变以便展现未见于天然抗体或多肽的情况下的额外特征的抗体或多肽。“衍生”抗体的一实例是与第二多肽或另一分子(例如聚合物诸如PEG、发色团或荧光团)或原子(例如放射性同位素)的融合物或缀合物。

[0111] 术语“氨基酸取代”是指用另一氨基酸残基替换亲本序列中存在的氨基酸残基。可例如通过化学肽合成或通过已知重组方法来取代亲本序列中的氨基酸。因此,提及“在位置X处取代”或“在位置X处取代”是指用替代性氨基酸残基取代存在于位置X处的氨基酸残基。在一些实施方案中,取代样式可根据模式AXY来描述,其中A是对应于天然存在于位置X处的氨基酸残基的单字母代码,并且Y是取代性氨基酸残基。在其他方面,取代样式可根据模式XY来描述,其中Y是对应于取代天然存在于位置X处的氨基酸残基的氨基酸残基的单字母代码。

[0112] “保守性氨基酸取代”是其中氨基酸残基被具有类似侧链的氨基酸残基替换的氨基酸取代。具有类似侧链的氨基酸残基的家族先前已加以定义,包括碱性侧链(例如Lys、Arg、His)、酸性侧链(例如Asp、Glu)、不带电荷极性侧链(例如Gly、Asp、Gln、Ser、Thr、Tyr、Cys)、非极性侧链(例如Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met、Trp)、β-分支侧链(例如Thr、Val、

Ile) 和芳族侧链 (例如Tyr、Phe、Trp、His)。因此,如果多肽中的氨基酸残基被来自同一侧链家族的另一氨基酸残基替换,那么取代被视为是保守性的。在另一方面,一串氨基酸残基可被在侧链家族成员的顺序和/或组成方面不同的在结构上类似的串段保守替换。

[0113] 非保守性取代包括以下那些取代:其中 (a) 具有电正性侧链的残基 (例如Arg、His或Lys) 被取代成电负性残基 (例如Glu或Asp) 或由所述电负性残基取代, (b) 亲水性残基 (例如Ser或Thr) 被取代成疏水性残基 (Ala、Leu、Ile、Phe或Val) 或由所述疏水性残基取代, (c) Cys或Pro被取代成任何其他残基或由任何其他残基取代,或 (d) 具有庞大疏水性或芳族侧链的残基 (例如Val、His、Ile或Trp) 被取代成具有较小侧链的残基 (例如Ala或Ser) 或无侧链残基 (例如Gly) 或由所述具有较小侧链的残基或无侧链残基取代。

[0114] 可易于鉴定其他取代。举例来说,对于氨基酸丙氨酸,取代可取自D-Ala、Gly、 β -Ala、L-Cys和D-Cys中的任一者。对于赖氨酸,替换可为D-Lys、Arg、D-Arg、高-Arg、Met、D-Met、鸟氨酸或D-鸟氨酸中的任一者。通常,在功能重要区域中的可被预期会诱导经分离的多肽的性质变化的取代是以下那些取代:其中 (a) 极性残基 (例如Ser或Thr) 被取代成疏水性残基 (例如Leu、Ile、Phe或Ala) (或由所述疏水性残基取代); (b) Cys残基被取代成任何其他残基 (或由任何其他残基取代); (c) 具有电正性侧链的残基 (例如Lys、Arg或His) 被取代成具有电负性侧链的残基 (例如Glu或Asp) (或由所述具有电负性侧链的残基取代);或 (d) 具有庞大侧链的残基 (例如Phe) 被取代成不具有这种侧链的残基 (例如Gly) (或由所述不具有这种侧链的残基取代)。一种前述非保守性取代可改变蛋白质的功能性质的可能性也与关于蛋白质的功能重要区域的取代位置相关联:因此,一些非保守性取代可对生物性质具有少许或不具有影响。

[0115] 术语“氨基酸插入”是指在存在于亲本序列中的两个氨基酸残基之间引入新氨基酸残基。氨基酸残基可例如通过化学肽合成或通过本领域中已知的重组方法来插入亲本序列中。因此,短语“在位置X与Y之间插入”或“在Kabat位置X与Y之间插入”,其中X和Y对应于氨基酸残基位置 (例如在位置239与240之间插入半胱氨酸氨基酸残基),是指在X位置与Y位置之间插入氨基酸残基,并且也指在核酸序列中在编码在位置X和Y处的氨基酸残基的密码子之间插入编码氨基酸残基的密码子。

[0116] 两个多核苷酸或多肽序列之间的术语“序列同一性百分比”或“同一性百分比”是指在考虑必须被引入以达成两个序列的最优比对的添加或缺失 (即空位) 的情况下,历经比较窗,由序列共有的同一匹配位置的数目。匹配位置是同一核苷酸或氨基酸呈现于靶标序列与参照序列两者中所处的任何位置。呈现于靶标序列中的空位不加以计数,因为空位不是核苷酸或氨基酸。同样,呈现于参照序列中的空位不加以计数,因为计数的是靶标序列核苷酸或氨基酸,而非来自参照序列的核苷酸或氨基酸。通过以下方式来计算序列同一性百分比:确定同一氨基酸残基或核酸碱基存在于两个序列中所处的位置的数目以产生匹配位置的数目,用匹配位置的数目除以比较窗中的位置总数,以及用100乘以结果以产生序列同一性百分比。可使用可易于获得的软件程序来实现序列比较以及确定两个序列之间的序列同一性百分比。适合软件程序可从各种来源获得,并且用于比对蛋白质序列与核苷酸序列两者。一种适于确定序列同一性百分比的程序是bl2seq,其是从美国政府的国家生物技术信息中心 (National Center for Biotechnology Information) BLAST网站 (blast.ncbi.nlm.nih.gov) 获得的BLAST程序套件的一部分。Bl2seq使用BLASTN或BLASTP

算法进行两个序列之间的比较。BLASTN用于比较核酸序列,而BLASTP用于比较氨基酸序列。其他适合程序是例如Needle、Stretcher、Water或Matcher,其是EMBOSS生物信息学程序套件的一部分,并且也可从欧洲生物信息学研究所(European Bioinformatics Institute, EBI)在www.ebi.ac.uk/Tools/psa处获得。

[0117] 用于携带CDR或一组CDR的结构将通常具有抗体重链或轻链序列或其实质性部分,其中所述CDR或一组CDR位于对应于由重排的免疫球蛋白基因编码的天然存在的VH和VL抗体可变结构域的CDR或一组CDR的位置处。免疫球蛋白可变结构域和它们的CDR的结构和位置可易于由本领域技术人员使用程序来确定,并且已知可变结构域残基编号系统诸如Chothia、Chothia+和Kabat可常规地通过参照Kabat(Kabat等, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*. 第4版. U.S. DHHS. 1987, 以及可在因特网上(例如在bioinf.org.uk/abysis/sequence_input/key_annotation/key_annotation.html; 和immuno.bme.nwu.edu处)获得的工具)来确定,所述参考文献以引用的方式整体并入本文。

[0118] CDR也可由其他骨架携带,诸如纤维连接蛋白(fibronectin)、细胞色素B、白蛋白(例如ALBUdAb (Domantis/GSK) 和ALB-Kunitz (Dyax))、3或6个氨基酸的无结构重复序列(例如PASylation®技术和XTEN®技术)、以及含有弹性蛋白(elastin)样重复结构域的序列(参见例如美国专利申请号61/442,106,其以引用的方式整体并入本文)。

[0119] 大致上如本文阐述的CDR氨基酸序列可以于人可变结构域或其实质性部分中的CDR形式被携带。大致上如本文阐述的HCDR3序列代表本公开的实施方案,并且这些HCDR3序列各自可以于人重链可变结构域或其实质性部分中的HCDR3形式被携带。

[0120] 本公开中采用的可变结构域可从任何种系或重排的人可变结构域获得,或可为基于已知人可变结构域的共有序列的合成可变结构域。CDR序列(例如CDR3)可使用重组DNA技术引入某一谱系的缺乏CDR(例如CDR3)的可变结构域中。

[0121] 举例来说,Marks等人(*Bio/Technology* 10:779-783 (1992);其以引用的方式整体并入本文)提供产生抗体可变结构域的谱系的方法,其中对准在或邻近于可变结构域区域的5'末端的共有引物与人VH基因的第三框架区的共有引物联合用于提供缺乏CDR3的VH可变结构域的谱系。Marks等人进一步描述这个谱系可如何与特定抗体的CDR3组合。使用类似技术,本公开的CDR3源性序列可用缺乏CDR3的VH结构域或VL结构域的谱系改组,并且使经改组完全VH结构域或VL结构域与同源VL结构域或VH结构域组合以提供抗原结合蛋白。谱系可接着展示在适合宿主系统中,诸如国际申请公布号W092/01047的噬菌体展示系统,或包括Kay等,(1996) *Phage Display of Peptides and Proteins: A Laboratory Manual*, San Diego: Academic Press的后续大量文献的任何适合宿主系统,因此可选择适合抗原结合蛋白。谱系可由104个以上的任何数目的个别成员,例如 10^6 至 10^8 个,或 10^{10} 个成员组成。其他适合宿主系统包括酵母展示、细菌展示、T7展示和核糖体展示。对于核糖体展示的综述,参见Lowe等, *Curr. Pharm. Biotech.* 517-527 (2004) 以及国际申请公布号W092/01047,其各自以引用的方式整体并入本文。类似改组或组合技术也由Stemmer (*Nature* 370:389-391 (1994),其以引用的方式整体并入本文)公开,其描述关于 β -内酰胺酶基因的技术,但观察到途径可用于产生抗体。

[0122] 如果ActRII结合蛋白(例如抗ActRIIA抗体和抗ActRIIB抗体)结合ActRII达到它在某种程度上阻断参照分子结合ActRII的程度,那么它被称为与所述参照分子“竞争”结合

ActRII (例如分别ActRIIB和/或ActRIIA)。蛋白质竞争结合ActRII,因此干扰、阻断或“交叉阻断”彼此结合ActRII的能力可通过本领域中已知的任何标准竞争性结合测定,包括例如竞争ELISA测定、表面等离子体共振 (SPR; **BIACORE®**, Biosensor, Piscataway, N.J.), 或根据由Scatchard等人 (Ann.N.Y.Acad.Sci. 51:660-672 (1949)) 所述的方法来确定。ActRII结合蛋白可被称为使参照分子与ActRII的结合竞争性抑制例如至少90%、至少80%、至少70%、至少60%或至少50%。根据一些方面,ActRII结合蛋白使参照分子与ActRIIA的结合竞争性抑制至少90%、至少80%、至少70%、至少60%或至少50%。根据其他方面,ActRII结合蛋白使参照分子与ActRIIB的结合竞争性抑制至少90%、至少80%、至少70%、至少60%或至少50%。

[0123] ActRII结合蛋白

[0124] 提供特异性结合ActRII的蛋白质。

[0125] 在一些方面,相比于ActRII结合蛋白对不是TGF- β 受体家族成员的对照蛋白质的亲和力,ActRII结合蛋白以至少100、500或1000倍大的亲和力结合ActRII。在某些方面,ActRII结合蛋白结合ActRII,并且具有 $<1\mu\text{M}$ 、 $<100\text{nM}$ 、 $<10\text{nM}$ 、 $<1\text{nM}$ 、 $<0.1\text{nM}$ 、 $<10\text{pM}$ 、 $<1\text{pM}$ 或 $<0.1\text{pM}$ 的解离常数(K_D)。在一些方面,ActRII结合蛋白对人ActRII具有在 $\leq 1\mu\text{M}$ 且 $\geq 0.1\text{pM}$ 、 $\leq 100\mu\text{M}$ 且 $\geq 0.1\text{pM}$ 、或 $\leq 100\mu\text{M}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ 的范围内的 K_D 。

[0126] 在一些方面,**BIACORE®**分析用于确定ActRII结合蛋白(例如抗ActRII抗体)与参照ActRII结合蛋白(例如抗ActRII抗体)竞争结合ActRII蛋白/阻断由参照ActRII结合蛋白(例如抗ActRII抗体)对ActRII蛋白的结合的能力。在其中根据制造商推荐操作**BIACORE®**仪器(例如**BIACORE®** 3000)的另一方面,通过先前连接的抗niFc IgG来将ActRII-Fc融合蛋白捕集在CM5 **BIACORE®**芯片上以产生经ActRII涂布表面。通常,将使200-800共振单位的ActRII-Fc(二聚体)偶联于芯片(即产生可易于测量的结合水平,但可易于由所使用的各种浓度的测试试剂饱和的数量)。

[0127] 在一比一的结合位点摩尔比下在适合缓冲液中混合待评估它们彼此竞争/阻断的能力的两种ActRII结合蛋白(被称为A*和B*)以产生测试混合物。当基于结合位点计算浓度时,ActRII结合蛋白的分子量被假定为ActRII结合蛋白的总分子量除以那个ActRII结合蛋白上的ActRII结合位点的数目。测试混合物中的各ActRII结合蛋白(即A*和B*)的浓度应足够高以易于使捕集在**BIACORE®**芯片上的ActRII-Fc分子上的关于那个ActRII结合蛋白的结合位点饱和。混合物中的A*和B*ActRII结合蛋白在相同摩尔浓度(基于结合)下,并且那个浓度将通常在1.00与1.5微体积摩尔浓度(基于结合位点)之间。也制备含有单独ActRII结合蛋白A*和单独ActRII结合蛋白B*的单独溶液。这些溶液中的ActRII结合蛋白A*和ActRII结合蛋白B*应在与测试混合物的情况相同的缓冲液中以及在相同浓度下。使测试混合物穿过经ActRII-Fc涂布**BIACORE®**芯片,并且记录总结合量。接着以移除结合的ActRII结合蛋白而不损害芯片结合的ActRII-Fc的方式处理芯片。通常,这通过用30mM HCl处理芯片60秒来进行。接着使单独ActRII结合蛋白A*的溶液穿过经ActRII-Fc涂布表面,并且记录结合量。再次处理芯片以移除结合的抗体,而不损害芯片结合的ActRII-Fc。接着使单独ActRII结合蛋白B*的溶液穿过经ActRII-Fc涂布表面,并且记录结合量。接着计算ActRII结合蛋白A*和ActRII结合蛋白B*的混合物的最大理论结合,并且是各ActRII结合蛋

白在单独穿过ActRII表面时的结合的总和。如果混合物的实际记录结合小于这个理论最大值,那么两种ActRII结合蛋白彼此竞争/阻断。因此,一般来说,阻断ActRII结合蛋白是以下ActRII结合蛋白:其将在以上 **BIACORE®** 阻断测定中结合ActRII,以致在测定期间以及在第二ActRII结合蛋白存在下,记录结合在呈组合形式的两种ActRII结合蛋白的最大理论结合的80%与0.1%之间(例如80%至4%),具体来说在75%与0.1%之间(例如75%至4%),并且更具体来说在最大理论结合(如上所定义)的70%与0.1%之间(例如70%至4%)。

[0128] 上述 **BIACORE®** 测定是用于确定两种ActRII结合蛋白诸如抗ActRII抗体是否彼此竞争/阻断结合ActRII的示例性测定。偶尔,特定ActRII结合蛋白可不结合通过抗Fc IgG偶联于CM5 **BIACORE®** 芯片的ActRII-Fc(这可能在ActRII上的相关结合位点由于ActRII连接于Fc而被掩蔽或破坏时发生)。在所述情况下,阻断可使用标签化形式的ActRII例如C末端His标签化ActRII来确定。在这个特定形式中,将使抗His抗体偶联于 **BIACORE®** 芯片,接着将使His标签化ActRII穿过芯片的表面,并且由所述抗His抗体捕集。将基本上如上所述进行交叉阻断分析,例外之处是在各芯片再生循环之后,新的His标签化ActRII将被装载回用抗His抗体涂布的表面上。此外,各种其他已知标签和标签结合蛋白组合可用于这种阻断分析(例如HA标签与抗HA抗体;FLAG标签与抗FLAG抗体;生物素标签与链霉亲和素)。以下一般地描述用于确定ActRII结合蛋白是否阻断或能够阻断参照ActRII结合蛋白结合ActRII的ELISA测定。

[0129] 在一些方面,ELISA用于确定ActRII结合蛋白(例如抗ActRII抗体)与参照ActRII结合蛋白(例如抗ActRII抗体或ActRII配体)竞争结合ActRII蛋白的能力。这种测定的一般原理在于使参照ActRII结合蛋白(例如抗ActRII抗体)涂布于ELISA板的各孔上。过量的第二潜在阻断测试ActRII结合蛋白于溶液中(即不结合于ELISA板)加以添加。接着将有限量的ActRII(或者ActRII-Fc)添加至各孔中。涂布的参照ActRII结合蛋白和于溶液中的测试ActRII结合蛋白竞争结合有限数目的ActRII(或ActRII-Fc)分子。将板洗涤以移除尚未由涂布的参照ActRII结合蛋白结合的ActRII,并且也移除测试溶液相ActRII结合蛋白以及在测试溶液相ActRII结合蛋白与ActRII之间形成的任何复合物。接着使用适当ActRII检测试剂测量结合的ActRII的量。溶液中的能够阻断涂布的参照ActRII结合蛋白结合ActRII的测试ActRII结合蛋白将能够导致涂布的参照ActRII结合蛋白可结合的ActRII分子的数目相对于涂布的参照ActRII结合蛋白可在不存在第二溶液相测试ActRII结合蛋白下结合的ActRII分子的数目得以减少。测定的背景信号定义为在具有涂布的参照ActRII结合蛋白、溶液相测试ActRII结合蛋白、仅ActRII缓冲液(即无ActRII)和ActRII检测试剂的孔中获得的信号。测定的阳性对照信号定义为在具有涂布的参照ActRII结合蛋白、仅溶液相测试ActRII结合蛋白缓冲液(即无溶液相测试ActRII结合蛋白)、ActRII和ActRII检测试剂的孔中获得的信号。ELISA测定以这种方式操作以便具有是背景信号的至少3倍的阳性对照信号。作为方法学人为因素的对照,交叉阻断测定可以刚才所述并且也加以逆转的形式操作,其中测试ActRII结合蛋白作为涂布的抗体,并且参照ActRII结合蛋白作为溶液相抗体。

[0130] 在一些方面,报道子基因测定用于确定ActRII结合蛋白(例如抗ActRII抗体)中和ActRII(例如ActRIIB)的能力。在一些方面,使用重组A204细胞进行报道子基因测定以确定

ActRII结合蛋白(例如抗ActRII抗体)中和ActRII(例如ActRIIB)活性的能力。这个测定基于用含有(CAGA) 12基序的pGL3 (CAGA) 12质粒(参见例如Dennler等,EMBO 17:3091-3100 (1998)以及美国专利号8,765,385,其各自以引用的方式整体并入本文)以及用以控制转染效率的RenUa报道子质粒(pRLCMV)转染的人横纹肌肉瘤细胞系。CAGA12基序存在于TGF- β 应答性基因(PAI-1基因)中,因此这个载体对于通过Smad2和Smad3进行信号传导的因子具有一般性用途。关于使用这个测定测量候选蛋白质的ActRIIB结合活性,因为A204细胞系主要表达ActRIIA并非ActRIIB,所以不可能直接测试抗体的潜在ActRIIB中和能力。作为替代,这个测定被设计来检测测试ActRII蛋白结合候选物中和可溶性融合蛋白ActRIIB-Fc对由可以高亲和力结合ActRIIB与ActRIIA两者的配体(诸如活化素A或GDF11)使内源性ActRIIA活化的抑制作用的能力。因此,在这个测定中,如果ActRIIB结合具有中和性,那么即使存在ActRIIB-Fc,配体介导的ActRIIA活化也将发生。

[0131] 在测定的第一天,将A204细胞(ATCC HTB-82)在每孔 10^5 个细胞下分配在48孔板中。在第二天,使含有 $10\mu\text{g}$ pGL3 (CAGA) 12、 $1\mu\text{g}$ pRLCMV、 $30\mu\text{l}$ Fugene 6 (Roche Diagnostics)和 $970\mu\text{l}$ OptiMEM (Invitrogen)的溶液预孵育30分钟,接着添加至麦考伊氏生长培养基(McCoy's growth medium)中,将所述生长培养基施加于涂铺的细胞($500\mu\text{L}$ /孔)以在室温下孵育过夜。在第三天,移除培养基,并且使细胞与如下所述制备的配体和抑制剂的混合物一起在 37°C 下孵育6小时。

[0132] 根据一个方面,评估ActRII结合蛋白诸如抗ActRII抗体的中和效能,借此在48孔板中在 $200\mu\text{l}$ 体积的测定缓冲液(麦考伊氏培养基+0.1%BSA)中制备测试蛋白质的连续稀释液。对于评估候选蛋白质中和ActRIIB活性的能力的测定,接着添加相等体积的含ActRIIB-Fc($200\mu\text{g}/\text{ml}$)的测定缓冲液。在 37°C 下孵育测试溶液30分钟,接着将 $400\mu\text{l}$ 活化素A($10\text{ng}/\text{ml}$)添加至所有孔中,并且将 $350\mu\text{l}$ 的这个混合物添加至48孔板的具有A204细胞的各孔中。测试蛋白质的各浓度都一式两份加以测试。对于评估候选蛋白质中和ActRIIB活性的能力的测定,ActRIIB-Fc的最终浓度是 $50\text{ng}/\text{ml}$ (其是当活化素A的最终浓度是 $5\text{ng}/\text{ml}$ 时,活化素A信号传导的这个抑制剂的 IC_{50})。在与测试溶液一起孵育6小时之后,细胞用含有0.1%BSA的磷酸盐缓冲盐水冲洗,接着用被动裂解缓冲液(Promega E1941)裂解,并且在 -70°C 下储存过夜。在第四且最后一天,在温和振荡下使板升温至室温。将细胞裂解产物一式两份转移至化学发光板(96孔)中,并且用来自双重荧光素酶报道子测定系统(Promega E1980)的试剂于光度计中分析以测定归一化荧光素酶活性。

[0133] 依赖于ActRIIB信号传导的药理学参数可作为用以鉴定能够中和ActRIIB以及提供治疗益处的那些结合蛋白的体内ActRIIB结合蛋白测试的终点加以测量。ActRIIB中和结合剂定义为相较于媒介物处理的动物,能够在这种药理学参数方面导致统计显著变化的结合剂。所述体内测试可在任何适合哺乳动物(例如小鼠、大鼠或猴)中进行。

[0134] 在一些方面,相比于ActRII结合蛋白对不是TGF- β 受体家族成员的对照蛋白质的亲和力,ActRII结合蛋白以至少100、500或1000倍大的亲和力结合ActRIIA。在额外方面,相比于ActRII结合蛋白对不是TGF- β 受体家族成员的对照蛋白质的亲和力,ActRII结合蛋白以至少100、500或1000倍大的亲和力结合ActRIIA。在某些方面,ActRIIA结合蛋白结合ActRIIA,并且具有 $<1\mu\text{M}$ 、 $<100\text{nM}$ 、 $<10\text{nM}$ 、 $<1\text{nM}$ 、 $<0.1\text{nM}$ 、 $<10\text{pM}$ 、 $<1\text{pM}$ 或 $<0.1\text{pM}$ 的解离常数(K_D)。在一些方面,ActRIIA结合蛋白对人ActRIIA具有在 $\leq 1\mu\text{M}$ 且 $\geq 0.1\text{pM}$ 、 $\leq 100\mu\text{M}$ 且 $\geq$

0.1pM、或 $\leq 100\mu\text{M}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ 的范围内的 K_D 。

[0135] 在一些方面,相比于ActRII结合蛋白对不是TGF- β 家族成员的对照蛋白质的亲和力,ActRII结合蛋白以至少100、500或1000倍大的亲和力结合ActRIIB。在额外方面,相比于ActRII结合蛋白对不是TGF- β 受体家族成员的对照蛋白质的亲和力,ActRII结合蛋白以至少100、500或1000倍大的亲和力结合ActRIIB。在某些方面,ActRIIB结合蛋白结合ActRIIB,并且具有 $<1\mu\text{M}$ 、 $<100\text{nM}$ 、 $<10\text{nM}$ 、 $<1\text{nM}$ 、 $<0.1\text{nM}$ 、 $<10\text{pM}$ 、 $<1\text{pM}$ 或 $<0.1\text{pM}$ 的解离常数(K_D)。在一些方面,ActRIIB结合蛋白对人ActRIIB具有在 $\leq 1\mu\text{M}$ 且 $\geq 0.1\text{pM}$ 、 $\leq 100\mu\text{M}$ 且 $\geq 0.1\text{pM}$ 、或 $\leq 100\mu\text{M}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ 的范围内的 K_D 。

[0136] 在一些方面,相比于ActRII结合蛋白对不是TGF- β 家族成员的对照蛋白质的亲和力,ActRII结合蛋白以至少100、500或1000倍大的亲和力结合ActRIIB和ActRIIA。在额外方面,相比于ActRII结合蛋白对不是TGF- β 受体家族成员的对照蛋白质的亲和力,ActRII结合蛋白以至少100、500或1000倍大的亲和力结合ActRIIB和ActRIIA。在某些方面,ActRII结合蛋白结合ActRIIB和ActRIIA,并且具有 $<1\mu\text{M}$ 、 $<100\text{nM}$ 、 $<10\text{nM}$ 、 $<1\text{nM}$ 、 $<0.1\text{nM}$ 、 $<10\text{pM}$ 、 $<1\text{pM}$ 或 $<0.1\text{pM}$ 的解离常数(K_D)。在一些方面,ActRIIA和ActRIIB结合蛋白对人ActRIIB和ActRIIA具有在 $\leq 1\mu\text{M}$ 且 $\geq 0.1\text{pM}$ 、 $\leq 100\mu\text{M}$ 且 $\geq 0.1\text{pM}$ 、或 $\leq 100\mu\text{M}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ 的范围内的 K_D 。

[0137] 在一些方面,ActRII结合蛋白是特异性结合ActRII的抗体。在额外方面,ActRII结合蛋白是全长抗ActRIIA抗体或全长抗ActRIIB抗体。在额外方面,抗体是单克隆抗体、重组抗体、人抗体、人源化抗体、嵌合抗体、双特异性抗体、多特异性抗体或其ActRII结合抗体片段。在额外方面,抗体特异性结合ActRIIB和/或ActRIIA。

[0138] 在一些方面,ActRII结合蛋白(例如抗ActRII抗体和ActRII结合抗体片段)可跨物种结合ActRII分子。

[0139] 人ActRIIA的成熟ActRIIA细胞外结构域(SEQ ID NO:138)与小鼠ActRIIA直系同源物(参照号P27038)的成熟ActRIIA细胞外结构域的差异仅在于两个保守氨基酸取代(即K19R和V72I)。在额外方面,ActRII结合蛋白可结合人ActRIIA(hActRIIA)和鼠ActRIIA(murActRIIA)。在某些方面,ActRII结合蛋白是抗ActRIIA抗体(例如全长ActRIIA抗体以及其ActRIIA结合抗体片段和变体和衍生物),可以小于 10^{-8}M 、小于 10^{-9}M 或小于 10^{-10}M 的解离常数或 K_D 特异性结合ActRIIA(例如hActRIIA或murActRIIA),如通过BIACORE®或KINEXA®所测定。在其他方面,抗ActRIIA抗体以 $<1\text{nM}$ 的 K_D (例如如通过BIACORE®分析所测定)结合ActRIIA。在另一方面,抗ActRIIA抗体以在 1nM 的一个数量级内或在 1nM 的两个数量级内的 K_D 结合ActRIIA。在一些方面,ActRIIA结合蛋白对人ActRIIA具有在 $\leq 1\mu\text{M}$ 且 $\geq 0.1\text{pM}$ 、 $\leq 100\mu\text{M}$ 且 $\geq 0.1\text{pM}$ 、或 $\leq 100\mu\text{M}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ 的范围内的 K_D 。

[0140] 人ActRIIB的成熟细胞外结构域(SEQ ID NO:139)与小鼠ActRIIB直系同源物(NCBI参照序列NP_031423)的相应序列的差异在于一个氨基酸取代(即A95P)。在某些方面,ActRII结合蛋白是抗ActRIIB抗体(例如全长ActRIIB抗体以及其ActRIIB结合抗体片段和变体和衍生物),其以小于 10^{-8}M 、小于 10^{-9}M 或小于 10^{-10}M 的解离常数或 K_D 特异性结合ActRIIB(例如hActRIIB和murActRIIB),如通过BIACORE®或KINEXA®所测定。在其他方面,抗ActRIIB抗体以 $<1\text{nM}$ 的 K_D 结合ActRIIB,如通过BIACORE®或KINEXA®分析所测定。在另一方面,抗ActRIIB抗体以在 1nM 的一个数量级内或在 1nM 的两个数量级内的 K_D 结合

ActRIIB。在一些方面,ActRIIB结合蛋白对人ActRIIB具有在 $\leq 1\mu\text{M}$ 且 $\geq 0.1\mu\text{M}$ 、 $\leq 100\mu\text{M}$ 且 $\geq 0.1\mu\text{M}$ 、或 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ 的范围内的 K_D 。

[0141] 在一些方面,抗ActRII抗体是ActRII结合抗体片段。在一些方面,ActRII结合抗体片段是:Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv片段、双抗体或单链抗体分子。在额外方面,ActRII抗体是Fd、单链Fv(scFv)、二硫键连接的Fv、V-NAR结构域、IgNar、胞内抗体、IgG Δ CH2、微型抗体、F(ab')₃、四抗体、三抗体、双抗体、单结构域抗体、DVD-Ig、Fcab、mAb²、(scFv)₂、scFv-Fc或双scFv。

[0142] 在额外方面,ActRII结合蛋白是包括VH和VL的抗体。在一些方面,抗ActRII抗体进一步包括重链恒定区或其片段。在一些方面,抗体包含选自由以下组成的组的重链免疫球蛋白恒定区:(a)人IgA恒定区或其片段;(b)人IgD恒定区或其片段;(c)人IgE恒定结构域或其片段;(d)人IgG1恒定区或其片段;(e)人IgG2恒定区或其片段;(f)人IgG3恒定区或其片段;(g)人IgG4恒定区或其片段;和(h)人IgM恒定区或其片段。在某些方面,ActRII结合蛋白包含重链恒定区或其片段,例如人IgG恒定区或其片段。在其他方面,ActRII结合蛋白包含具有或已被突变来具有改变的效应物功能和/或半衰期的重链免疫球蛋白恒定结构域。

[0143] 在特定方面,ActRII结合蛋白是包含含有使效应物功能减少的突变的IgG1重链恒定区的抗体(参见例如Idusogie等,J.Immunol.166:2571-2575(2001);Sazinsky等,PNAS USA 105:20167-20172(2008);Davis等,J.Rheumatol.34:2204-2210(2007);Bolt等,Eur.J.Immunol.23:403-411(1993);Alegre等,Transplantation 57:1537-1543(1994);Xu等,Cell Immunol.200:16-26(2000);Cole等,Transplantation 68:563-571(1999);Hutchins等,PNAS USA 92:11980-11984(1995);Reddy等,J.Immunol.164:1925-1933(2000);W097/11971和W007/106585;美国申请公布2007/0148167A1;McEarchern等,Blood 109:1185-1192(2007);Strohl,Curr.Op.Biotechnol.20:685-691(2009);以及Kumagai等,J.Clin.Pharmacol.47:1489-1497(2007),其各自以引用的方式整体并入本文)。

[0144] 在一些方面,重链恒定区或其片段相对于野生型IgG恒定结构域包括一个或多个氨基酸取代,其中相较于具有野生型IgG恒定结构域的IgG的半衰期,经修饰IgG具有减少的ADCC。提供的抗体中含有的使ADCC减少的Fc序列工程改造修饰的实例包括一个或多个对应于以下的修饰:IgG1-K326W、E333S;IgG2-E333S;IgG1-N297A;IgG1-L234A、L235A;IgG2-V234A、G237A;IgG4-L235A、G237A、E318A;IgG4-S228P、L236E;IgG2-EU序列118-260;IgG4-EU序列261-447;IgG2-H268Q、V309L、A330S、A331S;IgG1-C220S、C226S、C229S、P238S;IgG1-C226S、C229S、E233P、L234V、L235A;以及IgG1-L234F、L235E、P331S,其中位置编号是根据如Kabat中的EU索引。

[0145] 在某些方面,ActRII结合蛋白包含具有或已被突变来具有降低的CDC活性的重链免疫球蛋白恒定结构域。在特定方面,ActRII结合蛋白是包含含有使CDC活性减少的突变的IgG1重链恒定区的抗体(参见例如W097/11971和W007/106585;美国申请公布2007/0148167A1;McEarchern等,Blood 109:1185-1192(2007);Hayden-Ledbetter等,Clin.Cancer 15:2739-2746(2009);Lazar等,PNAS USA 103:4005-4010(2006);Bruckheimer等,Neoplasia 11:509-517(2009);Strohl,Curr.Op.Biotechnol.20:685-691(2009);以及Sazinsky等,PNAS USA 105:20167-20172(2008);其各自以引用的方式整体并入本文)。抗ActRII抗体中含有的使CDC减少的Fc序列工程改造修饰的实例包括一个或多个

对应于以下的修饰：IgG1-S239D、A330L、I332E；IgG2EU序列118-260；IgG4-EU序列261-447；IgG2-H268Q、V309L、A330S、A331S；IgG1-C226S、C229S、E233P、L234V、L235A；IgG1-L234F、L235E、P331S；以及IgG1-C226S、P230S。

[0146] 在其他方面，重链恒定区或其片段相对于野生型IgG恒定结构域包括一个或多个氨基酸取代，其中相较于具有野生型IgG恒定结构域的IgG的半衰期，经修饰IgG具有增加的半衰期。举例来说，IgG恒定结构域可含有在位置251-257、285-290、308-314、385-389和428-436处的氨基酸残基的一个或多个氨基酸取代，其中氨基酸位置编号是根据如Kabat中阐述的EU索引。在某些方面，IgG恒定结构域可含有以下中的一者或多者：在Kabat位置252处的氨基酸被Tyr、Phe、Trp或Thr取代；在Kabat位置254处的氨基酸被Thr取代；在Kabat位置256处的氨基酸被Ser、Arg、Gln、Glu、Asp或Thr取代；在Kabat位置257处的氨基酸被Leu取代；在Kabat位置309处的氨基酸被Pro取代；在Kabat位置311处的氨基酸被Ser取代；在Kabat位置428处的氨基酸被Thr、Leu、Phe或Ser取代；在Kabat位置433处的氨基酸被Arg、Ser、Iso、Pro或Gln取代；或在Kabat位置434处的氨基酸被Trp、Met、Ser、His、Phe或Tyr取代。更具体来说，IgG恒定结构域相对于野生型人IgG恒定结构域可含有氨基酸取代，包括在Kabat位置252处的氨基酸被Tyr取代，在Kabat位置254处的氨基酸被Thr取代，以及在Kabat位置256处的氨基酸被Glu取代。

[0147] 在额外方面，ActRII结合蛋白是包含轻链免疫球蛋白恒定区的抗体。在另一方面，抗体包含人Igκ恒定区或人Igλ恒定区。

[0148] 在一些方面，ActRII结合蛋白包含一组CDR：VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2和VL-CDR3，其中所述CDR存在于表1中公开的VH和VL对中。在其他实施方案中，ActRII结合蛋白包含一组CDR，其中所述CDR存在于选自由以下组成的组的VH和VL对中：(a) VH序列SEQ ID NO：2、16、22、28、34或40和VL序列SEQ ID NO：9，并且其中所述蛋白结合ActRIIB，(b) VH序列SEQ ID NO：63或77和具有氨基酸序列SEQ ID NO：70的VL，并且其中所述蛋白结合ActRIIB；(c) VH序列SEQ ID NO：45或57和VL序列SEQ ID NO：50，并且其中所述蛋白结合ActRIIB；(d) VH序列SEQ ID NO：84、98、105、112或119和VL序列SEQ ID NO：91，并且其中所述蛋白结合ActRIIA，和(e) VH序列SEQ ID NO：125和VL序列SEQ ID NO：132，并且其中所述蛋白结合ActRIIA。

[0149] 在其他实施方案中，ActRII结合蛋白包含一组CDR，其中所述CDR存在于具有：(a) VH序列SEQ ID NO：144和VL序列SEQ ID NO：151的VH和VL对中，并且其中所述蛋白结合ActRIIB。

[0150] 在其他实施方案中，ActRII结合蛋白包含一组CDR，其中所述CDR存在于具有：(a) VH序列SEQ ID NO：165和VL序列SEQ ID NO：172的VH和VL对中，并且其中所述蛋白结合ActIIRA和ActRIIB。

[0151] 在一些方面，ActRII结合蛋白包含一组CDR：(a) VH-CDR1、VH-CDR2和VH-CDR3，或(b) VL-CDR1、VL-CDR2和VL-CDR3，其中这组CDR与本文公开的CDR参照组同一，或相对于CDR参照组具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或少于十个氨基酸取代、缺失和/或插入。在其他方面，ActRII结合蛋白包含一组CDR，其中这组CDR与表1中公开的VH序列或VL序列中的CDR参照组同一，或相对于CDR参照组具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或少于十个氨基酸取代、缺失和/或插入。

[0152] 在一些方面,ActRII结合蛋白包含一组CDR:VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2和VL-CDR3,其中这组CDR与本文公开的CDR参照组同一,或相对于CDR参照组具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或少于十个氨基酸取代、缺失和/或插入。在其他方面,ActRII结合蛋白包含一组CDR,其中这组CDR与表1中公开的VH和VL序列对中的CDR参照组同一,或相对于CDR参照组具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或少于十个氨基酸取代、缺失和/或插入。

[0153] 在额外方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRII,并且包含一组CDR:VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2和VL-CDR3,其中这组CDR与CDR参照组同一,或相对于CDR参照组具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或少于十个氨基酸取代、缺失和/或插入,在CDR参照组中:(a) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:3、17、23、29、35或41;(ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:4、18、24、30或36;(iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:5;(iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:10;(v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:11;并且(vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:12;并且其中所述蛋白结合ActRIIB;(b) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:64或78;(ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:65或79;(iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:66或80;(iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:71;(v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:72;并且(vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:73;并且其中所述蛋白结合ActRIIB;(c) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:3或58;(ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:4或59;(iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:46;(iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:51;(v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:52;并且(vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:53;并且其中所述蛋白结合ActRIIB;(d) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:85、99、106或113;(ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:86、100、107、114或120;(iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:87、101、108、115或121;(iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:92;(v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:93;并且(vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:94;并且其中所述蛋白结合ActRIIB和ActRIIA;或(e) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:126;(ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:127;(iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:128;(iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:133;(v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:134;并且(vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:135;并且其中所述蛋白结合ActRIIA。在其他方面,ActRIIB结合蛋白具有至少一种选自由以下组成的组的特征:(a) 与ActRII配体(例如活化素A、活化素B、GDF1、GDF3、GDF8(肌抑素)、GDF11、BMP6、BMP7、BMP9或BMP10)竞争结合ActRII;(b) 使表达ActRII的细胞中在ActRII配体(例如活化素A或GDF8)存在下的Smad(例如Smad2和/或Smad3)的磷酸化减少;(c) 使表达ActRII以及ALK4和/或ALK7的细胞中在ActRII配体存在下的ALK4和/或ALK7的磷酸化减少;和(d) 以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ 的 K_D (例如通过BIACORE®分析所测定)结合ActRII。在一些方面,ActRII结合蛋白具有2、3或4种以上特征。在其他方面,ActRII结合蛋白具有至少2种或至少3种以上特征。

[0154] 在额外方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRII,并且包含一组CDR:VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2和VL-CDR3,其中这组CDR与CDR参照组同一,或相对于CDR参照组具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或少于十个氨基酸取代、缺失和/或插入,在CDR参照组中,(i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:145;(ii)

VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:146; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:147; (iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:152; (v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:153; 并且(vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:154; 并且其中所述蛋白结合ActRIIB。在其他方面, ActRIIB结合蛋白具有至少一种选自由以下组成的组的特征: (a) 与ActRII配体(例如活化素A、活化素B、GDF1、GDF3、GDF8(肌抑素)、GDF11、BMP6、BMP7、BMP9或BMP10)竞争结合ActRII; (b) 使表达ActRII的细胞中在ActRII配体(例如活化素A或GDF8)存在下的Smad(例如Smad2和/或Smad3)的磷酸化减少; (c) 使表达ActRII以及ALK4和/或ALK7的细胞中在ActRII配体存在下的ALK4和/或ALK7的磷酸化减少; 和(d) 以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ 的 K_D (例如如通过BIACORE®分析所测定)结合ActRII。在一些方面, ActRII结合蛋白具有2、3或4种以上特征。在一些方面, ActRII结合蛋白具有至少2种或至少3种以上特征。

[0155] 在额外方面, ActRII结合蛋白特异性结合ActRII, 并且包含一组CDR: VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2和VL-CDR3, 其中这组CDR与CDR参照组同一, 或相对于CDR参照组具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或少于十个氨基酸取代、缺失和/或插入, 在CDR参照组中, (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:166; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:167; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:168; (iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:173; (v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:174; 并且(vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:175; 并且其中所述蛋白结合ActIIRA和ActRIIB。在其他方面, ActRII结合蛋白具有至少一种选自由以下组成的组的特征: (a) 与ActRII配体(例如活化素A、活化素B、GDF1、GDF3、GDF8(肌抑素)、GDF11、BMP6、BMP7、BMP9或BMP10)竞争结合ActRII; (b) 使表达ActRII的细胞中在ActRII配体(例如活化素A或GDF8)存在下的Smad(例如Smad2和/或Smad3)的磷酸化减少; (c) 使表达ActRII以及ALK4和/或ALK7的细胞中在ActRII配体存在下的ALK4和/或ALK7的磷酸化减少; 和(d) 以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ 的 K_D (例如如通过BIACORE®分析所测定)结合ActRII。在一些方面, ActRII结合蛋白具有2、3或4种以上特征。在一些方面, ActRII结合蛋白具有至少2种或至少3种以上特征。

[0156] 在一些方面, ActRII结合蛋白特异性结合ActRII, 并且包含相对于CDR参照组具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的一组CDR, 在CDR参照组中: (a) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:3; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:4; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:5; (iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:10; (v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:11; 并且(vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:12; 并且其中所述蛋白结合ActRIIB; (b) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:17; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:18; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:5; (iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:10; (v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:11; 并且(vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:12; 并且其中所述蛋白结合ActRIIB; (c) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:23; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:24; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:5; (iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:10; (v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:11; 并且(vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:12; 并且其中所述蛋白结合ActRIIB; (d) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:29; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:30; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:5; (iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:10; (v) VL-CDR2具有氨基酸

序列SEQ ID NO:11;并且(vi)VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:12;并且其中所述蛋白结合ActRIIB;(e) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:35; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:36; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:5; (iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:10; (v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:11;并且(vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:12;并且其中所述蛋白结合ActRIIB;(f) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:41; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:18; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:5; (iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:10; (v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:11;并且(vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:12;并且其中所述蛋白结合ActRIIB;(g) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:64; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:65; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:66; (iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:71; (v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:72;并且(vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:73;并且其中所述蛋白结合ActRIIB;以及(h) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:78; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:79; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:80; (iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:71; (v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:72;并且(vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:73;并且其中所述蛋白结合ActRIIB;(i) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:3; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:4; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:46; (iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:51; (v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:52;并且(vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:53;并且其中所述蛋白结合ActRIIB;(j) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:58; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:59; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:46; (iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:51; (v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:52;并且(vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:53;并且其中所述蛋白结合ActRIIB;(k) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:85; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:86; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:87; (iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:92; (v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:93;并且(vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:94;并且其中所述蛋白结合ActRIIB和ActRIIA;(l) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:99; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:100; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:101; (iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:92; (v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:93;并且(vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:94;并且其中所述蛋白结合ActRIIB和ActRIIA;(m) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:106; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:107; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:108; (iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:92; (v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:93;并且(vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:94;并且其中所述蛋白结合ActRIIB和ActRIIA;(n) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:113; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:114; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:115; (iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:92; (v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:93;并且(vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:94;并且其中所述蛋白结合ActRIIB和ActRIIA;(o) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:113; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:120; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:121; (iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:92; (v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:93;并且(vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ

ID NO:94;并且其中所述蛋白结合ActRIIB和ActRIIA;或(p) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:126; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:127; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:128; (iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:133; (v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:134;并且(vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:135;并且其中所述蛋白结合ActRIIA。在其他方面,ActRIIB结合蛋白具有至少一种选自由以下组成的组的特征:(a) 与ActRII配体(例如活化素A、活化素B、GDF1、GDF3、GDF8(肌抑素)、GDF11、BMP6、BMP7、BMP9或BMP10)竞争结合ActRII;(b)使表达ActRII的细胞中在ActRII配体(例如活化素A或GDF8)存在下的Smad(例如Smad2和/或Smad3)的磷酸化减少;(c)使表达ActRII以及ALK4和/或ALK7的细胞中在ActRII配体存在下的ALK4和/或ALK7的磷酸化减少;和(d)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ 的 K_D (例如如通过BIACORE®分析所测定)结合ActRII。在一些方面,ActRII结合蛋白具有2、3或4种以上特征。在一些方面,ActRII结合蛋白具有至少2种或至少3种以上特征。

[0157] 在一些方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB,并且包含一组CDR:VH-CDR1、VH-CDR2和VH-CDR3,其中这组CDR与CDR参照组同一,或相对于CDR参照组具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或少于十个氨基酸取代、缺失和/或插入,在CDR参照组中:(a) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:3、17、23、29、35或41; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:4、18、24、30或36;并且(iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:5; (b) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:3或58; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:4或59;并且(iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:46;或(c) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:64或78; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:65或79;并且(iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:66或80。在其他方面,ActRIIB结合蛋白具有至少一种选自由以下组成的组的特征:(a) 与ActRII配体(例如活化素A、活化素B、GDF1、GDF3、GDF8(肌抑素)、GDF11、BMP6、BMP7、BMP9或BMP10)竞争结合ActRIIB;(b)使表达ActRIIB的细胞中在ActRIIB配体(例如活化素A或GDF8)存在下的Smad(例如Smad2和/或Smad3)的磷酸化减少;(c)使表达ActRIIB以及ALK4和/或ALK7的细胞中在ActRIIB配体存在下的ALK4和/或ALK7的磷酸化减少;和(d)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ 的 K_D (例如如通过BIACORE®分析所测定)结合ActRIIB。在一些方面,ActRIIB结合蛋白具有2、3或4种以上特征。在一些方面,ActRIIB结合蛋白具有至少2种或至少3种以上特征。

[0158] 在一些方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB,并且包含一组CDR:VH-CDR1、VH-CDR2和VH-CDR3,其中这组CDR与CDR参照组同一,或相对于CDR参照组具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或少于十个氨基酸取代、缺失和/或插入,在CDR参照组中:(a) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:3; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:4; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:5;并且其中所述蛋白结合ActRIIB;(b) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:17; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:18; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:5;并且其中所述蛋白结合ActRIIB;(c) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:23; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:24; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:5;并且其中所述蛋白结合ActRIIB;(d) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:29; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:30; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:5;并且其中所述蛋白结合ActRIIB;(e) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:35; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:36; (iii) VH-CDR3具

有氨基酸序列SEQ ID NO:5;并且其中所述蛋白结合ActRIIB; (f) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:41; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:18; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:5;并且其中所述蛋白结合ActRIIB; (g) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:64; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:65; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:66;并且其中所述蛋白结合ActRIIB; (h) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:78; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:79; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:80;并且其中所述蛋白结合ActRIIB; (i) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:3; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:4; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:46;并且其中所述蛋白结合ActRIIB;或 (j) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:58; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:59; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:46;并且其中所述蛋白结合ActRIIB。在其他方面,ActRIIB结合蛋白具有至少一种选自由以下组成的组的特征: (a) 与ActRII配体 (例如活化素A、活化素B、GDF1、GDF3、GDF8 (肌抑素)、GDF11、BMP6、BMP7、BMP9或BMP10) 竞争结合ActRIIB; (b) 使表达ActRIIB的细胞中在ActRIIB配体 (例如活化素A或GDF8) 存在下的Smad (例如Smad2和/或Smad3) 的磷酸化减少; (c) 使表达ActRIIB以及ALK4和/或ALK7的细胞中在ActRIIB配体存在下的ALK4和/或ALK7的磷酸化减少;和 (d) 以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ 的 K_D (例如如通过 **BIACORE®** 分析所测定) 结合ActRIIB。在一些方面,ActRIIB结合蛋白具有2、3或4种以上特征。在一些方面,ActRIIB结合蛋白具有至少2种或至少3种以上特征。

[0159] 在一些方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB,并且包含一组CDR:VL-CDR1、VL-CDR2和VL-CDR3,其中这组CDR与CDR参照组同一,或相对于CDR参照组具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或少于十个氨基酸取代、缺失和/或插入,在CDR参照组中: (a) (i) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:10; (ii) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:11;并且 (iii) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:12;并且其中所述蛋白结合ActRIIB; (b) (i) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:71; (ii) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:72;并且 (iii) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:73;并且其中所述蛋白结合ActRIIB;或 (c) (i) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:51; (ii) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:52;并且 (iii) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:53;并且其中所述蛋白结合ActRIIB。在其他方面,ActRIIB结合蛋白具有至少一种选自由以下组成的组的特征: (a) 与ActRII配体 (例如活化素A、活化素B、GDF1、GDF3、GDF8 (肌抑素)、GDF11、BMP6、BMP7、BMP9或BMP10) 竞争结合ActRIIB; (b) 使表达ActRIIB的细胞中在ActRIIB配体 (例如活化素A或GDF8) 存在下的Smad (例如Smad2和/或Smad3) 的磷酸化减少; (c) 使表达ActRIIB以及ALK4和/或ALK7的细胞中在ActRIIB配体存在下的ALK4和/或ALK7的磷酸化减少;和 (d) 以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ 的 K_D (例如如通过 **BIACORE®** 分析所测定) 结合ActRIIB。在一些方面,ActRIIB结合蛋白具有2、3或4种以上特征。在一些方面,ActRIIB结合蛋白具有至少2种或至少3种以上特征。

[0160] 在一些方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB和ActRIIA,并且包含一组CDR:VH-CDR1、VH-CDR2和VH-CDR3,其中这组CDR与CDR参照组同一,或相对于CDR参照组具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或少于十个氨基酸取代、缺失和/或插入,在CDR参照组中,VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:85、99、106或113;VH-CDR2具

有氨基酸序列SEQ ID NO:86、100、107、114或120;并且VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:87、101、108、115或121。在其他方面,ActRIIB和ActRIIA结合蛋白具有至少一种选自由以下组成的组的特征:(a)与ActRII配体(例如活化素A、活化素B、GDF1、GDF3、GDF8(肌抑素)、GDF11、BMP6、BMP7、BMP9或BMP10)竞争结合ActRIIB和/或ActRIIA;(b)使表达ActRIIB和/或ActRIIA的细胞中在ActRIIB和/或ActRIIA配体(例如活化素A或GDF8)存在下的Smad(例如Smad2和/或Smad3)的磷酸化减少;(c)使表达ActRIIB和/或ActRIIA以及ALK4和/或ALK7的细胞中在ActRIIB和/或ActRIIA配体存在下的ALK4和/或ALK7的磷酸化减少;和(d)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ 的 K_D (例如如通过**BIACORE®**分析所测定)结合ActRIIB和/或ActRIIA。在一些方面,ActRIIB和/或ActRIIA结合蛋白具有2、3或4种以上特征。在一些方面,ActRIIB和/或ActRIIA结合蛋白具有至少2种或至少3种以上特征。

[0161] 在一些方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB和ActRIIA,并且包含一组CDR:VH-CDR1、VH-CDR2和VH-CDR3,其中这组CDR与CDR参照组同一,或相对于CDR参照组具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或少于十个氨基酸取代、缺失和/或插入,在CDR参照组中:(a)(i)VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:85;(ii)VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:86;(iii)VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:87;并且其中所述蛋白结合ActRIIB和ActRIIA;(b)(i)VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:99;(ii)VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:100;(iii)VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:101;并且其中所述蛋白结合ActRIIB和ActRIIA;(c)(i)VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:106;(ii)VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:107,(iii)VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO 108;并且其中所述蛋白结合ActRIIB和ActRIIA;(d)(i)VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:113;(ii)VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:114;(iii)VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:115;并且其中所述蛋白结合ActRIIB和ActRIIA;或(e)(i)VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:113;(ii)VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:120;(iii)VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:121;并且其中所述蛋白结合ActRIIB和ActRIIA。在其他方面,ActRII结合蛋白具有至少一种选自由以下组成的组的特征:(a)与ActRII配体(例如活化素A、活化素B、GDF1、GDF3、GDF8(肌抑素)、GDF11、BMP6、BMP7、BMP9或BMP10)竞争结合ActRIIB和/或ActRIIA;(b)使表达ActRIIB和/或ActRIIA的细胞中在ActRIIB和/或ActRIIA配体(例如活化素A或GDF8)存在下的Smad(例如Smad2和/或Smad3)的磷酸化减少;(c)使表达ActRIIB和/或ActRIIA以及ALK4和/或ALK7的细胞中在ActRIIB和/或ActRIIA配体存在下的ALK4和/或ALK7的磷酸化减少;和(d)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ 的 K_D (例如如通过**BIACORE®**分析所测定)结合ActRIIB和/或ActRIIA。在一些方面,ActRIIB和/或ActRIIA结合蛋白具有2、3或4种以上特征。在一些方面,ActRIIB和/或ActRIIA结合蛋白具有至少2种或至少3种以上特征。

[0162] 在一些方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB和ActRIIA,并且包含一组CDR:VL-CDR1、VL-CDR2和VL-CDR3,其中这组CDR与CDR参照组同一,或相对于CDR参照组具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或少于十个氨基酸取代、缺失和/或插入,在CDR参照组中,VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:92;(ii)VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:93;并且(iii)VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:94;并且其中所述蛋白结合ActRIIB和ActRIIA。在其他方面,ActRII结合蛋白具有至少一种选自由以下组成的组的特征:(a)与ActRII配体(例如活化素A、活化素B、GDF1、GDF3、GDF8(肌抑素)、GDF11、BMP6、

BMP7、BMP9或BMP10) 竞争结合ActRIIB和/或ActRIIA; (b) 使表达ActRIIB和/或ActRIIA的细胞中在ActRIIB和/或ActRIIA配体(例如活化素A或GDF8)存在下的Smad(例如Smad2和/或Smad3)的磷酸化减少; (c) 使表达ActRIIB和/或ActRIIA以及ALK4和/或ALK7的细胞中在ActRIIB和/或ActRIIA配体存在下的ALK4和/或ALK7的磷酸化减少; 和(d) 以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ 的 K_D (例如如通过 **BIACORE®**分析所测定)结合ActRIIB和/或ActRIIA。在一些方面, ActRIIB和/或ActRIIA结合蛋白具有2、3或4种以上特征。在一些方面, ActRIIB和/或ActRIIA结合蛋白具有至少2种或至少3种以上特征。

[0163] 在一些方面, ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIA, 并且包含一组CDR: VH-CDR1、VH-CDR2和VH-CDR3, 其中这组CDR与CDR参照组同一, 或相对于CDR参照组具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或少于十个氨基酸取代、缺失和/或插入, 在CDR参照组中, VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:126; VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:127; 并且VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:128。在其他方面, ActRIIA结合蛋白具有至少一种选自由以下组成的组的特征: (a) 与ActRIIA配体(例如活化素A、活化素B、GDF1、GDF3或Nodal) 竞争; (b) 使表达ActRIIA的细胞中在ActRIIA配体(例如活化素A)存在下的Smad(例如Smad2和/或Smad3)的磷酸化减少; (c) 使表达ActRIIA以及ALK4和/或ALK7的细胞中在ActRIIA配体存在下的ALK4和/或ALK7的磷酸化减少; 和(d) 以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ 的 K_D (例如如通过 **BIACORE®**分析所测定)结合ActRIIA。在一些方面, ActRIIA结合蛋白具有2、3或4种以上特征。在一些方面, ActRIIA结合蛋白具有至少2种或至少3种以上特征。

[0164] 在一些方面, ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIA, 并且包含一组CDR: VL-CDR1、VL-CDR2和VL-CDR3, 其中这组CDR与CDR参照组同一, 或相对于CDR参照组具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或少于十个氨基酸取代、缺失和/或插入, 在CDR参照组中: VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:133, VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:134; 并且VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:135。在其他方面, ActRIIA结合蛋白具有至少一种选自由以下组成的组的特征: (a) 与ActRIIA配体(例如活化素A、活化素B、GDF1、GDF3或Nodal) 竞争; (b) 使表达ActRIIA的细胞中在ActRIIA配体(例如活化素A)存在下的Smad(例如Smad2和/或Smad3)的磷酸化减少; (c) 使表达ActRIIA以及ALK4和/或ALK7的细胞中在ActRIIA配体存在下的ALK4和/或ALK7的磷酸化减少; 和(d) 以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ 的 K_D (例如如通过 **BIACORE®**分析所测定)结合ActRIIA。在一些方面, ActRIIA结合蛋白具有2、3或4种以上特征。在一些方面, ActRIIA结合蛋白具有至少2种或至少3种以上特征。

[0165] 在额外方面, ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB, 并且包含一组CDR: VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2和VL-CDR3, 其中这组CDR与CDR参照组同一, 或相对于CDR参照组具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或少于十个氨基酸取代、缺失和/或插入, 在CDR参照组中: (a) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO: 3、17、23、29、35或41; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO: 4、18、24、30或36; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO: 5; (iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO: 10; (v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO: 11; 或(vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO: 12; (b) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO: 3或58; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO: 4或59; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO: 46; (iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO: 51; (v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO: 52; 或(vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:

53;或(c) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:64或78; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:65或79; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:66或80; (iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:71; (v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:72;或(vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:73。在其他方面,ActRIIB结合蛋白包含VH和VL。在其他方面,ActRIIB结合蛋白具有至少一种选自由以下组成的组的特征:(a) 与ActRII配体(例如活化素A、活化素B、GDF1、GDF3、GDF8(肌抑素)、GDF11、BMP6、BMP7、BMP9或BMP10)竞争结合ActRIIB;(b) 使表达ActRIIB的细胞中在ActRIIB配体(例如活化素A或GDF8)存在下的Smad(例如Smad2和/或Smad3)的磷酸化减少;(c) 使表达ActRIIB以及ALK4和/或ALK7的细胞中在ActRIIB配体存在下的ALK4和/或ALK7的磷酸化减少;和(d) 以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ 的 K_D (例如如通过BIACORE®分析所测定)结合ActRIIB。在一些方面,ActRIIB结合蛋白具有2、3或4种以上特征。在一些方面,ActRIIB结合蛋白具有至少2种或至少3种以上特征。

[0166] 在其他方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB,并且包含一组CDR:VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2和VL-CDR3,其中:(a) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:3、17、23、29、35或41; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:4、18、24、30或36; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:5; (iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:10; (v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:11;或(vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:12; (b) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:3或58; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:4或59; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:46; (iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:51; (v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:52;或(vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:53;或(c) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:64或78; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:65或79; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:66或80; (iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:71; (v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:72;或(vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:73。在其他方面,ActRIIB结合蛋白包含VH和VL。在其他方面,ActRIIB结合蛋白具有至少一种选自由以下组成的组的特征:(a) 与ActRII配体(例如活化素A、活化素B、GDF1、GDF3、GDF8(肌抑素)、GDF11、BMP6、BMP7、BMP9或BMP10)竞争结合ActRIIB;(b) 使表达ActRIIB的细胞中在ActRIIB配体(例如活化素A或GDF8)存在下的Smad(例如Smad2和/或Smad3)的磷酸化减少;(c) 使表达ActRIIB以及ALK4和/或ALK7的细胞中在ActRIIB配体存在下的ALK4和/或ALK7的磷酸化减少;和(d) 以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ 的 K_D (例如如通过BIACORE®分析所测定)结合ActRIIB。在一些方面,ActRIIB结合蛋白具有2、3或4种以上特征。在一些方面,ActRIIB结合蛋白具有至少2种或至少3种以上特征。

[0167] 在额外方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB和ActRIIA,并且包含一组CDR:VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2和VL-CDR3,其中这组CDR与CDR参照组同一,或相对于CDR参照组具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或少于十个氨基酸取代、缺失和/或插入,在CDR参照组中:(a) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:85、99、106或113; (b) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:86、100、107、114或120; (c) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:87、101、108、115或121; (d) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:92; (e) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:93;或(f) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:94。在其他方面,ActRII结合蛋白具有至少一种选自由以下组成的组的特征:(a) 与ActRII配体(例如活化素A、活化素B、GDF1、GDF3、GDF8(肌抑素)、GDF11、BMP6、BMP7、

BMP9或BMP10) 竞争结合ActRIIB和/或ActRIIA; (b) 使表达ActRIIB和/或ActRIIA的细胞中在ActRIIB和/或ActRIIA配体 (例如活化素A或GDF8) 存在下的Smad (例如Smad2和/或Smad3) 的磷酸化减少; (c) 使表达ActRIIB和/或ActRIIA以及ALK4和/或ALK7的细胞中在ActRIIB和/或ActRIIA配体存在下的ALK4和/或ALK7的磷酸化减少; 和 (d) 以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ 的 K_D (例如如通过 **BIACORE®** 分析所测定) 结合ActRIIB和/或ActRIIA。在一些方面, ActRIIB和/或ActRIIA结合蛋白具有2、3或4种以上特征。在一些方面, ActRIIB和/或ActRIIA结合蛋白具有至少2种或至少3种以上特征。

[0168] 在额外方面, ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB和ActRIIA, 并且包含一组CDR: VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2和VL-CDR3, 其中: (a) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:85、99、106或113; (b) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:86、100、107、114或120; (c) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:87、101、108、115或121; (d) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:92; (e) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:93; 或 (f) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:94。在其他方面, ActRII结合蛋白具有至少一种选自由以下组成的组的特征: (a) 与ActRII配体 (例如活化素A、活化素B、GDF1、GDF3、GDF8 (肌抑素)、GDF11、BMP6、BMP7、BMP9或BMP10) 竞争结合ActRIIB和/或ActRIIA; (b) 使表达ActRIIB和/或ActRIIA的细胞中在ActRIIB和/或ActRIIA配体 (例如活化素A或GDF8) 存在下的Smad (例如Smad2和/或Smad3) 的磷酸化减少; (c) 使表达ActRIIB和/或ActRIIA以及ALK4和/或ALK7的细胞中在ActRIIB和/或ActRIIA配体存在下的ALK4和/或ALK7的磷酸化减少; 和 (d) 以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ 的 K_D (例如如通过 **BIACORE®** 分析所测定) 结合ActRIIB和/或ActRIIA。在一些方面, ActRIIB和/或ActRIIA结合蛋白具有2、3或4种以上特征。在一些方面, ActRIIB和/或ActRIIA结合蛋白具有至少2种或至少3种以上特征。

[0169] 在额外方面, ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIA, 并且包含一组CDR: VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2和VL-CDR3, 其中这组CDR与CDR参照组同一, 或相对于CDR参照组具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或少于十个氨基酸取代、缺失和/或插入, 在CDR参照组中: (a) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:126; (b) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:127; (c) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:128; (d) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:133; (e) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:134; 或 (f) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:135。在其他方面, ActRIIA结合蛋白具有至少一种选自由以下组成的组的特征: (a) 与ActRIIA配体 (例如活化素A、活化素B、GDF1、GDF3或Nodal) 竞争; (b) 使表达ActRIIA的细胞中在ActRIIA配体 (例如活化素A) 存在下的Smad (例如Smad2和/或Smad3) 的磷酸化减少; (c) 使表达ActRIIA以及ALK4和/或ALK7的细胞中在ActRIIA配体存在下的ALK4和/或ALK7的磷酸化减少; 和 (d) 以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ 的 K_D (例如如通过 **BIACORE®** 分析所测定) 结合ActRIIA。在一些方面, ActRIIA结合蛋白具有2、3或4种以上特征。在一些方面, ActRIIA结合蛋白具有至少2种或至少3种以上特征。

[0170] 在其他方面, ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIA, 并且包含一组CDR: VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2和VL-CDR3, 其中: (a) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:126; (b) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:127; (c) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:128; (d) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:133; (e) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID

NO:134;或(f) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:135。在其他方面,ActRIIA结合蛋白具有至少一种选自以下组成的组的特征:(a)与ActRIIA配体(例如活化素A、活化素B、GDF1、GDF3或Nodal)竞争;(b)使表达ActRIIA的细胞中在ActRIIA配体(例如活化素A)存在下的Smad(例如Smad2和/或Smad3)的磷酸化减少;(c)使表达ActRIIA以及ALK4和/或ALK7的细胞中在ActRIIA配体存在下的ALK4和/或ALK7的磷酸化减少;和(d)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ 的 K_D (例如如通过 **BIACORE®**分析所测定)结合ActRIIA。在一些方面,ActRIIA结合蛋白具有2、3或4种以上特征。在一些方面,ActRIIA结合蛋白具有至少2种或至少3种以上特征。

[0171] 在一些方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRII,并且包含一组CDR,其中:(a) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:3、17、23、29、35或41;(ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:4、18、24、30或36;(iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:5;(iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:10;(v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:11;并且(vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:12;并且其中所述蛋白结合ActRIIB;(b) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:64或78;(ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:65或79;(iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:66或80;(iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:71;(v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:72;并且(vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:73;并且其中所述蛋白结合ActRIIB;(c) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:3或58;(ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:4或59;(iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:46;(iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:51;(v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:52;并且(vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:53;并且其中所述蛋白结合ActRIIB;(d) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:85、99、106或113;(ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:86、100、107、114或120;(iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:87、101、108、115或121;(iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:92;(v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:93;并且(vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:94;并且其中所述蛋白结合ActRIIB和ActRIIA;或(e) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:126;(ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:127;(iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:128;(iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:133;(v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:134;并且(vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:135;并且其中所述蛋白结合ActRIIA。

[0172] 在额外方面,ActRII结合蛋白包含一组CDR,其中:(a) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:3;(ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:4;(iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:5;(iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:10;(v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:11;并且(vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:12;并且其中所述蛋白结合ActRIIB;(b) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:17;(ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:18;(iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:5;(iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:10;(v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:11;并且(vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:12;并且其中所述蛋白结合ActRIIB;(c) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:23;(ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:24;(iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:5;(iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:10;(v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:11;并且(vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:12;并且其中所述蛋白结合ActRIIB;(d) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:29;(ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:30;

(iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:5; (iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:10; (v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:11; 并且 (vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:12; 并且其中所述蛋白结合ActRIIB; (e) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:35; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:36; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:5; (iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:10; (v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:11; 并且 (vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:12; 并且其中所述蛋白结合ActRIIB; (f) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:41; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:18; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:5; (iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:10; (v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:11; 并且 (vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:12; 并且其中所述蛋白结合ActRIIB; (g) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:64; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:65; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:66; (iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:71; (v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:72; 并且 (vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:73; 并且其中所述蛋白结合ActRIIB; 以及 (h) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:78; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:79; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:80; (iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:71; (v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:72; 并且 (vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:73; 并且其中所述蛋白结合ActRIIB; (i) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:3; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:4; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:46; (iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:51; (v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:52; 并且 (vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:53; 并且其中所述蛋白结合ActRIIB; (j) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:58; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:59; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:46; (iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:51; (v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:52; 并且 (vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:53; 并且其中所述蛋白结合ActRIIB; (k) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:85; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:86; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:87; (iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:92; (v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:93; 并且 (vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:94; 并且其中所述蛋白结合ActRIIB和ActRIIA; (l) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:99; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:100; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:101; (iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:92; (v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:93; 并且 (vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:94; 并且其中所述蛋白结合ActRIIB和ActRIIA; (m) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:106; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:107; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:108; (iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:92; (v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:93; 并且 (vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:94; 并且其中所述蛋白结合ActRIIB和ActRIIA; (n) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:113; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:114; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:115; (iv) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:92; (v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:93; 并且 (vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:94; 并且其中所述蛋白结合ActRIIB和ActRIIA; 或 (o) (i) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:113; (ii) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:120; (iii) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:121; (iv) VL-CDR1具

有氨基酸序列SEQ ID NO:92; (v) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:93;并且 (vi) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:94;并且其中所述蛋白结合ActRIIB和ActRIIA。

[0173] 在一些方面,ActRII结合蛋白包含本文公开的VH-CDR3或VL-CDR3序列。在其他方面,ActRII结合蛋白包含表1中公开的VH-CDR3或VL-CDR3序列。在一些方面,ActRII结合蛋白包含本文公开的VH-CDR3和VL-CDR3序列。在其他方面,ActRII结合蛋白包含表1中公开的VH-CDR3和VL-CDR3序列。

[0174] 在其他方面,本公开提供一种ActRIIB结合蛋白,其包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:5、46、66或80的VH-CDR3。在一些方面,ActRIIB结合蛋白包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:5的VH-CDR3。在其他方面,ActRIIB结合蛋白包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:5的VH-CDR3和具有氨基酸序列SEQ ID NO:4、18、24、30或36的VH-CDR2。在其他方面,ActRIIB结合蛋白包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:5的VH-CDR3、具有氨基酸序列SEQ ID NO:4、18、24、30或36的VH-CDR2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:3、17、23、29、35或41的VH-CDR1。在一些方面,ActRIIB结合蛋白包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:46的VH-CDR3。在其他方面,ActRIIB结合蛋白包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:46的VH-CDR3和具有氨基酸序列SEQ ID NO:4或59的VH-CDR2。在其他方面,ActRIIB结合蛋白包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:46的VH-CDR3、具有氨基酸序列SEQ ID NO:4或59的VH-CDR2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:3或58的VH-CDR1。在一些方面,ActRIIB结合蛋白包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:66的VH-CDR3。在其他方面,ActRIIB结合蛋白包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:66的VH-CDR3和具有氨基酸序列SEQ ID NO:65的VH-CDR2。在其他方面,ActRIIB结合蛋白包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:66的VH-CDR3、具有氨基酸序列SEQ ID NO:65的VH-CDR2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:64的VH-CDR1。在一些方面,ActRIIB结合蛋白包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:80的VH-CDR3。在其他方面,ActRIIB结合蛋白包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:80的VH-CDR3和具有氨基酸序列SEQ ID NO:79的VH-CDR2。在其他方面,ActRIIB结合蛋白包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:80的VH-CDR3、具有氨基酸序列SEQ ID NO:79的VH-CDR2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:78的VH-CDR1。在其他方面,ActRIIB结合蛋白具有至少一种选自以下组成的组的特征:(a)与ActRII配体(例如活化素A、活化素B、GDF1、GDF3、GDF8(肌抑素)、GDF11、BMP6、BMP7、BMP9或BMP10)竞争结合ActRIIB;(b)使表达ActRIIB的细胞中在ActRIIB配体(例如活化素A或GDF8)存在下的Smad(例如Smad2和/或Smad3)的磷酸化减少;(c)使表达ActRIIB以及ALK4和/或ALK7的细胞中在ActRIIB配体存在下的ALK4和/或ALK7的磷酸化减少;和(d)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ 的 K_D (例如通过BIACORE®分析所测定)结合ActRIIB。在一些方面,ActRIIB结合蛋白具有2、3或4种以上特征。在一些方面,ActRIIB结合蛋白具有至少2种或至少3种以上特征。

[0175] 在其他方面,本公开提供一种ActRIIB结合蛋白,其包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:12、53或73的VL-CDR3。在一些方面,ActRIIB结合蛋白包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:12的VL-CDR3。在其他方面,ActRIIB结合蛋白包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:12的VL-CDR3和具有氨基酸序列SEQ ID NO:11的VL-CDR2。在其他方面,ActRIIB结合蛋白包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:12的VL-CDR3、具有氨基酸序列SEQ ID NO:11的VL-CDR2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:10的VL-CDR1。在一些方面,ActRIIB结合蛋白包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:53的VL-CDR3。在其他方面,ActRIIB结合蛋白包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:53的VL-

CDR3和具有氨基酸序列SEQ ID NO:52的VL-CDR2。在其他方面,ActRIIB结合蛋白包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:53的VL-CDR3、具有氨基酸序列SEQ ID NO:52的VL-CDR2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:51的VL-CDR1。在一些方面,ActRIIB结合蛋白包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:73的VL-CDR3。在其他方面,ActRIIB结合蛋白包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:73的VL-CDR3和具有氨基酸序列SEQ ID NO:72的VL-CDR2。在其他方面,ActRIIB结合蛋白包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:73的VL-CDR3、具有氨基酸序列SEQ ID NO:72的VL-CDR2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:71的VL-CDR1。在其他方面,ActRIIB结合蛋白具有至少一种选自以下组成的组的特征:(a) 与ActRII配体(例如活化素A、活化素B、GDF1、GDF3、GDF8(肌抑素)、GDF11、BMP6、BMP7、BMP9或BMP10)竞争结合ActRIIB;(b) 使表达ActRIIB的细胞中在ActRIIB配体(例如活化素A或GDF8)存在下的Smad(例如Smad2和/或Smad3)的磷酸化减少;(c) 使表达ActRIIB以及ALK4和/或ALK7的细胞中在ActRIIB配体存在下的ALK4和/或ALK7的磷酸化减少;和(d) 以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ 的 K_D (例如通过BIACORE®分析所测定)结合ActRIIB。在一些方面,ActRIIB结合蛋白具有2、3或4种以上特征。在一些方面,ActRIIB结合蛋白具有至少2种或至少3种以上特征。

[0176] 在其他方面,本公开提供一种ActRIIB和/或ActRIIA结合蛋白,其包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:87、101、108、115或121的VH-CDR3。在其他方面,ActRII结合蛋白包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:87、101、108、115或121的VH-CDR3和具有氨基酸序列SEQ ID NO:86、100、107、114或120的VH-CDR2。在其他方面,ActRII结合蛋白包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:87、101、108、115或121的VH-CDR3、具有氨基酸序列SEQ ID NO:86、100、107、114或120的VH-CDR2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:85、99、106或113的VH-CDR1。在一些方面,ActRIIB和/或ActRIIA结合蛋白包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:87的VH-CDR3。在其他方面,ActRIIB和/或ActRIIA结合蛋白包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:87的VH-CDR3和具有氨基酸序列SEQ ID NO:86的VH-CDR2。在其他方面,ActRIIB和/或ActRIIA结合蛋白包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:87的VH-CDR3、具有氨基酸序列SEQ ID NO:86的VH-CDR2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:85的VH-CDR1。在一些方面,ActRIIB和/或ActRIIA结合蛋白包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:101的VH-CDR3。在其他方面,ActRIIB和/或ActRIIA结合蛋白包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:101的VH-CDR3和具有氨基酸序列SEQ ID NO:100的VH-CDR2。在其他方面,ActRIIB和/或ActRIIA结合蛋白包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:101的VH-CDR3、具有氨基酸序列SEQ ID NO:100的VH-CDR2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:99的VH-CDR1。在一些方面,ActRIIB和/或ActRIIA结合蛋白包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:108的VH-CDR3。在其他方面,ActRIIB和/或ActRIIA结合蛋白包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:108的VH-CDR3和具有氨基酸序列SEQ ID NO:107的VH-CDR2。在其他方面,ActRIIB和/或ActRIIA结合蛋白包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:108的VH-CDR3、具有氨基酸序列SEQ ID NO:107的VH-CDR2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:106的VH-CDR1。在一些方面,ActRIIB和/或ActRIIA结合蛋白包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:115的VH-CDR3。在其他方面,ActRIIB和/或ActRIIA结合蛋白包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:115的VH-CDR3和具有氨基酸序列SEQ ID NO:114的VH-CDR2。在其他方面,ActRIIB和/或ActRIIA结合蛋白包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:115的VH-CDR3、具有氨基酸序列SEQ ID NO:114的VH-CDR2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:113的VH-CDR1。在其他方面,ActRIIB和/或ActRIIA结合蛋白包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:121的

VH-CDR3、具有氨基酸序列SEQ ID NO:120的VH-CDR2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:113的VH-CDR1。在其他方面,ActRII结合蛋白具有至少一种选自以下组成的组的特征:(a)与ActRII配体(例如活化素A、活化素B、GDF1、GDF3、GDF8(肌抑素)、GDF11、BMP6、BMP7、BMP9或BMP10)竞争结合ActRIIB和/或ActRIIA;(b)使表达ActRIIB和/或ActRIIA的细胞中在ActRIIB和/或ActRIIA配体(例如活化素A或GDF8)存在下的Smad(例如Smad2和/或Smad3)的磷酸化减少;(c)使表达ActRIIB和/或ActRIIA以及ALK4和/或ALK7的细胞中在ActRIIB和/或ActRIIA配体存在下的ALK4和/或ALK7的磷酸化减少;和(d)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ 的 K_D (例如通过 **BIACORE®**分析所测定)结合ActRIIB和/或ActRIIA。在一些方面,ActRIIB和/或ActRIIA结合蛋白具有2、3或4种以上特征。在一些方面,ActRIIB和/或ActRIIA结合蛋白具有至少2种或至少3种以上特征。

[0177] 在其他方面,本公开提供一种ActRIIB和/或ActRIIA结合蛋白,其包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:94的VL-CDR3。在一些方面,ActRIIB和/或ActRIIA结合蛋白包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:94的VL-CDR3和具有氨基酸序列SEQ ID NO:93的VL-CDR2。在其他方面,ActRIIB结合蛋白包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:94的VL-CDR3、具有氨基酸序列SEQ ID NO:93的VL-CDR2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:92的VL-CDR1。在其他方面,ActRII结合蛋白具有至少一种选自以下组成的组的特征:(a)与ActRII配体(例如活化素A、活化素B、GDF1、GDF3、GDF8(肌抑素)、GDF11、BMP6、BMP7、BMP9或BMP10)竞争结合ActRIIB和/或ActRIIA;(b)使表达ActRIIB和/或ActRIIA的细胞中在ActRIIB和/或ActRIIA配体(例如活化素A或GDF8)存在下的Smad(例如Smad2和/或Smad3)的磷酸化减少;(c)使表达ActRIIB和/或ActRIIA以及ALK4和/或ALK7的细胞中在ActRIIB和/或ActRIIA配体存在下的ALK4和/或ALK7的磷酸化减少;和(d)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ 的 K_D (例如通过 **BIACORE®**分析所测定)结合ActRIIB和/或ActRIIA。在一些方面,ActRIIB和/或ActRIIA结合蛋白具有2、3或4种以上特征。在一些方面,ActRIIB和/或ActRIIA结合蛋白具有至少2种或至少3种以上特征。

[0178] 在其他方面,本公开提供一种ActRIIB和/或ActRIIA结合蛋白,其包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:142的VH-抗原结合结构域3(ABD3)。在其他方面,ActRII结合蛋白包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:142的VH-ABD3和具有氨基酸序列SEQ ID NO:141的VH-抗原结合结构域2(VH-ABD2)。在其他方面,ActRII结合蛋白包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:133的VH-ABD3、具有氨基酸序列SEQ ID NO:141的VH-ABD2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:140的VH-抗原结合结构域1(VH-ABD1)。在其他方面,ActRIIB和ActRIIA结合蛋白具有至少一种选自以下组成的组的特征:(a)与ActRII配体(例如活化素A、活化素B、GDF1、GDF3、GDF8(肌抑素)、GDF11、BMP6、BMP7、BMP9或BMP10)竞争结合ActRIIB或ActRIIA;(b)使表达ActRIIB和/或ActRIIA的细胞中在ActRIIB和/或ActRIIA配体(例如活化素A)存在下的Smad(例如Smad2和/或Smad3)的磷酸化减少;(c)使表达ActRIIB和/或ActRIIA以及ALK4和/或ALK7的细胞中在ActRIIB和/或ActRIIA配体存在下的ALK4和/或ALK7的磷酸化减少;和(d)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ 的 K_D (例如通过 **BIACORE®**分析所测定)结合ActRIIB和/或ActRIIA。在一些方面,ActRIIB和ActRIIA结合蛋白具有2、3或4种以上特征。在一些方面,ActRIIB和ActRIIA结合蛋白具有至少2种或至少3种以上特征。

[0179] 在其他方面,本公开提供一种ActRIIA结合蛋白,其包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:128的VH-CDR3。在其他方面,ActRII结合蛋白包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:128的VH-

CDR3和具有氨基酸序列SEQ ID NO:127的VH-CDR2。在其他方面,ActRII结合蛋白包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:128的VH-CDR3、具有氨基酸序列SEQ ID NO:127的VH-CDR2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:126的VH-CDR1。在其他方面,ActRIIA结合蛋白具有至少一种选自以下组成的组的特征:(a)与ActRIIA配体(例如活化素A、活化素B、GDF1、GDF3或Nodal)竞争;(b)使表达ActRIIA的细胞中在ActRIIA配体(例如活化素A)存在下的Smad(例如Smad2和/或Smad3)的磷酸化减少;(c)使表达ActRIIA以及ALK4和/或ALK7的细胞中在ActRIIA配体存在下的ALK4和/或ALK7的磷酸化减少;和(d)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ 的 K_D (例如通过 **BIACORE®** 分析所测定)结合ActRIIA。在一些方面,ActRIIA结合蛋白具有2、3或4种以上特征。在一些方面,ActRIIA结合蛋白具有至少2种或至少3种以上特征。

[0180] 在其他方面,本公开提供一种ActRIIA结合蛋白,其包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:135的VL-CDR3。在其他方面,ActRII结合蛋白包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:135的VL-CDR3和具有氨基酸序列SEQ ID NO:134的VL-CDR2。在其他方面,ActRII结合蛋白包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:135的VL-CDR3、具有氨基酸序列SEQ ID NO:134的VL-CDR2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:133的VL-CDR1。在其他方面,ActRIIA结合蛋白具有至少一种选自以下组成的组的特征:(a)与ActRIIA配体(例如活化素A、活化素B、GDF1、GDF3或Nodal)竞争;(b)使表达ActRIIA的细胞中在ActRIIA配体(例如活化素A)存在下的Smad(例如Smad2和/或Smad3)的磷酸化减少;(c)使表达ActRIIA以及ALK4和/或ALK7的细胞中在ActRIIA配体存在下的ALK4和/或ALK7的磷酸化减少;和(d)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ 的 K_D (例如通过 **BIACORE®** 分析所测定)结合ActRIIA。在一些方面,ActRIIA结合蛋白具有2、3或4种以上特征。在一些方面,ActRIIA结合蛋白具有至少2种或至少3种以上特征。

[0181] 在一些方面,ActRII结合蛋白包含VH或VL,其相较于本文公开的参照VH或VL具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入。在其他方面,ActRII结合蛋白包含VH或VL,其相较于表1中公开的参照VH或VL具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入。在一些方面,ActRII结合蛋白包含VH和VL对,其相较于本文公开的参照VH和VL对具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入。在其他方面,ActRII结合蛋白包含VH和VL对,其相较于表1中公开的参照VH和VL对具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入。

[0182] 在一些方面,ActRII结合蛋白包含选自以下组成的组的VH和VL对:(a) (i) 相对于选自SEQ ID NO:2、16、22、28、34或40组成的组的参照VH序列具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VH序列,和(ii)相对于参照VL序列SEQ ID NO:9具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VL序列,并且其中所述蛋白结合ActRIIB;(b) (i) 相对于参照VH序列SEQ ID NO:45或57具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VH序列,和(ii)相对于参照VL序列SEQ ID NO:50具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VL序列,并且其中所述蛋白结合ActRIIB;(c) (i) 相对于参照VH序列SEQ ID NO:63或77具有总

计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VH序列,和(ii)相对于参照VL序列SEQ ID NO:70具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VL序列,并且其中所述蛋白结合ActRIIB; (d) (i) 相对于选自SEQ ID NO:84、98、105、112或119组成的组的参照VH序列具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VH序列,和(ii)相对于参照VL序列SEQ ID NO:91具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VL序列,并且其中所述蛋白结合ActRIIB和ActRIIA;以及(e) (i) 相对于参照VH序列SEQ ID NO:125具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VH序列,和(ii)相对于参照VL SEQ ID NO:132具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VL序列,并且其中所述蛋白结合ActRIIA。

[0183] 在一些方面,ActRII结合蛋白包含VH和VL对,其具有(i)相对于参照VH序列SEQ ID NO:144具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VH序列,和(ii)相对于参照VL序列SEQ ID NO:151具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VL序列,并且所述蛋白结合ActRIIB。

[0184] 在一些方面,ActRII结合蛋白包含VH和VL对,其具有(i)相对于参照VH序列SEQ ID NO:165具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VH序列,和(ii)相对于参照VL序列SEQ ID NO:172具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入的VL序列,并且所述蛋白结合ActIIRA和ActRIIB。

[0185] 在另一方面,ActRII结合蛋白包含VH和VL对,其中VH序列相对于参照VH序列SEQ ID NO:2具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入;并且VL序列相对于参照VL序列SEQ ID NO:9具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入;并且其中所述蛋白结合ActRIIB; (b) VH序列相对于参照VH序列SEQ ID NO:16具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入;VL序列相对于参照VL序列SEQ ID NO:9具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入;并且其中所述蛋白结合ActRIIB; (c) VH序列相对于参照VH序列SEQ ID NO:22具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入;并且VL序列相对于参照VL序列SEQ ID NO:9具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入;并且其中所述蛋白结合ActRIIB; (d) VH序列相对于参照VH序列SEQ ID NO:28具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入;并且VL序列相对于参照VL序列SEQ ID NO:9具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入;并且其中

[illegible]

个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入；并且其中所述蛋白结合ActRIIB和ActRIIA；(o) VH序列相对于参照VH序列SEQ ID NO:119具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入；并且VL序列相对于参照VL序列SEQ ID NO:91具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入；并且其中所述蛋白结合ActRIIB和ActRIIA；或(p) VH序列相对于参照VH序列SEQ ID NO:125具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入；并且VL序列相对于参照VL序列SEQ ID NO:132具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入；并且其中所述蛋白结合ActRIIA。

[0186] 在另一方面，ActRII结合蛋白包含VH和VL对，其中VH序列相对于参照VH序列SEQ ID NO:144具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入；并且VL序列相对于参照VL序列SEQ ID NO:151具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入，并且其中所述蛋白结合ActRIIB。

[0187] 在另一方面，ActRII结合蛋白包含VH和VL对，其中VH序列相对于参照VH序列SEQ ID NO:165具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入；并且VL序列相对于参照VL序列SEQ ID NO:172具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入，并且其中所述蛋白结合ActRIIA和ActRIIB。

[0188] 在一些方面，ActRII结合蛋白包含VH或VL，其与本文公开的参照VH或VL具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性。在其他方面，ActRII结合蛋白包含VH或VL，其与表1中公开的参照VH或VL具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性。在一些方面，ActRII结合蛋白包含VH和VL，其与本文公开的参照VH和VL具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性。在其他方面，ActRII结合蛋白包含VH和VL，其与表1中公开的参照VH和VL具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性。在其他方面，ActRIIB结合蛋白具有至少一种选自以下组成的组的特征：(a) 与ActRII配体（例如活化素A、活化素B、GDF1、GDF3、GDF8（肌抑素）、GDF11、BMP6、BMP7、BMP9或BMP10）竞争结合ActRII；(b) 使表达ActRII的细胞中在ActRII配体（例如活化素A或GDF8）存在下的Smad（例如Smad2和/或Smad3）的磷酸化减少；(c) 使表达ActRII以及ALK4和/或ALK7的细胞中在ActRII配体存在下的ALK4和/或ALK7的磷酸化减少；和(d) 以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ 的 K_D （例如通过BIACORE®分析所测定）结合ActRII。在一些方面，ActRII结合蛋白具有2、3或4种以上特征。在一些方面，ActRII结合蛋白具有至少2种或至少3种以上特征。

[0189] 在一些方面，ActRII结合蛋白特异性结合ActRII，并且包含选自以下组成的组的VH和VL对：(a) (i) 与SEQ ID NO:2、16、22、28、34或40具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VH，和(ii) 与SEQ ID NO:9具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VL，并且其中所述蛋白结合ActRIIB；(b) (i) 与SEQ ID NO:45或57具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VH，和(ii) 与SEQ ID NO:50具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VL，并且其中所述蛋白结合ActRIIB；(c) (i) 与SEQ ID NO:

63或77具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VH,和(ii)与SEQ ID NO:70具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VL,并且其中所述蛋白结合ActRIIB; (d) (i) 具有氨基酸序列SEQ ID NO:84、98、105、112或119的VH,和(ii)具有氨基酸序列SEQ ID NO:91的VL,并且其中所述蛋白结合ActRIIB和ActRIIA;以及(e) (i) 与SEQ ID NO:125具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VH,和(ii)与SEQ ID NO:132具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VL,并且其中所述蛋白结合ActRIIA。在其他方面,ActRIIB结合蛋白具有至少一种选自由以下组成的组的特征:(a) 与ActRII配体(例如活化素A、活化素B、GDF1、GDF3、GDF8(肌抑素)、GDF11、BMP6、BMP7、BMP9或BMP10)竞争结合ActRII;(b) 使表达ActRII的细胞中在ActRII配体(例如活化素A或GDF8)存在下的Smad(例如Smad2和/或Smad3)的磷酸化减少;(c) 使表达ActRII以及ALK4和/或ALK7的细胞中在ActRII配体存在下的ALK4和/或ALK7的磷酸化减少;和(d) 以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ 的 K_D (例如如通过BIACORE®分析所测定)结合ActRII。在一些方面,ActRII结合蛋白具有2、3或4种以上特征。在一些方面,ActRII结合蛋白具有至少2种或至少3种以上特征。

[0190] 在一些方面,ActRII结合蛋白结合ActRIIB,并且包含选自(i) 与SEQ ID NO:144具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VH,和(ii)与SEQ ID NO:151具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VL的VH和VL对,并且所述蛋白结合ActRIIB。在其他方面,ActRIIB结合蛋白具有至少一种选自由以下组成的组的特征:(a) 与ActRII配体(例如活化素A、活化素B、GDF1、GDF3、GDF8(肌抑素)、GDF11、BMP6、BMP7、BMP9或BMP10)竞争结合ActRII;(b) 使表达ActRII的细胞中在ActRII配体(例如活化素A或GDF8)存在下的Smad(例如Smad2和/或Smad3)的磷酸化减少;(c) 使表达ActRII以及ALK4和/或ALK7的细胞中在ActRII配体存在下的ALK4和/或ALK7的磷酸化减少;和(d) 以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ 的 K_D (例如如通过BIACORE®分析所测定)结合ActRII。在一些方面,ActRII结合蛋白具有2、3或4种以上特征。在一些方面,ActRII结合蛋白具有至少2种或至少3种以上特征。

[0191] 在一些方面,ActRII结合蛋白结合ActRIIB,并且包含与SEQ ID NO:165具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VH,和(ii)与SEQ ID NO:172具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VL,并且所述蛋白结合ActRIIA和ActRIIB。在其他方面,ActRII结合蛋白具有至少一种选自由以下组成的组的特征:(a) 与ActRII配体(例如活化素A、活化素B、GDF1、GDF3、GDF8(肌抑素)、GDF11、BMP6、BMP7、BMP9或BMP10)竞争结合ActRII;(b) 使表达ActRII的细胞中在ActRII配体(例如活化素A或GDF8)存在下的Smad(例如Smad2和/或Smad3)的磷酸化减少;(c) 使表达ActRII以及ALK4和/或ALK7的细胞中在ActRII配体存在下的ALK4和/或ALK7的磷酸化减少;和(d) 以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ 的 K_D (例如如通过BIACORE®分析所测定)结合ActRII。在一些方面,ActRII结合蛋白具有2、3或4种以上特征。在一些方面,ActRII结合蛋白具有至少2种或至少3种以上特征。

[0192] 在另一方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRII,并且包含选自由以下组成的组的VH和VL对:(a) VH序列SEQ ID NO:2、16、22、28、34或40和VL序列SEQ ID NO:9;并且其中所述蛋白结合ActRIIB;(b) VH序列SEQ ID NO:45或57和VL序列SEQ ID NO:50;并且其中所述蛋白结合ActRIIB;(c) VH序列SEQ ID NO:63或77和VL序列SEQ ID NO:70;并且其中所述蛋白结合ActRIIB;(d) VH序列SEQ ID NO:84、98、105、112或119和VL序列SEQ ID NO:91;并且其中所述蛋白结合ActRIIB;和(e) VH序列SEQ ID NO:125和VL序列SEQ ID NO:132,并且其

中所述蛋白结合ActRIIA。在另一方面,ActRII结合蛋白包含选自以下组成的组的VH和VL对:(a) VH序列SEQ ID NO:2和VL序列SEQ ID NO:9;(b) VH序列SEQ ID NO:16和VL序列SEQ ID NO:9;(c) VH序列SEQ ID NO:22和VL序列SEQ ID NO:9;(d) VH序列SEQ ID NO:28和VL序列SEQ ID NO:9;(e) VH序列SEQ ID NO:34和VL序列SEQ ID NO:9;(f) VH序列SEQ ID NO:40和VL序列SEQ ID NO:9;(g) VH序列SEQ ID NO:45和VL序列SEQ ID NO:50;(h) VH序列SEQ ID NO:57和VL序列SEQ ID NO:50;(i) VH序列SEQ ID NO:63和VL序列SEQ ID NO:70;(j) VH序列SEQ ID NO:77和VL序列SEQ ID NO:70;(k) VH序列SEQ ID NO:84和VL序列SEQ ID NO:91;(l) VH序列SEQ ID NO:98和VL序列SEQ ID NO:91;(m) VH序列SEQ ID NO:105和VL序列SEQ ID NO:91;(n) VH序列SEQ ID NO:112和VL序列SEQ ID NO:91;(o) VH序列SEQ ID NO:119和VL序列SEQ ID NO:91;和(p) VH序列SEQ ID NO:125和VL序列SEQ ID NO:132。

[0193] 在另一方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRII,并且包含VH序列SEQ ID NO:144和VL序列SEQ ID NO:151,并且所述蛋白结合ActRIIB。

[0194] 在另一方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRII,并且包含VH序列SEQ ID NO:165和VL序列SEQ ID NO:172,并且所述蛋白结合ActRIIA和ActRIIB。

[0195] 在一些方面,ActRII结合蛋白包含选自以下组成的组的VH和VL对:(a) 与SEQ ID NO:2具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VH和与SEQ ID NO:9具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VL,并且其中所述蛋白结合ActRIIB;(b) 与SEQ ID NO:16具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VH和与SEQ ID NO:9具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VL,并且其中所述蛋白结合ActRIIB;(c) 与SEQ ID NO:22具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VH和与SEQ ID NO:9具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VL,并且其中所述蛋白结合ActRIIB;(d) 与SEQ ID NO:28具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VH和与SEQ ID NO:9具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VL,并且其中所述蛋白结合ActRIIB;(e) 与SEQ ID NO:34具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VH和与SEQ ID NO:9具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VL,并且其中所述蛋白结合ActRIIB;(f) 与SEQ ID NO:40具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VH和与SEQ ID NO:9具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VL,并且其中所述蛋白结合ActRIIB;(g) 与SEQ ID NO:45具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VH和与SEQ ID NO:50具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VL,并且其中所述蛋白结合ActRIIB;(h) 与SEQ ID NO:57具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VH和与SEQ ID NO:50具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VL,其中所述蛋白结合ActRIIB;(i) 与SEQ ID NO:63具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VH和与SEQ ID NO:70具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VL,并且其中所述蛋白结合ActRIIB;(j) 与SEQ ID NO:77具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VH和与SEQ ID NO:70具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VL,并且其中所述蛋白结合ActRIIB;(k) 与SEQ ID NO:84具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VH和与SEQ ID NO:91具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VL,并且其中所述蛋白结合ActRIIB和ActRIIA;(l) 与SEQ ID NO:98具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VH和与SEQ ID NO:91具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列

同一性的VH,并且其中所述蛋白结合ActRIIB和ActRIIA;(m)与SEQ ID NO:105具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VH和与SEQ ID NO:91具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VL,并且其中所述蛋白结合ActRIIB和ActRIIA;(n)与SEQ ID NO:112具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VH和与SEQ ID NO:91具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VL,并且其中所述蛋白结合ActRIIB和ActRIIA;(o)与SEQ ID NO:119具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VH和与SEQ ID NO:91具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VL,并且其中所述蛋白结合ActRIIB和ActRIIA;以及(p)与SEQ ID NO:125具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VH和与SEQ ID NO:132具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VL,并且其中所述蛋白结合ActRIIA。在其他方面,ActRIIB结合蛋白具有至少一种选自由以下组成的组的特征:(a)与ActRII配体(例如活化素A、活化素B、GDF1、GDF3、GDF8(肌抑素)、GDF11、BMP6、BMP7、BMP9或BMP10)竞争结合ActRII;(b)使表达ActRII的细胞中在ActRII配体(例如活化素A或GDF8)存在下的Smad(例如Smad2和/或Smad3)的磷酸化减少;(c)使表达ActRII以及ALK4和/或ALK7的细胞中在ActRII配体存在下的ALK4和/或ALK7的磷酸化减少;和(d)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ 的 K_D (例如如通过 **BIACORE®**分析所测定)结合ActRII。在一些方面,ActRII结合蛋白具有2、3或4种以上特征。在一些方面,ActRII结合蛋白具有至少2种或至少3种以上特征。

[0196] 在一些方面,ActRII结合蛋白包含与SEQ ID NO:144具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VH和与SEQ ID NO:151具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VL;并且所述蛋白结合ActRIIB。在其他方面,ActRIIB结合蛋白具有至少一种选自由以下组成的组的特征:(a)与ActRII配体(例如活化素A、活化素B、GDF1、GDF3、GDF8(肌抑素)、GDF11、BMP6、BMP7、BMP9或BMP10)竞争结合ActRII;(b)使表达ActRII的细胞中在ActRII配体(例如活化素A或GDF8)存在下的Smad(例如Smad2和/或Smad3)的磷酸化减少;(c)使表达ActRII以及ALK4和/或ALK7的细胞中在ActRII配体存在下的ALK4和/或ALK7的磷酸化减少;和(d)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ 的 K_D (例如如通过 **BIACORE®**分析所测定)结合ActRII。在一些方面,ActRII结合蛋白具有2、3或4种以上特征。在一些方面,ActRII结合蛋白具有至少2种或至少3种以上特征。

[0197] 在一些方面,ActRII结合蛋白包含与SEQ ID NO:165具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VH和与SEQ ID NO:172具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VL;并且所述蛋白结合ActRIIA和ActRIIB。在其他方面,ActRII结合蛋白具有至少一种选自由以下组成的组的特征:(a)与ActRII配体(例如活化素A、活化素B、GDF1、GDF3、GDF8(肌抑素)、GDF11、BMP6、BMP7、BMP9或BMP10)竞争结合ActRII;(b)使表达ActRII的细胞中在ActRII配体(例如活化素A或GDF8)存在下的Smad(例如Smad2和/或Smad3)的磷酸化减少;(c)使表达ActRII以及ALK4和/或ALK7的细胞中在ActRII配体存在下的ALK4和/或ALK7的磷酸化减少;和(d)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ 的 K_D (例如如通过 **BIACORE®**分析所测定)结合ActRII。在一些方面,ActRII结合蛋白具有2、3或4种以上特征。在一些方面,ActRII结合蛋白具有至少2种或至少3种以上特征。

[0198] 在一些方面,ActRII结合蛋白包含选自由以下组成的组的VH和VL对:(a)VH序列SEQ ID NO:2和VL序列SEQ ID NO:9;(b)VH序列SEQ ID NO:16和VL序列SEQ ID NO:9;(c)VH

序列SEQ ID NO:22和VL序列SEQ ID NO:9; (d) VH序列SEQ ID NO:28和VL序列SEQ ID NO:9 (e) VH序列SEQ ID NO:34和VL序列SEQ ID NO:9; (f) VH序列SEQ ID NO:40和VL序列SEQ ID NO:9; (g) VH序列SEQ ID NO:45和VL序列SEQ ID NO:50; (h) VH序列SEQ ID NO:57和VL序列SEQ ID NO:50; (i) VH序列SEQ ID NO:63和VL序列SEQ ID NO:70; (j) VH序列SEQ ID NO:77和VL序列SEQ ID NO:70; (k) VH序列SEQ ID NO:84和VL序列SEQ ID NO:91; (l) VH序列SEQ ID NO:98和VL序列SEQ ID NO:91; (m) VH序列SEQ ID NO:105和VL序列SEQ ID NO:91; (n) VH序列SEQ ID NO:112和VL序列SEQ ID NO:91; (o) VH序列SEQ ID NO:119和序列SEQ ID NO:91; 和 (p) VH序列SEQ ID NO:125和序列SEQ ID NO:132。

[0199] 在一些方面,ActRII结合蛋白包含VH序列SEQ ID NO:144和VL序列SEQ ID NO:151。

[0200] 在一些方面,ActRII结合蛋白包含VH序列SEQ ID NO:165和VL序列SEQ ID NO:172。

[0201] 在一些方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB,并且包含与SEQ ID NO:2、16、22、28、34、40、45、57、63或77具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VH。在一些方面,ActRII结合蛋白包含与SEQ ID NO:2具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VH。在一些方面,ActRII结合蛋白包含与SEQ ID NO:16具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VH。在一些方面,ActRII结合蛋白包含与SEQ ID NO:22具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VH。在一些方面,ActRII结合蛋白包含与SEQ ID NO:28具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VH。在一些方面,ActRII结合蛋白包含与SEQ ID NO:34具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VH。在一些方面,ActRII结合蛋白包含与SEQ ID NO:40具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VH。在一些方面,ActRII结合蛋白包含与SEQ ID NO:45具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VH。在一些方面,ActRII结合蛋白包含与SEQ ID NO:57具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VH。在一些方面,ActRII结合蛋白包含与SEQ ID NO:63具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VH。在一些方面,ActRII结合蛋白包含与SEQ ID NO:77具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VH。在一些方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB,并且包含与SEQ ID NO:9、50或70具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VL。在其他方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB,并且包含与SEQ ID NO:2、16、22、28、34或40具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VH和与SEQ ID NO:9具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VL。在其他方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB,并且包含与SEQ ID NO:45或57具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VH。在一些方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB,并且包含与SEQ ID NO:50具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VL。在其他方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB,并且包含与SEQ ID NO:45或57具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VH和与SEQ ID NO:50具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VL。在一些方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB,并且包含VH和VL,其中所述VH与SEQ ID NO:63或77具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性;并且所述VL与SEQ ID NO:70具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性。在其他方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB,并且包含与SEQ ID

N0:63或77具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VH和与SEQ ID N0:70具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VL。在其他方面,ActRIIB结合蛋白具有至少一种选自以下组成的组的特征:(a)与ActRII配体(例如活化素A、活化素B、GDF1、GDF3、GDF8(肌抑素)、GDF11、BMP6、BMP7、BMP9或BMP10)竞争结合ActRIIB;(b)使表达ActRIIB的细胞中在ActRIIB配体(例如活化素A或GDF8)存在下的Smad(例如Smad2和/或Smad3)的磷酸化减少;(c)使表达ActRIIB以及ALK4和/或ALK7的细胞中在ActRIIB配体存在下的ALK4和/或ALK7的磷酸化减少;和(d)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ 的 K_D (例如如通过 **BIACORE®**分析所测定)结合ActRIIB。在一些方面,ActRIIB结合蛋白具有2、3或4种以上特征。在一些方面,ActRIIB结合蛋白具有至少2种或至少3种以上特征。

[0202] 在一些方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB,并且包含与SEQ ID N0:144具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VH。在一些方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB,并且包含与SEQ ID N0:151具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VL。在一些方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB,并且包含VH和VL,其中所述VH与SEQ ID N0:144具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性;并且所述VL与SEQ ID N0:151具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性。在其他方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB,并且包含具有氨基酸序列SEQ ID N0:144的VH和具有氨基酸序列SEQ ID N0:151的VL。在其他方面,ActRIIB结合蛋白具有至少一种选自以下组成的组的特征:(a)与ActRII配体(例如活化素A、活化素B、GDF1、GDF3、GDF8(肌抑素)、GDF11、BMP6、BMP7、BMP9或BMP10)竞争结合ActRIIB;(b)使表达ActRIIB的细胞中在ActRIIB配体(例如活化素A或GDF8)存在下的Smad(例如Smad2和/或Smad3)的磷酸化减少;(c)使表达ActRIIB以及ALK4和/或ALK7的细胞中在ActRIIB配体存在下的ALK4和/或ALK7的磷酸化减少;和(d)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ 的 K_D (例如如通过 **BIACORE®**分析所测定)结合ActRIIB。在一些方面,ActRIIB结合蛋白具有2、3或4种以上特征。在一些方面,ActRIIB结合蛋白具有至少2种或至少3种以上特征。

[0203] 在一些方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActIIRA和ActRIIB,并且包含与SEQ ID N0:165具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VH。在一些方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActIIRA和ActRIIB,并且包含与SEQ ID N0:172具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VL。在一些方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActIIRA和ActRIIB,并且包含VH和VL,其中所述VH与SEQ ID N0:165具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性;并且所述VL与SEQ ID N0:172具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性。在其他方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActIIRA和ActRIIB,并且包含具有氨基酸序列SEQ ID N0:165的VH和具有氨基酸序列SEQ ID N0:172的VL。在其他方面,ActRII结合蛋白具有至少一种选自以下组成的组的特征:(a)与ActRII配体(例如活化素A、活化素B、GDF1、GDF3、GDF8(肌抑素)、GDF11、BMP6、BMP7、BMP9或BMP10)竞争结合ActRIIA和/或ActRIIB;(b)使表达ActRIIA和/或ActRIIB的细胞中在ActRIIA和/或ActRIIB配体(例如活化素A或GDF8)存在下的Smad(例如Smad2和/或Smad3)的磷酸化减少;(c)使表达ActRIIA和/或ActRIIB以及ALK4和/或ALK7的细胞中在ActRIIA和/或ActRIIB配体存在下的ALK4和/或ALK7的磷酸化减少;和(d)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ 的 K_D (例如如通过 **BIACORE®**分析所测定)结合ActRIIA和ActRIIB各自。在一些方面,ActRII结合蛋白具有2、3或4种以上特征。在一些方面,ActRII结

合蛋白具有至少2种或至少3种以上特征。

[0204] 在一些方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB和ActRIIA,并且包含与SEQ ID NO:84、98、105、112或119具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VH。在一些方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB和ActRIIA,并且包含与SEQ ID NO:84具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VH。在一些方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB和ActRIIA,并且包含与SEQ ID NO:98具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VH。在一些方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB和ActRIIA,并且包含与SEQ ID NO:105具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VH。在一些方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB和ActRIIA,并且包含与SEQ ID NO:112具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VH。在一些方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB和ActRIIA,并且包含与SEQ ID NO:119具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VH。在一些方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB和ActRIIA,并且包含与SEQ ID NO:91具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VL。在其他方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB和ActRIIA,并且包含与SEQ ID NO:84、98、105、112或119具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VH和与SEQ ID NO:91具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VL。在其他方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB和ActRIIA,并且包含与SEQ ID NO:84具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VH和与SEQ ID NO:91具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VL。在其他方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB和ActRIIA,并且包含与SEQ ID NO:98具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VH和与SEQ ID NO:91具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VL。在其他方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB和ActRIIA,并且包含与SEQ ID NO:105具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VH和与SEQ ID NO:91具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VL。在其他方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB和/或ActRIIA,并且包含与SEQ ID NO:112具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VH和与SEQ ID NO:91具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VL。在其他方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB和ActRIIA,并且包含与SEQ ID NO:119具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VH和与SEQ ID NO:91具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VL。在其他方面,ActRIIB和ActRIIA结合蛋白具有至少一种选自由以下组成的组的特征:(a)与ActRII配体(例如活化素A、活化素B、GDF1、GDF3、GDF8(肌抑素)、GDF11、BMP6、BMP7、BMP9或BMP10)竞争结合ActRIIB和ActRIIA;(b)使表达ActRIIB和/或ActRIIA的细胞中在ActRIIB和/或ActRIIA配体(例如活化素A或GDF8)存在下的Smad(例如Smad2和/或Smad3)的磷酸化减少;(c)使表达ActRIIB和/或ActRIIA以及ALK4和/或ALK7的细胞中在ActRIIB和/或ActRIIA配体存在下的ALK4和/或ALK7的磷酸化减少;和(d)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ 的 K_D (例如通过BIACORE®分析所测定)结合ActRIIB和/或ActRIIA。在一些方面,ActRIIB和ActRIIA结合蛋白具有2、3或4种以上特征。在一些方面,ActRIIB和ActRIIA结合蛋白具有至少2种或至少3种以上特征。

[0205] 在一些方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIA,并且包含与SEQ ID NO:125具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的VH。在一些方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIA,并且包含与SEQ ID NO:132具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一

性的VL。在一些方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIA,并且包含VH和VL,其中所述VH与SEQ ID NO:125具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性;并且所述VL与SEQ ID NO:132具有至少90%、95%、97%、98%或99%序列同一性。在其他方面,ActRIIA结合蛋白具有至少一种选自以下组成的组的特征:(a)与ActRIIA配体(例如活化素A、活化素B、GDF1、GDF3或Nodal)竞争;(b)使表达ActRIIA的细胞中在ActRIIA配体(例如活化素A)存在下的Smad(例如Smad2和/或Smad3)的磷酸化减少;(c)使表达ActRIIA以及ALK4和/或ALK7的细胞中在ActRIIA配体存在下的ALK4和/或ALK7的磷酸化减少;和(d)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ 的 K_D (例如如通过BIACORE®分析所测定)结合ActRIIA。在一些方面,ActRIIA结合蛋白具有2、3或4种以上特征。在一些方面,ActRIIA结合蛋白具有至少2种或至少3种以上特征。

[0206] 在额外方面,ActRII结合蛋白与包含本文公开的VH和VL序列对的抗体竞争结合ActRII。在额外方面,ActRII结合蛋白与包含表1中公开的VH和VL序列对的抗体竞争结合ActRII。在某些方面,ActRII结合蛋白与本文公开的ActRII结合蛋白结合相同表位。在额外方面,ActRII结合蛋白与表1中公开的ActRII结合蛋白结合相同表位。ActRII结合蛋白与参照ActRII结合蛋白竞争结合和/或结合ActRII的相同表位的能力可易于使用本文公开或另外在本领域中已知的的技术来确定。

[0207] 在一些方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB,并且包含VH SEQ ID NO:2、16、22、28、34、40、45、57、63或77。在额外方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB,并且包含VL SEQ ID NO:9、50或70。在其他方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB,并且包含VH SEQ ID NO:2、16、22、28、34、40、45、57、63或77;和VL SEQ ID NO:9、50或70。在一些方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB,并且包含VH SEQ ID NO:144。在额外方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB,并且包含VL SEQ ID NO:151。在其他方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB,并且包含VH SEQ ID NO:144和VL SEQ ID NO:151。在其他方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB,但不特异性结合ActRIIA。在一些方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIA和ActRIIB,并且包含VH SEQ ID NO:165。在额外方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIA和ActRIIB,并且包含VL SEQ ID NO:172。在其他方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIA和ActRIIB,并且包含VH SEQ ID NO:165和VL SEQ ID NO:172。在其他方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIA和ActRIIB。

[0208] 在一些方面,ActRII结合蛋白结合ActRIIB的氨基酸残基NANWELERT(SEQ ID NO:157)。在一些方面,ActRII结合蛋白结合ActRIIB的氨基酸残基NANWELERT(SEQ ID NO:157),但不结合ActRIIA。在一些方面,ActRII结合蛋白结合ActRIIB的氨基酸残基VKKGCWLDD(SEQ ID NO:158),但不结合ActRIIA。在一些方面,ActRII结合蛋白结合ActRIIB的氨基酸残基NANWELERT(SEQ ID NO:157)和氨基酸残基VKKGCWLDD(SEQ ID NO:158)。在其他方面,ActRII结合蛋白结合ActRIIB的氨基酸残基NANWELERT(SEQ ID NO:157)和氨基酸残基VKKGCWLDD(SEQ ID NO:158),但不结合ActRIIA。

[0209] 在一些方面,ActRII结合蛋白结合选自以下组成的组的多肽:(a)ActRIIB的氨基酸残基NANWELERT(SEQ ID NO:157);(b)ActRIIB的氨基酸残基CCEGNFCNER(SEQ ID NO:159);(c)ActRIIA的氨基酸残基CCEGNCNEK(SEQ ID NO:161);和(d)ActRIIA的氨基酸残基ECLFFNANWEKD(SEQ ID NO:162)。

[0210] 在一些方面,ActRII结合蛋白结合选自以下组成的组的多肽或一组多肽:(a)

ActRIIB的氨基酸残基NANWELERT (SEQ ID NO:157) 和氨基酸残基CCEGNFCNER (SEQ ID NO:159); (b) ActRIIB的氨基酸残基NANWELERT (SEQ ID NO:157) 和氨基酸残基VKKGCWLDD (SEQ ID NO:158); (c) ActRIIB的氨基酸残基NANWELERT (SEQ ID NO:157)、氨基酸残基CCEGNFCNER (SEQ ID NO:159) 和氨基酸残基GCWLDDFNCYDR (SEQ ID NO:160); (d) ActRIIB的氨基酸残基NANWELERT (SEQ ID NO:157) 和ActRIIA的氨基酸残基ECLFFNANWEKD (SEQ ID NO:162); (e) ActRIIB的氨基酸残基NANWELERT (SEQ ID NO:157)、氨基酸残基GCWLDDFNCYDR (SEQ ID NO:160) 和氨基酸残基VKKGCWLDD (SEQ ID NO:158); (f) ActRIIB的氨基酸残基CCEGNFCNER (SEQ ID NO:159) 和ActRIIA的氨基酸残基CCEGNMCNEK (SEQ ID NO:161); (g) ActRIIA的氨基酸残基CCEGNMCNEK (SEQ ID NO:161)、氨基酸残基ECLFFNANWEKD (SEQ ID NO:162) 和氨基酸残基CWLDDI NCYDRT (SEQ ID NO:163); (h) ActRIIB的氨基酸残基NANWELERT (SEQ ID NO:157)、氨基酸残基CCEGNFCNER (SEQ ID NO:159) 和氨基酸残基GCWLDDFNCYDR (SEQ ID NO:160) 以及ActRIIA的氨基酸残基CCEGNMCNEK (SEQ ID NO:161)、氨基酸残基ECLFFNANWEKD (SEQ ID NO:162) 和氨基酸残基CWLDDINCYDRT (SEQ ID NO:163)。

[0211] 在一些方面,ActRII结合蛋白与包含VH SEQ ID NO:2、16、22、28、34、40、45、57、63、77或144和VL SEQ ID NO:9、50、70或151的抗体竞争结合ActRIIB。在其他方面,ActRII结合蛋白与包含VH SEQ ID NO:2、16、22、28、34、40、45、57、63、77或144和VL SEQ ID NO:9、50、70或151的抗体结合ActRIIB和/或ActRIIA的相同表位。

[0212] 在一些方面,ActRIIB结合蛋白(例如抗ActRIIB抗体)包含VH SEQ ID NO:2和VL SEQ ID NO:9。在一些方面,ActRIIB结合蛋白与包含VH SEQ ID NO:2和VL SEQ ID NO:9的抗体竞争结合ActRIIB。在其他方面,ActRII结合蛋白与包含VH SEQ ID NO:2和VL SEQ ID NO:9的抗体结合ActRIIB的相同表位。

[0213] 在一些方面,ActRIIB结合蛋白包含VH SEQ ID NO:16和VL SEQ ID NO:9。在一些方面,ActRIIB结合蛋白与包含VH SEQ ID NO:16和VL SEQ ID NO:9的抗体竞争结合ActRIIB。在其他方面,ActRII结合蛋白与包含VH SEQ ID NO:16和VL SEQ ID NO:9的抗体结合ActRIIB的相同表位。

[0214] 在一些方面,ActRIIB结合蛋白包含VH SEQ ID NO:22和VL SEQ ID NO:9。在一些方面,ActRIIB结合蛋白与包含VH SEQ ID NO:22和VL SEQ ID NO:9的抗体竞争结合ActRIIB。在其他方面,ActRII结合蛋白与包含VH SEQ ID NO:22和VL SEQ ID NO:9的抗体结合ActRIIB的相同表位。

[0215] 在一些方面,ActRIIB结合蛋白包含VH SEQ ID NO:28和VL SEQ ID NO:9。在一些方面,ActRIIB结合蛋白与包含VH SEQ ID NO:28和VL SEQ ID NO:9的抗体竞争结合ActRIIB。在其他方面,ActRII结合蛋白与包含VH SEQ ID NO:28和VL SEQ ID NO:9的抗体结合ActRIIB的相同表位。

[0216] 在一些方面,ActRIIB结合蛋白包含VH SEQ ID NO:34和VL SEQ ID NO:9。在一些方面,ActRIIB结合蛋白与包含VH SEQ ID NO:34和VL SEQ ID NO:9的抗体竞争结合ActRIIB。在其他方面,ActRII结合蛋白与包含VH SEQ ID NO:34和VL SEQ ID NO:9的抗体结合ActRIIB的相同表位。

[0217] 在一些方面,ActRIIB结合蛋白包含VH SEQ ID NO:40和VL SEQ ID NO:9。在一些方面,ActRIIB结合蛋白与包含VH SEQ ID NO:40和VL SEQ ID NO:9的抗体竞争结合

ActRIIB。在其他方面,ActRII结合蛋白与包含VH SEQ ID NO:40和VL SEQ ID NO:9的抗体结合ActRIIB的相同表位。

[0218] 在一些方面,ActRIIB结合蛋白包含VH SEQ ID NO:45和VL SEQ ID NO:50。在一些方面,ActRIIB结合蛋白与包含VH SEQ ID NO:45和VL SEQ ID NO:50的抗体竞争结合ActRIIB。在其他方面,ActRII结合蛋白与包含VH SEQ ID NO:45和VL SEQ ID NO:50的抗体结合ActRIIB的相同表位。

[0219] 在一些方面,ActRIIB结合蛋白包含VH SEQ ID NO:57和VL SEQ ID NO:50。在一些方面,ActRIIB结合蛋白与包含VH SEQ ID NO:57和VL SEQ ID NO:50的抗体竞争结合ActRIIB。在其他方面,ActRII结合蛋白与包含VH SEQ ID NO:57和VL SEQ ID NO:50的抗体结合ActRIIB的相同表位。

[0220] 在一些方面,ActRIIB结合蛋白包含VH SEQ ID NO:63和VL SEQ ID NO:70。在一些方面,ActRIIB结合蛋白与包含VH SEQ ID NO:63和VL SEQ ID NO:70的抗体竞争结合ActRIIB。在其他方面,ActRII结合蛋白与包含VH SEQ ID NO:63和VL SEQ ID NO:70的抗体结合ActRIIB的相同表位。

[0221] 在一些方面,ActRIIB结合蛋白包含VH SEQ ID NO:77和VL SEQ ID NO:70。在一些方面,ActRIIB结合蛋白与包含VH SEQ ID NO:77和VL SEQ ID NO:70的抗体竞争结合ActRIIB。在其他方面,ActRII结合蛋白与包含VH SEQ ID NO:77和VL SEQ ID NO:70的抗体结合ActRIIB的相同表位。

[0222] 在一些方面,ActRIIB结合蛋白包含VH SEQ ID NO:144和VL SEQ ID NO:151。在一些方面,ActRIIB结合蛋白与包含VH SEQ ID NO:144和VL SEQ ID NO:151的抗体竞争结合ActRIIB。在其他方面,ActRII结合蛋白与包含VH SEQ ID NO:144和VL SEQ ID NO:151的抗体结合ActRIIB的相同表位。

[0223] 在一些方面,ActRII结合蛋白包含VH SEQ ID NO:165和VL SEQ ID NO:172。在一些方面,ActRIIB结合蛋白与包含VH SEQ ID NO:165和VL SEQ ID NO:172的抗体竞争结合ActRIIB。在其他方面,ActRII结合蛋白与包含VH SEQ ID NO:165和VL SEQ ID NO:172的抗体结合ActRIIB的相同表位。

[0224] 在一些方面,ActRII结合蛋白包含VH SEQ ID NO:165和VL SEQ ID NO:172。在一些方面,ActRIIA结合蛋白与包含VH SEQ ID NO:165和VL SEQ ID NO:172的抗体竞争结合ActRIIA。在其他方面,ActRII结合蛋白与包含VH SEQ ID NO:165和VL SEQ ID NO:172的抗体结合ActRIIA的相同表位。

[0225] 在一些方面,ActRIIB结合蛋白与包含VH SEQ ID NO:144和VL SEQ ID NO:151的抗体竞争结合ActRIIB的氨基酸残基NANWELERT (SEQ ID NO:157)。在一些方面,ActRIIB结合蛋白与包含VH SEQ ID NO:144和VL SEQ ID NO:151的抗体竞争结合ActRIIB的氨基酸残基VKKGCWLDD (SEQ ID NO:158)。在一些方面,ActRIIB结合蛋白与包含VH SEQ ID NO:144和VL SEQ ID NO:151的抗体竞争结合ActRIIB的氨基酸残基NANWELERT (SEQ ID NO:157) 和氨基酸残基VKKGCWLDD (SEQ ID NO:158)。在其他方面,ActRIIB结合蛋白不特异性结合ActRIIA。

[0226] 在一些方面,ActRII结合蛋白与包含VH SEQ ID NO:84、98、105、112或119和VL SEQ ID NO:91的抗体竞争结合ActRIIB和/或ActRIIA。在其他方面,ActRII结合蛋白与包含

VH SEQ ID NO:84、98、105、112或119和VL SEQ ID NO:91的抗体结合ActRIIB和/或ActRIIA的相同表位。

[0227] 在一些方面,ActRII结合蛋白结合ActRIIB的氨基酸残基CCEGNFCNER (SEQ ID NO:159)。

[0228] 在一些方面,ActRII结合蛋白结合ActRIIB的氨基酸残基GCWLDDFNCYDR (SEQ ID NO:160)。

[0229] 在一些方面,ActRII结合蛋白结合ActRIIB的氨基酸残基NANWELERT (SEQ ID NO:157)。在一些方面,ActRII结合蛋白结合ActRIIB的氨基酸残基NANWELERT (SEQ ID NO:157)和氨基酸残基GCWLDDFNCYDR (SEQ ID NO:160)。在一些实施方案中,ActRII结合蛋白结合ActRIIB的氨基酸残基NANWELERT (SEQ ID NO:157)和氨基酸残基CCEGNFCNER (SEQ ID NO:159)。在其他实施方案中,ActRII结合蛋白结合ActRIIB的氨基酸残基NANWELERT (SEQ ID NO:157)、氨基酸残基CCEGNFCNER (SEQ ID NO:159)和氨基酸残基GCWLDDFNCYDR (SEQ ID NO:160)。

[0230] 在一些方面,ActRII结合蛋白结合ActRIIA的氨基酸残基CCEGNMCNEK (SEQ ID NO:161)。

[0231] 在一些方面,ActRII结合蛋白结合ActRIIA的氨基酸残基ECLFFNANWEKD (SEQ ID NO:162)。在其他方面,ActRII结合蛋白结合ActRIIA的氨基酸残基CCEGNMCNEK (SEQ ID NO:161)和氨基酸残基ECLFFNANWEKD (SEQ ID NO:162)。

[0232] 在一些方面,ActRII结合蛋白结合ActRIIA的氨基酸残基CWLDDINCYDRT (SEQ ID NO:163)。在其他实施方案中,ActRII结合蛋白结合ActRIIA的氨基酸残基CCEGNMCNEK (SEQ ID NO:161)、氨基酸残基ECLFFNANWEKD (SEQ ID NO:162)和氨基酸残基CWLDDINCYDRT (SEQ ID NO:163)。

[0233] 在一些方面,ActRII结合蛋白结合ActRIIB的氨基酸残基CCEGNFCNER (SEQ ID NO:159)和ActRIIA的氨基酸残基CCEGNMCNEK (SEQ ID NO:161)。

[0234] 在一些方面,ActRII结合蛋白结合ActRIIB的氨基酸残基NANWELERT (SEQ ID NO:157)和ActRIIA的氨基酸残基ECLFFNANWEKD (SEQ ID NO:162)。在其他方面,ActRII结合蛋白结合ActRIIB的氨基酸残基CCEGNFCNER (SEQ ID NO:159)和氨基酸残基NANWELERT (SEQ ID NO:157)以及ActRIIA的氨基酸残基CCEGNMCNEK (SEQ ID NO:161)和氨基酸残基ECLFFNANWEKD (SEQ ID NO:162)。在其他方面,ActRII结合蛋白结合ActRIIB的氨基酸残基CCEGNFCNER (SEQ ID NO:159)、氨基酸残基NANWELERT (SEQ ID NO:157)和氨基酸残基GCWLDDFNCYDR (SEQ ID NO:160)以及ActRIIA的氨基酸残基CCEGNMCNEK (SEQ ID NO:161)、氨基酸残基ECLFFNANWEKD (SEQ ID NO:162)和氨基酸残基CWLDDINCYDRT (SEQ ID NO:163)。

[0235] 在一些方面,ActRIIB和ActRIIA结合蛋白包含VH SEQ ID NO:84和VL SEQ ID NO:91。在一些方面,ActRIIB结合蛋白与包含VH SEQ ID NO:84和VL SEQ ID NO:91的抗体竞争结合ActRIIB和ActRIIA。在其他方面,ActRII结合蛋白与包含VH SEQ ID NO:84和VL SEQ ID NO:91的抗体结合ActRIIB和ActRIIA的相同表位。

[0236] 在一些方面,ActRIIB和ActRIIA结合蛋白包含VH SEQ ID NO:165和VL SEQ ID NO:172。在一些方面,ActRIIB结合蛋白与包含VH SEQ ID NO:165和VL SEQ ID NO:172的抗体竞争结合ActRIIB和ActRIIA。在其他方面,ActRII结合蛋白与包含VH SEQ ID NO:165和

VL SEQ ID NO:172的抗体结合ActRIIB和ActRIIA的相同表位。

[0237] 在一些方面,ActRIIB和ActRIIA结合蛋白与包含VH SEQ ID NO:84和VL SEQ ID NO:91的抗体竞争结合ActRIIB的氨基酸残基CCEGNFCNER (SEQ ID NO:159)。在一些方面,ActRIIB和ActRIIA结合蛋白与包含VH SEQ ID NO:84和VL SEQ ID NO:91的抗体竞争结合ActRIIB的氨基酸残基NANWELERT (SEQ ID NO:157)。在其他方面,ActRIIB和ActRIIA结合蛋白与包含VH SEQ ID NO:84和VL SEQ ID NO:91的抗体竞争结合ActRIIB的氨基酸残基CCEGNFCNER (SEQ ID NO:159) 和氨基酸残基NANWELERT (SEQ ID NO:157)。

[0238] 在一些方面,ActRIIB和ActRIIA结合蛋白与包含VH SEQ ID NO:165和VL SEQ ID NO:172的抗体竞争结合ActRIIB的氨基酸残基CCEGNFCNER (SEQ ID NO:159)。在一些方面,ActRIIB和ActRIIA结合蛋白与包含VH SEQ ID NO:165和VL SEQ ID NO:172的抗体竞争结合ActRIIB的氨基酸残基NANWELERT (SEQ ID NO:157)。在其他方面,ActRIIB和ActRIIA结合蛋白与包含VH SEQ ID NO:165和VL SEQ ID NO:172的抗体竞争结合ActRIIB的氨基酸残基CCEGNFCNER (SEQ ID NO:159) 和氨基酸残基NANWELERT (SEQ ID NO:157)。

[0239] 在一些方面,ActRIIB和ActRIIA结合蛋白与包含VH SEQ ID NO:84和VL SEQ ID NO:91的抗体竞争结合ActRIIB的氨基酸残基GCWLDDFNCYDR (SEQ ID NO:160)。

[0240] 在一些方面,ActRIIB和ActRIIA结合蛋白与包含VH SEQ ID NO:165和VL SEQ ID NO:172的抗体竞争结合ActRIIB的氨基酸残基GCWLDDFNCYDR (SEQ ID NO:160)。

[0241] 在一些方面,ActRIIB和ActRIIA结合蛋白与包含VH SEQ ID NO:84和VL SEQ ID NO:91的抗体竞争结合ActRIIB的氨基酸残基CCEGNFCNER (SEQ ID NO:159)、氨基酸残基NANWELERT (SEQ ID NO:157) 和氨基酸残基GCWLDDFNCYDR (SEQ ID NO:160)。

[0242] 在一些方面,ActRIIB和ActRIIA结合蛋白与包含VH SEQ ID NO:165和VL SEQ ID NO:172的抗体竞争结合ActRIIB的氨基酸残基CCEGNFCNER (SEQ ID NO:159)、氨基酸残基NANWELERT (SEQ ID NO:157) 和氨基酸残基GCWLDDFNCYDR (SEQ ID NO:160)。

[0243] 在一些方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB和ActRIIA,并且包含VH SEQ ID NO:84、98、105、112或119。在额外方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB和ActRIIA,并且包含VL SEQ ID NO:91。在其他方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB和ActRIIA,并且包含VH SEQ ID NO:84、98、105、112或119;和VL SEQ ID NO:91。

[0244] 在一些方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB和ActRIIA,并且包含VH SEQ ID NO:165。在额外方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB和ActRIIA,并且包含VL SEQ ID NO:172。在其他方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB和ActRIIA,并且包含VH SEQ ID NO:165;和VL SEQ ID NO:172。

[0245] 在一些方面,ActRIIB和ActRIIA结合蛋白包含VH SEQ ID NO:84和VL SEQ ID NO:91。在其他方面,ActRII结合蛋白与包含VH SEQ ID NO:84和VL SEQ ID NO:91的抗体结合ActRIIB和ActRIIA的相同表位。

[0246] 在一些方面,ActRIIB和ActRIIA结合蛋白包含VH SEQ ID NO:98和VL SEQ ID NO:91。在一些方面,ActRIIB结合蛋白与包含VH SEQ ID NO:98和VL SEQ ID NO:91的抗体竞争结合ActRIIB和ActRIIA。在其他方面,ActRII结合蛋白与包含VH SEQ ID NO:98和VL SEQ ID NO:91的抗体结合ActRIIB和ActRIIA的相同表位。

[0247] 在一些方面,ActRIIB和ActRIIA结合蛋白包含VH SEQ ID NO:105和VL SEQ ID

NO:91。在一些方面,ActRIIB结合蛋白与包含VH SEQ ID NO:105和VL SEQ ID NO:91的抗体竞争结合ActRIIB和ActRIIA。在其他方面,ActRII结合蛋白与包含VH SEQ ID NO:105和VL SEQ ID NO:91的抗体结合ActRIIB和ActRIIA的相同表位。

[0248] 在一些方面,ActRIIB和ActRIIA结合蛋白包含VH SEQ ID NO:112和VL SEQ ID NO:91。在一些方面,ActRIIB结合蛋白与包含VH SEQ ID NO:112和VL SEQ ID NO:91的抗体竞争结合ActRIIB和ActRIIA。在其他方面,ActRII结合蛋白与包含VH SEQ ID NO:112和VL SEQ ID NO:91的抗体结合ActRIIB和ActRIIA的相同表位。

[0249] 在一些方面,ActRIIB和ActRIIA结合蛋白包含VH SEQ ID NO:119和VL SEQ ID NO:91。在一些方面,ActRIIB结合蛋白与包含VH SEQ ID NO:119和VL SEQ ID NO:91的抗体竞争结合ActRIIB和ActRIIA。在其他方面,ActRII结合蛋白与包含VH SEQ ID NO:119和VL SEQ ID NO:91的抗体结合ActRIIB和ActRIIA的相同表位。

[0250] 在一些方面,ActRIIA结合蛋白包含VH SEQ ID NO:125和VL SEQ ID NO:132。在一些方面,ActRIIA结合蛋白与包含VH SEQ ID NO:125和VL SEQ ID NO:132的抗体竞争结合ActRIIA。在其他方面,ActRII结合蛋白与包含VH SEQ ID NO:125和VL SEQ ID NO:132的抗体结合ActRIIA的相同表位。

[0251] 在一些方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB,并且包含一组CDR:VH-CDR1、VH-CDR2和VH-CDR3,其中这组CDR与CDR参照组同一,或相对于CDR参照组具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或少于十个氨基酸取代、缺失和/或插入,在CDR参照组中:(a) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:3或58;(b) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:4或59;或(c) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:46。在其他方面,ActRIIB结合蛋白具有至少一种选自由以下组成的组的特征:(a) 与ActRII配体(例如活化素A、活化素B、GDF1、GDF3、GDF8(肌抑素)、GDF11、BMP6、BMP7、BMP9或BMP10)竞争结合ActRIIB;(b) 使表达ActRIIB的细胞中在ActRIIB配体(例如活化素A或GDF8)存在下的Smad(例如Smad2和/或Smad3)的磷酸化减少;(c) 使表达ActRIIB以及ALK4和/或ALK7的细胞中在ActRIIB配体存在下的ALK4和/或ALK7的磷酸化减少;和(d) 以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ 的 K_D (例如通过BIACORE®分析所测定)结合ActRIIB。在一些方面,ActRIIB结合蛋白具有2、3或4种以上特征。在一些方面,ActRIIB结合蛋白具有至少2种或至少3种以上特征。

[0252] 在一些方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB,并且包含一组CDR:VL-CDR1、VL-CDR2和VL-CDR3,其中这组CDR与CDR参照组同一,或相对于CDR参照组具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或少于十个氨基酸取代、缺失和/或插入,在CDR参照组中:(a) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:51;(b) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:52;或(c) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:53。在其他方面,ActRIIB结合蛋白具有至少一种选自由以下组成的组的特征:(a) 与ActRII配体(例如活化素A、活化素B、GDF1、GDF3、GDF8(肌抑素)、GDF11、BMP6、BMP7、BMP9或BMP10)竞争结合ActRIIB;(b) 使表达ActRIIB的细胞中在ActRIIB配体(例如活化素A或GDF8)存在下的Smad(例如Smad2和/或Smad3)的磷酸化减少;(c) 使表达ActRIIB以及ALK4和/或ALK7的细胞中在ActRIIB配体存在下的ALK4和/或ALK7的磷酸化减少;和(d) 以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ 的 K_D (例如通过BIACORE®分析所测定)结合ActRIIB。在一些方面,ActRIIB结合蛋白具有2、3或4种以上特征。在一些方面,ActRIIB结合蛋白具有至少2种或至少3种以上特征。

[0253] 在额外方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB,并且包含一组CDR:VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2和VL-CDR3,其中这组CDR与CDR参照组同一,或相对于CDR参照组具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或少于十个氨基酸取代、缺失和/或插入,在CDR参照组中:(a) VH-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:3或58;(b) VH-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:4或59;(c) VH-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:46;(d) VL-CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:51;(e) VL-CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:52;或(f) VL-CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:53。在其他方面,ActRIIB结合蛋白具有至少一种选自由以下组成的组的特征:(a) 与ActRII配体(例如活化素A、活化素B、GDF1、GDF3、GDF8(肌抑素)、GDF11、BMP6、BMP7、BMP9或BMP10)竞争结合ActRIIB;(b) 使表达ActRIIB的细胞中在ActRIIB配体(例如活化素A或GDF8)存在下的Smad(例如Smad2和/或Smad3)的磷酸化减少;(c) 使表达ActRIIB以及ALK4和/或ALK7的细胞中在ActRIIB配体存在下的ALK4和/或ALK7的磷酸化减少;和(d) 以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ 的 K_D (例如如通过BIACORE®分析所测定)结合ActRIIB。在一些方面,ActRIIB结合蛋白具有2、3或4种以上特征。在一些方面,ActRIIB结合蛋白具有至少2种或至少3种以上特征。

[0254] 在其他方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB和ActRIIA,并且包含一组VH抗原结合结构域(ABD):VH-ABD1、VH-ABD2、VH-ABD3、VL-ABD1、VL-ABD2和VL-ABD3,其中:(a) VH-ABD1具有氨基酸序列SEQ ID NO:140;(b) VH-ABD2具有氨基酸序列SEQ ID NO:141;(c) VH-ABD3具有氨基酸序列SEQ ID NO:142;(d) VL-ABD1具有氨基酸序列SEQ ID NO:92;(e) VL-ABD2具有氨基酸序列SEQ ID NO:93;或(f) VL-ABD3具有氨基酸序列SEQ ID NO:94。在其他方面,ActRIIB结合蛋白包含VH和VL。在其他方面,ActRIIB和ActRIIA结合蛋白具有至少一种选自由以下组成的组的特征:(a) 与ActRII配体(例如活化素A、活化素B、GDF1、GDF3、GDF8(肌抑素)、GDF11、BMP6、BMP7、BMP9或BMP10)竞争结合ActRIIB或ActRIIA;(b) 使表达ActRIIB和/或ActRIIA的细胞中在ActRIIB和/或ActRIIA配体(例如活化素A)存在下的Smad(例如Smad2和/或Smad3)的磷酸化减少;(c) 使表达ActRIIB和/或ActRIIA以及ALK4和/或ALK7的细胞中在ActRIIB和/或ActRIIA配体存在下的ALK4和/或ALK7的磷酸化减少;和(d) 以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ 的 K_D (例如如通过BIACORE®分析所测定)结合ActRIIB和/或ActRIIA。在一些方面,ActRIIB和ActRIIA结合蛋白具有2、3或4种以上特征。在一些方面,ActRIIB和ActRIIA结合蛋白具有至少2种或至少3种以上特征。

[0255] 在一些方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIA,并且包含VH和VL,其中VH序列与参照VH序列SEQ ID NO:125同一,或相对于参照VH序列SEQ ID NO:125具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、缺失和/或插入,并且其中VL序列与参照VL序列SEQ ID NO:132同一,或相对于参照VL序列SEQ ID NO:132具有总计一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、少于十五个或零个氨基酸取代、添加和/或缺失。在其他方面,ActRIIA结合蛋白具有至少一种选自由以下组成的组的特征:(a) 与ActRIIA配体(例如活化素A、活化素B、GDF1、GDF3或Nodal)竞争;(b) 使表达ActRIIA的细胞中在ActRIIA配体(例如活化素A)存在下的Smad(例如Smad2和/或Smad3)的磷酸化减少;(c) 使表达ActRIIA以及ALK4和/或ALK7的细胞中在ActRIIA配体存在下的ALK4和/或ALK7的磷酸化减少;和(d) 以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ 的 K_D (例如如通过BIACORE®分析所测定)结合ActRIIA。在一些方面,ActRIIA结合蛋白具有2、3或4种以上特征。在一些

方面,ActRIIA结合蛋白具有至少2种或至少3种以上特征。

[0256] 在一些方面,ActRII结合蛋白是特异性结合ActRII的抗体。在一些方面,ActRII抗体特异性结合ActRIIB和/或ActRIIA。在一些方面,抗ActRII抗体是鼠抗体、人源化抗体、嵌合抗体、单克隆抗体、多克隆抗体、重组抗体、多特异性抗体或其任何组合。在一些方面,抗ActRII抗体是Fv片段、Fab片段、F(ab')₂片段、Fab'片段、dsFv片段、scFv片段或sc(Fv)₂片段。

[0257] 在一些方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRII(例如ActRIIA和/或ActRIIB),并且阻断ActRII配体(例如GDF8(肌抑素)和/或活化素)的活性。在一些方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRII(例如,并且使与ActRII配体(例如GDF8(肌抑素)和/或活化素)的活性相关的肌肉形成抑制或脂肪形成增加减少。在一些方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRII,并且治疗或改善一种或多种与肌肉病症或代谢病症相关的疾患。在一些方面,肌肉病症是归因于疾病或废用的肌肉损耗。在一些方面,代谢病症是糖尿病、肥胖症、高血糖症或骨损失。

[0258] 在特定方面,ActRIIB结合蛋白(例如抗ActRIIB抗体或抗ActRIIB和ActRIIA抗体)抑制或减少由GDF8(肌抑素)对ActRIIB的结合或GDF8介导的ActRIIB Smad信号传导。在另一方面,ActRIIB结合蛋白使肌肉形成抑制或脂肪形成增加减少。在一些方面,ActRIIB结合蛋白结合ActRIIB,并且抑制或减轻一种或多种与肌肉病症或代谢病症相关的疾患。在一些方面,肌肉病症是归因于疾病或废用的肌肉损耗。在一些方面,代谢病症是糖尿病、肥胖症、高血糖症或骨损失。使受试者的肌肉质量或强度增加。

[0259] 在某些方面,由本文所述的ActRII结合蛋白(例如抗ActRIIB抗体和抗ActRIIA抗体)对ActRII(例如ActRIIB和/或ActRIIA)活性的阻断会抑制或减轻一种或多种与肌肉病症诸如肌肉损耗相关的疾患。在其他方面,对ActRII的阻断会抑制或减轻一种或多种与归因于疾病或废用的肌肉损耗相关的疾患。在特定方面,ActRII结合蛋白(例如抗ActRIIB抗体或抗ActRIIB和ActRIIA抗体)抑制或减少由GDF8对ActRIIB的结合。在另一方面,ActRIIB结合蛋白抑制或减少通过Smad依赖性路径达成的肌肉分化抑制。

[0260] 在一些方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB,并且阻断ActRIIB配体介导的活性。已知一些ActRIIB配体诸如GDF-8是骨骼肌组织的负性调控子,并且已知肌抑素信号传导会导致肌肉质量变化。ActRIIB配体介导的信号传导也可调节肌肉特异性酶(例如肌酸激酶)的产生,刺激肌母细胞增殖,并且调节前脂肪细胞分化成脂肪细胞。肌抑素活性增加已与肌肉损耗病症、归因于不活动的肌肉损失以及包括糖尿病、肥胖症、高血糖症和骨损失的代谢病症相关联。ActRIIB配体介导的活性增加也已与年龄相关的脂肪与肌肉比率增加和年龄相关的肌肉萎缩相关联。在一些方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB,并且使与一些ActRIIB配体的活性相关的肌肉形成抑制或脂肪形成增加减少。在一些方面,ActRII结合蛋白特异性结合ActRIIB,并且治疗或改善一种或多种与肌肉病症或代谢病症相关的疾患。在一些方面,肌肉病症是归因于疾病或废用的肌肉损耗。在一些方面,代谢病症是糖尿病、肥胖症、高血糖症或骨损失。ActRIIB配体介导的活性可使用本领域公知的方法诸如本文所述的那些来测定。

[0261] 在某些方面,由本文所述的ActRII结合蛋白(例如抗ActRIIB抗体和抗ActRIIA抗体)对ActRII(例如ActRIIB和/或ActRIIA)活性的阻断会减轻一种或多种与纤维化相关的

疾患。在特定方面,ActRIIB结合蛋白抑制或减少ActRIIB介导的纤维化病变发展、重量减轻或其他临床症状、和/或与纤维化疾患的发展相关的生物分子表达(例如mRNA或蛋白质表达)改变。在特定方面,ActRIIA结合蛋白抑制或减少ActRIIA介导的纤维化病变发展、重量减轻或其他临床症状、和/或与纤维化疾患的发展相关的生物分子表达(例如mRNA或蛋白质表达)改变。

[0262] 如上所指示,含有结合ActRII的VH和/或VL氨基酸序列的抗ActRII抗体(例如全长ActRIIB抗体以及其ActRII结合抗体片段和变体和衍生物)可与本文阐述的序列具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性。在一些方面,结合ActRII的VH和/或VL氨基酸序列相对于本文阐述的序列包含8、7、6、5、4、3、2、1个氨基酸添加、取代(例如保守性取代)或缺失。在额外方面,结合ActRII的VH和/或VL氨基酸序列相对于本文阐述的序列包含1、2、3、4、5个或更多个氨基酸添加、取代(例如保守性取代)或缺失。含有与某一VH区或VL区具有某一类似性百分比或具有一个或多个取代、缺失和/或插入(例如保守性取代)的VH区和VL区的抗ActRII抗体可通过以下方式来获得:对编码本文所述的VH区和/或VL区的核酸分子进行诱变(例如定点诱变或PCR介导的诱变),随后测试所编码经改变抗体与ActRII的结合,以及任选使用本文所述的功能性测定或本领域中已知的可常规地被修改以测试保留的功能的测定来测试保留的功能。

[0263] ActRII结合蛋白诸如抗ActRIIB抗体(例如全长ActRIIB抗体以及其ActRII结合抗体片段和变体和衍生物)对hActRIIB、murActRIIB的亲和力或亲合力可使用本领域中已知的任何适合方法以实验方式测定,所述方法例如流式细胞术、酶联免疫吸附测定(ELISA)或放射免疫测定(RIA)或动力学方法(例如BIACORE®或KINEXA®分析)。可易于采用直接结合测定和竞争性结合测定形式。(参见例如Berzofsky等,"Antibody-Antigen Interactions,"Fundamental Immunology,Paul,W.E.编,Raven Press:New York,N.Y.(1984);Kuby,Immunology,W.H.Freeman and Company:New York,N.Y.(1992);以及本文所述的方法。)如果在不同条件(例如盐浓度、pH、温度)下测量,那么特定抗体-抗原相互作用的测量亲和力可变化。因此,用ActRII结合蛋白和ActRII的归一化溶液进行亲和力和其他ActRII结合参数(例如 K_D 或 K_d 、 $K_{\text{结合}}$ 、 $K_{\text{解离}}$)的测量,并且使用如本文所述或另外在本领域中已知的归一化条件和方法进行测量。

[0264] 本公开进一步提供一种ActRII结合蛋白诸如如本文所述的抗ActRIIB抗体和/或抗ActRIIA抗体,其中所述ActRII结合蛋白缀合于异源剂。在某些方面,异源剂是抗微生物剂、治疗剂、前药、肽、蛋白质、酶、脂质、生物应答调节剂、药物剂、淋巴因子、异源性抗体或抗体片段、可检测标记或聚乙二醇(PEG)。异源缀合ActRII结合蛋白在本文中其他地方更详细讨论。

[0265] 在某些方面,ActRII结合蛋白不是抗ActRII抗体。用于鉴定和产生以高亲和力结合蛋白质靶标的非抗体多肽的多种方法在本领域中是已知的。参见例如Skerra,Curr.Opin.Biotech.18:295-304(2007);Hosse等,Protein Science 15:14-27(2006);Gill等,Curr.Opin.Biotechnol.17:653-658(2006);Nygren,FEBS J.275:2668-2676(2008);以及Skerra,FEBS J.275:2677-2683(2008),其各自以引用的方式整体并入本文。在一些方面,噬菌体展示技术可用于鉴定/产生ActRII结合蛋白。在一些方面,ActRII结合蛋白包含基于选自由以下组成的组的类型的蛋白质骨架:VASP多肽、禽胰多肽(aPP)、四连

接素(tetranectin)(基于CTLD3)、affilin(基于 γ B-晶状体蛋白(γ B-crystallin)/泛素)、打结素(knottin)、SH3结构域、PDZ结构域、tendamistat、转铁蛋白(transferrin)、锚蛋白(ankyrin)共有重复结构域(例如DARPin)、载脂蛋白(lipocalin)折叠(例如抗运载蛋白(anticalin)和双运载蛋白(Duocalin))、蛋白质表位模拟物(PEM)、maxybody/亲合多聚体(avimer)、结构域抗体、纤维连接蛋白(fibronectin)结构域(例如10Fn3,参见例如美国申请公布号2003/0170753和20090155275,其各自以引用的方式整体并入本文)、蛋白A的结构域(例如亲和体(Affibody))以及硫氧还蛋白(thioredoxin)。

[0266] 在一些方面,本公开提供一种与本文提供的抗ActRIIA抗体竞争结合ActRIIA的ActRIIA结合蛋白(例如抗ActRIIA抗体,诸如全长抗ActRIIA抗体和ActRIIA结合抗体片段)。在一些方面,本公开提供一种与本文提供的ActRIIA结合蛋白结合ActRIIA的相同表位的ActRIIA结合蛋白。

[0267] 在一些方面,本公开提供一种与本文提供的抗ActRIIB抗体竞争结合ActRIIB的ActRIIB结合蛋白(例如抗ActRIIB抗体,诸如全长抗ActRIIB抗体和ActRIIB结合抗体片段)。在一些方面,本公开提供一种与本文提供的ActRIIB结合蛋白结合ActRIIB的相同表位的ActRIIB结合蛋白。测试ActRII结合蛋白抑制例如参照结合蛋白结合ActRIIB的能力证明所述测试ActRII结合蛋白可与所述参照抗体竞争结合ActRIIB,所述参照结合蛋白诸如包含VH序列SEQ ID NO:40和VL序列SEQ ID NO:9、或VH序列SEQ ID NO:119和VL序列SEQ ID NO:91的抗体。根据非限制性理论,这种ActRIIB结合蛋白可与它与其竞争的ActRIIB参照抗体结合ActRIIB上的相同或相关(例如在结构上类似或在空间上邻近)表位。在一个方面,ActRIIB结合蛋白与包含VH序列SEQ ID NO:40和VL序列SEQ ID NO:9的抗体结合ActRIIB上的相同表位。

[0268] 已知ActRII受体诸如ActRIIB和ActRIIA会使ActRI共受体(例如Alk4和Alk7)磷酸化,并且通过Smad(例如Smad2和/或Smad3)的磷酸化来传导信号。在一些方面,ActRII结合蛋白(例如抗ActRIIB抗体和抗ActRIIA抗体)可使ActRII介导的对它的同源ActRI受体的磷酸化减少。在一些方面,ActRIIB结合蛋白(例如抗ActRIIB抗体)可使ActRIIB介导的对ALK4和/或ALK7的磷酸化减少。在一些方面,ActRIIA结合蛋白(例如抗ActRIIA抗体)可使ActRIIA介导的对ALK4和/或ALK7的磷酸化减少。在一些方面,ActRII结合蛋白可抑制ActRII2表达性细胞中ActRII介导的Smad(例如Smad2和/或Smad3)磷酸化。在一些方面,ActRIIB结合蛋白(例如抗ActRIIB抗体)可使表达ActRIIB的细胞中ActRIIB介导的Smad(例如Smad2和/或Smad3)磷酸化减少。在一些方面,ActRIIA结合蛋白(例如抗ActRIIA抗体)可使表达ActRIIA的细胞中ActRIIA介导的Smad(例如Smad2和/或Smad3)磷酸化减少。在一些方面,ActRII受体表达性细胞是人细胞。

[0269] 在一些方面,ActRII结合蛋白具有至少一种选自以下的特征:(a)与活化素A竞争结合ActRIIA和/或ActRIIB;(b)使表达ActRIIA和/或ActRIIB的细胞中在ActRIIA和/或ActRIIB配体(例如活化素A)存在下的Smad(例如Smad2和/或Smad3)的磷酸化减少;(c)使表达ActRIIA和/或ActRIIB以及ALK4和/或ALK7的细胞中在ActRIIB和/或ActRIIA配体存在下的ALK4和/或ALK7的磷酸化减少;和(d)以如通过BIACORE®或通过KINEXA®测定的 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ 的 K_D 结合ActRIIA和/或ActRIIB。

[0270] 在一些方面,如使用基于细胞的测定所测量,ActRII结合蛋白(例如抗ActRII抗

体) 遏制表达ActRII的细胞中ActRII介导的对ActRI受体(例如ALK4和/或ALK7)的磷酸化, 或对Smad(例如Smad2和/或Smad3)的磷酸化。在一些方面, 如使用基于细胞的测定所测量, ActRII结合蛋白以低于500pM、低于350pM、低于250pM、低于150pM、低于100pM、低于75pM、低于60pM、低于50pM、低于40pM、低于30pM、低于20pM、低于15pM、低于10pM或低于5pM的 IC_{50} 遏制ActRII介导的磷酸化。

[0271] ActRII结合蛋白的制备

[0272] 在一些方面, ActRII结合蛋白结合ActRII(例如ActRIIB和ActRIIA)的细胞外结构域。在其他方面, ActRII结合蛋白是抗ActRIIA抗体和/或抗ActRIIB抗体, 诸如全长抗ActRIIA抗体和全长抗ActRIIB抗体以及其ActRII结合抗体片段和变体和衍生物。

[0273] ActRII结合蛋白可易于使用已知技术制备。单克隆抗ActRII(例如ActRIIB和ActRIIA)抗体可使用本领域中已知的技术制备, 所述技术包括杂交瘤方法, 诸如由Kohler和Milstein, *Nature* 256:495-497 (1975) 所述的那些。使用杂交瘤方法, 如上所述使小鼠、仓鼠或其他适当宿主动物免疫以引发由淋巴细胞产生将特异性结合免疫抗原的抗体。淋巴细胞也可在体外加以免疫。在免疫之后, 将淋巴细胞分离, 并且与适合骨髓瘤细胞系融合以形成杂交瘤细胞, 可接着对所述杂交瘤细胞进行选择以与未融合淋巴细胞和骨髓瘤细胞分开。如通过免疫沉淀、免疫印迹或通过体外结合测定(例如放射免疫测定(RIA); 酶联免疫吸附测定(ELISA))确定的产生特异性针对ActRII诸如hActRIIB和hActRIIA的单克隆抗体的杂交瘤可接着使用标准方法(参见例如Goding, *Monoclonal Antibodies: Principles and Practice*, Academic Press, 1986)在体外培养中加以增殖, 或在体内以腹水肿瘤形式在动物中加以增殖。单克隆抗体可接着如以上对于多克隆抗体所述从培养基或腹水液纯化。

[0274] 提供的单克隆抗体也可使用如美国专利号4,816,567中所述的重组DNA方法制备, 其中诸如通过使用特异性扩增编码抗体的重链和轻链的基因的寡核苷酸引物进行RT-PCR来从成熟B细胞或杂交瘤细胞分离编码单克隆抗体的多核苷酸, 并且使用已知程序测定它们的序列。接着将编码重链和轻链的经分离的多核苷酸克隆至适合表达载体中, 所述表达载体在转染至不另外产生免疫球蛋白的宿主细胞诸如大肠杆菌细胞、猿猴COS细胞、中国仓鼠卵巢(CHO)细胞、Per.C6细胞或骨髓瘤细胞(例如NS0细胞)中时, 由宿主细胞产生单克隆抗体。重组抗ActRII单克隆抗体也可易于使用已知技术从表达所需物种的CDR的噬菌体展示文库分离(参见例如McCafferty等, *Nature* 348:552-554 (1990); Clackson等, *Nature* 352:624-628 (1991); 以及Marks等, *J. Mol. Biol.* 222:581-597 (1991))。

[0275] 抗ActRII抗体可任选被人源化、重塑和工程改造来显示对ActRII抗原(例如ActRIIB和ActRIIA)的高亲和力以及其他有利生物性质。举例来说, 人源化(或人)抗ActRII抗体可易于使用通常可用的三维免疫球蛋白建模以及用于选择框架(FW)残基、共有序列和种系序列的已知程序来设计和制备以提供所需抗体特征, 诸如对ActRII的增加的亲和力。

[0276] 亲和力成熟策略和链改组策略在本领域中是已知的, 并且可用于产生本文公开的高亲和力抗ActRII(例如抗ActRIIA和/或抗ActRIIB)抗体以及ActRII结合蛋白的衍生物和变体。参见例如Marks等, *Bio/Technology* 10:779-783 (1992), 其以引用的方式整体并入本文。用于产生本文公开的高亲和力抗ActRII(例如抗ActRIIA和/或抗ActRIIB)抗体以及ActRII结合蛋白的衍生物和变体的另一策略在于使用对一个或多个所选VH和/或VL基因的随机诱变以在整个可变结构域内产生突变来产生携带本公开的CDR源性序列的新型VH区或

VL区。用途易出错PCR的这种技术由Gram等人(PNAS USA 89:3576-3580(1992))所述。在一些实施方案中,在一组VH CDR和/或VL CDR内产生一个或两个氨基酸取代。另一策略使用对编码本文公开的抗ActRII抗体的VH或VL基因的CDR区的直接诱变。所述技术的实例由Barbas等人(PNAS USA 91:3809-3813(1994))和Schier等人(J.Mol.Biol.263:551-567(1996))公开。

[0277] 对本公开的抗ActRII抗体的人源化、重塑或工程改造可使用任何已知方法进行,所述方法包括但不限于Jones等,Nature 321:522(1986);Riechmann等,Nature 332:323(1988);Verhoeyen等,Science 239:1534(1988),Sims等,J.Immunol.151:2296(1993);Chothia等,J.Mol.Biol.196:901(1987),Carter等,PNAS USA 89:4285(1992);Presta等,J.Immunol.151:2623(1993),美国专利号5,639,641;5,723,323;5,976,862;5,824,514;5,817,483;5,814,476;5,763,192;5,723,323;5,766,886;5,714,352;6,204,023;6,180,370;5,693,762;5,530,101;5,585,089;5,225,539;4,816,567;7,557,189;7,538,195;和7,342,110;国际申请号PCT/US98/16280;PCT/US96/18978;PCT/US91/09630;PCT/US91/05939;PCT/US94/01234;PCT/GB89/01334;PCT/GB91/01134;PCT/GB92/01755;国际申请公布号W090/14443;W090/14424;W090/14430;以及欧洲专利公布号EP 229246中所述的那些;所述参考文献各自以引用的方式整体并入本文。同样,已知测定可用于容易地选择显示合乎需要的特征的ActRII抗体(例如用于测定与ActRII的结合亲和力的测定;交叉阻断测定诸如本文所述的基于 **BIACORE®** 的人ActRII结合蛋白竞争结合测定)。

[0278] 用于对非人抗体或人抗体进行工程改造、人源化或重塑的方法也可加以使用,并且在本领域中是已知的。人源化、重塑或以类似方式工程改造的抗体可具有一个或多个来自非人来源的氨基酸残基,所述非人来源例如但不限于小鼠、大鼠、兔、非人灵长类动物或其他哺乳动物。这些非人氨基酸残基用通常取自己知人序列的“输入”可变结构域、恒定结构域或其他结构域的常常被称为“输入”残基的残基替换。所述经输入序列可用于降低免疫原性,或降低、增强或改进结合、亲和力、缔合速率、解离速率、亲合力、特异性、半衰期或如本领域中已知的任何其他适合特征。优选地,维持一部分或全部非人CDR序列或人CDR序列,而可变区和恒定区的非人序列可用人氨基酸或其他氨基酸替换。

[0279] 编码ActRII结合蛋白诸如全长抗ActRIIA抗体或抗ActRIIB抗体的核酸可进一步使用重组DNA技术以许多不同方式修饰以产生替代性抗体。在一些方面,编码例如小鼠单克隆抗体的轻链和重链的恒定结构域的核酸可被替代成(a)例如人抗体的那些编码区以产生嵌合抗体,或(b)非免疫球蛋白编码核酸以产生融合抗体。在一些方面,恒定区被截短或移除以产生单克隆抗体的所需抗体片段。对可变区编码序列的定点诱变或高密度诱变可用于使单克隆抗体的特异性、亲和力等最优化。

[0280] 抗ActRII人抗体可使用本领域中已知的众多技术中的任一者来直接制备。(参见例如Cole等,Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy,Alan R.Liss,第77页(1985);Boemer等,J.Immunol.147(1):86-95(1991);以及美国专利号5,750,373)。类似地,人抗ActRII抗体可易于从在体外加免疫或从经免疫个体分离的产生针对ActRII(例如ActRIIB和ActRIIA)的抗体永生生化人B淋巴细胞获得。

[0281] 人抗ActRII抗体也可选自表达人抗体的噬菌体文库,如例如于Vaughan等,Nat.Biotech.14:309-314(1996),Sheets等,PNAS95:6157-6162(1998),Hoogenboom and

Winter, J. Mol. Biol. 227:381 (1991), 以及 Marks 等, J. Mol. Biol. 222:581 (1991) 中所述。用于产生和筛选抗体噬菌体文库的技术也描述于美国专利号 5,969,108; 6,172,197; 5,885,793; 6,521,404; 6,544,731; 6,555,313; 6,582,915; 6,593,081; 6,300,064; 6,653,068; 6,706,484; 和 7,264,963; 以及 Rothe 等, J. Mol. Biol. 376 (4):1182-1200 (2008) (其各自以引用的方式整体并入本文) 中。

[0282] 人抗 ActRII 抗体也可在能够在免疫后在不存在内源性免疫球蛋白产生下产生人抗体的含有人免疫球蛋白基因座的转基因小鼠中制备。这个途径例如描述于美国专利号 5,545,807; 5,545,806; 5,569,825; 5,625,126; 5,633,425; 和 5,661,016 中。

[0283] 人抗 ActRII 抗体也可从基于酵母的抗体递呈文库选择和/或分离, 如例如于其各自的内容以引用的方式整体并入本文的 W0012/009568; W009/036379; W010/105256; W003/074679 和美国申请公布号 US2002/0177170 中所公开。所述文库被电子设计来反映由人免疫前谱系提供的多样性。

[0284] 或者, 抗 ActRII 抗体可选自酵母展示的抗体文库, 参见例如: Blaise 等, Gene 342 (2):211-218 (2004); Boder 等, Nat Biotechnol. 15 (6):553-557 (1997); Kuroda 等, Biotechnol. Lett. 33 (1):1-9 (2011)。综述; Lauer 等, J. Pharm. Sci. 101 (1):102-15 (2012); Orcutt K.D. 和 Wittrup K.D. Antibody Engineering, yeast display and selectios (2010), 207-233; Rakestraw 等, Protein Eng. Des. Sel. 24 (6):525-30 (2011); 以及美国专利号 6,423,538; 6,696,251; 和 6,699,658。

[0285] 已知用于产生抗原结合抗体片段的各种技术。在传统上, 通过蛋白水解消化完整抗体来获得这些片段 (参见例如 Morimoto 等, J. Biochem. Biophys. Meth. 24:107-117 (1993); 以及 Brennan 等, Science 229:81 (1985))。在某些方面, 重组产生 ActRII 结合抗体片段。Fab、Fv 和 scFv 抗体片段全都可在大肠杆菌或其他宿主细胞中表达并从中分泌, 由此允许产生大量这些片段。这种 ActRII 结合抗体片段可另外从以上讨论的抗体噬菌体文库分离。在一些方面, ActRII 结合抗体片段是如美国专利号 5,641,870 中所述的线性抗体。用于产生抗原结合抗体片段的其他技术在本领域中是已知的。

[0286] 已知技术可易于被改适来产生结合 ActRII 的单链抗体 (参见例如美国专利号 4,946,778)。此外, 已知方法可常规地被改适来构建 Fab 表达文库 (参见例如 Huse 等, Science 246:1275-1281 (1989)) 以允许快速和有效鉴定对 ActRII 具有所需特异性的单克隆 Fab 片段。可通过本领域中已知的技术来产生 ActRII 结合抗体片段, 包括但不限于: (a) 通过胃蛋白酶消化抗体产生的 F(ab')₂ 片段; (b) 通过使 F(ab')₂ 片段的二硫桥还原产生的 Fab 片段, (c) 通过用木瓜蛋白酶和还原剂处理抗 ActRII 抗体产生的 Fab 片段, 和 (d) Fv 片段。

[0287] 在某些方面, ActRII 结合蛋白 (例如抗 ActRIIA 抗体和/或抗 ActRIIB 抗体) 可被修饰以使它的血清半衰期增加。这可例如通过以下方式来实现: 通过使 ActRII 结合蛋白中的适当区域突变来将补救受体结合表位并入 ActRII 结合蛋白中, 或将补救受体表位并入肽标签中, 接着使所述肽标签在任一末端或在中间融合于 ActRIIB 结合蛋白 (例如通过 DNA 或肽合成)。本领域中已知用以使 ActRII 结合蛋白的血清半衰期增加的其他方法, 例如缀合于异源性分子诸如 PEG。

[0288] 异源缀合 ActRII 结合蛋白 (例如抗 ActRIIB 抗体诸如全长抗 ActRIIB 抗体以及其 ActRIIB 结合抗体片段和变体和衍生物) 也在本公开的范围内。异源缀合 ActRII 结合蛋白由

两个共价接合的蛋白质组成。预期异源缀合ActRII结合蛋白可使用合成蛋白质化学中的已知方法(包括涉及交联剂的那些)在体外制备。举例来说,可使用二硫交换反应或通过形成硫醚键来构建免疫毒素。适于这个目的的试剂的实例包括亚氨基硫醇化物和4-巯基丁亚胺酸甲酯。

[0289] ActRII结合蛋白可包含提供抗体与ActRII(例如ActRIIB和ActRIIA)的缔合的任何类型的可变区。所述可变区可包括或源于可被诱导以发动体液应答以及产生针对ActRII抗原的免疫球蛋白的任何哺乳动物的可变区。抗ActRII抗体的可变区可例如具有人、鼠、非人灵长类动物(例如食蟹猴、猕猴等)或狼来源。在一些方面,经修饰抗ActRII抗体的可变区与恒定区两者均是人源的。在其他方面,可相容抗体的可变区(通常源于非人来源)可被工程改造或特定调适以改进结合性质或降低分子的免疫原性。在这个方面,根据本公开适用的可变区可通过使用亲和力成熟、诱变程序、链改组策略和/或本文所述或另外在本领域中已知的其他方法以包括经输入氨基酸序列来被人源化或另外被改变。

[0290] 在某些方面,抗ActRII抗体的重链与轻链两者中的可变结构域均通过至少部分替换一个或多个CDR和/或通过进行部分框架区替换和序列变化来改变。尽管CDR可源于类别或甚至子类与框架区所源于的抗体相同的抗体,但设想CDR将源于不同类别的抗体,并且在某些方面,将源于来自不同物种的抗体。不必要用来自供体可变区的完整CDR替换所有CDR以将一个可变结构域的抗原结合能力转移至另一可变结构域。更确切来说,仅必要的是转移为维持抗原结合位点的活性所必需的那些残基。常规地获得免疫原性降低的功能性抗体完全在本领域普通技术人员的能力范围内。参见例如美国专利号5,585,089、5,693,761和5,693,762。

[0291] 尽管存在对可变区的改变,但本领域普通技术人员将了解本公开的经修饰ActRII抗体将包括以下抗体:其中一个或多个恒定区结构域的至少一部分已被缺失或另外被改变以便当相较于包含天然或未改变恒定区的具有近似相同的免疫原性的抗体时提供所需生物化学特征,诸如减少的ADCC或增加的血清半衰期。在一些方面,经修饰抗ActRII抗体的恒定区包括人恒定区。对恒定区的修饰可包括在一个或多个结构域中添加、缺失或取代一个或多个氨基酸。本文公开的经修饰抗ActRII抗体可包含对三个重链恒定结构域(CH1、CH2或CH3)中的一者或多者和/或对轻链恒定结构域(CL)的改变或修饰。在一些方面,涵盖的是包含其中一个或多个结构域被部分或整体缺失的恒定区的经修饰抗ActRII抗体。在一些方面,经修饰抗ActRII抗体包括结构域缺失的构建体或变体,其中整个CH2结构域已被移除(Δ CH2构建体)。在一些方面,省略的恒定区结构域可用提供一部分通常由缺少的恒定区赋予的分子柔性的短氨基酸间隔体(例如10个残基)替换。

[0292] 通常了解的是恒定区介导若干效应物功能。举例来说,补体的C1组分与抗体的结合使补体系统活化。补体的活化在调理和溶解细胞病原体方面是重要的。补体的活化也刺激炎症性应答,并且也可涉及于自体免疫过敏中。此外,抗体通过Fc区来结合细胞,其中抗体Fc区上的Fc受体位点结合细胞上的Fc受体(FcR)。存在对不同类别的抗体具有特异性的许多Fc受体,包括IgG(γ 受体)、IgE(η 受体)、IgA(α 受体)和IgM(μ 受体)。抗体结合细胞表面上的Fc受体会触发许多重要和不同的生物应答,包括吞噬和破坏抗体涂布的粒子,清除免疫复合物,由杀伤细胞溶解抗体涂布的靶标细胞(称为抗体依赖性细胞介导的细胞毒性或ADCC),释放炎症性介质,胎盘转移,以及控制免疫球蛋白产生。

[0293] 在某些方面,抗ActRII抗体具有改变的效应物功能,其转而影响施用的抗ActRII抗体的生物概况。举例来说,使恒定区结构域缺失或失活(通过点突变或其他手段)可降低Fc受体对循环经修饰抗体的结合。在其他情况下,恒定区修饰可缓和补体结合,因此,使血清半衰期以及缀合的细胞毒素的非特异性缔合降低。恒定区的其他修饰可用于消除二硫键或寡糖部分,此举由于抗原特异性或抗体柔性增加而允许达成定位增强。类似地,根据本公开对恒定区的修饰可易于使用为本领域普通技术人员所知的生物化学或分子工程改造技术来进行。

[0294] 在一些方面,本文提供的ActRIIB结合蛋白是不具有一种或多种效应物功能的ActRII抗体。举例来说,在一些方面,抗ActRII抗体不具有抗体依赖性细胞性细胞毒性(ADCC)活性和/或不具有补体依赖性细胞毒性(CDC)活性。在某些方面,抗ActRII抗体不结合Fc受体和/或补体因子。在某些方面,抗ActRII抗体不具有效应物功能。使ADCC和/或CDC活性以及Fc受体和/或补体因子结合降低或消除的Fc序列工程改造修饰的实例在本文中描述或另外在本领域中是已知的,用于测试所述修饰的测定和程序也在本文中描述或另外在本领域中是已知的。

[0295] 在一些方面,抗ActRII抗体被工程改造来使CH3结构域直接融合于相应经修饰抗体的铰链区。在其他构建体中,肽间隔体插入在铰链区与经修饰CH2和/或CH3结构域之间。举例来说,可表达可相容构建体,其中CH2结构域已被缺失,并且剩余CH3结构域(经修饰或未修饰)用含5-20个氨基酸的间隔体接合于铰链区。可添加这种间隔体例如以确保恒定结构域的调控元件保持自由和可及,或铰链区保持柔性。在一些情况下,氨基酸间隔体可被证明是具有免疫原性,并且引发针对构建体的非所要免疫应答。因此,在某些方面,添加至构建体中的任何间隔体都可为相对非免疫原性的,或甚至被完全省略,以便维持经修饰ActRII抗体的所需生物化学品质。

[0296] 在额外方面,抗ActRII抗体通过部分缺失或取代恒定区中的少许或甚至单一氨基酸来修饰。举例来说,CH2结构域的所选区域中的单一氨基酸的突变可足以使Fc结合实质上降低以及由此。类似地,一个或多个控制效应物功能(例如补体C1q结合)的恒定区结构域可被完全或部分缺失。恒定区的所述部分缺失可使抗ActRII抗体的所选特征(例如血清半衰期)改进,同时使与相应恒定区结构域相关的其他合乎需要的功能保持完整。在一些方面,抗ActRII抗体的恒定区通过使所得构建体的概况增强的对一个或多个氨基酸的突变或取代来修饰。在这个方面,有可能破坏由保守结合位点提供的活性(例如Fc结合),同时大致上维持经修饰抗ActRII抗体的构型和免疫原性概况。本公开也提供一种抗ActRII抗体,其含有向恒定区添加一个或多个氨基酸以使合乎需要的特征增强,诸如使效应物功能减少或增加,或提供对一个或多个细胞毒素部分、标记部分或碳水化合物部分的连接位点。在所述方面,可为合乎需要的是插入源于所选恒定区结构域的特定序列或使所述特定序列重复。

[0297] 本公开也提供一种是本文提供的ActRIIB和ActRIIA结合蛋白(例如鼠ActRII结合蛋白、嵌合ActRII结合蛋白、人源化ActRII结合蛋白和人ActRII结合蛋白)的变体的ActRII结合蛋白。在特定方面,变异ActRII结合蛋白具有至少一种选自由以下组成的组的特征:(a)与活化素A竞争结合ActRIIB和/或ActRIIA;(b)使表达ActRIIB和/或ActRIIA的细胞中在ActRIIB和/或ActRIIA配体(例如活化素A)存在下的Smad(例如Smad2和/或Smad3)的磷酸化减少;(c)使表达ActRIIB和/或ActRIIA以及ALK4和/或ALK7的细胞中在ActRIIB和/或

ActRIIA配体存在下的ALK4和/或ALK7的磷酸化减少;和(d)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ 的 K_D (例如如通过BIACORE®分析所测定)结合ActRIIB或ActRIIA。在一些方面,ActRII结合蛋白具有2、3或4种以上特征。在一些方面,ActRII结合蛋白具有至少2种或至少3种以上特征。在其他方面,相较于本文提供的ActRII结合蛋白,变体含有保守性氨基酸残基取代突变。

[0298] 可使提供的ActRII结合蛋白诸如抗ActRII抗体衍生以含有本领域中已知的用于改进例如溶解性、生物半衰期、生物可用度的额外化学部分,以及以另外改进ActRII结合蛋白的稳定性、配制和/或治疗性质。对所述部分的非详尽概述可例如见于Remington's Pharmaceutical Sciences,第20版,Mack Publishing Co.,Easton,PA(2000)中。

[0299] 编码ActRII结合蛋白的核酸和它们的表达

[0300] 也提供编码ActRII结合蛋白的核酸分子和核酸分子的组合。在一些方面,核酸分子编码抗ActRII抗体,诸如全长抗ActRII抗体和ActRII结合抗体片段。在其他方面,本公开提供编码本文提供的全长抗ActRII抗体或ActRII结合抗体片段的变体或衍生物的核酸分子。

[0301] 本文公开的核酸分子可呈RNA形式或呈DNA形式。DNA包括cDNA、基因组DNA和合成DNA;并且可为双链或单链,并且如果是单链,那么可为编码链/或非编码(反义)链。在某些方面,核酸分子是经分离的。在额外方面,核酸分子是大致上纯净的。在一些方面,核酸是cDNA或源于cDNA。在一些方面,核酸是重组产生的。

[0302] 在一些方面,核酸分子包含ActRII结合蛋白编码序列可操作地连接于控制所述编码序列在宿主细胞中或在体外的表达的控制序列。在特定方面,编码序列是cDNA。本公开也涉及含有核酸分子的载体,所述核酸分子包含ActRII结合蛋白编码序列可操作地连接于控制所述编码序列在宿主细胞中或在体外的表达的控制序列。

[0303] 在一些方面,核酸分子包含成熟ActRII结合蛋白的编码序列在同一阅读框中融合于异源性多核苷酸序列。在一些方面,异源性多核苷酸序列编码有助于所表达蛋白质从用ActRII结合蛋白编码核酸分子转化的宿主细胞分泌的前导肽序列。含有前导序列的蛋白质被称为前蛋白质,并且可具有由宿主细胞裂解以形成ActRII结合蛋白的成熟形式的前导序列。所述前导肽序列和它们的有助于宿主细胞中的重组蛋白的分泌的用途通常在本领域中是已知的。在额外方面,异源性多核苷酸序列编码可例如起有助于重组表达的ActRII结合蛋白的纯化,增加或改进蛋白质稳定性和/或治疗或诊断性质的作用的额外5'氨基酸残基。

[0304] 在一些方面,本公开提供足以用作杂交探针、PCR引物或测序引物的经分离的核酸,诸如ActRII结合蛋白编码cDNA片段。

[0305] 在一些方面,核酸分子编码具有至少一种选自由以下组成的组的特征的ActRII结合蛋白:(a)与ActRII配体竞争结合ActRII;(b)使表达ActRII和同源ActRI的细胞中在ActRII配体存在下的ALK4和/或ALK7的磷酸化减少;(c)使表达ActRII的细胞中在ActRII配体存在下的一种或多种Smad的磷酸化减少;和(d)以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ 的 K_D (例如如通过BIACORE®分析所测定)结合ActRII。在一些方面,所编码ActRII结合蛋白具有2、3或4种以上特征。在一些方面,所编码ActRII结合蛋白具有至少2种或至少3种以上特征。在一些方面,所编码ActRII结合蛋白与具有本文公开的ActRII结合VH和VL对的抗体竞争结合ActRII。在额外方面,所编码ActRII结合蛋白与本文公开的抗体结合ActRII的相同表位。

[0306] 在一些方面,核酸分子编码特异性结合ActRIIA,并且具有至少一种选自由以下组

成的组的特征的ActRII结合蛋白：(a) 与ActRIIA配体（例如活化素A、活化素B、GDF1、GDF3或Nodal）竞争；(b) 使表达ActRIIA以及ALK4和/或ALK7的细胞中在ActRIIA配体（例如活化素A）存在下的ALK4和/或ALK7的磷酸化减少；(c) 使表达ActRIIA的细胞中在ActRIIA配体存在下的一种或多种Smad的磷酸化减少；和(d) 以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ 的 K_D （例如如通过BIACORE®分析所测定）结合ActRIIA。在一些方面，所编码ActRIIA结合蛋白具有2、3或4种以上特征。在一些方面，所编码ActRIIA结合蛋白具有至少2种或至少3种以上特征。在一些方面，所编码ActRIIA结合蛋白与具有本文公开的ActRIIA结合VH和VL对的抗体竞争结合ActRIIA。在额外方面，所编码ActRIIA结合蛋白与本文公开的抗体结合ActRIIA的相同表位。在其他方面，核酸分子编码特异性结合ActRII，并且包含VH和VL的ActRIIA结合蛋白。

[0307] 在一些方面，核酸分子编码特异性结合ActRIIB，并且具有至少一种选自由以下组成的组的特征的ActRII结合蛋白：(a) 与活化素A和/或GDF8竞争结合ActRIIB；(b) 使表达ActRIIB以及ALK4和/或ALK7的细胞中在ActRIIB配体（例如活化素A和/或GDF8）存在下的ALK4和/或ALK7的磷酸化减少；(c) 使表达ActRIIB的细胞中在ActRIIB配体存在下的一种或多种Smad的磷酸化减少；和(d) 以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ 的 K_D （例如如通过BIACORE®分析所测定）结合ActRIIB。在一些方面，所编码ActRIIB结合蛋白具有2、3或4种以上特征。在一些方面，所编码ActRIIB结合蛋白具有至少2种或至少3种以上特征。在一些方面，所编码ActRIIB结合蛋白与具有本文公开的ActRIIB结合VH和VL对的抗体竞争结合ActRIIB。在额外方面，所编码ActRIIB结合蛋白与本文公开的抗体结合ActRIIB的相同表位。在其他方面，核酸分子编码特异性结合ActRIIB，并且包含VH和VL的ActRIIB结合蛋白。

[0308] 在一些方面，核酸分子编码特异性结合ActRIIB和ActRIIA，并且具有至少一种选自由以下组成的组的特征的ActRII结合蛋白：(a) 与活化素A和/或GDF8竞争结合ActRIIB和ActRIIA；(b) 使表达ActRIIA和/或ActRIIB以及ALK4和/或ALK7的细胞中在ActRIIA和/或ActRIIB配体（例如活化素A和/或GDF8）存在下的ALK4和/或ALK7的磷酸化减少；(c) 使表达ActRIIA和/或ActRIIB的细胞中在ActRIIA和/或ActRIIB配体存在下的一种或多种Smad的磷酸化减少；和(d) 以 $\leq 1\text{nM}$ 且 $\geq 1\text{pM}$ 的 K_D （例如如通过BIACORE®分析所测定）结合ActRIIA或ActRIIB。在一些方面，所编码ActRIIB和ActRIIA结合蛋白具有2、3或4种以上特征。在一些方面，所编码ActRIIB结合蛋白具有至少2种或至少3种以上特征。在一些方面，所编码ActRIIB和ActRIIA结合蛋白与具有本文公开的ActRIIB和ActRIIA结合VH和VL对的抗体竞争结合ActRIIB和ActRIIA。在额外方面，所编码ActRIIB结合蛋白与本文公开的抗体结合ActRIIA或ActRIIB的相同表位。在其他方面，核酸分子编码特异性结合ActRIIB和ActRIIA，并且包含VH和VL的ActRIIB和ActRIIA结合蛋白。

[0309] 本公开也提供含有编码本文提供的ActRIIB结合蛋白的核酸和核酸组的载体和载体组。也提供用这些核酸、核酸组、载体和载体组转化的宿主细胞，也提供制备和使用ActRII结合蛋白的方法。

[0310] 在一些方面，本公开提供一种包含如上提供的核酸分子或核酸分子的组合或载体的宿主细胞，其中所述宿主细胞在一些情况下可表达特异性结合ActRII的ActRII结合蛋白（例如抗ActRII抗体诸如全长ActRIIB抗体和ActRII结合抗体片段）。在其他方面，本公开提供一种用如上提供的核酸分子或核酸分子的组合或载体转化的宿主细胞，其中所述宿主细胞在一些情况下可表达特异性结合ActRII的ActRII结合蛋白。所述宿主细胞可用于制备如

本文提供的ActRII结合蛋白的方法中,其中所述方法包括(a)培养宿主细胞,和(b)分离从宿主细胞表达的所述ActRII结合蛋白。

[0311] 本公开也提供一种用于制备ActRII结合蛋白的方法,其包括在适合条件下培养能够表达所述ActRII结合蛋白的宿主细胞(例如杂交瘤或经转化哺乳动物宿主细胞),并且任选提供一种用于分离从所述宿主细胞分泌的所述ActRII结合蛋白的方法。并且本公开另外提供使用所公开方法分离的ActRII结合蛋白。

[0312] 在某些方面,多核苷酸包含成熟ActRII结合蛋白(例如ActRII抗体,诸如全长抗体和ActRII结合抗体片段)的编码序列在同一阅读框中融合于例如允许纯化所编码多肽的标记序列。举例来说,标记序列可为在细菌宿主的情况下由pQE-9载体提供的六组氨酸标签以提供对融合于标记的成熟多肽的纯化,或当使用哺乳动物宿主(例如COS-7细胞)时,标记序列可为源于流感血凝素蛋白的血凝素(HA)标签。

[0313] 也提供编码ActRII结合蛋白诸如抗ActRII抗体和ActRII结合抗体片段的核酸变体。核酸变体可在编码区、非编码区或两者中含有改变。在一些方面,核酸变体含有产生沉默取代、添加或缺失,但不改变所编码多肽的性质或活性的改变。在一些方面,核酸变体通过归因于遗传密码的简并性的沉默取代来产生。核酸变体可出于多种原因而产生,例如以使特定宿主的密码子表达最优化(使人mRNA中的密码子变为细菌宿主诸如大肠杆菌偏好的那些)。也提供包含本文所述的核酸的载体和细胞。

[0314] 在一些方面,编码ActRII结合蛋白(例如抗ActRII抗体诸如全长抗体和ActRII结合抗体片段)的核酸序列通过使用寡核苷酸合成仪进行化学合成来构建。所述寡核苷酸可基于所需多肽的氨基酸序列以及基于宿主细胞偏好的密码子优化来设计。标准方法可常规地应用于合成编码ActRII结合蛋白的单独多核苷酸序列。

[0315] 一旦装配(通过合成、定点诱变或另一方法),即可常规地使编码ActRII结合蛋白的核酸序列可操作地连接于适于在所需宿主中表达ActRII结合蛋白的控制序列。在一些方面,将编码ActRII结合蛋白的核酸序列插入表达载体中,并且可操作地连接于适于在所需宿主中表达蛋白质的控制序列。为获得转染基因在宿主中的高表达水平,可使所述基因可操作地连接于在所选表达宿主中具有功能性的转录和翻译表达控制序列或与所述序列联合。

[0316] 在某些方面,重组表达载体用于扩增和表达编码ActRII结合蛋白诸如抗ActRIIB抗体、抗ActRIIA抗体、ActRIIB结合抗体片段或ActRIIA结合抗体片段的DNA。重组表达载体是可复制DNA构建体,其具有编码ActRII结合蛋白的多肽链的合成或cDNA源性DNA片段可操作地连接于源于哺乳动物基因、微生物基因、病毒基因或昆虫基因的适合转录或翻译调控元件。转录单元通常包含(1)一个或多个在基因表达方面具有调控作用的遗传元件例如转录启动子或增强子,(2)被转录成mRNA并翻译成蛋白质的结构或编码序列,和(3)适当转录和翻译起始和终止序列的组件,如以下所详述。所述调控元件可包括用以控制转录的操纵子序列。可另外并有通常由复制起点赋予的在宿主中复制的能力以及用以有助于识别转化体的选择基因。当DNA区域在功能上彼此相关时,它们是可操作地连接的。举例来说,如果信号肽(分泌前导物)的DNA表达成参与多肽的分泌的前体,那么它可操作地连接于所述多肽的DNA;如果启动子控制编码序列的转录,那么它可操作地连接于所述序列;或如果核糖体结合位点被定位以便容许翻译,那么它可操作地连接于编码序列。意图在酵母表达系统中

使用的结构元件包括使得能够由宿主细胞在细胞外分泌所翻译蛋白质的前导序列。或者，当在无前导序列或运送序列下表达重组蛋白时，所述蛋白可包括N末端甲硫氨酸残基。这个残基可任选随后从所表达重组蛋白裂解以提供最终蛋白质。在某些方面，本公开提供一种包含如以上或在本文中其他地方所述的核酸或载体，任选进一步包含一种或多种载体、稀释剂、赋形剂或其他添加剂的组合物，例如药物组合物。

[0317] 也提供一种用本文公开的核酸分子或cDNA分子和/或载体转化的宿主细胞。本公开也提供用一种或多种可操作地连接于控制序列以及任选插入载体中的所公开核酸分子转化的宿主细胞。在一些方面，宿主细胞是哺乳动物宿主细胞。在其他方面，哺乳动物宿主细胞是NS0鼠骨髓瘤细胞、PER.C6®人细胞或中国仓鼠卵巢(CHO)细胞。在其他方面，宿主细胞是杂交瘤。

[0318] 在额外方面，本公开提供一种制备本文提供的ActRII结合蛋白(例如抗ActRII抗体诸如全长ActRII抗体以及其ActRII结合抗体片段和变体和衍生物)的方法，其包括在适于产生所述ActRII结合蛋白的条件下培养本文公开的经转化宿主细胞或杂交瘤。本公开任选提供分离从宿主细胞分泌的ActRII结合蛋白。本公开也任选提供使用这个方法产生的ActRII结合蛋白和包含ActRII结合蛋白和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0319] 对表达控制序列和表达载体的选择将取决于对宿主的选择。可采用广泛多种表达宿主/载体组合。适用于真核宿主的表达载体包括例如包含来自SV40、牛乳头状瘤病毒、腺病毒和巨细胞病毒的表达控制序列的载体。适用于细菌宿主的表达载体包括已知细菌质粒，诸如来自大肠杆菌的质粒，包括pCR1、pBR322、pMB9和它们的衍生物，并且也包括宿主范围更宽泛的质粒，诸如M13和丝状单链DNA噬菌体。

[0320] 适于表达ActRII结合蛋白的宿主细胞包括在适当启动子的控制下的原核生物、酵母、昆虫或高等真核细胞。原核生物包括革兰氏阴性或革兰氏阳性生物体，例如大肠杆菌或杆菌(bacilli)。高等真核细胞包括如下所述的哺乳动物来源的经建立细胞系。也可采用无细胞翻译系统。关于包括抗体产生的蛋白质产生的方法的额外信息可例如见于美国申请公布号2008/0187954、美国专利号6,413,746和6,660,501以及国际申请公布号W004/009823中，所述专利各自以引用的方式整体并入本文。

[0321] 各种哺乳动物或昆虫细胞培养系统也可有利地用于表达重组ActRII结合蛋白(例如抗ActRII抗体诸如全长ActRII抗体以及其ActRII结合抗体片段和变体和衍生物)。可在哺乳动物细胞中进行重组ActRII结合蛋白的表达，因为所述蛋白通常被正确折叠，适当修饰，并且具有完全功能性。适合哺乳动物宿主细胞株系的实例包括HEK-293和HEK-293T、由Gluzman(Cell 23:175(1981))所述的猴肾细胞的COS-7株系、以及其他细胞系，包括例如L细胞、C127、3T3、中国仓鼠卵巢(CHO)、HeLa和BHK细胞系。哺乳动物表达载体可包含非转录元件，诸如复制起点、连接于待表达基因的适合启动子和增强子、以及其他5'或3'侧接非转录序列，以及5'或3'非翻译序列，诸如必需的核糖体结合位点、多聚腺苷酸化位点、剪接供体和受体位点、以及转录终止序列。用于在昆虫细胞中产生异源性蛋白质的杆状病毒系统由Luckow和Summers,BioTechnology 6:47(1988)综述。

[0322] 由经转化宿主细胞或杂交瘤产生的ActRII结合蛋白可根据任何适合方法来纯化。所述标准方法包括色谱法(例如离子交换柱色谱法、亲和柱色谱法和尺寸分级柱色谱法)、离心、差异性溶解或通过用于蛋白质纯化的任何其他标准技术。可使亲和和标签诸如六组氨

酸、麦芽糖结合结构域、流感病毒外壳序列和谷胱甘肽-S-转移酶连接于蛋白质以允许通过穿过适当亲和柱来达成简易纯化。ActRII结合蛋白也可使用诸如蛋白水解、核磁共振和x射线晶体照相术的技术加以物理表征。

[0323] 举例来说,可首先使用可商购获得的蛋白质浓缩过滤器例如Amicon或Millipore Pellicon超滤装置来浓缩由将重组ActRII结合蛋白分泌至培养基中的系统获得的上清液。在浓缩步骤之后,可将浓缩物施加于适合纯化基质。或者,可采用阴离子交换树脂,例如具有侧挂二乙基氨基乙基(DEAE)的基质或基底。基质可为丙烯酰胺、琼脂糖、右旋糖酐、纤维素或通常用于蛋白质纯化中的其他类型。或者,可采用阳离子交换步骤。适合阳离子交换剂包括包含磺丙基或羧甲基的各种不溶性基质。最后,一个或多个采用疏水性RP-HPLC介质例如具有侧挂甲基或其他脂族基团的硅胶的反相高效液相色谱法(RP-HPLC)步骤可用于进一步纯化ActRII结合蛋白。呈各种组合形式的一些或所有前述纯化步骤也可常规地用于提供同质重组ActRII结合蛋白。

[0324] 在细菌培养中产生的重组ActRII结合蛋白(例如抗ActRII抗体诸如全长ActRII抗体以及其ActRII结合抗体片段和变体和衍生物)可例如通过以下方式分离:初始从细胞沉淀提取,随后进行一个或多个浓缩、盐析、水性离子交换或尺寸排阻色谱法步骤。高效液相色谱法(HPLC)可用于最终纯化步骤。用于表达重组蛋白的微生物细胞可通过任何适宜方法来破坏,所述方法包括冷冻-融化循环、声波处理、机械破坏或使用细胞溶解剂。

[0325] 本领域中已知的用于纯化靶标结合蛋白诸如全长抗体和抗原结合抗体片段的方法也包括例如美国申请公布号2008/0312425、2008/0177048和2009/0187005中所述的那些,所述公布各自以引用的方式整体并入本文。

[0326] 在某些方面,ActRII结合蛋白不是抗体。已知用于鉴定和产生以高亲和力结合蛋白质靶标的非抗体多肽的多种方法。参见例如Skerra,Curr.Opin.Biotechnol.18:295-304(2007),Hosse等,Protein Science 15:14-27(2006),Gill等,Curr.Opin.Biotechnol.17:653-658(2006),Nygren,FEBS J.275:2668-2676(2008),以及Skerra,FEBS J.275:2677-2683(2008),其各自以引用的方式整体并入本文。在某些实施方案中,噬菌体展示技术用于鉴定/产生ActRII结合蛋白。在某些实施方案中,多肽包含选自以下组成的组的类型的蛋白质骨架:蛋白A、载脂蛋白、纤维连接蛋白结构域(例如III型纤维连接蛋白(Fn3))、锚蛋白共有重复结构域和硫氧还蛋白。

[0327] 使用方法和药物组合物

[0328] 提供的ActRII结合蛋白(包括抗体、免疫缀合物和多肽)适用于用ActRII结合蛋白(例如抗ActRIIB和ActRIIA抗体)进行的多种应用中,包括但不限于诊断方法以及治疗和/或改善各种疾病和疾患的方法。提供使用ActRII结合蛋白(例如抗ActRII抗体诸如特异性结合ActRII的全长抗体以及其ActRII结合抗体片段和变体和衍生物)治疗患有与ActRII(例如ActRIIB和/或ActRIIA)信号传导和/或增加的ActRII表达相关的疾病或疾患的受试者的方法。在额外方面,本公开提供一种含有本文提供的ActRII结合蛋白和药学上可接受的载体的药物组合物。在一些方面,本公开提供一种用作药剂的含有本文提供的ActRII结合蛋白和药学上可接受的载体的药物组合物。本公开也提供本文公开的药物组合物用于治疗 and/或改善与ActRII、增加的ActRII表达和/或增加的ActRII信号传导相关的疾病或疾患的用途。在一些方面,使用本文提供的药物组合物治疗的疾病或疾患是肌肉病症,诸如归因

于疾病或废用的肌肉损耗。在额外方面,使用本文提供的药物组合物治疗的疾病或疾患是纤维化疾患(例如肝纤维化疾患、肺纤维化疾患、血管纤维化疾患和/或眼部纤维化疾患);炎症性疾病或疾患、心血管疾病或疾患、肺疾病或疾患、肌肉骨骼疾病或疾患、神经疾病或疾患或代谢疾病或疾患;创伤愈合;或癌症。

[0329] 在一些方面,药物组合物含有ActRII结合蛋白(例如特异性结合ActRIIB的全长抗体和特异性结合ActRIIA的全长抗体)和药学上可接受的载体,并且进一步包含标记基团或效应物基团。“标记”是指一种或多种被连接以使得能够在筛选中进行检测的元素、同位素或化合物。标记通常属于三个类别:(a)同位素标记,其可为放射性同位素或重同位素,(b)小分子标记,其可包括荧光和比色染料,或使得能够进行其他标记方法的分子诸如生物素,和(c)免疫标记,其可为由抗体识别的作为融合配偶体并入的表位。“标记基团”是指任何可检测标记。在一些方面,通过间隔体(例如肽间隔体)来使标记基团偶联于ActRII结合蛋白以降低潜在空间位阻。标记可在任何位置并入化合物中,并且可在体外或在体内在蛋白质表达期间加以并入。用于对蛋白质进行标记的各种方法在本领域中是已知的,并且可用于进行提供的方法。在额外方面,标记基团选自由以下组成的组:同位素标记、磁性标记、氧化还原活性部分、光学染料、生物素化基团和由二级报道子识别的多肽表位。在一些方面,标记基团是荧光蛋白,诸如绿色荧光蛋白或其衍生物(例如增强型GFP)、蓝色荧光蛋白或其衍生物(例如EBFP(增强型蓝色荧光蛋白)、EBFP2、Azurite、mKalamal)、青色荧光蛋白或其衍生物(例如ECFP(增强型青色荧光蛋白))、Cerulean、CyPet)、黄色荧光蛋白或其衍生物(例如YFP、Citrine、Venus、YPet)。在一些方面,多肽表位是选自生物素信号传导肽、组氨酸肽(his)、血凝素(HA)、Flag、金结合肽的成员。在额外方面,效应物基团选自由放射性同位素、放射性核苷酸、毒素、治疗剂和化学治疗剂组成的组。

[0330] 本公开的ActRII结合蛋白具有体外和体内诊断和治疗效用。举例来说,可在培养中(例如在体外或在体内),或在受试者中向细胞施用ActRII结合蛋白以治疗、预防或诊断多种疾病或疾患。在一些方面,ActRII结合蛋白是人抗体、鼠抗体或人源化抗体。

[0331] 也提供阻断ActRII活性的方法。在一些方面,方法包括使ActRII与ActRII结合蛋白接触。在一些情况下,方法在体内进行。在其他情况下,方法在体外进行。在一些方面,阻断的ActRII活性选自(a)由ActRII配体(例如活化素A、活化素B、GDF8(肌抑素)、GDF11、BMP6、GDF3、BMP9或BMP10)进行的结合;(b)在表达ActRII的细胞中在活化素A存在下一种或多种Smad的磷酸化;(c)在表达ActRII以及ALK4和/或ALK7的细胞中在ActRII配体存在下ALK4和/或ALK7的磷酸化。

[0332] 在一些方面,提供一种阻断ActRIIA活性的方法。在其他方面,方法包括使ActRIIA与ActRIIA结合蛋白接触。在一些情况下,方法在体内进行。在其他情况下,方法在体外进行。在一些方面,阻断的ActRIIA活性选自(a)由ActRIIA配体(例如活化素A、活化素B、GDF1、GDF3或Nodal)进行的结合;(b)在表达ActRIIA的细胞中在活化素A存在下一种或多种Smad的磷酸化;(c)在表达ActRIIA以及ALK4和/或ALK7的细胞中在ActRIIA配体存在下ALK4和/或ALK7的磷酸化。

[0333] 在一些方面,提供一种阻断ActRIIB活性的方法。在其他方面,方法包括使ActRIIB与ActRIIB结合蛋白接触。在一些情况下,方法在体内进行。在其他情况下,方法在体外进行。在一些方面,阻断的ActRIIB活性选自(a)由ActRIIB配体(例如活化素A、活化素B、GDF8

(肌抑素)、GDF11、BMP6、GDF3、BMP9或BMP10)进行的结合；(b)在表达ActRIIA的细胞中在活化素A存在下一种或多种Smad的磷酸化；(c)在表达ActRIIA以及ALK4和/或ALK7的细胞中在ActRIIB配体存在下ALK4和/或ALK7的磷酸化。

[0334] 在一个方面，本公开提供对疾病或疾患的治疗、预防和/或改善，其包括向患有与ActRII表达和/或升高的ActRII信号传导相关的疾病或疾患，或处于显现所述疾病或疾患的风险下的受试者施用ActRII结合蛋白(例如特异性结合ActRIIB的全长抗体和特异性结合ActRIIA的全长抗体)。在另一方面，治疗包括向从受试者分离的组织或细胞施用ActRII结合蛋白，其中所述受试者患有与ActRII表达或ActRII信号传导相关的疾病或疾患，或处于显现所述疾病或疾患的风险下。进一步提供如本文提供的ActRII结合蛋白制造用于治疗与ActRII表达或ActRII信号传导相关的疾病或疾患的药剂的用途。

[0335] 本公开提供包含ActRII结合蛋白和药学上可接受的载体的药物组合物。也提供用于治疗 and/或改善受试者的与ActRII(例如ActRIIA或ActRIIB)介导的活性相关的疾患的方法，其包括向有需要的受试者施用有效量的包含本文提供的ActRII结合蛋白的药物组合物。在一些方面，单独施用ActRII结合蛋白。在其他方面，以组合疗法形式施用ActRII结合蛋白。也提供降低受试者中的ActRII活性的方法，其包括向有需要的受试者施用有效量的ActRII结合蛋白。

[0336] 本公开也提供用于治疗 and/或改善与肌肉病症相关的疾病或疾患的方法。在一些方面，肌肉病症是损耗。在其他方面，损耗归因于疾病或废用。在一些方面，方法包括向有需要的受试者施用有效量的包含ActRII结合蛋白(例如特异性结合ActRIIB的抗体、特异性结合ActRIIA的抗体、或特异性结合ActRIIB和ActRIIA的抗体)的药物组合物。在额外方面，单独或以组合疗法形式施用ActRII结合蛋白。

[0337] 根据一些方面，本公开提供一种在受试者中诱导骨骼肌形成的方法。在一些方面，方法包括向有需要的受试者施用ActRIIB结合蛋白(例如抗ActRIIB抗体诸如全长ActRIIB抗体和ActRIIB结合抗体片段)。在一些方面，方法使受试者的肌肉质量或强度增加。

[0338] 本公开也提供用于治疗 and/或改善受试者的与以下相关的疾病或疾患的方法：肌肉病症，诸如退变性肌肉疾病、肌营养不良、肌肉萎缩或肌肉损耗病症；纤维化疾患(例如肝纤维化疾患、肺纤维化疾患、血管纤维化疾患和/或眼部纤维化疾患，诸如心肌纤维化和特发性肺纤维化(IPF))；代谢疾病(例如II型糖尿病胰岛素抗性、高血糖症和肥胖症)；炎症性疾病或疾患、自体免疫疾病、心血管疾病(例如充血性心脏衰竭和高血压)；眼部疾病，诸如年龄相关的黄斑变性；肺病、肌肉骨骼疾病、骨骼疾病诸如骨质疏松；神经疾病；创伤愈合；重量减轻；和癌症(例如癌瘤、骨髓瘤、骨损失诱发性癌症、垂体瘤和胃肠癌)。在一些方面，方法包括向有需要的受试者施用有效量的包含ActRII结合蛋白(例如特异性结合ActRIIB的抗体、特异性结合ActRIIA的抗体、或特异性结合ActRIIB和ActRIIA的抗体)的药物组合物。在额外方面，单独或以组合疗法形式施用ActRII结合蛋白。进一步提供治疗患有与ActRII表达或ActRII信号传导相关的疾病或疾患，或处于显现所述疾病或疾患的风险下的受试者的用途。

[0339] 本公开也提供降低受试者中的ActRII(例如ActRIIA或ActRIIB)活性诸如信号传导的方法。在一些方面，方法包括向有需要的受试者(例如被诊断有肌肉损耗；纤维化疾患(例如肝纤维化疾患、肺纤维化疾患、血管纤维化疾患和/或眼部纤维化疾患)；炎症性疾病

或疾患、心血管疾病或疾患、肺疾病或疾患、肌肉骨骼(即骨和/或肌肉)疾病或疾患、神经疾病或疾患或代谢疾病或疾患;创伤愈合;或癌症的受试者)施用有效量的ActRII结合蛋白(例如特异性结合ActRIIB的抗体、特异性结合ActRIIA的抗体、或特异性结合ActRIIB和ActRIIA的抗体)或有效量的包含ActRII结合蛋白的药物组合物。

[0340] 在一个方面,本公开提供治疗和/或改善受试者的肌肉病症的方法。在一些情况下,方法包括向患有肌肉病症的受试者施用ActRII结合蛋白(例如特异性结合ActRIIB的抗体、特异性结合ActRIIA的抗体、或特异性结合ActRIIB和ActRIIA的抗体)。在其他方面,受试者处于显现肌肉病症的风险下。在一些方面,肌肉病症或疾患是肌肉萎缩。在其他方面,肌肉萎缩是与糖皮质激素治疗相关的疾患,所述治疗诸如用皮质醇(cortisol)、地塞米松(dexamethasone)、倍他米松(betamethasone)、泼尼松(prednisone)、甲基泼尼松龙(methylprednisolone)或泼尼松龙(prednisolone)进行的治疗。在额外方面,肌肉萎缩是与神经创伤相关的疾患,或是退变性神经病变、代谢神经病变或炎症性神经病变(例如吉兰-巴雷综合征(Guillian-Barrésyndrome)、外周神经病变或暴露于环境毒素或药物)的结果。在额外方面,肌肉萎缩是与以下相关的疾患:成人运动神经元疾病、婴儿脊髓性肌肉萎缩、肌萎缩性侧索硬化、青少年脊髓性肌肉萎缩、伴有多灶性导体阻断的自体免疫运动神经病变、归因于中风或脊髓损伤的麻痹、归因于创伤的骨骼固定、长期卧床休息、自愿不活动、非自愿不活动、代谢应激或营养不足、癌症、AIDS、禁食、甲状腺病症、糖尿病、良性先天性张力减退、中心核疾病、灼烧损伤、慢性阻塞性肺病、肝病(实例诸如纤维化、肝硬化)、败血症、充血性心脏衰竭、老化、太空旅行或在零重力环境中度过时间。

[0341] 在一些方面,治疗和/或改善的肌肉病症是与肌病变相关的肌肉萎缩。在其他方面,肌病变选自由以下组成的组:线粒体肌病变;代谢肌病变,诸如由糖原或脂质贮积病引起;先天性肌病变,包括纤维状肌病变、多轴空/微轴空肌病变和肌管性(中央核)肌病变;肌强直;家族周期性麻痹;和炎症性肌病变。在额外方面,肌病变是与以下相关的疾患:肌营养不良综合征,诸如杜兴(Duchenne)、贝克尔(Becker)、肌强直性、面肩胛肱骨性、福山(Fukuyama)、肢带性、肩胛肱骨性、艾梅-德莱富斯(Emery-Dreifuss)、眼咽性肌营养不良综合征、恰克-马利-杜斯(Charcot-Marie-Tooth)病(CMT)、先天性肌营养不良或遗传性远端肌病变。提供的ActRII结合蛋白可用于治疗包涵体肌炎、肌红蛋白尿、横纹肌瘤、骨化性肌炎、多发性肌炎或皮肤肌炎。此外,提供的ActRII结合蛋白可治疗或预防由糖皮质激素治疗、肌肉减少症、长期卧床休息、骨骼固定、败血症或充血性心脏衰竭引起的肌肉萎缩。

[0342] 在另一方面,本公开提供治疗和/或改善肌营养不良的方法。术语“肌营养不良”是指特征在于骨骼肌以及有时心肌和呼吸肌逐渐弱化和退化的一组退变性肌肉疾病。可用本文提供的ActRII结合蛋白和药物组合物治疗和/或改善的示例性肌营养不良包括:杜兴肌营养不良(DMD)、贝克尔肌营养不良(BMD)、艾梅-德莱富斯肌营养不良(EDMD)、肢带性肌营养不良(LGMD)、面肩胛肱骨性肌营养不良(FSH或FSHD)(也称为兰杜兹-代热林(Landouzy-Dejerine)肌营养不良)、肌强直性肌营养不良(MMD)(也称为斯泰奈特氏病(Steinert's Disease))、眼咽性肌营养不良(OPMD)、远端性肌营养不良(DD)、先天性肌营养不良(CMD)和肩胛肱骨性肌营养不良(SMD)。

[0343] 在另一方面,本公开提供治疗和/或改善纤维化疾患(例如纤维化)的方法。在一些情况下,方法包括向患有纤维化疾患的受试者施用ActRII结合蛋白(例如特异性结合

ActRIIB的抗体、特异性结合ActRIIA的抗体、或特异性结合ActRIIB和ActRIIA的抗体)。在其他方面,受试者处于显现纤维化疾患的风险下。在其他方面,纤维化疾患是DN。在一些方面,治疗的纤维化疾患是原发性纤维化。在一个方面,治疗的纤维化疾患是特发性的。在一些方面,纤维化疾患是慢性的。在一些方面,治疗的纤维化疾患是全身性的。在其他方面,治疗的纤维化疾病或疾患是与以下相关(例如继发于以下)的疾患:疾病(例如感染性疾病、炎症性疾病、自体免疫疾病、恶性或癌性疾病和/或结缔组织疾病);毒素;伤害(例如环境危害物(例如石棉、煤粉、多环芳烃)、吸烟、创伤);或医学治疗(例如手术切开、化学疗法或放射)。

[0344] 可用本文提供的ActRII结合蛋白治疗和/或改善的纤维化疾患包括但不限于纤维化、肝损伤(例如由酒精以及病毒性感染诸如乙型肝炎和丙型肝炎感染引起的肝损伤)、肺纤维化(例如由吸烟、环境危害物和化学治疗药物诸如博来霉素(bleomycin)引起的囊性纤维化、IPF或肺纤维化)、辐射诱发的纤维化、注射纤维化、血管纤维化、动脉粥样硬化、胰纤维化、肌肉骨骼纤维化(例如肌肉纤维化)、心脏纤维化、皮肤纤维化、硬皮病、眼部纤维化(例如年龄相关的黄斑变性、糖尿病性黄斑水肿、糖尿病性视网膜病变和干眼病)、进行性全身性硬化(PSS)、慢性移植物抗宿主疾病、佩罗尼氏病(Peyronie's disease)、膀胱镜检查后尿道狭窄、腹膜后纤维化、纵隔纤维化、进行性大块纤维化、增生性纤维化、赘生性纤维化、迪皮特朗氏病(Dupuytren's disease)、狭窄、胸膜纤维化、类肉瘤病、脊髓损伤/纤维化和骨髓纤维化。

[0345] 也提供使受试者的纤维化减轻的方法。在一些方面,本公开提供一种使受试者的纤维化减轻的方法,其包括向患有纤维化的受试者施用ActRII结合蛋白(例如以本文所述的药物组合物形式)。所述减轻的纤维化可例如反映在纤维化减少,并且使与纤维化相关的征象或疾患减轻,包括例如减少纤维化病变的发展,减少重量减轻或其他临床症状,和/或改变与所治疗纤维化疾患的发展相关的生物分子表达(例如mRNA或蛋白质表达)。在一些方面,纤维化是肝纤维化、肌肉纤维化或肺纤维化。进一步提供如本文提供的ActRII结合蛋白制造用于治疗纤维化的药剂的用途。

[0346] 在另一方面,本公开提供使细胞或组织中的纤维化减轻的方法。方法包括使纤维化细胞或组织与处于足以减轻或抑制纤维化的量的ActRII结合蛋白(例如呈单一药剂形式或与另一药剂或治疗模态组合)接触。这些方法可在体外或在体内执行。在一个方面,方法在体内,例如在哺乳动物受试者(例如动物模型)中执行。在一个方面,受试者是人。在一些方面,使纤维化减轻包括:(a)降低或抑制组织纤维化的形成或沉积;(b)降低纤维化病变的尺寸、细胞性(例如纤维母细胞或免疫细胞数目)、组成;或细胞含量;(c)降低纤维化病变的胶原或羟基脯氨酸含量;(d)降低一种或多种纤维发生蛋白的表达或活性;和/或(e)减轻与炎症性应答相关的纤维化。在一些方面,使纤维化减轻包括:(a)降低或抑制组织纤维化的形成或沉积;(b)降低纤维化病变的尺寸、细胞性(例如纤维母细胞或免疫细胞数目)、组成;或细胞含量;(c)降低纤维化病变的胶原或羟基脯氨酸含量;(d)降低一种或多种纤维发生蛋白的表达或活性;和/或(e)减轻与炎症相关的纤维化。

[0347] 根据一些方面,本公开提供降低受试者的肝功能或肺功能损失的方法。在一些方面,方法包括向有需要的受试者施用ActRII结合蛋白(例如抗ActRII抗体诸如全长ActRII抗体和ActRII结合抗体片段)。在一些方面,方法使受试者的肝功能损失降低。在其他方面,

方法通过减轻肝纤维化来使受试者的肝功能损失降低。在一些方面,方法使受试者的肺功能损失降低。在一些方面,方法通过减轻肺纤维化来使受试者的肺功能损失降低。在一些方面,方法使患有特发性肺纤维化 (IPF) 或处于显现特发性肺纤维化 (IPF) 的风险下的受试者的肺功能损失和/或肺纤维化降低。

[0348] 另外提供通过减轻纤维化来改进受试者的肝功能或肺功能的方法。在一些情况下,方法包括向有需要的受试者施用本文提供的ActRII结合蛋白(例如抗ActRII抗体诸如全长ActRII抗体以及其ActRII结合抗体片段和变体和衍生物)或药物组合物。在一些方面,使肝功能或肺功能损失降低或改进肝功能或肺功能包括:(a)降低或抑制相应器官中的组织纤维化的形成或沉积;(b)降低相应器官中的纤维化病变的尺寸、细胞性(例如纤维母细胞或免疫细胞数目)、组成;或细胞含量;(c)降低相应器官中的纤维化病变的胶原或羟基脯氨酸含量;(d)降低相应器官中的一种或多种纤维发生蛋白(例如纤维蛋白原和胶原)的表达或活性;(d)降低相应器官中的表达细胞外基质和/或EMT;和/或(e)减轻相应器官中与炎症性应答相关的纤维化。

[0349] 人体通过形成瘢痕来对创伤和损伤起应答。纤维化,作为一种特征在于过度形成瘢痕的病症类型,在正常创伤愈合应答受干扰时发生。在纤维化期间,创伤愈合应答持续发生,从而导致胶原过度产生和沉积。在另一方面,本公开提供一种用于治疗纤维化的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的ActRII结合蛋白(例如特异性结合ActRIIB的抗体或特异性结合ActRIIA的抗体)。

[0350] 在一些方面,本公开提供降低肝功能或肺功能损失或改进肝功能或肺功能的方法。在一些方面,方法导致:(a)降低或抑制相应器官中的组织纤维化的形成或沉积;(b)降低相应器官中的纤维化病变的尺寸、细胞性(例如纤维母细胞或免疫细胞数目)、组成;或细胞含量;(c)降低相应器官中的纤维化病变的胶原或羟基脯氨酸含量;(d)降低相应器官中的一种或多种纤维发生蛋白(例如纤维蛋白原和胶原)的表达或活性;(d)降低相应器官中的表达细胞外基质和/或EMT;和/或(e)减轻相应器官中与炎症性应答相关的纤维化。

[0351] 本公开也提供治疗和/或改善肺纤维化疾患的方法。在一些方面,方法包括向患有肺纤维化疾患或处于显现肺纤维化疾患的风险下的受试者施用ActRII结合蛋白(例如抗ActRII抗体诸如特异性结合ActRII的抗体以及其片段和变体和衍生物)。在一些方面,肺纤维化是特发性、以药理学方式诱发、辐射诱发的慢性阻塞性肺病(COPD)或慢性哮喘。可治疗的肺纤维化疾患包括由以下组成的组的一个或多个成员:普通型间质性肺炎(UIP)、间质性肺病、隐源性纤维性肺泡炎(CFA)和支气管扩张。在一些方面,治疗的肺纤维化疾患是与炎症性肺病症相关的疾患,例如哮喘和/或慢性阻塞性肺病(COPD)。

[0352] 在特定方面,本公开提供一种治疗和/或改善肺纤维化的方法,其包括向患有肺纤维化或处于显现肺纤维化的风险下的受试者施用ActRII结合蛋白。进一步提供如本文提供的ActRII结合蛋白制造用于治疗或改善肺纤维化的药剂的用途。

[0353] 在一些方面,用ActRII结合蛋白(例如抗ActRIIA抗体和抗ActRIIB抗体)治疗的肺纤维化疾患是选自由以下组成的组的成员:急性呼吸窘迫综合征、慢性哮喘、急性肺综合征、支气管肺发育不良、肺高血压(例如特发性肺高血压(IPH))、组织细胞增多病X(histiocytosis X)、肺尘埃沉着病、卡普兰氏病(Caplan's disease)、类风湿病和全身性硬化症。

[0354] 在一些方面,用本文提供的ActRII结合蛋白(例如抗ActRIIA抗体和抗ActRIIB抗体)治疗的肺纤维化疾患是与自体免疫结缔组织病症相关的疾患。在一些方面,自体免疫结缔组织病症选自由以下组成的组:类肉瘤病、类风湿性关节炎、硬皮病和全身性红斑狼疮(SLE)。在额外方面,肺纤维化疾患是与疾病、毒素、伤害或医学治疗相关的疾患。因此,在一些方面,肺纤维化疾患是与由以下组成的组的一个或多个成员相关的疾患:暴露于毒素和刺激物,包括吸入的工作场所危害物(例如粉尘、石棉、二氧化硅、铝矾土(bauxite)、铁、棉花、滑石和煤粉)、毒素(例如胺碘达隆(amiodarone)、卡莫司汀(carmustine)、氯霉素(chloramphenicol)、六甲双铵(hexamethonium)、吸烟和环境污染。在额外方面,治疗的肺纤维化疾患是与感染性疾病相关的疾患。在特定方面,感染性疾病是与慢性感染相关的疾患。

[0355] 在额外方面,治疗的肺纤维化疾患是与医学治疗相关的疾患。在特定方面,医学治疗选自手术、放射疗法和药物疗法。在其他方面,药物疗法是化学疗法。在其他方面,化学疗法涉及施用选自博来霉素、甲氨蝶呤(methotrexate)、胺碘达隆、白消安(busulfan)、亚硝基脲(nitrosourea)和硝呋妥因(nitrofurantoin)组成的组的化学治疗剂。

[0356] 也提供治疗和/或改善肺高血压或特发性肺纤维化(IPF)的方法。在一些情况下,方法包括向患有肺高血压或IPF或处于显现肺高血压或IPF的风险下的受试者施用ActRII结合蛋白(例如抗ActRII抗体诸如全长ActRII抗体以及其ActRII结合抗体片段和变体和衍生物)。在一些情况下,施用ActRII结合蛋白或包含ActRII结合蛋白的药物组合物以治疗、预防和/或改善肺高血压。在一些情况下,施用ActRII结合蛋白或包含ActRII结合蛋白的药物组合物以治疗、预防和/或改善IPF。在一些方面,向患有肺高血压或IPF或处于显现肺高血压或IPF的风险下的受试者施用ActRII结合蛋白或包含ActRII结合蛋白的药物组合物。

[0357] 本公开也提供治疗和/或改善肝纤维化疾患的方法。在一些方面,方法包括向患有肝纤维化疾患或处于显现肝纤维化疾患的风险下的受试者施用ActRII结合蛋白或有效量的包含ActRII结合蛋白的药物组合物。进一步提供如本文提供的ActRII结合蛋白制造用于治疗或改善肝纤维化疾患的药剂的用途。可使用本文提供的ActRII结合蛋白治疗的肝纤维化疾患包括由以下组成的组的一个或多个成员:脂肪变性(例如非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、脂肪肝疾病、胆汁郁积性肝病(例如原发性胆汁性硬化(PBC))、肝硬化、酒精诱发的肝纤维化、感染诱发的肝纤维化、胆管损伤、胆纤维化、先天性肝纤维化、自体免疫肝炎和胆管病变。在其他方面,感染诱发的肝纤维化是细菌诱发的或病毒诱发的。

[0358] 在另一方面,可用本文提供的ActRII结合蛋白治疗的肝纤维化疾患是由以下组成的组的一个或多个成员:与病毒性感染(例如肝炎(丙型肝炎、乙型肝炎和丁型肝炎))相关的肝纤维化、自体免疫肝炎、非酒精性脂肪肝疾病(NAFD)、进行性大块纤维化、酒精中毒以及暴露于毒素或刺激物(例如酒精、医药药物和环境毒素)

[0359] 本公开也提供治疗和/或改善心脏纤维化的方法。在一些方面,方法包括向患有心血管系统纤维化疾患或处于显现心血管系统纤维化疾患的风险下的受试者施用ActRII结合蛋白或有效量的包含ActRII结合蛋白的药物组合物。在一些实施方案中,心脏纤维化是心内膜心肌纤维化或特发性心肌病。在一些实施方案中,皮肤纤维化是硬皮病、创伤后手术性皮肤瘢痕形成、瘢痕疙瘩或皮肤瘢痕疙瘩形成。在一些实施方案中,眼纤维化是青光眼、眼硬化、结膜性瘢痕形成、角膜性瘢痕形成或翼状胬肉。在一些实施方案中,腹膜后纤维化

是特发性的,以药理学方式诱发的,或辐射诱发的。在一些实施方案中,囊性纤维化是胰腺囊性纤维化或肺囊性纤维化。在一些实施方案中,注射纤维化作为肌肉内注射的并发症而发生。进一步提供如本文提供的ActRII结合蛋白制造用于治疗或改善心血管系统纤维化疾患的纤维化病状的药剂的用途。

[0360] 也提供治疗和/或改善眼部疾病或疾患的方法,其包括向有需要的受试者施用ActRII结合蛋白。在特定方面,眼部疾病或疾患是青光眼。在一些方面,眼部疾病是视网膜病变。在其他方面,眼部疾病是糖尿病性视网膜病变。

[0361] 在额外方面,本公开提供治疗和/或改善眼纤维化疾患(例如眼纤维化、眼部纤维化和与视网膜功能异常相关的纤维化)的方法。因此,在一些情况下,方法包括向患有眼纤维化疾患或处于显现眼纤维化疾患的风险下的受试者施用ActRII结合蛋白。进一步提供如本文提供的ActRII结合蛋白制造用于治疗或改善心血管系统纤维化疾患的纤维化病状的药剂的用途。

[0362] 可根据本文提供的方法治疗的眼纤维化疾患可应答于损伤诸如机械创伤而发生(例如与碱灼烧相关的纤维化),或应答于各种代谢功能失常(包括例如应答于炎症、缺血和退变性疾病)而发生。在一些方面,本公开提供用于治疗与眼部手术相关的纤维化的方法。在其他方面,纤维化是与在眼部疾患的情况下的手术后瘢痕形成相关的疾患。在其他方面,手术后瘢痕形成是与涉及视网膜复位、白内障摘除或排液程序的手术相关的疾患。

[0363] 在一些方面,本公开提供一种治疗和/或改善与由以下组成的组的一个或多个成员相关的眼纤维化疾患的方法:黄斑水肿(例如糖尿病性黄斑水肿)、干眼病、晶状体纤维化、角膜基质或内皮纤维化、角膜和结膜中的瘢痕形成、维管组织瘢痕形成、视网膜纤维化和视网膜神经胶质过多症。

[0364] 在一些方面,本公开提供一种用于治疗与黄斑变性相关的眼纤维化疾患的方法。在一些实施方案中,治疗的纤维化疾患是与年龄相关的黄斑变性相关的疾患。在一些实施方案中,治疗的疾患是与湿性黄斑变性相关的疾患。在其他实施方案中,治疗的疾患是与干性黄斑变性相关的疾患。

[0365] 在一些方面,本公开提供一种用于治疗 and/或改善炎症性疾病或疾患的方法,其包括向有需要的受试者施用ActRII结合蛋白。进一步提供如本文提供的ActRII结合蛋白制造用于治疗或改善炎症性疾病或疾患的药剂的用途。在一些方面,炎症性疾病或疾患是炎症性癌症、与纤维化相关的炎症、与动脉粥样硬化相关的炎症、哮喘或自体免疫病症。

[0366] 另外提供治疗和/或改善心血管疾病或疾患的方法。进一步提供如本文提供的ActRII结合蛋白制造用于治疗或改善心血管疾病或疾患的药剂的用途。在一些情况下,方法包括通过向有需要的受试者施用ActRII结合蛋白来治疗或改善心血管疾病或疾患。在一些方面,心血管疾病或疾患是贫血、充血性心脏衰竭、心室功能异常、血管钙化、肺高血压、动脉再狭窄或心肌纤维化。

[0367] 在一些方面,本公开提供一种用于治疗 and/或改善肺部疾病或疾患的方法,其包括向有需要的受试者施用ActRII结合蛋白。进一步提供如本文提供的ActRII结合蛋白制造用于治疗或改善肺部疾病或疾患的药剂的用途。

[0368] 在一些方面,本公开提供一种用于治疗 and/或改善肌肉骨骼疾病或疾患的方法,其包括向有需要的受试者施用有效剂量的ActRII结合蛋白。进一步提供如本文提供的ActRII

结合蛋白制造用于治疗或改善肌肉骨骼疾病或疾患的药剂的用途。可通过施用有效剂量的ActRII结合蛋白(例如抗ActRIIB抗体)来治疗和/或改善的示例性ActRIIB相关疾患包括神经肌肉病症(例如肌营养不良和肌肉萎缩)、充血性阻塞性肺病或肺气肿(以及相关肌肉损耗)、肌肉损耗综合征、肌肉减少症、恶病质、脂肪组织病症(例如肥胖症)、2型糖尿病和骨退变性疾病(例如骨质疏松)。本文提供如本文提供的ActRII结合蛋白制造用于治疗或改善这些疾病或疾患中的各者的药剂的用途。

[0369] 可通过施用有效剂量的ActRII结合蛋白(例如抗ActRIIB抗体)来治疗和/或改善的其他示例性ActRII相关疾患包括肌肉退变性和神经肌肉病症以及骨质疏松。

[0370] 提供的ActRII结合蛋白提供一种在需要肌肉生长的其他神经肌肉疾病或疾患的情况下有效增加肌肉质量的手段。举例来说,在肌萎缩性侧索硬化(ALS)的情况下,ActRII结合蛋白可适用于其中的其他神经肌肉疾病包括归因于脊髓损伤或中风的麻痹;归因于创伤或退变性神经病变、代谢神经病变或炎症性神经病变的去神经支配;成人运动神经元疾病;伴有多灶性导体阻断的自体免疫运动神经病变;和婴儿或青少年脊髓性肌肉萎缩。

[0371] 在其他方面,本公开提供诱导骨和/或软骨形成,预防骨损失,增加骨矿物化或预防骨脱矿物质的方法。举例来说,提供的ActRII结合蛋白适用于治疗受试者(例如人和其他动物)的骨质疏松,以及使受试者(例如人和其他动物)的骨折和软骨缺损愈合。在一些方面,本公开提供一种用于使受试者的骨折或软骨愈合的方法。在另一方面,施用提供的方法和组合物以治疗导致骨损失的疾患,诸如骨质疏松、甲状旁腺功能亢进、库欣氏病(Cushing's disease)、甲状腺毒症、慢性痢疾状态或吸收不良、或神经性厌食症。

[0372] 在额外方面,本公开提供一种用于治疗神经病症或疾患的方法,其包括向有需要的受试者施用ActRII结合蛋白。进一步提供如本文提供的ActRII结合蛋白制造用于治疗或改善神经病症或疾患的药剂的用途。在一些方面,神经病症或疾患与神经元死亡相关。在一些方面,神经病症或疾患是帕金森氏病(Parkinson's Disease)、ALS;脑萎缩或痴呆。

[0373] 在额外方面,本公开提供一种用于治疗代谢病症或疾患的方法,其包括向有需要的受试者施用ActRII结合蛋白。进一步提供如本文提供的ActRII结合蛋白制造用于治疗或改善代谢病症或疾患的药剂的用途。在一些方面,代谢病症或疾患是与糖尿病相关的疾患。在一些方面,代谢病症或疾患是肥胖症。在其他方面,代谢病症或疾患是肥大性肥胖症。在一些方面,代谢病症或疾患是癌症恶病质或肌肉损耗。

[0374] 在其他方面,本公开提供用于调控受试者中的身体脂肪含量,以及用于治疗或预防与其相关的疾患,并且特别是与其相关的损害健康的疾患的组合物和方法。

[0375] 如本文所提供,用以调控(控制)体重可指降低或增加体重,降低或增加重量增加速率,或增加或降低重量减轻速率,并且也包括主动维持或不显著改变体重(例如对抗可能另外使体重增加或减少的外部或内部影响)。根据一个方面,本公开提供一种通过向有需要的受试者(例如人)施用本文提供的ActRII结合蛋白来调控体重的方法。在一个方面,本公开提供一种用于降低受试者的体重和/或降低受试者的重量增加,并且更特定来说,用于治疗或改善处于肥胖症的风险下或罹患肥胖症的患者的肥胖症的方法。在另一方面,本公开提供用于治疗不能获得或维持重量的受试者(例如患有损耗综合征的动物)的方法和化合物。所述方法有效增加身体重量和/或质量,或降低重量和/或质量损失,或改进与不合乎需要地低的(例如不健康的)身体重量和/或质量相关或由其引起的疾患。提供的ActRIIB结合

蛋白可进一步用作用于减缓或预防II型糖尿病和代谢综合征的发展的治疗剂。

[0376] 在特定方面,本公开提供一种治疗和/或改善与糖尿病相关的疾患的方法,其包括向患有糖尿病和/或与糖尿病相关的疾患或处于显现糖尿病和/或与糖尿病相关的疾患的风险下的受试者施用ActRII结合蛋白。进一步提供如本文提供的ActRII结合蛋白制造用于治疗或改善糖尿病或与糖尿病相关的疾患的药剂的用途。在一个方面,与糖尿病相关的疾患是糖尿病性神经病变、糖尿病性视网膜病变、糖尿病性肾病变、糖尿病性血管病变或糖尿病性微血管病变。

[0377] 在额外方面,本公开提供一种用于促进创伤愈合的方法,其包括向有需要的受试者施用ActRII结合蛋白。在一些方面,向受试者施用ActRII结合蛋白以降低与创伤愈合相关的瘢痕形成。在一些方面,向处于显现肥厚性瘢痕或瘢痕疙瘩的风险下的受试者施用ActRII结合蛋白。

[0378] 另外提供在与ActRII表达和/或ActRII信号传导相关的病理性疾患的情况下拮抗ActRII活性的方法。在一些情况下,方法包括向有需要的受试者施用ActRII结合蛋白(例如抗ActRII抗体诸如全长抗ActRII抗体或ActRII结合抗体片段)。在一些方面,病理性疾患是肌肉骨骼疾病或病症,诸如肌肉萎缩。在一些方面,病理性疾患是例如肺或肝的纤维化疾病。在其他方面,病理性疾患是糖尿病。在一些方面,病理性疾患是肥胖症(例如肥大性肥胖症)。在额外方面,病理性疾患是肺高血压或特发性肺纤维化(IPF)。在一些方面,病理性疾患是眼部疾病,诸如糖尿病性视网膜病变。在一些方面,病理性疾患是癌症,诸如癌瘤(例如皮肤基底细胞癌和鳞状细胞癌、头颈部癌和肾细胞癌)、骨髓瘤(例如多发性骨髓瘤)、结肠直肠癌或骨损失诱发性癌症。

[0379] 也提供在与ActRIIB表达和/或增加的ActRIIB信号传导相关的病理性疾患的情况下拮抗ActRIIB活性的方法。在一些情况下,方法包括向有需要的受试者施用ActRII结合蛋白(例如抗ActRII抗体诸如全长抗ActRIIB抗体以及其ActRIIB结合抗体片段和变体和衍生物)。在一些方面,病理性疾患是肌肉骨骼疾病或病症,诸如肌肉萎缩。在一些方面,病理性疾患是例如肺或肝的纤维化疾病。在其他方面,病理性疾患是糖尿病。在一些方面,病理性疾患是肥胖症(例如肥大性肥胖症)。在额外方面,病理性疾患是肺高血压或特发性肺纤维化(IPF)。在一些方面,病理性疾患是眼部疾病,诸如糖尿病性视网膜病变。在一些方面,病理性疾患是癌症,诸如癌瘤(例如皮肤基底细胞癌和鳞状细胞癌、以及头颈部癌)、骨髓瘤、肾细胞癌、结肠直肠癌或骨损失诱发性癌症。

[0380] 另外提供在与ActRIIA表达和/或增加的ActRIIA信号传导相关的病理性疾患的情况下拮抗ActRIIA活性的方法。在一些情况下,方法包括向有需要的受试者施用ActRII结合蛋白(例如抗ActRII抗体诸如全长抗ActRIIA抗体或ActRIIA结合抗体片段)。在一些方面,病理性疾患是肌肉骨骼疾病或病症,诸如肌肉萎缩。在一个方面,病理性疾患是纤维化疾病。在一些方面,病理性疾患是例如肺或肝的纤维化疾病。在另一方面,病理性疾患是肺或肝的纤维化疾病。在其他方面,病理性疾患是糖尿病。在一些方面,病理性疾患是肥胖症(例如肥大性肥胖症)。在额外方面,病理性疾患是肺高血压或特发性肺纤维化(IPF)。在一些方面,病理性疾患是眼部疾病,诸如糖尿病性视网膜病变。在一些方面,病理性疾患是癌症,诸如癌瘤(例如皮肤基底细胞癌和鳞状细胞癌、头颈部癌)、骨髓瘤(例如多发性骨髓瘤)、结肠直肠癌或骨损失诱发性癌症。

[0381] 另外提供在与ActRIIB和/或ActRIIA表达和/或增加的ActRIIB和/或ActRIIA信号传导相关的病理性疾患的情况下拮抗ActRIIB和ActRIIA活性的方法。在一些情况下,方法包括向有需要的受试者施用ActRII结合蛋白(例如抗ActRII抗体诸如全长抗ActRII抗体或ActRII结合抗体片段)。在一些方面,病理性疾患是肌肉骨骼疾病或病症,诸如肌肉萎缩。在一个方面,病理性疾患是纤维化疾病。在一些方面,病理性疾患是例如肺或肝的纤维化疾病。在另一方面,病理性疾患是肺或肝的纤维化疾病。在其他方面,病理性疾患是糖尿病。在一些方面,病理性疾患是肥胖症(例如肥大性肥胖症)。在额外方面,病理性疾患是肺高血压或特发性肺纤维化(IPF)。在一些方面,病理性疾患是眼部疾病,诸如糖尿病性视网膜病变。在一些方面,病理性疾患是癌症,诸如癌瘤(例如皮肤基底细胞癌和鳞状细胞癌、头颈部癌)、骨髓瘤(例如多发性骨髓瘤)、结肠直肠癌或骨损失诱发性癌症。

[0382] 在额外方面,本公开提供治疗和/或改善癌症或与癌症或其治疗相关的疾患的方法,其包括向有需要的受试者施用ActRII结合蛋白(例如抗ActRII抗体或其ActRII结合片段)。在一些方面,ActRII结合蛋白是抗ActRIIB抗体或其ActRIIB结合片段。进一步提供如本文提供的ActRII结合蛋白制造用于治疗或改善癌症或与癌症相关的疾患的药剂的用途。在一些方面,ActRII结合蛋白是抗ActRIIA抗体或其ActRIIA结合片段。在一些方面,ActRII结合蛋白是结合ActRIIB和ActRIIA的抗体或其ActRIIB和ActRIIA ActRIIB结合片段。在一些方面,受试者患有选自以下组成的组的癌症:黑素瘤、子宫癌、肺癌、卵巢癌、乳腺癌、结肠癌、胰腺癌和肉瘤。在特定方面,受试者患有癌瘤(例如皮肤基底细胞癌和鳞状细胞癌、以及头颈部癌)、骨髓瘤、结肠直肠癌或骨损失诱发性癌症。

[0383] 在一些方面,方法包括使表达ActRII(例如ActRIIB和/或ActRIIA)的癌细胞、肿瘤相关的基质细胞、或内皮细胞与特异性结合ActRII的ActRII结合蛋白接触。在一些情况下,方法包括使活化素A与ActRII结合蛋白接触。在额外方面,肿瘤细胞来自选自以下组成的组的癌症:骨髓纤维化、骨髓瘤(例如多发性骨髓瘤)、垂体癌。在另一方面,癌症是乳腺癌、胃肠癌或癌瘤(例如基底细胞癌和鳞状细胞癌)。在另一方面,癌症是骨损失诱发性癌症。在一些方面,肿瘤细胞来自癌株系。

[0384] 本公开提供包括单独或与一种或多种额外疗法(例如一种或多种额外治疗剂)组合向患有纤维化疾患或处于显现纤维化疾患的风险下的受试者施用治疗有效量的ActRII结合蛋白的方法。本公开另外提供单独或与另一药剂组合的ActRII结合蛋白的用于制备一种或多种药剂的组合物,所述药剂用于治疗(例如预防)和/或改善ActRII介导的疾病和/或疾患(例如肌肉病症,诸如退变性肌肉疾病、肌营养不良、肌肉萎缩或肌肉损耗病症;纤维化疾患(例如肝纤维化疾患、肺纤维化疾患、血管纤维化疾患和/或眼部纤维化疾患,诸如心肌纤维化和特发性肺纤维化(IPF));代谢疾病(例如II型糖尿病胰岛素抗性、高血糖症和肥胖症);炎症性疾病或疾患、自体免疫疾病、心血管疾病(例如充血性心脏衰竭和高血压);眼部疾病,诸如年龄相关的黄斑变性;肺病、肌肉骨骼疾病、骨骼疾病诸如骨质疏松;神经疾病;创伤愈合;重量减轻;和癌症(例如癌瘤、骨髓瘤、骨损失诱发性癌症、垂体癌和胃肠癌))。

[0385] 也提供本文提供的ActRII结合蛋白用于诊断监测血液或组织中的蛋白质水平(例如ActRIIB和/或ActRIIA水平)作为临床测试程序的一部分,例如以测定给定治疗方案的功效的用途。举例来说,可通过使ActRII结合蛋白偶联于可检测物质来有助于检测。可检测物质的实例包括各种酶、辅基、荧光物质、发光物质、生物发光物质和放射性物质。适合酶的实

例包括辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶、 β -半乳糖苷酶或乙酰胆碱酯酶；适合辅基复合物的实例包括链霉素亲和素/生物素亲和素/生物素；适合荧光物质的实例包括伞形酮、荧光素、异硫氰酸荧光素、若丹明 (rhodamine)、二氯三嗪基胺荧光素、丹磺酰氯或藻红素 (phycoerythrin)；发光物质的一实例包括鲁米诺 (luminol)；生物发光物质的实例包括荧光素酶、虫荧光素和水母素 (aequorin)；并且适合放射性物质的实例包括 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{35}S 或 ^3H 。

[0386] 药物组合物和施用方法

[0387] 制备ActRII结合蛋白以及向有需要的受试者施用ActRII结合蛋白的方法为本领域普通技术人员所知或易于由本领域普通技术人员确定。ActRII结合蛋白的施用途径可为例如口服、胃肠外、通过吸入或经表面。术语胃肠外包括例如静脉内、动脉内、腹膜内、肌肉内、眼内、皮下、经直肠或经阴道施用。尽管所有这些施用形式都明确涵盖为在本公开的范围，但施用形式的另一实例将为用于注射的溶液，特别是用于静脉内或动脉内注射或滴注的溶液。通常，适合药物组合物可包含缓冲剂（例如乙酸盐、磷酸盐或柠檬酸盐缓冲剂）、表面活性剂（例如聚山梨醇酯），任选包含稳定剂（例如人白蛋白）等。在可与本文教义相容的其他方法中，可将如本文提供的ActRII结合蛋白直接递送至具有纤维化或肿瘤的器官和/或部位，由此使患病组织向治疗剂的暴露增加。在一个方面，施用直接面向气道，例如通过吸入或鼻内施用。

[0388] 如本文所讨论，ActRII结合蛋白可以用于体内治疗ActRII介导的疾病和疾患是药理学上有效的量施用，所述疾病和疾患包括但不限于肌肉病症，诸如退变性肌肉疾病、肌营养不良、肌肉萎缩或肌肉损耗病症；纤维化疾患（例如肝纤维化疾患、肺纤维化疾患、血管纤维化疾患和/或眼部纤维化疾患，诸如心肌纤维化和特发性肺纤维化 (IPF)）；代谢疾病（例如II型糖尿病胰岛素抗性、高血糖症和肥胖症）；炎症性疾病或疾患、自体免疫疾病、心血管疾病（例如充血性心脏衰竭和高血压）；眼部疾病，诸如年龄相关的黄斑变性；肺病、肌肉骨骼疾病、骨骼疾病诸如骨质疏松；神经疾病；创伤愈合；重量减轻；和癌症（例如癌瘤、骨髓瘤、骨损失诱发性癌症、垂体瘤和胃肠癌）。就此而言，应了解所公开ActRII结合蛋白可被配制以便有助于施用以及促进活性剂的稳定性。本公开的药物组合物可包含药理学上可接受的无毒无菌载体，诸如生理盐水、无毒缓冲剂、防腐剂等。出于本申请的目的，缀合或未缀合ActRII结合蛋白的药理学上有效量意指足以实现与ActRII的有效结合，以及实现益处，例如改善疾病或疾患的症状或检测物质或细胞的量。适用于本文公开的治疗方法中的制剂描述于Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.) 第16版 (1980) 中。

[0389] 本文提供的某些药物组合物可以可接受的剂型口服施用，所述剂型包括例如胶囊、片剂、水性混悬液或溶液。某些药物组合物也可通过经鼻气雾剂或通过吸入来施用。所述组合物可采用苯甲醇或其他适合防腐剂、用以增强生物可用度的吸收促进剂、和/或其他常规溶剂或分散剂来制备成于盐水中的溶液。

[0390] 可与载体物质组合以产生单一剂型的ActRII结合蛋白（例如特异性结合ActRIIB和/或ActRIIA的抗体）的量将视所治疗受试者和特定施用模式而变化。组合物可以单次剂量、多次剂量或历经确定时期以输注形式加以施用。也可调整剂量方案以提供最优所需响应（例如治疗或防治响应）。

[0391] 本文提供的ActRII结合蛋白可以足以产生治疗作用的量，根据以上提及的治疗方法向人或其他受试者施用。本文提供的ActRII结合蛋白可以通过根据已知技术使ActRII结

合蛋白与常规药理学上可接受的载体或稀释剂组合来制备的常规剂型向所述人或其他动物施用。药理学上可接受的载体或稀释剂的形式和特性可由它与其一起组合的活性成分的量、施用途和其他熟知变量决定。也可使用包含一种或多种不同ActRII结合蛋白的混合物。

[0392] ActRII结合组合物用于治疗ActRII介导的疾病或疾患的治疗有效剂量视许多不同因素,包括施用手段、靶标部位、受试者的生理状态、受试者是人还是动物、施用的其他药物、以及治疗是防治性的还是治疗性的而变化,所述疾病或疾患诸如退变性肌肉疾病、肌营养不良、肌肉萎缩或肌肉损耗病症;纤维化疾患;炎症性疾病或疾患、自体免疫疾病或疾患、心血管疾病或疾患、肺疾病或疾患、肌肉骨骼疾病或疾患、骨骼疾病或疾患、眼部疾病或疾患、神经疾病或疾患或代谢疾病或疾患;肥胖症;创伤愈合;和癌症。通常,受试者是人,但也可治疗非人哺乳动物,包括转基因哺乳动物。治疗剂量可使用为本领域普通技术人员所知的常规方法加以滴定以使安全性和功效最优化。

[0393] 用以通过施用ActRII结合蛋白来改善特定疾病或疾患的症状是指可归因于施用ActRII结合物或与施用ActRII结合物相关的任何减轻(无论是永久性的还是暂时性的)、持续或过渡。

[0394] 本公开也提供ActRII结合蛋白诸如抗ActRII抗体制造例如用于治疗或退变性肌肉疾病、肌营养不良、肌肉萎缩或肌肉损耗病症;纤维化疾患;炎症性疾病或疾患、自体免疫疾病或疾患、心血管疾病或疾患、肺疾病或疾患、肌肉骨骼疾病或疾患、骨骼疾病或疾患、眼部疾病或疾患、神经疾病或疾患或代谢疾病或疾患;肥胖症;创伤愈合;和癌症的药剂的用途。

[0395] 组合疗法

[0396] 在一些方面,ActRII结合蛋白(例如抗ActRII抗体诸如全长ActRII抗体以及其ActRII结合抗体片段和变体和衍生物)与一种或多种其他疗法组合施用。所述疗法包括额外治疗剂以及其他医学干预。可与本文提供的ActRII结合蛋白组合施用的示例性治疗剂包括但不限于抗SDI-纤维化剂、皮质类固醇、消炎剂、血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素受体阻断剂、利尿剂、抗糖尿病药、免疫抑制剂、化学治疗剂、抗代谢剂和免疫调节剂。在各个方面,在手术切除/移除程序之前、期间和/或之后向受试者施用ActRII结合蛋白。

[0397] 诊断

[0398] 本公开也提供一种在诊断ActRII介导的疾病和疾患(例如肌肉病症,诸如退变性肌肉疾病、肌营养不良、肌肉萎缩或肌肉损耗病症;纤维化疾患(例如肝纤维化疾患、肺纤维化疾患、血管纤维化疾患和/或眼部纤维化疾患,诸如心肌纤维化和特发性肺纤维化(IPF));代谢疾病(例如II型糖尿病胰岛素抗性、高血糖症和肥胖症);炎症性疾病或疾患、自体免疫疾病、心血管疾病(例如充血性心脏衰竭和高血压);眼部疾病,诸如年龄相关的黄斑变性;肺病、肌肉骨骼疾病、骨骼疾病诸如骨质疏松;神经疾病;创伤愈合;重量减轻;和癌症(例如癌瘤、骨髓瘤、骨损失诱发性癌症、垂体瘤和胃肠癌))期间适用的诊断方法,其涉及测量来自个体的组织或体液中的ActRII(例如ActRIIA或ActRIIB)蛋白的表达水平,以及将所测量表达水平与正常组织或体液中的标准ActRII(例如ActRIIA或ActRIIB)表达水平进行比较,借此相较于标准值,ActRII表达水平增加指示可通过本文提供的ActRII结合蛋白诸如如本文提供的全长抗ActRIIB抗体和抗原结合抗体片段来治疗的病症。

[0399] 本文提供的ActRII结合蛋白诸如抗ActRII抗体(例如全长ActRII抗体以及其

ActRII结合抗体片段和变体和衍生物)可用于使用为本领域技术人员所知的经典免疫组织学方法测定生物样品中的ActRII(例如ActRIIB和ActRIIA)水平(参见例如Jalkanen,等,J.Cell.Biol.101:976-985(1985);Jalkanen等,J.Cell Biol.105:3087-3096(1987))。适用于检测ActRII蛋白(例如ActRIIB和ActRIIA)表达的其他基于抗体的方法包括免疫测定,诸如酶联免疫吸附测定(ELISA)、免疫沉淀或Western印迹。

[0400] 就“测定ActRII蛋白的表达水平”来说,其意指直接地(例如通过测定或估计绝对蛋白质水平)或相对地(例如通过与第二生物样品中的疾病相关的多肽水平进行比较)定性或定量测量或估计第一生物样品中的ActRII蛋白的水平。可测量或估计第一生物样品中的ActRII蛋白表达水平,并且将其与标准ActRII蛋白水平进行比较,所述标准值取自从不患有病症的个体获得的第二生物样品或通过使来自不患有病症的一群个体的水平平均化来确定。如本领域中所将了解,一旦已知“标准”ActRII蛋白水平,它即可重复用作比较标准。

[0401] 就“生物样品”来说,其意指从潜在表达ActRII的个体、细胞系、组织培养物或其他细胞来源获得的任何生物样品。用于从哺乳动物获得组织活检体和体液的方法在本领域中是已知的。

[0402] 包括ActRII结合蛋白的药盒

[0403] 本公开进一步提供药盒,其包括于适合包装中的ActRII结合蛋白(例如特异性结合ActRII的抗体诸如全长ActRII抗体及其ActRII结合抗体片段和变体和衍生物)以及可用于进行本文所述的方法的书面材料。书面材料可包括以下信息中的任一者:使用说明书、临床研究讨论、副作用清单、科学文献参考、包装插页材料、临床试验结果和/或这些的概述等。书面材料可指示或确定组合物的活性和/或优势,和/或描述给药、施用、副作用、药物相互作用或对于健康护理提供者适用的其他信息。所述信息可基于各种研究,例如使用实验动物,涉及体内模型的研究和/或基于人临床试验的研究的结果。药盒可进一步含有另一疗法(例如另一药剂)和/或用于提供关于另一疗法(例如另一药剂)的信息的书面材料,诸如上述书面材料。

[0404] 在某些方面,药盒包括至少一种于一个或多个容器中的纯化ActRII结合蛋白。在一些方面,药盒含有为进行检测测定所必需和/或足以进行检测测定的所有组成部分,包括所有对照、用于进行测定的说明书、以及用于分析和呈现结果的任何必需软件。

[0405] 免疫测定

[0406] 可通过本领域中已知的任何方法来测定ActRII结合蛋白(例如特异性结合ActRII的抗体和特异性结合ActRII的抗体的ActRII结合片段及其变体或衍生物)的免疫特异性结合。可使用的免疫测定包括但不限于使用诸如Western印迹的技术的竞争性和非竞争性测定系统、放射免疫测定(REA)、ELISA(酶联免疫吸附测定)、“夹心式”免疫测定、免疫沉淀测定、沉淀素反应、凝胶扩散沉淀素反应、免疫扩散测定、凝集测定、补体固定测定、免疫放射测定、荧光免疫测定或蛋白A免疫测定。所述测定在本领域中是常规和已知的(参见例如Ausubel等编,(1994)Current Protocols in Molecular Biology(John Wiley&Sons, Inc.,NY)第1卷,其以引用的方式整体并入本文)。

[0407] 本文提供的ActRII结合蛋白(例如特异性结合ActRII的抗体和特异性结合ActRII的抗体的ActRII结合片段及其变体或衍生物)可如在免疫荧光测定、免疫电子显微术测定或非免疫测定中在组织学方面用于原位检测ActRII(例如ActRIIB和ActRIIA)或其保守变

体或肽片段。原位检测可根据本领域中已知的方法来实现。通过采用常规实验,本领域普通技术人员将能够确定对于各测定有效和最优的测定条件。适于测定ActRII结合蛋白的结合特征的方法在本文中描述或另外在本领域中是已知的。被设计用于所述动力学分析的装备和软件可商购获得(例如BIACORE®, BIAevaluation®软件, GE Healthcare; KINEXA®软件, Sapidyne Instruments)。

[0408] 除非另外指示,否则本公开的实施例采用细胞生物学、细胞培养、分子生物学、转基因生物学、微生物学、重组DNA和免疫学的常规技术,其属于本领域的技能。

[0409] 以下实施例通过说明的方式而非通过限制的方式来提供。

[0410] 实施例

[0411] ***

[0412] 对特定实施方案的先前描述将如此充分地揭示本公开的一般性特性以致他人可在不脱离本公开的一般性概念下,在不进行过度实验下,通过应用属于本领域的技能的知识而易于针对各种应用来修改和/或改适所述特定实施方案。因此,基于本文呈现的教义和指导,所述改适和修改意图在公开的实施方案的等效物的含义和范围内。应了解本文的措辞或术语是出于描述而非限制目的,因此本说明书的术语或措辞应由熟练技术人员根据教义和指导加以解释。

[0413] 本公开的宽度和范围不应由任何上述示例性实施方案限制,而应仅根据以下权利要求和它们的等效物加以限定。

[0414] 本申请中引用的所有公布、专利、专利申请和/或其他文件都出于所有目的以引用的方式整体并入本文,所述引用的程度就好像个别地指示出于所有目的将各个别公布、专利、专利申请和/或其他文件以引用的方式并入本文一样。

[0415] 实施例1. 选择、表征和产生ActRII结合抗体

[0416] 多轮选择程序用于选择以高亲和力结合ActRII以及与活化素A竞争结合人ActRII的人IgG抗体,此在以下详述。

[0417] 材料和方法

[0418] 使用来自Pierce的EZ-Link Sulfo-NHS生物素化试剂盒使抗原(ActRIIA、ActRIIB、ActRIIA-Fc和ActRIIB-Fc)生物素化。山羊抗人F(ab')₂κ抗体-FITC(LC-FITC)、Extravidin-PE(EA-PE)和链霉亲和素-633(SA-633)分别从Southern Biotech、Sigma和Molecular Probes获得。链霉亲和素微珠和MACS LC分离柱购自Miltenyi Biotec。

[0419] 原初发现

[0420] 如先前所述使各自具有约10⁹种多样性的8个原初人合成酵母文库增殖(参见例如W009/036379;W010/105256;W012/009568)。对于前两轮选择,如所述来进行利用Miltenyi MAC系统的磁珠分选技术(参见例如Siegel等,J. Immunol. Meth. 286(1-2):141-153(2004))。简要来说,使酵母细胞(约10¹⁰个细胞/文库)与3ml 10nM生物素化单体ActRII-Fc抗原(ActRIIB-Fc或ActRIIA-Fc)一起在室温下在FACS洗涤缓冲液(磷酸盐缓冲盐水(PBS)/0.1%牛血清白蛋白(BSA))中孵育15分钟。在用50ml冰冷洗涤缓冲液洗涤一次之后,将细胞沉淀再混悬于40mL洗涤缓冲液中,并且将链霉亲和素微珠(500μl)添加至酵母中,并且在4℃下孵育15分钟。接着,使酵母沉淀,再混悬于5mL洗涤缓冲液中,并且上样于Miltenyi LS柱上。在上样5mL之后,用3ml FACS洗涤缓冲液将柱洗涤3次。接着将柱从磁场中移除,并且

用5mL生长培养基洗脱酵母,接着使其生长过夜。使用流式细胞术进行之后各轮分选。使约 1×10^8 个酵母沉淀,用洗涤缓冲液洗涤三次,并且与递减浓度的生物素化单体或ActRII-Fc融合抗原(100至1nM)一起在室温下在平衡条件下孵育。接着洗涤酵母两次,并且用LC-FITC(1:100稀释)以及SA-633(1:500稀释)或EA-PE(1:50稀释)二级试剂在4℃下染色15分钟。在用冰冷洗涤缓冲液洗涤两次之后,将细胞沉淀再混悬于0.4mL洗涤缓冲液中,并且转移至经滤网封盖的分选管中。使用FACS ARIA分选器(BD Biosciences)进行分选,并且指定分选门以相对于本底对照选择特异性结合剂。后续各轮选择用于利用来自CHO细胞的可溶性膜蛋白来降低非特异性试剂结合剂的数目(参见例如W014/179363以及Xu等,Protein Eng.Des.Sel.26(10):663-670(2013)),以及使用ActRII-Fc(分别是ActRIIB-Fc和ActRIIA-Fc抗原)来鉴定对ActRII(ActRIIB或ActRIIA)具有改进的亲力的结合剂。在末轮分选之后,将酵母进行涂铺,并且挑选个别菌落以表征和指定用于亲和力成熟的克隆。

[0421] 亲和力成熟

[0422] 利用三种成熟策略来进行原初克隆的结合优化:轻链多样化;CDRH和/CDRH2的多样化;以及进行依序VH和VL诱变。

[0423] 轻链多样化:重链质粒是提取的原初输出物(以上描述),并且转化至具有 1×10^6 的多样性的轻链文库中。如上所述以一轮MACS分选和两轮FACS分选进行选择,对于各相应轮,使用10nM或1nM生物素化ActRII-Fc抗原(ActRIIB-Fc或ActRIIA-Fc)。

[0424] CDRH1和CDRH2选择:将来自轻链多样化程序选择的克隆的CDRH3重组至预先制备的具有 1×10^8 的多样性的含有CDRH1和CDRH2变体的文库中,并且分别使用ActRIIB和ActRIIA抗原进行并行选择。如以上所述。通过使生物素化抗原-抗体酵母复合物与未生物素化抗原一起孵育不同时间量来施加亲和力压力以选择最高亲和力抗体。

[0425] VHmut/VKmut选择:通过对重链和/或轻链进行基于易出错PCR的诱变来使由CDRH1和CDRH2选择程序获得的克隆经受额外各轮亲和力成熟。大体上如上所述,但在对于所有选择轮都添加采用FACS分选下,使用ActRIIB或ActRIIA作为抗原进行选择。使抗原浓度降低,并且使冷抗原竞争时间增加以进一步加压来获得最优亲和力。

[0426] 抗体产生和纯化

[0427] 为产生足量的所选抗体以进行进一步表征,使酵母克隆生长至饱和,接着在30℃下在振荡下诱导48小时。在诱导之后,使酵母细胞沉淀,并且收集上清液以进行纯化。使用蛋白A柱纯化IgG,并且用乙酸(pH 2.0)洗脱。通过木瓜蛋白酶消化来产生Fab片段,并且经KappaSelect(GE Healthcare LifeSciences)纯化。

[0428] ForteBio K_D 测量

[0429] 大体上如先前所述进行所选抗体的ForteBio亲和力测量(参见例如Estep等,Mabs,5(2):270-278(2013))。简要说,通过将IgG在线上样于AHQ传感器上来进行ForteBio亲和力测量。使传感器在测定缓冲液中离线平衡30分钟,接着在线监测60秒以建立基线。使经IgG上样的传感器暴露于100nM抗原5分钟,之后,将它们转移至测定缓冲液中,持续5分钟以进行解离速率测量。使用1:1结合模型分析动力学。

[0430] MSD-SET K_D 测量

[0431] 大体上如先前所述进行所选抗体的平衡亲和力测量(Estep等,Mabs 5(2):270-278(2013))。简要说,在PBS+0.1%无IgG BSA(PBSF)中进行溶液平衡滴定(SET),其中抗

原 (ActRIIB单体或ActRIIA单体) 保持恒定在10-100pM下, 并且与起始于10pM-10nM的3至5倍连续稀释的Fab或mAb一起孵育。将抗体 (20nM于PBS中) 涂布于标准结合MSD-ECL板上, 在4℃下过夜或在室温下持续30分钟。接着在700rpm下振荡下用BSA将板阻断30分钟, 随后用洗涤缓冲液 (PBSF+0.05%吐温20) 洗涤三次。施加SET样品, 并且在700rpm下振荡下在板上孵育150秒, 随后洗涤一次。通过在板上孵育3分钟来用250ng/mL于PBSF中的经碘基标签标记的链霉亲和素检测捕集在板上的抗原。将板用洗涤缓冲液洗涤三次, 接着使用具有表面活性剂的1x读取缓冲液T, 在MSD扇区成像器2400仪器上读取。在Prism中将游离抗原百分比绘制成经滴定抗体的函数, 并且相对于二次方程进行拟合以求出 K_D 。为改进通量, 在包括SET样品制备的整个MSD-SET实验中使用液体处理机器人。

[0432] Octet Red384表位分区/配体阻断

[0433] 使用标准夹心形式交叉阻断测定进行所选抗体的表位分区/配体阻断。将对照靶标IgG上样于AHQ传感器上, 并且传感器上未被占据的Fc结合位点用无关人IgG1抗体阻断。接着使传感器暴露于100nM靶标抗原, 随后暴露于第二抗靶标抗体或配体。使用ForteBio的数据分析软件7.0处理数据。在抗原缔合之后由第二抗体或配体达成的额外结合指示未被占据的表位 (非竞争剂), 而不结合指示表位阻断 (竞争剂或配体阻断)。

[0434] 尺寸排阻色谱法

[0435] TSKgel SuperSW mAb HTP柱 (22855) 用于在0.4毫升/分钟下以6分钟/轮的循环时间对酵母产生的mAb进行快速SEC分析。200mM磷酸钠和250mM氯化钠用作流动相。

[0436] 动态扫描荧光测定法

[0437] 将10uL 20x Sypro Orange添加至20uL 0.2-1mg/mL mAb或Fab溶液中。RT-PCR仪器 (BioRad CFX96RT PCR) 用于使样品板温度在0.5℃增量下从40℃上升至95℃, 其中在各温度下平衡2分钟。原始数据的一阶导数的负数用于求出 T_m 。

[0438] 基于前述分析, 确认了具有优选特征的8个原初ActRII结合抗体的序列, 并且选择用于使用上述成熟策略进行结合优化。

[0439] 实施例2. 对ActRII结合原初抗体和优化抗体的表征

[0440] 根据先前实施例产生的示例性原初ActRII结合蛋白和结合优化的ActRII结合蛋白进一步通过序列分析、SPR分析和基于细胞的报道子测定分析来表征。

[0441] 根据实施例1中所述的方法产生的示例性原初ActRII结合抗体和结合优化的ActRII结合抗体的序列呈现于表1中 (对示例性CDR序列加下划线)。

[0442] 表1: 示例性ActRII结合蛋白

[0443] ActRIIB结合抗体

[0444]	A01	
	VH	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTC GGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAG CAGTAGTAGTTACGCATGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGA

[0445]

VH	AGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGAGCACC TACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGA CACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCG CCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACTCAGGAATA GGATACAGCTACGCCTCATCACATGGCTACTACTACTACATGGA CGTATGGGGCAAGGGTACAACGTGCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:1)
	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYAWGWIRQPPGKGL EWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAV YYCARD <u>DSGIGYSYASSHGYYYYMDV</u> WGKGTTVTVSS (SEQ ID NO:2)
	CDR1: GGSISSSSY (SEQ ID NO:3; SEQ ID NO:2 的核苷酸 26-34)
	CDR2: YYSGS (SEQ ID NO:4; SEQ ID NO:2 的氨基酸残基 54-58)
	CDR3: DSGIGYSYASSHGYYYYMDV (SEQ ID NO:5; SEQ ID NO:2 的氨基酸残基 100-119)
H	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTC GGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAG CAGTAGTAGTTACGCATGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCAGGGA AGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGAGCACC TACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGA CACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCG CCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACTCAGGAATA GGATACAGCTACGCCTCATCACATGGCTACTACTACTACATGGA CGTATGGGGCAAGGGTACAACGTGCACCGTCTCCTCAGCTAGCA CAAAAGGACCAAGCGTGTTTCCACTGGCACCTAGCAGCAAATCC ACCAGCGGCGGAACAGCAGCCCTCGGGTGCCTGGTGAAGGATTA CTTCCCTGAGCCAGTCACAGTGTCTGGAACCTCCGGAGCCCTGA CATCCGGCGTGACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAATCCAGCGGA CTGTATAGCCTCAGCTCCGTCGTGACAGTCCCTTCCAGCAGCCTG GGCACACAGACTTACATTTGCAACGTGAACCACAAACCTTCCAA CACTAAGGTGGACAAAAAGGTGGAACCCAAATCCTGTGATAAG ACCCATACATGCCCACCTTGTCCCGCTCCTGAGCTGCTGGGGGG ACCTTCCGTCTTTCTGTTTCCTCCAAAACCAAAAGACACACTCAT GATCAGCCGGACCCCCGAAGTCACCTGTGTGGTGGTGGACGTCA GCCACGAAGATCCAGAGGTCAAGTTCAATTGGTACGTGGATGGA GTGGAAGTCCACAACGCAAAAACCAACCTAGAGAAGAACAGT ACAATAGCACATACAGGGTGGTGTCCGTCCTGACAGTGCTCCAC CAGGACTGGCTCAATGGCAAAGAGTATAAGTGCAAGGTGAGCA ACAAGGCCCTGCCTGCACCAATTGAGAAAACAATTAGCAAGGCA AAGGGGCAGCCACGGGAACCCAGGTGTATACCCTGCCCCCAAG CCGGGATGAACTGACCAAAAACAGGTGACCTGACATGCCTGG TGAAAGGGTTTTACCCAAGCGATATTGCCGTCGAGTGGGAGAGC AACGGACAGCCAGAAAACAATTACAAAACCAACCCACCTGTGCT GGACTCCGATGGGAGCTTTTTCTGTACAGCAAGCTCACAGTGG ACAAGTCCAGATGGCAACAGGGCAACGTGTTTTCTGTCTCCGTG ATGCACGAGGCCCTCCACAACCACTATACACAAAAGTCCCTCTC CCTCAGCCCAGGAAAG (SEQ ID NO:6)
H	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYAWGWIRQPPGKGL EWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAV

[0446]

	YYCARDSGIGYSYASSHGYYYYMDVWGKGTTVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG SFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:7)
VL	GAAATAGTGTTGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCA GGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTGG CAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCA GGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCA GCCAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCAC CATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCA GCAGTACTTCCACTTCCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGT TGAGATCAAA (SEQ ID NO:8)
VL	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLAWYQQKPGQAPRL LIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYFHF PLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:9)
	CDR1: RASQSVGSNLA (SEQ ID NO:10; SEQ ID NO:9 的氨基酸残基 24-34)
	CDR2: GASTRAT (SEQ ID NO:11; SEQ ID NO:9 的氨基酸残基 50-56)
	CDR3: QQYFHFPLT (SEQ ID NO:12; SEQ ID NO:9 的氨基酸残基 89-97)
L	GAAATAGTGTTGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCA GGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTGG CAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCA GGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCA GCCAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCAC CATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCA GCAGTACTTCCACTTCCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGT TGAGATCAAACGTACGGTGGCTGCACCTTCCGTCTTTATCTTTCC ACCTTCCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGAACAGCAAGCGTGGTGT GTCTGCTGAACAACCTTTTATCCCCGGGAGGCAAAGGTGCAGTGG AAAGTCGACAATGCTCTCCAGTCCGGCAATTCCCAAGAGAGCGT GACAGAGCAAGATTCCAAGGACTCCACTTACAGCCTGTCCAGCA CCCTCACACTGAGCAAGGCTGATTACGAGAAACACAAAGTGAC GCTTGTGAAGTCACCCACCAAGGCCTGAGCAGCCCAGTCACTAA GTCCTTTAACCGGGGCGAATGT (SEQ ID NO:13)
L	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLAWYQQKPGQAPRL LIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYFHF PLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:14)

[0447]

E01	
VH	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTC ACAGACCCTGTCCCTCACCTGTACTGTCTCTGGTGGCTCCATCGG GAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGA AGGGCCTGGAGTGGATTGGGGGGATCTATGGTAGTGGGAGCACC TACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGA CACGTCTAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGC CGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACTCAGGAATAG GATACAGCTACGCCTCATCACATGGCTACTACTACTACATGGAC GTATGGGGCAAGGGTACAACCTGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:15)
VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSIGSGGYYSWIRQHPGKG LEWIGGIY <u>YGS</u> STYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA VYYCARD <u>DSGIGYSYASSHG</u> YYYYYMDVWVGKTTVTVSS (SEQ ID NO:16)
	CDR1: GGSIGSGGY (SEQ ID NO:17; SEQ ID NO:16 的氨基酸残基 26-34)
	CDR2: YGS (SEQ ID NO:18; SEQ ID NO:16 的氨基酸残基 54-57)
	CDR3: DSGIGYSYASSHGYYYYMDV (SEQ ID NO:5; SEQ ID NO:16 的氨基酸残基 100-119)
H	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTC ACAGACCCTGTCCCTCACCTGTACTGTCTCTGGTGGCTCCATCGG GAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGA AGGGCCTGGAGTGGATTGGGGGGATCTATGGTAGTGGGAGCACC TACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGA CACGTCTAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGC CGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACTCAGGAATAG GATACAGCTACGCCTCATCACATGGCTACTACTACTACATGGAC GTATGGGGCAAGGGTACAACCTGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCAC AAAAGGACCAAGCGTGTTTCCACTGGCACCTAGCAGCAAATCCA CCAGCGGCGGAACAGCAGCCCTCGGGTGCCTGGTGAAGGATTAC TTCCCTGAGCCAGTCACAGTGTCTGGAACCTCCGGAGCCCTGAC ATCCGGCGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAATCCAGCGGACT GTATAGCCTCAGCTCCGTCGTGACAGTCCCTTCCAGCAGCCTGGG CACACAGACTTACATTTGCAACGTGAACCACAAACCTTCCAACA CTAAGGTGGACAAAAGGTGGAACCCAAATCCTGTGATAAGACC CATAATGCCACCTTGTCCCGCTCCTGAGCTGCTGGGGGGACCT TCCGTCTTTCTGTTTCCTCCAAAACCAAAAGACACACTCATGATC AGCCGGACCCCCGAAGTCACCTGTGTGGTGGTGGACGTCAGCCA CGAAGATCCAGAGGTCAAGTTCAATTGGTACGTGGATGGAGTGG AAGTCCACAACGCAAAAACCAAAACCTAGAGAAGAACAGTACAA TAGCACATACAGGGTGGTGTCCGTCCTGACAGTGCTCCACCAGG ACTGGCTCAATGGCAAAGAGTATAAGTGCAAGGTGAGCAACAA GGCCCTGCCTGCACCAATTGAGAAAACAATTAGCAAGGCAAAGG GGCAGCCACGGGAACCCAGGTGTATACCCTGCCCCCAAGCCGG GATGAACTGACCAAAAACAGGTCAGCCTGACATGCCTGGTGAA AGGGTTTTACCAAGCGATATTGCCGTCGAGTGGGAGAGCAACG GACAGCCAGAAAACAATTACAAAACCAACCCACCTGTGCTGGAC TCCGATGGGAGCTTTTTCCTGTACAGCAAGCTCACAGTGGACAA

[0448]

	GTCCAGATGGCAACAGGGCAACGTGTTTTCTGCTCCGTGATGC ACGAGGCCCTCCACAACCACTATACACAAAAGTCCCTCTCCCTC AGCCCAGGAAAG (SEQ ID NO:19)
H	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSIGSGGYYSWIRQHPGKG LEWIGGIYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA VYYCARDSGIGYSYASSHGYYYYMDVWGKGTTTVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:20)
VL	SEQ ID NO:8
VL	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLA ^{WYQQKPGQAPRL} ^{IY} <u>GASTRAT</u> GIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYC ^{QQYFHF} ^{PLT} FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:9)
	CDR1: RASQSVGSNLA (SEQ ID NO:10; SEQ ID NO:9 的氨基酸残基 24-34)
	CDR2: GASTRAT (SEQ ID NO:11; SEQ ID NO:9 的氨基酸残基 50-56)
	CDR3: QQYFHFPLT (SEQ ID NO:12; SEQ ID NO:9 的氨基酸残基 89-97)
L	SEQ ID NO:13
L	SEQ ID NO:14

[0449]

F01	
VH	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTC ACAGACCCTGTCCCTCACCTGTACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAA GAGTGGTGGGTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGA AGGGCCTGGAGTGGATTGGGGGGATCTATCCGAGTGGGAGCAC CTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAG ACACGTCTAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACC GCCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACTCAGGAAT AGGATACAGCTACGCCTCATCATGGCTACTACTACTACATGG ACGTATGGGGCAAGGGTACAACCTGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:21)
VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSIGSGGYYSWIRQHPGKG LEWIGGIYPSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA VYYCARDSGIGYSYASSHGYYYYMDVWGKGTTTVTVSS (SEQ ID NO:22)
	CDR1: GGSIGSGGY (SEQ ID NO:23; SEQ ID NO:22 的氨基酸残基 26-34)
	CDR2: WIGGIYPSGSTYY (SEQ ID NO:24; SEQ ID NO:22 的氨基酸 残基 49-61)
	CDR3: DSGIGYSYASSHGYYYYMDV (SEQ ID NO:5; SEQ ID

[0450]

	NO:22 的氨基酸残基 100-119)
H	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTC ACAGACCCTGTCCCTCACCTGTACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAA GAGTGGTGGGTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGA AGGGCCTGGAGTGGATTGGGGGGATCTATCCGAGTGGGAGCAC CTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAG ACACGTCTAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACC GCCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACTCAGGAAT AGGATACAGCTACGCCTCATCATATGGCTACTACTACTACATGG ACGTATGGGGCAAGGGTACAACGTGCACCGTCTCCTCAGCTAGC ACAAAAGGACCAAGCGTGTTCCTACTGGCACCTAGCAGCAAATC CACCAGCGGCGGAACAGCAGCCCTCGGGTGCCTGGTGAAGGATT ACTTCCCTGAGCCAGTCACAGTGTCTTGGAACTCCGGAGCCCTG ACATCCGGCGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAATCCAGCGG ACTGTATAGCCTCAGCTCCGTCGTGACAGTCCCTTCCAGCAGCCT GGGCACACAGACTTACATTTGCAACGTGAACCACAAACCTTCCA ACACTAAGGTGGACAAAAAGGTGGAACCCAAATCCTGTGATAA GACCCATACATGCCACCTTGTCCCGCTCCTGAGCTGCTGGGGG GACCTTCCGTCTTTCTGTTTCCTCCAAAACCAAAGACACACTCA TGATCAGCCGGACCCCCGAAGTCACCTGTGTGGTGGTGGACGTC AGCCACGAAGATCCAGAGGTCAAGTTCAATTGGTACGTGGATGG AGTGGAAGTCCACAACGCAAAAACCAAACCTAGAGAAGAACAG TACAATAGCACATACAGGGTGGTGTCCGTCCTGACAGTGCTCCA CCAGGACTGGCTCAATGGCAAAGAGTATAAGTGCAAGGTGAGC AACAAGGCCCTGCCTGCACCAATTGAGAAAACAATTAGCAAGG CAAAGGGGCAGCCACGGGAACCCAGGTGTATACCCTGCCCCCA AGCCGGGATGAACTGACCAAAAACCAAGGTCAGCCTGACATGCCT GGTGAAAGGGTTTTACCCAAGCGATATTGCCGTCGAGTGGGAGA GCAACGGACAGCCAGAAAACAATTACAAAACCAACCCACCTGT GCTGGACTCCGATGGGAGCTTTTTCCTGTACAGCAAGCTCACAG TGGACAAGTCCAGATGGCAACAGGGCAACGTGTTTTCCTGCTCC GTGATGCACGAGGCCCTCCACAACCACTATACAAAAAGTCCCT CTCCCTCAGCCCAGGAAAG (SEQ ID NO:25)
H	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSIKSGGYYWSWIRQHPGKG LEWIGGIYPSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA VYYCARDSGIGYSYASSHGYYYMDVWVGKGTTVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK (SEQ ID NO:26)
VL	SEQ ID NO:8
VL	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLAWYQQKPGQAPRL LIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQYFHF PLTIFGGGKVEIK (SEQ ID NO:9)
	CDR1: RASQSVGSNLA (SEQ ID NO:10; SEQ ID NO:9 的氨基酸残基

[0451]

	24-34)
	CDR2: GASTRAT (SEQ ID NO:11; SEQ ID NO:9 的氨基酸残基 50-56)
	CDR3: QQYFHFPLT (SEQ ID NO:12; SEQ ID NO:9 的氨基酸残基 89-97)
L	SEQ ID NO:13
L	SEQ ID NO:14

[0452]

B01	
VH	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTT CACAGACCCTGTCCCTCACCTGTACTGTCTCTGGTGGCTCCATC GAGAGCGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAG GGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGGGTATCTATGGGAGTGGGA GCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATC AGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCT GTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACT CAGGAATAGGATACAGCTACGCCTCATCACATGGCTACTACTA CTACATGGACGTATGGGGCAAGGGTACAACCTGTCACCGTCTCC TCA (SEQ ID NO:27)
VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSILSGGYYSWIRQHPGK GLEWIGGIYYSGKTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAAD TAVYYCARDGIGYSYASSHGYYYMDVWGKGTTVTVSS (SEQ ID NO:28)
	CDR1: GGSILSGGY (SEQ ID NO:29; SEQ ID NO:28 的氨基酸残基 26-34)
	CDR2: YYS GK (SEQ ID NO:30; SEQ ID NO:28 的氨基酸残基 54-58)
	CDR3: DSGIGYSYASSHGYYYMDV (SEQ ID NO:5; SEQ ID NO:28 的氨基酸残基 100-119)
H	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTT CACAGACCCTGTCCCTCACCTGTACTGTCTCTGGTGGCTCCATC GAGAGCGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAG GGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGGGTATCTATGGGAGTGGGA GCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATC AGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCT GTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACT CAGGAATAGGATACAGCTACGCCTCATCACATGGCTACTACTA CTACATGGACGTATGGGGCAAGGGTACAACCTGTCACCGTCTCC TCAGCTAGCACAAAAGGACCAAGCGTGTTTCCACTGGCACCTA GCAGCAAATCCACCAGCGGCGGAACAGCAGCCCTCGGGTGCCT GGTGAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTCACAGTGTCTGGAAC TCCGGAGCCCTGACATCCGGCGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCT GCAATCCAGCGGACTGTATAGCCTCAGCTCCGTCGTGACAGTC CCTTCCAGCAGCCTGGGCACACAGACTTACATTTGCAACGTGA ACCACAAACCTTCCAACACTAAGGTGGACAAAAAGGTGGAAC CCAAATCCTGTGATAAGACCCATACATGCCACCTTGTCCCGCT

[0453]

	CCTGAGCTGCTGGGGGGACCTTCCGTCTTTCTGTTTCCTCCAAA ACCAAAAGACACACTCATGATCAGCCGACCCCGAAGTCACC TGTGTGGTGGTGGACGTCAGCCACGAAGATCCAGAGGTCAAGT TCAATTGGTACGTGGATGGAGTGGAAGTCCACAACGCAAAAAC CAAACCTAGAGAAGAACAGTACAATAGCACATACAGGGTGGT GTCCGTCCTGACAGTGCTCCACCAGGACTGGCTCAATGGCAAA GAGTATAAGTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCCTGCCTGCACCAA TTGAGAAAACAATTAGCAAGGCAAAGGGGCAGCCACGGGAAC CCCAGGTGTATACCCTGCCCCCAAGCCGGGATGAACTGACCAA AAACCAGGTCAGCCTGACATGCCTGGTGAAAGGGTTTTACCCA AGCGATATTGCCGTCGAGTGGGAGAGCAACGGACAGCCAGAA ACAATTACAAAACCAACCCACCTGTGCTGGACTCCGATGGGA GCTTTTTCCTGTACAGCAAGCTCACAGTGGACAAGTCCAGATG GCAACAGGGCAACGTGTTTTCTGCTCCGTGATGCACGAGGCC CTCCACAACCACTATACAAAAAGTCCCTCTCCCTCAGCCCAG GAAAG (SEQ ID NO:31)
H	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSIESGGYYWSWIRQHPGK GLEWIGGIYGSSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAAD TAVYYCARDGIGYSYASSHGYYYYMDVWGKGTITVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:32)
VL	SEQ ID NO:8
VL	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLA ~~WYQQKPGQAPR~~ ~~LLIYGASTRAT~~ GIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC ~~QQYF~~ ~~HFPLTFGGGTKVEIK~~ (SEQ ID NO:9)
	CDR1: RASQSVGSNLA (SEQ ID NO:10; SEQ ID NO:9 的氨基酸残基 24-34)
	CDR2: GASTRAT (SEQ ID NO:11; SEQ ID NO:9 的氨基酸残基 50-56)
	CDR3: QQYFHFPLT (SEQ ID NO:12; SEQ ID NO:9 的氨基酸残基 89-97)
L	SEQ ID NO:13
L	SEQ ID NO:14

[0454]

C01	
VH	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTC ACAGACCCTGTCCCTCACCTGTACTGTCTCTGGTGGCTCCATCTC TAGTGGTGGTTACTTTTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGA AGGGCCTGGAGTGGATTGGGGGGATCTATTACAGTGGGCGGACC TACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGA

[0455]

	CACGTCTAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGC CGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACTCAGGAATAG GATACAGCTACGCCTCATCACATGGCTACTACTACTACATGGAC GTATGGGGCAAGGGTACAACCTGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:33)
VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYFWSWIRQHPGKGL EWIGGIYYSGRTYYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAV YYCARDSDGIGYSYASSHGYYYYMDVWGKGTTVTVSS (SEQ ID NO:34)
	CDR1: GGSISSGGY (SEQ ID NO:35; SEQ ID NO:34 的氨基酸残基 26-34)
	CDR2: YYSGR (SEQ ID NO:36; SEQ ID NO:34 的氨基酸残基 54-58)
	CDR3: DSGIGYSYASSHGYYYYMDV (SEQ ID NO:5; SEQ ID NO:34 的氨基酸残基 100-119)
H	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTC ACAGACCCTGTCCCTCACCTGTACTGTCTCTGGTGGCTCCATCTC TAGTGGTGGTTACTTTTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGA AGGGCCTGGAGTGGATTGGGGGGATCTATTACAGTGGGCGGACC TACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGA CACGTCTAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGC CGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACTCAGGAATAG GATACAGCTACGCCTCATCACATGGCTACTACTACTACATGGAC GTATGGGGCAAGGGTACAACCTGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCAC AAAAGGACCAAGCGTGTTTCCACTGGCACCTAGCAGCAAATCCA CCAGCGGCGGAACAGCAGCCCTCGGGTGCCTGGTGAAGGATTAC TTCCCTGAGCCAGTCACAGTGTCCTGGAACCTCCGGAGCCCTGAC ATCCGGCGTGACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAATCCAGCGGACT GTATAGCCTCAGCTCCGTCGTGACAGTCCCTTCCAGCAGCCTGGG CACACAGACTTACATTTGCAACGTGAACCACAAACCTTCCAACA CTAAGGTGGACAAAAAGGTGGAACCCAAATCCTGTGATAAGACC CATAATGCCCACCTTGTCCCGCTCCTGAGCTGCTGGGGGGACCT TCCGTCTTTCTGTTTCTCCAAAACCAAAAAGACACACTCATGATC AGCCGGACCCCCGAAGTCACCTGTGTGGTGGTGGACGTCAGCCA CGAAGATCCAGAGGTCAAGTTCAATTGGTACGTGGATGGAGTGG AAGTCCACAACGCAAAAACCAAAACCTAGAGAAGAACAGTACAA TAGCACATACAGGGTGGTGTCCGTCCTGACAGTGCTCCACCAGG ACTGGCTCAATGGCAAAGAGTATAAGTGCAAGGTGAGCAACAA GGCCCTGCCTGCACCAATTGAGAAAACAATTAGCAAGGCAAAGG GGCAGCCACGGGAACCCAGGTGTATACCCTGCCCCCAAGCCGG GATGAACTGACCAAAAACAGGTGACGCTGACATGCCTGGTGAA AGGGTTTTACCCAAGCGATATTGCCGTCGAGTGGGAGAGCAACG GACAGCCAGAAAACAATTACAAAACCAACCCACCTGTGCTGGAC TCCGATGGGAGCTTTTCTCTGTACAGCAAGCTCACAGTGGACAA GTCCAGATGGCAACAGGGCAACGTGTTTTCTGCTCCGTGATGC ACGAGGCCCTCCACAACCACTATACACAAAAGTCCCTCTCCCTC AGCCCAGGAAAG (SEQ ID NO:37)
H	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYFWSWIRQHPGKGL EWIGGIYYSGRTYYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAV YYCARDSDGIGYSYASSHGYYYYMDVWGKGTTVTVSSASTKGPSVF

[0456]

	PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:38)
VL	SEQ ID NO:8
VL	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLA ^{WYQQKPGQAPRL} ^{IY} <u>GASTRAT</u> GIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC <u>QQYFHF</u> <u>PLT</u> FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:9)
	CDR1: RASQSVGSNLA (SEQ ID NO:10; SEQ ID NO:9 的氨基酸残基 24-34)
	CDR2: GASTRAT (SEQ ID NO:11; SEQ ID NO:9 的氨基酸残基 50-56)
	CDR3: QQYFHFPLT (SEQ ID NO:12; SEQ ID NO:9 的氨基酸残基 89-97)
L	SEQ ID NO:13
L	SEQ ID NO:14

[0457]

D01	
VH	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTC ACAGACCCTGTCCCTCACCTGTACTGTCTCTGGTGGCTCCATCGA GAGCGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGA AGGGCCTGGAGTGGATTGGGGGTATCTATGGGAGTGGGAGCACC TACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGA CACGTCTAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGC CGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACTCAGGAATAG GATACAGCTACGCCTCATCACATGGCTACTACTACATGGAC GTATGGGGCAAGGGTACAACCTGTCACCGTCTCCTCA) (SEQ ID NO:39)
VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSIESGGYYWSWIRQHPGKG LEWIGGIY <u>GS</u> GSSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA VYYCARD <u>SGIGYSYASSHG</u> YYYYMDVWGKGTTVTVSS (SEQ ID NO:40)
	CDR1: GGSIESGGY (SEQ ID NO:41; SEQ ID NO:40 的氨基酸残基 26-34)
	CDR2: YGSGS (SEQ ID NO:18; SEQ ID NO:40 的氨基酸残基 54-58)
	CDR3: DSGIGYSYASSHGYYYYMDV (SEQ ID NO:5; SEQ ID NO:40 的氨基酸残基 100-119)
H	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTC ACAGACCCTGTCCCTCACCTGTACTGTCTCTGGTGGCTCCATCGA GAGCGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGA AGGGCCTGGAGTGGATTGGGGGTATCTATGGGAGTGGGAGCACC TACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGA CACGTCTAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGC

[0458]

	CGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACTCAGGAATAG GATACAGCTACGCCTCATCACATGGCTACTACTACATGGAC GTATGGGGCAAGGGTACAACCTGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCAC AAAAGGACCAAGCGTGTTTCCACTGGCACCTAGCAGCAAATCCA CCAGCGGCGGAACAGCAGCCCTCGGGTGCCTGGTGAAGGATTAC TTCCCTGAGCCAGTCACAGTGTCTGGAACCTCCGGAGCCCTGAC ATCCGGCGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAATCCAGCGGACT GTATAGCCTCAGCTCCGTCGTGACAGTCCCTTCCAGCAGCCTGGG CACACAGACTTACATTTGCAACGTGAACCACAAACCTTCCAACA CTAAGGTGGACAAAAAGGTGGAACCCAAATCCTGTGATAAGACC CATACATGCCCACCTTGTCCCGCTCCTGAGCTGCTGGGGGGACCT TCCGTCTTTCTGTTTCCTCCAAAACCAAAAAGACACACTCATGATC AGCCGGACCCCCGAAGTCACCTGTGTGGTGGTGGACGTCAGCCA CGAAGATCCAGAGGTCAAGTTCAATTGGTACGTGGATGGAGTGG AAGTCCACAACGCAAAAACCAAAACCTAGAGAAGAACAGTACAA TAGCACATACAGGGTGGTGTCCGTCCTGACAGTGCTCCACCAGG ACTGGCTCAATGGCAAAGAGTATAAGTGCAAGGTGAGCAACAA GGCCCTGCCTGCACCAATTGAGAAAAACAATTAGCAAGGCAAAGG GGCAGCCACGGGAACCCCAGGTGTATACCCTGCCCCCAAGCCGG GATGAACTGACCAAAAACCAGGTCAGCCTGACATGCCTGGTGAA AGGGTTTTACCCAAGCGATATTGCCGTCGAGTGGGAGAGCAACG GACAGCCAGAAAACAATTACAAAACCACCCACCTGTGCTGGAC TCCGATGGGAGCTTTTTCTGTACAGCAAGCTCACAGTGGACAA GTCCAGATGGCAACAGGGCAACGTGTTTTCTGTCTCCGTGATGC ACGAGGCCCTCCACAACCACTATACACAAAAGTCCCTCTCCCTC AGCCCAGGAAAG (SEQ ID NO:42)
H	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSIESGGYYWSWIRQHPGKG LEWIGGIYGSYSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA VYYCARDSGIGYSYASSHGYYYMDVWGKGTTVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:43)
VL	SEQ ID NO:8
VL	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLA ~~WYQQKPGQAPRL~~ ~~IY~~ <u>GA</u> STRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYC <u>QQYFHF</u> <u>PLTF</u> GGGKVEIK (SEQ ID NO:9)
	CDR1: RASQSVGSNLA (SEQ ID NO:10; SEQ ID NO:9 的氨基酸残基 24-34)
	CDR2: GASTRAT (SEQ ID NO:11; SEQ ID NO:9 的氨基酸残基 50-56)
	CDR3: QQYFHFPLT (SEQ ID NO:12; SEQ ID NO:9 的氨基酸残基 89-97)
L	SEQ ID NO:13
L	SEQ ID NO:14

[0459]

G01	
VH	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTC GGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAG CAGTAGTAGTTACGCATGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGA AGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGAGCACC TACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGA CACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGC CGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGCTGGAAAATACC GATGGCACGGAATGGACGTATGGGGCCAGGGAACAACCTGTCACC GTCTCCTCA (SEQ ID NO:44)
VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYAWGWIRQPPGKGL EWIGSIYSGSTYYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAV YYCARAGKYRWHGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:45)
	CDR1: GGSISSSY (SEQ ID NO:3; SEQ ID NO:45 的氨基酸残基 26-34)
	CDR2: YYSGS (SEQ ID NO:4; SEQ ID NO:45 的氨基酸残基 54-58)
	CDR3: AGKYRWHGMDV (SEQ ID NO:46; SEQ ID NO:45 的氨基酸 残基 100-110)
H	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTC GGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAG CAGTAGTAGTTACGCATGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGA AGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGAGCACC TACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGA CACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGC CGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGCTGGAAAATACC GATGGCACGGAATGGACGTATGGGGCCAGGGAACAACCTGTCACC GTCTCCTCAGCTAGCACAAAAGGACCAAGCGTGTTTCCACTGGC ACCTAGCAGCAAATCCACCAGCGGCGGAACAGCAGCCCTCGGGT GCCTGGTGAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTCACAGTGTCCTGG AACTCCGGAGCCCTGACATCCGGCGTGACACCTTCCCCGCTGTG CTGCAATCCAGCGGACTGTATAGCCTCAGCTCCGTCGTGACAGTC CCTTCCAGCAGCCTGGGCACACAGACTTACATTTGCAACGTGAA CCACAAACCTTCCAACACTAAGGTGGACAAAAAGGTGGAACCCA AATCCTGTGATAAGACCCATACATGCCCACCTTGTCCCCTCCTG AGCTGCTGGGGGGACCTTCCGTCTTTCTGTTTCCTCCAAAACCAA AAGACACACTCATGATCAGCCGGACCCCGAAGTCACCTGTGTG GTGGTGGACGTCAGCCACGAAGATCCAGAGGTCAAGTTCAATTG GTACGTGGATGGAGTGGAAGTCCACAACGCAAAAACCAAACCTA GAGAAGAACAGTACAATAGCACATACAGGGTGGTGTCCGTCTTG ACAGTGCTCCACCAGGACTGGCTCAATGGCAAAGAGTATAAGTG CAAGGTGAGCAACAAGGCCCTGCCTGCACCAATTGAGAAAACAA TTAGCAAGGCAAAGGGGCAGCCACGGGAACCCAGGTGTATACC CTGCCCCCAAGCCGGGATGAACTGACCAAAAACCAGGTCAGCCT GACATGCCTGGTGAAAGGGTTTTACCCAAGCGATATTGCCGTCG AGTGGGAGAGCAACGGACAGCCAGAAAACAATTACAAAACCAC CCCACCTGTGCTGGACTCCGATGGGAGCTTTTTCTGTACAGCAA GCTCACAGTGGACAAGTCCAGATGGCAACAGGGCAACGTGTTTT

	CCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTCCACAACCACTATACACAA AAGTCCCTCTCCCTCAGCCCAGGAAAG (SEQ ID NO:47)
H	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSYAWGWIRQPPGKGL EWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAV YYCARAGKYRWHGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:48)
VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTA GGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAG CAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTA AGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCCTA CAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAG CAGGCACCCGACCTCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGT TGAGATCAAA (SEQ ID NO:49)
VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITICRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKL LIYAASNLSQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQAPDL PITFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:50)
[0460]	CDR1: RASQGISSWLA (SEQ ID NO:51; SEQ ID NO:50 的氨基酸残 基 24-34)
	CDR2: AASNLSQ (SEQ ID NO:52; SEQ ID NO:50 的氨基酸残基 50-56)
	CDR3: QQAPDLPIT (SEQ ID NO:53; SEQ ID NO:50 的氨基酸残基 89-97)
L	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTA GGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAG CAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTA AGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCCTA CAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAG CAGGCACCCGACCTCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGT TGAGATCAAACGTACGGTGGCTGCACCTTCCGTCTTTATCTTTCC ACCTTCCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGAACAGCAAGCGTGGTGT GTCTGCTGAACAACCTTTTATCCCCGGGAGGCAAAGGTGCAGTGG AAAGTCGACAATGCTCTCCAGTCCGGAATTCCCAAGAGAGCGT GACAGAGCAAGATTCCAAGGACTCCACTTACAGCCTGTCCAGCA CCCTCACACTGAGCAAGGCTGATTACGAGAAACACAAAGTGTAC GCTTGTGAAGTCACCCACCAAGGCCTGAGCAGCCCAGTCACTAA GTCCTTTAACCGGGGCGAATGT (SEQ ID NO:54)
L	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITICRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKL LIYAASNLSQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQAPDL PITFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSLTLSKADYE
[0461]	KHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:55)

[0462]

H01	
VH	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTT CGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCGCTGTCTCTGGTTACTCCATC AGCAGTGGTGTCTTACTGGATGTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGA AGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCGTTCATAGTGGGCATAC CTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTA GACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGA CCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGCTGGAAA ATACCGATGGCACGGAATGGACGTATGGGGCCAGGGAACAAC GTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:56)
VH	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSSISGVYWMWIRQPPGKG LEWIGSI <u>VHSGH</u> TYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARAGKYRWHGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:57)
	CRD1: GYSSISGV (SEQ ID NO:58; SEQ ID NO:57 的氨基酸残基 26-33)
	CDR2: VHSGH (SEQ ID NO:59; SEQ ID NO:57 的氨基酸残基 53-57)
	CDR3: AGKYRWHGMDV (SEQ ID NO:46; SEQ ID NO:57 的氨基酸 残基 99-109)
H	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTT CGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCGCTGTCTCTGGTTACTCCATC AGCAGTGGTGTCTTACTGGATGTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGA AGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCGTTCATAGTGGGCATAC CTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTA GACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGA CCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGCTGGAAA ATACCGATGGCACGGAATGGACGTATGGGGCCAGGGAACAAC GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACAAAAGGACCAAGCGTGTTTC CACTGGCACCTAGCAGCAAATCCACCAGCGGCGGAACAGCAGC CCTCGGGTGCTGGTGAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTCACA GTGTCCTGGAACCTCCGGAGCCCTGACATCCGGCGTGCACACCTT CCCCGCTGTGCTGCAATCCAGCGGACTGTATAGCCTCAGCTCCG TCGTGACAGTCCCTTCCAGCAGCCTGGGCACACAGACTTACATT TGCAACGTGAACCACAAACCTTCCAACACTAAGGTGGACAAAA AGGTGGAACCCAAATCCTGTGATAAGACCCATACATGCCACC TTGTCCCGCTCCTGAGCTGCTGGGGGGACCTTCCGTCTTTCTGT TTCCTCCAAAACCAAAAGACACACTCATGATCAGCCGGACCCC CGAAGTCACCTGTGTGGTGGTGGACGTCAGCCACGAAGATCCA GAGGTCAAGTTCAATTGGTACGTGGATGGAGTGAAGTCCACA ACGCAAAAACCAACCTAGAGAAGAACAGTACAATAGCACAT ACAGGGTGGTGTCCGTCCTGACAGTGCTCCACCAGGACTGGCT CAATGGCAAAGAGTATAAGTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCCT GCCTGCACCAATTGAGAAAACAATTAGCAAGGCAAAGGGGCA GCCACGGGAACCCAGGTGTATACCCTGCCCCCAAGCCGGGAT GAACTGACCAAAAACAGGTGAGCCTGACATGCCTGGTGAAAG GGTTTTACCCAAGCGATATTGCCGTCGAGTGGGAGAGCAACGG

[0463]

	ACAGCCAGAAAACAATTACAAAACCACCCACCTGTGCTGGAC TCCGATGGGAGCTTTTTCCTGTACAGCAAGCTCACAGTGGACA AGTCCAGATGGCAACAGGGCAACGTGTTTTCTGCTCCGTGAT GCACGAGGCCCTCCACAACCACTATACACAAAAGTCCCTCTCC CTCAGCCCAGGAAAG (SEQ ID NO:60)
H	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSSISGVYWMWIRQPPGKG LEWIGSIVHSGHTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARAGKYRWHGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:61)
VL	SEQ ID NO:49
VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLA ~~WYQQKPGKAPK~~ ~~LLIYAASNLS~~ GVPSRFSGSGSGTDFTLTIS ~~SLQPEDFATYYCQQAP~~ ~~DLPI~~ TFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:50)
	CDR1: RASQGISSWLA (SEQ ID NO:51; SEQ ID NO:50 的氨基酸残基 24-34)
	CDR2: AASNLS (SEQ ID NO:52; SEQ ID NO:50 的氨基酸残基 50-56)
	CDR3: QQAPDLPI (SEQ ID NO:53; SEQ ID NO:50 的氨基酸残基 89-97)
L	SEQ ID NO:54
L	SEQ ID NO:55

[0464]

E02	
VH	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGG GGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAG CAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TGGAGTGGGTCTCAGGAATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATAC TACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAA TTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAGGACCCTTTGTCTCTA CTTCTAGGCTACTTTGACTACTGGGGACAGGGTGCATTGGTCACC GTCTCCTCA (SEQ ID NO:62)
VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGL WVSGISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTA VYYCAKDPLSLLLG YFDYWGQGALVTVSS (SEQ ID NO:63)
	CDR1: GFTFSSY (SEQ ID NO:64; SEQ ID NO:63 的氨基酸残基 26-32)
	CDR2: SGSGGS (SEQ ID NO:65; SEQ ID NO:63 的氨基酸残基 52-57)
	CDR3: DPLSLLLG YFDY (SEQ ID NO:66; SEQ ID NO:63 的氨基酸残基 92-98)

[0465]

	基 99-110)
H	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGG GGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTAG CAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TGGAGTGGGTCTCAGGAATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATAC TACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAA TTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAGGACCCTTTGTCTCTA CTTCTAGGCTACTTTGACTACTGGGGACAGGGTGCATTGGTCACC GTCTCCTCAGCTAGCACAAAAGGACCAAGCGTGTTCCTCACTGGC ACCTAGCAGCAAATCCACCAGCGGCGGAACAGCAGCCCTCGGGT GCCTGGTGAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTCACAGTGTCTGG AACTCCGGAGCCCTGACATCCGGCGTGCACACCTTCCCCGCTGT GCTGCAATCCAGCGGACTGTATAGCCTCAGCTCCGTCTGTGACAG TCCCTTCCAGCAGCCTGGGCACACAGACTTACATTTGCAACGTG AACCACAAACCTTCCAACACTAAGGTGGACAAAAAGGTGGAAC CCAAATCCTGTGATAAGACCCATACATGCCACCTTGTCCCGCTC CTGAGCTGCTGGGGGGACCTTCCGTCTTTCTGTTTCTCCAAAAC CAAAAGACACACTCATGATCAGCCGGACCCCGAAGTCACCTGT GTGGTGGTGGACGTCAGCCACGAAGATCCAGAGGTCAAGTTCAA TTGGTACGTGGATGGAGTGGAAGTCCACAACGCAAAAACCAAAC CTAGAGAAGAACAGTACAATAGCACATACAGGGTGGTGTCCGTC CTGACAGTGCTCCACCAGGACTGGCTCAATGGCAAAGAGTATAA GTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCCTGCCTGCACCAATTGAGAAAA CAATTAGCAAGGCAAAGGGGCAGCCACGGGAACCCAGGTGTA TACCCTGCCCCCAAGCCGGGATGAACTGACCAAAAACAGGTCA GCCTGACATGCCTGGTGAAGGGTTTTACCCAAGCGATATTGCC GTCGAGTGGGAGAGCAACGGACAGCCAGAAAACAATTACAAAA CCACCCACCTGTGCTGGACTCCGATGGGAGCTTTTCTCTGTACA GCAAGCTCACAGTGGACAAGTCCAGATGGCAACAGGGCAACGT GTTTTCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTCCACAACCACTATAC ACAAAAGTCCCTCTCCCTCAGCCCAGGAAAG (SEQ ID NO:67)
H	EVQLLESGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLE WVSGISGSGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTA VYYCAKDPLSLLGYFDYWQGALVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:68)
VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTA GGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGAGTATTAG TAGCTGGTTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTA AGCTCCTGATCTATGATGCCTCCAGTTTGGAAGTGGGGTCCCAT CAAGGTTCAAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAG CAGTACAATCGCCACTCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGT

[0466]

	TGAGATCAAA (SEQ ID NO:69)
VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITICRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLL IYDASSLES ~~GVPSRFS~~ SGSGSGTEFTLTISLQPD ~~DFATYYC~~ QQYNRHS PTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:70)
	CDR1: RASQSISSWLA (SEQ ID NO:71; SEQ ID NO:70 的氨基酸残基 24-34)
	CDR2: DASSLES (SEQ ID NO:72; SEQ ID NO:70 的氨基酸残基 50-56)
	CDR3: QQYNRHSPT (SEQ ID NO:73; SEQ ID NO:70 的氨基酸残基 89-97)
L	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTA GGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGAGTATTAG TAGCTGGTTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCCTA AGCTCCTGATCTATGATGCCTCCAGTTTGGAAGTGGGGTCCCAT CAAGGTTCAAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACCTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAG CAGTACAATCGCCACTCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGT TGAGATCAAACGTACGGTGGCTGCACCTTCCGTCTTTATCTTTCC ACCTTCCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGAACAGCAAGCGTGGTGT GTCTGCTGAACAACCTTTTATCCCCGGGAGGCAAAGGTGCAGTGG AAAGTCGACAATGCTCTCCAGTCCGGCAATTCCCAAGAGAGCGT GACAGAGCAAGATTCCAAGGACTCCACTTACAGCCTGTCCAGCA CCCTCACACTGAGCAAGGCTGATTACGAGAAACACAAAGTGTAC GCTTGTGAAGTCACCCACCAAGGCCTGAGCAGCCCAGTCACTAA GTCCTTTAACCGGGGCGAATGT (SEQ ID NO:74)
L	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITICRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLL IYDASSLES ~~GVPSRFS~~ SGSGSGTEFTLTISLQPD ~~DFATYYC~~ QQYNRHS PTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:75)

[0467]

F02	
VH	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGG GGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAG CCGTTATGCCATGTCGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TGGAGTGGGTCTCAGGTATTAGTGGAAAGTGGTGGTGCACATAC TACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAA TTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAGGACCCTTTGTCTCTA CTTCTAGGCTACTTTGACTACTGGGGACAGGGTGCATTGGTCACC GTCTCCTCA (SEQ ID NO:76)
VH	EVQLLES ~~GGGLVQPGGSLRL~~ SCAASGFTFSRYAMSWVRQAPGKGL EWVSGISGSGGATYY ~~ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN~~ SLRAEDT AVYYCAK ~~DPLSLLLGYFDYWGQ~~ GALVTVSS (SEQ ID NO:77)
	CDR1: GFTFSRY (SEQ ID NO:78; SEQ ID NO:77 的氨基酸残基 26-32)

[0468]

	CDR2: SGSGGA (SEQ ID NO:79; SEQ ID NO:77 的氨基酸残基 52-57)
	CDR3: DPLSLLLGYFDY (SEQ ID NO:80; SEQ ID NO:77 的氨基酸残基 99-110)
H	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGG GGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAG CCGTTATGCCATGTCTGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TGGAGTGGGTCTCAGGTATTAGTGGAAGTGGTGGTGCACATAC TACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAA TTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAGGACCCTTTGTCTCTA CTTCTAGGCTACTTTGACTACTGGGGACAGGGTGCATTGGTCACC GTCTCCTCAGCTAGCACAAAAGGACCAAGCGTGTTTCCACTGGC ACCTAGCAGCAAATCCACCAGCGGCGGAACAGCAGCCCTCGGGT GCCTGGTGAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTCACAGTGTCTGG AACTCCGGAGCCCTGACATCCGGCGTGCACACCTTCCCCGCTGT GCTGCAATCCAGCGGACTGTATAGCCTCAGCTCCGTCGTGACAG TCCCTTCCAGCAGCCTGGGCACACAGACTTACATTTGCAACGTG AACCACAAACCTTCCAACACTAAGGTGGACAAAAAGGTGGAAC CCAAATCCTGTGATAAGACCCATACATGCCCACCTTGTCCCGCTC CTGAGCTGCTGGGGGGACCTTCCGTCCTTCTGTTTCCCTCCAAAC CAAAAGACACACTCATGATCAGCCGACCCCGAAGTCACCTGT GTGGTGGTGGACGTCAGCCACGAAGATCCAGAGGTCAAGTTCAA TTGGTACGTGGATGGAGTGGAAGTCCACAACGCAAAAACCAAAC CTAGAGAAGAACAGTACAATAGCACATACAGGGTGGTGTCCGTC CTGACAGTGCTCCACCAGGACTGGCTCAATGGCAAAGAGTATAA GTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCCTGCCTGCACCAATTGAGAAAA CAATTAGCAAGGCAAAGGGGCAGCCACGGGAACCCAGGTGTA TACCCTGCCCCCAAGCCGGGATGAACTGACCAAAAACAGGTCA GCCTGACATGCCTGGTGAAAGGGTTTTACCCAAGCGATATTGCC GTCGAGTGGGAGAGCAACGGACAGCCAGAAAACAATTACAAAA CCACCCACCTGTGCTGGACTCCGATGGGAGCTTTTTCCTGTACA GCAAGCTCACAGTGGACAAGTCCAGATGGCAACAGGGCAACGT GTTTTCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTCCACAACCACTATAC ACAAAAGTCCCTCTCCCTCAGCCCAGGAAAG (SEQ ID NO:81)
H	EVQLLESGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYAMSWVRQAPGKGL EWVSGISGSGGATYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCAKDPLSLLLGYFDYWGQALVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:82)
VL	SEQ ID NO:69
VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLL IYDASSLESQVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPD~~DF~~FATYYCQQYNRHS PTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:70)

[0469]

	CDR1: RASQSISSWLA (SEQ ID NO:71; SEQ ID NO:70 的氨基酸残基 24-34)
	CDR2: DASSLES (SEQ ID NO:72; SEQ ID NO:70 的氨基酸残基 50-56)
	CDR3: QQYNRHSPT (SEQ ID NO:73; SEQ ID NO:70 的氨基酸残基 89-97)
L	SEQ ID NO:74
L	SEQ ID NO:75

[0470]

I01	
VH	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGG GGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTGG GAGCTATGGCATGACTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TGGAGTGGGTCTCAGTTATTAGTGGAAGTGGTGGTGGGACATAC TACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAA TTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAGGGTCCTAGAATAGTG GGCATGGATGTGTGGGGCCAGGGAACAACCTGTCACCGTCTCCTC A (SEQ ID NO:143)
VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGSYGMTWVRQAPGKGL EWVSVISGSGGGTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCAKGPRIVGMDVWGQGTTVTVS (SEQ ID NO:144)
	CDR1: SYGMT (SEQ ID NO:145; SEQ ID NO:144 的氨基酸残基 31-35)
	CDR2: VISGSGGGTTYADSVKG (SEQ ID NO:146; SEQ ID NO:144 的氨基酸残基 50-65)
	CDR3: GPRIVGMDV (SEQ ID NO:147; SEQ ID NO:144 的氨基酸残基 95-102)
H	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGG GGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTGG GAGCTATGGCATGACTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TGGAGTGGGTCTCAGTTATTAGTGGAAGTGGTGGTGGGACATAC TACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAA TTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAGGGTCCTAGAATAGTG GGCATGGATGTGTGGGGCCAGGGAACAACCTGTCACCGTCTCCTC AGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTC CAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCA AGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACCTCAGGC GCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGC AGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCC CAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGTC CCCCATGCCACCCTGCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCA TCAGTCTTCCTGTTCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCA

[0471]

	GGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGG AGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAA CAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGG ACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAA GGCTCCCGTCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG GCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGG AGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACGCTGACCTGCCTGGTCAAA GGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGG GCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGTCTGGACT CCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAGGCTAACCCTGGGACAAG AGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCA TGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGT CTCTGGGTAAATGA (SEQ ID NO:148)
H	EVQLLESGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGSYGMTWVRQAPGKGL EWVSVISGSGGGTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCAKGPRIVGMDVWGQGTFTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPCCPPCPAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK (SEQ ID NO:149)
VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTA GGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAG CAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTA AGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCAT CAAGGTTCAAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAG CAGGTATTAGTTACCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTT GAGATCAAA (SEQ ID NO:150)
VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITICRASQGISSWLA ~~WY~~ QKPGKAPKL LIYA ~~AASSLQSGVPSRFS~~ SGSGSDFTLTISLQPEDFATYYC ~~QQVFSY~~ PLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:151)
	CDR1: RASQGISSWLA (SEQ ID NO:152; SEQ ID NO:151 的氨基酸 残基 24-34)
	CDR2: AASSLQS (SEQ ID NO:153; SEQ ID NO:151 的氨基酸残基 50-56)
	CDR3: QQVFSYPLT (SEQ ID NO:154; SEQ ID NO:151 的氨基酸残基 89-97)
L	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTA GGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAG CAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTA AGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCAT CAAGGTTCAAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAG CAGGTATTAGTTACCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTT GAGATCAAACGAACGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCG CCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCTGTTGTGTGC

[0472]

	CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO:155)
L	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQVFSYPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:156)

[0473] ActRIIB和ActRIIA结合抗体

[0474]

A02	
VH	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTACCAGCTATGGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAGCCCTTACAATGGTAACACAAACTATGCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCGGTGTACTACTGCGCTAGAGTATCTATGTACGCCCCAGAGCCAATGGACGTATGGGGCCAGGGAACA
	ACTGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:83)
VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISPYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARVSMYAPEPMDVWGQGTITVTVSS (SEQ ID NO:84)
	CDR1: GYTFTSY (SEQ ID NO:85; SEQ ID NO:84 的氨基酸残基 26-32)
	CDR2: SPYNGN (SEQ ID NO:86; SEQ ID NO:84 的氨基酸残基 52-57)
	CDR3: VSMYAPEPMDV (SEQ ID NO:87; SEQ ID NO:84 的氨基酸残基 99-109)
H	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTACCAGCTATGGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAGCCCTTACAATGGTAACACAAACTATGCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCGGTGTACTACTGCGCTAGAGTATCTATGTACGCCCCAGAGCCAATGGACGTATGGGGCCAGGGAACA
	ACTGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACAAAAGGACCAAGCGTGT
	TTCCACTGGCACCTAGCAGCAAATCCACCAGCGGCGGAACAGCAGCCCTCGGGTGCCTGGTGAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTCACAGTGTCTGGA
	ACTCCGGAGCCCTGACATCCGGCGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAATCCAGCGGACTGTATAGCCTCAGCTCCGTCGTGACAGTCCCTTCCAGCAGCCTGGGCACACAGACT

[0475]

	TACATTTGCAACGTGAACCACAAACCTTCCAACACTAAGGTGG ACAAAAAGGTGGAACCCAAATCCTGTGATAAGACCCATACAT GCCCACCTTGTCCCCTCCTGAGCTGCTGGGGGGACCTTCCGTC TTTCTGTTTCCTCCAAAACCAAAGACACACTCATGATCAGCC GGACCCCCGAAGTCACCTGTGTGGTGGTGGACGTCAGCCACGA AGATCCAGAGGTCAAGTTCAATTGGTACGTGGATGGAGTGGAA GTCCACAACGCAAAAACCAAACCTAGAGAAGAACAGTACAAT AGCACATACAGGGTGGTGTCCGTCCTGACAGTGCTCCACCAGG ACTGGCTCAATGGCAAAGAGTATAAGTGCAAGGTGAGCAACA AGGCCCTGCCTGCACCAATTGAGAAAACAATTAGCAAGGCAA AGGGGCAGCCACGGGAACCCCAGGTGTATACCCTGCCCCCAA GCCGGGATGAACTGACCAAAAACCAGGTCAGCCTGACATGCCT GGTGAAGGGTTTTACCCAAGCGATATTGCCGTCGAGTGGGAG AGCAACGGACAGCCAGAAAACAATTACAAAACCACCCACCT GTGCTGGACTCCGATGGGAGCTTTTTCTGTACAGCAAGCTCA CAGTGGACAAGTCCAGATGGCAACAGGGCAACGTGTTTTCTGT CTCCGTGATGCACGAGGCCCTCCACAACCACTATACACAAAAG TCCCTCTCCCTCAGCCAGGAAAG (SEQ ID NO:88)
H	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYGISWVRQAPGQG LEWMGWISPYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLR SDDTAVYYCARVSMYAPEPMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO:89)
VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGT AGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCTGGGCGAGTCAGGGTATT AGCAGGTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCC CCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGG TCCCATCAAGGTTGAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCAC TCTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATT ACTGTCAGCAGGCATTCTCCACCCCTTGGACTTTTGCGGAGG GACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:90)
VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGISRWLA ^{WYQQKPGKAPK} ^{LLIYA} <u>ASSLQSGVPSRFS</u> SGSGTDFTLT <u>TISSLQPEDFATYYCQQAE</u> <u>SHPWTF</u> GGGTKVEIK (SEQ ID NO:91)
	CDR1: RASQGISRWLA (SEQ ID NO:92; SEQ ID NO:91 的氨基酸 残基 24-34)
	CDR2: ASSLQS (SEQ ID NO:93; SEQ ID NO:91 的氨基酸残基 50-56)
	CDR3: QQAFSHPWT (SEQ ID NO:94; SEQ ID NO:91 的氨基酸残基 89-97)
L	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGT AGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCTGGGCGAGTCAGGGTATT AGCAGGTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCC

[0476]

	CCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGG TCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTTAC TCTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATT ACTGTCAGCAGGCATTCTCCACCCCTTGGACTTTTGGCGGAGG GACCAAGGTTGAGATCAAACGTACGGTGGCTGCACCTTCCGTC TTTATCTTTCCACCTTCCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGAACAG CAAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTTTATCCCCGGGAGGC AAAGGTGCAGTGGAAAGTCGACAATGCTCTCCAGTCCGGCAAT TCCCAAGAGAGCGTGACAGAGCAAGATTCCAAGGACTCCACTT ACAGCCTGTCCAGCACCCCTCACACTGAGCAAGGCTGATTACGA GAAACACAAAGTGTACGCTTGTGAAGTCACCCACCAAGGCCTG AGCAGCCCAGTCACTAAGTCCTTTAACCAGGGGCGAATGT (SEQ ID NO:95)
L	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQGISRWLAWYQQKPGKAPK <u>LLIYAASSLQSGVPSRFS</u> SGSGTDFLTITSLQPEDFATYYC <u>QQAF</u> <u>SHPWTF</u> GGGKVEIK (SEQ ID NO:96)

[0477]

B02	
VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCT GGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCT TCACCGGCCATAAGATGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACA AGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAACCCTGCTAGTGGTTGG ACAACTATGCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCATGACC AGGGACACGTCCATCAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGG CTGAGATCTGACGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGTAT CTATGTACGCCCCAGAGCCAATGGACGTATGGGGCCAGGGAA CAACTGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:97)
VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGHKMHVWRQAPG QGLEWMGWIN <u>PASGW</u> TNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAR <u>VSMYAPEPMDV</u> WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:98)
	CDR1: GYTFTGHKMH (SEQ ID NO:99; SEQ ID NO:98 的氨基酸残 基 26-35)
	CDR2: NPASGW (SEQ ID NO:100; SEQ ID NO:98 的氨基酸残基 52-57)
	CDR3: VSMYAPEPMDV (SEQ ID NO:101; SEQ ID NO:98 的氨基 酸残基 99-109)
H	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCT GGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCT TCACCGGCCATAAGATGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACA AGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAACCCTGCTAGTGGTTGG ACAACTATGCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCATGACC AGGGACACGTCCATCAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGG CTGAGATCTGACGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGTAT CTATGTACGCCCCAGAGCCAATGGACGTATGGGGCCAGGGAA CAACTGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACAAAAGGACCAAGCGT

[0478]

	GTTTCCACTGGCACCTAGCAGCAAATCCACCAGCGGCGGAACA GCAGCCCTCGGGTGCCTGGTGAAGGATTACTTCCCTGAGCCAG TCACAGTGTCTGGAACCTCCGGAGCCCTGACATCCGGCGTGCA CACCTTCCCCGCTGTGCTGCAATCCAGCGGACTGTATAGCCTC AGCTCCGTCGTGACAGTCCCTTCCAGCAGCCTGGGCACACAGA CTTACATTTGCAACGTGAACCACAAACCTTCCAACACTAAGGT GGACAAAAAGGTGGAACCCAAATCCTGTGATAAGACCCATAC ATGCCACCTTGTCCCGCTCCTGAGCTGCTGGGGGGACCTTCC GTCTTTCTGTTTCCTCCAAAACCAAAAGACACACTCATGATCA GCCGGACCCCCGAAGTCACCTGTGTGGTGGTGGACGTCAGCCA CGAAGATCCAGAGGTCAAGTTCAATTGGTACGTGGATGGAGTG GAAGTCCACAACGCAAAAACCAAACCTAGAGAAGAACAGTAC AATAGCACATACAGGGTGGTGTCCGTCCTGACAGTGCTCCACC AGGACTGGCTCAATGGCAAAGAGTATAAGTGCAAGGTGAGCA ACAAGGCCCTGCCTGCACCAATTGAGAAAACAATTAGCAAGG CAAAGGGGCAGCCACGGGAACCCCAGGTGTATACCCTGCCCC CAAGCCGGGATGAACTGACCAAAAACCAGGTCAGCCTGACAT GCCTGGTGAAAGGGTTTTACCCAAGCGATATTGCCGTCGAGTG GGAGAGCAACGGACAGCCAGAAAACAATTACAAAACCACCCC ACCTGTGCTGGACTCCGATGGGAGCTTTTTCTGTACAGCAAG CTCACAGTGGACAAGTCCAGATGGCAACAGGGCAACGTGTTTT CCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTCCACAACCACTATACACA AAAGTCCCTCTCCCTCAGCCCAGGAAAG (SEQ ID NO:102)
H	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGHKMHVVRQAPG QGLEWMGWINPASGWTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCARVSMYAPEPMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK (SEQ ID NO:103)
VL	SEQ ID NO:90
VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQGISRWLA ~~WYQQKPGKAPK~~ ~~LLIYAASSLQSGVPSRFS~~ SGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC ~~QQAF~~ ~~SHPWTFGGGTKVEIK~~ (SEQ ID NO:91)
	CDR1: RASQGISRWLA (SEQ ID NO:92; SEQ ID NO:91 的氨基酸 残基 24-34)
	CDR2: AASSLQS (SEQ ID NO:93; SEQ ID NO:91 的氨基酸残基 50-56)
	CDR3: QQAFSHPWT (SEQ ID NO:94; SEQ ID NO:91 的氨基酸残 基 89-97)
L	SEQ ID NO:95
L	SEQ ID NO:96

[0479]

C02	
VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCT GGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCT TCACCAGCTACAATATGGCGTGGGTGCGACAGGCCCTGGACA AGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAGGCCTAGTGTTGGTAGC ACAAGCTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTCACCATGACC AGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGC CTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCTAGAGTAT CTATGTACGCCCCAGAGCCAATGGACGTATGGGGCCAGGGAA CAACTGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:104)
VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMAWVRQAPGQ GLEWMGIIR <u>RPSVGS</u> TSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCAR <u>VSMYAPEPMDV</u> WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:105)
	CDR1: GYTFTSY (SEQ ID NO:106; SEQ ID NO:105 的氨基酸残基 26-32)
	CDR2: RPSVGS (SEQ ID NO:107; SEQ ID NO:105 的氨基酸残基 52-57)
	CDR3: VSMYAPEPMDV (SEQ ID NO:108; SEQ ID NO:105 的氨基 酸残基 99-109)
H	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCT GGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCT TCACCAGCTACAATATGGCGTGGGTGCGACAGGCCCTGGACA AGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAGGCCTAGTGTTGGTAGC ACAAGCTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTCACCATGACC AGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGC CTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCTAGAGTAT CTATGTACGCCCCAGAGCCAATGGACGTATGGGGCCAGGGAA CAACTGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACAAAAGGACCAAGCGT GTTTCCACTGGCACCTAGCAGCAAATCCACCAGCGGCGGAACA GCAGCCCTCGGGTGCCTGGTGAAGGATTACTTCCCTGAGCCAG TCACAGTGTCTGGAACCTCCGGAGCCCTGACATCCGGCGTGCA CACCTTCCCCGCTGTGCTGCAATCCAGCGGACTGTATAGCCTC AGCTCCGTCGTGACAGTCCCTTCCAGCAGCCTGGGCACACAGA CTTACATTTGCAACGTGAACCACAAACCTTCCAACACTAAGGT GGACAAAAGGTGGAACCCAAATCCTGTGATAAGACCCATAC ATGCCACCTTGTCCCGCTCCTGAGCTGCTGGGGGGACCTTCC GTCTTTCTGTTTCCTCCAAAACCAAAGACACACTCATGATCA GCCGGACCCCGAAGTCACCTGTGTGGTGGTGGACGTCAGCCA CGAAGATCCAGAGGTCAAGTTCAATTGGTACGTGGATGGAGTG GAAGTCCACAACGCAAAAACCAAACCTAGAGAAGAACAGTAC AATAGCACATACAGGGTGGTGTCCGTCCTGACAGTGCTCCACC AGGACTGGCTCAATGGCAAAGAGTATAAGTGCAAGGTGAGCA ACAAGGCCCTGCCTGCACCAATTGAGAAAACAATTAGCAAGG CAAAGGGGCAGCCACGGGAACCCAGGTGTATACCCTGCCCC CAAGCCGGGATGAACTGACCAAAAACCAGGTCAGCCTGACAT GCCTGGTGAAAGGGTTTTACCCAAGCGATATTGCCGTCGAGTG GGAGAGCAACGGACAGCCAGAAAACAATTACAAAACCAACCC ACCTGTGCTGGACTCCGATGGGAGCTTTTTCTGTACAGCAAG

[0480]

	CTCACAGTGGACAAGTCCAGATGGCAACAGGGCAACGTGTTTT CCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTCCACAACCACTATACACA AAAGTCCCTCTCCCTCAGCCCAGGAAAG (SEQ ID NO:109)
H	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMAWVRQAPGQ GLEWMGIIRPSVGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARVSMYAPEPMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LSDSGSFLLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO:110)
VL	SEQ ID NO:90
VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISRWLA ~~WYQQKPGKAPK~~ ~~LLIYAASSLQSGVPSRFS~~ SGSGTDFLT ~~LISSLPEDFATYYCQQA~~ ~~SHPWTFGGGTKVEIK~~ (SEQ ID NO:91)
	CDR1: RASQGISRWLA (SEQ ID NO:92; SEQ ID NO:91 的氨基酸 残基 24-34)
	CDR2: AASSLQS (SEQ ID NO:93; SEQ ID NO:91 的氨基酸残基 50-56)
	CDR3: QQAFSHPWT (SEQ ID NO:94; SEQ ID NO:91 的氨基酸残 基 89-97)
L	SEQ ID NO:95
L	SEQ ID NO:96
D02	
VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCT GGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCT TCACCTCGTACCGTATGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACA AGGGCTTGAGTGGATGGGATTTATCGTGCCTAGTGGTGGTAGC ACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACC AGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGC CTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCTAGAGTAT CTATGTACGCCCCAGAGCCAATGGACGTATGGGGCCAGGGAA CAACTGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:111)
VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYRMHWVRQAPGQ GLEWMGFI ~~VPSGG~~ STSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCAR ~~VSMYAPEPMDV~~ WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:112)
	CDR1: GYTFTSY (SEQ ID NO:113; SEQ ID NO:112 的氨基酸残基 26-32)
	CDR2: VPSGGS (SEQ ID NO:114; SEQ ID NO:112 的氨基酸残基 52-57)
	CDR3: VSMYAPEPMDV (SEQ ID NO:115; SEQ ID NO:112 的氨基 酸残基 99-109)
H	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCT GGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCT

[0481]

	TCACCTCGTACCGTATGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACA AGGGCTTGAGTGGATGGGATTTATCGTGCCTAGTGGTGGTAGC ACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACC AGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGC CTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCTAGAGTAT CTATGTACGCCCCAGAGCCAATGGACGTATGGGGCCAGGGAA CAACTGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACAAAAGGACCAAGCGT GTTTCCACTGGCACCTAGCAGCAAATCCACCAGCGGCGGAACA GCAGCCCTCGGGTGCCTGGTGAAGGATTACTTCCCTGAGCCAG TCACAGTGTCTTGGAATCCGGAGCCCTGACATCCGGCGTGCA CACCTTCCCCGCTGTGCTGCAATCCAGCGGACTGTATAGCCTC AGCTCCGTCGTGACAGTCCCTTCCAGCAGCCTGGGCACACAGA CTTACATTTGCAACGTGAACCACAAACCTTCCAACACTAAGGT GGACAAAAGGTGGAACCCAAATCCTGTGATAAGACCCATAC ATGCCACCTTGTCCCGCTCCTGAGCTGCTGGGGGGACCTTCC GTCTTTCTGTTTCCTCCAAAACCAAAGACACACTCATGATCA GCCGACCCCCGAAGTCACCTGTGTGGTGGTGGACGTCAGCCA CGAAGATCCAGAGGTCAAGTTCAATTGGTACGTGGATGGAGTG GAAGTCCACAACGCAAAAACCAAACCTAGAGAAGAACAGTAC AATAGCACATACAGGGTGGTGTCCGTCCTGACAGTGCTCCACC AGGACTGGCTCAATGGCAAAGAGTATAAGTGCAAGGTGAGCA ACAAGGCCCTGCCTGCACCAATTGAGAAAACAATTAGCAAGG CAAAGGGGCAGCCACGGGAACCCCAGGTGTATACCCTGCCCC CAAGCCGGGATGAACTGACCAAAAACCAGGTCAGCCTGACAT GCCTGGTGAAAGGGTTTTACCCAAGCGATATTGCCGTCGAGTG GGAGAGCAACGGACAGCCAGAAAACAATTACAAAACCACCCC ACCTGTGCTGGACTCCGATGGGAGCTTTTTCTGTACAGCAAG CTCACAGTGGACAAGTCCAGATGGCAACAGGGCAACGTGTTTT CCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTCCACAACCACTATACACA AAAGTCCCTCTCCCTCAGCCCAGGAAAG (SEQ ID NO:116)
H	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYRMHWVRQAPGQ GLEWMGFIVPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARVSMYAPEPMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO:117)
VL	SEQ ID NO:90
VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISRWLA ^{WYQQKPGKAPK} ^{LLIYAASSLQSGVPSRFS} SGSGTDFTLT ^{ISSLPEDFATYYCQQAF} ^{SHPWTFGGGTKVEIK} (SEQ ID NO:91)
	CDR1: RASQGISRWLA (SEQ ID NO:92; SEQ ID NO:91 的氨基酸 残基 24-34)
	CDR2: AASSLQS (SEQ ID NO:93; SEQ ID NO:91 的氨基酸残基 50-56)

[0482]

	CDR3: QQAFSHPWT (SEQ ID NO:94; SEQ ID NO:91 的氨基酸残基 89-97)
L	SEQ ID NO:95
L	SEQ ID NO:96
D03	
VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCT GGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCT TCACCTCGTACCGTATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCCTGGACA AGGGCTTGAGTGGATGGGATTTATCGTGCCTAGTGGTGGTAGC ACAGGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTTACCATGACC AGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGC CTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCTAGAGTAT CTAGGTACGCCCCAGAGCCAATGGACGTATGGGGCCAGGGAA CAACTGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:118)
VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYRMHWVRQAPGQ GLEWMGFIVPSGGSTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLR SEDTAVYYCARVSRYAPEPMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:119)
	CDR1: GYTFTSY (SEQ ID NO:113; SEQ ID NO:119 的氨基酸残基 26-32)
	CDR2: VPSGGS (SEQ ID NO:120; SEQ ID NO:119 的氨基酸残基 52-57)
	CDR3: VSRYAPEPMDV (SEQ ID NO:121; SEQ ID NO:119 的氨基 酸残基 99-109)
H	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCT GGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCT TCACCTCGTACCGTATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCCTGGACA AGGGCTTGAGTGGATGGGATTTATCGTGCCTAGTGGTGGTAGC ACAGGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTTACCATGACC AGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGC CTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCTAGAGTAT CTAGGTACGCCCCAGAGCCAATGGACGTATGGGGCCAGGGAA CAACTGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACAAAAGGACCAAGCGT GTTTCCACTGGCACCTAGCAGCAAATCCACCAGCGGCGGAACA GCAGCCCTCGGGTGCCTGGTGAAGGATTACTTCCCTGAGCCAG TCACAGTGTCTGGAATCCGGAGCCCTGACATCCGGCGTGCA CACCTTCCCCGCTGTGCTGCAATCCAGCGGACTGTATAGCCTC AGCTCCGTCGTGACAGTCCCTTCCAGCAGCCTGGGCACACAGA CTTACATTTGCAACGTGAACCACAAACCTTCCAACACTAAGGT GGACAAAAAGGTGGAACCCAAATCCTGTGATAAGACCCATAC ATGCCACCTTGTCCCGCTCCTGAGCTGCTGGGGGGACCTTCC GTCTTTCTGTTTCCTCCAAAACCAAAGACACACTCATGATCA GCCGACCCCCGAAGTCACCTGTGTGGTGGTGGACGTCAGCCA CGAAGATCCAGAGGTCAAGTTCAATTGGTACGTGGATGGAGTG GAAGTCCACAACGCAAAAACCAAACCTAGAGAAGAACAGTAC AATAGCACATACAGGGTGGTGTCCGTCCTGACAGTGCTCCACC AGGACTGGCTCAATGGCAAAGAGTATAAGTGCAAGGTGAGCA ACAAGGCCCTGCCTGCACCAATTGAGAAAACAATTAGCAAGG CAAAGGGGCAGCCACGGGAACCCCAGGTGTATACCCTGCCCC

[0483]

	CAAGCCGGGATGAACTGACCAAAAACCAGGTCAGCCTGACAT GCCTGGTGAAAGGGTTTTACCCAAGCGATATTGCCGTCGAGTG GGAGAGCAACGGACAGCCAGAAAACAATTACAAAACCAACCCC ACCTGTGCTGGACTCCGATGGGAGCTTTTTCTGTACAGCAAG CTCACAGTGGACAAGTCCAGATGGCAACAGGGCAACGTGTTTT CCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTCCACAACCACTATACACA AAAGTCCCTCTCCCTCAGCCCAGGAAAG (SEQ ID NO:122)
H	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYRMHWVRQAPGQ GLEWMGFIVPSGGSTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLR SEDTAVYYCARVSRYAPEPMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO:123)
VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISRWLA ~~WYQQKPGKAPK~~ ~~LLIYAASSLQSGVPSRFS~~ SGSGSTDFLT ~~LISSLPEDFATYYCQQA~~ ~~FSHPWT~~ FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:91)
	CDR1: RASQGISRWLA (SEQ ID NO:92; SEQ ID NO:91 的氨基酸 残基 24-34)
	CDR2: AASSLQS (SEQ ID NO:93; SEQ ID NO:91 的氨基酸残基 50-56)
	CDR3: QQAFSHPWT (SEQ ID NO:94; SEQ ID NO:91 的氨基酸残 基 89-97)
L	SEQ ID NO:95
L	SEQ ID NO:96
D04	
VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCT GGGGCCTCAGTGAAGGTTTCTGTGCAAGGCATCTGGATACACCT TCACCTCGTACCGTATGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACA AGGGCTTGAGTGGATGGGATTATCGTGCCTAGTGGTGGTAGC ACAGGCTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTTACCATGACC AGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGC CTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCTAGAGTAT CTAGGTACGCCCCAGAGCCAATGGACGTATGGGGCCAGGGAA CAACTGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:164)
VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYRMHWVRQAPGQ GLEWMGFIVPSGGSTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLR SEDTAVYYCARVSRYAPEPMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:165)
	CDR1: SYRMH (SEQ ID NO:166; SEQ ID NO:165 的氨基酸残基 31-35)
	CDR2: FIVPSGGSTGYAQKFQG (SEQ ID NO:167; SEQ ID NO:165 的氨基酸残基 50-66)
	CDR3: VSRYAPEPMDV (SEQ ID NO:168; SEQ ID NO:165 的氨基

[0484]

	酸残基 99-109)
H	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCT GGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCT TCACCTCGTACCGTATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCCTGGACA AGGGCTTGAGTGGATGGGATTTATCGTGCCTAGTGGTGGTAGC ACAGGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTTACCATGACC AGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGC CTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCTAGAGTAT CTAGGTACGCCCCAGAGCCAATGGACGTATGGGGCCAGGGAA CAACTGTCACCGTCTCCTCAGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGT CTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACA GCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGG TGACGGTGTCTGTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCA CACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCA GCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGAC CTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT GGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCACCC TGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGT TCCCCCAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCC TGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCC CGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACG TACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGC TGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCC TCCCGTCCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCA GCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAG GAGATGACCAAGAACCAGGTACGCCTGACCTGCCTGGTCAAA GGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATG GGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGG ACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGA CAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCT CCCTGTCTCTGGGTAAATGA (SEQ ID NO:169)
H	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYRMHWVRQAPGQ GLEWMGFIVPSGGSTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLR SEDTAVYYCARVSRYAPEPMDVWGQTTVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESK YGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLS LGK (SEQ ID NO:170)
VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGT AGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATT AGCAGGTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCC CCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGG TCCCATCAAGGTTACGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTAC TCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATT

[0485]

	ACTGTCAGCAGGCATTCTCCCACCCTTGGACTTTTGGCGGAGG GACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:171)
VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISRWLAWYQQKPGKAPK LLIYA <u>AASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT</u> ISSLQPEDFATYYC <u>QQAF</u> SHPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:172)
	CDR1: RASQGISRWLA (SEQ ID NO:173; SEQ ID NO:172 的氨基酸 残基 24-34)
	CDR2: AASSLQS (SEQ ID NO:174; SEQ ID NO:172 的氨基酸残基 50-56)
	CDR3: QQAFSHPWT (SEQ ID NO:175; SEQ ID NO:172 的氨基酸 残基 89-97)
L	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGT AGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTTCGGGCGAGTCAGGGTATT AGCAGGTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCC CCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGG TCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTAC TCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATT ACTGTCAGCAGGCATTCTCCCACCCTTGGACTTTTGGCGGAGG GACCAAGGTTGAGATCAAACGTAAGGGGCTCACAGTTAATTA ATTGAGGTCTGGACATATACATGGGTGACAATGACATCCACTT TGCCTTTCTCTCCACAGGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCA TCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCT GTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAG TACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCA GGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAG CCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAA ACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGC TCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO:176)
L	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISRWLAWYQQKPGKAPK LLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT <u>ISSLQPEDFATYYCQQAF</u> SHPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:177)

[0486] ActRIIA结合抗体

[0487]

G02	
VH	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTC ACAGACCCTGTCCCTCACCTGTACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAG CAGTGGTAGCTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGA AGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACC TACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGA CACGTCTAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGC CGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGACTAGGAATGT ACTACCACGTGCCATTCGACATATGGGGTCAGGGTACAATGGTC ACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:124)
VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGSYYWSWIRQHPGKGL

[0488]

	EWIGYIYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAV YYCARGLGMYHHVPFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO:125)
	CDR1: GGSISGSY (SEQ ID NO:126; SEQ ID NO:125 的氨基酸残基 26-34)
	CDR2: YYS GS (SEQ ID NO:127; SEQ ID NO:125 的氨基酸残基 54-58)
	CDR3: GLGMYHHVPFDI (SEQ ID NO:128; SEQ ID NO:12 的氨基酸残基 100-111)
H	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTC ACAGACCCTGTCCCTCACCTGTACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAG CAGTGGTAGCTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGA AGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACC TACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGA CACGTCTAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGC CGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGACTAGGAATGT ACTACCACGTGCCATTCGACATATGGGGTCAGGGTACAATGGTC ACCGTCTCCTCAGCTAGCACAAAAGGACCAAGCGTGTTCCTACT GGCACCTAGCAGCAAATCCACCAGCGGCGGAACAGCAGCCCTCG GGTGCCTGGTGAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTCACAGTGTCTC GGAAGTCCGGAGCCCTGACATCCGGCGTGCACACCTTCCCCGCT GTGCTGCAATCCAGCGGACTGTATAGCCTCAGCTCCGTCGTGAC AGTCCCTTCCAGCAGCCTGGGCACACAGACTTACATTTGCAACG TGAACCACAAACCTTCCAACACTAAGGTGGACAAAAAGGTGGA ACCCAAATCCTGTGATAAGACCCATACATGCCACCTTGTCCCGC TCCTGAGCTGCTGGGGGGACCTTCCGTCTTTCTGTTTCCTCCAAA ACCAAAAGACACACTCATGATCAGCCGGACCCCGAAGTCACCT GTGTGGTGGTGGACGTCAGCCACGAAGATCCAGAGGTCAAGTTC AATTGGTACGTGGATGGAGTGGAAAGTCCACAACGCAAAAACCA AACCTAGAGAAGAACAGTACAATAGCACATACAGGGTGGTGTCC GTCCTGACAGTGCTCCACCAGGACTGGCTCAATGGCAAAGAGTA TAAGTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCCTGCCTGCACCAATTGAGA AAACAATTAGCAAGGCAAAGGGGCAGCCACGGGAACCCAGGT GTATACCCTGCCCCCAAGCCGGGATGAACTGACCAAAAACCAGG TCAGCCTGACATGCCTGGTGAAAGGGTTTTACCCAAGCGATATT GCCGTCGAGTGGGAGAGCAACGGACAGCCAGAAAACAATTACA AAACCACCCACCTGTGCTGGACTCCGATGGGAGCTTTTTCTCTGT ACAGCAAGCTCACAGTGGACAAGTCCAGATGGCAACAGGGCAA CGTGTTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTCCACAACCACTA TACACAAAAGTCCCTCTCCCTCAGCCAGGAAAG (SEQ ID NO:129)
H	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISGSYYWSWIRQHPGKGL EWIGYIYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAV YYCARGLGMYHHVPFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTV

	DKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:130)
VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCA GGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAG CAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCA GGCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCA GCCAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCAC CATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCA GCAGTACTTCCACTGGCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGG TTGAGATCAA (SEQ ID NO:131)
VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLA ^{WYQQKPGQAPRLL} IYDASN ^{RAT} GIPARFSGSGSGTDFTLT ^{ISSLEPEDFAVYYCQQYFHW} PTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:132)
	CDR1: RASQSVSSYLA (SEQ ID NO:133; SEQ ID NO:132 的氨基酸残基 24-34)
	CDR2: DASN ^{RAT} (SEQ ID NO:134; SEQ ID NO:132 的氨基酸残基 50-56)
	CDR3: QQYFHW ^{PPT} (SEQ ID NO:135; SEQ ID NO:132 的氨基酸残基 89-97)
[0489] L	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCA GGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAG CAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCA GGCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCA GCCAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCAC CATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCA GCAGTACTTCCACTGGCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGG TTGAGATCAAACGTACGGTGGCTGCACCTTCCGTCTTTATCTTTC CACCTTCCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGAACAGCAAGCGTGGTG TGTCTGCTGAACAACTTTTATCCCCGGGAGGCAAAGGTGCAGTG GAAAGTCGACAATGCTCTCCAGTCCGGCAATTCCCAAGAGAGCG TGACAGAGCAAGATTCCAAGGACTCCACTTACAGCCTGTCCAGC ACCCTCACACTGAGCAAGGCTGATTACGAGAAACACAAAGTGTA CGCTTGTGAAGTCACCCACCAAGGCCTGAGCAGCCCAGTCACTA AGTCCTTTAACCGGGGCGAATGT (SEQ ID NO:136)
L	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLA ^{WYQQKPGQAPRLL} IYDASN ^{RAT} GIPARFSGSGSGTDFTLT ^{ISSLEPEDFAVYYCQQYFHW} PTFGGGTKVEIK ^R TVAA ^{PSVFIFPPSDEQLKSGTASV} VCLLN ^{FYPRE} AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK ^D STYSL ^S STLTLSKADY ^E K HKVYACEVTHQGLSSPVT ^K SFNRGEC (SEQ ID NO:137)

[0490] SPR (基于BIAcore™的分析) 和基于细胞的报道子测定用于更充分表征表1中所述的ActRII结合蛋白的结合。

[0491] A01谱系抗体

[0492] 在37℃下使用基于标准 **BIACORE®** 的分析进行A01抗体谱系 (A01 (原初亲本)、B01、C01、D01、E01和F01) 结合至单体和二聚体hActRIIB和hActRIIA的动力学表征。简要说, 将抗体捕集在抗hFcIgG Biacore芯片上, 并且在经捕集抗体和对照表面上一式两份注射不同浓度的二聚体和单体ActRIIB或ActRIIA。为获得动力学速率常数, 将数据进行双重参照, 并且使用BiaEvaluation软件 (GE Healthcare) 相对于1:1相互作用模型进行拟合。平衡结合常数 K_D 通过结合速率常数的比率 k_d/k_a 来确定。

[0493] A01谱系抗体A01-F01的结合参数分析结果呈现于表2和图1A-1N中。

[0494] 表2:A01谱系改进与ActRIIB的结合

mAb	ActRIIB 单体			ActRIIB 二聚体			ActRIIA 单体			ActRIIA 二聚体		
	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (pM)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (pM)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (pM)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (pM)
A01 亲本	1.72×10^5	1.98×10^{-1}	1150 000	1.06×10^5	1.28×10^{-4}	1207	不结合			不结合		
B01	1.09×10^6	3.40×10^{-3}	3637	6.26×10^5	2.46×10^{-4}	393	不结合			不结合		
C01	1.37×10^6	7.12×10^{-3}	5218	7.97×10^5	1.88×10^{-4}	236	不结合			不结合		
D01	1.61×10^6	3.54×10^{-3}	2191	8.28×10^5	2.50×10^{-4}	302	不结合			不结合		
E01	1.70×10^6	4.15×10^{-3}	2446	7.77×10^5	2.92×10^{-4}	376	不结合			不结合		
F01	1.34×10^6	4.44×10^{-3}	3323	6.01×10^5	2.16×10^{-4}	360	不结合			不结合		

[0496] 对于ActRIIB单体和二聚体结合,经优化的A01谱系抗体B01、C01、D01、E01和F01各自超过A01亲本抗体而显示改进的平衡解离常数 (K_D) 动力学参数。

[0497] 在基于细胞的活化素A信号传导测定中,在通过对293FT细胞进行CRISPE-Cas9修饰而获得的F2.35 (IIA敲除) 细胞的情况下评估A01谱系抗体A01、B01、C01、D01、E01和F01的ActRIIB中和能力。将细胞用含有Smad2/3应答元件pGL3 (CAGA) 12的实验荧光素酶报道子质粒和对照荧光素酶报道子质粒pRL-CMV共转染。次日,制备mAb的连续稀释液,并且将其添加至经转染细胞中并孵育30分钟,此后添加诸如活化素A的活化因子(最终浓度5ng/ml)以再孵育6小时。将细胞于PBS中洗涤1次,裂解,并且根据制造商说明书使用双重荧光素酶报道子测定系统(Promega)加以测定。使用Infinite M200读板仪测量化学发光。实验报道子的荧光素酶活性通过对对照报道子获得的荧光素酶活性加以归一化。为评估抗ActRIIA中和活性,用相同报道子基因转染A204细胞。A204表达ActRIIA和低水平的内源性ActRIIB。如上测定经转染细胞。

[0498] 相较于A01亲本抗体,经优化的A01谱系抗体B01、C01、D01、E01和F01各自显示增加的对ActRIIB介导的信号抑制作用。例如图2。

[0499] G01谱系抗体

[0500] 在37℃下使用基于标准 **BIACORE®** 的分析进行针对单体和二聚体hActRIIB和hActRIIA的G01(原初亲本)和经优化的H01抗体的动力学表征。

[0501] G01和H01抗体的结合参数分析结果呈现于表3和图3A-3F中。

[0502] 表3:G02谱系改进与ActRIIB的结合

mAb	ActRIIB 单体			ActRIIB 二聚体			ActRIIA 单体			ActRIIA 二聚体		
	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (pM)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (pM)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (pM)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (pM)
[0503] G01 亲本	9.05×10^5	1.52×10^{-2}	16790	1.76×10^5	2.20×10^{-4}	1139	不结合			不结合		
H01	1.95×10^6	2.30×10^{-2}	11790	3.58×10^5	1.27×10^{-4}	353	不结合			不结合		

[0504] 对于ActRIIB单体和二聚体结合,H02优化的抗体超过G01亲本抗体而显示改进的平衡解离常数(KD)动力学参数。

[0505] 在基于细胞的活化素A信号传导测定中,在F2.35 (IIA敲除)细胞中评估亲本G01和优化的H01抗体的ActRIIB中和能力。相较于G01亲本抗体,H01优化的抗体显示增加的对ActRIIB介导的信号的作用。参见图4。

[0506] A02谱系抗体

[0507] 在37℃下使用基于标准BIACORE®的分析进行A02抗体谱系(A01(原初亲本)、B02、C02、D02和D03)结合至单体和二聚体hActRIIB和hActRIIA的动力学表征。

[0508] A02谱系抗体A02-D02的结合参数分析结果呈现于表4和图5A-5T中。

[0509] 表4:A02谱系改进的与ActRIIB和ActRIIA的结合

mAb	ActRIIB 单体			ActRIIB 二聚体			ActRIIA 单体			ActRIIA 二聚体		
	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (pM)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (pM)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (pM)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (pM)
[0510] A02 亲本	3.02×10^6	6.62×10^{-2}	21960	2.19×10^5	1.12×10^{-4}	511	不结合			3.53×10^5	6.27×10^{-4}	1777
B02	9.05×10^5	1.00×10^{-3}	1105	3.23×10^5	2.10×10^{-4}	649	7.29×10^6	5.93×10^{-3}	8134	4.95×10^5	1.67×10^{-4}	338
C02	9.75×10^5	5.15×10^{-4}	528	2.89×10^5	9.64×10^{-5}	333	6.30×10^6	1.66×10^{-3}	26370	5.24×10^5	8.02×10^{-5}	153
D02	4.47×10^5	2.91×10^{-4}	650	1.70×10^5	1.23×10^{-4}	727	3.69×10^6	6.84×10^{-3}	18560	3.36×10^5	1.06×10^{-4}	316
D03	1.05×10^6	2.03×10^{-4}	194	4.59×10^5	1.04×10^{-5}	22.6	8.09×10^5	2.93×10^{-3}	3635	4.71×10^5	9.39×10^{-5}	199

[0511] 对于结合ActRIIB和ActRIIA单体以及ActRIIA二聚体,经优化的A02谱系抗体B02、C02、D02和D03各自超过A02亲本抗体而显示改进的解离常数(KD)。

[0512] 在基于细胞的活化素A信号传导测定中,在F2.35 (IIA敲除)细胞中评估抗体A02、B02、C02、D02和D03的ActRIIB中和能力。相较于A02抗体,经优化的抗体B02、C02、D02和D03各自显示增加的对ActRIIB介导的信号的作用。参见图6A-6B。

[0513] E02谱系抗体

[0514] 在37℃下使用基于标准BIACORE®的分析进行针对单体和二聚体hActRIIB和hActRIIA的E02(原初亲本)和优化F02抗体的动力学表征。

[0515] E02和F02抗体的结合参数分析结果呈现于表5和图7A-7F中。

[0516] 表5:E02谱系改进了与ActRIIB的结合

mAb	ActRIIB 单体			ActRIIB 二聚体			ActRIIA 单体			ActRIIA 二聚体		
	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (pM)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (pM)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (pM)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (pM)
E02	1.02×10^5	6.92×10^{-4}	6798	3.81×10^4	7.60×10^{-5}	1995	不结合			不结合		
F02	1.19×10^5	3.13×10^{-4}	2632	4.69×10^4	3.46×10^{-5}	738	不结合			不结合		

[0518] 对于ActRIIB单体和二聚体结合,F02优化的抗体超过E02亲本抗体而显示改进的动力学参数平衡解离常数(KD)。

[0519] 在基于细胞的活化素A信号传导测定中,在F2.35 (IIA敲除) 细胞中评估E02和F02抗体的ActRIIB中和能力。图9描绘E02亲本和F02变异抗体在测定中的中和活性。如所证明,F02抗体相较于E02显示增加的信号抑制作用。

[0520] G02抗体

[0521] 在37℃下使用基于标准 **BIACORE®** 的分析进行G02抗体结合至单体和二聚体hActRIIB和hActRIIA的动力学表征。图8A-8D显示如通过在37℃下进行基于 **BIACORE®** 的分析所测定的对G02抗体结合单体和二聚体hActRIIB和hActRIIA (分别是图8A-8D) 的动力学表征。G02抗体的结合参数分析结果呈现于表6中。

[0522] 表6:G02抗体与ActRIIA的结合

mAb	ActRIIB 单体			ActRIIB 二聚体			ActRIIA 单体			ActRIIA 二聚体		
	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (pM)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (pM)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (pM)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (pM)
G02	不结合			不结合			1.14×10^6	6.61×10^{-2}	58020	1.86×10^5	2.75×10^{-4}	1480

[0524] 实施例3. 在A204细胞中进行的报道子基因测定

[0525] 在A204细胞的情况下进行的报道子基因测定可用于测定ActRII结合蛋白诸如抗ActRII Fab和重组抗体使ActRII (例如ActRIIB) 中和的能力。这个测定可基于用pGL3 (CAGA) 12报道子质粒 (Dennler等,EMBO 17:3091-3100 (1998)) 以及用控制转染效率的RenUa报道子质粒 (pRLCMV) 转染的人横纹肌肉瘤细胞系。CAGA12基序存在于TGF-β应答性基因 (PAI-1基因) 中,因此这个载体对于通过Smad2和Smad3进行信号传导的因子具有一般性用途。因为A204细胞系主要表达ActRIIA并非ActRIIB,所以不可能直接测试抗体的潜在ActRIIB中和能力。作为替代,这个测定可被设计来检测测试品中和可溶性融合蛋白ActRIIB-Fc对由可以高亲和力结合至ActRIIB与ActRIIA两者的配体 (诸如活化素A、GDF11或肌抑素) 使内源性ActRIIA活化的抑制作用的能力。

[0526] 因此,在这个测定中,如果抗ActRIIB Fab或抗体具有中和性,那么即使存在ActRIIB-Fc,配体介导的ActRIIA活化也将发生。在测定的第一天,将A204细胞 (ATCC HTB-82) 在每孔 10^5 个细胞下分配在48孔板中。在第二天,使含有10μg pGL3 (CAGA) 12、1μg pRLCMV、30μl Fugene 6 (Roche Diagnostics) 和970μl OptiMEM (Invitrogen) 的溶液预孵

育30分钟,接着添加至麦考伊氏生长培养基中,将所述生长培养基施加于涂铺的细胞(500 μ l/孔)以在室温下孵育过夜。在第三天,移除培养基,并且使细胞与如下所述制备的配体和抑制剂的混合物一起在37 $^{\circ}$ C下孵育6小时。

[0527] 为评价测试ActRII结合蛋白的中和效能,在48孔板中在200 μ l体积的测定缓冲液(麦考伊氏培养基+0.1%BSA)中制备测试品的连续稀释液。接着添加相等体积的含ActRIIB-Fc(200 μ g/ml)的测定缓冲液。在37 $^{\circ}$ C下孵育测试溶液30分钟,接着将400 μ l GDF11(10ng/ml)或活化素A(10ng/ml)添加至所有孔中,并且将350 μ l的这个混合物添加至48孔板的具有A204细胞的各孔中。测试ActRII结合蛋白的各浓度都一式两份加以测试。ActRIIB-Fc的最终浓度是50ng/ml(其是当活化素A的最终浓度是5ng/ml时,活化素A信号传导的这个抑制剂的IC₅₀)。在与测试溶液一起孵育6小时之后,将细胞用含有0.1%BSA的磷酸盐缓冲盐水冲洗,接着用被动裂解缓冲液(Promega E1 941)裂解,并且在-70 $^{\circ}$ C下储存过夜。在第四且最后一天,在温和振荡下使板升温至室温。将细胞裂解产物一式两份转移至化学发光板(96孔)中,并且用来自双重荧光素酶报道子测定系统(Promega E1 980)的试剂于光度计中分析以测定归一化的荧光素酶活性。测试品与其中不存在测试品的对照之间的荧光素酶活性差异反映由存在测试品所致的细胞信号传导差异。

[0528] 实施例4.精确表位作图

[0529] 对由抗体识别的ActRIIB和ActRIIA ECD表位的作图由Pepscan Presto BV使用定制肽文库进行。使用组合矩阵设计使人ActRIIB和ActRIIA的ECD的序列转变成重叠线性15聚体和环化的15聚体CLIPS的文库。CLIPS(肽化学连接于骨架上)技术在结构上使肽固定成确定三维结构(单环、双环、三环等),从而产生复杂结合位点的功能性模拟物。在固体载体上合成肽。通过ELISA来测试抗体与各合成肽的结合,并且对结合亲和力进行定量。呈正确构象的代表不连续表位的两个部分的肽构建体以最高亲和力结合特定抗体。呈现不完整表位的肽构建体以较低亲和力结合特定抗体,而不含有正确表位的构建体完全不结合。基于亲和力对各肽给与评分。

[0530] 抗体D04被确定跨越AcRIIA上的三段序列进行结合,其中结合表位被作图于SEQ ID NO:138的氨基酸残基9直至20(ECLFFNANWEKD(SEQ ID NO:162))、氨基酸残基58直至69(CWLDDINCYDRT(SEQ ID NO:163))和氨基酸残基84直至93(CCEGNMCNEK(SEQ ID NO:161))。

[0531] 抗体D04也被确定跨越AcRIIB上的三段序列进行结合,其中结合表位被作图于SEQ ID NO:138的氨基酸9直至17(NANWELERT(SEQ ID NO:157))、氨基酸52直至63(GCWLDDFNCYDR(SEQ ID NO:160))和具有氨基酸79直至88(CCEGNFCNER(SEQ ID NO:59))的结合位点。

[0532] 抗体I01被确定跨越AcRIIB上的两段位点进行结合,其中结合表位被作图于SEQ ID NO:139的氨基酸9直至17(NANWELERT(SEQ ID NO:157))和氨基酸49直至63(VKKG CWLDD(SEQ ID NO:158))。

[0001]	序列表
[0002]	<110> ACCELERON PHARMA
[0003]	KUMAR, RAVINDRA
[0004]	BELK, JONATHAN
[0005]	GRINBERG, ASYA
[0006]	SAKO, DIANNE
[0007]	CASTONGUY, ROSELYNE
[0008]	<120> 活化素2型受体结合蛋白及其用途
[0009]	<130> 3174.003PC01/TJS/KKH
[0010]	<150> 62/306,354
[0011]	<151> 2016-03-10
[0012]	<160> 177
[0013]	<170> PatentIn 3.5版
[0014]	<210> 1
[0015]	<211> 390
[0016]	<212> DNA
[0017]	<213> 智人
[0018]	<400> 1
[0019]	cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
[0020]	acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagtagtt acgcatgggg ctggatccgc 120
[0021]	cagccccag ggaaggggt ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gagcacctac 180
[0022]	tacaaccgt cctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtccaa gaaccagttc 240
[0023]	tccctgaagc tgagttctgt gaccgccga gacacggcgg tgtactactg cgccagagac 300
[0024]	tcaggaatag gatacagcta cgcctcatca catggctact actactacat ggacgtatgg 360
[0025]	ggcaagggtg caactgtcac cgtctcctca 390
[0026]	<210> 2
[0027]	<211> 130
[0028]	<212> PRT
[0029]	<213> 智人
[0030]	<400> 2
[0031]	Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
[0032]	1 5 10 15
[0033]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
[0034]	20 25 30
[0035]	Ser Tyr Ala Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
[0036]	35 40 45
[0037]	Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
[0038]	50 55 60
[0039]	Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
[0040]	65 70 75 80
[0041]	Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

[0042]	85	90	95
[0043]	Cys Ala Arg Asp Ser Gly Ile Gly Tyr Ser Tyr Ala Ser Ser His Gly		
[0044]	100	105	110
[0045]	Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val		
[0046]	115	120	125
[0047]	Ser Ser		
[0048]	130		
[0049]	<210> 3		
[0050]	<211> 9		
[0051]	<212> PRT		
[0052]	<213> 智人		
[0053]	<400> 3		
[0054]	Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr		
[0055]	1	5	
[0056]	<210> 4		
[0057]	<211> 5		
[0058]	<212> PRT		
[0059]	<213> 智人		
[0060]	<400> 4		
[0061]	Tyr Tyr Ser Gly Ser		
[0062]	1	5	
[0063]	<210> 5		
[0064]	<211> 20		
[0065]	<212> PRT		
[0066]	<213> 智人		
[0067]	<400> 5		
[0068]	Asp Ser Gly Ile Gly Tyr Ser Tyr Ala Ser Ser His Gly Tyr Tyr Tyr		
[0069]	1	5	10 15
[0070]	Tyr Met Asp Val		
[0071]	20		
[0072]	<210> 6		
[0073]	<211> 1380		
[0074]	<212> DNA		
[0075]	<213> 智人		
[0076]	<400> 6		
[0077]	cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc	60	
[0078]	acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagtagtt acgcatgggg ctggatccgc	120	
[0079]	cagccccag ggaaggggtt ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gagcacctac	180	
[0080]	tacaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtccaa gaaccagttc	240	
[0081]	tcctgaagc tgagttctgt gaccgccga gacacggcgg tgtactactg cgccagagac	300	
[0082]	tcaggaatag gatacagcta cgcctcatca catggctact actactacat ggacgtatgg	360	
[0083]	ggcaagggtg caactgtcac cgtctcctca gctagcacia aaggaccaag cgtgtttcca	420	

[0084]	ctggcaccta gcagcaaata caccagcggc ggaacagcag ccctcgggtg cctggtgaag	480
[0085]	gattacttcc ctgagccagt cacagtgtcc tggaactccg gagccctgac atccggcgtg	540
[0086]	cacaccttcc ccgtgtgtct gcaatccagc ggactgtata gcctcagctc cgtcgtgaca	600
[0087]	gtcccttcca gcagcctggg cacacagact tacatttgca acgtgaacca caaaccttcc	660
[0088]	aacactaagg tggacaaaaa ggtggaaccc aaatcctgtg ataagacca tacatgcccc	720
[0089]	ccttgctccg ctctgagct gctgggggga ccttccgtct ttctgtttcc tccaaaacca	780
[0090]	aaagacacac tcatgatcag cggaccccc gaagtcacct gtgtggtggt ggacgtcagc	840
[0091]	cacgaagatc cagaggtaa gttcaattgg tacgtggatg gagtggaaat ccacaacgca	900
[0092]	aaaaccaaac ctagagaaga acagtacaat agcacataca gggtggtgtc cgtcctgaca	960
[0093]	gtgctccacc aggactggct caatggcaaa gagtataagt gcaaggtag caacaaggcc	1020
[0094]	ctgcctgcac caattgagaa aacaattagc aaggcaaaagg ggcagccacg ggaacccag	1080
[0095]	gtgtataccc tgcccccaag ccgggatgaa ctgacaaaa accaggtcag cctgacatgc	1140
[0096]	ctggtgaaag ggttttaccc aagcgatatt gccgtcagat gggagagcaa cggacagcca	1200
[0097]	gaaaacaatt acaaaaccac cccacctgtg ctggactccg atgggagctt tttcctgtac	1260
[0098]	agcaagctca cagtggacaa gtccagatgg caacagggca acgtgttttc ctgctccgtg	1320
[0099]	atgcacgagg ccctccacaa ccactataca caaaagtccc tctccctcag cccaggaaag	1380
[0100]	<210> 7	
[0101]	<211> 460	
[0102]	<212> PRT	
[0103]	<213> 智人	
[0104]	<400> 7	
[0105]	Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu	
[0106]	1 5 10 15	
[0107]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser	
[0108]	20 25 30	
[0109]	Ser Tyr Ala Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu	
[0110]	35 40 45	
[0111]	Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser	
[0112]	50 55 60	
[0113]	Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe	
[0114]	65 70 75 80	
[0115]	Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr	
[0116]	85 90 95	
[0117]	Cys Ala Arg Asp Ser Gly Ile Gly Tyr Ser Tyr Ala Ser Ser His Gly	
[0118]	100 105 110	
[0119]	Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val	
[0120]	115 120 125	
[0121]	Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser	
[0122]	130 135 140	
[0123]	Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys	
[0124]	145 150 155 160	
[0125]	Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu	

[0126]		165		170		175
[0127]	Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu					
[0128]		180		185		190
[0129]	Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr					
[0130]		195		200		205
[0131]	Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val					
[0132]		210		215		220
[0133]	Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro					
[0134]	225		230		235	240
[0135]	Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe					
[0136]		245		250		255
[0137]	Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val					
[0138]		260		265		270
[0139]	Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe					
[0140]		275		280		285
[0141]	Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro					
[0142]		290		295		300
[0143]	Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr					
[0144]	305		310		315	320
[0145]	Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val					
[0146]		325		330		335
[0147]	Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala					
[0148]		340		345		350
[0149]	Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg					
[0150]		355		360		365
[0151]	Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly					
[0152]		370		375		380
[0153]	Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro					
[0154]	385		390		395	400
[0155]	Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser					
[0156]		405		410		415
[0157]	Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln					
[0158]		420		425		430
[0159]	Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His					
[0160]		435		440		445
[0161]	Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys					
[0162]		450		455		460
[0163]	<210> 8					
[0164]	<211> 321					
[0165]	<212> DNA					
[0166]	<213> 智人					
[0167]	<400> 8					

[0168] gaaatagtgt tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
 [0169] ctctcctgca gggccagtca gagggttggc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
 [0170] ggccaggtc ccaggtcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tateccagcc 180
 [0171] aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
 [0172] gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tacttccact tccctctcac ttttggcgga 300
 [0173] gggaccaagg ttgagatcaa a 321
 [0174] <210> 9
 [0175] <211> 107
 [0176] <212> PRT
 [0177] <213> 智人
 [0178] <400> 9
 [0179] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 [0180] 1 5 10 15
 [0181] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Asn
 [0182] 20 25 30
 [0183] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 [0184] 35 40 45
 [0185] Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 [0186] 50 55 60
 [0187] Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
 [0188] 65 70 75 80
 [0189] Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Phe His Phe Pro Leu
 [0190] 85 90 95
 [0191] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 [0192] 100 105
 [0193] <210> 10
 [0194] <211> 11
 [0195] <212> PRT
 [0196] <213> 智人
 [0197] <400> 10
 [0198] Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Asn Leu Ala
 [0199] 1 5 10
 [0200] <210> 11
 [0201] <211> 7
 [0202] <212> PRT
 [0203] <213> 智人
 [0204] <400> 11
 [0205] Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
 [0206] 1 5
 [0207] <210> 12
 [0208] <211> 9
 [0209] <212> PRT

[0210]	<213> 智人
[0211]	<400> 12
[0212]	Gln Gln Tyr Phe His Phe Pro Leu Thr
[0213]	1 5
[0214]	<210> 13
[0215]	<211> 642
[0216]	<212> DNA
[0217]	<213> 智人
[0218]	<400> 13
[0219]	gaaatagtgt tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
[0220]	ctctcctgca gggccagtca gagggttggc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
[0221]	ggccaggtc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tateccagcc 180
[0222]	aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
[0223]	gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tacttccact tccctctcac ttttggcgga 300
[0224]	gggaccaagg ttgagatcaa acgtacggtg gctgcacatt ccgtctttat ctttccacct 360
[0225]	tccgatgagc agctgaagag cggaacagca agcgtggtgt gtctgtgtaa caacttttat 420
[0226]	ccccgggagg caaaggtgca gtggaaagtc gacaatgctc tccagtccgg caattcccaa 480
[0227]	gagagcgtga cagagcaaga ttccaaggac tccattaca gcctgtccag caccctcaca 540
[0228]	ctgagcaagg ctgattacga gaaacacaaa gtgtacgctt gtgaagtcac ccaccaaggc 600
[0229]	ctgagcagcc cagtactaa gtcctttaac cggggcgaat gt 642
[0230]	<210> 14
[0231]	<211> 214
[0232]	<212> PRT
[0233]	<213> 智人
[0234]	<400> 14
[0235]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
[0236]	1 5 10 15
[0237]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Asn
[0238]	20 25 30
[0239]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
[0240]	35 40 45
[0241]	Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
[0242]	50 55 60
[0243]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
[0244]	65 70 75 80
[0245]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Phe His Phe Pro Leu
[0246]	85 90 95
[0247]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[0248]	100 105 110
[0249]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[0250]	115 120 125
[0251]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

[0252]	130	135	140
[0253]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln		
[0254]	145	150	155
[0255]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser		
[0256]	165	170	175
[0257]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr		
[0258]	180	185	190
[0259]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser		
[0260]	195	200	205
[0261]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
[0262]	210		
[0263]	<210> 15		
[0264]	<211> 390		
[0265]	<212> DNA		
[0266]	<213> 智人		
[0267]	<400> 15		
[0268]	caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc	60	
[0269]	acctgtactg tctctggtgg ctccatcggg agtggtggtt actactggag ctggatccgc	120	
[0270]	cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt ggggggatct atggtagtgg gagcacctac	180	
[0271]	tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc	240	
[0272]	tcctgaagc tgagttctgt gaccgccga gacacggcgg tgtactactg cgccagagac	300	
[0273]	tcaggaatag gatacagcta cgcctcatca catggctact actactacat ggacgtatgg	360	
[0274]	ggcaagggta caactgtcac cgtctcctca	390	
[0275]	<210> 16		
[0276]	<211> 130		
[0277]	<212> PRT		
[0278]	<213> 智人		
[0279]	<400> 16		
[0280]	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln		
[0281]	1	5	10
[0282]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Gly Ser Gly		
[0283]	20	25	30
[0284]	Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu		
[0285]	35	40	45
[0286]	Trp Ile Gly Gly Ile Tyr Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser		
[0287]	50	55	60
[0288]	Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe		
[0289]	65	70	75
[0290]	Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr		
[0291]	85	90	95
[0292]	Cys Ala Arg Asp Ser Gly Ile Gly Tyr Ser Tyr Ala Ser Ser His Gly		
[0293]	100	105	110

[0294]	Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val
[0295]	115 120 125
[0296]	Ser Ser
[0297]	130
[0298]	<210> 17
[0299]	<211> 9
[0300]	<212> PRT
[0301]	<213> 智人
[0302]	<400> 17
[0303]	Gly Gly Ser Ile Gly Ser Gly Gly Tyr
[0304]	1 5
[0305]	<210> 18
[0306]	<211> 4
[0307]	<212> PRT
[0308]	<213> 智人
[0309]	<400> 18
[0310]	Tyr Gly Ser Gly
[0311]	1
[0312]	<210> 19
[0313]	<211> 1380
[0314]	<212> DNA
[0315]	<213> 智人
[0316]	<400> 19
[0317]	caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
[0318]	acctgtactg tctctggtgg ctccatcggg agtgggtggt actactggag ctggatccgc 120
[0319]	cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt ggggggatct atggtagtgg gagcacctac 180
[0320]	tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
[0321]	tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagagac 300
[0322]	tcaggaatag gatacagcta cgccatca catggtact actactacat ggacgtatgg 360
[0323]	ggcaagggtg caactgtcac cgtctcctca gctagcaca aaggaccaag cgtgtttcca 420
[0324]	ctggcaccta gcagcaaatc caccagcggc ggaacagcag ccctcgggtg cctggtgaag 480
[0325]	gattacttcc ctgagccagt cacagtgtcc tggaactccg gagccctgac atccggcgtg 540
[0326]	cacaccttcc ccgctgtgct gcaatccagc ggactgtata gcctcagtc cgtcgtgaca 600
[0327]	gtcccttcca gcagcctggg cacacagact tacatttgca acgtgaacca caaaccttcc 660
[0328]	aacactaagg tggacaaaaa ggtggaaccc aaatcctgtg ataagacca tacatgcca 720
[0329]	cctgtcccg ctctgagct gctgggggga ccttccgtct ttctgtttcc tccaaaacca 780
[0330]	aaagacacac tcatgatcag ccggaccccc gaagtcacct gtgtggtggt ggacgtcagc 840
[0331]	cacgaagatc cagaggtcaa gttcaattgg tacgtgatg gagtggaaat ccacaacgca 900
[0332]	aaaaccaaac ctagagaaga acagtacaat agcacataga ggggtggtgc cgtcctgaca 960
[0333]	gtgctccacc aggactggct caatggcaaa gagtataagt gcaaggtag caacaaggcc 1020
[0334]	ctgcctgcac caattgagaa aacaattagc aaggcaaagg ggcagccacg ggaacccag 1080
[0335]	gtgtataccc tgcccccaag ccgggatgaa ctgacaaaa accaggtcag cctgacatgc 1140

[0336] ctggtgaaag ggttttacct aagcgatatt gccgtcgagt gggagagcaa cggacagcca 1200
 [0337] gaaaacaatt acaaaaccac cccacctgtg ctggactccg atgggagctt tttcctgtac 1260
 [0338] agcaagctca cagtggacaa gtccagatgg caacagggca acgtgttttc ctgctccgtg 1320
 [0339] atgcacgagg ccctccacaa ccactataca caaaagtccc tctccctcag cccaggaaag 1380
 [0340] <210> 20
 [0341] <211> 460
 [0342] <212> PRT
 [0343] <213> 智人
 [0344] <400> 20
 [0345] Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 [0346] 1 5 10 15
 [0347] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Gly Ser Gly
 [0348] 20 25 30
 [0349] Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 [0350] 35 40 45
 [0351] Trp Ile Gly Gly Ile Tyr Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 [0352] 50 55 60
 [0353] Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 [0354] 65 70 75 80
 [0355] Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 [0356] 85 90 95
 [0357] Cys Ala Arg Asp Ser Gly Ile Gly Tyr Ser Tyr Ala Ser Ser His Gly
 [0358] 100 105 110
 [0359] Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val
 [0360] 115 120 125
 [0361] Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
 [0362] 130 135 140
 [0363] Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
 [0364] 145 150 155 160
 [0365] Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
 [0366] 165 170 175
 [0367] Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
 [0368] 180 185 190
 [0369] Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
 [0370] 195 200 205
 [0371] Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
 [0372] 210 215 220
 [0373] Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
 [0374] 225 230 235 240
 [0375] Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 [0376] 245 250 255
 [0377] Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

[0378]	260	265	270
[0379]	Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe		
[0380]	275	280	285
[0381]	Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro		
[0382]	290	295	300
[0383]	Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr		
[0384]	305	310	315 320
[0385]	Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val		
[0386]	325	330	335
[0387]	Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala		
[0388]	340	345	350
[0389]	Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg		
[0390]	355	360	365
[0391]	Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly		
[0392]	370	375	380
[0393]	Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro		
[0394]	385	390	395 400
[0395]	Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser		
[0396]	405	410	415
[0397]	Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln		
[0398]	420	425	430
[0399]	Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His		
[0400]	435	440	445
[0401]	Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
[0402]	450	455	460
[0403]	<210> 21		
[0404]	<211> 390		
[0405]	<212> DNA		
[0406]	<213> 智人		
[0407]	<400> 21		
[0408]	caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc	60	
[0409]	acctgtactg tctctggtgg ctccatcaag agtgggtgggt actactggag ctggatccgc	120	
[0410]	cagcaccagc ggaagggcct ggagtggatt ggggggatct atccgagtgg gagcacctac	180	
[0411]	tacaaccgct ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc	240	
[0412]	tccttgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagagac	300	
[0413]	tcaggaatag gatacagcta cgcctcatca catggctact actactacat ggacgtatgg	360	
[0414]	ggcaagggta caactgtcac cgtctcctca	390	
[0415]	<210> 22		
[0416]	<211> 130		
[0417]	<212> PRT		
[0418]	<213> 智人		
[0419]	<400> 22		

[0420]	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
[0421]	1 5 10 15
[0422]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Lys Ser Gly
[0423]	20 25 30
[0424]	Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
[0425]	35 40 45
[0426]	Trp Ile Gly Gly Ile Tyr Pro Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
[0427]	50 55 60
[0428]	Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
[0429]	65 70 75 80
[0430]	Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
[0431]	85 90 95
[0432]	Cys Ala Arg Asp Ser Gly Ile Gly Tyr Ser Tyr Ala Ser Ser His Gly
[0433]	100 105 110
[0434]	Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val
[0435]	115 120 125
[0436]	Ser Ser
[0437]	130
[0438]	<210> 23
[0439]	<211> 9
[0440]	<212> PRT
[0441]	<213> 智人
[0442]	<400> 23
[0443]	Gly Gly Ser Ile Lys Ser Gly Gly Tyr
[0444]	1 5
[0445]	<210> 24
[0446]	<211> 13
[0447]	<212> PRT
[0448]	<213> 智人
[0449]	<400> 24
[0450]	Trp Ile Gly Gly Ile Tyr Pro Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr
[0451]	1 5 10
[0452]	<210> 25
[0453]	<211> 1380
[0454]	<212> DNA
[0455]	<213> 智人
[0456]	<400> 25
[0457]	caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
[0458]	acctgtactg tctctggtgg ctccatcaag agtgggtgggt actactggag ctggatccgc 120
[0459]	cagcaccag ggaaggcct ggagtggatt ggggggatct atccgagtgg gagcacctac 180
[0460]	tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
[0461]	tcctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagagac 300

[0462] tcaggaatag gatacagcta cgcctcatca catggctact actactacat ggacgtatgg 360
 [0463] ggcaagggtg caactgtcac cgtctcctca gctagcaca aaggaccaag cgtgtttcca 420
 [0464] ctggcaccta gcagcaaatc caccagcggc ggaacagcag ccctcgggtg cctggtgaag 480
 [0465] gattacttcc ctgagccagt cacagtgtcc tggaactccg gagccctgac atccggcgtg 540
 [0466] cacaccttcc ccgctgtgct gcaatccagc ggactgtata gcctcagctc cgtcgtgaca 600
 [0467] gtcccttcca gcagcctggg cacacagact tacatttgca acgtgaacca caaaccttcc 660
 [0468] aacactaagg tggacaaaaa ggtggaaccc aaatcctgtg ataagacca tacatgcccc 720
 [0469] cctgttcccg ctctgtagct gctgggggga ccttccgtct ttctgtttcc tccaaaacca 780
 [0470] aaagacacac tcatgatcag ccggaccccc gaagtcacct gtgtggtggt ggacgtcagc 840
 [0471] cacgaagatc cagaggtaa gttcaattgg tacgtggatg gagtggaaat ccacaacgca 900
 [0472] aaaaccaaac ctagagaaga acagtacaat agcacataca ggggtggtgtc cgtcctgaca 960
 [0473] gtgtccacc aggactggt caatggcaaa gagtataagt gcaaggtag caacaaggcc 1020
 [0474] ctgcctgcac caattgagaa aacaattagc aaggcaaaagg ggcagccacg ggaacccag 1080
 [0475] gtgtataccc tgcccccaag ccgggatgaa ctgacaaaa accaggtcag cctgacatgc 1140
 [0476] ctggtgaaag ggttttacc aagcgatatt gccgtcagat gggagagcaa cggacagcca 1200
 [0477] gaaaacaatt acaaaaccac cccactgtg ctggactccg atgggagctt ttctctgtac 1260
 [0478] agcaagctca cagtggacaa gtccagatgg caacagggca acgtgttttc ctgctccgtg 1320
 [0479] atgcacgagg ccctccacaa ccactataca caaaagtccc tctccctcag cccaggaaag 1380
 [0480] <210> 26
 [0481] <211> 460
 [0482] <212> PRT
 [0483] <213> 智人
 [0484] <400> 26
 [0485] Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 [0486] 1 5 10 15
 [0487] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Lys Ser Gly
 [0488] 20 25 30
 [0489] Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 [0490] 35 40 45
 [0491] Trp Ile Gly Gly Ile Tyr Pro Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 [0492] 50 55 60
 [0493] Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 [0494] 65 70 75 80
 [0495] Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 [0496] 85 90 95
 [0497] Cys Ala Arg Asp Ser Gly Ile Gly Tyr Ser Tyr Ala Ser Ser His Gly
 [0498] 100 105 110
 [0499] Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val
 [0500] 115 120 125
 [0501] Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
 [0502] 130 135 140
 [0503] Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys

[0504]	145	150	155	160
[0505]	Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu			
[0506]		165	170	175
[0507]	Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu			
[0508]		180	185	190
[0509]	Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr			
[0510]		195	200	205
[0511]	Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val			
[0512]		210	215	220
[0513]	Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro			
[0514]	225	230	235	240
[0515]	Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe			
[0516]		245	250	255
[0517]	Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val			
[0518]		260	265	270
[0519]	Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe			
[0520]		275	280	285
[0521]	Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro			
[0522]		290	295	300
[0523]	Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr			
[0524]	305	310	315	320
[0525]	Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val			
[0526]		325	330	335
[0527]	Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala			
[0528]		340	345	350
[0529]	Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg			
[0530]		355	360	365
[0531]	Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly			
[0532]		370	375	380
[0533]	Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro			
[0534]	385	390	395	400
[0535]	Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser			
[0536]		405	410	415
[0537]	Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln			
[0538]		420	425	430
[0539]	Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His			
[0540]		435	440	445
[0541]	Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
[0542]		450	455	460
[0543]	<210> 27			
[0544]	<211> 390			
[0545]	<212> DNA			

[0546] <213> 智人
 [0547] <400> 27
 [0548] caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
 [0549] acctgtactg tctctggtgg ctccatcgag agcggtggtt actactggag ctggatccgc 120
 [0550] cagcaccag ggaagggcct ggagtggtt ggggtatct atgggagtg gagcacctac 180
 [0551] tacaaccgt cctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
 [0552] tcctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagagac 300
 [0553] tcaggaatag gatacagcta cgcctcatca catggctact actactacat ggacgtatgg 360
 [0554] ggcaagggtg caactgtcac cgtctcctca 390
 [0555] <210> 28
 [0556] <211> 130
 [0557] <212> PRT
 [0558] <213> 智人
 [0559] <400> 28
 [0560] Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 [0561] 1 5 10 15
 [0562] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Leu Ser Gly
 [0563] 20 25 30
 [0564] Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 [0565] 35 40 45
 [0566] Trp Ile Gly Gly Ile Tyr Tyr Ser Gly Lys Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 [0567] 50 55 60
 [0568] Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 [0569] 65 70 75 80
 [0570] Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 [0571] 85 90 95
 [0572] Cys Ala Arg Asp Ser Gly Ile Gly Tyr Ser Tyr Ala Ser Ser His Gly
 [0573] 100 105 110
 [0574] Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val
 [0575] 115 120 125
 [0576] Ser Ser
 [0577] 130
 [0578] <210> 29
 [0579] <211> 9
 [0580] <212> PRT
 [0581] <213> 智人
 [0582] <400> 29
 [0583] Gly Gly Ser Ile Leu Ser Gly Gly Tyr
 [0584] 1 5
 [0585] <210> 30
 [0586] <211> 5
 [0587] <212> PRT

[0588]	<213>	智人
[0589]	<400>	30
[0590]	Tyr Tyr Ser Gly Lys	
[0591]	1	5
[0592]	<210>	31
[0593]	<211>	1380
[0594]	<212>	DNA
[0595]	<213>	智人
[0596]	<400>	31
[0597]	caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc	60
[0598]	acctgtactg tctctggtgg ctccatcgag agcggtggtt actactggag ctggatccgc	120
[0599]	cagcaccag ggaaggcct ggagtggatt gggggtatct atgggagtg gagcacctac	180
[0600]	tacaaccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc	240
[0601]	tcctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagagac	300
[0602]	tcaggaatag gatacagcta cgcctcatca catggctact actactacat ggacgtatgg	360
[0603]	ggcaagggt caactgtcac cgtctcctca gctagcaca aaggaccaag cgtgtttcca	420
[0604]	ctggcaccta gcagcaaatc caccagcggc ggaacagcag ccctcgggtg cctggtgaag	480
[0605]	gattacttcc ctgagccagt cacagtgtcc tggaactcc gagccctgac atccggcgtg	540
[0606]	cacaccttcc ccgctgtgct gcaatccagc ggactgtata gcctcagtc cgtcgtgaca	600
[0607]	gtcccttcca gcagcctggg cacacagact tacatttga acgtgaacca caaaccttcc	660
[0608]	aacactaagg tggacaaaaa ggtggaacc aaatcctgtg ataagacca tacatgcccc	720
[0609]	ccttgctccg ctctgagct gctggggga ccttccgtct ttctgtttcc tccaaaacca	780
[0610]	aaagacacac tcatgatcag ccggaccccc gaagtcacct gtgtggtggt ggacgtcagc	840
[0611]	cacgaagatc cagaggtcaa gttcaattgg tacgtggatg gagtggaagt ccacaacgca	900
[0612]	aaaaccaaac ctagagaaga acagtacaat agcacataca ggggtggtgc cgtcctgaca	960
[0613]	gtgctccacc aggactggct caatggcaaa gagtataagt gcaaggtgag caacaaggcc	1020
[0614]	ctgcctgcac caattgagaa aacaattagc aaggcaaagg ggcagccacg ggaacccag	1080
[0615]	gtgtataccc tgccccaag ccgggatgaa ctgacaaaa accaggtcag cctgacatgc	1140
[0616]	ctggtgaaag ggttttacc aagcgatatt gccgtcagtg gggagagcaa cggacagcca	1200
[0617]	gaaaacaatt acaaaaccac ccacctgtg ctggactccg atgggagctt ttctctgtac	1260
[0618]	agcaagctca cagtgacaa gtccagatgg caacaggga acgtgttttc ctgctccgtg	1320
[0619]	atgcacgagg ccctccacaa ccactataca caaaagtccc tctccctcag ccaggaag	1380
[0620]	<210>	32
[0621]	<211>	460
[0622]	<212>	PRT
[0623]	<213>	智人
[0624]	<400>	32
[0625]	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln	
[0626]	1	5 10 15
[0627]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly	
[0628]	20 25 30	
[0629]	Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu	

[0630]	35	40	45
[0631]	Trp Ile Gly Gly Ile Tyr Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser		
[0632]	50	55	60
[0633]	Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe		
[0634]	65	70	75
[0635]	Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr		
[0636]	85	90	95
[0637]	Cys Ala Arg Asp Ser Gly Ile Gly Tyr Ser Tyr Ala Ser Ser His Gly		
[0638]	100	105	110
[0639]	Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val		
[0640]	115	120	125
[0641]	Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser		
[0642]	130	135	140
[0643]	Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys		
[0644]	145	150	155
[0645]	Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu		
[0646]	165	170	175
[0647]	Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu		
[0648]	180	185	190
[0649]	Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr		
[0650]	195	200	205
[0651]	Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val		
[0652]	210	215	220
[0653]	Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro		
[0654]	225	230	235
[0655]	Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe		
[0656]	245	250	255
[0657]	Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val		
[0658]	260	265	270
[0659]	Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe		
[0660]	275	280	285
[0661]	Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro		
[0662]	290	295	300
[0663]	Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr		
[0664]	305	310	315
[0665]	Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val		
[0666]	325	330	335
[0667]	Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala		
[0668]	340	345	350
[0669]	Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg		
[0670]	355	360	365
[0671]	Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly		

[0672]	370	375	380
[0673]	Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro		
[0674]	385	390	395 400
[0675]	Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser		
[0676]	405	410	415
[0677]	Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln		
[0678]	420	425	430
[0679]	Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His		
[0680]	435	440	445
[0681]	Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
[0682]	450	455	460
[0683]	<210> 33		
[0684]	<211> 390		
[0685]	<212> DNA		
[0686]	<213> 智人		
[0687]	<400> 33		
[0688]	caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc	60	
[0689]	acctgtactg tctctggtgg ctccatctct agtggtggtt acttttggag ctggatccgc	120	
[0690]	cagcaccag ggaaggcct ggagtggatt ggggggatct attacagtgg gcggacctac	180	
[0691]	tacaaccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc	240	
[0692]	tcctgaagc tgagttctgt gaccgccga gacacggcgg tgtactactg cgccagagac	300	
[0693]	tcaggaatag gatacagcta cgcctcatca catggctact actactacat ggacgtatgg	360	
[0694]	ggcaagggtg caactgtcac cgtctcctca	390	
[0695]	<210> 34		
[0696]	<211> 130		
[0697]	<212> PRT		
[0698]	<213> 智人		
[0699]	<400> 34		
[0700]	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln		
[0701]	1	5	10 15
[0702]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly		
[0703]	20	25	30
[0704]	Gly Tyr Phe Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu		
[0705]	35	40	45
[0706]	Trp Ile Gly Gly Ile Tyr Tyr Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser		
[0707]	50	55	60
[0708]	Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe		
[0709]	65	70	75 80
[0710]	Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr		
[0711]	85	90	95
[0712]	Cys Ala Arg Asp Ser Gly Ile Gly Tyr Ser Tyr Ala Ser Ser His Gly		
[0713]	100	105	110

[0714]	Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val
[0715]	115 120 125
[0716]	Ser Ser
[0717]	130
[0718]	<210> 35
[0719]	<211> 9
[0720]	<212> PRT
[0721]	<213> 智人
[0722]	<400> 35
[0723]	Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr
[0724]	1 5
[0725]	<210> 36
[0726]	<211> 6
[0727]	<212> PRT
[0728]	<213> 智人
[0729]	<400> 36
[0730]	Tyr Tyr Ser Gly Arg Thr
[0731]	1 5
[0732]	<210> 37
[0733]	<211> 1380
[0734]	<212> DNA
[0735]	<213> 智人
[0736]	<400> 37
[0737]	caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
[0738]	acctgtactg tctctgggtg ctccatctct agtgggtggt acttttggag ctggatccgc 120
[0739]	cagcaccagc ggaagggcct ggagtggatt ggggggatct attacagtgg gcggacctac 180
[0740]	tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
[0741]	tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagagac 300
[0742]	tcaggaatag gatacagcta cgccatcatca catggtact actactacat ggacgtatgg 360
[0743]	ggcaagggtg caactgtcac cgtctcctca gctagcacia aaggaccaag cgtgtttcca 420
[0744]	ctggcaccta gcagcaaatc caccagcggc ggaacagcag ccctcgggtg cctggtgaag 480
[0745]	gattacttcc ctgagccagt cacagtgtcc tggaactccg gagccctgac atccggcgtg 540
[0746]	cacaccttcc ccgtgtgtct gcaatccagc ggactgtata gcctcagctc cgtcgtgaca 600
[0747]	gtcccttcca gcagcctggg cacacagact tacatttgca acgtgaacca caaaccttcc 660
[0748]	aacactaagg tggacaaaaa ggtggaaccc aaatcctgtg ataagacca tacatgcca 720
[0749]	cctgtcccg ctccctgagct gctgggggga ccttccgtct ttctgtttcc tccaaaacca 780
[0750]	aaagacacac tcatgatcag ccggaccccc gaagtcacct gtgtggtggt ggacgtcagc 840
[0751]	cacgaagatc cagaggtaa gttcaattgg tacgtgatg gagtggagt ccacaacgca 900
[0752]	aaaaccaaac ctagagaaga acagtacaat agcacataca ggggtggtgtc cgtcctgaca 960
[0753]	gtgctccacc aggactggct caatggcaaa gagtataagt gcaaggtag caacaaggcc 1020
[0754]	ctgcctgcac caattgagaa aacaattagc aaggcaagg ggcagccacg ggaacccag 1080
[0755]	gtgtataccc tgcccccaag ccgggatgaa ctgacaaaa accaggtcag cctgacatgc 1140

[0756] ctggtgaaag ggttttacct aagcgatatt gccgtcgagt gggagagcaa cggacagcca 1200
 [0757] gaaaacaatt acaaaaccac cccacctgtg ctggactccg atgggagctt tttcctgtac 1260
 [0758] agcaagctca cagtggacaa gtccagatgg caacagggca acgtgttttc ctgctccgtg 1320
 [0759] atgcacgagg ccctccacaa ccactataca caaaagtccc tctccctcag cccaggaaag 1380
 [0760] <210> 38
 [0761] <211> 460
 [0762] <212> PRT
 [0763] <213> 智人
 [0764] <400> 38
 [0765] Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 [0766] 1 5 10 15
 [0767] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
 [0768] 20 25 30
 [0769] Gly Tyr Phe Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 [0770] 35 40 45
 [0771] Trp Ile Gly Gly Ile Tyr Tyr Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 [0772] 50 55 60
 [0773] Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 [0774] 65 70 75 80
 [0775] Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 [0776] 85 90 95
 [0777] Cys Ala Arg Asp Ser Gly Ile Gly Tyr Ser Tyr Ala Ser Ser His Gly
 [0778] 100 105 110
 [0779] Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val
 [0780] 115 120 125
 [0781] Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
 [0782] 130 135 140
 [0783] Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
 [0784] 145 150 155 160
 [0785] Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
 [0786] 165 170 175
 [0787] Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
 [0788] 180 185 190
 [0789] Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
 [0790] 195 200 205
 [0791] Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
 [0792] 210 215 220
 [0793] Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
 [0794] 225 230 235 240
 [0795] Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 [0796] 245 250 255
 [0797] Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

[0798]	260	265	270
[0799]	Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe		
[0800]	275	280	285
[0801]	Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro		
[0802]	290	295	300
[0803]	Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr		
[0804]	305	310	315 320
[0805]	Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val		
[0806]	325	330	335
[0807]	Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala		
[0808]	340	345	350
[0809]	Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg		
[0810]	355	360	365
[0811]	Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly		
[0812]	370	375	380
[0813]	Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro		
[0814]	385	390	395 400
[0815]	Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser		
[0816]	405	410	415
[0817]	Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln		
[0818]	420	425	430
[0819]	Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His		
[0820]	435	440	445
[0821]	Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
[0822]	450	455	460
[0823]	<210> 39		
[0824]	<211> 390		
[0825]	<212> DNA		
[0826]	<213> 智人		
[0827]	<400> 39		
[0828]	caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc	60	
[0829]	acctgtactg tctctggtgg ctccatcgag agcgggtggtt actactggag ctggatccgc	120	
[0830]	cagcaccagc ggaagggcct ggagtggatt gggggtatct atgggagtgg gagcacctac	180	
[0831]	tacaaccgct cctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc	240	
[0832]	tcctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagagac	300	
[0833]	tcaggaatag gatacagcta cgcctcatca catggctact actactacat ggacgtatgg	360	
[0834]	ggcaagggta caactgtcac cgtctcctca	390	
[0835]	<210> 40		
[0836]	<211> 130		
[0837]	<212> PRT		
[0838]	<213> 智人		
[0839]	<400> 40		

[0840]	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
[0841]	1 5 10 15
[0842]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly
[0843]	20 25 30
[0844]	Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
[0845]	35 40 45
[0846]	Trp Ile Gly Gly Ile Tyr Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
[0847]	50 55 60
[0848]	Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
[0849]	65 70 75 80
[0850]	Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
[0851]	85 90 95
[0852]	Cys Ala Arg Asp Ser Gly Ile Gly Tyr Ser Tyr Ala Ser Ser His Gly
[0853]	100 105 110
[0854]	Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val
[0855]	115 120 125
[0856]	Ser Ser
[0857]	130
[0858]	<210> 41
[0859]	<211> 9
[0860]	<212> PRT
[0861]	<213> 智人
[0862]	<400> 41
[0863]	Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly Gly Tyr
[0864]	1 5
[0865]	<210> 42
[0866]	<211> 1380
[0867]	<212> DNA
[0868]	<213> 智人
[0869]	<400> 42
[0870]	caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
[0871]	acctgtactg tctctggtgg ctccatcgag agcggtggtt actactggag ctggatccgc 120
[0872]	cagcaccagc ggaagggcct ggagtggatt gggggtatct atgggagtg gagcacctac 180
[0873]	tacaaccgt cctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
[0874]	tcctgaagc tgagttctgt gaccgccga gacacggcgg tgtactactg cgccagagac 300
[0875]	tcaggaatag gatacagcta cgcctcatca catggctact actactacat ggacgtatgg 360
[0876]	ggcaagggta caactgtcac cgtctcctca gctagcaca aaggaccaag cgtgtttcca 420
[0877]	ctggcaccta gcagcaaatc caccagcggc ggaacagcag ccctcgggtg cctggtgaag 480
[0878]	gattacttcc ctgagccagt cacagtgtcc tggaactcc gagccctgac atccggcgtg 540
[0879]	cacaccttcc ccgctgtgct gcaatccagc ggactgtata gcctcagctc cgctcgtgaca 600
[0880]	gtcccttcca gcagcctggg cacacagact tacatttga acgtgaacca caaaccttcc 660
[0881]	aacactaagg tggacaaaaa ggtggaaccc aaatcctgtg ataagacca tacatgcccc 720

[0882]	ccttgctcccg ctcctgagct gctgggggga ccttcctctt ttctgtttcc tccaaaacca	780
[0883]	aaagacacac tcatgatcag cgggaccccc gaagtcacct gtgtggtggt ggacgtcagc	840
[0884]	cacgaagatc cagaggtcaa gttcaattgg tacgtggatg gagtgggaagt ccacaacgca	900
[0885]	aaaaccaaac ctagagaaga acagtacaat agcacataca gggtggtgtc cgtcctgaca	960
[0886]	gtgctccacc aggactggct caatggcaaa gagtataagt gcaaggtag caacaaggcc	1020
[0887]	ctgcctgcac caattgagaa aacaattagc aaggcaaagg ggcagccacg ggaacccag	1080
[0888]	gtgtataccc tgcccccaag cgggatgaa ctgacaaaa accaggtcag cctgacatgc	1140
[0889]	ctggtgaaag ggttttacc aagcgatatt gccgtcagtg gggagagcaa cggacagcca	1200
[0890]	gaaaacaatt acaaaaccac cccacctgtg ctggactccg atgggagctt tttcctgtac	1260
[0891]	agcaagctca cagtggacaa gtccagatgg caacagggca acgtgttttc ctgctccgtg	1320
[0892]	atgcacgagg ccctccacaa ccactataca caaaagtccc tctccctcag cccaggaaag	1380
[0893]	<210>	43
[0894]	<211>	460
[0895]	<212>	PRT
[0896]	<213>	智人
[0897]	<400>	43
[0898]	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln	
[0899]	1 5 10 15	
[0900]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly	
[0901]	20 25 30	
[0902]	Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu	
[0903]	35 40 45	
[0904]	Trp Ile Gly Gly Ile Tyr Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser	
[0905]	50 55 60	
[0906]	Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe	
[0907]	65 70 75 80	
[0908]	Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr	
[0909]	85 90 95	
[0910]	Cys Ala Arg Asp Ser Gly Ile Gly Tyr Ser Tyr Ala Ser Ser His Gly	
[0911]	100 105 110	
[0912]	Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val	
[0913]	115 120 125	
[0914]	Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser	
[0915]	130 135 140	
[0916]	Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys	
[0917]	145 150 155 160	
[0918]	Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu	
[0919]	165 170 175	
[0920]	Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu	
[0921]	180 185 190	
[0922]	Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr	
[0923]	195 200 205	

[0924]	Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val	
[0925]	210	215 220
[0926]	Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro	
[0927]	225	230 235 240
[0928]	Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe	
[0929]	245	250 255
[0930]	Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val	
[0931]	260	265 270
[0932]	Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe	
[0933]	275	280 285
[0934]	Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro	
[0935]	290	295 300
[0936]	Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr	
[0937]	305	310 315 320
[0938]	Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val	
[0939]	325	330 335
[0940]	Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala	
[0941]	340	345 350
[0942]	Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg	
[0943]	355	360 365
[0944]	Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly	
[0945]	370	375 380
[0946]	Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro	
[0947]	385	390 395 400
[0948]	Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser	
[0949]	405	410 415
[0950]	Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln	
[0951]	420	425 430
[0952]	Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His	
[0953]	435	440 445
[0954]	Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys	
[0955]	450	455 460
[0956]	<210> 44	
[0957]	<211> 363	
[0958]	<212> DNA	
[0959]	<213> 智人	
[0960]	<400> 44	
[0961]	cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc	60
[0962]	acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagtagtt acgcatgggg ctggatccgc	120
[0963]	cagccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gagcacctac	180
[0964]	tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtccaa gaaccagttc	240
[0965]	tccttgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagagct	300

[0966] ggaaaataacc gatggcacgg aatggacgta tggggccagg gaacaactgt caccgtctcc 360
 [0967] tca 363
 [0968] <210> 45
 [0969] <211> 121
 [0970] <212> PRT
 [0971] <213> 智人
 [0972] <400> 45
 [0973] Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 [0974] 1 5 10 15
 [0975] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 [0976] 20 25 30
 [0977] Ser Tyr Ala Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 [0978] 35 40 45
 [0979] Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 [0980] 50 55 60
 [0981] Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 [0982] 65 70 75 80
 [0983] Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 [0984] 85 90 95
 [0985] Cys Ala Arg Ala Gly Lys Tyr Arg Trp His Gly Met Asp Val Trp Gly
 [0986] 100 105 110
 [0987] Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 [0988] 115 120
 [0989] <210> 46
 [0990] <211> 11
 [0991] <212> PRT
 [0992] <213> 智人
 [0993] <400> 46
 [0994] Ala Gly Lys Tyr Arg Trp His Gly Met Asp Val
 [0995] 1 5 10
 [0996] <210> 47
 [0997] <211> 1353
 [0998] <212> DNA
 [0999] <213> 智人
 [1000] <400> 47
 [1001] cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
 [1002] acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagtagtt acgcatgggg ctggatccgc 120
 [1003] cagccccag ggaaggggt ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gaggacctac 180
 [1004] tacaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtccaa gaaccagttc 240
 [1005] tccctgaagc tgagttctgt gaccgccga gacacggcgg tgtactactg cgccagagct 300
 [1006] ggaaaataacc gatggcacgg aatggacgta tggggccagg gaacaactgt caccgtctcc 360
 [1007] tcagctagca caaaaggacc aagcgtgttt ccaactggcac ctagcagcaa atccaccagc 420

[1008]	ggcggaacag cagccctcgg gtgcctggtg aaggattact tccctgagcc agtcacagtg	480
[1009]	tcttggaact cgggagccct gacatccggc gtgcacacct tccccgctgt gctgcaatcc	540
[1010]	agcggactgt atagcctcag ctccgtcgtg acagtccctt ccagcagcct gggcacacag	600
[1011]	acttacattt gcaacgtgaa ccacaaacct tccaacacta aggtggacaa aaaggtggaa	660
[1012]	cccaaatcct gtgataagac ccatacatgc ccacctgtc ccgctcctga gctgctgggg	720
[1013]	ggaccttcg tctttctgtt tcttccaaaa ccaaaagaca cactcatgat cagccggacc	780
[1014]	cccgaagtca cctgtgtggt ggtggacgtc agccacgaag atccagaggt caagttcaat	840
[1015]	tggtacgtgg atggagtga agtccacaac gcaaaaacca aacctagaga agaacgtac	900
[1016]	aatagcacat acagggtggt gtccgtcctg acagtgtcc accaggactg gctcaatggc	960
[1017]	aaagagtata agtgcaaggt gagcaacaag gccctgcctg caccaattga gaaaacaatt	1020
[1018]	agcaaggcaa aggggcagcc acgggaaccc caggtgtata ccctgcccc aagccgggat	1080
[1019]	gaactgacca aaaaccaggt cagcctgaca tgctgtgga aagggtttta cccaagcga	1140
[1020]	attgccgtcg agtgggagag caacggacag ccagaaaaca attacaaaac caccacac	1200
[1021]	gtgctggact ccgatgggag ctttttcctg tacagcaagc tcacagtga caagtccaga	1260
[1022]	tggcaacagg gcaacgtgtt ttctgtctcc gtgatgcacg aggcctcca caaccactat	1320
[1023]	acacaaaagt ccctctccct cagcccagga aag	1353
[1024]	<210>	48
[1025]	<211>	451
[1026]	<212>	PRT
[1027]	<213>	智人
[1028]	<400>	48
[1029]	Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu	
[1030]	1 5 10 15	
[1031]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser	
[1032]	20 25 30	
[1033]	Ser Tyr Ala Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu	
[1034]	35 40 45	
[1035]	Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser	
[1036]	50 55 60	
[1037]	Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe	
[1038]	65 70 75 80	
[1039]	Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr	
[1040]	85 90 95	
[1041]	Cys Ala Arg Ala Gly Lys Tyr Arg Trp His Gly Met Asp Val Trp Gly	
[1042]	100 105 110	
[1043]	Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser	
[1044]	115 120 125	
[1045]	Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala	
[1046]	130 135 140	
[1047]	Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val	
[1048]	145 150 155 160	
[1049]	Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala	

[1050]	165							170							175				
[1051]	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val			
[1052]	180							185							190				
[1053]	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His			
[1054]	195							200							205				
[1055]	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys			
[1056]	210							215							220				
[1057]	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly			
[1058]	225							230							235			240	
[1059]	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met			
[1060]	245							250							255				
[1061]	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His			
[1062]	260							265							270				
[1063]	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val			
[1064]	275							280							285				
[1065]	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr			
[1066]	290							295							300				
[1067]	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly			
[1068]	305							310							315			320	
[1069]	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile			
[1070]	325							330							335				
[1071]	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val			
[1072]	340							345							350				
[1073]	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser			
[1074]	355							360							365				
[1075]	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu			
[1076]	370							375							380				
[1077]	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro			
[1078]	385							390							395			400	
[1079]	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val			
[1080]	405							410							415				
[1081]	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met			
[1082]	420							425							430				
[1083]	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser			
[1084]	435							440							445				
[1085]	Pro	Gly	Lys																
[1086]	450																		
[1087]	<210> 49																		
[1088]	<211> 321																		
[1089]	<212> DNA																		
[1090]	<213> 智人																		
[1091]	<400> 49																		

[1092] gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 [1093] atcacttgtc gggcgagtca gggatttagc agctggtag cctggtagtca gcagaaacca 120
 [1094] gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 [1095] aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 [1096] gaagattttg caacttatta ctgtcagcag gcacccgacc tccctatcac ttttggcgga 300
 [1097] gggaccaagg ttgagatcaa a 321
 [1098] <210> 50
 [1099] <211> 107
 [1100] <212> PRT
 [1101] <213> 智人
 [1102] <400> 50
 [1103] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 [1104] 1 5 10 15
 [1105] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
 [1106] 20 25 30
 [1107] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 [1108] 35 40 45
 [1109] Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 [1110] 50 55 60
 [1111] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 [1112] 65 70 75 80
 [1113] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Pro Asp Leu Pro Ile
 [1114] 85 90 95
 [1115] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 [1116] 100 105
 [1117] <210> 51
 [1118] <211> 11
 [1119] <212> PRT
 [1120] <213> 智人
 [1121] <400> 51
 [1122] Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala
 [1123] 1 5 10
 [1124] <210> 52
 [1125] <211> 7
 [1126] <212> PRT
 [1127] <213> 智人
 [1128] <400> 52
 [1129] Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser
 [1130] 1 5
 [1131] <210> 53
 [1132] <211> 9
 [1133] <212> PRT

[1134]	<213> 智人
[1135]	<400> 53
[1136]	Gln Gln Ala Pro Asp Leu Pro Ile Thr
[1137]	1 5
[1138]	<210> 54
[1139]	<211> 642
[1140]	<212> DNA
[1141]	<213> 智人
[1142]	<400> 54
[1143]	gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
[1144]	atcacttgtc gggcgagtca gggattatgc agctgggttag cctgggtatca gcagaaacca 120
[1145]	gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
[1146]	aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
[1147]	gaagattttg caacttatta ctgtcagcag gcacccgacc tccctatcac ttttggcgga 300
[1148]	gggaccaagg ttgagatcaa acgtacggtg gctgcacctt ccgtctttat ctttccacct 360
[1149]	tccgatgagc agctgaagag cggaacagca agcgtgggtg gtctgtctgaa caacttttat 420
[1150]	ccccgggagg caaaggtgca gtggaaagtc gacaatgctc tccagtccgg caattcccaa 480
[1151]	gagagcgtga cagagcaaga ttccaaggac tccattaca gcctgtccag caccctcaca 540
[1152]	ctgagcaagg ctgattacga gaaacacaaa gtgtacgctt gtgaagtcac ccaccaaggc 600
[1153]	ctgagcagcc cagtcactaa gtcctttaac cggggcggaat gt 642
[1154]	<210> 55
[1155]	<211> 214
[1156]	<212> PRT
[1157]	<213> 智人
[1158]	<400> 55
[1159]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
[1160]	1 5 10 15
[1161]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
[1162]	20 25 30
[1163]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[1164]	35 40 45
[1165]	Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[1166]	50 55 60
[1167]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[1168]	65 70 75 80
[1169]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Pro Asp Leu Pro Ile
[1170]	85 90 95
[1171]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[1172]	100 105 110
[1173]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[1174]	115 120 125
[1175]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

[1176]	130	135	140
[1177]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln		
[1178]	145	150	155
[1179]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser		
[1180]	165	170	175
[1181]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr		
[1182]	180	185	190
[1183]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser		
[1184]	195	200	205
[1185]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
[1186]	210		
[1187]	<210> 56		
[1188]	<211> 360		
[1189]	<212> DNA		
[1190]	<213> 智人		
[1191]	<400> 56		
[1192]	caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc	60	
[1193]	acctgcgctg tctctggtta ctccatcagc agtgggtgtt actggatgtg gatccggcag	120	
[1194]	ccccagggga aggggctgga gtggattggg agtatcgttc atagtgggca tacctactac	180	
[1195]	aaccggtccc tcaagagtcg agtcaccata tcaagtagaca cgtccaagaa ccagttctcc	240	
[1196]	ctgaagctga gttctgtgac cgccgcagac acggcgggtg actactgcgc cagagctgga	300	
[1197]	aaataccgat ggcacggaat ggacgtatgg ggccaggga ccaactgtcac cgtctcctca	360	
[1198]	<210> 57		
[1199]	<211> 120		
[1200]	<212> PRT		
[1201]	<213> 智人		
[1202]	<400> 57		
[1203]	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu		
[1204]	1	5	10
[1205]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly		
[1206]	20	25	30
[1207]	Val Tyr Trp Met Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp		
[1208]	35	40	45
[1209]	Ile Gly Ser Ile Val His Ser Gly His Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu		
[1210]	50	55	60
[1211]	Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser		
[1212]	65	70	75
[1213]	Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[1214]	85	90	95
[1215]	Ala Arg Ala Gly Lys Tyr Arg Trp His Gly Met Asp Val Trp Gly Gln		
[1216]	100	105	110
[1217]	Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser		

[1218]	115	120
[1219]	<210> 58	
[1220]	<211> 8	
[1221]	<212> PRT	
[1222]	<213> 智人	
[1223]	<400> 58	
[1224]	Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly Val	
[1225]	1	5
[1226]	<210> 59	
[1227]	<211> 5	
[1228]	<212> PRT	
[1229]	<213> 智人	
[1230]	<400> 59	
[1231]	Val His Ser Gly His	
[1232]	1	5
[1233]	<210> 60	
[1234]	<211> 1350	
[1235]	<212> DNA	
[1236]	<213> 智人	
[1237]	<400> 60	
[1238]	caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc	60
[1239]	acctgcgctg tctctggtta ctccatcagc agtgggtgtt actggatgtg gatccggcag	120
[1240]	ccccaggga aggggctgga gtggattggg agtatcgttc atagtgggca tacctactac	180
[1241]	aaccgctccc tcaagagtcg agtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa ccagttcttc	240
[1242]	ctgaagctga gttctgtgac cgccgcagac acggcgggtg actactgcgc cagagctgga	300
[1243]	aaataccgat ggcacggaat ggacgtatgg ggccaggga caactgtcac cgtctcctca	360
[1244]	gctagcacia aaggaccaag cgtgtttcca ctggcaccta gcagcaaata caccagcggc	420
[1245]	ggaacagcag ccctcgggtg cctggtgaag gattacttcc ctgagccagt cacagtgtcc	480
[1246]	tggaactccg gagccctgac atccggcgtg cacaccttcc ccgctgtgtc gcaatccagc	540
[1247]	ggactgtata gcctcagctc cgtcgtgaca gtcccttcca gcagcctggg cacacagact	600
[1248]	tacatttgca acgtgaacca caaaccttcc aacactaagg tggacaaaaa ggtggaacct	660
[1249]	aaatcctgtg ataagacca tacatgccc cttgtcccg ctcctgagct gctgggggga	720
[1250]	ccttccgtct ttctgtttcc tccaaaacca aaagacacac tcatgatcag ccgaccccc	780
[1251]	gaagtcacct gtgtggtggt ggacgtcagc cacgaagatc cagaggtcaa gttcaattgg	840
[1252]	tacgtggatg gagtggaagt ccacaacgca aaaaccaaac ctagagaaga acagtacaat	900
[1253]	agcacatata ggggtggtgc cgtcctgaca gtgctccacc aggactggct caatggcaaa	960
[1254]	gagtataagt gcaaggtgag caacaaggcc ctgcctgcac caattgagaa aacaattagc	1020
[1255]	aaggcaaagg ggcagccacg ggaacccag gtgtataccc tgcccccaag ccgggatgaa	1080
[1256]	ctgacaaaaa accaggtcag cctgacatgc ctggtgaaag ggtttttacc aagcgatatt	1140
[1257]	gccgtcgagt gggagagcaa cggacagcca gaaaacaatt acaaaaccac cccacctgtg	1200
[1258]	ctggactccg atgggagctt tttcctgtac agcaagctca cagtggacaa gtccagatgg	1260
[1259]	caacagggca acgtgttttc ctgctccgtg atgcacgagg ccctccacaa ccactatata	1320

[1260] caaaagtccc tctccctcag cccaggaaag 1350
 [1261] <210> 61
 [1262] <211> 450
 [1263] <212> PRT
 [1264] <213> 智人
 [1265] <400> 61
 [1266] Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 [1267] 1 5 10 15
 [1268] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
 [1269] 20 25 30
 [1270] Val Tyr Trp Met Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 [1271] 35 40 45
 [1272] Ile Gly Ser Ile Val His Ser Gly His Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
 [1273] 50 55 60
 [1274] Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 [1275] 65 70 75 80
 [1276] Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [1277] 85 90 95
 [1278] Ala Arg Ala Gly Lys Tyr Arg Trp His Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
 [1279] 100 105 110
 [1280] Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 [1281] 115 120 125
 [1282] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
 [1283] 130 135 140
 [1284] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 [1285] 145 150 155 160
 [1286] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 [1287] 165 170 175
 [1288] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 [1289] 180 185 190
 [1290] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
 [1291] 195 200 205
 [1292] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 [1293] 210 215 220
 [1294] Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
 [1295] 225 230 235 240
 [1296] Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 [1297] 245 250 255
 [1298] Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 [1299] 260 265 270
 [1300] Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 [1301] 275 280 285

[1302]	Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg		
[1303]	290	295	300
[1304]	Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys		
[1305]	305	310	315 320
[1306]	Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu		
[1307]	325	330	335
[1308]	Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr		
[1309]	340	345	350
[1310]	Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu		
[1311]	355	360	365
[1312]	Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp		
[1313]	370	375	380
[1314]	Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val		
[1315]	385	390	395 400
[1316]	Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp		
[1317]	405	410	415
[1318]	Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His		
[1319]	420	425	430
[1320]	Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro		
[1321]	435	440	445
[1322]	Gly Lys		
[1323]	450		
[1324]	<210> 62		
[1325]	<211> 363		
[1326]	<212> DNA		
[1327]	<213> 智人		
[1328]	<400> 62		
[1329]	gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60		
[1330]	tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccagget 120		
[1331]	ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcagga attagtggtg gtggtggtag cacatactac 180		
[1332]	gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cagcgtgtat 240		
[1333]	ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc caaggaccct 300		
[1334]	ttgtctctac ttctaggcta ctttgactac tggggacagg gtgcattggt caccgtctcc 360		
[1335]	tca 363		
[1336]	<210> 63		
[1337]	<211> 121		
[1338]	<212> PRT		
[1339]	<213> 智人		
[1340]	<400> 63		
[1341]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
[1342]	1	5	10 15
[1343]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr		

[1344]	20	25	30
[1345]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[1346]	35	40	45
[1347]	Ser Gly Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val		
[1348]	50	55	60
[1349]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
[1350]	65	70	75
[1351]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[1352]	85	90	95
[1353]	Ala Lys Asp Pro Leu Ser Leu Leu Leu Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly		
[1354]	100	105	110
[1355]	Gln Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser		
[1356]	115	120	
[1357]	<210> 64		
[1358]	<211> 7		
[1359]	<212> PRT		
[1360]	<213> 智人		
[1361]	<400> 64		
[1362]	Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr		
[1363]	1	5	
[1364]	<210> 65		
[1365]	<211> 6		
[1366]	<212> PRT		
[1367]	<213> 智人		
[1368]	<400> 65		
[1369]	Ser Gly Ser Gly Gly Ser		
[1370]	1	5	
[1371]	<210> 66		
[1372]	<211> 12		
[1373]	<212> PRT		
[1374]	<213> 智人		
[1375]	<400> 66		
[1376]	Asp Pro Leu Ser Leu Leu Leu Gly Tyr Phe Asp Tyr		
[1377]	1	5	10
[1378]	<210> 67		
[1379]	<211> 1353		
[1380]	<212> DNA		
[1381]	<213> 智人		
[1382]	<400> 67		
[1383]	gaggtgcagc tggttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc	60	
[1384]	tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct	120	
[1385]	ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagga attagtggta gtggtggttag cacatactac	180	

[1386]	gcagactccg tgaaggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cagcgtgtat	240
[1387]	ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcgggtg actactgcgc caaggaccct	300
[1388]	ttgtctctac ttctaggcta ctttgactac tggggacagg gtgcattggt caccgtctcc	360
[1389]	tcagctagca caaaaggacc aagcgtgttt cacttggcac ctagcagcaa atccaccagc	420
[1390]	ggcggaacag cagccctcgg gtgcctggtg aaggattact tccctgagcc agtcacagtg	480
[1391]	tcctggaact cgggagccct gacatccggc gtgcacacct tcccgcgtgt gctgcaatcc	540
[1392]	agcggactgt atagcctcag ctccgtcgtg acagtccctt ccagcagcct gggcacacag	600
[1393]	acttacattt gcaacgtgaa ccacaaacct tccaacacta aggtggacaa aaaggtggaa	660
[1394]	cccaaatacct gtgataagac ccatacatgc ccacctgtc ccgctcctga gctgctgggg	720
[1395]	ggaccttccg tctttctgtt tcctccaaaa caaaagaca cactcatgat cagccggacc	780
[1396]	cccgaagtca cctgtgtggt ggtggacgtc agccacgaag atccagaggt caagttcaat	840
[1397]	tggtacgtgg atggagtgga agtccacaac gcaaaaacca aacctagaga agaacagtac	900
[1398]	aatagcacat acaggggtgt gtccgtcctg acagtgtctc accaggactg gctcaatggc	960
[1399]	aaagagtata agtgcaaggt gagcaacaag gccctgcctg caccaattga gaaaacaatt	1020
[1400]	agcaaggcaa aggggcagcc acgggaaccc caggtgtata ccctgcccc aagccgggat	1080
[1401]	gaactgacca aaaaccaggt cagcctgaca tgctgtgtga aagggtttta cccaagcgt	1140
[1402]	attgccgtcg agtgggagag caacggacag ccagaaaaca attacaaaac caccacact	1200
[1403]	gtgctggact ccgatgggag ctttttctg tacagcaagc tcacagtgga caagtccaga	1260
[1404]	tggcaacagg gcaacgtgtt ttctgtctc gtgatgcacg aggcctcca caaccactat	1320
[1405]	acacaaaagt ccctctccct cagcccagga aag	1353
[1406]	<210>	68
[1407]	<211>	451
[1408]	<212>	PRT
[1409]	<213>	智人
[1410]	<400>	68
[1411]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[1412]	1 5 10 15	
[1413]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr	
[1414]	20 25 30	
[1415]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[1416]	35 40 45	
[1417]	Ser Gly Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val	
[1418]	50 55 60	
[1419]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
[1420]	65 70 75 80	
[1421]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[1422]	85 90 95	
[1423]	Ala Lys Asp Pro Leu Ser Leu Leu Leu Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly	
[1424]	100 105 110	
[1425]	Gln Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser	
[1426]	115 120 125	
[1427]	Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala	

[1428]	130	135	140
[1429]	Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val		
[1430]	145	150	155 160
[1431]	Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala		
[1432]		165	170 175
[1433]	Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val		
[1434]		180	185 190
[1435]	Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His		
[1436]		195	200 205
[1437]	Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys		
[1438]	210	215	220
[1439]	Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly		
[1440]	225	230	235 240
[1441]	Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met		
[1442]		245	250 255
[1443]	Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His		
[1444]		260	265 270
[1445]	Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val		
[1446]		275	280 285
[1447]	His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr		
[1448]	290	295	300
[1449]	Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly		
[1450]	305	310	315 320
[1451]	Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile		
[1452]		325	330 335
[1453]	Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val		
[1454]		340	345 350
[1455]	Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser		
[1456]		355	360 365
[1457]	Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu		
[1458]	370	375	380
[1459]	Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro		
[1460]	385	390	395 400
[1461]	Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val		
[1462]		405	410 415
[1463]	Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met		
[1464]		420	425 430
[1465]	His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser		
[1466]		435	440 445
[1467]	Pro Gly Lys		
[1468]	450		
[1469]	<210> 69		

[1470] <211> 321
 [1471] <212> DNA
 [1472] <213> 智人
 [1473] <400> 69
 [1474] gacatccaga tgaccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 [1475] atcacttgcc gggccagtca gattattagt agctgggttg cctggatatca gcagaaacca 120
 [1476] gggaaagccc ctaagtcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180
 [1477] aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 [1478] gatgattttg caacttatta ctgccagcag tacaatcgcc actctcctac ttttggcgga 300
 [1479] gggaccaagg ttgagatcaa a 321
 [1480] <210> 70
 [1481] <211> 107
 [1482] <212> PRT
 [1483] <213> 智人
 [1484] <400> 70
 [1485] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 [1486] 1 5 10 15
 [1487] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
 [1488] 20 25 30
 [1489] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 [1490] 35 40 45
 [1491] Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 [1492] 50 55 60
 [1493] Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 [1494] 65 70 75 80
 [1495] Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Arg His Ser Pro
 [1496] 85 90 95
 [1497] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 [1498] 100 105
 [1499] <210> 71
 [1500] <211> 11
 [1501] <212> PRT
 [1502] <213> 智人
 [1503] <400> 71
 [1504] Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
 [1505] 1 5 10
 [1506] <210> 72
 [1507] <211> 7
 [1508] <212> PRT
 [1509] <213> 智人
 [1510] <400> 72
 [1511] Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser

[illegible]

[1554]	100	105	110
[1555]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly		
[1556]	115	120	125
[1557]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala		
[1558]	130	135	140
[1559]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln		
[1560]	145	150	155
[1561]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser		
[1562]	165	170	175
[1563]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr		
[1564]	180	185	190
[1565]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser		
[1566]	195	200	205
[1567]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
[1568]	210		
[1569]	<210> 76		
[1570]	<211> 363		
[1571]	<212> DNA		
[1572]	<213> 智人		
[1573]	<400> 76		
[1574]	gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc	60	
[1575]	tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc cgttatgcc tgcgtgggt ccgccaggct	120	
[1576]	ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaggt attagtggaa gtggtggtgc gacatactac	180	
[1577]	gcagactccg tgaaggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240	
[1578]	ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcgggtg actactgcgc caaggaccct	300	
[1579]	ttgtctctac ttctaggcta ctttgactac tggggacagg gtgcattggt caccgtctcc	360	
[1580]	tca	363	
[1581]	<210> 77		
[1582]	<211> 121		
[1583]	<212> PRT		
[1584]	<213> 智人		
[1585]	<400> 77		
[1586]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
[1587]	1	5	10
[1588]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr		
[1589]	20	25	30
[1590]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[1591]	35	40	45
[1592]	Ser Gly Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val		
[1593]	50	55	60
[1594]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
[1595]	65	70	75
			80

[1596]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1597]	85 90 95
[1598]	Ala Lys Asp Pro Leu Ser Leu Leu Leu Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
[1599]	100 105 110
[1600]	Gln Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser
[1601]	115 120
[1602]	<210> 78
[1603]	<211> 7
[1604]	<212> PRT
[1605]	<213> 智人
[1606]	<400> 78
[1607]	Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
[1608]	1 5
[1609]	<210> 79
[1610]	<211> 6
[1611]	<212> PRT
[1612]	<213> 智人
[1613]	<400> 79
[1614]	Ser Gly Ser Gly Gly Ala
[1615]	1 5
[1616]	<210> 80
[1617]	<211> 12
[1618]	<212> PRT
[1619]	<213> 智人
[1620]	<400> 80
[1621]	Asp Pro Leu Ser Leu Leu Leu Gly Tyr Phe Asp Tyr
[1622]	1 5 10
[1623]	<210> 81
[1624]	<211> 1353
[1625]	<212> DNA
[1626]	<213> 智人
[1627]	<400> 81
[1628]	gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
[1629]	tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc cgttatgcca tgctgtgggt ccgccaggct 120
[1630]	ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaggt attagtggaa gtggtggtgc gacatactac 180
[1631]	gcagactccg tgaaggcccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cagcgtgtat 240
[1632]	ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcgggtg actactgcgc caaggacct 300
[1633]	ttgtctctac ttctaggcta ctttgactac tggggacagg gtgcattggt caccgtctcc 360
[1634]	tcagctagca caaaaggacc aagcgtgttt cactggcac ctagcagcaa atccaccagc 420
[1635]	ggcggaacag cagccctcgg gtgcctggtg aaggattact tcctgagcc agtcacagtg 480
[1636]	tcctggaact ccggagccct gacatccggc gtgcacacct tccccgctgt gctgcaatcc 540
[1637]	agcggactgt atagcctcag ctccgtcgtg acagtcctt ccagcagcct gggcacacag 600

[1638] acttacattt gcaacgtgaa ccacaaacct tccaacacta aggtggacaa aaaggtggaa 660
 [1639] cccaaatcct gtgataagac ccatacatgc ccacctgtc ccgctcctga gctgctgggg 720
 [1640] ggaccttcg tctttctgtt tcttccaaaa ccaaaagaca cactcatgat cagccggacc 780
 [1641] cccgaagtca cctgtgtggt ggtggacgtc agccacgaag atccagaggt caagttcaat 840
 [1642] tggtagctgg atggagtgga agtccacaac gcaaaaacca aacctagaga agaacagtac 900
 [1643] aatagcacat acagggtggt gtccgtcctg acagtgtcc accaggactg gctcaatggc 960
 [1644] aaagagtata agtgcaaggt gagcaacaag gccttgctg caccaattga gaaaacaatt 1020
 [1645] agcaaggcaa aggggcagcc acgggaaccc caggtgtata ccctgcccc aagccgggat 1080
 [1646] gaactgacca aaaaccaggt cagcctgaca tgcctggtga aagggtttta cccaagcgat 1140
 [1647] attgccgtcg agtgggagag caacggacag ccagaaaaca attacaaaac caccacacct 1200
 [1648] gtgctggact ccgatgggag ctttttctg tacagcaagc tcacagtgga caagtccaga 1260
 [1649] tggcaacagg gcaacgtgtt ttctgtctcc gtgatgcacg aggcctcca caaccactat 1320
 [1650] acacaaaagt ccctctcct cagcccagga aag 1353
 [1651] <210> 82
 [1652] <211> 451
 [1653] <212> PRT
 [1654] <213> 智人
 [1655] <400> 82
 [1656] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 [1657] 1 5 10 15
 [1658] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
 [1659] 20 25 30
 [1660] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 [1661] 35 40 45
 [1662] Ser Gly Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 [1663] 50 55 60
 [1664] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 [1665] 65 70 75 80
 [1666] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [1667] 85 90 95
 [1668] Ala Lys Asp Pro Leu Ser Leu Leu Leu Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
 [1669] 100 105 110
 [1670] Gln Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 [1671] 115 120 125
 [1672] Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 [1673] 130 135 140
 [1674] Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 [1675] 145 150 155 160
 [1676] Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 [1677] 165 170 175
 [1678] Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 [1679] 180 185 190

[1680]	Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His		
[1681]	195	200	205
[1682]	Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys		
[1683]	210	215	220
[1684]	Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly		
[1685]	225	230	235 240
[1686]	Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met		
[1687]	245	250	255
[1688]	Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His		
[1689]	260	265	270
[1690]	Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val		
[1691]	275	280	285
[1692]	His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr		
[1693]	290	295	300
[1694]	Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly		
[1695]	305	310	315 320
[1696]	Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile		
[1697]	325	330	335
[1698]	Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val		
[1699]	340	345	350
[1700]	Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser		
[1701]	355	360	365
[1702]	Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu		
[1703]	370	375	380
[1704]	Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro		
[1705]	385	390	395 400
[1706]	Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val		
[1707]	405	410	415
[1708]	Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met		
[1709]	420	425	430
[1710]	His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser		
[1711]	435	440	445
[1712]	Pro Gly Lys		
[1713]	450		
[1714]	<210> 83		
[1715]	<211> 360		
[1716]	<212> DNA		
[1717]	<213> 智人		
[1718]	<400> 83		
[1719]	caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc	60	
[1720]	tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc agctatggta tcagctgggt gcgacaggcc	120	
[1721]	cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagccctt acaatggtaa cacaaactat	180	

[1722] gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
[1723] atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggcgggtgt actactgcgc tagagtatct 300
[1724] atgtacgecc cagagccaat ggacgtatgg ggccagggaa caactgtcac cgtctctca 360
[1725] <210> 84
[1726] <211> 120
[1727] <212> PRT
[1728] <213> 智人
[1729] <400> 84
[1730] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[1731] 1 5 10 15
[1732] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[1733] 20 25 30
[1734] Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[1735] 35 40 45
[1736] Gly Trp Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
[1737] 50 55 60
[1738] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[1739] 65 70 75 80
[1740] Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1741] 85 90 95
[1742] Ala Arg Val Ser Met Tyr Ala Pro Glu Pro Met Asp Val Trp Gly Gln
[1743] 100 105 110
[1744] Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[1745] 115 120
[1746] <210> 85
[1747] <211> 7
[1748] <212> PRT
[1749] <213> 智人
[1750] <400> 85
[1751] Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[1752] 1 5
[1753] <210> 86
[1754] <211> 6
[1755] <212> PRT
[1756] <213> 智人
[1757] <400> 86
[1758] Ser Pro Tyr Asn Gly Asn
[1759] 1 5
[1760] <210> 87
[1761] <211> 11
[1762] <212> PRT
[1763] <213> 智人

[1764]	<400> 87		
[1765]	Val Ser Met Tyr Ala Pro Glu Pro Met Asp Val		
[1766]	1	5	10
[1767]	<210> 88		
[1768]	<211> 1350		
[1769]	<212> DNA		
[1770]	<213> 智人		
[1771]	<400> 88		
[1772]	caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc	60	
[1773]	tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc agctatggta tcagctgggt gcgacaggcc	120	
[1774]	cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagccctt acaatggtaa cacaaactat	180	
[1775]	gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac	240	
[1776]	atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggcgggtg actactgcgc tagagtatct	300	
[1777]	atgtacgccc cagagccaat ggacgtatgg ggccaggga caactgtcac cgtctcctca	360	
[1778]	gctagcacia aaggaccaag cgtgtttcca ctggcaccta gcagcaaac caccagcggc	420	
[1779]	ggaacagcag ccctcgggtg cctgggtgaag gattacttcc ctgagccagt cacagtgtcc	480	
[1780]	tggaactccg gagccctgac atccggcgtg cacaccttcc ccgctgtgct gcaatccagc	540	
[1781]	ggactgtata gcctcagctc cgtcgtgaca gtcccttcca gcagcctggg cacacagact	600	
[1782]	tacatttgca acgtgaacca caaaccttcc aacactaagg tggacaaaaa ggtggaaccc	660	
[1783]	aaatcctgtg ataagacca tacatgcca ctttgtcccg ctctgagct gctgggggga	720	
[1784]	ccttcgctct ttctgtttcc tccaaaacca aaagacacac tcatgatcag ccggaccccc	780	
[1785]	gaagtcacct gtgtggtggt ggacgtcagc cacgaagatc cagaggtcaa gttcaattgg	840	
[1786]	tacgtggatg gagtggaagt ccacaacgca aaaaccaaac ctagagaaga acagtacaat	900	
[1787]	agcacataca ggggtggtgtc cgtcctgaca gtgctccacc aggactggct caatggcaaa	960	
[1788]	gagtataagt gcaagtgag caacaaggcc ctgcctgcac caattgagaa aacaattagc	1020	
[1789]	aaggcaaagg ggcagccacg ggaacccag gtgtataccc tgcccccaag ccgggatgaa	1080	
[1790]	ctgacaaaaa accaggtcag cctgacatgc ctggtgaaag ggtttttacc aagcgatatt	1140	
[1791]	gccgtcgagt gggagagcaa cggacagcca gaaaacaatt acaaaaccac cccacctgtg	1200	
[1792]	ctggactccg atgggagctt tttcctgtac agcaagetca cagtggacaa gtccagatgg	1260	
[1793]	caacagggca acgtgttttc ctgctccgtg atgcacgagg ccctccacaa ccactataca	1320	
[1794]	caaaagtccc tctccctcag ccaggaag	1350	
[1795]	<210> 89		
[1796]	<211> 450		
[1797]	<212> PRT		
[1798]	<213> 智人		
[1799]	<400> 89		
[1800]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
[1801]	1	5	10 15
[1802]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr		
[1803]	20	25	30
[1804]	Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
[1805]	35	40	45

[1806]	Gly Trp Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
[1807]	50 55 60
[1808]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[1809]	65 70 75 80
[1810]	Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1811]	85 90 95
[1812]	Ala Arg Val Ser Met Tyr Ala Pro Glu Pro Met Asp Val Trp Gly Gln
[1813]	100 105 110
[1814]	Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
[1815]	115 120 125
[1816]	Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
[1817]	130 135 140
[1818]	Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
[1819]	145 150 155 160
[1820]	Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
[1821]	165 170 175
[1822]	Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
[1823]	180 185 190
[1824]	Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
[1825]	195 200 205
[1826]	Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
[1827]	210 215 220
[1828]	Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
[1829]	225 230 235 240
[1830]	Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
[1831]	245 250 255
[1832]	Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
[1833]	260 265 270
[1834]	Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
[1835]	275 280 285
[1836]	Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
[1837]	290 295 300
[1838]	Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
[1839]	305 310 315 320
[1840]	Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
[1841]	325 330 335
[1842]	Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
[1843]	340 345 350
[1844]	Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
[1845]	355 360 365
[1846]	Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
[1847]	370 375 380

[1848]	Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val	
[1849]	385	390 395 400
[1850]	Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp	
[1851]	405	410 415
[1852]	Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His	
[1853]	420	425 430
[1854]	Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro	
[1855]	435	440 445
[1856]	Gly Lys	
[1857]	450	
[1858]	<210> 90	
[1859]	<211> 321	
[1860]	<212> DNA	
[1861]	<213> 智人	
[1862]	<400> 90	
[1863]	gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
[1864]	atcacttgtc gggcgagtc gggatttagc aggtggtag cctggatatca gcagaaacca	120
[1865]	gggaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
[1866]	aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct	240
[1867]	gaagattttg caactatta ctgtcagcag gcattctccc acccttgac ttttgcgga	300
[1868]	gggaccaagg ttgatcaaa a	321
[1869]	<210> 91	
[1870]	<211> 107	
[1871]	<212> PRT	
[1872]	<213> 智人	
[1873]	<400> 91	
[1874]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly	
[1875]	1	5 10 15
[1876]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Arg Trp	
[1877]	20	25 30
[1878]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
[1879]	35	40 45
[1880]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[1881]	50	55 60
[1882]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[1883]	65	70 75 80
[1884]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Phe Ser His Pro Trp	
[1885]	85	90 95
[1886]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[1887]	100	105
[1888]	<210> 92	
[1889]	<211> 11	

[1890]	<212>	PRT	
[1891]	<213>	智人	
[1892]	<400>	92	
[1893]	Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Arg Trp Leu Ala		
[1894]	1	5	10
[1895]	<210>	93	
[1896]	<211>	6	
[1897]	<212>	PRT	
[1898]	<213>	智人	
[1899]	<400>	93	
[1900]	Ala Ser Ser Leu Gln Ser		
[1901]	1	5	
[1902]	<210>	94	
[1903]	<211>	9	
[1904]	<212>	PRT	
[1905]	<213>	智人	
[1906]	<400>	94	
[1907]	Gln Gln Ala Phe Ser His Pro Trp Thr		
[1908]	1	5	
[1909]	<210>	95	
[1910]	<211>	642	
[1911]	<212>	DNA	
[1912]	<213>	智人	
[1913]	<400>	95	
[1914]	gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60	
[1915]	atcacttgtc gggcgagtc ggggtattagc aggtggtag cctggtatca gcagaaacca	120	
[1916]	gggaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	180	
[1917]	aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct	240	
[1918]	gaagattttg caacttatta ctgtcagcag gcattctccc acccttggac ttttggcgga	300	
[1919]	gggaccaagg ttgagatcaa acgtacggcg gctgcacctt cctgttttat ctttccacct	360	
[1920]	tccgatgagc agctgaagag cggaacagca agcgtgggtgt gtctgctgaa caacttttat	420	
[1921]	ccccgggagg caaaggtgca gtggaaagtc gacaatgctc tccagtccgg caattcccaa	480	
[1922]	gagagcgtga cagagcaaga ttccaaggac tccattaca gcctgtccag caccctcaca	540	
[1923]	ctgagcaagg ctgattacga gaaacacaaa gtgtacgctt gtgaagtcac ccaccaaggc	600	
[1924]	ctgagcagcc cagtcactaa gtcctttaac cggggcgaat gt	642	
[1925]	<210>	96	
[1926]	<211>	107	
[1927]	<212>	PRT	
[1928]	<213>	智人	
[1929]	<400>	96	
[1930]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly		
[1931]	1	5	10 15

[1932]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Arg Trp	
[1933]	20	25 30
[1934]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
[1935]	35	40 45
[1936]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[1937]	50	55 60
[1938]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[1939]	65	70 75 80
[1940]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Phe Ser His Pro Trp	
[1941]	85	90 95
[1942]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[1943]	100	105
[1944]	<210> 97	
[1945]	<211> 360	
[1946]	<212> DNA	
[1947]	<213> 智人	
[1948]	<400> 97	
[1949]	caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc	60
[1950]	tcctgcaagg cttctggata caccttcacc ggccataaga tgcactgggt gcgacaggcc	120
[1951]	cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaaccctg ctagtggttg gacaaactat	180
[1952]	gcacagaagt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac	240
[1953]	atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggcgggtg actactgcgc cagagtatct	300
[1954]	atgtacgccc cagagccaat ggacgtatgg ggccaggga caactgtcac cgtctcctca	360
[1955]	<210> 98	
[1956]	<211> 120	
[1957]	<212> PRT	
[1958]	<213> 智人	
[1959]	<400> 98	
[1960]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
[1961]	1	5 10 15
[1962]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly His	
[1963]	20	25 30
[1964]	Lys Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	
[1965]	35	40 45
[1966]	Gly Trp Ile Asn Pro Ala Ser Gly Trp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe	
[1967]	50	55 60
[1968]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr	
[1969]	65	70 75 80
[1970]	Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[1971]	85	90 95
[1972]	Ala Arg Val Ser Met Tyr Ala Pro Glu Pro Met Asp Val Trp Gly Gln	
[1973]	100	105 110

[1974]	Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser	
[1975]	115	120
[1976]	<210> 99	
[1977]	<211> 10	
[1978]	<212> PRT	
[1979]	<213> 智人	
[1980]	<400> 99	
[1981]	Gly Tyr Thr Phe Thr Gly His Lys Met His	
[1982]	1	5 10
[1983]	<210> 100	
[1984]	<211> 6	
[1985]	<212> PRT	
[1986]	<213> 智人	
[1987]	<400> 100	
[1988]	Asn Pro Ala Ser Gly Trp	
[1989]	1	5
[1990]	<210> 101	
[1991]	<211> 11	
[1992]	<212> PRT	
[1993]	<213> 智人	
[1994]	<400> 101	
[1995]	Val Ser Met Tyr Ala Pro Glu Pro Met Asp Val	
[1996]	1	5 10
[1997]	<210> 102	
[1998]	<211> 1350	
[1999]	<212> DNA	
[2000]	<213> 智人	
[2001]	<400> 102	
[2002]	caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc	60
[2003]	tcctgcaagg cttctggata caccttcacc ggccataaga tgcactgggt gcgacaggcc	120
[2004]	cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaaccctg ctagtggttg gacaaactat	180
[2005]	gcacagaagt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac	240
[2006]	atggagctga gcaggetgag atctgacgac acggcgggtg actactgcgc cagagtatct	300
[2007]	atgtacgcc cagagccaat ggacgtatgg ggccaggga caactgtcac cgtctcctca	360
[2008]	gctagcacia aaggaccaag cgtgtttcca ctggcaccta gcagcaaata caccagcggc	420
[2009]	ggaacagcag ccctcgggtg cctggtgaag gattacttcc ctgagccagt cacagtgtcc	480
[2010]	tggaactccg gagccctgac atccggcgtg cacaccttcc ccgctgtgct gcaatccagc	540
[2011]	ggactgtata gcctcagctc cgtcgtgaca gtcccttcca gcagcctggg cacacagact	600
[2012]	tacatttgca acgtgaacca caaaccttcc aacactaagg tggacaaaaa ggtggaaccc	660
[2013]	aaatcctgtg ataagacca tacatgcca ccttgtccg ctctgagct gctgggggga	720
[2014]	ccttcgctct ttctgtttcc tccaaaacca aaagacacac tcatgatcag ccggaccccc	780
[2015]	gaagtcacct gtgtggtggt ggacgtcagc cacgaagatc cagaggtcaa gttcaattgg	840

[2016]	tacgtggatg	gagtggaagt	ccacaacgca	aaaaccaaac	ctagagaaga	acagtacaat	900
[2017]	agcacataca	gggtggtgtc	cgtcctgaca	gtgctccacc	aggactggct	caatggcaaa	960
[2018]	gagtataagt	gcaaggtgag	caacaaggcc	ctgcctgcac	caattgagaa	aacaattagc	1020
[2019]	aaggcaaagg	ggcagccacg	ggaacccag	gtgtataccc	tgccccaag	ccgggatgaa	1080
[2020]	ctgacaaaa	accaggtcag	cctgacatgc	ctggtgaaag	ggttttaccc	aagcgatatt	1140
[2021]	gccgtcgagt	gggagagcaa	cggacagcca	gaaaacaatt	acaaaaccac	cccacctgtg	1200
[2022]	ctggactccg	atgggagctt	tttctgtac	agcaagctca	cagtggacaa	gtccagatgg	1260
[2023]	caacagggca	acgtgttttc	ctgctccgtg	atgcacgagg	ccctccacaa	ccactataca	1320
[2024]	caaaagtccc	tctccctcag	cccaggaaag	1350			
[2025]	<210>	103					
[2026]	<211>	450					
[2027]	<212>	PRT					
[2028]	<213>	智人					
[2029]	<400>	103					
[2030]	Gln Val	Gln Leu	Val Gln	Ser Gly	Ala Glu	Val Lys	Lys Pro
[2031]	1	5	10	15			
[2032]	Ser Val	Lys Val	Ser Cys	Lys Ala	Ser Gly	Tyr Thr	Phe Thr
[2033]	20	25	30				
[2034]	Lys Met	His Trp	Val Arg	Gln Ala	Pro Gly	Gln Gly	Leu Glu
[2035]	35	40	45				
[2036]	Gly Trp	Ile Asn	Pro Ala	Ser Gly	Trp Thr	Asn Tyr	Ala Gln
[2037]	50	55	60				
[2038]	Gln Gly	Arg Val	Thr Met	Thr Arg	Asp Thr	Ser Ile	Ser Thr
[2039]	65	70	75	80			
[2040]	Met Glu	Leu Ser	Arg Leu	Arg Ser	Asp Asp	Thr Ala	Val Tyr
[2041]	85	90	95				
[2042]	Ala Arg	Val Ser	Met Tyr	Ala Pro	Glu Pro	Met Asp	Val Trp
[2043]	100	105	110				
[2044]	Gly Thr	Thr Val	Thr Val	Ser Ser	Ala Ser	Thr Lys	Gly Pro
[2045]	115	120	125				
[2046]	Phe Pro	Leu Ala	Pro Ser	Ser Lys	Ser Thr	Ser Gly	Gly Thr
[2047]	130	135	140				
[2048]	Leu Gly	Cys Leu	Val Lys	Asp Tyr	Phe Pro	Glu Pro	Val Thr
[2049]	145	150	155	160			
[2050]	Trp Asn	Ser Gly	Ala Leu	Thr Ser	Gly Val	His Thr	Phe Pro
[2051]	165	170	175				
[2052]	Leu Gln	Ser Ser	Gly Leu	Tyr Ser	Leu Ser	Ser Val	Val Thr
[2053]	180	185	190				
[2054]	Ser Ser	Ser Leu	Gly Thr	Gln Thr	Tyr Ile	Cys Asn	Val Asn
[2055]	195	200	205				
[2056]	Pro Ser	Asn Thr	Lys Val	Asp Lys	Lys Val	Glu Pro	Lys Ser
[2057]	210	215	220				

[2058]	Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly	
[2059]	225	230 235 240
[2060]	Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile	
[2061]	245	250 255
[2062]	Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu	
[2063]	260	265 270
[2064]	Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His	
[2065]	275	280 285
[2066]	Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg	
[2067]	290	295 300
[2068]	Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys	
[2069]	305	310 315 320
[2070]	Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu	
[2071]	325	330 335
[2072]	Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr	
[2073]	340	345 350
[2074]	Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu	
[2075]	355	360 365
[2076]	Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp	
[2077]	370	375 380
[2078]	Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val	
[2079]	385	390 395 400
[2080]	Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp	
[2081]	405	410 415
[2082]	Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His	
[2083]	420	425 430
[2084]	Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro	
[2085]	435	440 445
[2086]	Gly Lys	
[2087]	450	
[2088]	<210> 104	
[2089]	<211> 360	
[2090]	<212> DNA	
[2091]	<213> 智人	
[2092]	<400> 104	
[2093]	caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaagggtt 60	
[2094]	tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctacaata tggcgtgggt gcgacaggcc 120	
[2095]	cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaggccta gtgttggtag cacaagctac 180	
[2096]	gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240	
[2097]	atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcgggtg actactgcgc tagagtatct 300	
[2098]	atgtacgccc cagagccaat ggacgtatgg ggccaggga caactgtcac cgtctcctca 360	
[2099]	<210> 105	

[2100]	<211> 120
[2101]	<212> PRT
[2102]	<213> 智人
[2103]	<400> 105
[2104]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[2105]	1 5 10 15
[2106]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[2107]	20 25 30
[2108]	Asn Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[2109]	35 40 45
[2110]	Gly Ile Ile Arg Pro Ser Val Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
[2111]	50 55 60
[2112]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
[2113]	65 70 75 80
[2114]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2115]	85 90 95
[2116]	Ala Arg Val Ser Met Tyr Ala Pro Glu Pro Met Asp Val Trp Gly Gln
[2117]	100 105 110
[2118]	Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[2119]	115 120
[2120]	<210> 106
[2121]	<211> 7
[2122]	<212> PRT
[2123]	<213> 智人
[2124]	<400> 106
[2125]	Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[2126]	1 5
[2127]	<210> 107
[2128]	<211> 6
[2129]	<212> PRT
[2130]	<213> 智人
[2131]	<400> 107
[2132]	Arg Pro Ser Val Gly Ser
[2133]	1 5
[2134]	<210> 108
[2135]	<211> 11
[2136]	<212> PRT
[2137]	<213> 智人
[2138]	<400> 108
[2139]	Val Ser Met Tyr Ala Pro Glu Pro Met Asp Val
[2140]	1 5 10
[2141]	<210> 109

[2142]	<211> 1350
[2143]	<212> DNA
[2144]	<213> 智人
[2145]	<400> 109
[2146]	caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
[2147]	tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctacaata tggcgtgggt gcgacaggcc 120
[2148]	cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaggccta gtgttggtag cacaagctac 180
[2149]	gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
[2150]	atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcgggtg actactgcgc tagagtatct 300
[2151]	atgtacgcc cagagccaat ggacgtatgg ggccagggaa caactgtcac cgtctcctca 360
[2152]	gctagcacia aaggaccaag cgtgtttcca ctggcaccta gcagcaaata caccagcggc 420
[2153]	ggaacagcag cctcgggtg cctggtgaag gattacttcc ctgagccagt cacagtgtcc 480
[2154]	tggaactccg gagccctgac atccggcgtg cacaccttcc ccgctgtgct gcaatccagc 540
[2155]	ggactgtata gcctcagctc cgtcgtgaca gtcccttcca gcagcctggg cacacagact 600
[2156]	tacatttgca acgtgaacca caaaccttcc aacactaagg tggacaaaaa ggtggaaccc 660
[2157]	aaatcctgtg ataagacca tacatgcccc cttgtcccg ctcttgagct gctgggggga 720
[2158]	ccttccgtct ttctgtttcc tccaaaacca aaagacacac tcatgatcag ccggaccccc 780
[2159]	gaagtcacct gtgtggtggt ggacgtcagc cacgaagatc cagaggtcaa gttcaattgg 840
[2160]	tacgtggatg gagggtgaagt ccacaacgca aaaaccaaac ctagagaaga acagtacaat 900
[2161]	agcacatata ggggtggtgc cgtcctgaca gtgctccacc aggactggtt caatggcaaa 960
[2162]	gagtataagt gcaagtgtag caacaaggcc ctgcctgcac caattgagaa aacaattagc 1020
[2163]	aaggcaaagg ggcagccacg ggaacccag gtgtataccc tgcccccaag ccgggatgaa 1080
[2164]	ctgacaaaaa accaggtcag cctgacatgc ctggtgaaag ggtttttacc aagcgatatt 1140
[2165]	gccgtcgagt gggagagcaa cggacagcca gaaaacaatt acaaaaccac cccacctgtg 1200
[2166]	ctggactccg atgggagctt tttcctgtac agcaagctca cagtggacaa gtccagatgg 1260
[2167]	caacagggca acgtgttttc ctgctccgtg atgcacgagg ccctccacaa ccactataca 1320
[2168]	caaaagtccc tctccctcag ccagggaaag 1350
[2169]	<210> 110
[2170]	<211> 450
[2171]	<212> PRT
[2172]	<213> 智人
[2173]	<400> 110
[2174]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[2175]	1 5 10 15
[2176]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[2177]	20 25 30
[2178]	Asn Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[2179]	35 40 45
[2180]	Gly Ile Ile Arg Pro Ser Val Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
[2181]	50 55 60
[2182]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
[2183]	65 70 75 80

[2184]	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[2185]				85					90					95		
[2186]	Ala	Arg	Val	Ser	Met	Tyr	Ala	Pro	Glu	Pro	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln
[2187]				100					105					110		
[2188]	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val
[2189]				115					120					125		
[2190]	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala
[2191]				130					135					140		
[2192]	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser
[2193]				145					150					155		160
[2194]	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val
[2195]									165					170		175
[2196]	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro
[2197]									180					185		190
[2198]	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys
[2199]									195					200		205
[2200]	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp
[2201]									210					215		220
[2202]	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly
[2203]									225					230		235
[2204]	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile
[2205]									245					250		255
[2206]	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu
[2207]									260					265		270
[2208]	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His
[2209]									275					280		285
[2210]	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg
[2211]									290					295		300
[2212]	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys
[2213]									305					310		315
[2214]	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu
[2215]									325					330		335
[2216]	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr
[2217]									340					345		350
[2218]	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu
[2219]									355					360		365
[2220]	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp
[2221]									370					375		380
[2222]	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val
[2223]									385					390		395
[2224]	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp
[2225]									405					410		415

[2226]	Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His	
[2227]	420	425 430
[2228]	Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro	
[2229]	435	440 445
[2230]	Gly Lys	
[2231]	450	
[2232]	<210> 111	
[2233]	<211> 360	
[2234]	<212> DNA	
[2235]	<213> 智人	
[2236]	<400> 111	
[2237]	caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt	60
[2238]	tcctgcaagg catctggata caccttcacc tcgtaccgta tgcactgggt gcgacaggcc	120
[2239]	cctggacaag ggcttgagtg gatgggattt atcgtgccta gtggtggtag cacaagctac	180
[2240]	gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac	240
[2241]	atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcgggtg actactgcgc tagagtatct	300
[2242]	atgtacgecc cagagccaat ggacgtatgg ggccagggaa caactgtcac cgtctctctca	360
[2243]	<210> 112	
[2244]	<211> 120	
[2245]	<212> PRT	
[2246]	<213> 智人	
[2247]	<400> 112	
[2248]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
[2249]	1 5 10 15	
[2250]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr	
[2251]	20 25 30	
[2252]	Arg Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	
[2253]	35 40 45	
[2254]	Gly Phe Ile Val Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe	
[2255]	50 55 60	
[2256]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr	
[2257]	65 70 75 80	
[2258]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[2259]	85 90 95	
[2260]	Ala Arg Val Ser Met Tyr Ala Pro Glu Pro Met Asp Val Trp Gly Gln	
[2261]	100 105 110	
[2262]	Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser	
[2263]	115 120	
[2264]	<210> 113	
[2265]	<211> 7	
[2266]	<212> PRT	
[2267]	<213> 智人	

[2268]	<400> 113				
[2269]	Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr				
[2270]	1	5			
[2271]	<210> 114				
[2272]	<211> 6				
[2273]	<212> PRT				
[2274]	<213> 智人				
[2275]	<400> 114				
[2276]	Val Pro Ser Gly Gly Ser				
[2277]	1	5			
[2278]	<210> 115				
[2279]	<211> 11				
[2280]	<212> PRT				
[2281]	<213> 智人				
[2282]	<400> 115				
[2283]	Val Ser Met Tyr Ala Pro Glu Pro Met Asp Val				
[2284]	1	5	10		
[2285]	<210> 116				
[2286]	<211> 1350				
[2287]	<212> DNA				
[2288]	<213> 智人				
[2289]	<400> 116				
[2290]	caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaagggtt	60			
[2291]	tcctgcaagg catctggata caccttcacc tcgtaccgta tgcactgggt gcgacaggcc	120			
[2292]	cctggacaag ggcttgagtg gatgggattt atcgtgccta gtggtggtag cacaagctac	180			
[2293]	gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac	240			
[2294]	atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcgggtg actactgcgc tagagtatct	300			
[2295]	atgtacgcc cagagccaat ggacgtatgg ggccaggga caactgtcac cgtctcctca	360			
[2296]	gctagcaca aaggaccaag cgtgtttcca ctggcaccta gcagcaaac caccagcggc	420			
[2297]	ggaacagcag cctcgggtg cctggtgaag gattacttcc ctgagccagt cacagtgtcc	480			
[2298]	tggaactccg gagccctgac atccggcgtg cacaccttcc ccgctgtgct gcaatccagc	540			
[2299]	ggactgtata gcctcagctc cgtcgtgaca gtcccttcca gcagcctggg cacacagact	600			
[2300]	tacatttgca acgtgaacca caaaccttcc aacactaagg tggacaaaaa ggtggaaccc	660			
[2301]	aaatcctgtg ataagacca tacatgcccc cttgtcccc ctcttgagct gctgggggga	720			
[2302]	ccttcctgtc ttctgtttcc tccaaaacca aaagacacac tcatgatcag ccggaccccc	780			
[2303]	gaagtcacct gtgtggtggt ggacgtcagc cacgaagatc cagaggtaa gttcaattgg	840			
[2304]	tacgtggatg gagtgggaag ccacaacgca aaaaccaaac ctagagaaga acagtacaat	900			
[2305]	agcacatata ggggtggtgc cgtcctgaca gtgctccacc aggactggct caatggcaaa	960			
[2306]	gagtataagt gcaagtgtag caacaaggcc ctgcctgcac caattgagaa aacaattagc	1020			
[2307]	aaggcaaagg ggcagccacg ggaacccag gtgtataccc tgccccaag ccgggatgaa	1080			
[2308]	ctgacaaaa accagtcag cctgacatgc ctggtgaaag ggttttaccc aagcgatatt	1140			
[2309]	gccgtcgagt gggagagcaa cggacagcca gaaaacaatt acaaaaccac cccacctgtg	1200			

[2310]	ctggactccg atgggagctt tttcctgtac agcaagctca cagtggacaa gtccagatgg	1260
[2311]	caacagggca acgtgttttc ctgctccgtg atgcacgagg ccctccacaa ccactataca	1320
[2312]	caaaagtccc tctccctcag cccaggaaag	1350
[2313]	<210>	117
[2314]	<211>	450
[2315]	<212>	PRT
[2316]	<213>	智人
[2317]	<400>	117
[2318]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
[2319]	1 5 10 15	
[2320]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr	
[2321]	20 25 30	
[2322]	Arg Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	
[2323]	35 40 45	
[2324]	Gly Phe Ile Val Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe	
[2325]	50 55 60	
[2326]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr	
[2327]	65 70 75 80	
[2328]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[2329]	85 90 95	
[2330]	Ala Arg Val Ser Met Tyr Ala Pro Glu Pro Met Asp Val Trp Gly Gln	
[2331]	100 105 110	
[2332]	Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val	
[2333]	115 120 125	
[2334]	Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala	
[2335]	130 135 140	
[2336]	Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser	
[2337]	145 150 155 160	
[2338]	Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val	
[2339]	165 170 175	
[2340]	Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro	
[2341]	180 185 190	
[2342]	Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys	
[2343]	195 200 205	
[2344]	Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp	
[2345]	210 215 220	
[2346]	Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly	
[2347]	225 230 235 240	
[2348]	Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile	
[2349]	245 250 255	
[2350]	Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu	
[2351]	260 265 270	

[2352]	Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His		
[2353]	275	280	285
[2354]	Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg		
[2355]	290	295	300
[2356]	Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys		
[2357]	305	310	315 320
[2358]	Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu		
[2359]	325	330	335
[2360]	Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr		
[2361]	340	345	350
[2362]	Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu		
[2363]	355	360	365
[2364]	Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp		
[2365]	370	375	380
[2366]	Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val		
[2367]	385	390	395 400
[2368]	Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp		
[2369]	405	410	415
[2370]	Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His		
[2371]	420	425	430
[2372]	Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro		
[2373]	435	440	445
[2374]	Gly Lys		
[2375]	450		
[2376]	<210> 118		
[2377]	<211> 360		
[2378]	<212> DNA		
[2379]	<213> 智人		
[2380]	<400> 118		
[2381]	caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60		
[2382]	tcctgcaagg catctggata caccttcacc tcgtaccgta tgcactgggt gcgacaggcc 120		
[2383]	cctggacaag ggcttgagtg gatgggattt atcgtgccta gtggtggtag cacaggctac 180		
[2384]	gcacagaagt tccagggcag agttaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240		
[2385]	atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcgggtgt actactgcgc tagagtatct 300		
[2386]	aggtacgccc cagagccaat ggacgtatgg ggccagggaa caactgtcac cgtctcctca 360		
[2387]	<210> 119		
[2388]	<211> 120		
[2389]	<212> PRT		
[2390]	<213> 智人		
[2391]	<400> 119		
[2392]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
[2393]	1	5	10 15

[2394]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr	
[2395]	20	25 30
[2396]	Arg Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	
[2397]	35	40 45
[2398]	Gly Phe Ile Val Pro Ser Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe	
[2399]	50	55 60
[2400]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr	
[2401]	65	70 75 80
[2402]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[2403]	85	90 95
[2404]	Ala Arg Val Ser Arg Tyr Ala Pro Glu Pro Met Asp Val Trp Gly Gln	
[2405]	100	105 110
[2406]	Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser	
[2407]	115	120
[2408]	<210> 120	
[2409]	<211> 6	
[2410]	<212> PRT	
[2411]	<213> 智人	
[2412]	<400> 120	
[2413]	Val Pro Ser Gly Gly Ser	
[2414]	1	5
[2415]	<210> 121	
[2416]	<211> 11	
[2417]	<212> PRT	
[2418]	<213> 智人	
[2419]	<400> 121	
[2420]	Val Ser Arg Tyr Ala Pro Glu Pro Met Asp Val	
[2421]	1	5 10
[2422]	<210> 122	
[2423]	<211> 1350	
[2424]	<212> DNA	
[2425]	<213> 智人	
[2426]	<400> 122	
[2427]	caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt	60
[2428]	tcctgcaagg catctggata caccttcacc tcgtaccgta tgcactgggt gcgacaggcc	120
[2429]	cctggacaag ggcttgagtg gatgggattt atcgtgccta gtggtggtag cacaggctac	180
[2430]	gcacagaagt tccagggcag agttaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac	240
[2431]	atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcgggtg actactgcgc tagagtatct	300
[2432]	aggtacgccc cagagccaat ggacgtatgg ggccaggga caactgtcac cgtctcctca	360
[2433]	gctagcacia aaggaccaag cgtgtttcca ctggcaccta gcagcaaac caccagcggc	420
[2434]	ggaacagcag ccctcgggtg cctggtgaag gattacttcc ctgagccagt cacagtgtcc	480
[2435]	tggaactccg gagccctgac atccggcgtg cacaccttcc ccgctgtgt gcaatccage	540

[2436]	ggactgtata gcctcagctc cgctcgtgaca gtcccttcca gcagcctggg cacacagact	600
[2437]	tacatttgca acgtgaacca caaaccttcc aacactaagg tggacaaaaa ggtggaaccc	660
[2438]	aaatcctgtg ataagacca tacatgccca cttgttcccg ctcttgagct gctgggggga	720
[2439]	ccttcctgtct ttctgtttcc tccaaaacca aaagacacac tcatgatcag ccggaccccc	780
[2440]	gaagtcacct gtgtgggtgt ggacgtcagc cacgaagatc cagagggtcaa gttcaattgg	840
[2441]	tacgtggatg gagtgggaagt ccacaacgca aaaaccaaac ctagagaaga acagtacaat	900
[2442]	agcacataca ggggtgggtgc cgtcctgaca gtgctccacc aggactggct caatggcaaa	960
[2443]	gagtataagt gcaagtgtag caacaaggcc ctgcctgcac caattgagaa aacaattagc	1020
[2444]	aaggcaaagg ggcagccacg ggaacccacg gtgtataccc tgccccaag ccgggatgaa	1080
[2445]	ctgacaaaaa accaggtcag cctgacatgc ctgggtgaaag ggttttaccc aagcgatatt	1140
[2446]	gccgtcgagt gggagagcaa cggacagcca gaaaacaatt acaaaaccac cccacctgtg	1200
[2447]	ctggactccg atgggagctt tttcctgtac agcaagctca cagtggacaa gtccagatgg	1260
[2448]	caacagggca acgtgttttc ctgctccgtg atgcacgagg ccctccacaa ccactataca	1320
[2449]	caaaagtccc tctccctcag ccaggaag	1350
[2450]	<210>	123
[2451]	<211>	450
[2452]	<212>	PRT
[2453]	<213>	智人
[2454]	<400>	123
[2455]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
[2456]	1 5 10 15	
[2457]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr	
[2458]	20 25 30	
[2459]	Arg Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	
[2460]	35 40 45	
[2461]	Gly Phe Ile Val Pro Ser Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe	
[2462]	50 55 60	
[2463]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr	
[2464]	65 70 75 80	
[2465]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[2466]	85 90 95	
[2467]	Ala Arg Val Ser Arg Tyr Ala Pro Glu Pro Met Asp Val Trp Gly Gln	
[2468]	100 105 110	
[2469]	Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val	
[2470]	115 120 125	
[2471]	Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala	
[2472]	130 135 140	
[2473]	Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser	
[2474]	145 150 155 160	
[2475]	Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val	
[2476]	165 170 175	
[2477]	Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro	

[2478]	180	185	190
[2479]	Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys		
[2480]	195	200	205
[2481]	Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp		
[2482]	210	215	220
[2483]	Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly		
[2484]	225	230	235 240
[2485]	Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile		
[2486]	245	250	255
[2487]	Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu		
[2488]	260	265	270
[2489]	Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His		
[2490]	275	280	285
[2491]	Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg		
[2492]	290	295	300
[2493]	Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys		
[2494]	305	310	315 320
[2495]	Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu		
[2496]	325	330	335
[2497]	Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr		
[2498]	340	345	350
[2499]	Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu		
[2500]	355	360	365
[2501]	Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp		
[2502]	370	375	380
[2503]	Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val		
[2504]	385	390	395 400
[2505]	Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp		
[2506]	405	410	415
[2507]	Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His		
[2508]	420	425	430
[2509]	Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro		
[2510]	435	440	445
[2511]	Gly Lys		
[2512]	450		
[2513]	<210> 124		
[2514]	<211> 366		
[2515]	<212> DNA		
[2516]	<213> 智人		
[2517]	<400> 124		
[2518]	cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60		
[2519]	acctgtactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtagct actactggag ctggatccgc 120		

[2520]	cagcaccacag ggaagggcct ggagtggatt gggtagatct attacagtgg gagcacctac	180
[2521]	tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc	240
[2522]	tcctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagagga	300
[2523]	ctaggaatgt actaccacgt gccattcgac atatggggtc aggggtacaat ggtcaccgtc	360
[2524]	tcctca	366
[2525]	<210>	125
[2526]	<211>	122
[2527]	<212>	PRT
[2528]	<213>	智人
[2529]	<400>	125
[2530]	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln	
[2531]	1 5 10 15	
[2532]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly	
[2533]	20 25 30	
[2534]	Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu	
[2535]	35 40 45	
[2536]	Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser	
[2537]	50 55 60	
[2538]	Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe	
[2539]	65 70 75 80	
[2540]	Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr	
[2541]	85 90 95	
[2542]	Cys Ala Arg Gly Leu Gly Met Tyr Tyr His Val Pro Phe Asp Ile Trp	
[2543]	100 105 110	
[2544]	Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser	
[2545]	115 120	
[2546]	<210>	126
[2547]	<211>	9
[2548]	<212>	PRT
[2549]	<213>	智人
[2550]	<400>	126
[2551]	Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Ser Tyr	
[2552]	1 5	
[2553]	<210>	127
[2554]	<211>	5
[2555]	<212>	PRT
[2556]	<213>	智人
[2557]	<400>	127
[2558]	Tyr Tyr Ser Gly Ser	
[2559]	1 5	
[2560]	<210>	128
[2561]	<211>	12

[2562]	<212>	PRT	
[2563]	<213>	智人	
[2564]	<400>	128	
[2565]	Gly Leu Gly Met Tyr Tyr His Val Pro Phe Asp Ile		
[2566]	1	5	10
[2567]	<210>	129	
[2568]	<211>	1356	
[2569]	<212>	DNA	
[2570]	<213>	智人	
[2571]	<400>	129	
[2572]	cagggtgcagc	tgcaggagtc	gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
[2573]	acctgtactg	tctctggtgg	ctccatcagc agtggtagct actactggag ctggatccgc 120
[2574]	cagcaccag	ggaaggcct	ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gagcacctac 180
[2575]	tacaaccctg	ccctcaagag	tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
[2576]	tccctgaagc	tgagttctgt	gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagagga 300
[2577]	ctaggaatgt	actaccacgt	gccattcgac atatggggtc aggggtacaat ggtcaccgtc 360
[2578]	tcctcagcta	gcacaaaagg	accaagcgtg tttccactgg cacctagcag caaatccacc 420
[2579]	agcggcggaa	cagcagccct	cgggtgcctg gtgaaggatt acttccctga gccagtcaca 480
[2580]	gtgtcctgga	actccggagc	cctgacatcc ggcgtgcaca ccttccccgc tgtgtctgcaa 540
[2581]	tccagcggac	tgtatagcct	cagctccgtc gtgacagtcc cttccagcag cctgggcaca 600
[2582]	cagacttaca	tttgcaacgt	gaaccacaaa ctttccaaca ctaaggtgga caaaaaggtg 660
[2583]	gaacccaaat	cctgtgataa	gaccataca tgcccacctt gtcccgtcc tgagctgctg 720
[2584]	gggggacctt	ccgtctttct	gtttcctcca aaacaaaag acacactcat gatcagccgg 780
[2585]	acccccgaag	tcacctgtgt	ggtggtggac gtcagccacg aagatccaga ggtcaagttc 840
[2586]	aattggtacg	tggatggagt	ggaagtccac aacgcaaaaa ccaaacctag agaagaacag 900
[2587]	tacaatagca	catacagggt	ggtgtccgtc ctgacagtgc tccaccagga ctggctcaat 960
[2588]	ggcaaagagt	ataagtgcaa	ggtgagcaac aaggccctgc ctgcaccaat tgagaaaaca 1020
[2589]	attagcaagg	caaaggggca	gccacgggaa cccaggtgt atacctgcc cccaagccgg 1080
[2590]	gatgaactga	ccaaaaacca	ggtcagcctg acatgcctgg tgaaagggtt ttaccaagc 1140
[2591]	gatattgccg	tcgagtggga	gagcaacgga cagccagaaa acaattacaa aaccacccca 1200
[2592]	cctgtgctgg	actccgatgg	gagcttttct ctgtacagca agctcacagt ggacaagtcc 1260
[2593]	agatggcaac	agggcaacgt	gttttctctg tccgtgatgc acgaggccct ccacaaccac 1320
[2594]	tatacacaaa	agtcctctct	cctcagccca ggaaag 1356
[2595]	<210>	130	
[2596]	<211>	452	
[2597]	<212>	PRT	
[2598]	<213>	智人	
[2599]	<400>	130	
[2600]	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln		
[2601]	1	5	10 15
[2602]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly		
[2603]		20	25 30

[2604]	Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
[2605]	35 40 45
[2606]	Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
[2607]	50 55 60
[2608]	Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
[2609]	65 70 75 80
[2610]	Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
[2611]	85 90 95
[2612]	Cys Ala Arg Gly Leu Gly Met Tyr Tyr His Val Pro Phe Asp Ile Trp
[2613]	100 105 110
[2614]	Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
[2615]	115 120 125
[2616]	Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
[2617]	130 135 140
[2618]	Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
[2619]	145 150 155 160
[2620]	Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
[2621]	165 170 175
[2622]	Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
[2623]	180 185 190
[2624]	Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
[2625]	195 200 205
[2626]	His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
[2627]	210 215 220
[2628]	Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
[2629]	225 230 235 240
[2630]	Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
[2631]	245 250 255
[2632]	Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
[2633]	260 265 270
[2634]	His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
[2635]	275 280 285
[2636]	Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
[2637]	290 295 300
[2638]	Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
[2639]	305 310 315 320
[2640]	Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
[2641]	325 330 335
[2642]	Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
[2643]	340 345 350
[2644]	Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
[2645]	355 360 365

[2646]	Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
[2647]	370 375 380
[2648]	Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
[2649]	385 390 395 400
[2650]	Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
[2651]	405 410 415
[2652]	Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
[2653]	420 425 430
[2654]	Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
[2655]	435 440 445
[2656]	Ser Pro Gly Lys
[2657]	450
[2658]	<210> 131
[2659]	<211> 321
[2660]	<212> DNA
[2661]	<213> 智人
[2662]	<400> 131
[2663]	gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
[2664]	ctctcctgca gggccagtca gagggttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120
[2665]	ggccaggtc ccaggtcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
[2666]	aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 240
[2667]	gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tacttccact ggcctcctac ttttggcgga 300
[2668]	gggaccaagg ttgagatcaa a 321
[2669]	<210> 132
[2670]	<211> 107
[2671]	<212> PRT
[2672]	<213> 智人
[2673]	<400> 132
[2674]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[2675]	1 5 10 15
[2676]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
[2677]	20 25 30
[2678]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
[2679]	35 40 45
[2680]	Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
[2681]	50 55 60
[2682]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
[2683]	65 70 75 80
[2684]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Phe His Trp Pro Pro
[2685]	85 90 95
[2686]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[2687]	100 105

[2688]	<210> 133
[2689]	<211> 11
[2690]	<212> PRT
[2691]	<213> 智人
[2692]	<400> 133
[2693]	Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
[2694]	1 5 10
[2695]	<210> 134
[2696]	<211> 7
[2697]	<212> PRT
[2698]	<213> 智人
[2699]	<400> 134
[2700]	Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
[2701]	1 5
[2702]	<210> 135
[2703]	<211> 9
[2704]	<212> PRT
[2705]	<213> 智人
[2706]	<400> 135
[2707]	Gln Gln Tyr Phe His Trp Pro Pro Thr
[2708]	1 5
[2709]	<210> 136
[2710]	<211> 642
[2711]	<212> DNA
[2712]	<213> 智人
[2713]	<400> 136
[2714]	gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
[2715]	ctctcctgca gggccagtca gagtgtagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120
[2716]	ggccaggetc ccaggetcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg cateccagcc 180
[2717]	aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 240
[2718]	gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tacttccact ggcctcctac ttttggcgga 300
[2719]	gggaccaagg ttgagatcaa acgtacggtg gctgcacctt ccgtctttat ctttccacct 360
[2720]	tccgatgagc agctgaagag cggaacagca agcgtggtgt gtctgctgaa caacttttat 420
[2721]	ccccgggagg caaagtgca gtggaaagtc gacaatgctc tccagtccgg caattcccaa 480
[2722]	gagagcgtga cagagcaaga ttccaaggac tccattaca gcctgtccag caccctcaca 540
[2723]	ctgagcaagg ctgattacga gaaacacaaa gtgtacgctt gtgaagtcac ccaccaaggc 600
[2724]	ctgagcagcc cagtcactaa gtcctttaac cggggcgaat gt 642
[2725]	<210> 137
[2726]	<211> 214
[2727]	<212> PRT
[2728]	<213> 智人
[2729]	<400> 137

[2730]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[2731]	1 5 10 15
[2732]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
[2733]	20 25 30
[2734]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
[2735]	35 40 45
[2736]	Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
[2737]	50 55 60
[2738]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
[2739]	65 70 75 80
[2740]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Phe His Trp Pro Pro
[2741]	85 90 95
[2742]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[2743]	100 105 110
[2744]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[2745]	115 120 125
[2746]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[2747]	130 135 140
[2748]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[2749]	145 150 155 160
[2750]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[2751]	165 170 175
[2752]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[2753]	180 185 190
[2754]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[2755]	195 200 205
[2756]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[2757]	210
[2758]	<210> 138
[2759]	<211> 118
[2760]	<212> PRT
[2761]	<213> 智人
[2762]	<400> 138
[2763]	Ile Leu Gly Arg Ser Glu Thr Gln Glu Cys Leu Phe Phe Asn Ala Asn
[2764]	1 5 10 15
[2765]	Trp Glu Lys Asp Arg Thr Asn Gln Thr Gly Val Glu Pro Cys Tyr Gly
[2766]	20 25 30
[2767]	Asp Lys Asp Lys Arg Arg His Cys Phe Ala Thr Trp Lys Asn Ile Ser
[2768]	35 40 45
[2769]	Gly Ser Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn
[2770]	50 55 60
[2771]	Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Glu Val

[2772]	65	70	75	80
[2773]	Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr			
[2774]		85	90	95
[2775]	Phe Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Asn Pro Val Thr Pro			
[2776]		100	105	110
[2777]	Lys Pro Pro Tyr Tyr Asn			
[2778]		115		
[2779]	<210> 139			
[2780]	<211> 106			
[2781]	<212> PRT			
[2782]	<213> 智人			
[2783]	<400> 139			
[2784]	Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg			
[2785]	1	5	10	15
[2786]	Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg			
[2787]		20	25	30
[2788]	Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu			
[2789]		35	40	45
[2790]	Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln			
[2791]		50	55	60
[2792]	Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys			
[2793]	65	70	75	80
[2794]	Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly			
[2795]		85	90	95
[2796]	Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro			
[2797]		100	105	
[2798]	<210> 140			
[2799]	<211> 9			
[2800]	<212> PRT			
[2801]	<213> 人工序列			
[2802]	<220>			
[2803]	<223> D03抗体的人抗原结合结构域			
[2804]	<400> 140			
[2805]	Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Arg Met His			
[2806]	1	5		
[2807]	<210> 141			
[2808]	<211> 17			
[2809]	<212> PRT			
[2810]	<213> 人工序列			
[2811]	<220>			
[2812]	<223> D03抗体的人抗原结合结构域			
[2813]	<400> 141			

[2814]	Phe Ile Val Pro Ser Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
[2815]	1 5 10 15
[2816]	Gly
[2817]	<210> 142
[2818]	<211> 13
[2819]	<212> PRT
[2820]	<213> 人工序列
[2821]	<220>
[2822]	<223> D03抗体的人抗原结合结构域
[2823]	<400> 142
[2824]	Ala Arg Val Ser Arg Tyr Ala Pro Glu Pro Met Asp Val
[2825]	1 5 10
[2826]	<210> 143
[2827]	<211> 354
[2828]	<212> DNA
[2829]	<213> 人工序列
[2830]	<220>
[2831]	<223> VH序列
[2832]	<400> 143
[2833]	gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60
[2834]	tcctgtgcag cctctggatt cacctttggg agctatggca tgacttgggt ccgccaggct 120
[2835]	ccagggaaagg ggctggagtg ggtctcagtt attagtggaa gtggtggtgg gacatactac 180
[2836]	gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
[2837]	ctgcaaataga acagcctgag agccgaggac acggcgggtg actactgcgc caagggtcct 300
[2838]	agaatagtgg gcatggatgt gtggggccag ggaacaactg tcaccgtctc ctca 354
[2839]	<210> 144
[2840]	<211> 117
[2841]	<212> PRT
[2842]	<213> 人工序列
[2843]	<220>
[2844]	<223> VH序列
[2845]	<400> 144
[2846]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[2847]	1 5 10 15
[2848]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Ser Tyr
[2849]	20 25 30
[2850]	Gly Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2851]	35 40 45
[2852]	Ser Val Ile Ser Gly Ser Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[2853]	50 55 60
[2854]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[2855]	65 70 75 80

[2856] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [2857] 85 90 95
 [2858] Ala Lys Gly Pro Arg Ile Val Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
 [2859] 100 105 110
 [2860] Thr Val Thr Val Ser
 [2861] 115
 [2862] <210> 145
 [2863] <211> 5
 [2864] <212> PRT
 [2865] <213> 人工序列
 [2866] <220>
 [2867] <223> SEQ ID NO 144的CDR1氨基酸残基31-35
 [2868] <400> 145
 [2869] Ser Tyr Gly Met Thr
 [2870] 1 5
 [2871] <210> 146
 [2872] <211> 17
 [2873] <212> PRT
 [2874] <213> 人工序列
 [2875] <220>
 [2876] <223> SEQ ID NO 144的CDR2氨基酸残基50-65
 [2877] <400> 146
 [2878] Val Ile Ser Gly Ser Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 [2879] 1 5 10 15
 [2880] Gly
 [2881] <210> 147
 [2882] <211> 9
 [2883] <212> PRT
 [2884] <213> 人工序列
 [2885] <220>
 [2886] <223> SEQ ID NO 144的CDR3氨基酸残基95-102
 [2887] <400> 147
 [2888] Gly Pro Arg Ile Val Gly Met Asp Val
 [2889] 1 5
 [2890] <210> 148
 [2891] <211> 1338
 [2892] <212> DNA
 [2893] <213> 人工序列
 [2894] <220>
 [2895] <223> H序列
 [2896] <400> 148
 [2897] gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60

[2898]	tcctgtgcag cctctggatt cacctttggg agctatggca tgacttgggt ccgccaggct	120
[2899]	ccaggaagg ggctggagt ggtctcagtt attagtggaa gtggtggtg gacatactac	180
[2900]	gcagactccg tgaaggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240
[2901]	ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcgggtg actactgcgc caagggtcct	300
[2902]	agaatagtgg gcatggatgt gtggggccag ggaacaactg tcaccgtctc ctcagcttcc	360
[2903]	accaagggcc catccgtctt cccctggcg ccctgctcca ggagcacctc cgagagcaca	420
[2904]	gccgccctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgaac cggtgacggt gtctgtgaac	480
[2905]	tcaggcgcgc tgaccagcgg cgtgcacacc ttcccggtg tcctacagtc ctcaggactc	540
[2906]	tactccctca gcagcgtggt gaccgtgccc tccagcagct tgggcacgaa gacctacacc	600
[2907]	tgcaacgtag atcacaagcc cagcaacacc aagggtggaca agagagttga gtccaaatat	660
[2908]	gggtccccc at gccaccctg cccagcacct gagttcctgg ggggaccatc agtcttctg	720
[2909]	ttcccccaa aacccaagga cactctcatg atctcccga cccctgaggt cacgtgcgtg	780
[2910]	gtggtggacg tgagccagga agaccccag gtccagttca actggtacgt ggatggcgtg	840
[2911]	gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt tcaacagcac gtaccgtgtg	900
[2912]	gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaacg gcaaggagta caagtgaag	960
[2913]	gtctccaaca aaggcctccc gtctctccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag	1020
[2914]	ccccgagagc cacaggtgta caccctgccc ccatcccagg aggagatgac caagaaccag	1080
[2915]	gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc taccacagcg acatcgccgt ggagtgggag	1140
[2916]	agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc	1200
[2917]	tccttcttcc tctacagcag gctaaccgtg gacaagagca ggtggcagga ggggaatgtc	1260
[2918]	ttctcatgct ccgtgatgca tgaggtctcg cacaaccact acacacagaa gagcctctcc	1320
[2919]	ctgtctctgg gtaaatga	1338
[2920]	<210>	149
[2921]	<211>	445
[2922]	<212>	PRT
[2923]	<213>	人工序列
[2924]	<220>	
[2925]	<223>	H序列
[2926]	<400>	149
[2927]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[2928]	1 5 10 15	
[2929]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Ser Tyr	
[2930]	20 25 30	
[2931]	Gly Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[2932]	35 40 45	
[2933]	Ser Val Ile Ser Gly Ser Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val	
[2934]	50 55 60	
[2935]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
[2936]	65 70 75 80	
[2937]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[2938]	85 90 95	
[2939]	Ala Lys Gly Pro Arg Ile Val Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr	

[2940]		100		105		110
[2941]	Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro					
[2942]		115		120		125
[2943]	Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly					
[2944]		130		135		140
[2945]	Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn					
[2946]	145		150		155	160
[2947]	Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln					
[2948]		165		170		175
[2949]	Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser					
[2950]		180		185		190
[2951]	Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser					
[2952]		195		200		205
[2953]	Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys					
[2954]		210		215		220
[2955]	Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu					
[2956]	225		230		235	240
[2957]	Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu					
[2958]		245		250		255
[2959]	Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln					
[2960]		260		265		270
[2961]	Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys					
[2962]		275		280		285
[2963]	Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu					
[2964]		290		295		300
[2965]	Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys					
[2966]	305		310		315	320
[2967]	Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys					
[2968]		325		330		335
[2969]	Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser					
[2970]		340		345		350
[2971]	Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys					
[2972]		355		360		365
[2973]	Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln					
[2974]		370		375		380
[2975]	Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly					
[2976]	385		390		395	400
[2977]	Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln					
[2978]		405		410		415
[2979]	Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn					
[2980]		420		425		430
[2981]	His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys					

[2982]	435	440	445
[2983]	<210> 150		
[2984]	<211> 321		
[2985]	<212> DNA		
[2986]	<213> 人工序列		
[2987]	<220>		
[2988]	<223> VL序列		
[2989]	<400> 150		
[2990]	gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60	
[2991]	atcacttgtc gggcgagtc ggggtattagc agctggtag cctggtagtca gcagaaacca	120	
[2992]	gggaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	180	
[2993]	aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct	240	
[2994]	gaagattttg caacttatta ctgtcagcag gtattcagtt accctctcac ttttggcgga	300	
[2995]	gggaccaagg ttgagatcaa a	321	
[2996]	<210> 151		
[2997]	<211> 107		
[2998]	<212> PRT		
[2999]	<213> 人工序列		
[3000]	<220>		
[3001]	<223> VL序列		
[3002]	<400> 151		
[3003]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly		
[3004]	1 5 10 15		
[3005]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp		
[3006]	20 25 30		
[3007]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile		
[3008]	35 40 45		
[3009]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
[3010]	50 55 60		
[3011]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
[3012]	65 70 75 80		
[3013]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Phe Ser Tyr Pro Leu		
[3014]	85 90 95		
[3015]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
[3016]	100 105		
[3017]	<210> 152		
[3018]	<211> 11		
[3019]	<212> PRT		
[3020]	<213> 人工序列		
[3021]	<220>		
[3022]	<223> SEQ ID NO 151的CDR1氨基酸残基24-34		
[3023]	<400> 152		

[3024]	Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala
[3025]	1 5 10
[3026]	<210> 153
[3027]	<211> 7
[3028]	<212> PRT
[3029]	<213> 人工序列
[3030]	<220>
[3031]	<223> SEQ ID NO 151的CDR2氨基酸残基50-56
[3032]	<400> 153
[3033]	Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
[3034]	1 5
[3035]	<210> 154
[3036]	<211> 9
[3037]	<212> PRT
[3038]	<213> 人工序列
[3039]	<220>
[3040]	<223> SEQ ID NO 151的CDR3氨基酸残基89-97
[3041]	<400> 154
[3042]	Gln Gln Val Phe Ser Tyr Pro Leu Thr
[3043]	1 5
[3044]	<210> 155
[3045]	<211> 645
[3046]	<212> DNA
[3047]	<213> 人工序列
[3048]	<220>
[3049]	<223> L序列
[3050]	<400> 155
[3051]	gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
[3052]	atcaactgtc gggcgagtc gggattagc agctggtag cctggtagc gcagaaacca 120
[3053]	gggaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcacccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
[3054]	aggttcagcg gcagtgatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
[3055]	gaagattttg caactatta ctgtcagcag gtattcagtt accctctcac ttttgcgga 300
[3056]	gggaccaagg ttgagatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcac cttcccgcca 360
[3057]	tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
[3058]	cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggt gataacgccc tccaatcggg taactccag 480
[3059]	gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
[3060]	ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
[3061]	ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttag 645
[3062]	<210> 156
[3063]	<211> 214
[3064]	<212> PRT
[3065]	<213> 人工序列

[3066]	<220>
[3067]	<223> L序列
[3068]	<400> 156
[3069]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
[3070]	1 5 10 15
[3071]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
[3072]	20 25 30
[3073]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[3074]	35 40 45
[3075]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[3076]	50 55 60
[3077]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[3078]	65 70 75 80
[3079]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Phe Ser Tyr Pro Leu
[3080]	85 90 95
[3081]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[3082]	100 105 110
[3083]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[3084]	115 120 125
[3085]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[3086]	130 135 140
[3087]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[3088]	145 150 155 160
[3089]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[3090]	165 170 175
[3091]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[3092]	180 185 190
[3093]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[3094]	195 200 205
[3095]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[3096]	210
[3097]	<210> 157
[3098]	<211> 9
[3099]	<212> PRT
[3100]	<213> 人工序列
[3101]	<220>
[3102]	<223> 人ActRIIB的肽序列
[3103]	<400> 157
[3104]	Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr
[3105]	1 5
[3106]	<210> 158
[3107]	<211> 9

[3108]	<212>	PRT
[3109]	<213>	人工序列
[3110]	<220>	
[3111]	<223>	人ActRIIB的肽序列
[3112]	<400>	158
[3113]	Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp	
[3114]	1	5
[3115]	<210>	159
[3116]	<211>	10
[3117]	<212>	PRT
[3118]	<213>	人工序列
[3119]	<220>	
[3120]	<223>	人ActRIIB的肽序列
[3121]	<400>	159
[3122]	Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg	
[3123]	1	5 10
[3124]	<210>	160
[3125]	<211>	12
[3126]	<212>	PRT
[3127]	<213>	人工序列
[3128]	<220>	
[3129]	<223>	人ActRIIB的肽序列
[3130]	<400>	160
[3131]	Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg	
[3132]	1	5 10
[3133]	<210>	161
[3134]	<211>	10
[3135]	<212>	PRT
[3136]	<213>	人工序列
[3137]	<220>	
[3138]	<223>	人ActRIIA的肽序列
[3139]	<400>	161
[3140]	Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys	
[3141]	1	5 10
[3142]	<210>	162
[3143]	<211>	12
[3144]	<212>	PRT
[3145]	<213>	人工序列
[3146]	<220>	
[3147]	<223>	人ActRIIA的肽序列
[3148]	<400>	162
[3149]	Glu Cys Leu Phe Phe Asn Ala Asn Trp Glu Lys Asp	

[3150]	1	5	10
[3151]	<210> 163		
[3152]	<211> 12		
[3153]	<212> PRT		
[3154]	<213> 人工序列		
[3155]	<220>		
[3156]	<223> 人ActRIIA的肽序列		
[3157]	<400> 163		
[3158]	Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn Cys Tyr Asp Arg Thr		
[3159]	1	5	10
[3160]	<210> 164		
[3161]	<211> 360		
[3162]	<212> DNA		
[3163]	<213> 人工序列		
[3164]	<220>		
[3165]	<223> VH序列		
[3166]	<400> 164		
[3167]	caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaagggtt 60		
[3168]	tcctgcaagg catctggata caccttcacc tcgtaccgta tgcactgggt gcgacaggcc 120		
[3169]	cctggacaag ggcttgagtg gatgggattt atcgtgccta gtggtggtag cacaggctac 180		
[3170]	gcacagaagt tccagggcag agttaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240		
[3171]	atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcgggtg actactgcgc tagagtatct 300		
[3172]	aggtacgccc cagagccaat ggacgtatgg ggccaggga caactgtcac cgtctcctca 360		
[3173]	<210> 165		
[3174]	<211> 120		
[3175]	<212> PRT		
[3176]	<213> 人工序列		
[3177]	<220>		
[3178]	<223> VH序列		
[3179]	<400> 165		
[3180]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
[3181]	1	5	10 15
[3182]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr		
[3183]	20	25	30
[3184]	Arg Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
[3185]	35	40	45
[3186]	Gly Phe Ile Val Pro Ser Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe		
[3187]	50	55	60
[3188]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr		
[3189]	65	70	75 80
[3190]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[3191]	85	90	95

[3192] Ala Arg Val Ser Arg Tyr Ala Pro Glu Pro Met Asp Val Trp Gly Gln
 [3193] 100 105 110
 [3194] Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 [3195] 115 120
 [3196] <210> 166
 [3197] <211> 5
 [3198] <212> PRT
 [3199] <213> 人工序列
 [3200] <220>
 [3201] <223> SEQ ID NO 165的CDR1氨基酸残基31-35
 [3202] <400> 166
 [3203] Ser Tyr Arg Met His
 [3204] 1 5
 [3205] <210> 167
 [3206] <211> 17
 [3207] <212> PRT
 [3208] <213> 人工序列
 [3209] <220>
 [3210] <223> SEQ ID NO 165的CDR2氨基酸残基50-66
 [3211] <400> 167
 [3212] Phe Ile Val Pro Ser Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 [3213] 1 5 10 15
 [3214] Gly
 [3215] <210> 168
 [3216] <211> 11
 [3217] <212> PRT
 [3218] <213> 人工序列
 [3219] <220>
 [3220] <223> SEQ ID NO 165的CDR3氨基酸残基99-109
 [3221] <400> 168
 [3222] Val Ser Arg Tyr Ala Pro Glu Pro Met Asp Val
 [3223] 1 5 10
 [3224] <210> 169
 [3225] <211> 1344
 [3226] <212> DNA
 [3227] <213> 人工序列
 [3228] <220>
 [3229] <223> H序列
 [3230] <400> 169
 [3231] caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
 [3232] tcctgcaagg catctggata caccttcacc tcgtaccgta tgcactgggt gcgacaggcc 120
 [3233] cctggacaag ggcttgagtg gatgggattt atcgtgccta gtggtggtag cacaggctac 180

[3234]	gcacagaagt tccagggcag agttacatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac	240
[3235]	atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcgggtg actactgcgc tagagtatct	300
[3236]	aggtacgecc cagagccaat ggacgtatgg ggccagggaa caactgtcac cgtctctca	360
[3237]	gcttccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgcctt gctccaggag cacctccgag	420
[3238]	agcacagccg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtc	480
[3239]	tggaaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtgtctct acagtctca	540
[3240]	ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgcctcca gcagcttggg cacgaagacc	600
[3241]	tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc	660
[3242]	aaatatggtc ccccatgccc accctgccc gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc	720
[3243]	ttctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg	780
[3244]	tgcgtgggtg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat	840
[3245]	ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac	900
[3246]	cgtgtgttca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag	960
[3247]	tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccgctc tccatcgaga aaacctctc caaagccaaa	1020
[3248]	gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgccccat cccaggagga gatgaccaag	1080
[3249]	aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag	1140
[3250]	tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccggt gctggactcc	1200
[3251]	gacggctcct tcttctcta cagcaggcta accgtggaca agagcaggtg gcaggagggg	1260
[3252]	aatgtcttct catgtccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc	1320
[3253]	ctctccctgt ctctgggtaa atga	1344
[3254]	<210>	170
[3255]	<211>	447
[3256]	<212>	PRT
[3257]	<213>	人工序列
[3258]	<220>	
[3259]	<223>	H序列
[3260]	<400>	170
[3261]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
[3262]	1 5 10 15	
[3263]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr	
[3264]	20 25 30	
[3265]	Arg Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	
[3266]	35 40 45	
[3267]	Gly Phe Ile Val Pro Ser Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe	
[3268]	50 55 60	
[3269]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr	
[3270]	65 70 75 80	
[3271]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[3272]	85 90 95	
[3273]	Ala Arg Val Ser Arg Tyr Ala Pro Glu Pro Met Asp Val Trp Gly Gln	
[3274]	100 105 110	
[3275]	Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val	

[3276]	115	120	125
[3277]	Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala		
[3278]	130	135	140
[3279]	Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser		
[3280]	145	150	155
[3281]	Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val		
[3282]	165	170	175
[3283]	Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro		
[3284]	180	185	190
[3285]	Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys		
[3286]	195	200	205
[3287]	Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro		
[3288]	210	215	220
[3289]	Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val		
[3290]	225	230	235
[3291]	Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr		
[3292]	245	250	255
[3293]	Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu		
[3294]	260	265	270
[3295]	Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys		
[3296]	275	280	285
[3297]	Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser		
[3298]	290	295	300
[3299]	Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys		
[3300]	305	310	315
[3301]	Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile		
[3302]	325	330	335
[3303]	Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro		
[3304]	340	345	350
[3305]	Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu		
[3306]	355	360	365
[3307]	Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn		
[3308]	370	375	380
[3309]	Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser		
[3310]	385	390	395
[3311]	Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg		
[3312]	405	410	415
[3313]	Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu		
[3314]	420	425	430
[3315]	His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys		
[3316]	435	440	445
[3317]	<210> 171		

[3318]	<211> 321
[3319]	<212> DNA
[3320]	<213> 人工序列
[3321]	<220>
[3322]	<223> VL序列
[3323]	<400> 171
[3324]	gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
[3325]	atcacttgtc gggcgagtc gggattagc aggtggtag cctggatatca gcagaaacca 120
[3326]	gggaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
[3327]	aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
[3328]	gaagattttg caacttatta ctgtcagcag gcattctccc acccttggac ttttggcgga 300
[3329]	gggaccaagg ttgagatcaa a 321
[3330]	<210> 172
[3331]	<211> 107
[3332]	<212> PRT
[3333]	<213> 人工序列
[3334]	<220>
[3335]	<223> VL序列
[3336]	<400> 172
[3337]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
[3338]	1 5 10 15
[3339]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Arg Trp
[3340]	20 25 30
[3341]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[3342]	35 40 45
[3343]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[3344]	50 55 60
[3345]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[3346]	65 70 75 80
[3347]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Phe Ser His Pro Trp
[3348]	85 90 95
[3349]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[3350]	100 105
[3351]	<210> 173
[3352]	<211> 11
[3353]	<212> PRT
[3354]	<213> 人工序列
[3355]	<220>
[3356]	<223> SEQ ID NO 172的CDR1氨基酸残基24-34
[3357]	<400> 173
[3358]	Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Arg Trp Leu Ala
[3359]	1 5 10

[3360]	<210> 174
[3361]	<211> 7
[3362]	<212> PRT
[3363]	<213> 人工序列
[3364]	<220>
[3365]	<223> SEQ ID NO 172的CDR2氨基酸残基50-56
[3366]	<400> 174
[3367]	Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
[3368]	1 5
[3369]	<210> 175
[3370]	<211> 9
[3371]	<212> PRT
[3372]	<213> 人工序列
[3373]	<220>
[3374]	<223> SEQ ID NO 172的CDR3氨基酸残基89-97
[3375]	<400> 175
[3376]	Gln Gln Ala Phe Ser His Pro Trp Thr
[3377]	1 5
[3378]	<210> 176
[3379]	<211> 727
[3380]	<212> DNA
[3381]	<213> 人工序列
[3382]	<220>
[3383]	<223> L序列
[3384]	<400> 176
[3385]	gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
[3386]	atcacttgtc gggcgagtca gggatttagc aggtggtag cctggatatca gcagaaacca 120
[3387]	gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
[3388]	aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactetca ccatcagcag cctgcagcct 240
[3389]	gaagattttg caactatta ctgtcagcag gcattctccc acccttggac ttttggcgga 300
[3390]	gggaccaagg ttgagatcaa acgtaagggg ctcacagta attaattgag gtctggacat 360
[3391]	atacatgggt gacaatgaca tccactttgc ctttctctcc acaggaactg tggctgcacc 420
[3392]	atctgtcttc atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt 480
[3393]	gtgcctgctg aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc 540
[3394]	cctccaatcg ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta 600
[3395]	cagcctcagc agcacctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc 660
[3396]	ctgcgaagtc acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga 720
[3397]	gtgttag 727
[3398]	<210> 177
[3399]	<211> 214
[3400]	<212> PRT
[3401]	<213> 人工序列

[3402]	<220>
[3403]	<223> L序列
[3404]	<400> 177
[3405]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
[3406]	1 5 10 15
[3407]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Arg Trp
[3408]	20 25 30
[3409]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[3410]	35 40 45
[3411]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[3412]	50 55 60
[3413]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[3414]	65 70 75 80
[3415]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Phe Ser His Pro Trp
[3416]	85 90 95
[3417]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[3418]	100 105 110
[3419]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[3420]	115 120 125
[3421]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[3422]	130 135 140
[3423]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[3424]	145 150 155 160
[3425]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[3426]	165 170 175
[3427]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[3428]	180 185 190
[3429]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[3430]	195 200 205
[3431]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[3432]	210

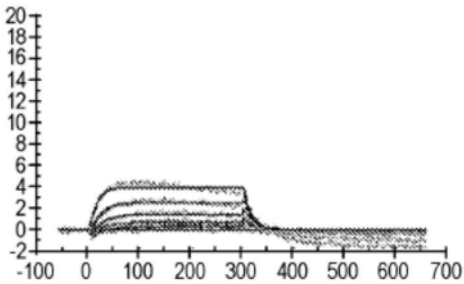


图1A

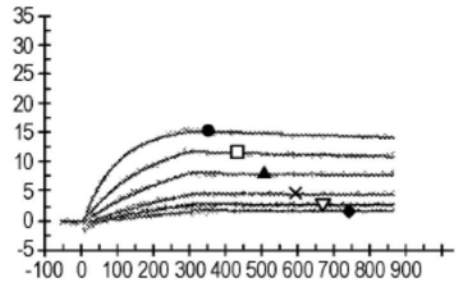


图1B

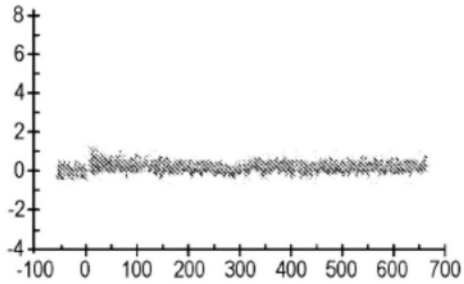


图1C

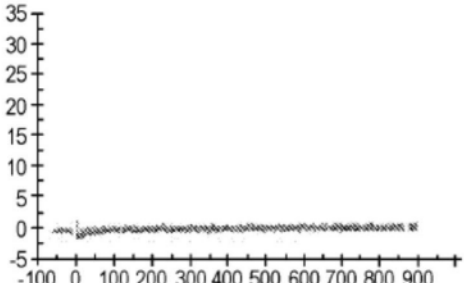


图1D

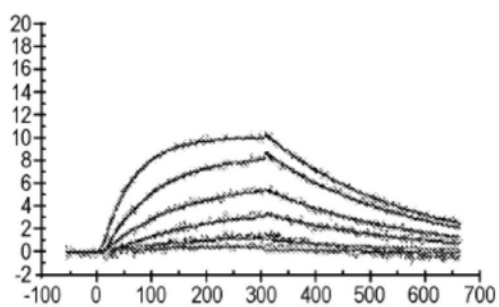


图1E

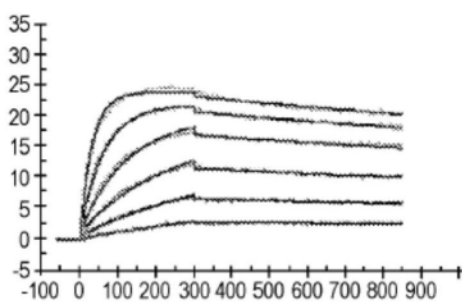


图1F

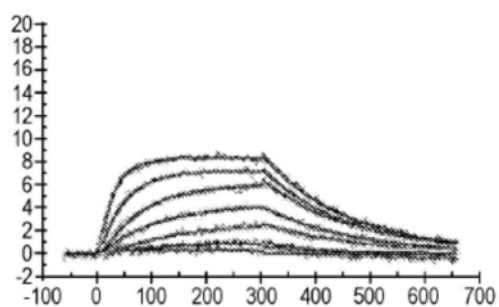


图1G

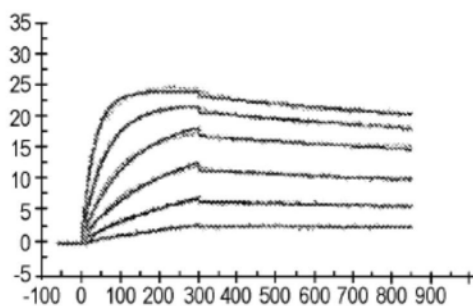


图1H

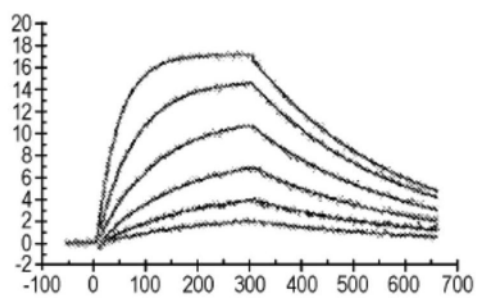


图1I

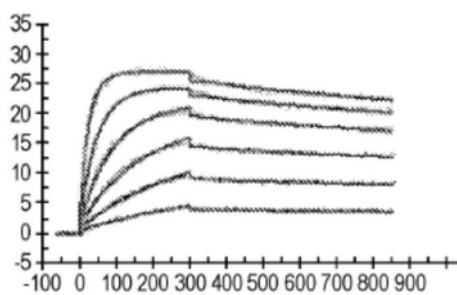


图1J

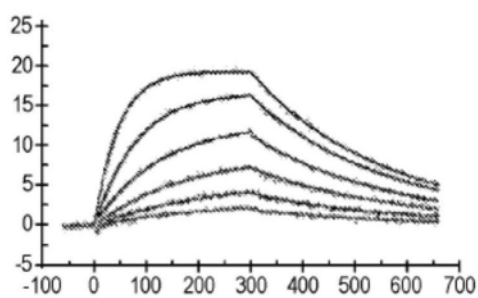


图1K

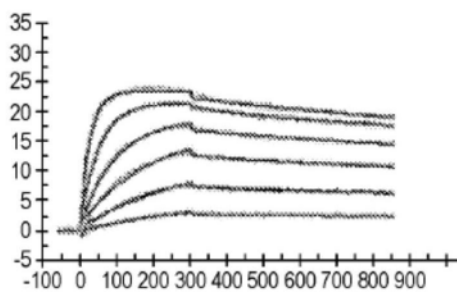


图1L

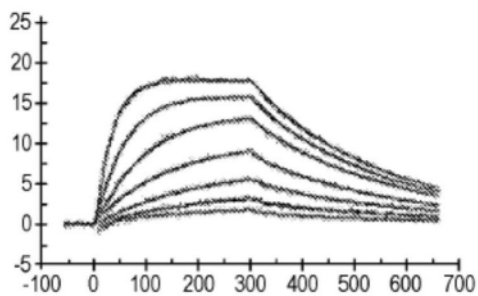


图1M

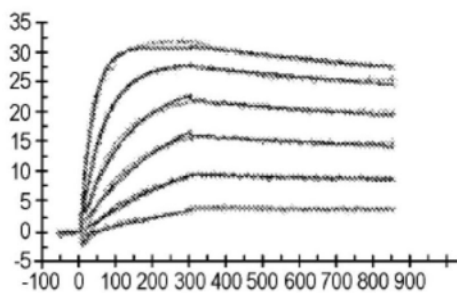


图1N

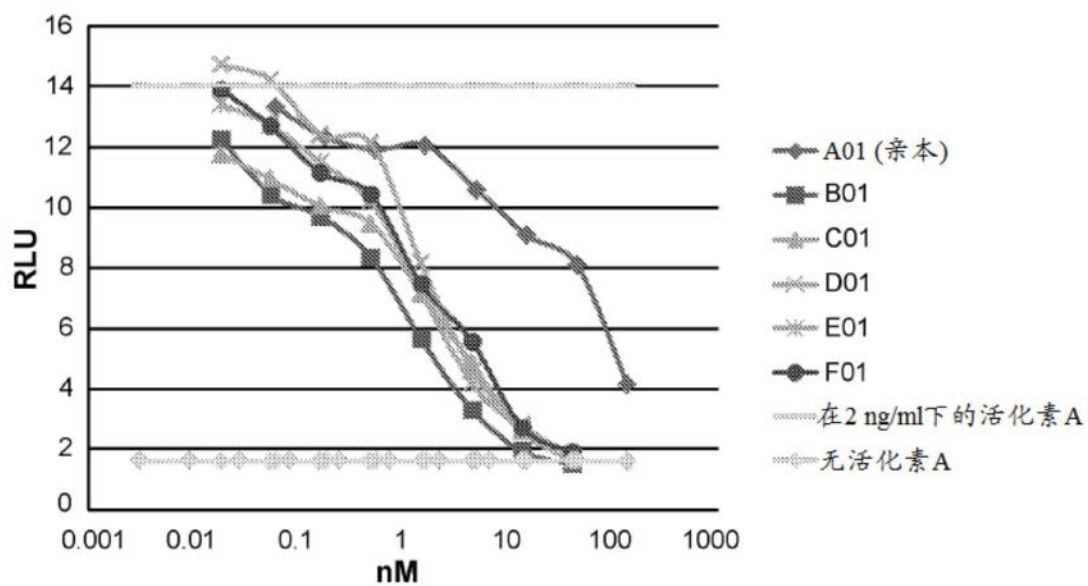


图2

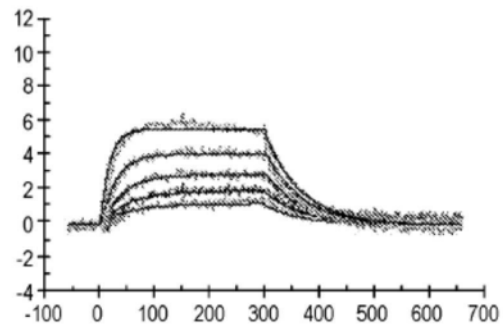


图3A

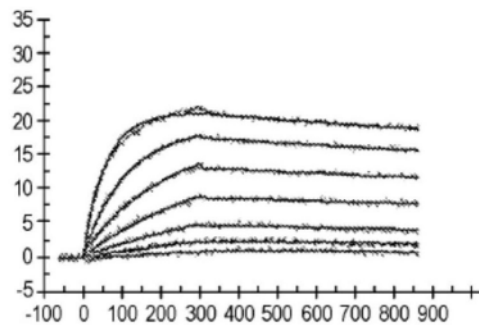


图3B

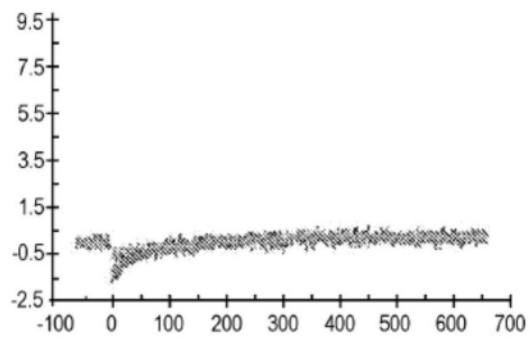


图3C

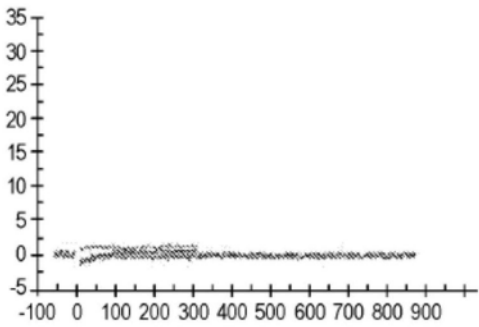


图3D

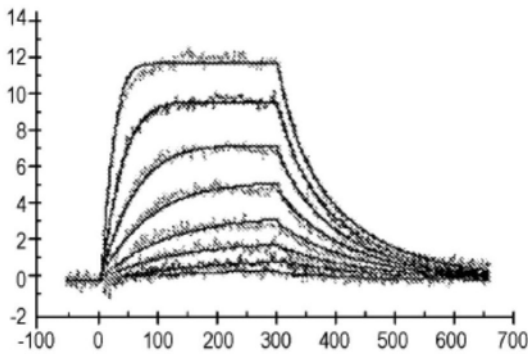


图3E

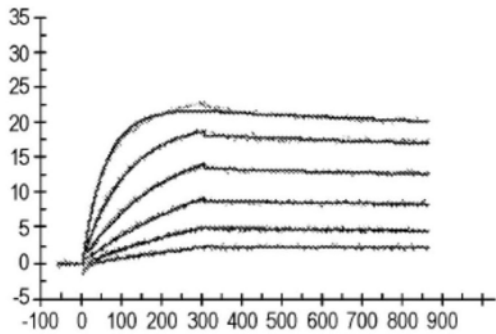


图3F

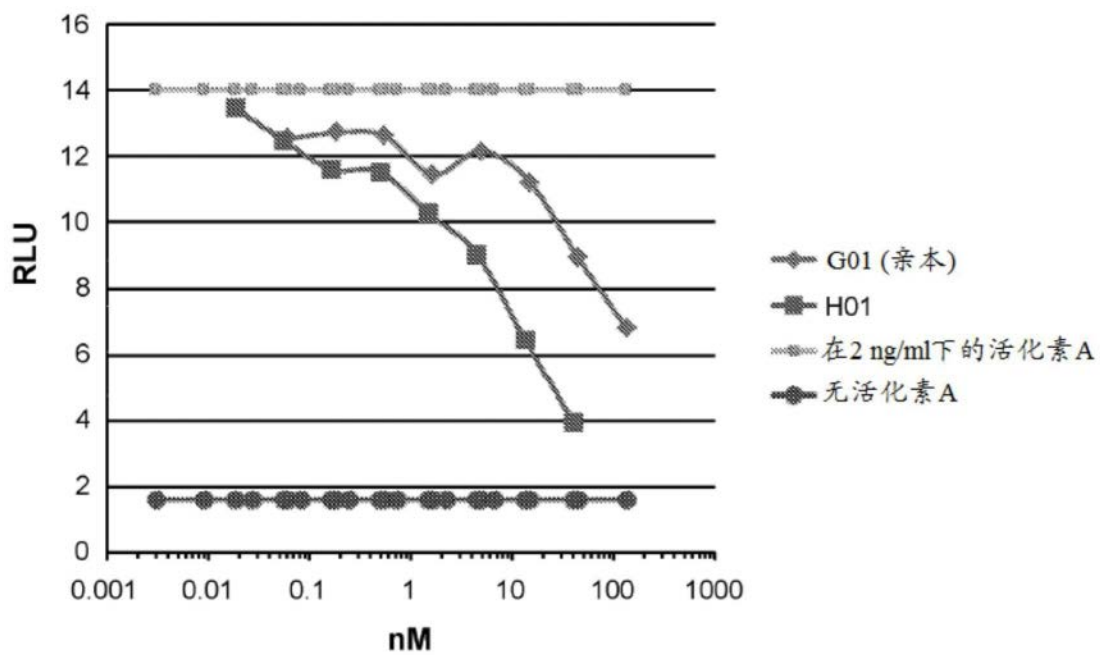


图4

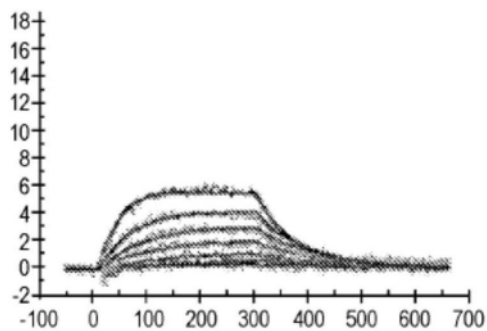


图5A

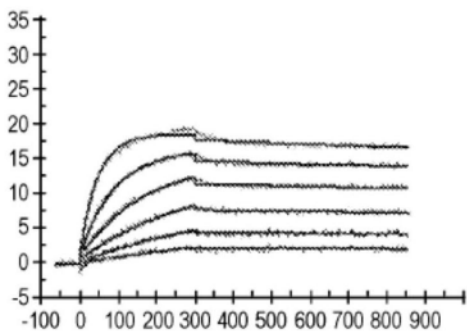


图5B

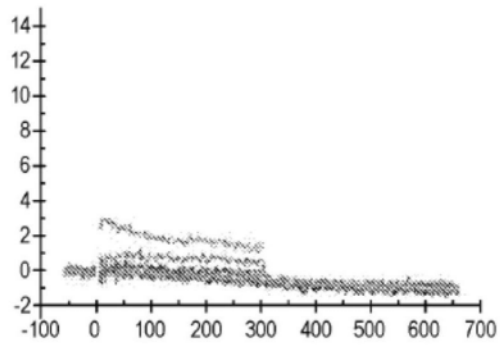


图5C

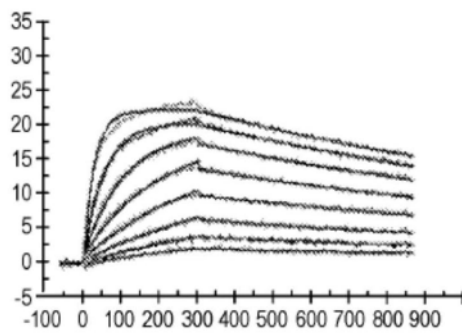


图5D

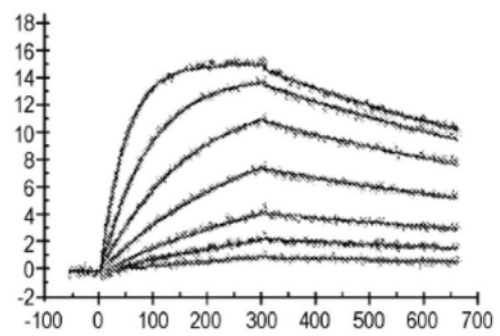


图5E

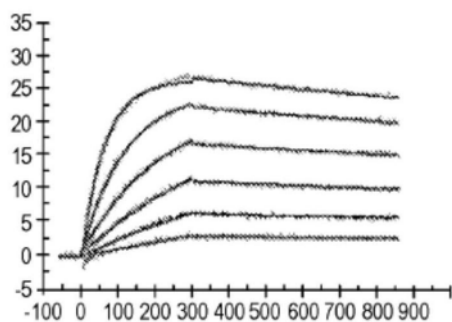


图5F

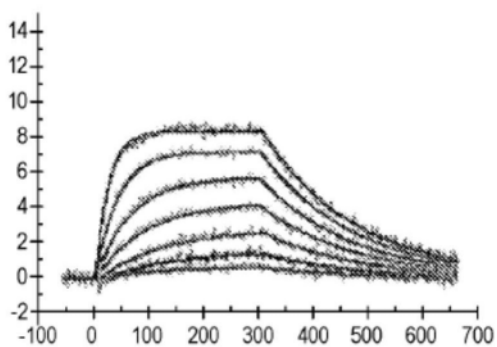


图5G

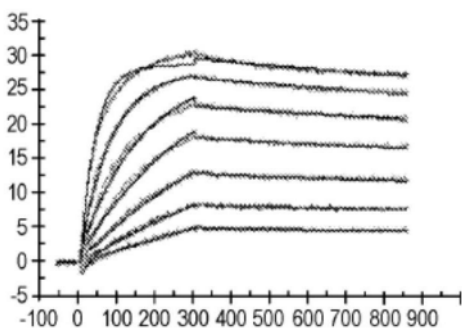


图5H

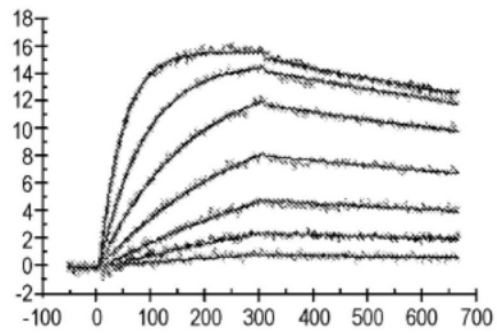


图5I

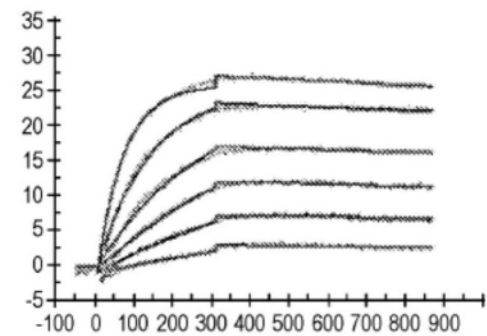


图5J

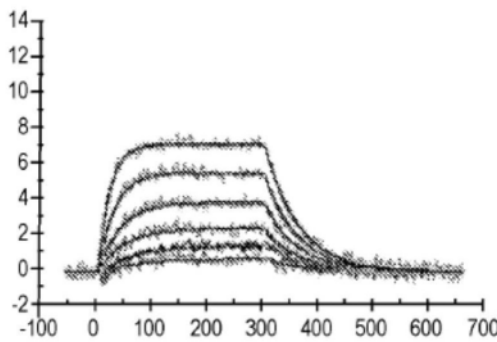


图5K

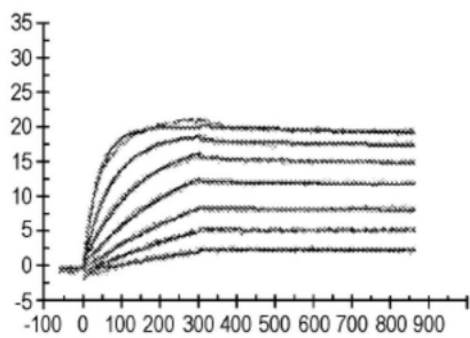


图5L

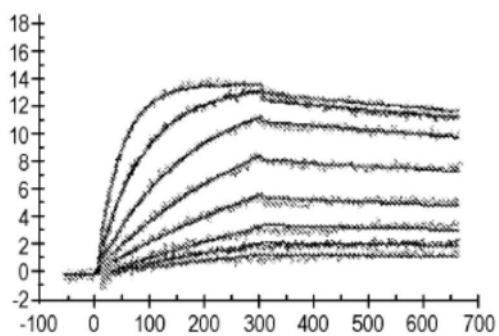


图5M

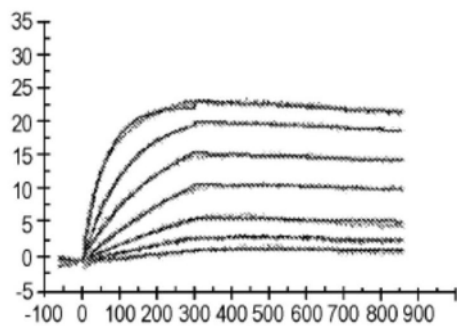


图5N

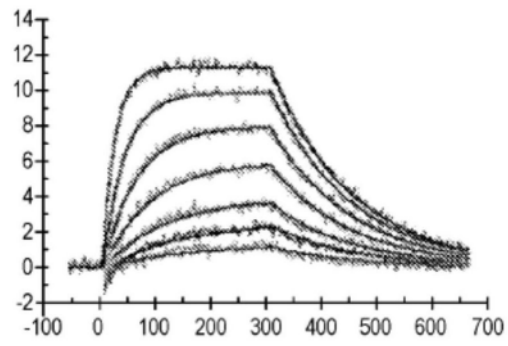


图50

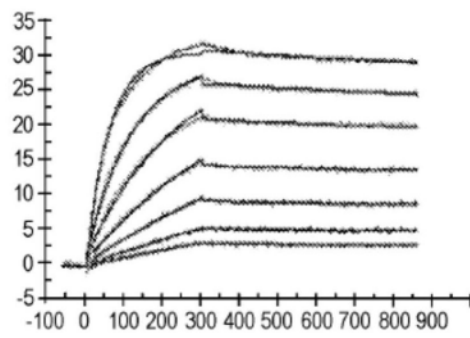


图5P

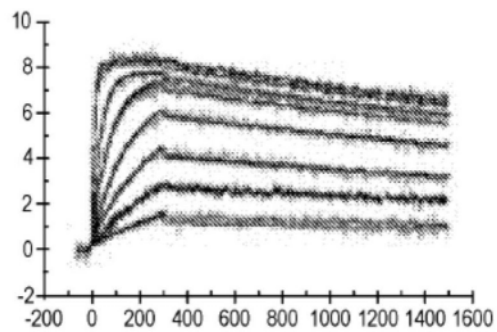


图5Q

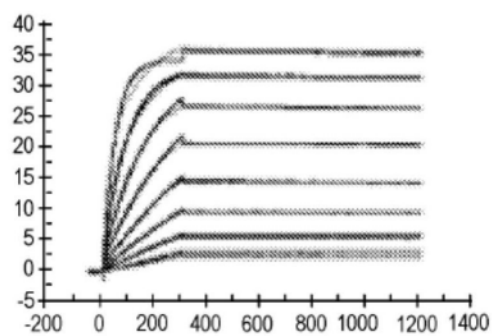


图5R

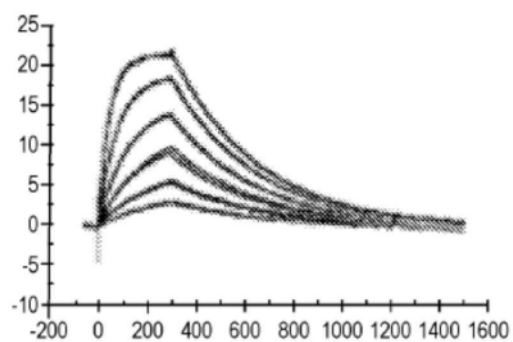


图5S

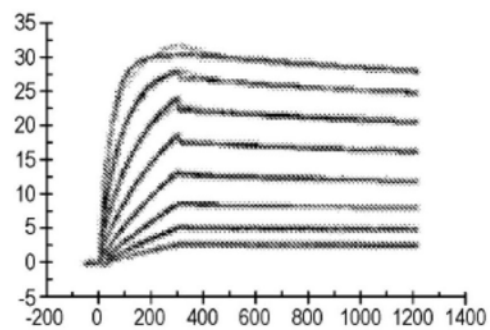


图5T

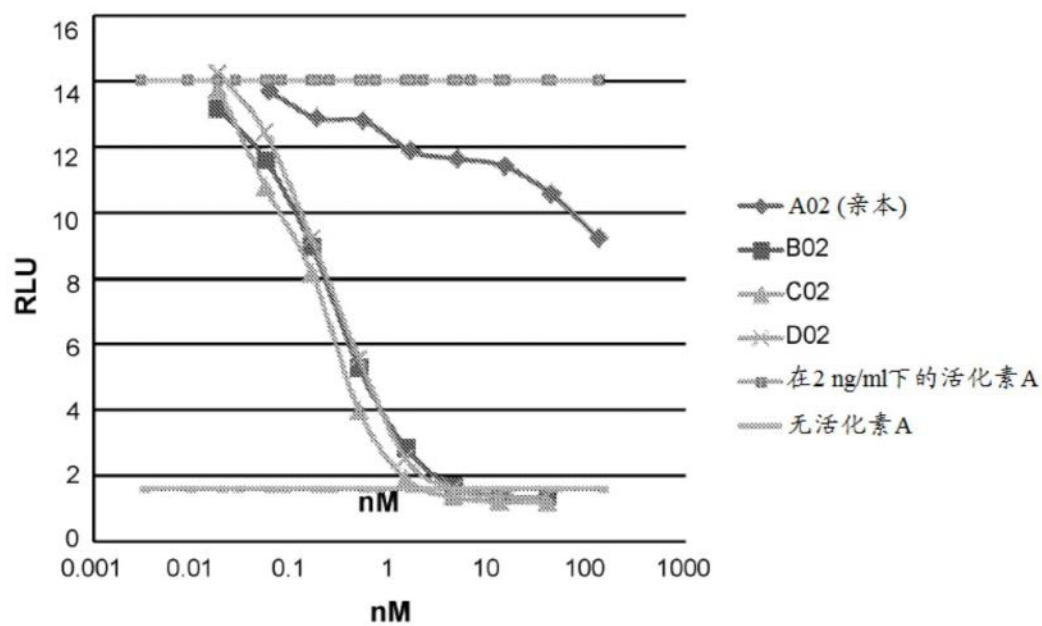


图6A

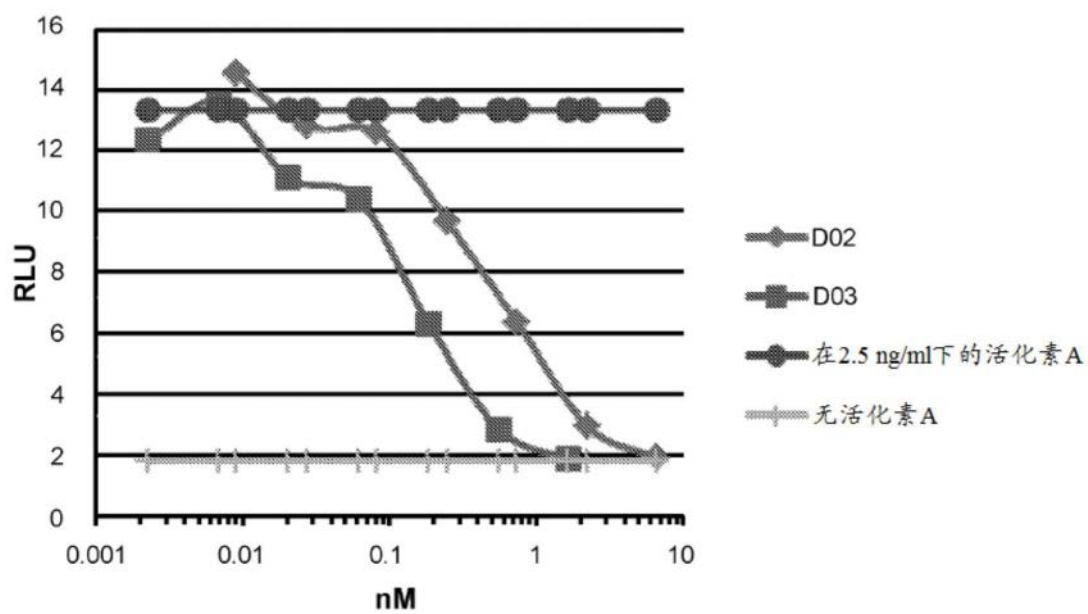


图6B

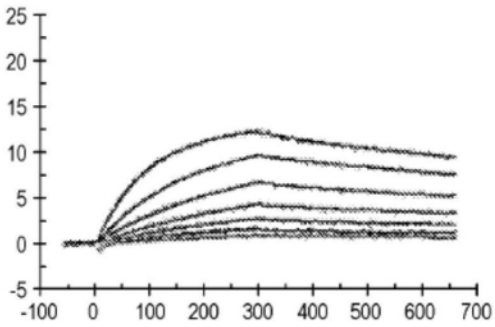


图7A

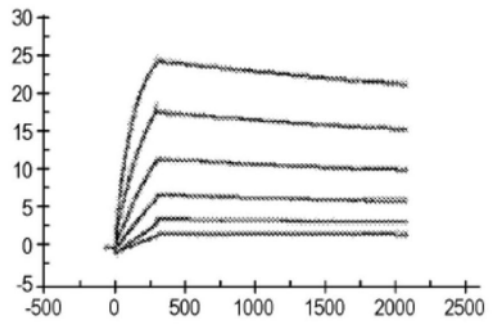


图7B

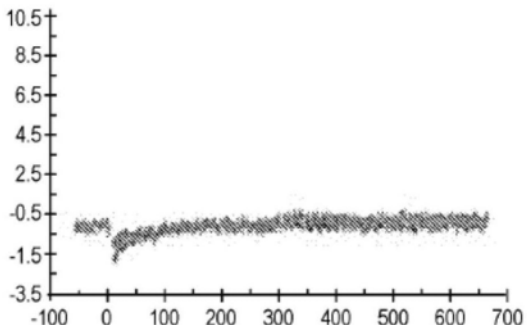


图7C

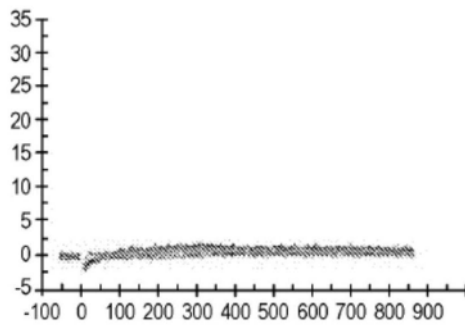


图7D

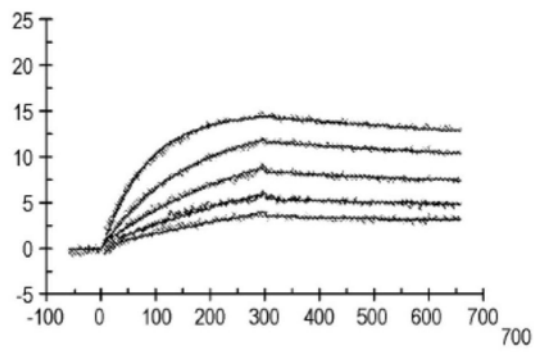


图7E

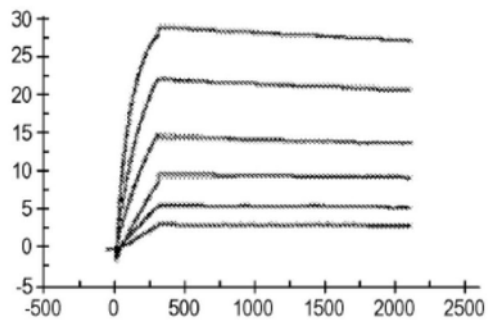


图7F

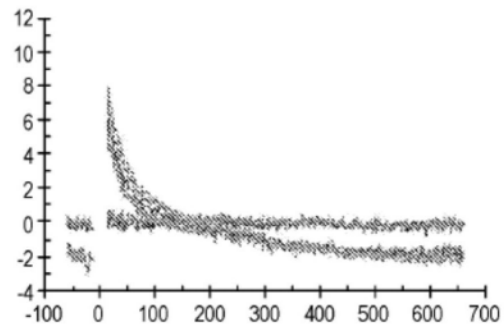


图8A

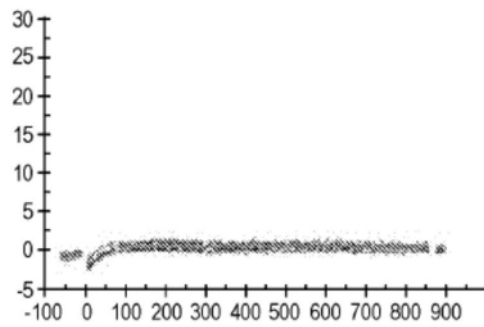


图8B

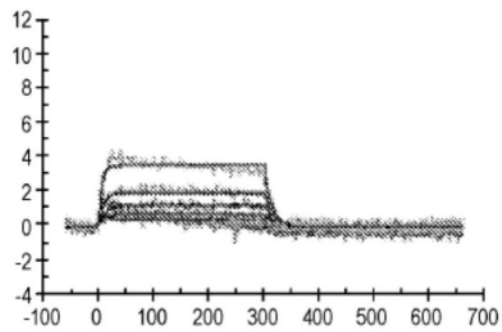


图8C

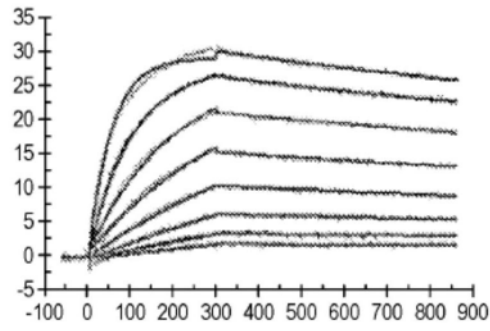


图8D

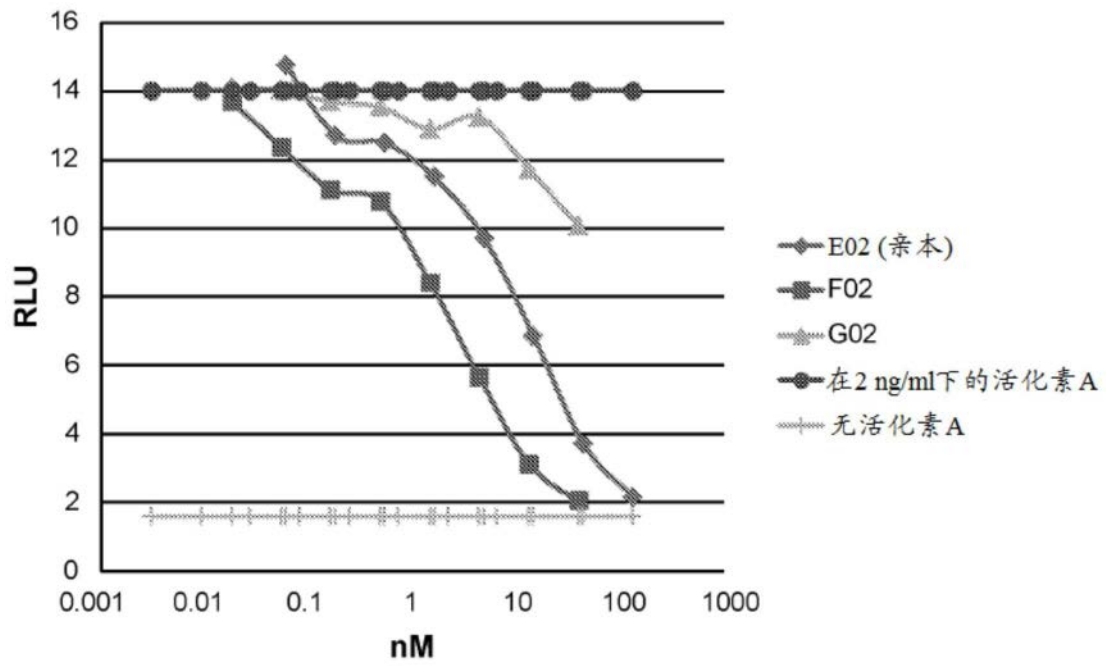


图9