

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202393287** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2024.03.27

(22) Дата подачи заявки
2022.06.07

(51) Int. Cl. *C12N 15/09* (2006.01)
A61K 48/00 (2006.01)
A61K 48/005 (2006.01)
A61K 48/0066 (2006.01)
C07H 21/00 (2006.01)
C12N 15/00 (2006.01)

(54) **КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ НАПРАВЛЕННОЙ ДОСТАВКИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ**

(31) **63/197,928**

(32) **2021.06.07**

(33) **US**

(86) **PCT/US2022/032561**

(87) **WO 2022/261136 2022.12.15**

(71) Заявитель:

**ФЛЭГШИП ПИОНИРИНГ
ИННОВЭЙШНЗ VII, ЛЛС (US)**

(72) Изобретатель:

**Ротшильдс Адриенн Мэри, Пладжиз
Николас МакКартни, Никод Шарлотт
Мэри, Маршалл Стивен, Кахведжян
Авак, Эчелард Янн Пол Гай Реджиз,
Афеян Нубар Богхос, Афеян Раффи,
Карлсон Скотт Мур, Кохар Вивек,
Блом Дэниел (US)**

(74) Представитель:

**Билык А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатъев А.В., Дмитриев
А.В., Бельтюкова М.В. (RU)**

(57) Предусмотрены композиции на основе макромолекул и родственные способы, которые обеспечивают осуществление направленной доставки терапевтических средств к эффекторным мишеням в желаемой клетке, ткани и/или органе, представляющим интерес, при сведении к минимуму или избегании нежелательной доставки к другим клеткам, тканям или органам. Описаны композиции и способы, относящиеся к макромолекулам, таким как ANDbody™, которые содержат домен, связывающий эффекторную мишень, специфический для эффекторной мишени, и адресный связывающий домен, специфический для адресной мишени.

A1

202393287

202393287

A1

КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ НАПРАВЛЕННОЙ ДОСТАВКИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

Настоящая заявка содержит перечень последовательностей, который был подан в электронном виде в формате ASCII и включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Указанная копия ASCII, созданная 6 июня 2022 года, имеет название 51666-002WO2_Sequence_Listing_6_6_22_ST25, и ее размер составляет 276968 байт.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Нежелательные нецелевые эффекты представляют собой проблему для желательных терапевтических мишеней, которые присутствуют в здоровых, а также пораженных заболеванием тканях.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении частично описаны композиции на основе макромолекул и родственные способы, которые обеспечивают осуществление направленной доставки терапевтических средств к эффекторным мишеням в желаемой клетке, ткани и/или органе, представляющим интерес, при сведении к минимуму или избегании нежелательной доставки к другим клеткам, тканям или органам. Как правило, композиции, описанные в данном документе, содержат макромолекулы, такие как ANDbody™, которые включают домен, связывающий эффекторную мишень, специфический для эффекторной мишени, и адресный связывающий домен, специфический для адресной мишени. Как правило, адресная мишень у субъекта достаточно ограничена для нацеливания макромолекулы на желаемые клетку, ткань или орган. В некоторых вариантах осуществления домен, связывающий эффекторную мишень, не влияет на эффекторную мишень в отсутствие домена, связывающего адресную мишень. Более того, домен, связывающий адресную мишень, не влияет на передачу сигналов при связывании адресной мишени. Однако локализация домена, связывающего эффекторную мишень, с помощью домена, связывающего адресную мишень, обеспечивает возможность домена, связывающего эффекторную мишень, связываться с эффекторной мишенью в достаточной степени, чтобы вызвать влияние на передачу сигналов эффекторной мишенью в клетке- или ткани-мишени. Композиции, описанные в данном документе, можно применять, например, для специфической доставки терапевтического средства в желаемое местоположение, например, клетку, ткань или орган, у субъекта, избегая при этом нежелательных нецелевых эффектов.

В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ локализации макромолекулы в ткани- или клетке-мишени субъекта, при этом способ включает

введение субъекту макромолекулы, содержащей первый сайт связывания и второй сайт связывания, где (a) первый сайт связывания является специфическим для эффекторной мишени у субъекта, и (b) второй сайт связывания является специфическим для адресной мишени, экспрессируемой в ткани- или клетке-мишени у субъекта; где (i) второй сайт связывания обеспечивает локализацию первого сайта связывания относительно адресной мишени, так что первый сайт связывания влияет на передачу сигналов эффекторной мишени в ткани- или клетке-мишени; (ii) второй сайт связывания по существу не влияет на передачу сигналов при связывании адресной мишени, и (iii) первый сайт связывания по существу не влияет на передачу сигналов эффекторной мишени в отсутствие локализации посредством второго сайта связывания, и обеспечение возможности локализации макромолекулы в ткани- или клетке-мишени субъекта.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 25% от количества макромолекулы, обнаруживаемого у субъекта, обнаруживаются в ткани- или клетке-мишени в момент времени от 1 до 7 дней после введения макромолекулы субъекту.

В некоторых вариантах осуществления действенность первого сайта связывания в ткани- или клетке-мишени существенно повышена по сравнению с эталонной макромолекулой, лишенной второго сайта связывания.

В некоторых вариантах осуществления первый сайт связывания характеризуется низкой аффинностью к эффекторной мишени.

В некоторых вариантах осуществления первый сайт связывания характеризуется низкой авидностью к эффекторной мишени.

В некоторых вариантах осуществления значение аффинности первого сайта связывания к эффекторной мишени является более низким, чем значение аффинности второго сайта связывания к адресной мишени.

В некоторых вариантах осуществления значение авидности первого сайта связывания к эффекторной мишени является более низким, чем значение авидности второго сайта связывания к адресной мишени.

В некоторых вариантах осуществления передача сигналов эффекторной мишени посредством макромолекулы в не являющейся мишенью ткани или клетке субъекта существенно снижена по сравнению с эталонной макромолекулой, лишенной второго сайта связывания.

В некоторых вариантах осуществления адресная мишень у субъекта экспрессируется регионально. В некоторых вариантах осуществления адресная мишень у субъекта экспрессируется местно. В некоторых вариантах осуществления экспрессия адресной мишени у субъекта ограничена типом клетки.

В некоторых вариантах осуществления адресная мишень у субъекта экспрессируется только клеткой, которая находится в специфическом клеточном состоянии.

В некоторых вариантах осуществления адресная мишень у субъекта экспрессируется только клеткой, которая находится в патологическом состоянии.

В некоторых вариантах осуществления первый сайт связывания или второй сайт связывания содержит полипептид.

В некоторых вариантах осуществления полипептид представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления макромолекула представляет собой антитело, содержащее первый сайт связывания, который является специфическим для эффекторной мишени у субъекта, и второй сайт связывания, который является специфическим для адресной мишени.

В некоторых вариантах осуществления полипептид представляет собой лиганд эффекторной мишени или лиганд адресной мишени.

В некоторых вариантах осуществления (а) первый сайт связывания содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, и второй сайт связывания содержит лиганд адресной мишени, или (b) первый сайт связывания содержит лиганд эффекторной мишени, и второй сайт связывания содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления ткань-мишень представляет собой кожу, и второй сайт связывания является специфическим для десмоглеина-1 (DSG-1).

В некоторых вариантах осуществления ткань-мишень представляет собой легочную ткань, и второй сайт связывания является специфическим для RAGE.

В некоторых вариантах осуществления ткань-мишень представляет собой ткань почки, и второй сайт связывания является специфическим для кадгерина 16 (CDH16).

В некоторых вариантах осуществления ткань-мишень представляет собой ткань кишечника, и второй сайт связывания является специфическим для кадгерина 17 (CDH17).

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрена макромолекула, содержащая первый сайт связывания и второй сайт связывания, где (а) первый сайт связывания является специфическим для эффекторной мишени у субъекта, и (b) второй сайт связывания является специфическим для адресной мишени, экспрессируемой в ткани- или клетке-мишени у субъекта; где (i) второй сайт связывания обеспечивает локализацию первого сайта связывания относительно адресной мишени, так что первый сайт связывания влияет на передачу сигналов эффекторной мишени в ткани- или клетке-мишени; (ii) второй сайт связывания по существу не влияет на передачу сигналов при

связывании адресной мишени, и (iii) первый сайт связывания по существу не влияет на передачу сигналов эффекторной мишени в отсутствие локализации посредством второго сайта связывания.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрена макромолекула, содержащая первый сайт связывания и второй сайт связывания, где (a) первый сайт связывания является специфическим для эффекторной мишени у субъекта, и (b) второй сайт связывания является специфическим для адресной мишени, экспрессируемой в ткани- или клетке-мишени у субъекта; где (i) второй сайт связывания обеспечивает локализацию первого сайта связывания относительно адресной мишени, так что первый сайт связывания влияет на передачу сигналов эффекторной мишени в ткани- или клетке-мишени; (ii) второй сайт связывания по существу не влияет на передачу сигналов при связывании адресной мишени, и (iii) первый сайт связывания по существу не влияет на передачу сигналов эффекторной мишени в отсутствие локализации посредством второго сайта связывания, и при этом локализация макромолекулы в не являющейся мишенью ткани или клетке существенно уменьшается по сравнению с локализацией эталонной макромолекулы, лишенной второго сайта связывания.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрена макромолекула, содержащая первый сайт связывания и второй сайт связывания, где (a) первый сайт связывания является специфическим для эффекторной мишени у субъекта, и (b) второй сайт связывания является специфическим для адресной мишени, экспрессируемой в ткани- или клетке-мишени у субъекта; где (i) второй сайт связывания обеспечивает локализацию первого сайта связывания относительно адресной мишени, так что первый сайт связывания влияет на передачу сигналов эффекторной мишени в ткани- или клетке-мишени; (ii) второй сайт связывания по существу не влияет на передачу сигналов при связывании адресной мишени, и (iii) первый сайт связывания по существу не влияет на передачу сигналов эффекторной мишени в отсутствие локализации посредством второго сайта связывания, и при этом локализация макромолекулы в ткани- или клетке-мишени существенно повышена по сравнению с локализацией эталонной макромолекулы, лишенной второго сайта связывания.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрена макромолекула, содержащая первый сайт связывания и второй сайт связывания, где (a) первый сайт связывания является специфическим для эффекторной мишени у субъекта, и (b) второй сайт связывания является специфическим для адресной мишени, экспрессируемой в ткани- или клетке-мишени у субъекта; где (i) второй сайт связывания обеспечивает локализацию первого сайта связывания относительно адресной мишени, так что первый

сайт связывания влияет на передачу сигналов эффекторной мишени в ткани- или клетке-мишени; (ii) второй сайт связывания по существу не влияет на передачу сигналов при связывании адресной мишени, и (iii) первый сайт связывания по существу не влияет на передачу сигналов эффекторной мишени в отсутствие локализации посредством второго сайта связывания, и при этом по меньшей мере **25%** от количества макромолекулы, вводимого субъекту, обнаруживается в ткани- или клетке-мишени в момент времени от 1 до 7 дней после введения.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрена макромолекула, содержащая первый сайт связывания и второй сайт связывания, где (a) первый сайт связывания является специфическим для эффекторной мишени у субъекта, и (b) второй сайт связывания является специфическим для адресной мишени, экспрессируемой в ткани- или клетке-мишени у субъекта; где (i) второй сайт связывания обеспечивает локализацию первого сайта связывания относительно адресной мишени, так что первый сайт связывания влияет на передачу сигналов эффекторной мишени в ткани- или клетке-мишени; (ii) второй сайт связывания по существу не влияет на передачу сигналов при связывании адресной мишени, и (iii) первый сайт связывания по существу не влияет на передачу сигналов эффекторной мишени в отсутствие локализации посредством второго сайта связывания, и при этом значение аффинности первого сайта связывания к эффекторной мишени является более низким, чем значение аффинности второго сайта связывания к адресной мишени.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрена макромолекула, содержащая первый сайт связывания и второй сайт связывания, где (a) первый сайт связывания является специфическим для эффекторной мишени у субъекта, и (b) второй сайт связывания является специфическим для адресной мишени, экспрессируемой в ткани- или клетке-мишени у субъекта; где (i) второй сайт связывания обеспечивает локализацию первого сайта связывания относительно адресной мишени, так что первый сайт связывания влияет на передачу сигналов эффекторной мишени в ткани- или клетке-мишени; (ii) второй сайт связывания по существу не влияет на передачу сигналов при связывании адресной мишени, и (iii) первый сайт связывания по существу не влияет на передачу сигналов эффекторной мишени в отсутствие локализации посредством второго сайта связывания, и при этом значение avidности первого сайта связывания к эффекторной мишени является более низким, чем значение avidности второго сайта связывания к адресной мишени.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрена макромолекула, содержащая первый сайт связывания и второй сайт связывания, где (a) первый сайт

связывания является специфическим для эффекторной мишени у субъекта, и (b) второй сайт связывания является специфическим для адресной мишени, экспрессируемой в ткани- или клетке-мишени у субъекта; где (i) второй сайт связывания обеспечивает локализацию первого сайта связывания относительно адресной мишени, так что первый сайт связывания влияет на передачу сигналов эффекторной мишени в ткани- или клетке-мишени; (ii) второй сайт связывания по существу не влияет на передачу сигналов при связывании адресной мишени, и (iii) первый сайт связывания по существу не влияет на передачу сигналов эффекторной мишени в отсутствие локализации посредством второго сайта связывания, и при этом действенность первого сайта связывания в ткани- или клетке-мишени существенно повышена по сравнению с эталонной макромолекулой, лишенной второго сайта связывания.

В некоторых вариантах осуществления первый сайт связывания характеризуется низкой аффинностью к эффекторной мишени.

В некоторых вариантах осуществления первый сайт связывания характеризуется низкой авидностью к эффекторной мишени.

В некоторых вариантах осуществления значение аффинности первого сайта связывания к эффекторной мишени является более низким, чем значение аффинности второго сайта связывания к адресной мишени.

В некоторых вариантах осуществления значение авидности первого сайта связывания к эффекторной мишени является более низким, чем значение авидности второго сайта связывания к адресной мишени.

В некоторых вариантах осуществления (a) значение K_d первого сайта связывания для эффекторной мишени является более высоким, чем значение K_d второго сайта связывания для адресной мишени; (b) значение EC_{50} первого сайта связывания для эффекторной мишени является более высоким, чем значение EC_{50} второго сайта связывания для адресной мишени, или (c) значение IC_{50} первого сайта связывания для эффекторной мишени является более высоким, чем значение IC_{50} второго сайта связывания для адресной мишени.

В некоторых вариантах осуществления первый сайт связывания характеризуется значением аффинности к эффекторной мишени, которое в по меньшей мере приблизительно 2 раза, по меньшей мере приблизительно 5 раз или по меньшей мере приблизительно 10 раз меньше, чем значение аффинности второго связывающего сайта к адресной мишени.

В некоторых вариантах осуществления аффинность второго сайта связывания характеризуется значением K_d , составляющим более приблизительно 1 нМ, более

приблизительно 2 нМ или более приблизительно 50 нМ.

В некоторых вариантах осуществления эффекторная мишень представляет собой белок, липид или сахар.

В некоторых вариантах осуществления эффекторная мишень представляет собой мишень, ассоциированную с клеточной мембраной.

В некоторых вариантах осуществления эффекторная мишень представляет собой белок. В некоторых вариантах осуществления эффекторная мишень представляет собой секретлируемый белок.

В некоторых вариантах осуществления эффекторная мишень кодируется геном, выбранным из группы, состоящей из генов, перечисленных в таблице 1.

В некоторых вариантах осуществления макромолекула проявляет агонизм в отношении эффекторной мишени.

В некоторых вариантах осуществления макромолекула проявляет антагонизм в отношении эффекторной мишени.

В некоторых вариантах осуществления адресная мишень представляет собой белок, липид или сахар.

В некоторых вариантах осуществления адресная мишень представляет собой белок.

В некоторых вариантах осуществления экспрессия эффекторной мишени или адресной мишени представляет собой экспрессию последовательности РНК, кодирующей эффекторную мишень или адресную мишень.

В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии эффекторной мишени или адресной мишени оценивается с применением набора данных последовательностей РНК.

В некоторых вариантах осуществления набор данных последовательностей РНК представляет собой набор данных из проекта "Экспрессия генотипа ткани" (GTEx) или набор данных из проекта "Атлас белков человека" (HPA).

В некоторых вариантах осуществления экспрессия эффекторной мишени или адресной мишени представляет собой экспрессию белка.

В некоторых вариантах осуществления эффекторная мишень у субъекта экспрессируется системно.

В некоторых вариантах осуществления эффекторная мишень у субъекта экспрессируется регионально.

В некоторых вариантах осуществления эффекторная мишень у субъекта экспрессируется местно.

В некоторых вариантах осуществления адресная мишень у субъекта экспрессируется регионально.

В некоторых вариантах осуществления адресная мишень у субъекта экспрессируется местно.

В некоторых вариантах осуществления экспрессия адресной мишени у субъекта ограничена типом клетки.

В некоторых вариантах осуществления адресная мишень представляет собой растворимый белок или белок, ассоциированный с внеклеточным матриксом (ЕСМ), и он не присутствует в обнаруживаемых количествах на поверхности клетки.

В некоторых вариантах осуществления адресная мишень экспрессируется в ЕСМ и не присутствует в обнаруживаемых количествах где-либо еще у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления адресная мишень у субъекта экспрессируется только клеткой, которая находится в специфическом клеточном состоянии.

В некоторых вариантах осуществления адресная мишень у субъекта экспрессируется только клеткой, которая находится в патологическом состоянии.

В некоторых вариантах осуществления адресная мишень не экспрессируется в ткани, в которой связывание второго сайта связывания с эффекторной мишенью является вредным для субъекта.

В некоторых вариантах осуществления сайт связывания адресной мишени не связывается в обнаруживаемых количествах с сайтом связывания природного лиганда адресной мишени.

В некоторых вариантах осуществления экспрессия эффекторной мишени или адресной мишени включает экспрессию в одном или нескольких из малой слюнной железы, щитовидной железы, легкого, молочной железы, ткани молочной железы, поджелудочной железы, надпочечника, печени, почки, коркового вещества почки, мозгового вещества почки, висцеральной жировой ткани, сальника, тонкой кишки, терминального отдела подвздошной кишки, фаллопиевой трубы, яичника, матки, кожи, не подвергавшейся воздействию солнечных лучей, надлобковой кожи, шейки матки, эндоцервикса, экзоцервикса, влагалища, кожи, подвергавшейся воздействию солнечных лучей, кожи голени, коры передней части поясной извилины, поля Бродмана 24 (ВА24), базальных ганглиев, хвостатого ядра, путамена, прилежащего ядра, гипоталамуса, миндаля, гиппокампа, мозжечка, полушария мозжечка, черной субстанции, гипофиза, спинного мозга, шейного отдела спинного мозга, артерии, аорты, сердца, ушка предсердия, коронарной артерии, левого желудочка, пищевода, слизистой оболочки пищевода, мышечного слоя пищевода, желудочно-пищеводного перехода, селезенки, желудка, толстой кишки, поперечно-ободочной кишки, сигмовидной кишки, яичка, клеток цельной крови, EBV-трансформированных лимфоцитов, тканей большеберцовой артерии

или большеберцового нерва.

В некоторых вариантах осуществления экспрессия эффекторной мишени или адресной мишени включает экспрессию в тканях кожи, легочной ткани, ткани почки или ткани кишечника. В некоторых вариантах осуществления экспрессия адресной мишени существенно выше в тканях кожи, легочной ткани, ткани почки или ткани кишечника, чем в любой другой ткани.

В некоторых вариантах осуществления эффекторная мишень и/или адресная мишень экспрессируются на структурной ткани у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления эффекторная мишень и адресная мишень находятся на одной и той же клетке.

В некоторых вариантах осуществления эффекторная мишень и адресная мишень находятся на разных клетках.

В некоторых вариантах осуществления эффекторная мишень и адресная мишень находятся на разных клетках одного и того же типа клетки.

В некоторых вариантах осуществления эффекторная мишень и адресная мишень находятся на разных клетках разных типов клетки.

В некоторых вариантах осуществления эффекторная мишень и адресная мишень находятся на разных клетках в одной и той же ткани.

В некоторых вариантах осуществления (а) эффекторная мишень находится на циркулирующей клетке, и адресная мишень находится на заключенной в ткани клетке, или (б) эффекторная мишень находится на заключенной в ткани клетке, и адресная мишень находится на циркулирующей клетке.

В некоторых вариантах осуществления эффекторная мишень и адресная мишень находятся на разных клетках, расположенных в пределах 100 нм друг от друга у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления либо эффекторная мишень, либо адресная мишень присутствует на поверхности клетки.

В некоторых вариантах осуществления макромолекула представляет собой полинуклеотид ДНК.

В некоторых вариантах осуществления макромолекула содержит РНК или конъюгат РНК-полипептид.

В некоторых вариантах осуществления макромолекула содержит полипептид. В некоторых вариантах осуществления макромолекула представляет собой полипептид.

В некоторых вариантах осуществления полипептид представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления каждый из первого сайта связывания и второго

сайта связывания содержит VH и/или VL.

В некоторых вариантах осуществления макромолекула представляет собой антитело, содержащее первый сайт связывания, который является специфическим для эффекторной мишени у субъекта, и второй сайт связывания, который является специфическим для адресной мишени.

В некоторых вариантах осуществления макромолекула представляет собой асимметричное антитело или симметричное антитело.

В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент предусматривает scFv, BsIgG, фрагмент BsAb, BiTE, перенацеливающий белок с двойной аффинностью (DART), тандемное диатело (TandAb), диатело, Fab2, ди-scFv, химически соединенный F(ab')₂, молекулу Ig с 2, 3 или 4 разными антигенсвязывающими сайтами, DVI-IgG "четыре в одном", ImmTac, тело HSA, IgG-IgG, Cov-X-Body, scFv1-PEG-scFv₂, добавленный IgG, DVD-IgG, аффитело, аффилин, аффимер, аффитин, альфатело, антикалин, авимер, DARPin, Fynomer, монотело, наноCLAMP, бис-Fab, Fv, Fab, Fab'-SH, линейное антитело, scFv, антитело только с тяжелой цепью (Humabody), ScFab, фрагмент антитела IgG, антитело с одноцепочечной вариабельной областью, однодоменное антитело с тяжелой цепью, биспецифическое тройное антитело, BiKE, CrossMAb, dsDb, scDb, тандем dAb/VHH, тройное dAb VHH, тетравалентное dAb/VHH, Fab-scFv, Fab-Fv или DART-Fc, аднектин, ингибитор типа Кунитца или рецептор-ловушку.

В некоторых вариантах осуществления полипептид представляет собой лиганд эффекторной мишени или лиганд адресной мишени.

В некоторых вариантах осуществления лиганд представляет собой природный лиганд, модифицированный лиганд или синтетический лиганд.

В некоторых вариантах осуществления эффекторная мишень или адресная мишень представляет собой рецептор, и полипептид представляет собой его лиганд.

В некоторых вариантах осуществления первый сайт связывания содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, и второй сайт связывания содержит лиганд адресной мишени.

В некоторых вариантах осуществления первый сайт связывания содержит лиганд эффекторной мишени, и второй сайт связывания содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности первого и второго сайтов связывания идентичны на по меньшей мере приблизительно 10%, идентичны на по меньшей мере приблизительно 20%, идентичны на по меньшей мере

приблизительно 30%, идентичны на по меньшей мере приблизительно 40%, идентичны на по меньшей мере приблизительно 50%, идентичны на по меньшей мере приблизительно 60% или идентичны на по меньшей мере приблизительно 70%.

В некоторых вариантах осуществления адресная мишень характеризуется значением коэффициента Джини, составляющим более приблизительно 0,4, приблизительно 0,5, приблизительно 0,57, приблизительно 0,65, приблизительно 0,7, приблизительно 0,85, приблизительно 0,90 или приблизительно 0,95.

В некоторых вариантах осуществления адресная мишень характеризуется значением Тау-коэффициента, составляющим более приблизительно 0,67, приблизительно 0,75, приблизительно 0,8, приблизительно 0,85, приблизительно 0,90 или приблизительно 0,95.

В некоторых вариантах осуществления эффекторная мишень характеризуется значением коэффициента Джини, составляющим менее приблизительно 0,25, приблизительно 0,20 или приблизительно 0,15.

В некоторых вариантах осуществления эффекторная мишень характеризуется значением Тау-коэффициента, составляющим менее приблизительно 0,25, приблизительно 0,20 или приблизительно 0,15.

В некоторых вариантах осуществления макромолекула дополнительно содержит третий сайт связывания. В некоторых вариантах осуществления третий сайт связывания является таким же, как первый сайт связывания. В некоторых вариантах осуществления третий сайт связывания является таким же, как второй сайт связывания.

В некоторых вариантах осуществления первый сайт связывания и второй сайт связывания непосредственно соединены друг с другом в макромолекуле.

В некоторых вариантах осуществления первый сайт связывания и второй сайт связывания в макромолекуле соединены стабильным доменом.

В некоторых вариантах осуществления эффекторная мишень представляет собой Notch2, и адресная мишень представляет собой RAGE.

В некоторых вариантах осуществления на передачу сигналов RAGE не влияет второй сайт, связывающий адресную мишень RAGE.

В некоторых вариантах осуществления эффекторная мишень представляет собой Notch2, и адресная мишень представляет собой уромодулин (UMOD).

В некоторых вариантах осуществления на передачу сигналов UMOD не влияет второй сайт, связывающий адресную мишень UMOD.

В некоторых вариантах осуществления эффекторная мишень представляет собой Notch2, и адресная мишень представляет собой бета-субъединицу меприна А (MEP1B).

В некоторых вариантах осуществления на передачу сигналов MEP1B не влияет второй

сайт, связывающий адресную мишень MEPR1B.

В некоторых вариантах осуществления эффекторная мишень представляет собой IL11Ra, и адресная мишень представляет собой RAGE. В некоторых вариантах осуществления на передачу сигналов RAGE не влияет второй сайт, связывающий адресную мишень RAGE.

В некоторых вариантах осуществления эффекторная мишень представляет собой IL11Ra, и адресная мишень представляет собой UMOD. В некоторых вариантах осуществления на передачу сигналов UMOD не влияет второй сайт, связывающий адресную мишень UMOD.

В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ доставки функциональной единицы в ткань- или клетку-мишень у субъекта, включающий введение субъекту макромолекулы по любому из пп. 1-86, где ткань-мишень содержит адресную мишень.

В некоторых вариантах осуществления функциональная единица представляет собой молекулу.

В некоторых вариантах осуществления функциональная единица не представляет собой токсин.

В некоторых вариантах осуществления функциональная единица представляет собой клетку.

В некоторых вариантах осуществления функциональная единица не представляет собой Т-клетку или НК-клетку.

В некоторых вариантах осуществления ткань-мишень не представляет собой опухоль.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ модулирования эффекторной мишени в ткани-мишени, включающий введение в ткань макромолекулы по любому из пп. 1-86, где ткань-мишень содержит адресную мишень и эффекторную мишень.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ отклонения связывающего средства от связывания эффекторной мишени, когда эффекторную мишень обнаруживают в сердце или легких, включающий введение макромолекулы по любому из пп. 1-86, где адресная мишень по существу не экспрессируется в сердце или легких.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ модулирования ткани-мишени у субъекта, включающий введение субъекту макромолекулы по любому из пп. 1-86, где ткань-мишень содержит адресную мишень и эффекторную мишень.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения субъекта,

имеющего заболевание или состояние, ассоциированное с эффекторной мишенью, включающий введение субъекту макромолекулы по любому из пп. 1-86, где первый сайт связывания макромолекулы связывает эффекторную мишень.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрена макромолекула, содержащая первый сайт связывания и второй сайт связывания, где (а) первый сайт связывания является специфическим для эффекторной мишени у субъекта, и (b) второй сайт связывания является специфическим для адресной мишени, экспрессируемой в ткани- или клетке-мишени у субъекта; где (i) второй сайт связывания обеспечивает локализацию первого сайта связывания относительно адресной мишени, так что первый сайт связывания влияет на передачу сигналов эффекторной мишени в ткани- или клетке-мишени, где первый сайт связывания по существу не влияет на передачу сигналов эффекторной мишени в отсутствие локализации посредством второго сайта связывания, и при этом второй сайт связывания не связывается с сайтом связывания природного лиганда адресной мишени.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрена макромолекула, содержащая первый сайт связывания и второй сайт связывания, где (а) первый сайт связывания является специфическим для эффекторной мишени у субъекта, и (b) второй сайт связывания является специфическим для адресной мишени, экспрессируемой в ткани- или клетке-мишени у субъекта; где (i) второй сайт связывания обеспечивает локализацию первого сайта связывания относительно адресной мишени, так что первый сайт связывания влияет на передачу сигналов эффекторной мишени в ткани- или клетке-мишени, где первый сайт связывания по существу не влияет на передачу сигналов эффекторной мишени в отсутствие локализации посредством второго сайта связывания, и при этом первый сайт связывания и второй сайт связывания непосредственно соединены друг с другом в макромолекуле.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрена макромолекула, содержащая первый сайт связывания и второй сайт связывания, где (а) первый сайт связывания является специфическим для эффекторной мишени у субъекта, и (b) второй сайт связывания является специфическим для адресной мишени, экспрессируемой в ткани- или клетке-мишени у субъекта; где (i) второй сайт связывания обеспечивает локализацию первого сайта связывания относительно адресной мишени, так что первый сайт связывания влияет на передачу сигналов эффекторной мишени в ткани- или клетке-мишени, где первый сайт связывания по существу не влияет на передачу сигналов эффекторной мишени в отсутствие локализации посредством второго сайта связывания, и при этом первый сайт связывания и второй сайт связывания соединены друг с другом

стабильным доменом.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрена макромолекула, содержащая первый сайт связывания и второй сайт связывания, где (a) первый сайт связывания является специфическим для эффекторной мишени у субъекта, и (b) второй сайт связывания является специфическим для адресной мишени, экспрессируемой в ткани- или клетке-мишени у субъекта; где (i) второй сайт связывания обеспечивает локализацию первого сайта связывания относительно адресной мишени, так что первый сайт связывания влияет на передачу сигналов эффекторной мишени в ткани- или клетке-мишени, где первый сайт связывания по существу не влияет на передачу сигналов эффекторной мишени в отсутствие локализации посредством второго сайта связывания, и где эффекторная мишень и/или адресная мишень экспрессируются на структурной ткани у хозяина.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая макромолекулу по любому из вышеуказанных вариантов осуществления.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая макромолекулу и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, где макромолекула содержит первый сайт связывания и второй сайт связывания, где (a) первый сайт связывания является специфическим для эффекторной мишени у субъекта, и (b) второй сайт связывания является специфическим для адресной мишени, экспрессируемой в ткани- или клетке-мишени у субъекта; где (i) второй сайт связывания обеспечивает локализацию первого сайта связывания относительно адресной мишени, так что первый сайт связывания влияет на передачу сигналов эффекторной мишени в ткани- или клетке-мишени, и где первый сайт связывания по существу не влияет на передачу сигналов эффекторной мишени в отсутствие локализации посредством второго сайта связывания.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представляет собой фармацевтическую композицию на основе РНК.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит носитель.

В некоторых вариантах осуществления носитель представляет собой липидную наночастицу.

В некоторых вариантах осуществления носитель представляет собой вирусный вектор.

В некоторых вариантах осуществления носитель представляет собой носитель на основе мембран.

В некоторых вариантах осуществления носитель на основе мембран представляет собой клетку.

В некоторых вариантах осуществления носитель на основе мембран представляет собой везикулу.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ модулирования активности эффекторной мишени в коже субъекта, при этом способ включает введение субъекту макромолекулы, содержащей первый сайт связывания и второй сайт связывания, где (a) первый сайт связывания является специфическим для эффекторной мишени у субъекта, и (b) второй сайт связывания является специфическим для десмоглеина-1 (DSG-1).

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ модулирования активности эффекторной мишени в легком субъекта, при этом способ включает введение субъекту макромолекулы, содержащей первый сайт связывания и второй сайт связывания, где (a) первый сайт связывания является специфическим для эффекторной мишени у субъекта, и (b) второй сайт связывания является специфическим для RAGE.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ модулирования активности эффекторной мишени в почке субъекта, при этом способ включает введение субъекту макромолекулы, содержащей первый сайт связывания и второй сайт связывания, где (a) первый сайт связывания является специфическим для эффекторной мишени у субъекта, и (b) второй сайт связывания является специфическим для кадгерина 16 (CDH16).

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ модулирования активности эффекторной мишени в кишечнике субъекта, при этом способ включает введение субъекту макромолекулы, содержащей первый сайт связывания и второй сайт связывания, где (a) первый сайт связывания является специфическим для эффекторной мишени у субъекта, и (b) второй сайт связывания является специфическим для кадгерина 17 (CDH17).

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ локализации макромолекулы в ткани- или клетке-мишени субъекта, при этом способ включает введение субъекту макромолекулы, содержащей первый сайт связывания и второй сайт связывания, где (a) первый сайт связывания является специфическим для эффекторной мишени у субъекта, и (b) второй сайт связывания является специфическим для адресной мишени, экспрессируемой в ткани- или клетке-мишени у субъекта; где (i) второй сайт связывания обеспечивает локализацию первого сайта связывания относительно адресной мишени, так что первый сайт связывания влияет на передачу сигналов эффекторной

мишени в ткани- или клетке-мишени; (ii) второй сайт связывания по существу не влияет на передачу сигналов при связывании адресной мишени, и (iii) первый сайт связывания по существу не влияет на передачу сигналов эффекторной мишени в отсутствие локализации посредством второго сайта связывания, и обеспечение возможности локализации макромолекулы в ткани- или клетке-мишени субъекта.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ концентрирования макромолекулы в ткани- или клетке-мишени у субъекта, при этом способ включает введение субъекту макромолекулы, содержащей первый сайт связывания и второй сайт связывания, где (a) первый сайт связывания является специфическим для эффекторной мишени у субъекта, и (b) второй сайт связывания является специфическим для адресной мишени, экспрессируемой в ткани- или клетке-мишени у субъекта; где (i) второй сайт связывания обеспечивает локализацию первого сайта связывания относительно адресной мишени, так что первый сайт связывания влияет на передачу сигналов эффекторной мишени в ткани- или клетке-мишени; (ii) второй сайт связывания по существу не влияет на передачу сигналов при связывании адресной мишени, и (iii) первый сайт связывания по существу не влияет на передачу сигналов эффекторной мишени в отсутствие локализации посредством второго сайта связывания, и обеспечивает возможность концентрирования макромолекулы в ткани- или клетке-мишени субъекта, где по меньшей мере 25% от количества макромолекулы, обнаруживаемого у субъекта, обнаруживают в ткани- или клетке-мишени в момент времени от 1 до 7 дней после введения макромолекулы субъекту.

В некоторых вариантах осуществления действенность первого сайта связывания в ткани- или клетке-мишени существенно повышена по сравнению с эталонной макромолекулой, лишенной второго сайта связывания.

В некоторых вариантах осуществления передача сигналов эффекторной мишени посредством макромолекулы в не являющейся мишенью ткани или клетке субъекта существенно снижена по сравнению с эталонной макромолекулой, лишенной второго сайта связывания.

В некоторых вариантах осуществления макромолекула представляет собой макромолекулу по любому из вышеуказанных вариантов осуществления.

Подробная информация об одном или нескольких вариантах осуществления настоящего изобретения изложены в описании ниже. Другие признаки или преимущества настоящего изобретения станут очевидными из следующих графических материалов и подробного описания нескольких вариантов осуществления, а также из прилагаемой формулы изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Фиг. 1 представляет собой схематическое изображение, показывающее иллюстративные молекулы на основе ANDbodyTM и их применение в качестве лекарственных препаратов с логическим элементом. На фиг. 1 показано широкое распространение терапевтической мишени (справа), такой как эффекторная мишень, у человека без адресного нацеливания и локализованное и ограниченное распределение с адресным нацеливанием (слева), которое обеспечивается доменом, связывающим адресную мишень. На фиг. 1 также представлена репрезентативная двухкомпонентная структура ANDbody с доменом, связывающим адресную мишень, соединенным с доменом, связывающим эффекторную мишень, которая включает в себя функциональную единицу, например, функциональную единицу, которая модулирует, например, проявляет агонизм или антагонизм в отношении эффектора-мишени в адресно-нацеленной клетке или ткани. Домен, связывающий адресную мишень, направляет ANDbody в желаемое местоположение, такое как нацеленная клетка или ткань, обеспечивая возможность для домена, связывающего эффекторную мишень, задействовать терапевтическую эффекторную мишень в локализованной и ограниченной области распределения. В некоторых вариантах осуществления может не потребоваться высокая аффинность эффекторного домена к эффектору-мишени; локализация домена, связывающего эффекторную мишень, с помощью домена, связывающего адресную мишень, обеспечивает возможность для домена, связывающего эффекторную мишень, связываться с эффекторной мишенью в достаточной степени, чтобы вызвать влияние на передачу сигналов эффекторной мишенью в клетке- или ткани-мишени, несмотря на низкую аффинность эффекторного домена к эффекторной мишени. Домен, связывающий адресную мишень, может альтернативно применяться для транспортировки грузов в виде молекул или клеток по желаемому адресу.

Фиг. 2 представляет собой схематическую карту, показывающую активность иллюстративных эффекторных мишеней, которые могут быть ограничены представляющими интерес тканями или клетками путем разработки терапевтических средств на основе ANDbody, состоящих из домена, нацеливающегося на эффектор, и домена, нацеливающегося на адрес. Эти биологические средства на основе ANDbody представляют собой действенные лекарственные препараты с адресным ограничением в соответствии с настоящей технологией.

На фиг. 3 представлены иллюстративные структуры биологических средств на основе ANDbody, которые могут быть сконструированы в соответствии с настоящей технологией, включая (без ограничения) асимметричное антитело, перенацеливающий белок с двойной аффинностью (DART), тандемное диатело (TandAb), диатело, Fab2,

IgG(L,H)-Fv или ViTE.

На фиг. 4 продемонстрирована кривая EC_{50} иллюстративного одиночного домена, нацеливающегося на эффектор (пунктирная линия), такого как моноспецифическое биологическое средство (например, scFv), имеющее одиночный связывающий домен к эффекторной мишени, по сравнению с EC_{50} иллюстративного биспецифического биологического средства на основе ANDbody (например, ди-scFc) с доменом, связывающим адресную мишень, и доменом, связывающим эффекторную мишень (сплошная линия), так что одиночный домен, нацеливающийся на эффектор (обычно широко экспрессируемый), нацелен/ограничен локальными, специфическими для адресной мишени тканями и/или клетками, что тем самым эффективно повышает аффинность домена, связывающего эффекторную мишень, к сайту, связывающему эффекторную мишень, о чем свидетельствует сдвиг кривой влево (более низкое значение EC_{50} , более высокая аффинность).

Фиг. 5А представляет собой гистограмму, показывающую уровень интенсивности флуоресценции, обнаруженный в указанных тканях у мышей, обработанных антителом PRO003 к DSG1, конъюгированным с IRDYE® 800CW. Данные представлены как среднее значение для трех мышей. Для контроля различий в эффективности мечения, значения показаны с самым сильным сигналом, принимаемым за 1.

Фиг. 5В представляет собой гистограмму, показывающую уровень интенсивности флуоресценции, обнаруженный в указанных тканях у мышей, обработанных антителом PRO004 к DSG1, конъюгированным с IRDYE® 800CW, или контрольной средой-носителем (без обработки исследуемым средством). Данные представлены как среднее значение для трех мышей. Для контроля различий в эффективности мечения, значения показаны с самым сильным сигналом, принимаемым за 1.

Фиг. 6А представляет собой гистограмму, показывающую уровень интенсивности флуоресценции, обнаруженный в указанных тканях у мышей, обработанных антителом PRO001 к RAGE, конъюгированным с IRDYE® 800CW, или контрольной средой-носителем. Данные представлены как среднее значение для трех мышей. Для контроля различий в эффективности мечения, значения показаны с самым сильным сигналом, принимаемым за 1.

Фиг. 6В представляет собой гистограмму, показывающую уровень интенсивности флуоресценции, обнаруженный в указанных тканях у мышей, обработанных антителом PRO002 к RAGE, конъюгированным с IRDYE® 800CW, или контрольной средой-носителем. Данные представлены как среднее значение для трех мышей. Для контроля различий в эффективности мечения, значения показаны с самым сильным сигналом,

принимаемым за 1.

Фиг. 7 представляет собой пару микрофотографий, показывающих репрезентативное ИHC-окрашивание вторичным антителом к человеческому антителу, конъюгированному с пероксидазой хрена, в легочной ткани мышей Balb/C, которых обрабатывали посредством инъекции в хвостовую вену 3 мг/кг антитела PRO002 к RAGE (левая панель), по сравнению с мышами без обработки (правая панель). PRO002 содержит остов человеческого IgG1.

Фиг. 8 представляет собой гистограмму, показывающую уровень интенсивности флуоресценции, обнаруженный в указанных тканях у мышей, обработанных антителом PRO056 к CDH16, конъюгированном с IRDYE® 800CW, или контрольной средой-носителем. Данные представлены как среднее значение для трех мышей. Для контроля различий в эффективности мечения, значения показаны с самым сильным сигналом, принимаемым за 1.

Фиг. 9 представляет собой гистограмму, показывающую уровень интенсивности флуоресценции, обнаруженный в указанных тканях у мышей, обработанных антителом PRO061 к CDH17, конъюгированном с IRDYE® 800CW, или контрольной средой-носителем. Данные представлены как среднее значение для трех мышей. Для контроля различий в эффективности мечения, значения показаны с самым сильным сигналом, принимаемым за 1.

Фиг. 10 представляет собой набор микрофотографий, показывающих окрашивание на проявляющие антагонизм в отношении Notch2 mAb PRO034, PRO035 и PRO036 и соответствующие нацеливающиеся на RAGE ANDbody, PRO051, PRO052 и PRO053, на микрочипах срезов свежзамороженных здоровых тканей мыши (FF TMA). Срезы легких обозначены прямоугольниками.

Фиг. 11 представляет собой график, показывающий концентрацию PRO052, контрольного антитела, которое связывает RAGE и гликопротеин F респираторно-синцитиального вируса (RSV) (RAGE XT-4/мотавизумаб), и контрольного антитела, которое связывает Notch2 и гликопротеин F RSV (Notch2-2/мотавизумаб), как обнаружено с помощью сэндвич-ELISA. Точки показывают среднее значение для трех мышей. Планки погрешностей показывают стандартное отклонение.

Фиг. 12 представляет собой набор схематических диаграмм, показывающих дизайн ANDbody IL-10/DSG1 PRO023, PRO025, PRO024, PRO027 и PRO026.

Фиг. 13А представляет собой гистограмму, показывающую уровень фактора некроза опухоли альфа (TNF α) в культуре клеток мононуклеарных клеток периферической крови (PBMC) после предварительной стимуляции с помощью hrIL-10 с последующей

обработкой липополисахаридом (LPS) в течение указанных отрезков времени.

Фиг. 13B представляет собой гистограмму, показывающую уровень TNF α в культуре клеток PBMC после предварительной стимуляции моноклональным антителом (mAb) к DSG1 с последующей обработкой с помощью LPS в течение указанных отрезков времени.

Фиг. 13C представляет собой гистограмму, показывающую уровень TNF α в культуре клеток PBMC после предварительной стимуляции с помощью ANDbody IL-10/DSG1 PRO024 с последующей обработкой с помощью LPS в течение указанных отрезков времени.

Фиг. 13D представляет собой гистограмму, показывающую уровень TNF α в культуре клеток PBMC после предварительной стимуляции с помощью ANDbody IL-10/DSG1 PRO026 с последующей обработкой с помощью LPS в течение указанных отрезков времени.

Фиг. 13E представляет собой гистограмму, показывающую уровень TNF α в культуре клеток PBMC после предварительной стимуляции с помощью ANDbody IL-10/DSG1 PRO023 с последующей обработкой с помощью LPS в течение указанных отрезков времени.

Фиг. 13F представляет собой гистограмму, показывающую уровень TNF α в культуре клеток PBMC после предварительной стимуляции с помощью ANDbody IL-10/DSG1 PRO025 с последующей обработкой с помощью LPS в течение указанных отрезков времени.

Фиг. 13G представляет собой гистограмму, показывающую уровень TNF α в культуре клеток PBMC после предварительной стимуляции с помощью ANDbody IL-10/DSG1 PRO027 с последующей обработкой с помощью LPS в течение указанных отрезков времени.

Фиг. 14A представляет собой гистограмму, показывающую уровень TNF α в культуре клеток из клеток первичных макрофагов после предварительной стимуляции с помощью hrIL-10 с последующей обработкой с помощью LPS в течение указанных периодов времени.

Фиг. 14B представляет собой гистограмму, показывающую уровень TNF α в культуре клеток первичных макрофагов после предварительной стимуляции с помощью моноклонального антитела (mAb) PRO003 к DSG1 с последующей обработкой с помощью LPS в течение указанных отрезков времени.

Фиг. 14C представляет собой гистограмму, показывающую уровень TNF α в культуре клеток первичных макрофагов после предварительной стимуляции с помощью ANDbody IL-10/DSG1 PRO024 с последующей обработкой с помощью LPS в течение указанных

отрезков времени.

Фиг. 14D представляет собой гистограмму, показывающую уровень TNF α в культуре клеток первичных макрофагов после предварительной стимуляции с помощью ANDbody IL-10/DSG1 PRO026 с последующей обработкой с помощью LPS в течение указанных отрезков времени.

Фиг. 14E представляет собой гистограмму, показывающую уровень TNF α в культуре клеток первичных макрофагов после предварительной стимуляции с помощью ANDbody IL-10/DSG1 PRO023 с последующей обработкой с помощью LPS в течение указанных отрезков времени.

Фиг. 14F представляет собой гистограмму, показывающую уровень TNF α в культуре клеток первичных макрофагов после предварительной стимуляции с помощью ANDbody IL-10/DSG1 PRO025 с последующей обработкой с помощью LPS в течение указанных отрезков времени.

Фиг. 14G представляет собой гистограмму, показывающую уровень TNF α в культуре клеток первичных макрофагов после предварительной стимуляции с помощью ANDbody IL-10/DSG1 PRO027 с последующей обработкой с помощью LPS в течение указанных отрезков времени.

Фиг. 15 представляет собой график, показывающий уровень передачи сигналов IL-10, обнаруженный в исходных клетках HEK-BLUETM IL-10 или клетках HEK-BLUETM IL-10, стабильно экспрессирующих DSG1 (+ экспрессия DSG1), которые обрабатывали в течение ночи с помощью ANDbody IL-10/DSG1 PRO058 (функционально эквивалентного PRO026) или контрольного антитела, которое содержит IL-10 и связывает гликопротеин F RSV (IL-10/мотавизумаб) в указанных концентрациях. IL-10 измеряли с применением колориметрического анализа для обнаружения экспрессии секретируемой эмбриональной щелочной фосфатазы (SEAP). OD630: оптическая плотность при 630 нм. Аппроксимацию кривой проводили с применением GraphPad Prism 9 для соответствия 4-параметрическому логарифмическому уравнению log (агонист) в зависимости от ответа.

Фиг. 16А представляет собой график, показывающий концентрацию (нг/мл) PRO003, PRO024 и PRO058 с течением времени в образцах сыворотки крови мышей BALB/c, которым путем инъекции в хвостовую вену вводили 3 мг/кг указанного антитела или ANDbody. Концентрацию циркулирующих молекул измеряли посредством ELISA. Показаны среднее значение концентрации и стандартное отклонение. N = 3.

Фиг. 16В представляет собой график, показывающий концентрацию (нг белка-мишени на мг общего белка) PRO003, PRO024 и PRO058 (функционально эквивалентных PRO026) с течением времени в образцах тканях кожи мышей BALB/c, которым путем инъекции в

хвостовую вену вводили 3 мг/кг указанного антитела или ANDbody. Образцы кожи собирали в указанные моменты времени и гомогенизировали для экстракции белков. Концентрацию измеряли посредством ELISA. Показаны среднее значение концентрации и стандартное отклонение. N = 3.

Фиг. 17 представляет собой набор схематических диаграмм, показывающих дизайн TNF α -блокирующих ANDbody PRO070, PRO074, PRO075 и PRO077 к DSG1.

Фиг. 18А представляет собой график, показывающий уровень передачи сигналов IL-10, обнаруженный в исходных клетках HEK-BLUETM IL-10, которые обрабатывали в течение ночи с помощью PRO003, рекомбинантного человеческого IL-10 (rhIL-10), рекомбинантного человеческого IL-10, слитого с человеческим Fc-доменом (IL-10-Fc). IL-10 измеряли с применением колориметрического анализа для обнаружения экспрессии SEAP. OD630: оптическая плотность при 630 нм. Аппроксимацию кривой проводили с применением GraphPad Prism 9 для соответствия 4-параметрическому логарифмическому уравнению log (агонист) в зависимости от ответа.

Фиг. 18В представляет собой график, показывающий уровень передачи сигналов IL-10, обнаруженный в исходных клетках HEK-BLUETM IL-10, которые обрабатывали в течение ночи с помощью ANDbody IL-10/DSG1 PRO023, PRO024, PRO025, PRO026 и PRO027. IL-10 измеряли с применением колориметрического анализа для обнаружения экспрессии SEAP. OD630: оптическая плотность при 630 нм. Аппроксимацию кривой проводили с применением GraphPad Prism 9 для соответствия 4-параметрическому логарифмическому уравнению log (агонист) в зависимости от ответа.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данном документе предусмотрены молекулы ANDbodyTM, которые включают в себя домен, связывающий терапевтическую эффекторную мишень, и домен, связывающий адресную мишень. Терапевтическая эффекторная мишень на молекуле ANDbody продуктивно взаимодействует со своей терапевтической эффекторной мишенью только в том случае, если домен, связывающий адресную мишень, также взаимодействует с адресной мишенью в ткани- или клетке-мишени для обеспечения локализации эффекторной мишени в нацеленной клетке или ткани, например, для формирования логического элемента по типу AND-элемент. Например, в некоторых вариантах осуществления ANDbody представляет собой макромолекулу, содержащую по меньшей мере (a) первый сайт связывания, являющийся специфическим для терапевтической эффекторной мишени, которая экспрессируется, например, широко экспрессируется, у субъекта-млекопитающего, например, на поверхности клетки, и (b) второй сайт связывания, являющийся специфическим для адресной мишени. В вариантах

осуществления экспрессия адресной мишени у субъекта ограничена *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления связывание первого сайта связывания с терапевтической эффекторной мишенью слабее, чем связывание второго сайта связывания с адресным маркером. Эффекторная и адресная мишени могут находиться на одной и той же клетке или в разных клетках или компартментах в пределах одной и той же ткани.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 25% от количества макромолекулы (например, ANDbody), обнаруживаемого у субъекта, обнаруживается в ткани- или клетке-мишени в момент времени от 1 до 7 дней (например, через 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней и/или 7 дней) после введения макромолекулы (например, ANDbody) субъекту. Например, в некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% (например, 25-30%, 30-35%, 35-40%, 40-45%, 45-50%, 50-55%, 55-60%, 60-65%, 65-70%, 70-75%, 75-80%, 80-85%, 85-90%, 90-95% или 95-100%) от количества макромолекулы, обнаруживаемого у субъекта, обнаруживается в ткани- или клетке-мишени в момент времени от 1 до 7 дней после введения макромолекулы субъекту.

Эффекторная мишень

ANDbody™ по настоящему изобретению содержит эффектор, который модулирует терапевтическую эффекторную мишень у субъекта, например, субъекта-млекопитающего, такого как человек, нуждающегося в этом. При применении в данном документе "эффекторная мишень" представляет собой дискретную структуру (например, белок клеточной поверхности, трансмембранный белок, рецептор) клетки или ткани субъекта, с которой домен, связывающий терапевтический эффектор, ANDbody может связываться и оказывать на субъекта модулирующий эффект, такой как терапевтический эффект. Описанное в данном документе ANDbody имеет сайт связывания, являющийся специфическим для эффекторной мишени. При связывании домена, связывающего эффектор, с эффекторной мишенью эффектор модулирует клетку- или ткань-мишень, вызывая у субъекта биологический ответ, такой как терапевтический эффект. Однако в некоторых вариантах осуществления домен, связывающий эффекторную мишень, предусмотренный в данном документе, может не вызывать биологический эффект до тех пор, пока он не представлен в сочетании с нацеливающим на адрес доменом для обеспечения локализации эффектора относительно желаемого адреса-мишени в нацеленной клетке или ткани. В некоторых вариантах осуществления такая

терапевтическая передача сигналов может потребовать связывания множества эффекторных мишеней с помощью множества макромолекул в соответствии с настоящим изобретением.

В некоторых вариантах осуществления домен, связывающий эффекторную мишень, может вызывать небольшой/слабый биологический эффект, когда он предоставлен отдельно, и обеспечивать больший/более сильный биологический эффект, когда он предоставлен в сочетании с нацеливающим на адрес доменом, который обеспечивает локализацию и концентрацию/фокусировку эффектора относительно желаемого адреса-мишени в нацеленной клетке или ткани. В некоторых вариантах осуществления домен, связывающий эффекторную мишень, может вызывать приемлемый биологический эффект, когда он предоставлен отдельно, и обеспечивать еще больший/более сильный биологический эффект, когда он предоставлен в сочетании с нацеливающим на адрес доменом для обеспечения локализации домена, связывающего эффекторную мишень, относительно нацеленной клетки или ткани. В некоторых вариантах осуществления домен, связывающий эффекторную мишень, может вызывать сильный биологический эффект, когда он предоставлен отдельно, и обеспечивать сильный или более сильный направленный эффект, когда он предоставлен в сочетании с нацеливающим на адрес доменом для обеспечения локализации домена, связывающего эффекторную мишень, относительно нацеленной клетки или ткани. В некоторых вариантах осуществления домен, связывающий эффекторную мишень, может вызывать биологический эффект с нежелательными нецелевыми биологическими эффектами, когда он предоставлен отдельно, но может быть нацелен, сконцентрирован и сфокусирован на желаемых адресах в нацеленной клетке или ткани, когда он предоставлен в сочетании с нацеливающим на адрес доменом, чтобы снизить или устранить нежелательные нецелевые биологические эффекты. Соответственно, домены, связывающие эффекторную мишень, по настоящей технологии предусматривают превосходные терапевтические средства, которые обеспечивают более сильные, направленные биологические эффекты с меньшим количеством побочных эффектов, включая меньшее количество непреднамеренных нецелевых биологических эффектов, когда они предоставлены в сочетании с доменами, связывающими адресную мишень, как описано в данном документе.

Примеры таких терапевтических эффектов передачи сигналов включают без ограничения

- (i) блокирование пути передачи сигнала, который способствует патологическому состоянию или поддерживает его;
- (ii) активацию пути передачи сигнала, который уменьшает или

предупреждает патологическое состояние;

(iii) способствование антителозависимой клеточной цитотоксичности (ADCC);

(iv) индуцирование активации системы комплемента в клетке- или ткани-мишени;

(v) способствование фагоцитозу;

(vi) блокирование или активацию пути передачи сигнала, который способствует дифференцировке клетки;

(vii) индуцирование ремоделирования тканей для уменьшения или предупреждения фиброза.

В некоторых вариантах осуществления терапевтическая эффекторная мишень экспрессируется у субъекта более широко, чем адресная мишень. В некоторых вариантах осуществления терапевтическая эффекторная мишень экспрессируется в организме системно, регионально или местно. "Системная экспрессия" терапевтической эффекторной мишени означает, что терапевтическая эффекторная мишень экспрессируется по существу на одинаковых уровнях в большинстве частей тела организма субъекта. Системная экспрессия включает множество тканей. "Региональная экспрессия" терапевтической эффекторной мишени означает, что терапевтическая мишень экспрессируется в меньшей области, чем системная экспрессия, но большей, чем местная экспрессия. Региональная экспрессия не ограничена одной тканью, но может происходить во множестве разных тканей. "Местная экспрессия" терапевтической эффекторной мишени означает, что терапевтическая мишень экспрессируется в одной или нескольких областях ткани. Местная экспрессия не ограничена одной тканью, но может происходить во множестве разных тканей.

В некоторых вариантах осуществления домен, связывающий эффекторную мишень, характеризуется низкой аффинностью к эффекторной мишени. Например, низкое значение аффинности может представлять собой значение аффинности, составляющее более 10 нМ (например, значение аффинности от 10 нМ до 1 мкМ, например, значение аффинности от 10 нМ до 100 нМ).

В некоторых вариантах осуществления домен, связывающий эффекторную мишень, характеризуется низкой avidностью к эффекторной мишени. Неограничивающие примеры терапевтических эффекторных мишеней, на которые можно нацеливаться с помощью ANDbody, раскрытых в данном документе, перечислены в таблице 1 наряду с иллюстративными функциями для эффекторных мишеней.

Таблица 1. Иллюстративные эффекторные мишени

Мишень	Номер доступа последовательности	Иллюстративная эффекторная функция для терапевтического эффекта
Notch 2	Q04721	Блокирование передачи сигналов Notch2, например, для лечения COPD, рака
IL11RA	Q14626	Блокирование передачи сигналов IL11RA, например, для лечения фиброза
Рецептор эндотелина А	P25101	Блокирование рецептора эндотелина А, например, для лечения IPF
b3-адренергический рецептор	P13945	Агонистическое действие в отношении b3AR, например, для лечения ожирения
FASR	P25445	Оказывает агонистическое действие в отношении опосредованных FASR каскадов передачи апоптотических сигналов, например, для лечения рака
Интегрин альфа-4		Блокирование интегрина альфа-4 для лечения IBD
GLP1R	P43220	Агонистическое действие в отношении GLP1R для лечения T2D или ожирения
Лептин R (пептид)	P48357	Блокирует передачу сигналов лептина для подавления аппетита, например, для лечения набора веса
PTHr (GPCR)	U6CS43	Активирует PTH с помощью пептида с прерывистым агонистическим действием. Например, воздействие на активирующий пептид для стимуляции роста костей при остеопорозе
A4b7 (интегрин B7)	P26010	Оказывает антагонистическое действие в отношении его взаимодействий с MAdCAM для предупреждения воспаления, ассоциированного с заболеванием кишечника (например, IBD)

Адресная мишень

ANDbody по настоящему изобретению также содержит связующее вещество для адресной мишени, которое связывается с адресной мишенью для обеспечения направленной доставки эффектора. При применении в данном документе "адресная мишень" представляет собой структуру на клетке или ткани, экспрессия которой в организме в достаточной степени ограничена, чтобы это позволило идентифицировать представляющие интерес орган, ткань, клетку или клеточное состояние в организме. Адресной мишенью может быть, например, белок клеточной поверхности или структура, локализуемая во внеклеточном матриксе. При применении в данном документе "ограниченная" экспрессия адресной мишени означает, что адресная мишень имеет дифференциальную, например, менее широкую, экспрессию *in vivo* в отличие от системной экспрессии. В определенных вариантах осуществления адресная мишень экспрессируется, например, в единственном типе клетки, ткани или клеточном состоянии у субъекта-млекопитающего, такого как субъект-человек.

В некоторых вариантах осуществления представленные в настоящее время домены, связывающие адресную мишень, по существу не влияют на передачу биологических сигналов при связывании с адресной мишенью, например, не модулируют путь передачи сигнала или другой биологический ответ в клетке- или ткани-мишени. Например, связующее вещество для адресной мишени может быть инертным или неактивным, при этом в нем отсутствует какая-либо дополнительная активность (кроме связывания), включая отсутствие каталитической активности, после связывания с адресной мишенью. Например, связующее вещество для адресной мишени связывает не передающий сигналы сайт или мотив адресной мишени. "Сигнал" применяется в данном документе для обозначения конформационных, ферментативных и/или электрических последствий, возникающих в результате связывания мишени. Соответственно, при описании в данном документе домены, связывающие адресную мишень, не передают сигналы при связывании адресной мишени. Домен, который "по существу" не влияет на передачу биологических сигналов, при применении в данном документе представляет собой домен, который модулирует путь передачи сигнала или другой биологический ответ в клетке- или ткани-мишени, с которой он связывается, на не более 25% по сравнению с контрольными условиями, например, по сравнению с передачей сигналов при отсутствии домена. Например, домен может модулировать (например, повышать или снижать) путь передачи сигнала или другой биологический ответ на менее 20%, менее 15%, менее 10%, менее 5%, менее 2% или менее 1% (например, 20-25%, 15-20%, 10-15%, 5-10%, 2-5% или 1-2%).

Аналогичным образом, домен, связывающий эффекторную мишень, может по существу не передавать сигналы или может вообще не передавать сигналы, когда он не локализован посредством домена, связывающего адресную мишень. В вариантах осуществления домен, связывающий эффекторную мишень, передает сигналы с более высокой действенностью (например, имеет более высокую avidность), когда он локализован посредством домена, связывающего адресную мишень, по сравнению с сигналом, когда он не локализован посредством домена, связывающего адресную мишень. Когда домен, связывающий эффекторную мишень, локализован в нацеленной клетке или ткани посредством домена, связывающего адресную мишень, как части той же макромолекулы, на передачу сигналов эффекторной мишени можно влиять, как обсуждалось выше.

В некоторых вариантах осуществления адресная мишень применяется при специфической для органа доставке, тканеспецифической доставке или специфической для клетки доставке.

Специфичность доменов, связывающих адресную мишень, для клетки или ткани можно обнаружить с применением способов, известных из уровня техники. В одном варианте осуществления применяется балл коэффициента Джини (GC), который представляет собой способ оценки вариации экспрессии конкретного гена в наборе данных. (См. O'Hagan et al., GeneGini: assessment via the Gini coefficient of reference "housekeeping" genes and diverse human transporter expression profiles. *Cell systems* 6, 230–244, <https://doi.org/10.1016/j.cels.2018.01.003> (2018); Wright Muelas et al., The role and robustness of the Gini coefficient as an unbiased tool for the selection of Gini genes for normalising expression profiling data. *Sci Rep* 9, 17960 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54288-7>). Связующие вещества для адресной мишени можно идентифицировать с применением данных по клеточной экспрессии, полученных для связующих веществ для адресной мишени, как описано в данном документе (таблица 2А и 2В). В некоторых вариантах осуществления маркеры адресной мишени демонстрируют баллы коэффициента Джини, составляющие более 0,4, например, от 0,74 до 1,00. И наоборот, неадресные маркеры, которые экспрессируются более системно, демонстрируют баллы коэффициента Джини, составляющее от 0,15 до 0,19.

В одном варианте осуществления применяется балл по Тау, который представляет вариацию экспрессии конкретного гена в наборе данных. При расчете Тау применяется информация об экспрессии гена в каждой ткани и о его максимальной экспрессии во всех тканях, при этом также принимается во внимание число тканей, в которых измеряется экспрессия (см. Itai Yanai, *et al.*, Genome-wide midrange transcription profiles reveal expression level relationships in human tissue specification, *Bioinformatics*, Volume 21, Issue 5,

1 March 2005, Pages 650–659; Kryuchkova-Mostacci N, Robinson-Rechavi M. A benchmark of gene expression tissue-specificity metrics. *Brief Bioinform.* 2017 Mar 1;18(2):205-214. doi: 10.1093/bib/bbw008). В некоторых вариантах осуществления маркеры адресной мишени демонстрируют баллы по Tau, составляющее более 0,6, например, от 0,74 до 1,00. И наоборот, неадресные маркеры, которые экспрессируются более системно, демонстрируют баллы по Tau, составляющее менее 0,3, например, от 0,15 до 0,19.

В некоторых вариантах осуществления специфичность доменов, связывающих адресную мишень, для конкретной клетки или ткани, например, указанную с помощью соответствующего балла коэффициента Джини и/или по Tau, определяется посредством тканевого анализа, который не включает ткани, имеющие естественный биологический барьер разделения (т. е. гематоэнцефалический барьер). Например, в некоторых вариантах осуществления баллы коэффициента Джини и/или по Tau можно рассчитывать без данных о тканях, таких как (без ограничения) ткани центральной нервной системы, головного мозга, глаз и/или яичек. В некоторых вариантах осуществления адресная мишень, как предусмотрено в данном документе, идентифицирует клеточное состояние. При применении в данном документе "клеточное состояние" относится к заданному физиологическому состоянию клетки. Клеточное состояние может быть, например, патологическим состоянием (по сравнению с непатологическим состоянием или нормальным состоянием клетки или ткани) или активированным состоянием (по сравнению с неактивированным состоянием клетки). Иллюстративные патологические состояния включают воспаление, инфекцию (например, бактериальную, вирусную или грибковую инфекцию) и состояния, связанные с раком (например, предраковые или раковые клеточные состояния). В некоторых аспектах клеточное состояние отражает тот факт, что клетки конкретного типа могут демонстрировать вариабельность в отношении одного или нескольких признаков и/или могут существовать в ряде разных условий, сохраняя при этом признаки своего конкретного типа клеток и не приобретая признаков, которые позволят классифицировать их как другой тип клетки. Разные состояния или условия, в которых может существовать клетка, могут быть характерны для конкретного типа клетки (например, могут включать свойства или характеристики, демонстрируемые только этим типом клетки, и/или включать функции, выполняемые только или преимущественно этим типом клетки) или могут возникать в нескольких разных типах клетки. В некоторых вариантах осуществления клеточное состояние отражает способность клетки отвечать на конкретный стимул или условие окружающей среды (например, будет ли клетка отвечать или нет, или тип ответа, который будет вызван) или является состоянием клетки, вызванным стимулом или условием окружающей среды. Клетки в разных клеточных

состояниях можно отличить друг от друга посредством ряда способов. Например, они могут экспрессировать, продуцировать или секретировать один или несколько разных генов, белков или других молекул ("маркеров", таких как адресные мишени, предусмотренные в данном документе), демонстрировать различия в модификациях белков, таких как фосфорилирование, ацетилирование и т. д., или могут демонстрировать различия во внешнем виде. Таким образом, клеточное состояние может представлять собой состояние клетки, при котором клетка экспрессирует, продуцирует или секреторирует один или несколько маркеров, демонстрирует конкретную(конкретные) модификацию(модификации) белка, имеет конкретный внешний вид и/или продемонстрирует или не продемонстрирует один или несколько биологических ответов на стимул или состояние окружающей среды. Иллюстративные адресные мишени по настоящей технологии представлены в таблицах 2А (анализ базы данных HPA) и 2В (анализ базы данных Gtex) ниже.

Таблица 2А. Иллюстративные адресные мишени (анализ базы данных HPA)

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
AADACL4	ENSG00000204518	Q5VUY2	0,9194	0,7852	Придаток яичка
AATK	ENSG00000181409	Q6ZMQ8	0,7783	0,546	Кора головного мозга
ABCA10	ENSG00000154263	Q8WWZ4	0,6792	0,4586	Яичник
ABCA12	ENSG00000144452	Q86UK0	0,9539	0,8965	Кожа
ABCA13	ENSG00000179869	Q86UQ4	0,9202	0,6745	Костный мозг
ABCA4	ENSG00000198691	P78363	0,8841	0,7214	Придаток яичка
ABCB11	ENSG00000073734	O95342	0,9914	0,9671	Печень
ABCB4	ENSG00000005471	P21439	0,8274	0,5034	Печень
ABCB5	ENSG00000004846	Q2M3G0	0,9258	0,7265	Придаток яичка
ABCC11	ENSG00000121270	Q96J66	0,9664	0,8631	Молочная железа
ABCC12	ENSG00000140798	Q96J65	0,974	0,97	Молочная железа
ABCC2	ENSG00000023839	Q92887	0,8356	0,6441	Печень
ABCC6	ENSG00000091262	O95255	0,7146	0,4741	Печень

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
ABCC8	ENSG00000006071	Q09428	0,8101	0,6626	Кора головного мозга
ABCG4	ENSG00000172350	Q9H172	0,8977	0,6697	Кора головного мозга
ABCG5	ENSG00000138075	Q9H222	0,9457	0,929	Тонкая кишка
ABCG8	ENSG00000143921	Q9H221	0,9273	0,8325	Тонкая кишка
ABHD16A	ENSG00000204427	O95870	0,875	0,7778	Желчный пузырь
ACKR4	ENSG00000129048	Q9NPB9	0,6411	0,4466	Двенадцатиперстная кишка
ACP4	ENSG00000142513	Q9BZG2	0,9708	0,9329	Кожа
ACVR1C	ENSG00000123612	Q8NER5	0,8594	0,5953	Жировая ткань
ADAM11	ENSG00000073670	O75078	0,9234	0,7693	Кора головного мозга
ADAM12	ENSG00000148848	O43184	0,8419	0,6349	Плацента
ADAM2	ENSG00000104755	Q99965	1	1	Молочная железа
ADAM20	ENSG00000134007	O43506	0,9268	0,9268	Кора головного мозга
ADAM21	ENSG00000139985	Q9UKJ8	0,9202	0,7532	Кора головного мозга
ADAM22	ENSG00000008277	Q9P0K1	0,7283	0,4446	Кора головного мозга
ADAM23	ENSG00000114948	O75077	0,7735	0,4184	Паращитовидная железа
ADAM29	ENSG00000168594	Q9UKF5	0,9508	0,919	Эндометрий
ADAM32	ENSG00000197140	Q8TC27	0,6516	0,4608	Кожа
ADAM33	ENSG00000149451	Q9BZ11	0,5621	0,4	Эндометрий
ADAM7	ENSG00000069206	Q9H2U9	0,99	0,9835	Придаток яичка
ADCY1	ENSG00000164742	Q08828	0,8168	0,516	Кора головного мозга

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
					мозга
ADCY2	ENSG00000078295	Q08462	0,8139	0,5967	Кора головного мозга
ADCY4	ENSG00000129467	Q8NFM4	0,6858	0,406	Плацента
ADCY8	ENSG00000155897	P40145	0,9347	0,8854	Придаток яичка
ADCYAP1 R1	ENSG00000078549	P41586	0,8129	0,5539	Кора головного мозга
ADGRA1	ENSG00000197177	Q86SQ6	0,9659	0,9383	Кора головного мозга
ADGRB1	ENSG00000181790	O14514	0,9121	0,6453	Кора головного мозга
ADGRB2	ENSG00000121753	O60241	0,8582	0,5438	Кора головного мозга
ADGRB3	ENSG00000135298	O60242	0,8675	0,5458	Кора головного мозга
ADGRD1	ENSG00000111452	Q6QNK2	0,6088	0,4	Плацента
ADGRE1	ENSG00000174837	Q14246	0,8457	0,6051	Гранулоциты
ADGRE2	ENSG00000127507	Q9UHX3	0,7344	0,4061	Моноциты
ADGRE3	ENSG00000131355	Q9BY15	0,8976	0,6734	Гранулоциты
ADGRF1	ENSG00000153292	Q5T601	0,837	0,7738	Мочевой пузырь
ADGRF3	ENSG00000173567	Q8IZF5	0,7837	0,534	Почка
ADGRF4	ENSG00000153294	Q8IZF3	0,9132	0,7968	Кожа
ADGRG2	ENSG00000173698	Q8IZP9	0,8866	0,6442	Придаток яичка
ADGRG3	ENSG00000182885	Q86Y34	0,8231	0,634	Гранулоциты
ADGRG4	ENSG00000156920	Q8IZF6	0,9554	0,9216	Двенадцатиперстная кишка
ADGRG5	ENSG00000159618	Q8IZF4	0,8129	0,6296	Гранулоциты
ADGRG7	ENSG00000144820	Q96K78	0,9117	0,8692	Тонкая кишка
ADGRL3	ENSG00000150471	Q9HAR2	0,7403	0,4781	Кора головного

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
					мозга
ADGRV1	ENSG00000164199	Q8WXG9	0,8353	0,5653	Надпочечник
ADIG	ENSG00000182035	Q0VDE8	0,9659	0,9504	Придаток яичка
ADORA1	ENSG00000163485	P30542	0,7977	0,5357	Кора головного мозга
ADORA2B	ENSG00000170425	P29275	0,7032	0,5341	Гранулоциты
ADRA1A	ENSG00000120907	P35348	0,7744	0,5909	Печень
ADRA1B	ENSG00000170214	P35368	0,7861	0,5465	Селезенка
ADRA1D	ENSG00000171873	P25100	0,8478	0,733	Предстательная железа
ADRA2A	ENSG00000150594	P08913	0,5927	0,4122	Шейка матки, матка
ADRA2C	ENSG00000184160	P18825	0,769	0,5862	Семенной пузырек
ADRB3	ENSG00000188778	P13945	0,9072	0,7684	Яичник
ADTRP	ENSG00000111863	Q96IZ2	0,6807	0,4974	Тонкая кишка
AGER (RAGE)	ENSG00000204305	Q15109	0,942	0,6711	Легкое
AGTR1	ENSG00000144891	P30556	0,7202	0,4443	Плацента
AGTR2	ENSG00000180772	P50052	0,8982	0,8656	Гладкая мышца
AJAP1	ENSG00000196581	Q9UKB5	0,8534	0,6208	Кора головного мозга
ALK	ENSG00000171094	Q9UM73	0,9357	0,7784	Кора головного мозга
ALPP	ENSG00000163283	P05187	0,9534	0,8933	Плацента
AMHR2	ENSG00000135409	Q16671	0,9219	0,8097	Яичник
AMN	ENSG00000166126	Q9BXJ7	0,8765	0,7804	Тонкая кишка
ANKAR	ENSG00000151687	Q7Z5J8	0,7159	0,4233	Паращитовидная железа
ANO2	ENSG00000047617	Q9NQ90	0,6832	0,4454	Плацента

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
ANO3	ENSG00000134343	Q9BYT9	0,9296	0,7809	Придаток яичка
ANO4	ENSG00000151572	Q32M45	0,8429	0,7696	Надпочечник
ANO5	ENSG00000171714	Q75V66	0,7448	0,4641	Парацитарная железа
ANO7	ENSG00000146205	Q6IWH7	0,8989	0,7931	Предстательная железа
ANO9	ENSG00000185101	A1A5B4	0,6923	0,4909	Двенадцатиперстная кишка
APCDD1L	ENSG00000198768	Q8NCL9	0,8607	0,6756	Слюнная железа
APLNR	ENSG00000134817	P35414	0,6624	0,4032	Селезенка
APLP1	ENSG00000105290	P51693	0,8158	0,4277	Кора головного мозга
AQP10	ENSG00000143595	Q96PS8	0,9493	0,8894	Двенадцатиперстная кишка
AQP11	ENSG00000178301	Q8NBQ7	0,7626	0,4971	Двенадцатиперстная кишка
AQP12A	ENSG00000184945	Q8IXF9	0,9956	0,9894	Поджелудочная железа
AQP12B	ENSG00000185176	A6NM10	0,9956	0,9904	Поджелудочная железа
AQP2	ENSG00000167580	P41181	0,9629	0,9304	Почка
AQP4	ENSG00000171885	P55087	0,9052	0,7745	Кора головного мозга
AQP5	ENSG00000161798	P55064	0,8702	0,7198	Слюнная железа
AQP7	ENSG00000165269	O14520	0,7575	0,4682	Жировая ткань
AQP9	ENSG00000103569	O43315	0,762	0,5304	Гранулоциты
AREG	ENSG00000109321	P15514	0,6962	0,4279	Плацента
ARMCX4	ENSG00000196440	Q5H9R4	0,6554	0,4114	Парацитарная железа

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
					я железа
ARSH	ENSG00000205667	Q5FYA8	0,9463	0,9109	Придаток яичка
ASAH2	ENSG00000188611	Q9NR71	0,8775	0,558	Двенадцатиперстная кишка
ASGR1	ENSG00000141505	P07306	0,8114	0,461	Печень
ASGR2	ENSG00000161944	P07307	0,8595	0,6116	Печень
ASIC1	ENSG00000110881	P78348	0,8174	0,4887	Кора головного мозга
ASIC2	ENSG00000108684	Q16515	0,9146	0,8482	Кора головного мозга
ASIC3	ENSG00000213199	Q9UHC3	0,7375	0,4063	Кора головного мозга
ASIC4	ENSG00000072182	Q96FT7	0,9852	0,9606	Кора головного мозга
ASPHD1	ENSG00000174939	Q5U4P2	0,8855	0,6676	Кора головного мозга
ASPRV1	ENSG00000244617	Q53RT3	0,8511	0,4144	Кожа
ASTN1	ENSG00000152092	O14525	0,8921	0,6976	Кора головного мозга
ATP12A	ENSG00000075673	P54707	0,8957	0,8698	Миндалины
ATP13A4	ENSG00000127249	Q4VNC1	0,7862	0,6789	Парацитовидная железа
ATP13A5	ENSG00000187527	Q4VNC0	0,9243	0,7622	Молочная железа
ATP1A2	ENSG00000018625	P50993	0,7206	0,4823	Кора головного мозга
ATP1A3	ENSG00000105409	P13637	0,9301	0,78	Кора головного мозга
ATP1A4	ENSG00000132681	Q13733	0,8721	0,7453	Плацента
ATP1B2	ENSG00000129244	P14415	0,7556	0,4022	Кора головного

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
					мозга
ATP2B2	ENSG00000157087	Q01814	0,9158	0,8334	Кора головного мозга
ATP2B3	ENSG00000067842	Q16720	0,9545	0,9245	Кора головного мозга
ATP2C2	ENSG00000064270	O75185	0,699	0,5908	Прямая кишка
ATP4A	ENSG00000105675	P20648	0,9883	0,958	Желудок
ATP4B	ENSG00000186009	P51164	0,9822	0,9467	Желудок
ATP6AP1L	ENSG00000205464	Q52LC2	0,7776	0,5805	Кожа
ATP6V0A4	ENSG00000105929	Q9HBG4	0,8975	0,7973	Почка
ATP8A2	ENSG00000132932	Q9NTI2	0,9234	0,6846	Кора головного мозга
ATP8B4	ENSG00000104043	Q8TF62	0,7421	0,4466	Костный мозг
ATRNL1	ENSG00000107518	Q5VV63	0,7727	0,572	Кора головного мозга
AVPR1A	ENSG00000166148	P37288	0,7499	0,4988	Надпочечник
AVPR1B	ENSG00000198049	P47901	0,938	0,86	Желудок
AVPR2	ENSG00000126895	P30518	0,7322	0,4842	Жировая ткань
B3GAT1	ENSG00000109956	Q9P2W7	0,8956	0,6452	Кора головного мозга
BAMBI	ENSG00000095739	Q13145	0,6256	0,4095	Яичник
BDKRB1	ENSG00000100739	P46663	0,8144	0,6334	Желчный пузырь
BDKRB2	ENSG00000168398	P30411	0,619	0,458	Желчный пузырь
BEAN1	ENSG00000166546	Q3B7T3	0,7434	0,407	Кора головного мозга
BEST2	ENSG00000039987	Q8NFU1	0,7958	0,4578	Толстая кишка

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
BEST3	ENSG00000127325	Q8N1M1	0,88	0,6157	Кора головного мозга
BEST4	ENSG00000142959	Q8NFU0	0,8121	0,5532	Толстая кишка
BMPR1B	ENSG00000138696	O00238	0,7647	0,6117	Шейка матки, матка
BRS3	ENSG00000102239	P32247	0,9899	0,9704	Придаток яичка
BSND	ENSG00000162399	Q8WZ55	0,9777	0,9343	Почка
BTBD11	ENSG00000151136	A6QL63	0,789	0,4599	Паразитовидная железа
BTC	ENSG00000174808	P35070	0,5619	0,4328	Кожа
BTLA	ENSG00000186265	Q7Z6A9	0,8055	0,5853	В-клетки
BTN1A1	ENSG00000124557	Q13410	0,9711	0,8582	Молочная железа
BTNL2	ENSG00000204290	Q9UIR0	0,949	0,9175	Предстательная железа
BTNL3	ENSG00000168903	Q6UXE8	0,9075	0,8702	Двенадцатиперстная кишка
BTNL8	ENSG00000113303	Q6UX41	0,8409	0,7188	Гранулоциты
BVES	ENSG00000112276	Q8NE79	0,6818	0,4488	Гладкая мышца
C10orf105	ENSG00000214688	Q8TEF2	0,8618	0,664	Селезенка
C11orf87	ENSG00000185742	Q6NUJ2	0,9758	0,9342	Кора головного мозга
C14orf132	ENSG00000227051	Q9NPU4	0,6557	0,4353	Кора головного мозга
C16orf54	ENSG00000185905	Q6UWD8	0,7006	0,4573	Гранулоциты
C1orf185	ENSG00000204006	Q5T7R7	0,9512	0,9512	Жировая ткань
C1orf210	ENSG00000253313	Q8IVY1	0,5899	0,4638	Двенадцатиперстная кишка
C20orf141	ENSG00000258713	Q9NUB4	0,9552	0,9318	Плацента
C3orf20	ENSG00000131379	Q8ND61	0,8184	0,6937	Лимфатический

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
					узел
C3orf80	ENSG00000180044	F5H4A9	0,8604	0,6126	Кора головного мозга
C5AR2	ENSG00000134830	Q9P296	0,7691	0,4073	Гранулоциты
C8A	ENSG00000157131	P07357	0,9864	0,9694	Печень
C9	ENSG00000113600	P02748	0,9899	0,9808	Печень
C9orf135	ENSG00000204711	Q5VTT2	0,9477	0,8632	Фаллопиева труба
C9orf57	ENSG00000204669	Q5W0N0	1	1	Парацитовидная железа
CA12	ENSG00000074410	O43570	0,6732	0,4937	Почка
CA14	ENSG00000118298	Q9ULX7	0,8243	0,5757	Семенной пузырек
CA9	ENSG00000107159	Q16790	0,9256	0,856	Желудок
CABP7	ENSG00000100314	Q86V35	0,9258	0,8336	Кора головного мозга
CACNA1A	ENSG00000141837	O00555	0,8763	0,5395	Кора головного мозга
CACNA1B	ENSG00000148408	Q00975	0,9309	0,8096	Кора головного мозга
CACNA1C	ENSG00000151067	Q13936	0,7159	0,4702	Гладкая мышца
CACNA1D	ENSG00000157388	Q01668	0,6777	0,4827	Фаллопиева труба
CACNA1E	ENSG00000198216	Q15878	0,9383	0,8194	Кора головного мозга
CACNA1G	ENSG00000006283	O43497	0,8372	0,5872	Кора головного мозга
CACNA1H	ENSG00000196557	O95180	0,6199	0,4231	Яичник
CACNA1I	ENSG00000100346	Q9P0X4	0,901	0,8161	Кора головного мозга

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
CACNA1S	ENSG00000081248	Q13698	0,9826	0,953	Скелетная мышца
CACNA2D3	ENSG00000157445	Q8IZS8	0,8617	0,6321	Кора головного мозга
CACNA2D4	ENSG00000151062	Q7Z3S7	0,9147	0,8188	Т-клетки
CACNG1	ENSG00000108878	Q06432	0,9779	0,9486	Скелетная мышца
CACNG2	ENSG00000166862	Q9Y698	0,9906	0,9792	Кора головного мозга
CACNG3	ENSG00000006116	O60359	0,9935	0,9887	Кора головного мозга
CACNG4	ENSG00000075461	Q9UBN1	0,8845	0,7714	Кора головного мозга
CACNG5	ENSG00000075429	Q9UF02	0,9665	0,946	Кора головного мозга
CACNG6	ENSG00000130433	Q9BXT2	0,9353	0,8716	Скелетная мышца
CACNG7	ENSG00000105605	P62955	0,9961	0,9904	Кора головного мозга
CADM2	ENSG00000175161	Q8N3J6	0,9024	0,6175	Кора головного мозга
CADM3	ENSG00000162706	Q8N126	0,6988	0,4311	Кора головного мозга
CALCR	ENSG00000004948	P30988	0,9218	0,7574	почка
CALHM1	ENSG00000185933	Q8IU99	0,9283	0,7211	Кора головного мозга
CALHM3	ENSG00000183128	Q86XJ0	0,9119	0,8789	Дендритные клетки
CALHM4	ENSG00000164451	Q5JW98	0,9932	0,9669	Плацента

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
CALHM5	ENSG00000178033	Q8N5C1	0,6974	0,4378	Плацента
CALN1	ENSG00000183166	Q9BXU9	0,9455	0,8658	Кора головного мозга
CALY	ENSG00000130643	Q9NYX4	0,9377	0,8051	Кора головного мозга
CASR	ENSG00000036828	P41180	0,9558	0,7864	Паращитовидная железа
CATSPER1	ENSG00000175294	Q8NEC5	0,9399	0,8835	Гранулоциты
CATSPERE	ENSG00000179397	Q5SY80	0,7595	0,5126	Придаток яичка
CATSPERG	ENSG00000099338	Q6ZRH7	0,6892	0,4463	Кожа
CBARP	ENSG00000099625	Q8N350	0,9515	0,8475	Кора головного мозга
CCDC188	ENSG00000234409	H7C350	0,7238	0,5424	Селезенка
CCKAR	ENSG00000163394	P32238	0,9647	0,9456	Желчный пузырь
CCKBR	ENSG00000110148	P32239	0,9403	0,9019	Желудок
CCR10	ENSG00000184451	P46092	0,8477	0,5315	Т-клетки
CCR3	ENSG00000183625	P51677	0,9375	0,6845	Гранулоциты
CCR4	ENSG00000183813	P51679	0,8177	0,4888	Т-клетки
CCR6	ENSG00000112486	P51684	0,7454	0,4983	Т-клетки
CCR7	ENSG00000126353	P32248	0,7939	0,5403	Т-клетки
CCR8	ENSG00000179934	P51685	0,9344	0,7641	Т-клетки
CCR9	ENSG00000173585	P51686	0,9086	0,7792	В-клетки
CD101	ENSG00000134256	Q93033	0,7972	0,506	Гранулоциты
CD163L1	ENSG00000177675	Q9NR16	0,6974	0,4893	Селезенка
CD164L2	ENSG00000174950	Q6UWJ8	0,9023	0,7942	Фаллопиева труба

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
CD180	ENSG00000134061	Q99467	0,7324	0,4903	В-клетки
CD19	ENSG00000177455	P15391	0,8386	0,67	В-клетки
CD1A	ENSG00000158477	P06126	0,8649	0,7269	Кожа
CD1B	ENSG00000158485	P29016	0,8813	0,7032	Дендритные клетки
CD1D	ENSG00000158473	P15813	0,7375	0,4226	Дендритные клетки
CD200R1L	ENSG00000206531	Q6Q8B3	0,9983	0,9937	Гранулоциты
CD207	ENSG00000116031	Q9UJ71	0,8544	0,5934	Кожа
CD209	ENSG00000090659	Q9NNX6	0,628	0,4093	Жировая ткань
CD22	ENSG00000012124	P20273	0,6788	0,4436	Лимфатический узел
CD244	ENSG00000122223	Q9BZW8	0,809	0,5361	Гранулоциты
CD27	ENSG00000139193	P26842	0,6947	0,4212	Т-клетки
CD28	ENSG00000178562	P10747	0,7684	0,4953	Т-клетки
CD300C	ENSG00000167850	Q08708	0,7864	0,4942	Моноциты
CD300E	ENSG00000186407	Q496F6	0,7976	0,5542	Моноциты
CD300LB	ENSG00000178789	A8K4G0	0,8274	0,5806	Гранулоциты
CD300LD	ENSG00000204345	Q6UXZ3	0,8802	0,5851	Гранулоциты
CD300LF	ENSG00000186074	Q8TDQ1	0,7616	0,5162	Гранулоциты
CD300LG	ENSG00000161649	Q6UXG3	0,7808	0,4994	Жировая ткань
CD3G	ENSG00000160654	P09693	0,804	0,4154	Т-клетки
CD40LG	ENSG00000102245	P29965	0,8186	0,5313	Т-клетки
CD5	ENSG00000110448	P06127	0,7439	0,4332	Т-клетки
CD6	ENSG00000013725	P30203	0,7028	0,4657	Лимфатический узел
CD7	ENSG00000173762	P09564	0,7469	0,4697	НК-клетки
CD70	ENSG00000125726	P32970	0,867	0,6187	Т-клетки
CD72	ENSG00000137101	P21854	0,7585	0,4113	В-клетки
CD79A	ENSG00000105369	P11912	0,6686	0,4153	В-клетки

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
CD79B	ENSG00000007312	P40259	0,7013	0,4123	В-клетки
CD80	ENSG00000121594	P33681	0,7816	0,6058	Аппендикс
CDH10	ENSG00000040731	Q9Y6N8	0,9679	0,9117	Кора головного мозга
CDH12	ENSG00000154162	P55289	0,8881	0,8058	Шейка матки, матка
CDH15	ENSG00000129910	P55291	0,9719	0,9079	Скелетная мышца
CDH16	ENSG00000166589	O75309	0,9351	0,8659	Почка
CDH17	ENSG00000079112	Q12864	0,7727	0,5189	Двенадцатиперстная кишка
CDH18	ENSG00000145526	Q13634	0,968	0,9189	Кора головного мозга
CDH19	ENSG00000071991	Q9H159	0,6206	0,4289	Сердечная мышца
CDH2	ENSG00000170558	P19022	0,7051	0,5105	Паращитовидная железа
CDH20	ENSG00000101542	Q9HBT6	0,9554	0,8643	Кора головного мозга
CDH22	ENSG00000149654	Q9UJ99	0,9283	0,8231	Кора головного мозга
CDH26	ENSG00000124215	Q8IXH8	0,8039	0,4825	Предстательная железа
CDH3	ENSG00000062038	P22223	0,6662	0,523	Кожа
CDH4	ENSG00000179242	P55283	0,9085	0,7865	Кора головного мозга
CDH6	ENSG00000113361	P55285	0,6697	0,4549	Почка
CDH7	ENSG00000081138	Q9ULB5	0,9643	0,9296	Кора головного мозга
CDH8	ENSG00000150394	P55286	0,9384	0,7675	Кора головного мозга

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
					мозга
CDH9	ENSG00000113100	Q9ULB4	0,8018	0,4357	Кора головного мозга
CDHR1	ENSG00000148600	Q96JP9	0,8326	0,6175	Кожа
CDHR2	ENSG00000074276	Q9BYE9	0,8837	0,8041	Двенадцатиперстная кишка
CDHR3	ENSG00000128536	Q6ZTQ4	0,838	0,4979	Фаллопиева труба
CDHR4	ENSG00000187492	A6H8M9	0,9317	0,7328	Фаллопиева труба
CDHR5	ENSG00000099834	Q9HBB8	0,8542	0,806	Двенадцатиперстная кишка
CDON	ENSG00000064309	Q4KMG0	0,6369	0,4068	Щитовидная железа
CEACAM3	ENSG00000170956	P40198	0,9229	0,8046	Гранулоциты
CEACAM4	ENSG00000105352	O75871	0,8559	0,6729	Гранулоциты
CELSR1	ENSG00000075275	Q9NYQ6	0,6755	0,4933	Фаллопиева труба
CELSR2	ENSG00000143126	Q9HCU4	0,7034	0,4656	Кора головного мозга
CELSR3	ENSG00000008300	Q9NYQ7	0,9027	0,5699	Кора головного мозга
CEND1	ENSG00000184524	Q8N111	0,9462	0,764	Кора головного мозга
CFAP65	ENSG00000181378	Q6ZU64	0,9513	0,841	Фаллопиева труба
CFTR	ENSG00000001626	P13569	0,7716	0,6409	Желчный пузырь

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
CHODL	ENSG00000154645	Q9H9P2	0,778	0,4593	Селезенка
CHRFAM7A	ENSG00000166664	Q494W8	0,7671	0,4566	Паращитовидная железа
CHRM1	ENSG00000168539	P11229	0,8881	0,7732	Предстательная железа
CHRM2	ENSG00000181072	P08172	0,8564	0,7383	Сердечная мышца
CHRM3	ENSG00000133019	P20309	0,7266	0,4916	Кора головного мозга
CHRM4	ENSG00000180720	P08173	0,9191	0,8248	Селезенка
CHRM5	ENSG00000184984	P08912	0,8419	0,5754	Кора головного мозга
CHRNA1	ENSG00000138435	P02708	0,8978	0,7471	Скелетная мышца
CHRNA10	ENSG00000129749	Q9GZZ6	0,9216	0,4942	Скелетная мышца
CHRNA2	ENSG00000120903	Q15822	0,9722	0,868	Предстательная железа
CHRNA3	ENSG00000080644	P32297	0,9161	0,7668	Надпочечник
CHRNA4	ENSG00000101204	P43681	0,9421	0,9079	Паращитовидная железа
CHRNA6	ENSG00000147434	Q15825	0,8564	0,764	Т-клетки
CHRNA7	ENSG00000175344	P36544	0,7674	0,5196	Тонкая кишка
CHRNA9	ENSG00000174343	Q9UGM1	0,9653	0,926	Фаллопиева труба
CHRNБ2	ENSG00000160716	P17787	0,9776	0,8975	Кора головного мозга
CHRNБ3	ENSG00000147432	Q05901	0,9675	0,9478	Кора головного мозга
CHRNБ4	ENSG00000117971	P30926	0,8944	0,6441	Надпочечник

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
CHRND	ENSG00000135902	Q07001	0,992	0,9835	Скелетная мышца
CHRNE	ENSG00000108556	Q04844	0,9206	0,5626	Сердечная мышца
CHRNG	ENSG00000196811	P07510	0,9922	0,9772	Скелетная мышца
CHST9	ENSG00000154080	Q7L1S5	0,7933	0,6416	Фаллопиева труба
CLCA2	ENSG00000137975	Q9UQC9	0,9003	0,8079	Пищевод
CLCA4	ENSG00000016602	Q14CN2	0,8632	0,7863	Пищевод
CLCN1	ENSG00000188037	P35523	0,9641	0,8257	Скелетная мышца
CLCNKA	ENSG00000186510	P51800	0,9169	0,7845	Почка
CLCNKB	ENSG00000184908	P51801	0,9068	0,7137	Почка
CLDN1	ENSG00000163347	O95832	0,6574	0,4902	Кожа
CLDN10	ENSG00000134873	P78369	0,7168	0,5876	Почка
CLDN11	ENSG00000013297	O75508	0,8002	0,5644	Кора головного мозга
CLDN14	ENSG00000159261	O95500	0,9525	0,8433	Печень
CLDN17	ENSG00000156282	P56750	0,9872	0,9773	Пищевод
CLDN18	ENSG00000066405	P56856	0,9317	0,7657	Желудок
CLDN19	ENSG00000164007	Q8N6F1	0,9528	0,9125	Почка
CLDN2	ENSG00000165376	P57739	0,8305	0,7468	Почка
CLDN20	ENSG00000171217	P56880	0,8244	0,7053	Кожа
CLDN22	ENSG00000177300	Q8N7P3	0,9869	0,9699	Фаллопиева труба
CLDN23	ENSG00000253958	Q96B33	0,6963	0,4432	Желудок
CLDN24	ENSG00000185758	A6NM45	0,9842	0,952	Почка
CLDN3	ENSG00000165215	O15551	0,7346	0,585	Тонкая кишка
CLDN4	ENSG00000189143	O14493	0,5271	0,4219	Толстая кишка

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
CLDN6	ENSG00000184697	P56747	0,9285	0,7482	Плацента
CLDN8	ENSG00000156284	P56748	0,8092	0,7417	Молочная железа
CLDN9	ENSG00000213937	O95484	0,8802	0,7045	Паращитовидная железа
CLEC12A	ENSG00000172322	Q5QGZ9	0,7177	0,4406	Гранулоциты
CLEC12B	ENSG00000256660	Q2HXU8	0,9188	0,7737	Кожа
CLEC17A	ENSG00000187912	Q6ZS10	0,8431	0,6669	В-клетки
CLEC1B	ENSG00000165682	Q9P126	0,9127	0,7923	Печень
CLEC2A	ENSG00000188393	Q6UVW9	0,9857	0,9748	Кожа
CLEC2L	ENSG00000236279	P0C7M8	0,9206	0,7872	Кора головного мозга
CLEC4C	ENSG00000198178	Q8WTT0	0,9151	0,6812	Дендритные клетки
CLEC4D	ENSG00000166527	Q8WXI8	0,8592	0,7041	Гранулоциты
CLEC4E	ENSG00000166523	Q9ULY5	0,7384	0,4538	Гранулоциты
CLEC4F	ENSG00000152672	Q8N1N0	0,6906	0,4672	Тонкая кишка
CLEC4G	ENSG00000182566	Q6UXB4	0,7874	0,5732	Печень
CLEC4M	ENSG00000104938	Q9H2X3	0,9053	0,8054	Печень
CLEC5A	ENSG00000258227	Q9NY25	0,8159	0,5412	Костный мозг
CLEC6A	ENSG00000205846	Q6EIG7	0,9216	0,8336	Моноциты
CLEC9A	ENSG00000197992	Q6UXN8	0,8203	0,5195	Дендритные клетки
CLECL1	ENSG00000184293	Q8IZS7	0,7301	0,4551	В-клетки
CLIC3	ENSG00000169583	O95833	0,8114	0,5761	Дендритные клетки
CLIC5	ENSG00000112782	Q9NZA1	0,6392	0,4525	Легкое
CLIC6	ENSG00000159212	Q96NY7	0,7244	0,5014	Желудок
CLRN1	ENSG00000163646	P58418	0,9812	0,9558	Надпочечник
CLRN2	ENSG00000249581	A0PK11	1	1	Почка

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
CLRN3	ENSG00000180745	Q8NCR9	0,8423	0,8068	Тонкая кишка
CLSTN2	ENSG00000158258	Q9H4D0	0,7843	0,5489	Яичник
CLTRN	ENSG00000147003	Q9HBJ8	0,869	0,5739	Почка
CMTM2	ENSG00000140932	Q8TAZ6	0,8479	0,7435	Гранулоциты
CMTM5	ENSG00000166091	Q96DZ9	0,8645	0,4956	Кора головного мозга
CNGA1	ENSG00000198515	P29973	0,6269	0,4383	Печень
CNGA3	ENSG00000144191	Q16281	0,8049	0,7604	Пищевод
CNGA4	ENSG00000132259	Q8IV77	0,9381	0,6384	Фаллопиева труба
CNGB1	ENSG00000070729	Q14028	0,8773	0,6916	Надпочечник
CNGB3	ENSG00000170289	Q9NQW8	0,8828	0,703	Костный мозг
CNIH2	ENSG00000174871	Q6PI25	0,9444	0,762	Кора головного мозга
CNIH3	ENSG00000143786	Q8TBE1	0,8792	0,538	Кора головного мозга
CNMD	ENSG00000136110	Q75829	0,9375	0,9018	Щитовидная железа
CNNM1	ENSG00000119946	Q9NRU3	0,852	0,6167	Кора головного мозга
CNR1	ENSG00000118432	P21554	0,7306	0,4309	Кора головного мозга
CNR2	ENSG00000188822	P34972	0,851	0,7168	Гранулоциты
CNTNAP2	ENSG00000174469	Q9UHC6	0,9154	0,7375	Кора головного мозга
CNTNAP3	ENSG00000106714	Q9BZ76	0,6749	0,452	Пищевод
CNTNAP4	ENSG00000152910	Q9C0A0	0,9864	0,9545	Кора головного мозга
CNTNAP5	ENSG00000155052	Q8WYK1	0,9775	0,9582	Кора головного мозга

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
COL13A1	ENSG00000197467	Q5TAT6	0,7004	0,4352	Придаток яичка
COL17A1	ENSG00000065618	Q9UMD9	0,7774	0,5608	Кожа
COL23A1	ENSG00000050767	Q86Y22	0,7673	0,4674	Щитовидная железа
COL25A1	ENSG00000188517	Q9BXS0	0,7203	0,5199	Жировая ткань
COLEC12	ENSG00000158270	Q5KU26	0,6676	0,4039	Плацента
CORIN	ENSG00000145244	Q9Y5Q5	0,8754	0,7183	Сердечная мышца
CPT1C	ENSG00000169169	Q8TCG5	0,7878	0,5129	Кора головного мозга
CR2	ENSG00000117322	P20023	0,8222	0,6599	Лимфатический узел
CRB1	ENSG00000134376	P82279	0,9456	0,7913	Кора головного мозга
CRB2	ENSG00000148204	Q5IJ48	0,9209	0,7644	Кора головного мозга
CRHR1	ENSG00000120088	P34998	0,9543	0,8524	Кора головного мозга
CRHR2	ENSG00000106113	Q13324	0,8712	0,663	Семенной пузырек
CRLF2	ENSG00000205755	Q9HC73	0,8401	0,6627	Аппендикс
CRTAM	ENSG00000109943	O95727	0,8311	0,5369	НК-клетки
CSF3R	ENSG00000119535	Q99062	0,7128	0,4267	Гранулоциты
CSMD1	ENSG00000183117	Q96PZ7	0,943	0,8207	Кора головного мозга
CSMD2	ENSG00000121904	Q7Z408	0,9081	0,7275	Кора головного мозга
CSMD3	ENSG00000164796	Q7Z407	0,98	0,9399	Кора головного мозга
CSPG4	ENSG00000173546	Q6UVK1	0,6146	0,4138	Жировая ткань

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
CSPG5	ENSG00000114646	O95196	0,9551	0,7032	Кора головного мозга
CT83	ENSG00000204019	Q5H943	0,9896	0,9743	Слюнная железа
CTLA4	ENSG00000163599	P16410	0,7876	0,58	Т-клетки
CTXN1	ENSG00000178531	P60606	0,844	0,624	Кора головного мозга
CTXN2	ENSG00000233932	P0C2S0	0,9893	0,9669	Кора головного мозга
CTXN3	ENSG00000205279	Q4LDR2	0,9775	0,9544	Почка
CWH43	ENSG00000109182	Q9H720	0,8095	0,7094	Предстательная железа
CXCR1	ENSG00000163464	P25024	0,8736	0,6096	Гранулоциты
CXCR2	ENSG00000180871	P25025	0,8166	0,4876	Гранулоциты
CXCR3	ENSG00000186810	P49682	0,8056	0,565	Дендритные клетки
CXCR5	ENSG00000160683	P32302	0,8476	0,6776	В-клетки
CXorf66	ENSG00000203933	Q5JRM2	1	1	Печень
CYP26C1	ENSG00000187553	Q6V0L0	0,9617	0,9404	Селезенка
CYP46A1	ENSG00000036530	Q9Y6A2	0,8925	0,5676	Кора головного мозга
DBH	ENSG00000123454	P09172	0,9353	0,7033	Надпочечник
DCC	ENSG00000187323	P43146	0,9127	0,7725	Кора головного мозга
DCHS2	ENSG00000197410	Q6V1P9	0,8847	0,7649	Эндо метрий
DCST1	ENSG00000163357	Q5T197	0,9423	0,7328	Кожа
DCST2	ENSG00000163354	Q5T1A1	0,8439	0,5085	Кожа
DCSTAMP	ENSG00000164935	Q9H295	0,9527	0,8384	Легкое
DIO2	ENSG00000211448	Q92813	0,7722	0,5472	Щитовидная железа

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
DIO3	ENSG00000197406	P55073	0,8138	0,6283	Шейка матки, матка
DISP2	ENSG00000140323	A7MBM2	0,8604	0,5382	Кора головного мозга
DLK1	ENSG00000185559	P80370	0,8856	0,6954	Плацента
DLK2	ENSG00000171462	Q6UY11	0,779	0,506	Кожа
DLL3	ENSG00000090932	Q9NYJ7	0,9855	0,9576	Кора головного мозга
DNAJC22	ENSG00000178401	Q8N4W6	0,6981	0,5753	Щитовидная железа
DNER	ENSG00000187957	Q8NFT8	0,8426	0,6116	Кора головного мозга
DPP10	ENSG00000175497	Q8N608	0,9034	0,763	Кора головного мозга
DPP6	ENSG00000130226	P42658	0,8432	0,6837	Кора головного мозга
DPY19L2	ENSG00000177990	Q6NUT2	0,5998	0,4219	Паращитовидная железа
DRD1	ENSG00000184845	P21728	0,9075	0,686	Кора головного мозга
DRD2	ENSG00000149295	P14416	0,9091	0,7389	Надпочечник
DRD4	ENSG00000069696	P21917	0,9664	0,9315	Дендритные клетки
DRD5	ENSG00000169676	P21918	0,9548	0,9264	Желудок
DSC1	ENSG00000134765	Q08554	0,9557	0,883	Кожа
DSC3	ENSG00000134762	Q14574	0,8758	0,719	Кожа
DSCAM	ENSG00000171587	O60469	0,9788	0,947	Кора головного мозга
DSCAML1	ENSG00000177103	Q8TD84	0,834	0,4943	Кора головного мозга

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
DSG1	ENSG00000134760	Q02413	0,9463	0,8739	Кожа
DSG3	ENSG00000134757	P32926	0,9166	0,8278	Пищевод
DSG4	ENSG00000175065	Q86SJ6	0,9484	0,9276	Двенадцатиперстная кишка
DUOX1	ENSG00000137857	Q9NRD9	0,7017	0,5701	Кожа
DUOX2	ENSG00000140279	Q9NRD8	0,8314	0,6573	Желчный пузырь
DUOXA1	ENSG00000140254	Q1HG43	0,7335	0,5998	Пищевод
ECEL1	ENSG00000171551	O95672	0,9213	0,7051	Яичник
EDA2R	ENSG00000131080	Q9HAV5	0,5572	0,4466	Щитовидная железа
EDAR	ENSG00000135960	Q9UNE0	0,8266	0,6016	Т-клетки
EDNRA	ENSG00000151617	P25101	0,6316	0,4122	Семенной пузырек
EFNB3	ENSG00000108947	Q15768	0,8052	0,5291	Кора головного мозга
EGF	ENSG00000138798	P01133	0,8815	0,7105	Почка
ELFN1	ENSG00000225968	P0C7U0	0,8076	0,614	Печень
ELFN2	ENSG00000166897	Q5R3F8	0,9753	0,9224	Кора головного мозга
ENPEP	ENSG00000138792	Q07075	0,742	0,5254	Тонкая кишка
ENPP3	ENSG00000154269	O14638	0,7351	0,5526	Тонкая кишка
ENTPD2	ENSG00000054179	Q9Y5L3	0,6289	0,4853	Двенадцатиперстная кишка
ENTPD8	ENSG00000188833	Q5MY95	0,837	0,7208	Тонкая кишка
EPCAM	ENSG00000119888	P16422	0,5686	0,4487	Тонкая кишка
EPGN	ENSG00000182585	Q6UW88	0,9242	0,7649	Пищевод
EPHA1	ENSG00000146904	P21709	0,8606	0,5333	Паращитовидная железа
EPHA10	ENSG00000183317	Q5JZY3	0,7811	0,6473	Толстая кишка

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
EPHA3	ENSG00000044524	P29320	0,6787	0,4576	Предстательная железа
EPHA5	ENSG00000145242	P54756	0,9169	0,7947	Кора головного мозга
EPHA6	ENSG00000080224	Q9UF33	0,8422	0,6941	Яичник
EPHA7	ENSG00000135333	Q15375	0,8538	0,5811	Паращитовидная железа
EPHA8	ENSG00000070886	P29322	0,955	0,9321	Надпочечник
EPHB1	ENSG00000154928	P54762	0,7204	0,4531	Кора головного мозга
EPHB2	ENSG00000133216	P29323	0,6051	0,431	Прямая кишка
EPHB3	ENSG00000182580	P54753	0,6416	0,4106	Кожа
EPHX4	ENSG00000172031	Q8IUS5	0,8357	0,5897	Кора головного мозга
ERBB4	ENSG00000178568	Q15303	0,8478	0,7284	Фаллопиева труба
EREG	ENSG00000124882	O14944	0,8495	0,6461	Костный мозг
ERVFRD-1	ENSG00000244476	P60508	0,9243	0,6874	Плацента
ERVMER3-4-1	ENSG00000226887	Q9H9K5	0,8898	0,603	Паращитовидная железа
ERVW-1	ENSG00000242950	Q9UQF0	0,9025	0,4919	Плацента
ESR1	ENSG00000091831	P03372	0,7662	0,5445	Эндометрия
ESYT3	ENSG00000158220	A0FGR9	0,8418	0,724	Щитовидная железа
EVC2	ENSG00000173040	Q86UK5	0,6373	0,4229	Яичник
F2RL2	ENSG00000164220	O00254	0,7398	0,459	Желчный пузырь
FAIM2	ENSG00000135472	Q9BWQ8	0,7616	0,4478	Кора головного мозга

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
FAM151A	ENSG00000162391	Q8WW52	0,9047	0,7183	Почка
FAM155A	ENSG00000204442	B1AL88	0,8962	0,6476	Кора головного мозга
FAM155B	ENSG00000130054	O75949	0,8664	0,6844	Щитовидная железа
FAM162B	ENSG00000183807	Q5T6X4	0,7169	0,4473	Плацента
FAM163A	ENSG00000143340	Q96GL9	0,8844	0,6974	Надпочечник
FAM163B	ENSG00000196990	P0C2L3	0,9408	0,8145	Кора головного мозга
FAM171A 2	ENSG00000161682	A8MVW0	0,8564	0,6362	Кора головного мозга
FAM171B	ENSG00000144369	Q6P995	0,7462	0,4187	Кора головного мозга
FAM187B	ENSG00000177558	Q17R55	0,9745	0,9626	Селезенка
FAM189A 1	ENSG00000104059	O60320	0,9036	0,8075	Кора головного мозга
FAM189A 2	ENSG00000135063	Q15884	0,6824	0,4629	Щитовидная железа
FAM205A	ENSG00000205108	Q6ZU69	1	1	Кожа
FAM209A	ENSG00000124103	Q5JX71	0,8871	0,5849	Костный мозг
FAM209B	ENSG00000213714	Q5JX69	0,8429	0,4616	Костный мозг
FAP	ENSG00000078098	Q12884	0,6894	0,5067	Эндометрий
FASLG	ENSG00000117560	P48023	0,8422	0,5348	Т-клетки
FAT2	ENSG00000086570	Q9NYQ8	0,8973	0,7615	Кожа
FAT3	ENSG00000165323	Q8TDW7	0,9323	0,8573	Кора головного мозга
FAXC	ENSG00000146267	Q5TGI0	0,695	0,5034	Кора головного мозга
FCAR	ENSG00000186431	P24071	0,9731	0,9395	Костный мозг
FCER2	ENSG00000104921	P06734	0,8403	0,6096	В-клетки

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
FCGR1A	ENSG00000150337	P12314	0,635	0,4073	Придаток яичка
FCGR1B	ENSG00000198019	Q92637	0,7229	0,4751	Придаток яичка
FCMR	ENSG00000162894	O60667	0,679	0,403	В-клетки
FCRL1	ENSG00000163534	Q96LA6	0,8784	0,7758	В-клетки
FCRL2	ENSG00000132704	Q96LA5	0,8088	0,675	Лимфатический узел
FCRL3	ENSG00000160856	Q96P31	0,8183	0,6984	Лимфатический узел
FCRL4	ENSG00000163518	Q96PJ5	0,9465	0,9099	Миндалины
FCRL5	ENSG00000143297	Q96RD9	0,7691	0,622	Миндалины
FCRL6	ENSG00000181036	Q6DN72	0,8083	0,4367	Т-клетки
FER1L6	ENSG00000214814	Q2WQJ9	0,919	0,8418	Желудок
FFAR1	ENSG00000126266	O14842	0,8923	0,7677	Костный мозг
FFAR2	ENSG00000126262	O15552	0,8519	0,5841	Гранулоциты
FFAR3	ENSG00000185897	O14843	0,8565	0,6858	Аппендикс
FFAR4	ENSG00000186188	Q5NUL3	0,8454	0,6118	Прямая кишка
FGFR3	ENSG00000068078	P22607	0,7475	0,4729	Кожа
FGFR4	ENSG00000160867	P22455	0,6746	0,4789	Легкое
FIBCD1	ENSG00000130720	Q8N539	0,8997	0,7961	Паращитовидная железа
FLRT3	ENSG00000125848	Q9NZU0	0,6166	0,4585	Легкое
FLT3	ENSG00000122025	P36888	0,848	0,5553	Дендритные клетки
FMR1NB	ENSG00000176988	Q8N0W7	1	1	Придаток яичка
FNDC10	ENSG00000228594	F2Z333	0,6928	0,4154	Надпочечник
FNDC4	ENSG00000115226	Q9H6D8	0,6724	0,4405	Надпочечник
FNDC5	ENSG00000160097	Q8NAU1	0,7674	0,5168	Скелетная мышца
FNDC9	ENSG00000172568	Q8TBE3	0,9628	0,889	Кора головного мозга

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
FOLH1	ENSG00000086205	Q04609	0,7895	0,5517	Двенадцатиперстная кишка
FPR1	ENSG00000171051	P21462	0,7182	0,4011	Гранулоциты
FPR2	ENSG00000171049	P25090	0,8206	0,5174	Гранулоциты
FRAS1	ENSG00000138759	Q86XX4	0,7806	0,5116	Щитовидная железа
FRMD5	ENSG00000171877	Q7Z6J6	0,888	0,6285	Сердечная мышца
FUT6	ENSG00000156413	P51993	0,7662	0,6658	Пищевод
FXYD2	ENSG00000137731	P54710	0,806	0,4767	Почка
FXYD3	ENSG00000089356	Q14802	0,6079	0,4579	Прямая кишка
FXYD4	ENSG00000150201	P59646	0,9563	0,8703	Почка
FXYD7	ENSG00000221946	P58549	0,8706	0,6034	Кора головного мозга
FZD10	ENSG00000111432	Q9ULW2	0,7846	0,6284	Шейка матки, матка
FZD8	ENSG00000177283	Q9H461	0,6885	0,4081	Селезенка
FZD9	ENSG00000188763	O00144	0,8597	0,7432	Скелетная мышца
GABBR1	ENSG00000204681	Q9UBS5	0,717	0,4883	Кора головного мозга
GABBR2	ENSG00000136928	O75899	0,964	0,8549	Кора головного мозга
GABRA1	ENSG00000022355	P14867	0,99	0,9732	Кора головного мозга
GABRA2	ENSG00000151834	P47869	0,8797	0,6296	Кора головного мозга
GABRA3	ENSG00000011677	P34903	0,9595	0,868	Кора головного мозга
GABRA4	ENSG00000109158	P48169	0,983	0,9548	Кора головного мозга

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
					мозга
GABRA5	ENSG00000186297	P31644	0,9786	0,9144	Кора головного мозга
GABRA6	ENSG00000145863	Q16445	1	1	Кора головного мозга
GABRB1	ENSG00000163288	P18505	0,9774	0,901	Кора головного мозга
GABRB2	ENSG00000145864	P47870	0,9149	0,703	Кора головного мозга
GABRB3	ENSG00000166206	P28472	0,8101	0,5443	Кора головного мозга
GABRD	ENSG00000187730	O14764	0,9652	0,8236	Кора головного мозга
GABRE	ENSG00000102287	P78334	0,798	0,578	Жировая ткань
GABRG1	ENSG00000163285	Q8N1C3	0,9864	0,9539	Кора головного мозга
GABRG2	ENSG00000113327	P18507	0,8558	0,4767	Кора головного мозга
GABRG3	ENSG00000182256	Q99928	0,9072	0,7995	Предстательная железа
GABRR1	ENSG00000146276	P24046	0,9557	0,9056	Плацента
GABRR2	ENSG00000111886	P28476	0,8049	0,8049	Надпочечник
GALR1	ENSG00000166573	P47211	0,8884	0,5863	Надпочечник
GALR2	ENSG00000182687	O43603	0,9673	0,9038	Гладкая мышца
GALR3	ENSG00000128310	O60755	0,9872	0,9833	Кора головного мозга
GAPT	ENSG00000175857	Q8N292	0,7573	0,4356	Гранулоциты
GCGR	ENSG00000215644	P47871	0,929	0,8826	Печень
GDPD2	ENSG00000130055	Q9HCC8	0,8694	0,7595	Селезенка
GDPD4	ENSG00000178795	Q6W3E5	0,9476	0,9104	Плацента

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
GGT6	ENSG00000167741	Q6P531	0,6224	0,5347	Толстая кишка
GHRHR	ENSG00000106128	Q02643	0,974	0,9693	Надпочечник
GHSR	ENSG00000121853	Q92847	0,9672	0,9543	НК-клетки
GJA3	ENSG00000121743	Q9Y6H8	0,9227	0,8719	Паращитовидная железа
GJA8	ENSG00000121634	P48165	0,9756	0,9756	Почка
GJB1	ENSG00000169562	P08034	0,7185	0,5841	Печень
GJB2	ENSG00000165474	P29033	0,7914	0,5439	Пищевод
GJB3	ENSG00000188910	O75712	0,8277	0,6428	Кожа
GJB4	ENSG00000189433	Q9NTQ9	0,9322	0,8421	Кожа
GJB5	ENSG00000189280	O95377	0,8712	0,7508	Кожа
GJB6	ENSG00000121742	O95452	0,8647	0,7504	Пищевод
GJB7	ENSG00000164411	Q6PEY0	0,9611	0,8877	Фаллопиева труба
GJC2	ENSG00000198835	Q5T442	0,7813	0,4853	Кора головного мозга
GJC3	ENSG00000176402	Q8NFK1	0,8521	0,6084	Молочная железа
GJD2	ENSG00000159248	Q9UKL4	0,9694	0,9223	Надпочечник
GJD3	ENSG00000183153	Q8N144	0,7774	0,537	Селезенка
GJD4	ENSG00000177291	Q96KN9	0,8018	0,5009	Кора головного мозга
GLDN	ENSG00000186417	Q6ZMI3	0,7713	0,5463	Кора головного мозга
GLP1R	ENSG00000112164	P43220	0,8591	0,8071	Кора головного мозга
GLP2R	ENSG00000065325	O95838	0,8001	0,6416	Желчный пузырь
GLRA1	ENSG00000145888	P23415	0,9931	0,9892	Надпочечник
GLRA2	ENSG00000101958	P23416	0,9522	0,898	Кора головного

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
					мозга
GLRA3	ENSG00000145451	O75311	0,9665	0,9115	Кора головного мозга
GLRB	ENSG00000109738	P48167	0,7101	0,4729	Паращитовидная железа
GLT6D1	ENSG00000204007	Q7Z4J2	1	1	Придаток яичка
GNRHR	ENSG00000109163	P30968	0,9173	0,818	Надпочечник
GP1BA	ENSG00000185245	P07359	0,832	0,5932	Лимфатический узел
GP1BB	ENSG00000203618	P13224	0,9402	0,8534	Гранулоциты
GP5	ENSG00000178732	P40197	0,8588	0,7206	Лимфатический узел
GP6	ENSG00000088053	Q9HCN6	0,8762	0,7097	Кожа
GP9	ENSG00000169704	P14770	0,9436	0,8717	Гранулоциты
GPA33	ENSG00000143167	Q99795	0,8312	0,7357	Прямая кишка
GPBAR1	ENSG00000179921	Q8TDU6	0,859	0,5696	Моноциты
GPM6A	ENSG00000150625	P51674	0,7844	0,4163	Кора головного мозга
GPR1	ENSG00000183671	P46091	0,8154	0,5967	Плацента
GPR101	ENSG00000165370	Q96P66	1	1	Кора головного мозга
GPR119	ENSG00000147262	Q8TDV5	0,91	0,8962	Поджелудочная железа
GPR12	ENSG00000132975	P47775	0,9499	0,8619	Кора головного мозга
GPR135	ENSG00000181619	Q8IZ08	0,6903	0,4918	Фаллопиева труба
GPR139	ENSG00000180269	Q6DWJ6	0,9911	0,987	Эндо метрий
GPR141	ENSG00000187037	Q7Z602	0,7095	0,4316	Костный мозг
GPR142	ENSG00000257008	Q7Z601	1	1	Аппендикс

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
GPR143	ENSG00000101850	P51810	0,6504	0,4686	Кожа
GPR148	ENSG00000173302	Q8TDV2	1	1	Желудок
GPR149	ENSG00000174948	Q86SP6	0,9983	0,9968	Семенной пузырек
GPR15	ENSG00000154165	P49685	0,7845	0,6345	Прямая кишка
GPR150	ENSG00000178015	Q8NGU9	0,8726	0,6653	Паразитовидная железа
GPR152	ENSG00000175514	Q8TDT2	1	1	Селезенка
GPR156	ENSG00000175697	Q8NFN8	0,8933	0,7445	Фаллопиева труба
GPR158	ENSG00000151025	Q5T848	0,9772	0,8937	Кора головного мозга
GPR161	ENSG00000143147	Q8N6U8	0,6565	0,4207	Гладкая мышца
GPR17	ENSG00000144230	Q13304	0,7134	0,5483	Селезенка
GPR171	ENSG00000174946	O14626	0,7299	0,4017	Т-клетки
GPR174	ENSG00000147138	Q9BXC1	0,7059	0,4536	Лимфатический узел
GPR18	ENSG00000125245	Q14330	0,7504	0,5883	НК-клетки
GPR182	ENSG00000166856	O15218	0,9283	0,7541	Селезенка
GPR19	ENSG00000183150	Q15760	0,8279	0,5477	Кора головного мозга
GPR20	ENSG00000204882	Q99678	0,8085	0,5781	Моноциты
GPR21	ENSG00000188394	Q99679	0,816	0,5364	Кора головного мозга
GPR22	ENSG00000172209	Q99680	0,9266	0,9104	Сердечная мышца
GPR25	ENSG00000170128	O00155	0,9611	0,8981	Т-клетки
GPR26	ENSG00000154478	Q8NDV2	1	1	Кора головного мозга
GPR27	ENSG00000170837	Q9NS67	0,6935	0,4211	Паразитовидная

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
					я железа
GPR3	ENSG00000181773	P46089	0,8521	0,572	Кора головного мозга
GPR31	ENSG00000120436	O00270	0,9285	0,8677	Лимфатический узел
GPR32	ENSG00000142511	O75388	0,9944	0,9909	Парацитаровидная железа
GPR35	ENSG00000178623	Q9HC97	0,6515	0,4276	Тонкая кишка
GPR37	ENSG00000170775	O15354	0,8774	0,6418	Кора головного мозга
GPR37L1	ENSG00000170075	O60883	0,9761	0,8041	Кора головного мозга
GPR39	ENSG00000183840	O43194	0,7671	0,572	Парацитаровидная железа
GPR4	ENSG00000177464	P46093	0,67	0,405	Жировая ткань
GPR42	ENSG00000126251	O15529	0,8996	0,8869	Аппендикс
GPR45	ENSG00000135973	Q9Y5Y3	0,9977	0,9959	Кора головного мозга
GPR50	ENSG00000102195	Q13585	0,9662	0,9264	Плацента
GPR52	ENSG00000203737	Q9Y2T5	0,9877	0,9595	Кора головного мозга
GPR55	ENSG00000135898	Q9Y2T6	0,7792	0,5548	Селезенка
GPR6	ENSG00000146360	P46095	1	1	Кора головного мозга
GPR61	ENSG00000156097	Q9BZJ8	0,9662	0,9266	Кора головного мозга
GPR62	ENSG00000180929	Q9BZJ7	0,974	0,8468	Кора головного мозга
GPR65	ENSG00000140030	Q8IYL9	0,6899	0,427	Т-клетки
GPR75	ENSG00000119737	O95800	0,7644	0,4088	Кора головного мозга

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
					мозга
GPR82	ENSG00000171657	Q96P67	0,8403	0,5502	Гранулоциты
GPR83	ENSG00000123901	Q9NYM4	0,8845	0,5479	Щитовидная железа
GPR84	ENSG00000139572	Q9NQS5	0,7767	0,6001	Костный мозг
GPR87	ENSG00000138271	Q9BY21	0,8488	0,7889	Кожа
GPR88	ENSG00000181656	Q9GZN0	0,8875	0,7724	Селезенка
GPRC5A	ENSG00000013588	Q8NFI5	0,6952	0,4713	Легкое
GPRC5D	ENSG00000111291	Q9NZZ1	0,8103	0,5153	В-клетки
GPRC6A	ENSG00000173612	Q5T6X5	0,9604	0,9422	Почка
GRAMD2 A	ENSG00000175318	Q8IUY3	0,8197	0,6383	Плацента
GREB1	ENSG00000196208	Q4ZG55	0,7766	0,5349	Яичник
GREB1L	ENSG00000141449	Q9C091	0,7258	0,5669	Щитовидная железа
GRIA1	ENSG00000155511	P42261	0,9521	0,8156	Кора головного мозга
GRIA2	ENSG00000120251	P42262	0,8926	0,7656	Кора головного мозга
GRIA3	ENSG00000125675	P42263	0,8277	0,5568	Кора головного мозга
GRIA4	ENSG00000152578	P48058	0,9046	0,7143	Кора головного мозга
GRID1	ENSG00000182771	Q9ULK0	0,8491	0,6075	Кора головного мозга
GRID2	ENSG00000152208	O43424	0,9422	0,8808	Кора головного мозга
GRIK1	ENSG00000171189	P39086	0,9038	0,7519	Надпочечник
GRIK2	ENSG00000164418	Q13002	0,821	0,4661	Кора головного мозга

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
GRIK3	ENSG00000163873	Q13003	0,8602	0,5852	Кора головного мозга
GRIK4	ENSG00000149403	Q16099	0,9149	0,7465	Кора головного мозга
GRIK5	ENSG00000105737	Q16478	0,7345	0,4966	Кора головного мозга
GRIN1	ENSG00000176884	Q05586	0,9873	0,9287	Кора головного мозга
GRIN2A	ENSG00000183454	Q12879	0,9232	0,7076	Кора головного мозга
GRIN2B	ENSG00000273079	Q13224	0,9866	0,954	Кора головного мозга
GRIN2C	ENSG00000161509	Q14957	0,8804	0,6899	Щитовидная железа
GRIN2D	ENSG00000105464	O15399	0,8795	0,7124	Кора головного мозга
GRIN3A	ENSG00000198785	Q8TCU5	0,9175	0,6785	Кора головного мозга
GRIN3B	ENSG00000116032	O60391	0,9215	0,801	Фаллопиева труба
GRM1	ENSG00000152822	Q13255	0,976	0,951	Кора головного мозга
GRM2	ENSG00000164082	Q14416	0,9852	0,9288	Кора головного мозга
GRM3	ENSG00000198822	Q14832	0,9833	0,9132	Кора головного мозга
GRM4	ENSG00000124493	Q14833	0,9815	0,9072	Кора головного мозга
GRM5	ENSG00000168959	P41594	0,9941	0,9737	Кора головного мозга

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
GRM6	ENSG00000113262	O15303	0,8325	0,6712	Кора головного мозга
GRM7	ENSG00000196277	Q14831	0,9033	0,8068	Кора головного мозга
GRM8	ENSG00000179603	O00222	0,8539	0,7253	Кора головного мозга
GRPR	ENSG00000126010	P30550	0,8554	0,6632	Поджелудочная железа
GSDMA	ENSG00000167914	Q96QA5	0,8564	0,536	Кожа
GSDMB	ENSG00000073605	Q8TAX9	0,631	0,4023	Тонкая кишка
GSDMC	ENSG00000147697	Q9BYG8	0,9207	0,8956	Кожа
GSG1L	ENSG00000169181	Q6UXU4	0,8902	0,6614	Кора головного мозга
GSG1L2	ENSG00000214978	A8MUP6	1	1	Кора головного мозга
GUCY2C	ENSG00000070019	P25092	0,8489	0,6619	Тонкая кишка
GUCY2D	ENSG00000132518	Q02846	0,9883	0,9413	Дендритные клетки
GUCY2F	ENSG00000101890	P51841	0,9799	0,9704	Фаллопиева труба
GYPA	ENSG00000170180	P02724	0,9768	0,9409	Костный мозг
GYPB	ENSG00000250361	P06028	0,9821	0,9704	Костный мозг
GYPE	ENSG00000197465	P15421	0,7884	0,4775	Костный мозг
HAS1	ENSG00000105509	Q92839	0,8454	0,6662	Жировая ткань
HAS2	ENSG00000170961	Q92819	0,739	0,5094	Жировая ткань
HAS3	ENSG00000103044	O00219	0,7289	0,475	Мочевой пузырь
HAVCR1	ENSG00000113249	Q96D42	0,8724	0,5896	Почка
HCAR1	ENSG00000196917	Q9BXC0	0,8615	0,5031	Парацитовидная железа

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
HCAR2	ENSG00000182782	Q8TDS4	0,7461	0,5438	Гранулоциты
HCAR3	ENSG00000255398	P49019	0,8063	0,6268	Гранулоциты
HCN1	ENSG00000164588	O60741	0,983	0,9586	Кора головного мозга
HCN2	ENSG00000099822	Q9UL51	0,947	0,7854	Кора головного мозга
HCN3	ENSG00000143630	Q9P1Z3	0,6334	0,4024	Кора головного мозга
HCN4	ENSG00000138622	Q9Y3Q4	0,933	0,889	Сердечная мышца
HCRTR1	ENSG00000121764	O43613	0,8759	0,7364	Надпочечник
HCRTR2	ENSG00000137252	O43614	0,9394	0,929	Почка
HEPACA M	ENSG00000165478	Q14CZ8	0,944	0,7786	Кора головного мозга
HEPACA M2	ENSG00000188175	A8MVW5	0,8469	0,7401	Прямая кишка
HEPHL1	ENSG00000181333	Q6MZM0	0,976	0,9571	Миндалины
HHLA2	ENSG00000114455	Q9UM44	0,8117	0,6586	Тонкая кишка
HIGD1C	ENSG00000214511	A8MV81	0,775	0,5121	Парацитарная железа
HLA-DQA2	ENSG00000237541	P01906	0,9653	0,9494	Миндалины
HLA-DQB2	ENSG00000232629	P05538	0,8479	0,6557	Кожа
HLA-G	ENSG00000204632	P17693	0,9752	0,8866	Плацента
HPN	ENSG00000105707	P05981	0,7623	0,5742	Печень
HRCT1	ENSG00000196196	Q6UXD1	0,6863	0,4662	Жировая ткань
HRH3	ENSG00000101180	Q9Y5N1	0,9863	0,9609	Кора головного мозга
HRH4	ENSG00000134489	Q9H3N8	0,962	0,6497	Гранулоциты

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
HRK	ENSG00000135116	O00198	0,9208	0,8061	Кора головного мозга
HS6ST2	ENSG00000171004	Q96MM7	0,7604	0,5888	Яичник
HS6ST3	ENSG00000185352	Q8IZP7	0,8866	0,723	Кора головного мозга
HSD17B2	ENSG00000086696	P37059	0,7534	0,5811	Плацента
HTR1A	ENSG00000178394	P08908	0,9834	0,9803	Яичник
HTR1B	ENSG00000135312	P28222	0,899	0,7407	Плацента
HTR1D	ENSG00000179546	P28221	0,9135	0,7041	Двенадцатиперстная кишка
HTR1E	ENSG00000168830	P28566	0,923	0,8651	Яичник
HTR1F	ENSG00000179097	P30939	0,843	0,5887	Плацента
HTR2A	ENSG00000102468	P28223	0,9113	0,6449	Кора головного мозга
HTR2B	ENSG00000135914	P41595	0,7424	0,4967	Шейка матки, матка
HTR3A	ENSG00000166736	P46098	0,8703	0,7821	Дендритные клетки
HTR3B	ENSG00000149305	O95264	0,8486	0,4438	Кора головного мозга
HTR3C	ENSG00000178084	Q8WXA8	0,9841	0,9682	Легкое
HTR3E	ENSG00000186038	A5X5Y0	0,9455	0,9339	Двенадцатиперстная кишка
HTR4	ENSG00000164270	Q13639	0,8898	0,8039	Тонкая кишка
HTR5A	ENSG00000157219	P47898	1	1	Кора головного мозга
HTR6	ENSG00000158748	P50406	0,977	0,9482	Кора головного мозга
HTR7	ENSG00000148680	P34969	0,9044	0,5659	Парацитовидная железа

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
HYAL4	ENSG00000106302	Q2M3T9	0,867	0,497	Плацента
ICAM4	ENSG00000105371	Q14773	0,8454	0,4759	Моноциты
ICAM5	ENSG00000105376	Q9UMF0	0,9843	0,9579	Кора головного мозга
ICOS	ENSG00000163600	Q9Y6W8	0,8134	0,6544	Т-клетки
IER3	ENSG00000137331	P46695	0,8201	0,7179	Аппендикс
IFITM10	ENSG00000244242	A6NMD0	0,9543	0,8357	Надпочечник
IFITM5	ENSG00000206013	A6NNB3	0,9239	0,8699	Костный мозг
IGDCC3	ENSG00000174498	Q8IVU1	0,917	0,8218	Паращитовидная железа
IGDCC4	ENSG00000103742	Q8TDY8	0,7176	0,5429	Яичник
IGSF1	ENSG00000147255	Q8N6C5	0,7444	0,5376	Надпочечник
IGSF11	ENSG00000144847	Q5DX21	0,8331	0,6085	Кора головного мозга
IGSF23	ENSG00000216588	A1L1A6	0,9158	0,8474	Тонкая кишка
IGSF5	ENSG00000183067	Q9NSI5	0,7132	0,4364	Плацента
IGSF6	ENSG00000140749	O95976	0,824	0,5122	Гранулоциты
IGSF9	ENSG00000085552	Q9P2J2	0,7633	0,5713	Кожа
IGSF9B	ENSG00000080854	Q9UPX0	0,7092	0,4747	Кора головного мозга
IL12RB2	ENSG00000081985	Q99665	0,8055	0,4751	НК-клетки
IL13RA2	ENSG00000123496	Q14627	0,7211	0,5956	Предстательная железа
IL17RD	ENSG00000144730	Q8NFM7	0,6713	0,5023	Паращитовидная железа
IL17RE	ENSG00000163701	Q8NFR9	0,6001	0,4393	Тонкая кишка
IL18RAP	ENSG00000115607	O95256	0,7749	0,5374	НК-клетки
IL1R2	ENSG00000115590	P27930	0,6745	0,4111	Гранулоциты
IL1RAPL1	ENSG00000169306	Q9NZN1	0,9518	0,7378	Кора головного мозга

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
IL1RAPL2	ENSG00000189108	Q9NP60	0,9314	0,8204	Парацитаровидная железа
IL1RL1	ENSG00000115602	Q01638	0,7907	0,469	Плацента
IL1RL2	ENSG00000115598	Q9HB29	0,7646	0,5332	Кожа
IL20RA	ENSG00000016402	Q9UHF4	0,6787	0,5026	Кожа
IL20RB	ENSG00000174564	Q6UXL0	0,927	0,8353	Кожа
IL21R	ENSG00000103522	Q9HBE5	0,7339	0,5311	Лимфатический узел
IL22RA1	ENSG00000142677	Q8N6P7	0,784	0,6542	Кожа
IL23R	ENSG00000162594	Q5VWK5	0,9487	0,7894	Т-клетки
IL2RA	ENSG00000134460	P01589	0,7733	0,4982	Т-клетки
IL31RA	ENSG00000164509	Q8NI17	0,8857	0,625	Костный мозг
IL5RA	ENSG00000091181	Q01344	0,9003	0,5793	Гранулоциты
IL9R	ENSG00000124334	Q01113	0,8254	0,5829	Мочевой пузырь
ILDR1	ENSG00000145103	Q86SU0	0,6806	0,475	Парацитаровидная железа
IMPG2	ENSG00000081148	Q9BZV3	0,9714	0,7483	Фаллопиева труба
INSRR	ENSG00000027644	P14616	0,9281	0,8545	Надпочечник
ISLR2	ENSG00000167178	Q6UXK2	0,843	0,4714	Кора головного мозга
ITGA10	ENSG00000143127	O75578	0,668	0,407	Шейка матки, матка
ITGA11	ENSG00000137809	Q9UKX5	0,6997	0,4556	Гладкая мышца
ITGA2B	ENSG00000005961	P08514	0,8468	0,5862	Гранулоциты
ITGA8	ENSG00000077943	P53708	0,6175	0,4242	Предстательная железа
ITGAD	ENSG00000156886	Q13349	0,9298	0,772	Селезенка
ITGAE	ENSG00000083457	P38570	0,7801	0,5601	Легкое

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
ITGB3	ENSG00000259207	P05106	0,6934	0,4142	Щитовидная железа
ITGB6	ENSG00000115221	P18564	0,6863	0,5334	Легкое
IYD	ENSG00000009765	Q6PHW0	0,8931	0,6823	Щитовидная железа
IZUMO1	ENSG00000182264	Q8IYV9	0,8728	0,7902	Легкое
IZUMO2	ENSG00000161652	Q6UXV1	0,9385	0,9367	Предстательная железа
JAG2	ENSG00000184916	Q9Y219	0,7347	0,4239	Кожа
JPH1	ENSG00000104369	Q9HDC5	0,8392	0,5298	Скелетная мышца
JPH2	ENSG00000149596	Q9BR39	0,6739	0,5031	Скелетная мышца
JPH3	ENSG00000154118	Q8WXH2	0,9738	0,8806	Кора головного мозга
JPH4	ENSG00000092051	Q96JJ6	0,7876	0,5622	Кора головного мозга
KCNA1	ENSG00000111262	Q09470	0,9692	0,9064	Кора головного мозга
KCNA10	ENSG00000143105	Q16322	1	1	Селезенка
KCNA2	ENSG00000177301	P16389	0,8905	0,5561	Кора головного мозга
KCNA3	ENSG00000177272	P22001	0,672	0,437	Т-клетки
KCNA4	ENSG00000182255	P22459	0,9417	0,8738	Надпочечник
KCNA5	ENSG00000130037	P22460	0,8081	0,5462	Сердечная мышца
KCNA6	ENSG00000151079	P17658	0,9512	0,9512	Аппендикс
KCNA7	ENSG00000104848	Q96RP8	0,9616	0,6927	Скелетная мышца
KCNB1	ENSG00000158445	Q14721	0,8187	0,618	Кора головного

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
					мозга
KCNB2	ENSG00000182674	Q92953	0,9306	0,8475	Селезенка
KCNC1	ENSG00000129159	P48547	0,9087	0,5839	Кора головного мозга
KCNC2	ENSG00000166006	Q96PR1	0,9801	0,9638	Кора головного мозга
KCNC3	ENSG00000131398	Q14003	0,723	0,4768	Парацитовидная железа
KCND2	ENSG00000184408	Q9NZV8	0,8556	0,6652	Кора головного мозга
KCND3	ENSG00000171385	Q9UK17	0,607	0,4304	Кора головного мозга
KCNE1	ENSG00000180509	P15382	0,8903	0,6834	Фаллопиева труба
KCNE2	ENSG00000159197	Q9Y6J6	0,935	0,5809	Желудок
KCNE5	ENSG00000176076	Q9UJ90	0,8582	0,7018	Кора головного мозга
KCNF1	ENSG00000162975	Q9H3M0	0,9708	0,7972	Кора головного мозга
KCNG1	ENSG00000026559	Q9UIX4	0,7559	0,5741	Эндометрий
KCNG2	ENSG00000178342	Q9UJ96	0,9655	0,9142	Кора головного мозга
KCNG3	ENSG00000171126	Q8TAE7	0,9217	0,8349	Кора головного мозга
KCNG4	ENSG00000168418	Q8TDN1	0,8521	0,6923	Надпочечник
KCNH1	ENSG00000143473	O95259	0,9604	0,7711	Кора головного мозга
KCNH2	ENSG00000055118	Q12809	0,7084	0,5165	Костный мозг
KCNH3	ENSG00000135519	Q9ULD8	0,8975	0,6586	Кора головного мозга

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
KCNH4	ENSG00000089558	Q9UQ05	0,9278	0,7565	Кора головного мозга
KCNH5	ENSG00000140015	Q8NCM2	0,9803	0,9702	Кора головного мозга
KCNH6	ENSG00000173826	Q9H252	0,8972	0,797	Почка
KCNH7	ENSG00000184611	Q9NS40	0,9699	0,8941	Кора головного мозга
KCNH8	ENSG00000183960	Q96L42	0,8522	0,5871	Кора головного мозга
KCNJ1	ENSG00000151704	P48048	0,9755	0,8648	Почка
KCNJ10	ENSG00000177807	P78508	0,9133	0,7408	Кора головного мозга
KCNJ12	ENSG00000184185	Q14500	0,8194	0,5279	Скелетная мышца
KCNJ13	ENSG00000115474	O60928	0,8975	0,7549	Тонкая кишка
KCNJ15	ENSG00000157551	Q99712	0,6824	0,4665	Почка
KCNJ16	ENSG00000153822	Q9NPI9	0,7928	0,6131	Парацитаровидная железа
KCNJ3	ENSG00000162989	P48549	0,8023	0,6127	Парацитаровидная железа
KCNJ4	ENSG00000168135	P48050	0,9682	0,9402	Кора головного мозга
KCNJ5	ENSG00000120457	P48544	0,7996	0,4801	Надпочечник
KCNJ6	ENSG00000157542	P48051	0,9366	0,7923	Кора головного мозга
KCNJ9	ENSG00000162728	Q92806	0,9974	0,9942	Кора головного мозга
KCNK10	ENSG00000100433	P57789	0,873	0,7631	Дендритные клетки
KCNK12	ENSG00000184261	Q9HB15	0,9856	0,9436	Кора головного мозга

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
					мозга
KCNK13	ENSG00000152315	Q9HB14	0,8666	0,5491	Паращитовидная железа
KCNK16	ENSG00000095981	Q96T55	0,9377	0,8945	Желудок
KCNK17	ENSG00000124780	Q96T54	0,8649	0,5428	Дендритные клетки
KCNK18	ENSG00000186795	Q7Z418	1	1	Кора головного мозга
KCNK2	ENSG00000082482	O95069	0,8437	0,629	Надпочечник
KCNK3	ENSG00000171303	O14649	0,801	0,53	Надпочечник
KCNK4	ENSG00000182450	Q9NYG8	0,988	0,9601	Кора головного мозга
KCNK5	ENSG00000164626	O95279	0,6158	0,4046	Тонкая кишка
KCNK7	ENSG00000173338	Q9Y2U2	0,8857	0,5634	Кожа
KCNK9	ENSG00000169427	Q9NPC2	0,9595	0,9396	Кора головного мозга
KCNMB2	ENSG00000197584	Q9Y691	0,8134	0,6289	Придаток яичка
KCNMB4	ENSG00000135643	Q86W47	0,7679	0,4047	Кора головного мозга
KCNN1	ENSG00000105642	Q92952	0,9589	0,7325	Кора головного мозга
KCNN2	ENSG00000080709	Q9H2S1	0,7821	0,5713	Надпочечник
KCNQ2	ENSG00000075043	O43526	0,9735	0,9336	Кора головного мозга
KCNQ3	ENSG00000184156	O43525	0,9184	0,5983	Кора головного мозга
KCNQ4	ENSG00000117013	P56696	0,7381	0,5498	Гладкая мышца
KCNQ5	ENSG00000185760	Q9NR82	0,8415	0,5809	Кора головного мозга
KCNS1	ENSG00000124134	Q96KK3	0,9308	0,8631	Кора головного мозга

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
					мозга
KCNS2	ENSG00000156486	Q9ULS6	0,9041	0,7179	Кора головного мозга
KCNT1	ENSG00000107147	Q5JUK3	0,917	0,8021	Кора головного мозга
KCNT2	ENSG00000162687	Q6UVM3	0,7776	0,5365	Яичник
KCNU1	ENSG00000215262	A8MYU2	0,9618	0,9541	Жировая ткань
KCNV1	ENSG00000164794	Q6PIU1	0,9429	0,5772	Кора головного мозга
KCNV2	ENSG00000168263	Q8TDN2	0,9756	0,9756	В-клетки
KEL	ENSG00000197993	P23276	0,9256	0,8338	Костный мозг
KIAA0319	ENSG00000137261	Q5VV43	0,935	0,7682	Кора головного мозга
KIAA1549	ENSG00000122778	Q9HCM3	0,6803	0,4504	Семенной пузырек
KIAA1549L	ENSG00000110427	Q6ZVL6	0,9459	0,8124	Паращитовидная железа
KIR2DL4	ENSG00000189013	Q99706	1	1	НК-клетки
KIR3DL1	ENSG00000167633	P43629	0,9892	0,9822	Т-клетки
KIR3DL2	ENSG00000240403	P43630	1	1	Т-клетки
KIRREL3	ENSG00000149571	Q8IZU9	0,9044	0,6553	Кора головного мозга
KISS1R	ENSG00000116014	Q969F8	0,9664	0,9119	Кора головного мозга
KL	ENSG00000133116	Q9UEF7	0,8335	0,5447	Паращитовидная железа
KLB	ENSG00000134962	Q86Z14	0,9039	0,6768	Жировая ткань
KLHDC7A	ENSG00000179023	Q5VTJ3	0,864	0,7067	Почка
KLRB1	ENSG00000111796	Q12918	0,7677	0,4149	Т-клетки
KLRC1	ENSG00000134545	P26715	0,8204	0,4208	НК-клетки

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
KLRC3	ENSG00000205810	Q07444	0,9011	0,6979	НК-клетки
KLRC4	ENSG00000183542	O43908	0,7286	0,4793	Селезенка
KLRF1	ENSG00000150045	Q9NZS2	0,8489	0,4614	НК-клетки
KLRF2	ENSG00000256797	D3W0D1	0,94	0,8161	Кожа
KLRG2	ENSG00000188883	A4D1S0	0,8656	0,8029	Щитовидная железа
KREMEN2	ENSG00000131650	Q8NCW0	0,927	0,748	Кожа
L1CAM	ENSG00000198910	P32004	0,7264	0,4563	Кора головного мозга
LAG3	ENSG00000089692	P18627	0,7239	0,5025	Селезенка
LAMP5	ENSG00000125869	Q9UJQ1	0,7748	0,4879	Дендритные клетки
LAX1	ENSG00000122188	Q8I WV1	0,6998	0,5126	Миндалина
LCT	ENSG00000115850	P09848	0,9743	0,9664	Двенадцатиперстная кишка
LDLRAD1	ENSG00000203985	Q5T700	0,9372	0,752	Фаллопиева труба
LDLRAD2	ENSG00000187942	Q5SZI1	0,741	0,4888	Жировая ткань
LEMD1	ENSG00000186007	Q68G75	0,9453	0,7786	Придаток яичка
LGR5	ENSG00000139292	O75473	0,7737	0,5888	Плацента
LGR6	ENSG00000133067	Q9H BX8	0,7406	0,5152	Т-клетки
LHCGR	ENSG00000138039	P22888	0,9155	0,8824	Яичник
LHFPL1	ENSG00000182508	Q86WI0	0,8287	0,6423	Кора головного мозга
LHFPL4	ENSG00000156959	Q7Z7J7	0,9777	0,9204	Кора головного мозга
LHFPL5	ENSG00000197753	Q8TAF8	0,7749	0,4209	Придаток яичка
LILRA1	ENSG00000104974	O75019	0,9511	0,8844	Моноциты
LILRA5	ENSG00000187116	A6NI73	0,8829	0,7109	Моноциты
LIM2	ENSG00000105370	P55344	0,981	0,9464	Т-клетки

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
LIME1	ENSG00000203896	Q9H400	0,814	0,612	Дендритные клетки
LINGO1	ENSG00000169783	Q96FE5	0,817	0,4679	Кора головного мозга
LINGO2	ENSG00000174482	Q7L985	0,8559	0,748	Гладкая мышца
LINGO3	ENSG00000220008	P0C6S8	0,8984	0,8303	Селезенка
LINGO4	ENSG00000213171	Q6UY18	0,8889	0,6497	Скелетная мышца
LMTK3	ENSG00000142235	Q96Q04	0,8839	0,6242	Кора головного мозга
LPAR3	ENSG00000171517	Q9UBY5	0,8097	0,5882	Фаллопиева труба
LPAR4	ENSG00000147145	Q99677	0,822	0,5977	Яичник
LPCAT1	ENSG00000153395	Q8NF37	0,7879	0,4599	Легкое
LRFN1	ENSG00000128011	Q9P244	0,8453	0,4576	Кора головного мозга
LRFN2	ENSG00000156564	Q9ULH4	0,9674	0,9055	Кора головного мозга
LRFN5	ENSG00000165379	Q96NI6	0,8195	0,6066	Парацитовидная железа
LRIT2	ENSG00000204033	A6NDA9	0,9814	0,9602	Кожа
LRIT3	ENSG00000183423	Q3SXY7	0,8689	0,6618	Почка
LRP1B	ENSG00000168702	Q9NZR2	0,9029	0,7876	Кора головного мозга
LRP2	ENSG00000081479	P98164	0,913	0,8631	Парацитовидная железа
LRP4	ENSG00000134569	O75096	0,7087	0,4445	Кожа
LRP8	ENSG00000157193	Q14114	0,7881	0,4515	Щитовидная железа
LRRC15	ENSG00000172061	Q8TF66	0,6834	0,5809	Шейка матки,

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
					матка
LRRC19	ENSG00000184434	Q9H756	0,863	0,8065	Почка
LRRC26	ENSG00000184709	Q2I0M4	0,9209	0,8594	Дендритные клетки
LRRC37A	ENSG00000176681	A6NMS7	0,7528	0,4355	Скелетная мышца
LRRC38	ENSG00000162494	Q5VT99	0,9533	0,8611	Надпочечник
LRRC3B	ENSG00000179796	Q96PB8	0,9222	0,7338	Кора головного мозга
LRRC3C	ENSG00000204913	A6NJW4	0,9591	0,9178	Паращитовидная железа
LRRC4	ENSG00000128594	Q9HBW1	0,7186	0,4284	Кора головного мозга
LRRC4B	ENSG00000131409	Q9NT99	0,8376	0,568	Кора головного мозга
LRRC4C	ENSG00000148948	Q9HCJ2	0,8489	0,5469	Кора головного мозга
LRRC52	ENSG00000162763	Q8N7C0	0,9678	0,9506	Паращитовидная железа
LRRC55	ENSG00000183908	Q6ZSA7	0,8646	0,6325	Кора головного мозга
LRRC66	ENSG00000188993	Q68CR7	0,8603	0,7096	Двенадцатиперстная кишка
LRRN1	ENSG00000175928	Q6UXK5	0,7324	0,4796	Кора головного мозга
LRRN2	ENSG00000170382	O75325	0,6768	0,4438	Кора головного мозга
LRRN3	ENSG00000173114	Q9H3W5	0,6934	0,4958	Щитовидная железа
LRRN4	ENSG00000125872	Q8WUT4	0,9767	0,9317	Легкое

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
LRRN4CL	ENSG00000177363	Q8ND94	0,6509	0,4579	Эндометрий
LRRTM1	ENSG00000162951	Q86UE6	0,8861	0,6817	Кора головного мозга
LRRTM2	ENSG00000146006	O43300	0,943	0,7453	Кора головного мозга
LRRTM3	ENSG00000198739	Q86VH5	0,9607	0,9108	Кора головного мозга
LRTM1	ENSG00000144771	Q9HBL6	0,8814	0,6793	Скелетная мышца
LRTM2	ENSG00000166159	Q8N967	1	1	Кора головного мозга
LTB	ENSG00000227507	Q06643	0,7932	0,6701	Т-клетки
LTK	ENSG00000062524	P29376	0,6759	0,5109	Плацента
LVRN	ENSG00000172901	Q6Q4G3	0,9498	0,833	Плацента
LY6G6F	ENSG00000204424	Q5SQ64	0,9401	0,9017	Костный мозг
LY9	ENSG00000122224	Q9HBG7	0,7229	0,4772	Т-клетки
MADCAM1	ENSG00000099866	Q13477	0,8279	0,5918	Аппендикс
MAG	ENSG00000105695	P20916	0,9472	0,8486	Кора головного мозга
MARCO	ENSG00000019169	Q9UEW3	0,7384	0,4998	Легкое
MARVELD2	ENSG00000152939	Q8N4S9	0,6804	0,4561	Щитовидная железа
MAS1	ENSG00000130368	P04201	0,9377	0,7909	Кора головного мозга
MAS1L	ENSG00000204687	P35410	0,8744	0,7078	Шейка матки, матка
MC2R	ENSG00000185231	Q01718	0,9865	0,9659	Надпочечник
MC4R	ENSG00000166603	P32245	0,9571	0,8937	Фаллопиева труба

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
MC5R	ENSG00000176136	P33032	0,9843	0,961	Придаток яичка
MCEMP1	ENSG00000183019	Q8IX19	0,8506	0,7534	Легкое
MCHR1	ENSG00000128285	Q99705	0,9341	0,7882	Кора головного мозга
MCHR2	ENSG00000152034	Q969V1	0,9979	0,9943	Кора головного мозга
MCOLN2	ENSG00000153898	Q8IZK6	0,6509	0,4273	Дендритные клетки
MCOLN3	ENSG00000055732	Q8TDD5	0,7659	0,5313	Надпочечник
MEGF10	ENSG00000145794	Q96KG7	0,9212	0,7039	Кора головного мозга
MEGF11	ENSG00000157890	A6BM72	0,9427	0,8741	Кора головного мозга
MEP1A	ENSG00000112818	Q16819	0,9082	0,8432	Тонкая кишка
MEP1B	ENSG00000141434	Q16820	0,9003	0,6451	Тонкая кишка
MFAP3L	ENSG00000198948	O75121	0,6233	0,4148	Придаток яичка
MFRP	ENSG00000235718	Q9BY79	1	1	Парацитовидная железа
MFSD2A	ENSG00000168389	Q8NA29	0,6258	0,4075	Придаток яичка
MFSD2B	ENSG00000205639	A6NFX1	0,9714	0,923	Костный мозг
MFSD4A	ENSG00000174514	Q8N468	0,7568	0,5524	Желудок
MGAM	ENSG00000257335	O43451	0,8462	0,7228	Тонкая кишка
MGAM2	ENSG00000257743	Q2M2H8	0,915	0,8281	Двенадцатиперстная кишка
MICB	ENSG00000204516	Q29980	0,7297	0,4835	Лимфатический узел
MIP	ENSG00000135517	P30301	0,8991	0,8565	Кора головного мозга
MLC1	ENSG00000100427	Q15049	0,8843	0,6848	Кора головного мозга

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
MLNR	ENSG00000102539	O43193	0,9693	0,9106	Щитовидная железа
MME	ENSG00000196549	P08473	0,6103	0,4207	Двенадцатиперстная кишка
MMEL1	ENSG00000142606	Q495T6	0,7688	0,6414	Гранулоциты
MMP16	ENSG00000156103	P51512	0,8139	0,5655	Кора головного мозга
MMP23B	ENSG00000189409	O75900	0,7057	0,4499	Дендритные клетки
MMP24	ENSG00000125966	Q9Y5R2	0,7529	0,5117	Кора головного мозга
MOG	ENSG00000204655	Q16653	1	1	Кора головного мозга
MPIG6B	ENSG00000204420	O95866	0,9075	0,7976	НК-клетки
MPL	ENSG00000117400	P40238	0,7722	0,4893	Яичник
MPZ	ENSG00000158887	P25189	0,6402	0,4013	Семенной пузырек
MRAP	ENSG00000170262	Q8TCY5	0,911	0,7895	Надпочечник
MRAP2	ENSG00000135324	Q96G30	0,6705	0,4606	Кора головного мозга
MRGPRD	ENSG00000172938	Q8TDS7	0,9468	0,883	Семенной пузырек
MRGPRE	ENSG00000184350	Q86SM8	0,8762	0,7484	Шейка матки, матка
MRGPRF	ENSG00000172935	Q96AM1	0,5848	0,4214	Гладкая мышца
MRGPRX2	ENSG00000183695	Q96LB1	0,9138	0,8541	Молочная железа
MRGPRX3	ENSG00000179826	Q96LB0	0,9028	0,7178	Слюнная железа
MROH7	ENSG00000184313	Q68CQ1	0,74	0,55	Яичник

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
MS4A1	ENSG00000156738	P11836	0,7323	0,5145	Миндалина
MS4A10	ENSG00000172689	Q96PG2	0,9594	0,8651	Тонкая кишка
MS4A12	ENSG00000071203	Q9NXJ0	0,9481	0,9211	Прямая кишка
MS4A14	ENSG00000166928	Q96JA4	0,6946	0,4546	Селезенка
MS4A15	ENSG00000166961	Q8N5U1	0,8253	0,5051	Легкое
MS4A18	ENSG00000214782	Q3C1V0	0,966	0,9538	Двенадцатиперстная кишка
MS4A2	ENSG00000149534	Q01362	0,803	0,5073	Гранулоциты
MS4A5	ENSG00000166930	Q9H3V2	0,9872	0,9833	Двенадцатиперстная кишка
MS4A6E	ENSG00000166926	Q96DS6	0,9437	0,876	Аппендикс
MS4A8	ENSG00000166959	Q9BY19	0,8039	0,7146	Фаллопиева труба
MSLN	ENSG00000162006	Q96KJ4	0,9806	0,952	Придаток яичка
MST1R	ENSG00000164078	Q04912	0,7262	0,5155	Кожа
MTNR1A	ENSG00000168412	P48039	0,9224	0,8431	Почка
MTNR1B	ENSG00000134640	P49286	0,9778	0,9525	Плацента
MUC1	ENSG00000185499	P15941	0,608	0,4207	Желудок
MUC12	ENSG00000205277	Q9UKN1	0,9557	0,9286	Прямая кишка
MUC13	ENSG00000173702	Q9H3R2	0,8227	0,7339	Двенадцатиперстная кишка
MUC15	ENSG00000169550	Q8N387	0,8744	0,7307	Придаток яичка
MUC16	ENSG00000181143	Q8WXI7	0,9503	0,9121	Шейка матки, матка
MUC17	ENSG00000169876	Q685J3	0,9551	0,9336	Тонкая кишка
MUC21	ENSG00000204544	Q5SSG8	0,9874	0,9765	Пищевод
MUC22	ENSG00000261272	E2RYF6	0,9992	0,9985	Пищевод
MUC4	ENSG00000145113	Q99102	0,9556	0,8949	Толстая кишка
MUSK	ENSG00000030304	O15146	0,7693	0,6893	Прямая кишка
MYADM1	ENSG00000185105	A6NDP7	0,9741	0,9273	Скелетная

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
2					мышца
MYMK	ENSG00000187616	A6NI61	0,9329	0,9203	Кора головного мозга
MYRFL	ENSG00000166268	Q96LU7	0,9248	0,7562	Тонкая кишка
NAALAD2	ENSG00000077616	Q9Y3Q0	0,6922	0,5092	Надпочечник
NAALADL2	ENSG00000177694	Q58DX5	0,7304	0,4312	Паращитовидная железа
NALCN	ENSG00000102452	Q8IZF0	0,7967	0,4599	Кора головного мозга
NAT8L	ENSG00000185818	Q8N9F0	0,8855	0,6792	Кора головного мозга
NCAM1	ENSG00000149294	P13591	0,6599	0,4035	Кора головного мозга
NCAM2	ENSG00000154654	O15394	0,8649	0,5689	Кора головного мозга
NCMAP	ENSG00000184454	Q5T1S8	0,7744	0,5474	Желчный пузырь
NCR1	ENSG00000189430	O76036	0,9802	0,9454	Селезенка
NCR2	ENSG00000096264	O95944	0,9632	0,9079	Дендритные клетки
NCR3	ENSG00000204475	O14931	0,9371	0,8624	Т-клетки
NCR3LG1	ENSG00000188211	Q68D85	0,7446	0,4619	Паращитовидная железа
NECTIN4	ENSG00000143217	Q96NY8	0,7706	0,5933	Кожа
NETO1	ENSG00000166342	Q8TDF5	0,948	0,8266	Кора головного мозга
NFAM1	ENSG00000235568	Q8NET5	0,7162	0,4392	Гранулоциты
NIPAL1	ENSG00000163293	Q6NVV3	0,6965	0,5014	Кожа
NIPAL4	ENSG00000172548	Q0D2K0	0,8609	0,6806	Кожа
NKAIN1	ENSG00000084628	Q4KMZ8	0,8874	0,7963	Надпочечник

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
NKAIN2	ENSG00000188580	Q5VXU1	0,9441	0,6405	Кора головного мозга
NKAIN3	ENSG00000185942	Q8N8D7	0,9264	0,8723	Надпочечник
NKAIN4	ENSG00000101198	Q8IVV8	0,951	0,8012	Кора головного мозга
NKPD1	ENSG00000179846	Q17RQ9	0,9695	0,8498	Кожа
NLGN1	ENSG00000169760	Q8N2Q7	0,7962	0,5518	Кора головного мозга
NLGN3	ENSG00000196338	Q9NZ94	0,8258	0,5652	Кора головного мозга
NLGN4X	ENSG00000146938	Q8N0W4	0,7084	0,4705	Кора головного мозга
NLGN4Y	ENSG00000165246	Q8NFZ3	0,8089	0,6538	Семенной пузырек
NMBR	ENSG00000135577	P28336	0,9486	0,8103	Фаллопиева труба
NMUR1	ENSG00000171596	Q9HB89	0,7528	0,44	Т-клетки
NMUR2	ENSG00000132911	Q9GZQ4	0,9256	0,8519	Желудок
NOMO1	ENSG00000103512	Q15155	0,5756	0,4604	Щитовидная железа
NOTCH4	ENSG00000204301	Q99466	0,8648	0,6619	Легкое
NOX1	ENSG00000007952	Q9Y5S8	0,9057	0,7242	Прямая кишка
NOX3	ENSG00000074771	Q9HBY0	1	1	Надпочечник
NOX4	ENSG00000086991	Q9NPH5	0,8662	0,5719	Почка
NOX5	ENSG00000255346	Q96PH1	0,9359	0,7661	Селезенка
NPBWR2	ENSG00000125522	P48146	0,9756	0,9756	Надпочечник
NPC1L1	ENSG00000015520	Q9UHC9	0,9233	0,8565	Тонкая кишка
NPFFR2	ENSG00000056291	Q9Y5X5	0,9176	0,7584	Семенной пузырек
NPHS1	ENSG00000161270	O60500	0,9451	0,9045	Почка

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
NPR1	ENSG00000169418	P16066	0,6483	0,4094	Жировая ткань
NPSR1	ENSG00000187258	Q6W5P4	0,9828	0,9597	Желудок
NPY2R	ENSG00000185149	P49146	0,9279	0,8467	Кора головного мозга
NPY5R	ENSG00000164129	Q15761	0,7905	0,5786	Селезенка
NRCAM	ENSG00000091129	Q92823	0,7837	0,5128	Кора головного мозга
NRG2	ENSG00000158458	O14511	0,7334	0,5251	Паращитовидная железа
NRG3	ENSG00000185737	P56975	0,9264	0,7613	Кора головного мозга
NRG4	ENSG00000169752	Q8WWG1	0,8997	0,8148	Фаллопиева труба
NRSN1	ENSG00000152954	Q8IZ57	0,9525	0,7085	Кора головного мозга
NRXN1	ENSG00000179915	Q9ULB1	0,857	0,5042	Кора головного мозга
NRXN2	ENSG00000110076	Q9P2S2	0,8504	0,5482	Кора головного мозга
NRXN3	ENSG00000021645	Q9Y4C0	0,7146	0,4647	Кора головного мозга
NSG1	ENSG00000168824	P42857	0,6397	0,4208	Кожа
NSG2	ENSG00000170091	Q9Y328	0,9278	0,8113	Кора головного мозга
NTRK1	ENSG00000198400	P04629	0,9497	0,7575	Гранулоциты
NTRK2	ENSG00000148053	Q16620	0,7032	0,4316	Кора головного мозга
NTRK3	ENSG00000140538	Q16288	0,7303	0,4476	Кора головного мозга
NTSR1	ENSG00000101188	P30989	0,941	0,9093	Кора головного мозга

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
					мозга
NTSR2	ENSG00000169006	O95665	0,992	0,982	Кора головного мозга
NUP210L	ENSG00000143552	Q5VU65	0,9098	0,8718	Семенной пузырек
NXPE2	ENSG00000204361	Q96DL1	0,9059	0,803	Придаток яичка
OCLN	ENSG00000197822	Q16625	0,6232	0,4107	Щитовидная железа
OCSTAMP	ENSG00000149635	Q9BR26	0,9931	0,9892	Дендритные клетки
OLR1	ENSG00000173391	P78380	0,7517	0,4572	Плацента
OPALIN	ENSG00000197430	Q96PE5	1	1	Кора головного мозга
OPN1SW	ENSG00000128617	P03999	0,6951	0,5377	Сердечная мышца
OPN4	ENSG00000122375	Q9UHM6	0,9364	0,8682	Кора головного мозга
OPN5	ENSG00000124818	Q6U736	1	1	Сердечная мышца
OPRD1	ENSG00000116329	P41143	0,8954	0,5128	Кора головного мозга
OPRK1	ENSG00000082556	P41145	0,9538	0,8863	Кора головного мозга
OPRL1	ENSG00000125510	P41146	0,802	0,504	Кора головного мозга
OPRM1	ENSG00000112038	P35372	0,7979	0,5593	Надпочечник
OR10A3	ENSG00000170683	P58181	0,9742	0,9663	Гранулоциты
OR10A4	ENSG00000170782	Q9H209	1	1	Дендритные клетки
OR10G3	ENSG00000169208	Q8NGC4	0,9265	0,8037	Гранулоциты

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
OR10G4	ENSG00000254737	Q8NGN3	0,8366	0,6068	Костный мозг
OR10J1	ENSG00000196184	P30954	0,9724	0,9352	Гранулоциты
OR10J3	ENSG00000196266	Q5JRS4	1	1	Плацента
OR10P1	ENSG00000175398	Q8NGE3	0,9831	0,98	Т-клетки
OR10S1	ENSG00000196248	Q8NGN2	1	1	Щитовидная железа
OR10Z1	ENSG00000198967	Q8NGY1	0,9974	0,9953	Костный мозг
OR13A1	ENSG00000256574	Q8NGR1	0,9302	0,8759	Мочевой пузырь
OR13C8	ENSG00000186943	Q8NGS7	1	1	Т-клетки
OR14C36	ENSG00000177174	Q8NHC7	1	1	Предстательная железа
OR14I1	ENSG00000189181	A6ND48	0,9907	0,9843	Кора головного мозга
OR14K1	ENSG00000153230	Q8NGZ2	1	1	Фаллопиева труба
OR1F1	ENSG00000168124	O43749	0,9402	0,914	Кора головного мозга
OR1J2	ENSG00000197233	Q8NGS2	0,9872	0,9833	Мочевой пузырь
OR1N1	ENSG00000171505	Q8NGS0	1	1	Шейка матки, матка
OR2A5	ENSG00000221836	Q96R48	0,9024	0,9024	Аппендикс
OR2AG2	ENSG00000188124	A6NM03	0,878	0,878	Аппендикс
OR2AP1	ENSG00000179615	Q8NGE2	0,9024	0,9024	Кора головного мозга
OR2B11	ENSG00000177535	Q5JQS5	0,9246	0,9122	Аппендикс
OR2B6	ENSG00000124657	P58173	0,9246	0,9008	Плацента
OR2H2	ENSG00000204657	O95918	0,9697	0,8626	Придаток яичка
OR2L13	ENSG00000196071	Q8N349	0,934	0,831	Кора головного

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
					мозга
OR2L2	ENSG00000203663	Q8NH16	0,6724	0,4039	Костный мозг
OR2L3	ENSG00000198128	Q8NG85	0,9448	0,8091	Предстательная железа
OR2L5	ENSG00000197454	Q8NG80	0,9756	0,9756	Костный мозг
OR2T10	ENSG00000184022	Q8NGZ9	0,9929	0,9774	Почка
OR2T33	ENSG00000177212	Q8NG76	0,811	0,7268	Костный мозг
OR2V2	ENSG00000182613	Q96R30	0,8548	0,6345	Гранулоциты
OR2W3	ENSG00000238243	Q7Z3T1	0,8785	0,6888	Щитовидная железа
OR3A1	ENSG00000180090	P47881	0,9182	0,8532	Т-клетки
OR3A2	ENSG00000221882	P47893	0,8088	0,6479	Кора головного мозга
OR3A3	ENSG00000159961	P47888	0,9848	0,9026	Дендритные клетки
OR4A47	ENSG00000237388	Q6IF82	1	1	Т-клетки
OR4C6	ENSG00000181903	Q8NH72	0,9512	0,9512	В-клетки
OR4D1	ENSG00000141194	Q15615	0,9219	0,819	НК-клетки
OR4D9	ENSG00000172742	Q8NGE8	0,7751	0,464	Гранулоциты
OR4F15	ENSG00000182854	Q8NGB8	0,9599	0,8786	Гранулоциты
OR4P4	ENSG00000181927	Q8NGL7	0,8875	0,8604	Костный мозг
OR51B4	ENSG00000183251	Q9Y5P0	0,9024	0,9024	Молочная железа
OR51E2	ENSG00000167332	Q9H255	0,9085	0,6836	Предстательная железа
OR51T1	ENSG00000176900	Q8NGJ9	1	1	Предстательная железа
OR52A1	ENSG00000182070	Q9UKL2	0,7079	0,5011	Гранулоциты
OR52I1	ENSG00000232268	Q8NGK6	0,739	0,481	Кожа
OR52I2	ENSG00000226288	Q8NH67	1	1	Придаток яичка

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
OR52K1	ENSG00000196778	Q8NGK4	0,7	0,417	Костный мозг
OR52K2	ENSG00000181963	Q8NGK3	0,9869	0,9803	Гранулоциты
OR52N1	ENSG00000181001	Q8NH53	0,9024	0,9024	Жировая ткань
OR52N4	ENSG00000181074	Q8NGI2	0,728	0,5138	Селезенка
OR52W1	ENSG00000175485	Q6IF63	1	1	Костный мозг
OR56A4	ENSG00000183389	Q8NGH8	0,9745	0,9626	Гранулоциты
OR5AN1	ENSG00000176495	Q8NGI8	0,9745	0,9626	Костный мозг
OR5AU1	ENSG00000169327	Q8NGC0	0,7646	0,5563	Костный мозг
OR5B21	ENSG00000198283	A6NL26	1	1	Мочевой пузырь
OR5P2	ENSG00000183303	Q8WZ92	1	1	Кожа
OR5P3	ENSG00000182334	Q8WZ94	0,9756	0,9756	Придаток яичка
OR5T2	ENSG00000181718	Q8NGG2	0,9872	0,9833	Кожа
OR6B3	ENSG00000178586	Q8NGW1	0,9978	0,996	Придаток яичка
OR6C2	ENSG00000179695	Q9NZP2	1	1	Придаток яичка
OR6C4	ENSG00000179626	Q8NGE1	0,7696	0,5384	Гранулоциты
OR6N1	ENSG00000197403	Q8NGY5	0,9935	0,9898	Гранулоциты
OR6N2	ENSG00000188340	Q8NGY6	0,9814	0,9789	Костный мозг
OR6T1	ENSG00000181499	Q8NGN1	1	1	Поджелудочная железа
OR6X1	ENSG00000221931	Q8NH79	1	1	Придаток яичка
OR7A17	ENSG00000185385	O14581	0,7494	0,5889	Гранулоциты
OR7A5	ENSG00000188269	Q15622	0,8984	0,7465	Придаток яичка
OR7C1	ENSG00000127530	O76099	0,8511	0,5418	Паращитовидная железа
OR7D4	ENSG00000174667	Q8NG98	0,9112	0,6384	Гранулоциты
OR8A1	ENSG00000196119	Q8NGG7	0,7554	0,4787	Паращитовидная железа
OR8B8	ENSG00000197125	Q15620	0,7567	0,5074	Кожа
OR8D1	ENSG00000196341	Q8WZ84	0,9756	0,9756	Придаток яичка

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
OR9A4	ENSG00000258083	Q8NGU2	0,9756	0,9756	Костный мозг
OR9Q1	ENSG00000186509	Q8NGQ5	0,9756	0,9756	Скелетная мышца
OTOF	ENSG00000115155	Q9HC10	0,9348	0,7627	Костный мозг
OTOP1	ENSG00000163982	Q7RTM1	0,9872	0,9833	Кожа
OTOP2	ENSG00000183034	Q7RTS6	0,9586	0,9242	Толстая кишка
OXGR1	ENSG00000165621	Q96P68	0,7366	0,5499	Молочная железа
OXTR	ENSG00000180914	P30559	0,9111	0,6361	Молочная железа
P2RX1	ENSG00000108405	P51575	0,6004	0,41	Семенной пузырек
P2RX2	ENSG00000187848	Q9UBL9	0,8616	0,7141	Придаток яичка
P2RX3	ENSG00000109991	P56373	0,9502	0,8705	Сердечная мышца
P2RX5	ENSG00000083454	Q93086	0,7794	0,6037	Лимфатический узел
P2RX6	ENSG00000099957	O15547	0,8347	0,6838	Кора головного мозга
P2RY10	ENSG00000078589	O00398	0,7558	0,5012	Гранулоциты
P2RY2	ENSG00000175591	P41231	0,6975	0,4126	Гранулоциты
P2RY4	ENSG00000186912	P51582	0,9553	0,8394	Тонкая кишка
P2RY6	ENSG00000171631	Q15077	0,778	0,4329	Дендритные клетки
PANX2	ENSG00000073150	Q96RD6	0,8492	0,5647	Кора головного мозга
PANX3	ENSG00000154143	Q96QZ0	1	1	Плацента
PAQR5	ENSG00000137819	Q9NXK6	0,729	0,4852	Почка
PAQR6	ENSG00000160781	Q6TCH4	0,8427	0,4182	Кора головного мозга

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
PAQR9	ENSG00000188582	Q6ZVX9	0,9276	0,907	Печень
PCDH10	ENSG00000138650	Q9P2E7	0,8557	0,7177	Кора головного мозга
PCDH11X	ENSG00000102290	Q9BZA7	0,9198	0,8332	Яичник
PCDH11Y	ENSG00000099715	Q9BZA8	0,9642	0,8435	Кора головного мозга
PCDH12	ENSG00000113555	Q9NPG4	0,687	0,4012	Плацента
PCDH15	ENSG00000150275	Q96QU1	0,9119	0,7677	Надпочечник
PCDH17	ENSG00000118946	O14917	0,7611	0,4945	Селезенка
PCDH19	ENSG00000165194	Q8TAB3	0,8636	0,6075	Кора головного мозга
PCDH7	ENSG00000169851	O60245	0,5813	0,4438	Кора головного мозга
PCDH8	ENSG00000136099	O95206	0,9919	0,9751	Кора головного мозга
PCDH9	ENSG00000184226	Q9HC56	0,8268	0,4676	Кора головного мозга
PCDHA1	ENSG00000204970	Q9Y5I3	0,9804	0,9344	Кора головного мозга
PCDHA10	ENSG00000250120	Q9Y5I2	0,8342	0,6027	Кора головного мозга
PCDHA11	ENSG00000249158	Q9Y5I1	0,9056	0,7359	Кора головного мозга
PCDHA12	ENSG00000251664	Q9UN75	0,8544	0,747	Легкое
PCDHA13	ENSG00000239389	Q9Y5I0	0,9476	0,7811	Парацитовидная железа
PCDHA2	ENSG00000204969	Q9Y5H9	0,901	0,7794	Кора головного мозга
PCDHA3	ENSG00000255408	Q9Y5H8	0,767	0,577	Эндометрий
PCDHA4	ENSG00000204967	Q9UN74	0,8016	0,4153	Кора головного мозга

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
					мозга
PCDHA5	ENSG00000204965	Q9Y5H7	0,9742	0,8747	Кора головного мозга
PCDHA6	ENSG00000081842	Q9UN73	0,893	0,6789	Кора головного мозга
PCDHA7	ENSG00000204963	Q9UN72	0,9297	0,6986	Кора головного мозга
PCDHA8	ENSG00000204962	Q9Y5H6	0,9872	0,9775	Кора головного мозга
PCDHA9	ENSG00000204961	Q9Y5H5	0,9308	0,7294	Кора головного мозга
PCDHAC1	ENSG00000248383	Q9H158	0,9366	0,73	Паращитовидная железа
PCDHAC2	ENSG00000243232	Q9Y5I4	0,8931	0,6482	Паращитовидная железа
PCDHB1	ENSG00000171815	Q9Y5F3	0,7003	0,4239	Фаллопиева труба
PCDHB10	ENSG00000120324	Q9UN67	0,7177	0,4821	Кора головного мозга
PCDHB11	ENSG00000197479	Q9Y5F2	0,7826	0,403	Паращитовидная железа
PCDHB12	ENSG00000120328	Q9Y5F1	0,6989	0,4872	Эндометрий
PCDHB14	ENSG00000120327	Q9Y5E9	0,6367	0,4303	Паращитовидная железа
PCDHB15	ENSG00000113248	Q9Y5E8	0,6583	0,4206	Кора головного мозга
PCDHB2	ENSG00000112852	Q9Y5E7	0,7427	0,4815	Кора головного мозга
PCDHB3	ENSG00000113205	Q9Y5E6	0,6095	0,4663	Эндометрий
PCDHB4	ENSG00000081818	Q9Y5E5	0,6242	0,4281	Эндометрий

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
PCDHB7	ENSG00000113212	Q9Y5E2	0,7388	0,5031	Эндометрий
PCDHB8	ENSG00000120322	Q9UN66	0,7449	0,5383	Эндометрий
PCDHGA1	ENSG00000204956	Q9Y5H4	0,8128	0,4355	Кора головного мозга
PCDHGA10	ENSG00000253846	Q9Y5H3	0,7948	0,4234	Кора головного мозга
PCDHGA11	ENSG00000253873	Q9Y5H2	0,7177	0,4483	Кора головного мозга
PCDHGA12	ENSG00000253159	O60330	0,6848	0,4452	Кора головного мозга
PCDHGA3	ENSG00000254245	Q9Y5H0	0,7762	0,5422	Кора головного мозга
PCDHGA4	ENSG00000262576	Q9Y5G9	0,7258	0,4894	Кора головного мозга
PCDHGA5	ENSG00000253485	Q9Y5G8	0,6832	0,4648	Кора головного мозга
PCDHGA6	ENSG00000253731	Q9Y5G7	0,5792	0,4047	Эндометрий
PCDHGA7	ENSG00000253537	Q9Y5G6	0,8012	0,5292	Кора головного мозга
PCDHGA8	ENSG00000253767	Q9Y5G5	0,7213	0,4271	Гранулоциты
PCDHGB2	ENSG00000253910	Q9Y5G2	0,6751	0,4516	Кора головного мозга
PCDHGB4	ENSG00000253953	Q9UN71	0,6459	0,4344	Плацента
PCDHGC5	ENSG00000240764	Q9Y5F6	0,9689	0,8024	Кора головного мозга
PCSK4	ENSG00000115257	Q6UW60	0,7894	0,4729	Фаллопиева труба
PDCD1	ENSG00000188389	Q15116	0,8737	0,7137	Лимфатический узел
PHEX	ENSG00000102174	P78562	0,7949	0,6459	Дендритные

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
					клетки
PIANP	ENSG00000139200	Q8IYJ0	0,85	0,6013	Кора головного мозга
PIEZO2	ENSG00000154864	Q9H5I5	0,6755	0,4761	Легкое
PIGR	ENSG00000162896	P01833	0,6844	0,5599	Двенадцатиперстная кишка
PIRT	ENSG00000233670	P0C851	0,8546	0,821	Надпочечник
PKD1L1	ENSG00000158683	Q8TDX9	0,8081	0,5315	Жировая ткань
PKD2L1	ENSG00000107593	Q9P0L9	0,8892	0,7104	Селезенка
PKDREJ	ENSG00000130943	Q9NTG1	0,8672	0,565	Кожа
PKHD1	ENSG00000170927	P08F94	0,9385	0,8592	Почка
PKHD1L1	ENSG00000205038	Q86W11	0,8606	0,6404	Щитовидная железа
PLA2R1	ENSG00000153246	Q13018	0,6517	0,4002	Щитовидная железа
PLB1	ENSG00000163803	Q6P1J6	0,7647	0,4021	Тонкая кишка
PLD5	ENSG00000180287	Q8N7P1	0,7947	0,6287	Семенной пузырек
PLN	ENSG00000198523	P26678	0,6573	0,4228	Сердечная мышца
PLP1	ENSG00000123560	P60201	0,8036	0,4933	Кора головного мозга
PLPP2	ENSG00000141934	O43688	0,5639	0,4073	Фаллопиева труба
PLPP4	ENSG00000203805	Q5VZY2	0,8344	0,6443	Кора головного мозга
PLPP7	ENSG00000160539	Q8NBV4	0,7813	0,4492	Скелетная мышца
PLPPR1	ENSG00000148123	Q8TBJ4	0,9424	0,8988	Кора головного мозга

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
PLPPR3	ENSG00000129951	Q6T4P5	0,9264	0,882	Кора головного мозга
PLPPR4	ENSG00000117600	Q7Z2D5	0,8553	0,532	Кора головного мозга
PLPPR5	ENSG00000117598	Q32ZL2	0,9873	0,9602	Кора головного мозга
PLSCR2	ENSG00000163746	Q9NRY7	0,7914	0,4692	Придаток яичка
PLXNA4	ENSG00000221866	Q9HCM2	0,7313	0,4975	Жировая ткань
PLXNB3	ENSG00000198753	Q9ULL4	0,733	0,4715	Кора головного мозга
PMEL	ENSG00000185664	P40967	0,82	0,4213	Кожа
PNPLA3	ENSG00000100344	Q9NST1	0,8733	0,6059	Печень
POPDC2	ENSG00000121577	Q9HBU9	0,76	0,4634	Сердечная мышца
POPDC3	ENSG00000132429	Q9HBV1	0,8935	0,7327	Скелетная мышца
PPP1R3A	ENSG00000154415	Q16821	0,9667	0,956	Скелетная мышца
PRIMA1	ENSG00000175785	Q86XR5	0,6391	0,478	Гладкая мышца
PRLHR	ENSG00000119973	P49683	0,927	0,9092	Надпочечник
PRLR	ENSG00000113494	P16471	0,7021	0,5318	Плацента
PROKR1	ENSG00000169618	Q8TCW9	0,9658	0,9425	Придаток яичка
PROKR2	ENSG00000101292	Q8NFI6	0,964	0,9251	Кора головного мозга
PROM1	ENSG00000007062	O43490	0,624	0,4688	Шейка матки, матка
PROM2	ENSG00000155066	Q8N271	0,6316	0,4945	Кожа
PRR7	ENSG00000131188	Q8TB68	0,7546	0,5063	Кора головного мозга
PRRG3	ENSG00000130032	Q9BZD7	0,7336	0,4765	Кора головного мозга

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
					мозга
PRRT1	ENSG00000204314	Q99946	0,9829	0,9506	Кора головного мозга
PRRT4	ENSG00000224940	C9JH25	0,8911	0,6251	Костный мозг
PRSS8	ENSG00000052344	Q16651	0,5284	0,439	Тонкая кишка
PRTG	ENSG00000166450	Q2VWP7	0,8416	0,6137	Щитовидная железа
PSD2	ENSG00000146005	Q9BQI7	0,9699	0,8254	Кора головного мозга
PTCHD1	ENSG00000165186	Q96NR3	0,8119	0,665	Семенной пузырек
PTCHD4	ENSG00000244694	Q6ZW05	0,7537	0,556	Семенной пузырек
PTCRA	ENSG00000171611	Q6ISU1	0,9503	0,8011	Дендритные клетки
PTGDR	ENSG00000168229	Q13258	0,8153	0,4775	НК-клетки
PTGDR2	ENSG00000183134	Q9Y5Y4	0,8665	0,6091	Гранулоциты
PTGER1	ENSG00000160951	P34995	0,9001	0,7788	Почка
PTGER3	ENSG00000050628	P43115	0,6911	0,4703	Эндометрия
PTGFR	ENSG00000122420	P43088	0,68	0,4826	Эндометрия
PTH1R	ENSG00000160801	Q03431	0,7502	0,4656	Почка
PTH2R	ENSG00000144407	P49190	0,8088	0,7026	Костный мозг
PTPRCAP	ENSG00000213402	Q14761	0,7318	0,4997	Т-клетки
PTPRD	ENSG00000153707	P23468	0,7603	0,5186	Паращитовидная железа
PTPRH	ENSG00000080031	Q9HD43	0,7928	0,6938	Тонкая кишка
PTPRN	ENSG00000054356	Q16849	0,9033	0,7277	Кора головного мозга
PTPRO	ENSG00000151490	Q16827	0,6578	0,4226	Прямая кишка
PTPRR	ENSG00000153233	Q15256	0,8522	0,7643	Кора головного

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
					мозга
PTPRT	ENSG00000196090	O14522	0,8989	0,7632	Кора головного мозга
PTPRZ1	ENSG00000106278	P23471	0,888	0,629	Кора головного мозга
PVRIG	ENSG00000213413	Q6DK17	0,8516	0,6584	НК-клетки
QRFPR	ENSG00000186867	Q96P65	0,8795	0,8335	Сердечная мышца
RAET1E	ENSG00000164520	Q8TD07	0,8824	0,6399	Пищевод
RAET1G	ENSG00000203722	Q6H3X3	0,8283	0,5924	Пищевод
RARRES1	ENSG00000118849	P49788	0,543	0,4023	Аппендикс
RDH8	ENSG00000080511	Q9NYR8	0,9971	0,9947	Почка
REEP1	ENSG00000068615	Q9H902	0,6543	0,4109	Кора головного мозга
REEP2	ENSG00000132563	Q9BRK0	0,7712	0,4602	Кора головного мозга
RET	ENSG00000165731	P07949	0,8487	0,451	Парацитовидная железа
RGR	ENSG00000148604	P47804	0,9543	0,6467	Кора головного мозга
RGS9BP	ENSG00000186326	Q6ZS82	0,9538	0,8087	Скелетная мышца
RGSL1	ENSG00000121446	A5PLK6	0,9816	0,9336	Придаток яичка
RHAG	ENSG00000112077	Q02094	0,9792	0,9235	Костный мозг
RHBDL1	ENSG00000103269	O75783	0,7795	0,4256	Кора головного мозга
RHBDL2	ENSG00000158315	Q9NX52	0,6567	0,4468	Кожа
RHBDL3	ENSG00000141314	P58872	0,881	0,6614	Кора головного мозга
RHCG	ENSG00000140519	Q9UBD6	0,928	0,8177	Пищевод

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
RHD	ENSG00000187010	Q02161	0,8331	0,4732	Костный мозг
RHO	ENSG00000163914	P08100	1	1	Кора головного мозга
RNF112	ENSG00000128482	Q9ULX5	0,7934	0,5037	Кора головного мозга
RNF148	ENSG00000235631	Q8N7C7	0,8243	0,6246	Легкое
RNF175	ENSG00000145428	Q8N4F7	0,7948	0,5438	Кора головного мозга
RNF182	ENSG00000180537	Q8N6D2	0,8605	0,6404	Кора головного мозга
RNF222	ENSG00000189051	A6NCQ9	0,952	0,8976	Пищевод
RNF223	ENSG00000237330	E7ERA6	0,8817	0,6938	Пищевод
RNF225	ENSG00000269855	M0QZC1	0,946	0,9147	Пищевод
ROBO2	ENSG00000185008	Q9HCK4	0,7569	0,5148	Кора головного мозга
ROBO3	ENSG00000154134	Q96MS0	0,8747	0,7313	Гладкая мышца
ROR2	ENSG00000169071	Q01974	0,6343	0,4484	Парацитовидная железа
ROS1	ENSG00000047936	P08922	0,9529	0,9008	Придаток яичка
RPRM	ENSG00000177519	Q9NS64	0,7764	0,687	Эндо метрий
RPRML	ENSG00000179673	Q8N4K4	0,9866	0,9637	Кора головного мозга
RRH	ENSG00000180245	O14718	0,7327	0,566	Молочная железа
RTL1	ENSG00000254656	A6NKG5	0,9774	0,9698	Плацента
RTP1	ENSG00000175077	P59025	0,9867	0,972	Кора головного мозга
RTP2	ENSG00000198471	Q5QGT7	1	1	Скелетная мышца
RTP3	ENSG00000163825	Q9BQQ7	0,9941	0,9836	Печень

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
RTP5	ENSG00000188011	Q14D33	0,9897	0,9732	Кора головного мозга
RXFP1	ENSG00000171509	Q9HBX9	0,8424	0,669	Кора головного мозга
RXFP2	ENSG00000133105	Q8WXD0	0,9493	0,9222	Моноциты
RXFP3	ENSG00000182631	Q9NSD7	1	1	Надпочечник
RXFP4	ENSG00000173080	Q8TDU9	0,9129	0,8636	Прямая кишка
RYR2	ENSG00000198626	Q92736	0,8859	0,6388	Сердечная мышца
RYR3	ENSG00000198838	Q15413	0,8296	0,567	Паразитовидная железа
S1PR4	ENSG00000125910	O95977	0,7406	0,5629	Гранулоциты
S1PR5	ENSG00000180739	Q9H228	0,8568	0,5896	Т-клетки
SCN11A	ENSG00000168356	Q9UI33	0,8821	0,6541	Селезенка
SCN1A	ENSG00000144285	P35498	0,974	0,9633	Кора головного мозга
SCN2A	ENSG00000136531	Q99250	0,9473	0,7604	Кора головного мозга
SCN2B	ENSG00000149575	O60939	0,8563	0,5637	Кора головного мозга
SCN3A	ENSG00000153253	Q9NY46	0,8293	0,4866	Кора головного мозга
SCN3B	ENSG00000166257	Q9NY72	0,8692	0,4782	Кора головного мозга
SCN4A	ENSG00000007314	P35499	0,9349	0,793	Скелетная мышца
SCN4B	ENSG00000177098	Q8IWT1	0,6202	0,4058	Жировая ткань
SCN5A	ENSG00000183873	Q14524	0,9437	0,7035	Сердечная мышца
SCN7A	ENSG00000136546	Q01118	0,6636	0,4402	Яичник

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
SCN8A	ENSG00000196876	Q9UQD0	0,9037	0,5596	Кора головного мозга
SCN9A	ENSG00000169432	Q15858	0,7881	0,4445	Дендритные клетки
SCNN1A	ENSG00000111319	P37088	0,5277	0,4318	Шейка матки, матка
SCNN1B	ENSG00000168447	P51168	0,707	0,5506	Шейка матки, матка
SCNN1G	ENSG00000166828	P51170	0,8182	0,6521	Почка
SCTR	ENSG00000080293	P47872	0,878	0,7221	Двенадцатиперстная кишка
SDK2	ENSG00000069188	Q58EX2	0,7795	0,5188	Шейка матки, матка
SEL1L2	ENSG00000101251	Q5TEA6	0,9617	0,9404	Эндометрий
SELE	ENSG00000007908	P16581	0,6892	0,5071	Предстательная железа
SEMA5B	ENSG00000082684	Q9P283	0,7593	0,4843	Кора головного мозга
SEMA6B	ENSG00000167680	Q9H3T3	0,7045	0,4161	Кора головного мозга
SERP2	ENSG00000151778	Q8N6R1	0,7751	0,4271	Кора головного мозга
SERTM1	ENSG00000180440	A2A2V5	0,8446	0,7758	Кора головного мозга
SEZ6	ENSG00000063015	Q53EL9	0,958	0,7217	Кора головного мозга
SEZ6L2	ENSG00000174938	Q6UXD5	0,6797	0,4507	Кора головного мозга
SFT2D3	ENSG00000173349	Q587I9	0,6691	0,5922	Паращитовидная железа

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
SGCA	ENSG00000108823	Q16586	0,7014	0,4472	Скелетная мышца
SGCD	ENSG00000170624	Q92629	0,5904	0,4037	Щитовидная железа
SGCG	ENSG00000102683	Q13326	0,8438	0,6823	Сердечная мышца
SGCZ	ENSG00000185053	Q96LD1	0,9608	0,9027	Яичник
SHISA6	ENSG00000188803	Q6ZSJ9	0,8349	0,6684	Шейка матки, матка
SHISA7	ENSG00000187902	A6NL88	0,9922	0,9823	Кора головного мозга
SHISA8	ENSG00000234965	B8ZZ34	0,9321	0,853	Надпочечник
SHISAL1	ENSG00000138944	Q3SXP7	0,7804	0,6151	Гладкая мышца
SHISAL2A	ENSG00000182183	Q6UWV7	0,7595	0,6059	В-клетки
SHISAL2B	ENSG00000145642	A6NKW6	0,981	0,9632	Желудок
SI	ENSG00000090402	P14410	0,9324	0,8998	Двенадцатиперстная кишка
SIGLEC11	ENSG00000161640	Q96RL6	0,8723	0,5709	Яичник
SIGLEC12	ENSG00000254521	Q96PQ1	0,8527	0,6937	Селезенка
SIGLEC14	ENSG00000254415	Q08ET2	0,7217	0,4751	Гранулоциты
SIGLEC15	ENSG00000197046	Q6ZMC9	0,9505	0,891	Моноциты
SIGLEC5	ENSG00000105501	O15389	0,8471	0,6196	Гранулоциты
SIGLEC6	ENSG00000105492	O43699	0,8527	0,5153	Плацента
SIGLEC7	ENSG00000168995	Q9Y286	0,7482	0,4953	Гранулоциты
SIGLEC8	ENSG00000105366	Q9NYZ4	0,8619	0,4837	Гранулоциты
SIGLEC9	ENSG00000129450	Q9Y336	0,702	0,4291	Моноциты
SIGLECL1	ENSG00000179213	Q8N7X8	0,9411	0,9048	Шейка матки, матка
SIRPB1	ENSG00000101307	O00241	0,7715	0,4569	Гранулоциты
SIRPB2	ENSG00000196209	Q5JXA9	0,7054	0,4564	Гранулоциты

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
SIRPG	ENSG00000089012	Q9P1W8	0,816	0,5225	Т-клетки
SIT1	ENSG00000137078	Q9Y3P8	0,7848	0,533	Т-клетки
SLAMF1	ENSG00000117090	Q13291	0,7622	0,5084	Т-клетки
SLAMF9	ENSG00000162723	Q96A28	0,9497	0,8349	Дендритные клетки
SLC10A1	ENSG00000100652	Q14973	0,9905	0,9167	Печень
SLC10A2	ENSG00000125255	Q12908	0,9535	0,9283	Тонкая кишка
SLC10A4	ENSG00000145248	Q96EP9	0,9021	0,7547	Надпочечник
SLC10A5	ENSG00000253598	Q5PT55	0,7628	0,5802	Печень
SLC10A6	ENSG00000145283	Q3KNW5	0,8449	0,6271	Кожа
SLC11A1	ENSG00000018280	P49279	0,7876	0,5626	Легкое
SLC12A1	ENSG00000074803	Q13621	0,9907	0,9446	Почка
SLC12A3	ENSG00000070915	P55017	0,9631	0,8474	Почка
SLC12A5	ENSG00000124140	Q9H2X9	0,8701	0,4743	Кора головного мозга
SLC12A8	ENSG00000221955	A0AV02	0,721	0,4524	Щитовидная железа
SLC13A1	ENSG00000081800	Q9BZW2	0,9694	0,956	Почка
SLC13A2	ENSG00000007216	Q13183	0,8838	0,8296	Двенадцатиперстная кишка
SLC13A3	ENSG00000158296	Q8WWT9	0,8376	0,4803	Почка
SLC13A4	ENSG00000164707	Q9UKG4	0,9799	0,9409	Плацента
SLC13A5	ENSG00000141485	Q86YT5	0,9527	0,8733	Печень
SLC14A1	ENSG00000141469	Q13336	0,7642	0,4272	Предстательная железа
SLC14A2	ENSG00000132874	Q15849	0,8762	0,6362	Почка
SLC15A1	ENSG00000088386	P46059	0,8252	0,6239	Тонкая кишка
SLC15A5	ENSG00000188991	A6NIM6	0,9629	0,9604	Жировая ткань
SLC16A11	ENSG00000174326	Q8NCK7	0,775	0,5095	Паращитовидная железа

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
SLC16A12	ENSG00000152779	Q6ZSM3	0,8255	0,6336	Почка
SLC16A8	ENSG00000100156	O95907	0,7056	0,558	Предстательная железа
SLC16A9	ENSG00000165449	Q7RTY1	0,6897	0,494	Почка
SLC17A1	ENSG00000124568	Q14916	0,9798	0,9596	Почка
SLC17A2	ENSG00000112337	O00624	0,9978	0,996	Печень
SLC17A3	ENSG00000124564	O00476	0,9792	0,9549	Почка
SLC17A4	ENSG00000146039	Q9Y2C5	0,8613	0,8429	Тонкая кишка
SLC17A6	ENSG00000091664	Q9P2U8	1	1	Кора головного мозга
SLC17A7	ENSG00000104888	Q9P2U7	0,9353	0,6051	Кора головного мозга
SLC17A8	ENSG00000179520	Q8NDX2	0,9553	0,8749	Тонкая кишка
SLC17A9	ENSG00000101194	Q9BYT1	0,591	0,4005	Желудок
SLC18A1	ENSG00000036565	P54219	0,9507	0,8657	Надпочечник
SLC18A3	ENSG00000187714	Q16572	0,9587	0,9372	Плацента
SLC19A3	ENSG00000135917	Q9BZV2	0,7471	0,4282	Жировая ткань
SLC1A1	ENSG00000106688	P43005	0,6164	0,4487	Тонкая кишка
SLC1A2	ENSG00000110436	P43004	0,9075	0,5781	Кора головного мозга
SLC1A6	ENSG00000105143	P48664	0,8808	0,5326	Кора головного мозга
SLC1A7	ENSG00000162383	O00341	0,8381	0,6539	Желчный пузырь
SLC22A1	ENSG00000175003	O15245	0,9661	0,6918	Печень
SLC22A10	ENSG00000184999	Q63ZE4	0,997	0,9925	Печень
SLC22A11	ENSG00000168065	Q9NSA0	0,9595	0,9449	Плацента
SLC22A12	ENSG00000197891	Q96S37	0,9964	0,9904	Почка
SLC22A13	ENSG00000172940	Q9Y226	0,9965	0,9922	Почка
SLC22A14	ENSG00000144671	Q9Y267	0,9226	0,7935	Почка

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
SLC22A16	ENSG00000004809	Q86VW1	0,8944	0,8282	Парацитаровидная железа
SLC22A2	ENSG00000112499	O15244	0,9806	0,897	Почка
SLC22A24	ENSG00000197658	Q8N4F4	1	1	Почка
SLC22A25	ENSG00000196600	Q6T423	1	1	Печень
SLC22A3	ENSG00000146477	O75751	0,5788	0,4105	Семенной пузырек
SLC22A6	ENSG00000197901	Q4U2R8	0,9926	0,9867	Почка
SLC22A7	ENSG00000137204	Q9Y694	0,9738	0,9529	Печень
SLC22A8	ENSG00000149452	Q8TCC7	0,9964	0,991	Почка
SLC22A9	ENSG00000149742	Q8IVM8	0,969	0,7552	Печень
SLC23A3	ENSG00000213901	Q6PIS1	0,8547	0,5553	Почка
SLC24A2	ENSG00000155886	Q9UI40	0,9694	0,8602	Кора головного мозга
SLC24A4	ENSG00000140090	Q8NFF2	0,8397	0,5774	Моноциты
SLC26A1	ENSG00000145217	Q9H2B4	0,6166	0,4052	Надпочечник
SLC26A10	ENSG00000135502	Q8NG04	0,7903	0,598	Эндометрий
SLC26A3	ENSG00000091138	P40879	0,8347	0,7579	Толстая кишка
SLC26A4	ENSG00000091137	O43511	0,9293	0,6932	Щитовидная железа
SLC26A5	ENSG00000170615	P58743	0,7588	0,637	Молочная железа
SLC26A8	ENSG00000112053	Q96RN1	0,944	0,8715	Костный мозг
SLC26A9	ENSG00000174502	Q7LBE3	0,9203	0,8883	Слюнная железа
SLC27A2	ENSG00000140284	O14975	0,6902	0,4576	Почка
SLC27A6	ENSG00000113396	Q9Y2P4	0,7566	0,5881	Фаллопиева труба
SLC28A1	ENSG00000156222	O00337	0,8985	0,8388	Тонкая кишка
SLC28A2	ENSG00000137860	O43868	0,8688	0,7571	Тонкая кишка

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
SLC28A3	ENSG00000197506	Q9HAS3	0,7837	0,6299	Желчный пузырь
SLC2A12	ENSG00000146411	Q8TD20	0,699	0,4579	Предстательная железа
SLC2A14	ENSG00000173262	Q8TDB8	0,7432	0,4994	Костный мозг
SLC2A2	ENSG00000163581	P11168	0,9418	0,9175	Печень
SLC2A4	ENSG00000181856	P14672	0,7253	0,4887	Скелетная мышца
SLC30A10	ENSG00000196660	Q6XR72	0,9328	0,9103	Печень
SLC30A3	ENSG00000115194	Q99726	0,9512	0,9046	Придаток яичка
SLC30A8	ENSG00000164756	Q8IWU4	0,8977	0,7099	Поджелудочная железа
SLC34A1	ENSG00000131183	Q06495	0,9914	0,9633	Почка
SLC34A2	ENSG00000157765	O95436	0,8382	0,6518	Легкое
SLC34A3	ENSG00000198569	Q8N130	0,9429	0,8274	Почка
SLC35D3	ENSG00000182747	Q5M8T2	0,9532	0,9034	Надпочечник
SLC35F1	ENSG00000196376	Q5T1Q4	0,8889	0,5963	Кора головного мозга
SLC35F3	ENSG00000183780	Q8IY50	0,8666	0,6339	Кора головного мозга
SLC35F4	ENSG00000151812	A4IF30	0,9534	0,9027	Семенной пузырек
SLC35G1	ENSG00000176273	Q2M3R5	0,8073	0,4033	Двенадцатиперстная кишка
SLC35G5	ENSG00000177710	Q96KT7	0,8088	0,6445	Дендритные клетки
SLC36A2	ENSG00000186335	Q495M3	0,9483	0,8046	Почка
SLC38A11	ENSG00000169507	Q08AI6	0,7182	0,4802	Придаток яичка
SLC38A4	ENSG00000139209	Q969I6	0,8838	0,5506	Печень
SLC38A8	ENSG00000166558	A6NNN8	0,9681	0,9534	Кора головного

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
					мозга
SLC39A12	ENSG00000148482	Q504Y0	0,9914	0,9706	Кора головного мозга
SLC39A2	ENSG00000165794	Q9NP94	0,8727	0,7699	Семенной пузырек
SLC39A4	ENSG00000147804	Q6P5W5	0,8882	0,7091	Двенадцатиперстная кишка
SLC39A5	ENSG00000139540	Q6ZMH5	0,8324	0,7644	Тонкая кишка
SLC3A1	ENSG00000138079	Q07837	0,8372	0,6064	Почка
SLC44A4	ENSG00000204385	Q53GD3	0,7177	0,6109	Двенадцатиперстная кишка
SLC44A5	ENSG00000137968	Q8NCS7	0,7016	0,4532	Кожа
SLC45A3	ENSG00000158715	Q96JT2	0,8204	0,4595	Предстательная железа
SLC46A2	ENSG00000119457	Q9BY10	0,8515	0,7783	Шейка матки, матка
SLC47A1	ENSG00000142494	Q96FL8	0,6863	0,4253	Надпочечник
SLC47A2	ENSG00000180638	Q86VL8	0,9503	0,892	Почка
SLC4A1	ENSG00000004939	P02730	0,8985	0,5254	Костный мозг
SLC4A10	ENSG00000144290	Q6U841	0,915	0,7725	Т-клетки
SLC4A11	ENSG00000088836	Q8NBS3	0,7342	0,5459	Щитовидная железа
SLC4A3	ENSG00000114923	P48751	0,771	0,4927	Сердечная мышца
SLC4A4	ENSG00000080493	Q9Y6R1	0,6589	0,5026	Почка
SLC4A8	ENSG00000050438	Q2Y0W8	0,7924	0,4355	Кора головного мозга
SLC4A9	ENSG00000113073	Q96Q91	0,992	0,9786	Почка
SLC51A	ENSG00000163959	Q86UW1	0,8253	0,5723	Тонкая кишка
SLC51B	ENSG00000186198	Q86UW2	0,7683	0,5757	Тонкая кишка

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
SLC52A1	ENSG00000132517	Q9NWF4	0,8553	0,6142	Двенадцатиперстная кишка
SLC52A3	ENSG00000101276	Q9NQ40	0,6844	0,4693	Тонкая кишка
SLC5A1	ENSG00000100170	P13866	0,8145	0,6105	Двенадцатиперстная кишка
SLC5A10	ENSG00000154025	A0PJK1	0,9509	0,8327	Почка
SLC5A11	ENSG00000158865	Q8WWX8	0,9184	0,8684	Тонкая кишка
SLC5A12	ENSG00000148942	Q1EHB4	0,9238	0,7677	Почка
SLC5A2	ENSG00000140675	P31639	0,9861	0,9364	Почка
SLC5A4	ENSG00000100191	Q9NY91	0,8808	0,6648	Тонкая кишка
SLC5A5	ENSG00000105641	Q92911	0,9136	0,7865	Желудок
SLC5A7	ENSG00000115665	Q9GZV3	0,7973	0,6496	Щитовидная железа
SLC5A8	ENSG00000256870	Q8N695	0,936	0,908	Шейка матки, матка
SLC5A9	ENSG00000117834	Q2M3M2	0,8998	0,7956	Тонкая кишка
SLC6A1	ENSG00000157103	P30531	0,8446	0,5297	Кора головного мозга
SLC6A11	ENSG00000132164	P48066	0,9295	0,8563	Кора головного мозга
SLC6A12	ENSG00000111181	P48065	0,7957	0,577	Печень
SLC6A13	ENSG00000010379	Q9NSD5	0,9324	0,8286	Почка
SLC6A15	ENSG00000072041	Q9H2J7	0,9083	0,7324	Кора головного мозга
SLC6A17	ENSG00000197106	Q9H1V8	0,9417	0,8011	Кора головного мозга
SLC6A18	ENSG00000164363	Q96N87	1	1	Почка
SLC6A19	ENSG00000174358	Q695T7	0,9183	0,8875	Тонкая кишка
SLC6A2	ENSG00000103546	P23975	0,8853	0,769	Надпочечник
SLC6A20	ENSG00000163817	Q9NP91	0,8472	0,6098	Двенадцатиперстная кишка

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
					стная кишка
SLC6A3	ENSG00000142319	Q01959	0,9734	0,9491	Щитовидная железа
SLC6A4	ENSG00000108576	P31645	0,8909	0,7967	Тонкая кишка
SLC6A5	ENSG00000165970	Q9Y345	0,9973	0,9952	Легкое
SLC6A7	ENSG00000011083	Q99884	0,9483	0,9017	Кора головного мозга
SLC7A10	ENSG00000130876	Q9NS82	0,9694	0,9141	Жировая ткань
SLC7A11	ENSG00000151012	Q9UPY5	0,8173	0,5644	Кора головного мозга
SLC7A13	ENSG00000164893	Q8TCU3	0,997	0,9881	Почка
SLC7A3	ENSG00000165349	Q8WY07	0,8603	0,7607	Предстательная железа
SLC7A4	ENSG00000099960	O43246	0,705	0,529	Пищевод
SLC7A9	ENSG00000021488	P82251	0,9203	0,8334	Тонкая кишка
SLC8A2	ENSG00000118160	Q9UPR5	0,9233	0,7824	Кора головного мозга
SLC8A3	ENSG00000100678	P57103	0,9136	0,666	Кора головного мозга
SLC9A2	ENSG00000115616	Q9UBY0	0,7636	0,6095	Желудок
SLC9A4	ENSG00000180251	Q6AI14	0,9138	0,6322	Желудок
SLC9A5	ENSG00000135740	Q14940	0,8546	0,5252	Селезенка
SLC9C1	ENSG00000172139	Q4G0N8	0,9843	0,9563	Кожа
SLC9C2	ENSG00000162753	Q5TAH2	0,9657	0,9192	Фаллопиева труба
SLCO1A2	ENSG00000084453	P46721	0,8637	0,5882	Кора головного мозга
SLCO1B1	ENSG00000134538	Q9Y6L6	0,993	0,9794	Печень
SLCO1B3	ENSG00000111700	Q9NPD5	0,9723	0,9195	Печень
SLCO1C1	ENSG00000139155	Q9NYB5	0,9569	0,7548	Кора головного мозга

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
					мозга
SLCO4C1	ENSG00000173930	Q6ZQN7	0,826	0,5574	Почка
SLCO5A1	ENSG00000137571	Q9H2Y9	0,8387	0,6516	Предстательная железа
SLCO6A1	ENSG00000205359	Q86UG4	1	1	Плацента
SLITRK1	ENSG00000178235	Q96PX8	0,9945	0,9774	Кора головного мозга
SLITRK2	ENSG00000185985	Q9H156	0,9077	0,7097	Кора головного мозга
SLITRK3	ENSG00000121871	O94933	0,8165	0,6982	Кора головного мозга
SLITRK4	ENSG00000179542	Q8IW52	0,7253	0,5213	Надпочечник
SLITRK5	ENSG00000165300	O94991	0,8948	0,7924	Кора головного мозга
SLITRK6	ENSG00000184564	Q9H5Y7	0,7513	0,5855	Мочевой пузырь
SMCO2	ENSG00000165935	A6NFE2	0,8786	0,8161	Кожа
SMCO3	ENSG00000179256	A2RU48	0,8201	0,6598	Шейка матки, матка
SMIM18	ENSG00000253457	P0DKX4	0,9462	0,8582	Кора головного мозга
SMIM2	ENSG00000139656	Q9BVW6	0,783	0,526	Придаток яичка
SMIM22	ENSG00000267795	K7EJ46	0,5943	0,4667	Толстая кишка
SMIM23	ENSG00000185662	A6NLE4	1	1	Селезенка
SMIM24	ENSG00000095932	O75264	0,7921	0,6177	Придаток яичка
SMIM28	ENSG00000262543	A0A1B0GU29	0,9147	0,8985	Аппендикс
SMIM5	ENSG00000204323	Q71RC9	0,7747	0,4264	Дендритные клетки
SMIM6	ENSG00000259120	P0DI80	0,7505	0,5941	Фаллопиева

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
					труба
SMLR1	ENSG00000256162	H3BR10	0,9504	0,9357	Печень
SNORC	ENSG00000182600	Q6UX34	0,8447	0,5738	Молочная железа
SOGA3	ENSG00000214338	Q5TF21	0,8808	0,6291	Кора головного мозга
SORCS1	ENSG00000108018	Q8WY21	0,767	0,4845	Щитовидная железа
SORCS2	ENSG00000184985	Q96PQ0	0,6845	0,4427	Кора головного мозга
SORCS3	ENSG00000156395	Q9UPU3	0,9562	0,8303	Кора головного мозга
SPACA3	ENSG00000141316	Q8IXA5	0,9161	0,5714	Поджелудочная железа
SPATA9	ENSG00000145757	Q9BWV2	0,8682	0,6293	Жировая ткань
SPNS3	ENSG00000182557	Q6ZMD2	0,9197	0,7735	Гранулоциты
SSMEM1	ENSG00000165120	Q8WWF3	0,9756	0,9756	Легкое
SSTR1	ENSG00000139874	P30872	0,7857	0,5928	Желудок
SSTR4	ENSG00000132671	P31391	0,9921	0,9821	Кора головного мозга
SSTR5	ENSG00000162009	P35346	0,9403	0,8624	Надпочечник
STAB2	ENSG00000136011	Q8WWQ8	0,8967	0,6423	Селезенка
STEAP1B	ENSG00000105889	Q6NZ63	0,7731	0,5256	В-клетки
STOML3	ENSG00000133115	Q8TAV4	0,9811	0,9529	Фаллопиева труба
STRA6	ENSG00000137868	Q9BX79	0,8446	0,7104	Шейка матки, матка
STUM	ENSG00000203685	Q69YW2	0,7731	0,4636	Кора головного мозга
STX1A	ENSG00000106089	Q16623	0,7997	0,407	Кора головного

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
					мозга
STX1B	ENSG00000099365	P61266	0,8793	0,4947	Кора головного мозга
STYK1	ENSG00000060140	Q6J9G0	0,6552	0,4952	Прямая кишка
SUCNR1	ENSG00000198829	Q9BXA5	0,8119	0,5613	Почка
SUN3	ENSG00000164744	Q8TAQ9	0,9045	0,7731	Плацента
SUSD2	ENSG00000099994	Q9UGT4	0,7536	0,4576	Легкое
SUSD4	ENSG00000143502	Q5VX71	0,6452	0,46	Пищевод
SUSD5	ENSG00000173705	O60279	0,6387	0,4572	Кора головного мозга
SV2A	ENSG00000159164	Q7L0J3	0,7621	0,4298	Кора головного мозга
SV2B	ENSG00000185518	Q7L1I2	0,9342	0,5981	Кора головного мозга
SV2C	ENSG00000122012	Q496J9	0,9086	0,7211	Кора головного мозга
SVOP	ENSG00000166111	Q8N4V2	0,9738	0,8783	Кора головного мозга
SVOPL	ENSG00000157703	Q8N434	0,8985	0,6747	Парацитаровидная железа
SYNDIG1	ENSG00000101463	Q9H7V2	0,7711	0,5726	Кора головного мозга
SYNDIG1 L	ENSG00000183379	A6NDD5	0,9543	0,7651	Придаток яичка
SYNGR3	ENSG00000127561	O43761	0,8556	0,5475	Кора головного мозга
SYNGR4	ENSG00000105467	O95473	0,9564	0,8782	Парацитаровидная железа
SYNPR	ENSG00000163630	Q8TBG9	0,9824	0,9232	Кора головного мозга

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
SYP	ENSG00000102003	P08247	0,8395	0,4297	Кора головного мозга
SYPL2	ENSG00000143028	Q5VXT5	0,8005	0,5181	Скелетная мышца
SYT1	ENSG00000067715	P21579	0,8511	0,5748	Кора головного мозга
SYT12	ENSG00000173227	Q8IV01	0,905	0,7293	Парацитовидная железа
SYT13	ENSG00000019505	Q7L8C5	0,8262	0,7027	Кора головного мозга
SYT14	ENSG00000143469	Q8NB59	0,9598	0,8916	Щитовидная железа
SYT2	ENSG00000143858	Q8N9I0	0,8725	0,6758	Кора головного мозга
SYT3	ENSG00000213023	Q9BQG1	0,9652	0,7863	Кора головного мозга
SYT5	ENSG00000129990	O00445	0,9264	0,6625	Кора головного мозга
SYT6	ENSG00000134207	Q5T7P8	0,9314	0,8261	Кора головного мозга
SYT7	ENSG00000011347	O43581	0,7122	0,4306	Кора головного мозга
SYT8	ENSG00000149043	Q8NBV8	0,8668	0,7587	Кожа
SYT9	ENSG00000170743	Q86SS6	0,856	0,7636	Кора головного мозга
TAAR1	ENSG00000146399	Q96RJ0	0,9745	0,9279	Желудок
TAAR6	ENSG00000146383	Q96RI8	1	1	Почка
TACR1	ENSG00000115353	P25103	0,7228	0,5325	Шейка матки, матка
TACR2	ENSG00000075073	P21452	0,7753	0,5562	Гладкая мышца

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
TACR3	ENSG00000169836	P29371	0,9573	0,9401	Кора головного мозга
TACSTD2	ENSG00000184292	P09758	0,6326	0,4719	Пищевод
TAS1R1	ENSG00000173662	Q7RTX1	0,7229	0,5737	Желчный пузырь
TAS1R3	ENSG00000169962	Q7RTX0	0,8835	0,6039	Придаток яичка
TAS2R1	ENSG00000169777	Q9NYW7	0,9734	0,9491	Фаллопиева труба
TAS2R10	ENSG00000121318	Q9NYW0	0,8991	0,8565	Молочная железа
TAS2R14	ENSG00000212127	Q9NYV8	0,8207	0,457	Придаток яичка
TAS2R19	ENSG00000212124	P59542	0,9617	0,9404	Яичник
TAS2R20	ENSG00000255837	P59543	0,8718	0,6638	Кожа
TAS2R3	ENSG00000127362	Q9NYW6	0,8488	0,7448	Яичник
TAS2R30	ENSG00000256188	P59541	0,7738	0,6885	Эндометрия
TAS2R31	ENSG00000256436	P59538	0,862	0,7756	Эндометрия
TAS2R38	ENSG00000257138	P59533	0,9498	0,9445	Прямая кишка
TAS2R4	ENSG00000127364	Q9NYW5	0,7348	0,4364	Кожа
TAS2R5	ENSG00000127366	Q9NYW4	0,7351	0,4339	Кожа
TCP11	ENSG00000124678	Q8WWU5	0,869	0,6076	Фаллопиева труба
TECRL	ENSG00000205678	Q5HYJ1	0,9462	0,7504	Сердечная мышца
TEDDM1	ENSG00000203730	Q5T9Z0	0,9895	0,9292	Придаток яичка
TENM1	ENSG00000009694	Q9UKZ4	0,7365	0,5526	Предстательная железа
TENM2	ENSG00000145934	Q9NT68	0,8751	0,6913	Сердечная мышца
TENM3	ENSG00000218336	Q9P273	0,6999	0,4995	Плацента
TENM4	ENSG00000149256	Q6N022	0,8458	0,617	Паразитовидна

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
					я железа
TEX29	ENSG00000153495	Q8N6K0	0,9195	0,591	Кора головного мозга
TEX38	ENSG00000186118	Q6PEX7	0,8944	0,6462	Паразитовидная железа
TEX51	ENSG00000237524	A0A1B0GUA7	1	1	Почка
TFR2	ENSG00000106327	Q9UP52	0,9662	0,9341	Печень
TGFBR3L	ENSG00000260001	H3BV60	0,8695	0,7942	Тонкая кишка
THSD7A	ENSG00000005108	Q9UPZ6	0,6632	0,4927	Почка
THSD7B	ENSG00000144229	Q9C0I4	0,886	0,7052	Придаток яичка
TIGIT	ENSG00000181847	Q495A1	0,7953	0,4813	Т-клетки
TIMD4	ENSG00000145850	Q96H15	0,8194	0,6305	Лимфатический узел
TLR10	ENSG00000174123	Q9BXR5	0,7734	0,5508	Лимфатический узел
TM4SF19	ENSG00000145107	Q96DZ7	0,8432	0,4504	Т-клетки
TM4SF20	ENSG00000168955	Q53R12	0,9418	0,8281	Двенадцатиперстная кишка
TM4SF4	ENSG00000169903	P48230	0,8854	0,7801	Желчный пузырь
TM4SF5	ENSG00000142484	O14894	0,8803	0,8327	Двенадцатиперстная кишка
TMC1	ENSG00000165091	Q8TDI8	0,9215	0,8429	Шейка матки, матка
TMC2	ENSG00000149488	Q8TDI7	0,937	0,8576	Легкое
TMC3	ENSG00000188869	Q7Z5M5	0,9456	0,6093	Паразитовидная железа
TMC5	ENSG00000103534	Q6UXY8	0,6831	0,5594	Тонкая кишка
TMC7	ENSG00000170537	Q7Z402	0,6989	0,4468	Кора головного

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tay	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
					мозга
TMCO2	ENSG00000188800	Q7Z6W1	1	1	Мочевой пузырь
TMCO5A	ENSG00000166069	Q8N6Q1	0,9646	0,9553	Фаллопиева труба
TMEFF1	ENSG00000241697	Q8IYR6	0,9649	0,8661	Кора головного мозга
TMEFF2	ENSG00000144339	Q9UIK5	0,8949	0,7835	Предстательная железа
TMEM100	ENSG00000166292	Q9NV29	0,6522	0,4322	Легкое
TMEM108	ENSG00000144868	Q6UXF1	0,6842	0,4661	Кора головного мозга
TMEM114	ENSG00000232258	B3SHH9	0,9969	0,9933	Семенной пузырек
TMEM121	ENSG00000184986	Q9BTD3	0,8174	0,4963	Кора головного мозга
TMEM125	ENSG00000179178	Q96AQ2	0,6355	0,4566	Легкое
TMEM132 B	ENSG00000139364	Q14DG7	0,9324	0,7198	Кора головного мозга
TMEM132 C	ENSG00000181234	Q8N3T6	0,7671	0,5363	Жировая ткань
TMEM132 D	ENSG00000151952	Q14C87	0,9839	0,9112	Кора головного мозга
TMEM132 E	ENSG00000181291	Q6IEE7	0,9061	0,7371	Кора головного мозга
TMEM139	ENSG00000178826	Q8IV31	0,6635	0,4612	Почка
TMEM150 B	ENSG00000180061	A6NC51	0,7577	0,5222	Двенадцатиперстная кишка
TMEM151 A	ENSG00000179292	Q8N4L1	0,978	0,9391	Кора головного мозга

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tay	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
TMEM151 B	ENSG00000178233	Q8IW70	0,9642	0,8543	Кора головного мозга
TMEM156	ENSG00000121895	Q8N614	0,7119	0,4753	В-клетки
TMEM158	ENSG00000249992	Q8WZ71	0,7111	0,5516	Эндометрий
TMEM163	ENSG00000152128	Q8TC26	0,6972	0,5342	Легкое
TMEM169	ENSG00000163449	Q96HH4	0,7746	0,402	Кора головного мозга
TMEM171	ENSG00000157111	Q8WVE6	0,7486	0,6289	Щитовидная железа
TMEM178 B	ENSG00000261115	H3BS89	0,8316	0,6226	Паращитовидная железа
TMEM179	ENSG00000258986	Q6ZVK1	0,9425	0,8058	Кора головного мозга
TMEM184 A	ENSG00000164855	Q6ZMB5	0,6607	0,4951	Кожа
TMEM190	ENSG00000160472	Q8WZ59	0,9519	0,8179	Фаллопиева труба
TMEM196	ENSG00000173452	Q5HYL7	0,9489	0,8654	Кора головного мозга
TMEM200 A	ENSG00000164484	Q86VY9	0,6372	0,4026	Эндометрий
TMEM200 B	ENSG00000253304	Q69YZ2	0,6313	0,435	Эндометрий
TMEM200 C	ENSG00000206432	A6NKL6	0,8334	0,6523	Кора головного мозга
TMEM207	ENSG00000198398	Q6UWW9	1	1	Почка
TMEM210	ENSG00000185863	A6NLX4	0,8708	0,7003	Дендритные клетки
TMEM211	ENSG00000206069	Q6ICI0	0,9168	0,8483	Шейка матки, матка

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
TMEM213	ENSG00000214128	A2RRL7	0,8895	0,5834	Почка
TMEM215	ENSG00000188133	Q68D42	0,9679	0,9477	Эндометрий
TMEM217	ENSG00000172738	Q8N7C4	0,8097	0,6135	Надпочечник
TMEM229 A	ENSG00000234224	B2RXF0	0,8993	0,8089	Двенадцатиперстная кишка
TMEM232	ENSG00000186952	C9JQI7	0,8214	0,5365	Фаллопиева труба
TMEM233	ENSG00000224982	B4DJY2	0,8755	0,6497	Щитовидная железа
TMEM235	ENSG00000204278	A6NFC5	0,9992	0,9984	Кора головного мозга
TMEM236	ENSG00000148483	Q5W0B7	0,8488	0,5784	Тонкая кишка
TMEM239	ENSG00000198326	Q8WW34	0,9512	0,9512	Эндометрий
TMEM240	ENSG00000205090	Q5SV17	0,7488	0,4689	Кора головного мозга
TMEM244	ENSG00000203756	Q5VVB8	0,9039	0,7619	Кора головного мозга
TMEM252	ENSG00000181778	Q8N6L7	0,8339	0,632	Почка
TMEM253	ENSG00000232070	P0C7T8	0,8508	0,6319	Двенадцатиперстная кишка
TMEM255 A	ENSG00000125355	Q5JRV8	0,7117	0,42	Яичник
TMEM26	ENSG00000196932	Q6ZUK4	0,7492	0,5397	Селезенка
TMEM262	ENSG00000187066	E9PQX1	0,9745	0,9626	Шейка матки, матка
TMEM266	ENSG00000169758	Q2M3C6	0,9063	0,8506	Кора головного мозга
TMEM270	ENSG00000175877	Q6UE05	1	1	Двенадцатиперстная кишка
TMEM31	ENSG00000179363	Q5JXX7	0,745	0,5571	Яичник

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
TMEM40	ENSG00000088726	Q8WWA1	0,8467	0,6879	Пищевод
TMEM45B	ENSG00000151715	Q96B21	0,6284	0,4348	Тонкая кишка
TMEM52	ENSG00000178821	Q8NDY8	0,8125	0,5194	Скелетная мышца
TMEM52B	ENSG00000165685	Q4KMG9	0,9367	0,6494	Почка
TMEM61	ENSG00000143001	Q8N0U2	0,7421	0,5896	Паразитовидная железа
TMEM63C	ENSG00000165548	Q9P1W3	0,7858	0,5453	Кора головного мозга
TMEM72	ENSG00000187783	A0PK05	0,9511	0,8824	Почка
TMEM74B	ENSG00000125895	Q9NUR3	0,6474	0,4362	Тонкая кишка
TMEM82	ENSG00000162460	A0PJX8	0,9196	0,8958	Двенадцатиперстная кишка
TMEM88B	ENSG00000205116	A6NKF7	0,9928	0,9593	Кора головного мозга
TMEM92	ENSG00000167105	Q6UXU6	0,8017	0,6433	Тонкая кишка
TMIE	ENSG00000181585	Q8NEW7	0,7843	0,455	Надпочечник
TMIGD1	ENSG00000182271	Q6UXZ0	0,9385	0,9193	Тонкая кишка
TMIGD2	ENSG00000167664	Q96BF3	0,8416	0,64	Т-клетки
TMIGD3	ENSG00000121933	P0DMS9	0,862	0,5243	Гранулоциты
TMPRSS1 1B	ENSG00000185873	Q86T26	0,9709	0,9227	Пищевод
TMPRSS1 1D	ENSG00000153802	O60235	0,9714	0,9602	Пищевод
TMPRSS1 1E	ENSG00000087128	Q9UL52	0,9229	0,8539	Пищевод
TMPRSS1 1F	ENSG00000198092	Q6ZWK6	0,9533	0,9353	Пищевод
TMPRSS1 2	ENSG00000186452	Q86WS5	0,9713	0,9209	Придаток яичка

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
TMPRSS13	ENSG00000137747	Q9BYE2	0,806	0,5436	Кожа
TMPRSS15	ENSG00000154646	P98073	0,9787	0,9274	Двенадцатиперстная кишка
TMPRSS2	ENSG00000184012	O15393	0,6939	0,5219	Предстательная железа
TMPRSS4	ENSG00000137648	Q9NRS4	0,7007	0,6161	Мочевой пузырь
TMPRSS5	ENSG00000166682	Q9H3S3	0,8756	0,5459	Кора головного мозга
TMPRSS6	ENSG00000187045	Q8IU80	0,9215	0,72	Печень
TMPRSS7	ENSG00000176040	Q7RTY8	0,9234	0,8185	Фаллопиева труба
TMPRSS9	ENSG00000178297	Q7Z410	0,903	0,6829	Селезенка
TNF	ENSG00000232810	P01375	0,8625	0,6544	Моноциты
TNFRSF11A	ENSG00000141655	Q9Y6Q6	0,6834	0,4509	Двенадцатиперстная кишка
TNFRSF13B	ENSG00000240505	O14836	0,8115	0,6221	В-клетки
TNFRSF13C	ENSG00000159958	Q96RJ3	0,7895	0,569	Миндалины
TNFRSF17	ENSG00000048462	Q02223	0,7029	0,5256	Дендритные клетки
TNFRSF18	ENSG00000186891	Q9Y5U5	0,7812	0,5109	НК-клетки
TNFRSF19	ENSG00000127863	Q9NS68	0,6707	0,4033	Кожа
TNFRSF4	ENSG00000186827	P43489	0,7814	0,5591	Т-клетки
TNFRSF8	ENSG00000120949	P28908	0,8899	0,6601	Моноциты
TNFRSF9	ENSG00000049249	Q07011	0,7643	0,5105	Т-клетки
TNFSF11	ENSG00000120659	O14788	0,8312	0,6901	Лимфатический узел

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
TNFSF14	ENSG00000125735	O43557	0,7948	0,4852	Гранулоциты
TNFSF15	ENSG00000181634	O95150	0,6607	0,4575	Двенадцатиперстная кишка
TNFSF18	ENSG00000120337	Q9UNG2	0,8426	0,6081	Желчный пузырь
TNFSF9	ENSG00000125657	P41273	0,7236	0,5092	Кора головного мозга
TNMD	ENSG00000000005	Q9H2S6	0,9008	0,7151	Семенной пузырек
TPBGL	ENSG00000261594	P0DKB5	0,8978	0,7203	Кора головного мозга
TPO	ENSG00000115705	P07202	0,9389	0,7179	Щитовидная железа
TRABD2A	ENSG00000186854	Q86V40	0,7433	0,5337	Т-клетки
TRABD2B	ENSG00000269113	A6NFA1	0,7693	0,4913	Почка
TRAT1	ENSG00000163519	Q6PIZ9	0,8336	0,5594	Гранулоциты
TRDN	ENSG00000186439	Q13061	0,8852	0,744	Скелетная мышца
TREM1	ENSG00000124731	Q9NP99	0,7737	0,5353	Гранулоциты
TREM2	ENSG00000095970	Q9NZC2	0,6811	0,4447	Легкое
TREML1	ENSG00000161911	Q86YW5	0,8783	0,6138	Гранулоциты
TREML2	ENSG00000112195	Q5T2D2	0,794	0,6796	Гранулоциты
TRHDE	ENSG00000072657	Q9UKU6	0,7191	0,5526	Кора головного мозга
TRHR	ENSG00000174417	P34981	0,9872	0,9833	Щитовидная железа
TRPA1	ENSG00000104321	O75762	0,834	0,6815	Мочевой пузырь
TRPC3	ENSG00000138741	Q13507	0,8522	0,6691	Гладкая мышца
TRPC4	ENSG00000133107	Q9UBN4	0,8046	0,6247	Эндометрий

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
TRPC5	ENSG00000072315	Q9UL62	0,9918	0,9845	Кора головного мозга
TRPC6	ENSG00000137672	Q9Y210	0,7054	0,4515	Плацента
TRPC7	ENSG00000069018	Q9HCX4	0,9667	0,949	Надпочечник
TRPM1	ENSG00000134160	Q7Z4N2	0,9987	0,9975	Кожа
TRPM3	ENSG00000083067	Q9HCF6	0,8849	0,6614	Почка
TRPM5	ENSG00000070985	Q9NZQ8	0,8895	0,8472	Двенадцатиперстная кишка
TRPM6	ENSG00000119121	Q9BX84	0,7984	0,5741	Прямая кишка
TRPM8	ENSG00000144481	Q7Z2W7	0,9746	0,9062	Предстательная железа
TRPV3	ENSG00000167723	Q8NET8	0,8549	0,6042	Кожа
TRPV4	ENSG00000111199	Q9HBA0	0,6971	0,5086	Почка
TSHR	ENSG00000165409	P16473	0,9193	0,478	Щитовидная железа
TSPAN11	ENSG00000110900	A1L157	0,5707	0,4003	Кора головного мозга
TSPAN16	ENSG00000130167	Q9UKR8	0,9657	0,8961	Гранулоциты
TSPAN19	ENSG00000231738	P0C672	0,7643	0,4476	Легкое
TSPAN32	ENSG00000064201	Q96QS1	0,772	0,5576	НК-клетки
TSPAN8	ENSG00000127324	P19075	0,6163	0,4484	Прямая кишка
TSP02	ENSG00000112212	Q5TGU0	0,9632	0,8681	Костный мозг
TTYH1	ENSG00000167614	Q9H313	0,9773	0,9012	Кора головного мозга
TVP23A	ENSG00000166676	A6NH52	0,7612	0,4407	Кора головного мозга
UGT2A3	ENSG00000135220	Q6UWM9	0,849	0,8059	Тонкая кишка
UGT3A1	ENSG00000145626	Q6NUS8	0,9396	0,9042	Почка
UGT3A2	ENSG00000168671	Q3SY77	0,9323	0,8459	Кожа
UGT8	ENSG00000174607	Q16880	0,7181	0,4897	Кора головного мозга

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tay	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
					мозга
UMODL1	ENSG00000177398	Q5DID0	0,9862	0,9525	Фаллопиева труба
UNC5A	ENSG00000113763	Q6ZN44	0,9416	0,7625	Кора головного мозга
UNC5C	ENSG00000182168	O95185	0,6989	0,4543	Щитовидная железа
UNC5CL	ENSG00000124602	Q8IV45	0,7915	0,5306	Двенадцатиперстная кишка
UNC5D	ENSG00000156687	Q6UXZ4	0,8519	0,7835	Кора головного мозга
UNC79	ENSG00000133958	Q9P2D8	0,9738	0,9173	Кора головного мозга
UNC80	ENSG00000144406	Q8N2C7	0,9325	0,8017	Кора головного мозга
UNC93A	ENSG00000112494	Q86WB7	0,8877	0,81	Кожа
UPK1A	ENSG00000105668	O00322	0,926	0,7878	Мочевой пузырь
UPK1B	ENSG00000114638	O75841	0,8245	0,7324	Мочевой пузырь
UPK2	ENSG00000110375	O00526	0,974	0,8701	Мочевой пузырь
UPK3B	ENSG00000243566	Q9BT76	0,9267	0,8361	Легкое
USH2A	ENSG00000042781	O75445	0,9843	0,9665	Печень
UTS2R	ENSG00000181408	Q9UKP6	0,9568	0,8471	Щитовидная железа
VIPR2	ENSG00000106018	P41587	0,6874	0,4614	Семенной пузырек
VN1R1	ENSG00000178201	Q9GZP7	0,6791	0,4448	Придаток яичка
VSIG1	ENSG00000101842	Q86XK7	0,9155	0,7056	Желудок

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
VSIG10L	ENSG00000186806	Q86VR7	0,9317	0,8632	Пищевод
VSIG2	ENSG00000019102	Q96IQ7	0,7055	0,4608	Желудок
VSIG8	ENSG00000243284	P0DPA2	0,9382	0,8247	Кожа
VSTM1	ENSG00000189068	Q6UX27	0,9617	0,9334	Гранулоциты
VSTM2B	ENSG00000187135	A6NLU5	0,9854	0,96	Кора головного мозга
VSTM5	ENSG00000214376	A8MXK1	0,8483	0,6388	Плацента
VTCN1	ENSG00000134258	Q7Z7D3	0,8472	0,7231	Молочная железа
WSCD1	ENSG00000179314	Q658N2	0,7597	0,4749	Кора головного мозга
WSCD2	ENSG00000075035	Q2TBF2	0,8152	0,656	Щитовидная железа
XCR1	ENSG00000173578	P46094	0,6896	0,4338	Лимфатический узел
XG	ENSG00000124343	P55808	0,8478	0,663	Кожа
XK	ENSG00000047597	P51811	0,6198	0,4369	Прямая кишка
XKR3	ENSG00000172967	Q5GH77	0,9933	0,9842	Гранулоциты
XKR4	ENSG00000206579	Q5GH76	0,9082	0,6061	Кора головного мозга
XKR6	ENSG00000171044	Q5GH73	0,6236	0,4395	Кора головного мозга
XKR7	ENSG00000260903	Q5GH72	0,9929	0,9845	Кора головного мозга
XKR9	ENSG00000221947	Q5GH70	0,7604	0,4506	Тонкая кишка
XKRX	ENSG00000182489	Q6PP77	0,835	0,5806	Кожа
ZDHHC11B	ENSG00000206077	P0C7U3	0,6605	0,4713	Кора головного мозга
ZDHHC15	ENSG00000102383	Q96MV8	0,6646	0,4601	Кора головного мозга

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
ZP1	ENSG00000149506	P60852	0,9899	0,9687	Дендритные клетки
ZP2	ENSG00000103310	Q05996	0,9395	0,9097	Плацента
ZP4	ENSG00000116996	Q12836	0,9745	0,9626	Миндалина
ZPLD1	ENSG00000170044	Q8TCW7	0,958	0,8929	Желчный пузырь

Таблица 2В содержит адресные мишени, основанные на анализе базы данных Gtex.

Таблица 2В. Иллюстративные адресные мишени (анализ базы данных Gtex)

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
AADA4L4	ENSG00000204518	Q5VUY2	0,8989	0,835	Влагалище
ABCA12	ENSG00000144452	Q86UK0	0,9572	0,9191	Кожа
ABCA13	ENSG00000179869	Q86UQ4	0,8778	0,7422	Щитовидная железа
ABCA4	ENSG00000198691	P78363	0,8822	0,6752	Почка
ABCB11	ENSG00000073734	O95342	0,9699	0,9393	Печень
ABCB4	ENSG00000005471	P21439	0,8807	0,5882	Печень
ABCB5	ENSG00000004846	Q2M3G0	0,8633	0,8033	Шейка матки, матка
ABCC11	ENSG00000121270	Q96J66	0,9143	0,8074	Молочная железа
ABCC12	ENSG00000140798	Q96J65	0,9753	0,9471	Кора головного мозга
ABCC2	ENSG00000023839	Q92887	0,8753	0,5552	Печень
ABCC3	ENSG00000108846	O15438	0,6722	0,4456	Надпочечник
ABCC6	ENSG00000091262	O95255	0,7202	0,4101	Печень
ABCC8	ENSG00000006071	Q09428	0,7232	0,4722	Мозжечок
ABCG4	ENSG00000172350	Q9H172	0,8477	0,6202	Мозжечок

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффиц иента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
ABCG5	ENSG00000138075	Q9H222	0,9915	0,9853	Печень
ABCG8	ENSG00000143921	Q9H221	0,9782	0,9514	Печень
ACKR2	ENSG00000144648	O00590	0,7425	0,5222	Жировая ткань
ACKR4	ENSG00000129048	Q9NPB9	0,6548	0,4434	Жировая ткань
ACP4	ENSG00000142513	Q9BZG2	1	1	Кожа
ACVR1C	ENSG00000123612	Q8NER5	0,7767	0,5035	Жировая ткань
ADAM11	ENSG00000073670	O75078	0,7977	0,5251	Мозжечок
ADAM12	ENSG00000148848	O43184	0,735	0,4805	Яичник
ADAM20	ENSG00000134007	O43506	0,8511	0,6232	Мозжечок
ADAM21	ENSG00000139985	Q9UKJ8	0,7415	0,6204	Надпочечник
ADAM29	ENSG00000168594	Q9UKF5	0,9339	0,9072	Шейка матки, матка
ADCY1	ENSG00000164742	Q08828	0,6979	0,4014	Мозжечок
ADCY2	ENSG00000078295	Q08462	0,6206	0,4319	Кора головного мозга
ADCY8	ENSG00000155897	P40145	0,7714	0,7388	Мозжечок
ADGRA1	ENSG00000197177	Q86SQ6	0,8153	0,7342	Кора головного мозга
ADGRB1	ENSG00000181790	O14514	0,69	0,4802	Кора головного мозга
ADGRB2	ENSG00000121753	O60241	0,718	0,5019	Кора головного мозга
ADGRB3	ENSG00000135298	O60242	0,6602	0,4405	Мозжечок
ADGRE1	ENSG00000174837	Q14246	0,9433	0,728	Селезенка
ADGRE2	ENSG00000127507	Q9UHX3	0,8197	0,4098	Селезенка
ADGRE3	ENSG00000131355	Q9BY15	0,9253	0,9025	Селезенка
ADGRF1	ENSG00000153292	Q5T601	0,7994	0,7451	Пищевод
ADGRF3	ENSG00000173567	Q8IZF5	0,7853	0,5041	Мозжечок
ADGRF4	ENSG00000153294	Q8IZF3	0,8768	0,7624	Кожа
ADGRG2	ENSG00000173698	Q8IZP9	0,7417	0,4908	Фаллопиева

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
					труба
ADGRG3	ENSG00000182885	Q86Y34	0,822	0,5524	Селезенка
ADGRG5	ENSG00000159618	Q8IZF4	0,8999	0,6892	Селезенка
ADGRG7	ENSG00000144820	Q96K78	0,9151	0,7474	Тонкая кишка
ADGRV1	ENSG00000164199	Q8WYG9	0,8204	0,6182	Надпочечник
ADIG	ENSG00000182035	Q0VDE8	0,9763	0,9274	Щитовидная железа
ADORA1	ENSG00000163485	P30542	0,6015	0,4359	Спинной мозг
ADORA2B	ENSG00000170425	P29275	0,6191	0,4465	Кожа
ADRA1A	ENSG00000120907	P35348	0,7609	0,4698	Печень
ADRA1D	ENSG00000171873	P25100	0,6935	0,4701	Шейка матки, матка
ADRB3	ENSG00000188778	P13945	0,8966	0,8098	Яичник
ADTRP	ENSG00000111863	Q96IZ2	0,8265	0,7087	Толстая кишка
AGTR2	ENSG00000180772	P50052	0,9248	0,849	Легкое
AJAP1	ENSG00000196581	Q9UKB5	0,6332	0,4242	Кора головного мозга
ALK	ENSG00000171094	Q9UM73	0,8644	0,7105	Гипофиз
ALPP	ENSG00000163283	P05187	0,9749	0,9592	Легкое
AMHR2	ENSG00000135409	Q16671	0,9163	0,8041	Надпочечник
AMN	ENSG00000166126	Q9BXJ7	0,8347	0,6656	Тонкая кишка
ANO3	ENSG00000134343	Q9BYT9	0,922	0,742	Базальные ганглии
ANO4	ENSG00000151572	Q32M45	0,6904	0,6144	Шейка матки, матка
ANO7	ENSG00000146205	Q6IWH7	0,882	0,6368	Предстательная железа
ANO9	ENSG00000185101	A1A5B4	0,7384	0,56	Тонкая кишка
APCDD1L	ENSG00000198768	Q8NCL9	0,8561	0,7015	Слюнная железа
APLNR	ENSG00000134817	P35414	0,7974	0,5614	Спинной мозг

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффиц иента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
APLP1	ENSG00000105290	P51693	0,6626	0,4667	Спинной мозг
AQP10	ENSG00000143595	Q96PS8	0,9596	0,9353	Фаллопиева труба
AQP12A	ENSG00000184945	Q8IXF9	0,9975	0,9938	Поджелудочная железа
AQP12B	ENSG00000185176	A6NM10	0,9949	0,983	Поджелудочная железа
AQP2	ENSG00000167580	P41181	0,9798	0,9418	Почка
AQP4	ENSG00000171885	P55087	0,72	0,6407	Базальные ганглии
AQP5	ENSG00000161798	P55064	0,7966	0,5051	Слюнная железа
AQP7	ENSG00000165269	O14520	0,7466	0,473	Жировая ткань
AQP9	ENSG00000103569	O43315	0,8013	0,5358	Печень
AREG	ENSG00000109321	P15514	0,6191	0,4843	Пищевод
ARSH	ENSG00000205667	Q5FYA8	0,9688	0,9688	Пищевод
ASGR2	ENSG00000161944	P07307	0,9297	0,5961	Печень
ASIC1	ENSG00000110881	P78348	0,6609	0,4246	Мозжечок
ASIC2	ENSG00000108684	Q16515	0,7764	0,7059	Мозжечок
ASIC4	ENSG00000072182	Q96FT7	0,8687	0,7419	Гипофиз
ASPHD1	ENSG00000174939	Q5U4P2	0,6268	0,5052	Мозжечок
ASTN1	ENSG00000152092	O14525	0,7137	0,6117	Кора головного мозга
ATP12A	ENSG00000075673	P54707	0,9503	0,919	Кожа
ATP13A4	ENSG00000127249	Q4VNC1	0,6941	0,4676	Щитовидная железа
ATP13A5	ENSG00000187527	Q4VNC0	0,8887	0,7293	Кожа
ATP1A3	ENSG00000105409	P13637	0,7338	0,6684	Кора головного мозга
ATP1A4	ENSG00000132681	Q13733	0,9581	0,8285	Мочевой пузырь

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффиц иента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
ATP2B2	ENSG00000157087	Q01814	0,8001	0,6662	Мозжечок
ATP2B3	ENSG00000067842	Q16720	0,8402	0,7707	Мозжечок
ATP2C2	ENSG00000064270	O75185	0,6722	0,5135	Толстая кишка
ATP4A	ENSG00000105675	P20648	0,9779	0,9161	Желудок
ATP4B	ENSG00000186009	P51164	0,9749	0,8349	Желудок
ATP6V0A4	ENSG00000105929	Q9HBG4	0,9177	0,8026	Почка
ATP8A2	ENSG00000132932	Q9NTI2	0,8268	0,7218	Мозжечок
ATP8B4	ENSG00000104043	Q8TF62	0,8819	0,6168	Фаллопиева труба
ATRNL1	ENSG00000107518	Q5VV63	0,7608	0,493	Кора головного мозга
AVPR1A	ENSG00000166148	P37288	0,7667	0,5661	Надпочечник
AVPR1B	ENSG00000198049	P47901	0,9935	0,9849	Гипофиз
AVPR2	ENSG00000126895	P30518	0,6887	0,4753	Жировая ткань
B3GAT1	ENSG00000109956	Q9P2W7	0,7055	0,5761	Спинной мозг
BDKRB1	ENSG00000100739	P46663	0,6817	0,5196	Пищевод
BDKRB2	ENSG00000168398	P30411	0,6259	0,4487	Шейка матки, матка
BEST2	ENSG00000039987	Q8NFU1	0,94	0,9193	Толстая кишка
BEST3	ENSG00000127325	Q8N1M1	0,8897	0,7282	Скелетная мышца
BEST4	ENSG00000142959	Q8NFU0	0,789	0,5119	Толстая кишка
BMPR1B	ENSG00000138696	O00238	0,6286	0,4094	Предстательная железа
BRS3	ENSG00000102239	P32247	0,8802	0,8064	Фаллопиева труба
BSND	ENSG00000162399	Q8WZ55	0,9678	0,9248	Почка
BTBD11	ENSG00000151136	A6QL63	0,6655	0,4431	Пищевод
BTC	ENSG00000174808	P35070	0,7263	0,4532	Толстая кишка

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
BTLA	ENSG00000186265	Q7Z6A9	0,9309	0,7922	Селезенка
BTN1A1	ENSG00000124557	Q13410	0,9504	0,9049	Молочная железа
BTNL2	ENSG00000204290	Q9UIR0	0,8395	0,7937	Гипоталамус
BTNL3	ENSG00000168903	Q6UXE8	0,9575	0,9205	Тонкая кишка
BTNL8	ENSG00000113303	Q6UX41	0,9053	0,7554	Тонкая кишка
C10orf105	ENSG00000214688	Q8TEF2	0,7844	0,6569	Гипоталамус
C11orf87	ENSG00000185742	Q6NUJ2	0,8892	0,809	Кора головного мозга
C16orf54	ENSG00000185905	Q6UWD8	0,8507	0,5709	Селезенка
C1orf210	ENSG00000253313	Q8IVY1	0,601	0,5385	Толстая кишка
C20orf141	ENSG00000258713	Q9NUB4	0,9334	0,8893	Эндометрий
C3orf80	ENSG00000180044	F5H4A9	0,8005	0,5354	Кора головного мозга
C8A	ENSG00000157131	P07357	0,9978	0,9948	Печень
C9	ENSG00000113600	P02748	0,9938	0,982	Печень
C9orf135	ENSG00000204711	Q5VTT2	0,8841	0,8073	Гипофиз
CA14	ENSG00000118298	Q9ULX7	0,7572	0,5196	Спинальный мозг
CA9	ENSG00000107159	Q16790	0,9013	0,6825	Желудок
CABP7	ENSG00000100314	Q86V35	0,8373	0,6335	Гиппокампальная формация
CACNA1A	ENSG00000141837	O00555	0,814	0,5316	Мозжечок
CACNA1B	ENSG00000148408	Q00975	0,8321	0,7204	Мозжечок
CACNA1E	ENSG00000198216	Q15878	0,8597	0,7723	Базальные ганглии
CACNA1F	ENSG00000102001	O60840	0,7955	0,4964	Мозжечок
CACNA1G	ENSG00000006283	O43497	0,7611	0,5529	Мозжечок
CACNA1I	ENSG00000100346	Q9P0X4	0,7978	0,6741	Мозжечок
CACNA1S	ENSG00000081248	Q13698	0,9861	0,9524	Скелетная мышца

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
CACNA2D4	ENSG00000151062	Q7Z3S7	0,7702	0,6706	Шейка матки, матка
CACNG1	ENSG00000108878	Q06432	0,9585	0,832	Скелетная мышца
CACNG2	ENSG00000166862	Q9Y698	0,905	0,8191	Мозжечок
CACNG3	ENSG00000006116	O60359	0,8861	0,8491	Кора головного мозга
CACNG4	ENSG00000075461	Q9UBN1	0,7424	0,5817	Базальные ганглии
CACNG5	ENSG00000075429	Q9UF02	0,8959	0,8298	Кора головного мозга
CACNG6	ENSG00000130433	Q9BXT2	0,9262	0,8218	Скелетная мышца
CACNG7	ENSG00000105605	P62955	0,7979	0,7687	Мозжечок
CADM2	ENSG00000175161	Q8N3J6	0,7098	0,5567	Кора головного мозга
CALCR	ENSG00000004948	P30988	0,9673	0,9007	Гипоталамус
CALHM1	ENSG00000185933	Q8IU99	0,9243	0,8662	Кора головного мозга
CALHM3	ENSG00000183128	Q86XJ0	0,7812	0,7813	Базальные ганглии
CALHM4	ENSG00000164451	Q5JW98	0,9929	0,9796	Кожа
CALN1	ENSG00000183166	Q9BXU9	0,8276	0,6864	Мозжечок
CALY	ENSG00000130643	Q9NYX4	0,7262	0,6046	Гипоталамус
CASR	ENSG00000036828	P41180	0,9491	0,9043	Почка
CATSPER1	ENSG00000175294	Q8NEC5	0,9659	0,9348	Легкое
CATSPERB	ENSG00000133962	Q9H7T0	0,8538	0,6277	Поджелудочная железа
CATSPER	ENSG00000099338	Q6ZRH7	0,8309	0,4479	Мозжечок

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффиц иента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
G					
СВАРР	ENSG00000099625	Q8N350	0,734	0,4897	Гипофиз
ССКАР	ENSG00000163394	P32238	0,9791	0,9379	Желудок
ССКБР	ENSG00000110148	P32239	0,8408	0,7516	Желудок
ССР2	ENSG00000121807	P41597	0,8123	0,5303	Селезенка
ССР3	ENSG00000183625	P51677	0,9223	0,8592	Кожа
ССР4	ENSG00000183813	P51679	0,8585	0,6996	Селезенка
ССР5	ENSG00000160791	P51681	0,7574	0,4025	Селезенка
ССР6	ENSG00000112486	P51684	0,929	0,7695	Селезенка
ССР7	ENSG00000126353	P32248	0,7273	0,4091	Селезенка
ССР8	ENSG00000179934	P51685	1	1	Селезенка
ССР9	ENSG00000173585	P51686	0,9832	0,9654	Тонкая кишка
CD101	ENSG00000134256	Q93033	0,7331	0,4345	Легкое
CD163L1	ENSG00000177675	Q9NR16	0,8456	0,488	Селезенка
CD164L2	ENSG00000174950	Q6UWJ8	0,79	0,6586	Фаллопиева труба
CD180	ENSG00000134061	Q99467	0,8481	0,4806	Селезенка
CD19	ENSG00000177455	P15391	0,9325	0,8014	Селезенка
CD1A	ENSG00000158477	P06126	0,9497	0,8817	Кожа
CD1B	ENSG00000158485	P29016	0,9144	0,8504	Кожа
CD1C	ENSG00000158481	P29017	0,8465	0,6094	Селезенка
CD1D	ENSG00000158473	P15813	0,7386	0,44	Селезенка
CD2	ENSG00000116824	P06729	0,7241	0,445	Селезенка
CD207	ENSG00000116031	Q9UJ71	0,9176	0,7564	Кожа
CD209	ENSG00000090659	Q9NNX6	0,7338	0,4689	Жировая ткань
CD22	ENSG00000012124	P20273	0,6676	0,4227	Селезенка
CD244	ENSG00000122223	Q9BZW8	0,8937	0,5888	Селезенка
CD27	ENSG00000139193	P26842	0,8136	0,5699	Селезенка
CD28	ENSG00000178562	P10747	0,7989	0,5927	Селезенка
CD300C	ENSG00000167850	Q08708	0,7726	0,4033	Селезенка

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффиц иента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
CD300E	ENSG00000186407	Q496F6	0,9673	0,9521	Легкое
CD300LB	ENSG00000178789	A8K4G0	0,8427	0,6226	Селезенка
CD300LD	ENSG00000204345	Q6UXZ3	1	1	Селезенка
CD300LF	ENSG00000186074	Q8TDQ1	0,8462	0,4747	Селезенка
CD300LG	ENSG00000161649	Q6UXG3	0,7617	0,501	Жировая ткань
CD3D	ENSG00000167286	P04234	0,7248	0,4255	Селезенка
CD3E	ENSG00000198851	P07766	0,6996	0,4103	Селезенка
CD3G	ENSG00000160654	P09693	0,8741	0,6646	Селезенка
CD40LG	ENSG00000102245	P29965	0,83	0,6454	Тонкая кишка
CD5	ENSG00000110448	P06127	0,7783	0,4795	Селезенка
CD6	ENSG00000013725	P30203	0,795	0,4477	Селезенка
CD70	ENSG00000125726	P32970	0,8157	0,67	Селезенка
CD79A	ENSG00000105369	P11912	0,8114	0,5571	Селезенка
CD79B	ENSG00000007312	P40259	0,7786	0,4463	Селезенка
CD80	ENSG00000121594	P33681	0,9101	0,7655	Легкое
CD8B	ENSG00000172116	P10966	0,6817	0,4102	Шейка матки, матка
CD96	ENSG00000153283	P40200	0,6722	0,4813	Селезенка
CDCP1	ENSG00000163814	Q9H5V8	0,6613	0,4714	Пищевод
CDH1	ENSG00000039068	P12830	0,5228	0,4193	Пищевод
CDH10	ENSG00000040731	Q9Y6N8	0,8758	0,7872	Мозжечок
CDH12	ENSG00000154162	P55289	0,7807	0,7068	Гипофиз
CDH15	ENSG00000129910	P55291	0,9365	0,8157	Мозжечок
CDH16	ENSG00000166589	O75309	0,9707	0,9466	Почка
CDH17	ENSG00000079112	Q12864	0,9548	0,9	Толстая кишка
CDH18	ENSG00000145526	Q13634	0,9024	0,8297	Мозжечок
CDH20	ENSG00000101542	Q9HBT6	0,7348	0,6582	Спинальный мозг
CDH22	ENSG00000149654	Q9UJ99	0,84	0,6067	Мозжечок
CDH3	ENSG00000062038	P22223	0,618	0,4292	Яичник
CDH4	ENSG00000179242	P55283	0,7382	0,5687	Базальные

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
					ганглии
CDH7	ENSG00000081138	Q9ULB5	0,9614	0,8965	Мозжечок
CDH8	ENSG00000150394	P55286	0,8131	0,7176	Кора головного мозга
CDH9	ENSG00000113100	Q9ULB4	0,9137	0,8766	Кора головного мозга
CDHR1	ENSG00000148600	Q96JP9	0,8274	0,562	Кожа
CDHR2	ENSG00000074276	Q9BYE9	0,9281	0,8493	Тонкая кишка
CDHR3	ENSG00000128536	Q6ZTQ4	0,7865	0,4509	Фаллопиева труба
CDHR4	ENSG00000187492	A6H8M9	0,9178	0,7427	Фаллопиева труба
CDHR5	ENSG00000099834	Q9HBB8	0,9075	0,8039	Тонкая кишка
CEACAM1	ENSG00000079385	P13688	0,6625	0,45	Толстая кишка
CEACAM3	ENSG00000170956	P40198	0,9395	0,8117	Селезенка
CEACAM4	ENSG00000105352	O75871	0,8741	0,5218	Селезенка
CELSR1	ENSG00000075275	Q9NYQ6	0,6442	0,4918	Кожа
CELSR3	ENSG00000008300	Q9NYQ7	0,8998	0,4722	Гипофиз
CEND1	ENSG00000184524	Q8N111	0,7386	0,6293	Мозжечок
CFAP65	ENSG00000181378	Q6ZU64	0,8943	0,7567	Фаллопиева труба
CFTR	ENSG00000001626	P13569	0,8847	0,7268	Поджелудочная железа
CHODL	ENSG00000154645	Q9H9P2	0,6737	0,4448	Гипоталамус
CHRM1	ENSG00000168539	P11229	0,8158	0,7203	Кора головного мозга
CHRM2	ENSG00000181072	P08172	0,9428	0,9143	Толстая кишка
CHRM3	ENSG00000133019	P20309	0,7198	0,4937	Мочевой пузырь
CHRM4	ENSG00000180720	P08173	0,8309	0,6842	Базальные

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффиц иента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
					ганглии
CHRM5	ENSG00000184984	P08912	0,9148	0,7366	Спинальный мозг
CHRNA1	ENSG00000138435	P02708	0,9387	0,8197	Скелетная мышца
CHRNA2	ENSG00000120903	Q15822	0,9315	0,8106	Предстательная железа
CHRNA3	ENSG00000080644	P32297	0,8346	0,6794	Надпочечник
CHRNA4	ENSG00000101204	P43681	0,8178	0,703	Печень
CHRNA6	ENSG00000147434	Q15825	0,948	0,8738	Мозжечок
CHRNA9	ENSG00000174343	Q9UGM1	0,9579	0,9415	Кожа
CHRNБ2	ENSG00000160716	P17787	0,8098	0,7622	Кора головного мозга
CHRNБ3	ENSG00000147432	Q05901	0,9521	0,9339	Средний мозг
CHRNБ4	ENSG00000117971	P30926	0,8743	0,766	Толстая кишка
CHRND	ENSG00000135902	Q07001	0,9977	0,9957	Скелетная мышца
CHRNE	ENSG00000108556	Q04844	0,8408	0,4426	Сердечная мышца
CHRNG	ENSG00000196811	P07510	0,9969	0,9924	Скелетная мышца
CHST9	ENSG00000154080	Q7L1S5	0,7739	0,4625	Слюнная железа
CLCA2	ENSG00000137975	Q9UQC9	0,861	0,7963	Пищевод
CLCA4	ENSG00000016602	Q14CN2	0,7943	0,6561	Пищевод
CLCN1	ENSG00000188037	P35523	0,9742	0,8952	Скелетная мышца
CLCNKA	ENSG00000186510	P51800	0,8866	0,7024	Почка
CLCNKB	ENSG00000184908	P51801	0,8865	0,6748	Почка
CLDN1	ENSG00000163347	O95832	0,6447	0,4024	Кожа
CLDN10	ENSG00000134873	P78369	0,6156	0,4714	Поджелудочная железа

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффиц иента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
CLDN14	ENSG00000159261	O95500	0,961	0,908	Печень
CLDN17	ENSG00000156282	P56750	0,9271	0,9133	Влагалище
CLDN18	ENSG00000066405	P56856	0,9418	0,7883	Желудок
CLDN19	ENSG00000164007	Q8N6F1	0,9432	0,8148	Почка
CLDN2	ENSG00000165376	P57739	0,8898	0,8058	Почка
CLDN22	ENSG00000177300	Q8N7P3	0,9068	0,5104	Слюнная железа
CLDN23	ENSG00000253958	Q96B33	0,6008	0,4221	Толстая кишка
CLDN24	ENSG00000185758	A6NM45	0,9659	0,9348	Слюнная железа
CLDN25	ENSG00000228607	C9JDP6	1	1	Гипофиз
CLDN3	ENSG00000165215	O15551	0,6637	0,5255	Толстая кишка
CLDN4	ENSG00000189143	O14493	0,5427	0,4551	Пищевод
CLDN6	ENSG00000184697	P56747	0,907	0,8192	Мозжечок
CLDN7	ENSG00000181885	O95471	0,5513	0,4036	Толстая кишка
CLDN9	ENSG00000213937	O95484	0,8093	0,5125	Мозжечок
CLEC12A	ENSG00000172322	Q5QGZ9	0,8172	0,4773	Селезенка
CLEC12B	ENSG00000256660	Q2HXU8	0,9356	0,8836	Селезенка
CLEC17A	ENSG00000187912	Q6ZS10	0,9475	0,8684	Селезенка
CLEC1B	ENSG00000165682	Q9P126	0,9576	0,9305	Печень
CLEC2A	ENSG00000188393	Q6UVW9	0,993	0,9734	Кожа
CLEC2L	ENSG00000236279	P0C7M8	0,8031	0,7071	Кора головного мозга
CLEC4C	ENSG00000198178	Q8WTT0	1	1	Селезенка
CLEC4D	ENSG00000166527	Q8WXI8	0,9288	0,7879	Селезенка
CLEC4F	ENSG00000152672	Q8N1N0	0,7414	0,5147	Селезенка
CLEC4G	ENSG00000182566	Q6UXB4	0,7468	0,4562	Мозжечок
CLEC4M	ENSG00000104938	Q9H2X3	0,9138	0,749	Печень
CLEC6A	ENSG00000205846	Q6EIG7	1	1	Легкое
CLEC9A	ENSG00000197992	Q6UXN8	0,8512	0,6867	Спинальный мозг
CLECL1	ENSG00000184293	Q8IZS7	0,8401	0,4617	Селезенка
CLIC3	ENSG00000169583	O95833	0,7265	0,5223	Пищевод

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффиц иента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
CLIC5	ENSG00000112782	Q9NZA1	0,7142	0,4696	Скелетная мышца
CLRN1	ENSG00000163646	P58418	0,9937	0,986	Надпочечник
CLRN3	ENSG00000180745	Q8NCR9	0,9148	0,8504	Тонкая кишка
CLTRN	ENSG00000147003	Q9HBJ8	0,8752	0,445	Почка
CMTM5	ENSG00000166091	Q96DZ9	0,7382	0,4918	Спинальный мозг
CNGA1	ENSG00000198515	P29973	0,6656	0,4626	Мочевой пузырь
CNGA3	ENSG00000144191	Q16281	0,8959	0,7568	Гипофиз
CNGA4	ENSG00000132259	Q8IV77	0,8702	0,5214	Фаллопиева труба
CNGB1	ENSG00000070729	Q14028	0,9262	0,8284	Гипоталамус
CNGB3	ENSG00000170289	Q9NQW8	0,9752	0,9511	Фаллопиева труба
CNIH2	ENSG00000174871	Q6PI25	0,7562	0,5911	Гиппокампаальная формация
CNIH3	ENSG00000143786	Q8TBE1	0,7254	0,4483	Кора головного мозга
CNMD	ENSG00000136110	Q75829	0,8366	0,7254	Базальные ганглии
CNNM1	ENSG00000119946	Q9NRU3	0,8366	0,6526	Мозжечок
CNR2	ENSG00000188822	P34972	0,9766	0,9672	Селезенка
CNTNAP2	ENSG00000174469	Q9UHC6	0,8745	0,8133	Спинальный мозг
CNTNAP3	ENSG00000154529	Q96NU0	0,7863	0,4851	Молочная железа
CNTNAP4	ENSG00000152910	Q9C0A0	0,9269	0,8729	Мозжечок
CNTNAP5	ENSG00000155052	Q8WYK1	0,9008	0,8446	Кора головного мозга
COL13A1	ENSG00000197467	Q5TAT6	0,7396	0,41	Мозжечок
COL17A1	ENSG00000065618	Q9UMD9	0,7538	0,5497	Кожа

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффиц иента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
COL25A1	ENSG00000188517	Q9BXS0	0,8455	0,5864	Гипофиз
CORIN	ENSG00000145244	Q9Y5Q5	0,8373	0,6117	Сердечная мышца
CR2	ENSG00000117322	P20023	0,9618	0,9157	Селезенка
CRB1	ENSG00000134376	P82279	0,8149	0,7518	Мозжечок
CRB2	ENSG00000148204	Q5IJ48	0,7767	0,706	Базальные ганглии
CRB3	ENSG00000130545	Q9BUF7	0,5596	0,4382	Пищевод
CRHR1	ENSG00000120088	P34998	0,8456	0,6816	Мозжечок
CRHR2	ENSG00000106113	Q13324	0,836	0,5029	Гипофиз
CRLF2	ENSG00000205755	Q9HC73	0,843	0,6956	Легкое
CRTAM	ENSG00000109943	O95727	0,9618	0,7549	Мозжечок
CSMD1	ENSG00000183117	Q96PZ7	0,8515	0,7587	Кора головного мозга
CSMD2	ENSG00000121904	Q7Z408	0,774	0,6539	Мозжечок
CSMD3	ENSG00000164796	Q7Z407	0,8467	0,8064	Базальные ганглии
CSPG5	ENSG00000114646	O95196	0,7452	0,6423	Кора головного мозга
CT83	ENSG00000204019	Q5H943	0,9972	0,9949	Слюнная железа
CTLA4	ENSG00000163599	P16410	0,7908	0,5171	Тонкая кишка
CTXN2	ENSG00000233932	P0C2S0	0,8038	0,7611	Гипоталамус
CTXN3	ENSG00000205279	Q4LDR2	0,8686	0,8178	Кора головного мозга
CWH43	ENSG00000109182	Q9H720	0,7916	0,7203	Кожа
CX3CR1	ENSG00000168329	P49238	0,7028	0,4454	Спинной мозг
CXCR1	ENSG00000163464	P25024	0,8905	0,5619	Селезенка
CXCR2	ENSG00000180871	P25025	0,7982	0,576	Селезенка
CXCR3	ENSG00000186810	P49682	0,8596	0,6327	Селезенка
CXCR5	ENSG00000160683	P32302	0,8137	0,5221	Селезенка

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффиц иента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
CXCR6	ENSG00000172215	O00574	0,7626	0,4668	Селезенка
CYP46A1	ENSG00000036530	Q9Y6A2	0,7299	0,4964	Базальные ганглии
CYSLTR1	ENSG00000173198	Q9Y271	0,7058	0,4018	Селезенка
CYSLTR2	ENSG00000152207	Q9NS75	0,7776	0,4897	Надпочечник
DBH	ENSG00000123454	P09172	0,9069	0,6122	Надпочечник
DCC	ENSG00000187323	P43146	0,8342	0,7006	Базальные ганглии
DCHS2	ENSG00000197410	Q6V1P9	0,6957	0,5475	Толстая кишка
DCST1	ENSG00000163357	Q5T197	0,9499	0,8397	Кожа
DCST2	ENSG00000163354	Q5T1A1	0,754	0,5165	Кожа
DCSTAMP	ENSG00000164935	Q9H295	0,9519	0,9188	Легкое
DIO2	ENSG00000211448	Q92813	0,6367	0,4297	Щитовидная железа
DIO3	ENSG00000197406	P55073	0,7628	0,5173	Шейка матки, матка
DISP2	ENSG00000140323	A7MBM2	0,8262	0,5491	Мозжечок
DLK1	ENSG00000185559	P80370	0,8191	0,5867	Надпочечник
DLK2	ENSG00000171462	Q6UY11	0,6504	0,4945	Предстательная железа
DLL3	ENSG00000090932	Q9NYJ7	0,8117	0,7735	Базальные ганглии
DNAJC22	ENSG00000178401	Q8N4W6	0,8014	0,5869	Печень
DNER	ENSG00000187957	Q8NFT8	0,6092	0,4844	Гипоталамус
DPP10	ENSG00000175497	Q8N608	0,7894	0,6696	Кора головного мозга
DPP4	ENSG00000197635	P27487	0,6865	0,4677	Тонкая кишка
DPP6	ENSG00000130226	P42658	0,6277	0,4764	Эндометрий
DRD1	ENSG00000184845	P21728	0,9102	0,6467	Базальные ганглии

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
DRD2	ENSG00000149295	P14416	0,8203	0,5983	Гипофиз
DRD5	ENSG00000169676	P21918	0,8907	0,8184	Кора головного мозга
DSC1	ENSG00000134765	Q08554	0,9803	0,9427	Кожа
DSC2	ENSG00000134755	Q02487	0,7146	0,4509	Пищевод
DSC3	ENSG00000134762	Q14574	0,8544	0,7665	Кожа
DSCAM	ENSG00000171587	O60469	0,7965	0,7756	Гипоталамус
DSG1	ENSG00000134760	Q02413	0,9193	0,8369	Кожа
DSG2	ENSG00000046604	Q14126	0,5691	0,4327	Толстая кишка
DSG3	ENSG00000134757	P32926	0,8883	0,8524	Пищевод
DSG4	ENSG00000175065	Q86SJ6	0,9799	0,9545	Кожа
DUOX1	ENSG00000137857	Q9NRD9	0,6518	0,5116	Легкое
DUOX2	ENSG00000140279	Q9NRD8	0,7868	0,6292	Щитовидная железа
DUOXA1	ENSG00000140254	Q1HG43	0,6971	0,5608	Пищевод
DYNAP	ENSG00000178690	Q8N1N2	0,9761	0,9483	Пищевод
ECEL1	ENSG00000171551	O95672	0,7888	0,5018	Яичник
EDAR	ENSG00000135960	Q9UNE0	0,8857	0,8186	Пищевод
EFNB3	ENSG00000108947	Q15768	0,6495	0,4066	Базальные ганглии
EGF	ENSG00000138798	P01133	0,8386	0,6819	Скелетная мышца
ELFN2	ENSG00000166897	Q5R3F8	0,8285	0,769	Кора головного мозга
ENPEP	ENSG00000138792	Q07075	0,7491	0,4497	Тонкая кишка
ENPP1	ENSG00000197594	P22413	0,6634	0,4243	Эндометрий
ENPP3	ENSG00000154269	O14638	0,7105	0,5263	Слюнная железа
ENTPD8	ENSG00000188833	Q5MY95	0,8489	0,731	Тонкая кишка
EPGN	ENSG00000182585	Q6UW88	0,8985	0,8211	Пищевод
EPHA1	ENSG00000146904	P21709	0,7307	0,5445	Пищевод

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффиц иента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
EPHA10	ENSG00000183317	Q5JZY3	0,7465	0,5994	Толстая кишка
EPHA5	ENSG00000145242	P54756	0,8268	0,6816	Кора головного мозга
EPHA6	ENSG00000080224	Q9UF33	0,7922	0,5514	Толстая кишка
EPHA7	ENSG00000135333	Q15375	0,7399	0,496	Толстая кишка
EPHA8	ENSG00000070886	P29322	0,9028	0,7866	Селезенка
EPHB1	ENSG00000154928	P54762	0,7367	0,4094	Мозжечок
EPHX4	ENSG00000172031	Q8IUS5	0,8213	0,5259	Кора головного мозга
ERBB4	ENSG00000178568	Q15303	0,6627	0,5179	Фаллопиева труба
EREG	ENSG00000124882	O14944	0,8382	0,7341	Кожа
ERVFRD-1	ENSG00000244476	P60508	0,6812	0,6136	Надпочечник
ERVMER3 4-1	ENSG00000226887	Q9H9K5	0,7591	0,5227	Яичник
ERVW-1	ENSG00000242950	Q9UQF0	0,9183	0,8644	Мозжечок
ESR1	ENSG00000091831	P03372	0,7228	0,495	Шейка матки, матка
ESYT3	ENSG00000158220	A0FGR9	0,6935	0,4867	Кожа
EVC	ENSG00000072840	P57679	0,7282	0,5347	Эндометрия
F2RL2	ENSG00000164220	O00254	0,7389	0,5252	Толстая кишка
F2RL3	ENSG00000127533	Q96RI0	0,7305	0,4611	Легкое
FAM151A	ENSG00000162391	Q8WW52	0,9455	0,9038	Тонкая кишка
FAM155A	ENSG00000204442	B1AL88	0,7277	0,5824	Кора головного мозга
FAM155B	ENSG00000130054	O75949	0,8259	0,569	Сердечная мышца
FAM163A	ENSG00000143340	Q96GL9	0,9253	0,7271	Гипофиз
FAM163B	ENSG00000196990	P0C2L3	0,8371	0,684	Кора головного мозга

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффиц иента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
FAM171A 2	ENSG00000161682	A8MVW0	0,681	0,4745	Мозжечок
FAM171B	ENSG00000144369	Q6P995	0,6049	0,4019	Кора головного мозга
FAM187B	ENSG00000177558	Q17R55	0,902	0,8341	Селезенка
FAM189A 1	ENSG00000104059	O60320	0,7129	0,5345	Гиппокампаальная формация
FAM209A	ENSG00000124103	Q5JX71	0,7554	0,4299	Селезенка
FAP	ENSG00000078098	Q12884	0,7726	0,513	Эндо метрий
FASLG	ENSG00000117560	P48023	0,9253	0,6958	Селезенка
FAT2	ENSG00000086570	Q9NYQ8	0,8516	0,6952	Мозжечок
FAT3	ENSG00000165323	Q8TDW7	0,7727	0,5779	Базальные ганглии
FCAR	ENSG00000186431	P24071	0,8301	0,5151	Селезенка
FCER1A	ENSG00000179639	P12319	0,7176	0,4535	Кожа
FCER2	ENSG00000104921	P06734	0,9142	0,7048	Селезенка
FCMR	ENSG00000162894	O60667	0,8118	0,4981	Селезенка
FCRL1	ENSG00000163534	Q96LA6	0,9534	0,9081	Селезенка
FCRL2	ENSG00000132704	Q96LA5	0,936	0,8364	Селезенка
FCRL3	ENSG00000160856	Q96P31	0,9569	0,8905	Селезенка
FCRL4	ENSG00000163518	Q96PJ5	0,9848	0,9795	Тонкая кишка
FCRL5	ENSG00000143297	Q96RD9	0,895	0,7421	Селезенка
FCRL6	ENSG00000181036	Q6DN72	0,8649	0,4642	Селезенка
FER1L6	ENSG00000214814	Q2WJ9	0,9325	0,8828	Желудок
FFAR1	ENSG00000126266	O14842	0,8687	0,738	Яичник
FFAR2	ENSG00000126262	O15552	0,8748	0,6402	Селезенка
FFAR3	ENSG00000185897	O14843	0,8504	0,6178	Жировая ткань
FFAR4	ENSG00000186188	Q5NUL3	0,8933	0,7082	Гипофиз
FIBCD1	ENSG00000130720	Q8N539	0,8896	0,729	Гиппокампаальная формация

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффиц иента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
FLT3	ENSG00000122025	P36888	0,8835	0,6222	Мозжечок
FNDC5	ENSG00000160097	Q8NAU1	0,7087	0,4366	Мозжечок
FNDC9	ENSG00000172568	Q8TBE3	0,8491	0,7807	Гипоталамус
FOLH1	ENSG00000086205	Q04609	0,7199	0,5144	Спинной мозг
FPR2	ENSG00000171049	P25090	0,8596	0,5311	Селезенка
FRAS1	ENSG00000138759	Q86XX4	0,8232	0,4932	Щитовидная железа
FRMD5	ENSG00000171877	Q7Z6J6	0,7123	0,596	Спинной мозг
FRRS1	ENSG00000156869	Q6ZNA5	0,6353	0,4465	Пищевод
FUT6	ENSG00000156413	P51993	0,8254	0,7699	Пищевод
FXYD2	ENSG00000137731	P54710	0,8746	0,5585	Почка
FXYD3	ENSG00000089356	Q14802	0,5752	0,4063	Толстая кишка
FXYD4	ENSG00000150201	P59646	0,9483	0,8097	Почка
FXYD7	ENSG00000221946	P58549	0,7272	0,5279	Кора головного мозга
FZD10	ENSG00000111432	Q9ULW2	0,7497	0,5184	Пищевод
FZD9	ENSG00000188763	O00144	0,6263	0,4699	Гипофиз
GABBR2	ENSG00000136928	O75899	0,8414	0,774	Кора головного мозга
GABRA1	ENSG00000022355	P14867	0,8723	0,8224	Мозжечок
GABRA2	ENSG00000151834	P47869	0,7724	0,6364	Кора головного мозга
GABRA3	ENSG00000011677	P34903	0,8469	0,7788	Кора головного мозга
GABRA4	ENSG00000109158	P48169	0,8951	0,8263	Базальные ганглии
GABRA5	ENSG00000186297	P31644	0,8825	0,8281	Базальные ганглии
GABRA6	ENSG00000145863	Q16445	0,9874	0,9614	Мозжечок
GABRB1	ENSG00000163288	P18505	0,8566	0,7934	Базальные

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
					ганглии
GABRB2	ENSG00000145864	P47870	0,8578	0,7178	Мозжечок
GABRB3	ENSG00000166206	P28472	0,6826	0,4658	Кора головного мозга
GABRD	ENSG00000187730	O14764	0,8541	0,6607	Мозжечок
GABRE	ENSG00000102287	P78334	0,8923	0,746	Гипоталамус
GABRG1	ENSG00000163285	Q8N1C3	0,8063	0,7803	Базальные ганглии
GABRG2	ENSG00000113327	P18507	0,828	0,7812	Кора головного мозга
GABRG3	ENSG00000182256	Q99928	0,8362	0,7058	Гипофиз
GABRP	ENSG00000094755	O00591	0,7572	0,6659	Молочная железа
GABRR1	ENSG00000146276	P24046	0,9375	0,9375	Пищевод
GALR1	ENSG00000166573	P47211	0,9152	0,7022	Гипофиз
GALR2	ENSG00000182687	O43603	0,931	0,8083	Толстая кишка
GALR3	ENSG00000128310	O60755	0,9646	0,917	Мозжечок
GAPT	ENSG00000175857	Q8N292	0,8353	0,4694	Селезенка
GCGR	ENSG00000215644	P47871	0,932	0,7647	Печень
GDPD2	ENSG00000130055	Q9HCC8	0,8428	0,6784	Селезенка
GDPD4	ENSG00000178795	Q6W3E5	0,9361	0,9258	Надпочечник
GGT6	ENSG00000167741	Q6P531	0,6893	0,6128	Кожа
GHRHR	ENSG00000106128	Q02643	0,9953	0,9814	Гипофиз
GHSR	ENSG00000121853	Q92847	0,9874	0,9735	Гипофиз
GJA3	ENSG00000121743	Q9Y6H8	0,9627	0,8685	Сердечная мышца
GJB1	ENSG00000169562	P08034	0,673	0,507	Печень
GJB2	ENSG00000165474	P29033	0,776	0,5476	Пищевод
GJB3	ENSG00000188910	O75712	0,8432	0,6709	Кожа
GJB4	ENSG00000189433	Q9NTQ9	0,9564	0,8901	Кожа

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффиц иента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
GJB5	ENSG00000189280	O95377	0,8284	0,6748	Кожа
GJB6	ENSG00000121742	O95452	0,7078	0,6111	Пищевод
GJB7	ENSG00000164411	Q6PEY0	0,9692	0,9486	Гипофиз
GJC3	ENSG00000176402	Q8NFK1	0,7789	0,4855	Слюнная железа
GJD2	ENSG00000159248	Q9UKL4	0,912	0,8031	Гипофиз
GJD3	ENSG00000183153	Q8N144	0,7456	0,5963	Мочевой пузырь
GJD4	ENSG00000177291	Q96KN9	0,9886	0,9833	Кора головного мозга
GLDN	ENSG00000186417	Q6ZMI3	0,6649	0,4243	Спинной мозг
GLP1R	ENSG00000112164	P43220	0,934	0,8555	Поджелудочная железа
GLP2R	ENSG00000065325	O95838	0,7814	0,6252	Толстая кишка
GLRA1	ENSG00000145888	P23415	0,9452	0,9279	Гипоталамус
GLRA2	ENSG00000101958	P23416	0,893	0,8292	Мозжечок
GLRA3	ENSG00000145451	O75311	0,8658	0,8234	Кора головного мозга
GNRHR	ENSG00000109163	P30968	0,972	0,8217	Гипофиз
GP5	ENSG00000178732	P40197	0,8871	0,8448	Фаллопиева труба
GP6	ENSG00000088053	Q9HCN6	0,7625	0,4339	Мозжечок
GP9	ENSG00000169704	P14770	0,9667	0,9286	Селезенка
GPA33	ENSG00000143167	Q99795	0,9605	0,9499	Толстая кишка
GPBAR1	ENSG00000179921	Q8TDU6	0,7547	0,4867	Жировая ткань
GPM6A	ENSG00000150625	P51674	0,6609	0,4441	Мозжечок
GPR1	ENSG00000183671	P46091	0,7682	0,5848	Влагалище
GPR101	ENSG00000165370	Q96P66	0,9832	0,976	Базальные ганглии
GPR119	ENSG00000147262	Q8TDV5	1	1	Поджелудочная железа

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффиц иента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
GPR12	ENSG00000132975	P47775	0,8467	0,7404	Мозжечок
GPR139	ENSG00000180269	Q6DWJ6	0,9831	0,978	Базальные ганглии
GPR141	ENSG00000187037	Q7Z602	0,8654	0,5665	Селезенка
GPR142	ENSG00000257008	Q7Z601	1	1	Мозжечок
GPR148	ENSG00000173302	Q8TDV2	0,9604	0,9483	Мозжечок
GPR149	ENSG00000174948	Q86SP6	0,9592	0,9361	Базальные ганглии
GPR15	ENSG00000154165	P49685	0,8276	0,7181	Толстая кишка
GPR150	ENSG00000178015	Q8NGU9	0,7823	0,4746	Поджелудочная железа
GPR152	ENSG00000175514	Q8TDT2	0,9688	0,9688	Тонкая кишка
GPR156	ENSG00000175697	Q8NFN8	0,8632	0,7378	Мочевой пузырь
GPR158	ENSG00000151025	Q5T848	0,9258	0,8411	Мозжечок
GPR171	ENSG00000174946	O14626	0,724	0,519	Селезенка
GPR174	ENSG00000147138	Q9BXC1	0,8314	0,6287	Селезенка
GPR18	ENSG00000125245	Q14330	0,9105	0,644	Селезенка
GPR182	ENSG00000166856	O15218	0,9168	0,7009	Селезенка
GPR19	ENSG00000183150	Q15760	0,7766	0,6709	Мозжечок
GPR20	ENSG00000204882	Q99678	0,7043	0,5179	Шейка матки, матка
GPR21	ENSG00000188394	Q99679	0,7192	0,5098	Жировая ткань
GPR22	ENSG00000172209	Q99680	0,8477	0,7564	Кора головного мозга
GPR25	ENSG00000170128	O00155	0,8161	0,7352	Тонкая кишка
GPR26	ENSG00000154478	Q8NDV2	0,9161	0,8789	Кора головного мозга
GPR37	ENSG00000170775	O15354	0,7701	0,5764	Спинальный мозг
GPR37L1	ENSG00000170075	O60883	0,7768	0,7402	Кора головного

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффиц иента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
					мозга
GPR39	ENSG00000183840	O43194	0,7468	0,5772	Мочевой пузырь
GPR42	ENSG00000126251	O15529	0,9233	0,874	Жировая ткань
GPR45	ENSG00000135973	Q9Y5Y3	0,892	0,8426	Гипоталамус
GPR50	ENSG00000102195	Q13585	0,9923	0,9828	Гипофиз
GPR52	ENSG00000203737	Q9Y2T5	0,9607	0,8847	Базальные ганглии
GPR55	ENSG00000135898	Q9Y2T6	0,8655	0,6735	Базальные ганглии
GPR6	ENSG00000146360	P46095	0,9506	0,9037	Базальные ганглии
GPR61	ENSG00000156097	Q9BZJ8	0,887	0,8248	Мозжечок
GPR62	ENSG00000180929	Q9BZJ7	0,8459	0,704	Спинной мозг
GPR78	ENSG00000155269	Q96P69	0,9937	0,9895	Пищевод
GPR82	ENSG00000171657	Q96P67	0,8607	0,6348	Тонкая кишка
GPR83	ENSG00000123901	Q9NYM4	0,9016	0,7456	Мозжечок
GPR85	ENSG00000164604	P60893	0,6896	0,5482	Мозжечок
GPR87	ENSG00000138271	Q9BY21	0,84	0,8133	Пищевод
GPR88	ENSG00000181656	Q9GZN0	0,9049	0,6565	Базальные ганглии
GPRC5A	ENSG00000013588	Q8NFJ5	0,6311	0,4064	Легкое
GPRC5D	ENSG00000111291	Q9NZD1	0,8638	0,5143	Кожа
GPRC6A	ENSG00000173612	Q5T6X5	0,9927	0,9881	Слюнная железа
GRAMD1	ENSG00000023171	Q3KR37	0,7086	0,4335	Мозжечок
GRAMD2	ENSG00000175318	Q8IUY3	0,7208	0,5538	Фаллопиева труба
GREB1	ENSG00000196208	Q4ZG55	0,7032	0,4087	Яичник
GREB1L	ENSG00000141449	Q9C091	0,6365	0,4494	Фаллопиева

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
					труба
GRIA1	ENSG00000155511	P42261	0,7876	0,689	Мозжечок
GRIA2	ENSG00000120251	P42262	0,7131	0,6071	Кора головного мозга
GRIA3	ENSG00000125675	P42263	0,7195	0,5116	Кора головного мозга
GRIA4	ENSG00000152578	P48058	0,8019	0,6615	Мозжечок
GRID1	ENSG00000182771	Q9ULK0	0,7582	0,6447	Базальные ганглии
GRID2	ENSG00000152208	O43424	0,9194	0,8062	Мозжечок
GRIK1	ENSG00000171189	P39086	0,7749	0,6756	Гипоталамус
GRIK2	ENSG00000164418	Q13002	0,8032	0,5469	Мозжечок
GRIK3	ENSG00000163873	Q13003	0,7189	0,5128	Гипофиз
GRIK4	ENSG00000149403	Q16099	0,679	0,608	Кора головного мозга
GRIN1	ENSG00000176884	Q05586	0,8079	0,7595	Кора головного мозга
GRIN2A	ENSG00000183454	Q12879	0,8674	0,7212	Кора головного мозга
GRIN2B	ENSG00000273079	Q13224	0,896	0,8651	Кора головного мозга
GRIN2C	ENSG00000161509	Q14957	0,832	0,6319	Мозжечок
GRIN2D	ENSG00000105464	O15399	0,773	0,5131	Гипоталамус
GRIN3A	ENSG00000198785	Q8TCU5	0,8259	0,5847	Кора головного мозга
GRIN3B	ENSG00000116032	O60391	0,9012	0,6475	Фаллопиева труба
GRM1	ENSG00000152822	Q13255	0,9279	0,8348	Мозжечок
GRM2	ENSG00000164082	Q14416	0,8949	0,6648	Кора головного мозга

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффиц иента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
GRM3	ENSG00000198822	Q14832	0,8189	0,7909	Базальные ганглии
GRM4	ENSG00000124493	Q14833	0,9429	0,8382	Мозжечок
GRM5	ENSG00000168959	P41594	0,8985	0,8237	Кора головного мозга
GRM6	ENSG00000113262	O15303	0,8504	0,6234	Гипофиз
GRM7	ENSG00000196277	Q14831	0,8487	0,7194	Кора головного мозга
GRM8	ENSG00000179603	O00222	0,8196	0,6639	Кора головного мозга
GRPR	ENSG00000126010	P30550	0,9489	0,8745	Поджелудочная железа
GSDMA	ENSG00000167914	Q96QA5	0,9435	0,7313	Кожа
GSDMC	ENSG00000147697	Q9BYG8	0,8746	0,8415	Пищевод
GSGIL	ENSG00000169181	Q6UXU4	0,7886	0,7249	Базальные ганглии
GSGIL2	ENSG00000214978	A8MUP6	1	1	Кора головного мозга
GUCY2C	ENSG00000070019	P25092	0,9576	0,9313	Тонкая кишка
GUCY2D	ENSG00000132518	Q02846	0,9688	0,9688	Пищевод
GUCY2F	ENSG00000101890	P51841	1	1	Фаллопиева труба
GYP A	ENSG00000170180	P02724	0,9617	0,8728	Селезенка
GYP B	ENSG00000250361	P06028	0,977	0,9135	Селезенка
GYP E	ENSG00000197465	P15421	0,8154	0,5311	Селезенка
HAS1	ENSG00000105509	Q92839	0,7883	0,5166	Жировая ткань
HAS2	ENSG00000170961	Q92819	0,725	0,4638	Жировая ткань
HAS3	ENSG00000103044	O00219	0,6919	0,4244	Пищевод
HAVCR1	ENSG00000113249	Q96D42	0,9701	0,8838	Почка
HCAR1	ENSG00000196917	Q9BXC0	0,9886	0,9833	Молочная

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффиц иента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
					железа
HCAR2	ENSG00000182782	Q8TDS4	0,7293	0,5939	Пищевод
HCAR3	ENSG00000255398	P49019	0,7871	0,6554	Селезенка
HCN1	ENSG00000164588	O60741	0,8665	0,7716	Кора головного мозга
HCN2	ENSG00000099822	Q9UL51	0,7282	0,65	Спинной мозг
HCN4	ENSG00000138622	Q9Y3Q4	0,9412	0,8441	Сердечная мышца
HCRTR1	ENSG00000121764	O43613	0,8759	0,7665	Гипоталамус
HCRTR2	ENSG00000137252	O43614	0,9406	0,8672	Гипоталамус
HEPACA M	ENSG00000165478	Q14CZ8	0,7574	0,7147	Кора головного мозга
HEPACA M2	ENSG00000188175	A8MVW5	0,8845	0,8389	Толстая кишка
HEPHL1	ENSG00000181333	Q6MZM0	0,9171	0,904	Пищевод
HHLA2	ENSG00000114455	Q9UM44	0,9206	0,8343	Толстая кишка
HIGD1C	ENSG00000214511	A8MV81	0,853	0,7423	Шейка матки, матка
HLA-DQB2	ENSG00000232629	P05538	0,7445	0,4372	Кожа
HLA-G	ENSG00000204632	P17693	0,8905	0,5237	Гипофиз
HPN	ENSG00000105707	P05981	0,7194	0,4136	Печень
HRH2	ENSG00000113749	P25021	0,6272	0,4281	Сердечная мышца
HRH3	ENSG00000101180	Q9Y5N1	0,8476	0,8071	Мозжечок
HRH4	ENSG00000134489	Q9H3N8	0,9062	0,9063	Жировая ткань
HRK	ENSG00000135116	O00198	0,8603	0,7482	Гиппокампульная формация
HS6ST2	ENSG00000171004	Q96MM7	0,6839	0,4445	Базальные ганглии

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
HS6ST3	ENSG00000185352	Q8IZP7	0,8278	0,5859	Кора головного мозга
HSD17B2	ENSG00000086696	P37059	0,7606	0,6499	Мочевой пузырь
HTR1A	ENSG00000178394	P08908	0,9345	0,8929	Кора головного мозга
HTR1B	ENSG00000135312	P28222	0,8025	0,5465	Базальные ганглии
HTR1D	ENSG00000179546	P28221	0,9696	0,957	Тонкая кишка
HTR1E	ENSG00000168830	P28566	0,8614	0,7582	Кора головного мозга
HTR1F	ENSG00000179097	P30939	0,8265	0,6591	Жировая ткань
HTR2A	ENSG00000102468	P28223	0,8761	0,6431	Кора головного мозга
HTR2B	ENSG00000135914	P41595	0,765	0,5872	Эндо метрий
HTR3A	ENSG00000166736	P46098	0,8713	0,7292	Слюнная железа
HTR3B	ENSG00000149305	O95264	0,9797	0,9102	Кора головного мозга
HTR3C	ENSG00000178084	Q8WXA8	0,9933	0,978	Легкое
HTR3E	ENSG00000186038	A5X5Y0	0,9688	0,9687	Толстая кишка
HTR4	ENSG00000164270	Q13639	0,895	0,8241	Тонкая кишка
HTR5A	ENSG00000157219	P47898	0,8999	0,8409	Мозжечок
HTR6	ENSG00000158748	P50406	0,9656	0,915	Базальные ганглии
HTR7	ENSG00000148680	P34969	0,7577	0,4721	Гипоталамус
HYAL4	ENSG00000106302	Q2M3T9	0,9624	0,9222	Скелетная мышца
ICAM4	ENSG00000105371	Q14773	0,8794	0,6411	Легкое
ICAM5	ENSG00000105376	Q9UMF0	0,8386	0,7234	Базальные ганглии

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
ICOS	ENSG00000163600	Q9Y6W8	0,8638	0,7395	Тонкая кишка
IFITM10	ENSG00000244242	A6NMD0	0,8211	0,4075	Надпочечник
IFITM5	ENSG00000206013	A6NNB3	0,9589	0,8481	Поджелудочная железа
IGDCC3	ENSG00000174498	Q8IVU1	0,8506	0,6279	Мозжечок
IGDCC4	ENSG00000103742	Q8TDY8	0,6707	0,4077	Яичник
IGSF1	ENSG00000147255	Q8N6C5	0,8291	0,4977	Гипофиз
IGSF11	ENSG00000144847	Q5DX21	0,6815	0,4547	Спинной мозг
IGSF23	ENSG00000216588	A1L1A6	0,9636	0,9463	Печень
IGSF5	ENSG00000183067	Q9NSI5	0,7891	0,576	Сердечная мышца
IGSF9	ENSG00000085552	Q9P2J2	0,6721	0,5287	Кожа
IL12RB1	ENSG00000096996	P42701	0,8087	0,4037	Селезенка
IL12RB2	ENSG00000081985	Q99665	0,779	0,5077	Скелетная мышца
IL13RA2	ENSG00000123496	Q14627	0,7938	0,5348	Гипофиз
IL17RE	ENSG00000163701	Q8NFR9	0,7329	0,482	Кожа
IL18RAP	ENSG00000115607	O95256	0,8142	0,4937	Селезенка
IL1R2	ENSG00000115590	P27930	0,6544	0,4119	Селезенка
IL1RAPL1	ENSG00000169306	Q9NZN1	0,8728	0,7725	Спинной мозг
IL1RAPL2	ENSG00000189108	Q9NP60	0,9197	0,9001	Кора головного мозга
IL1RL2	ENSG00000115598	Q9HB29	0,7549	0,4599	Кожа
IL20RB	ENSG00000174564	Q6UXL0	0,8489	0,706	Кожа
IL21R	ENSG00000103522	Q9HBE5	0,8724	0,6412	Селезенка
IL22RA1	ENSG00000142677	Q8N6P7	0,8178	0,6222	Поджелудочная железа
IL23R	ENSG00000162594	Q5VWK5	1	1	Надпочечник
IL2RA	ENSG00000134460	P01589	0,8174	0,6083	Селезенка
IL2RB	ENSG00000100385	P14784	0,8081	0,4812	Селезенка

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффиц иента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
IL31RA	ENSG00000164509	Q8NI17	0,9443	0,9138	Кожа
IL5RA	ENSG00000091181	Q01344	0,8179	0,6165	Фаллопиева труба
IL7R	ENSG00000168685	P16871	0,6827	0,4251	Легкое
IL9R	ENSG00000124334	Q01113	0,9354	0,9094	Селезенка
ILDR1	ENSG00000145103	Q86SU0	0,6575	0,5789	Слюнная железа
IMPG2	ENSG00000081148	Q9BZV3	0,9391	0,645	Фаллопиева труба
INSRR	ENSG00000027644	P14616	0,803	0,6557	Почка
ISLR2	ENSG00000167178	Q6UXK2	0,738	0,4434	Базальные ганглии
ITGA11	ENSG00000137809	Q9UKX5	0,7224	0,4267	Эндометрий
ITGA2B	ENSG00000005961	P08514	0,6981	0,4019	Селезенка
ITGA4	ENSG00000115232	P13612	0,7513	0,4335	Селезенка
ITGAD	ENSG00000156886	Q13349	0,9882	0,9413	Селезенка
ITGAE	ENSG00000083457	P38570	0,8396	0,6669	Легкое
ITGB3	ENSG00000259207	P05106	0,6552	0,4053	Щитовидная железа
ITGB6	ENSG00000115221	P18564	0,7393	0,6172	Мочевой пузырь
ITPRIPL1	ENSG00000198885	Q6GPH6	0,6527	0,407	Мозжечок
IYD	ENSG00000009765	Q6PHW0	0,9648	0,9057	Щитовидная железа
IZUMO1	ENSG00000182264	Q8IYV9	0,8913	0,8269	Легкое
IZUMO2	ENSG00000161652	Q6UXV1	0,9062	0,9063	Средний мозг
JPH1	ENSG00000104369	Q9HDC5	0,7908	0,4363	Скелетная мышца
JPH2	ENSG00000149596	Q9BR39	0,5991	0,4408	Толстая кишка
JPH3	ENSG00000154118	Q8WXH2	0,7716	0,6968	Кора головного мозга

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
JPH4	ENSG00000092051	Q96JJ6	0,6412	0,4812	Мозжечок
KCNA1	ENSG00000111262	Q09470	0,9089	0,766	Мозжечок
KCNA10	ENSG00000143105	Q16322	1	1	Легкое
KCNA2	ENSG00000177301	P16389	0,8284	0,6763	Мозжечок
KCNA3	ENSG00000177272	P22001	0,7563	0,4651	Легкое
KCNA4	ENSG00000182255	P22459	0,8744	0,7585	Базальные ганглии
KCNA7	ENSG00000104848	Q96RP8	0,9897	0,9748	Скелетная мышца
KCNB2	ENSG00000182674	Q92953	0,9062	0,8329	Кора головного мозга
KCNC1	ENSG00000129159	P48547	0,9012	0,7854	Мозжечок
KCNC2	ENSG00000166006	Q96PR1	0,888	0,8173	Кора головного мозга
KCND2	ENSG00000184408	Q9NZV8	0,8448	0,605	Мозжечок
KCNE1	ENSG00000180509	P15382	0,7597	0,5913	Легкое
KCNE2	ENSG00000159197	Q9Y6J6	0,9248	0,4234	Желудок
KCNE4	ENSG00000152049	Q8WWG9	0,9104	0,7256	Эндометрий
KCNE5	ENSG00000176076	Q9UJ90	0,7705	0,5849	Средний мозг
KCNF1	ENSG00000162975	Q9H3M0	0,8289	0,7134	Кора головного мозга
KCNG1	ENSG00000026559	Q9UIX4	0,7613	0,4602	Эндометрий
KCNG2	ENSG00000178342	Q9UJ96	0,8873	0,7214	Гиппокампальная формация
KCNG3	ENSG00000171126	Q8TAE7	0,8506	0,7951	Базальные ганглии
KCNG4	ENSG00000168418	Q8TDN1	0,8584	0,8073	Средний мозг
KCNH1	ENSG00000143473	O95259	0,9122	0,7757	Мозжечок
KCNH3	ENSG00000135519	Q9ULD8	0,7507	0,5695	Кора головного мозга

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффиц иента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
KCNH4	ENSG00000089558	Q9UQ05	0,9035	0,7533	Базальные ганглии
KCNH5	ENSG00000140015	Q8NCM2	0,9479	0,8973	Кора головного мозга
KCNH6	ENSG00000173826	Q9H252	0,8628	0,783	Гипофиз
KCNH7	ENSG00000184611	Q9NS40	0,9514	0,9078	Мозжечок
KCNH8	ENSG00000183960	Q96L42	0,7513	0,5737	Гипофиз
KCNJ1	ENSG00000151704	P48048	0,9594	0,778	Почка
KCNJ10	ENSG00000177807	P78508	0,7868	0,7152	Спинной мозг
KCNJ12	ENSG00000184185	Q14500	0,8054	0,4361	Мозжечок
KCNJ13	ENSG00000115474	O60928	0,9437	0,6433	Тонкая кишка
KCNJ15	ENSG00000157551	Q99712	0,6926	0,5362	Почка
KCNJ16	ENSG00000153822	Q9NPI9	0,7824	0,5959	Щитовидная железа
KCNJ3	ENSG00000162989	P48549	0,8308	0,63	Мозжечок
KCNJ4	ENSG00000168135	P48050	0,8502	0,7665	Кора головного мозга
KCNJ5	ENSG00000120457	P48544	0,8368	0,5615	Надпочечник
KCNJ6	ENSG00000157542	P48051	0,97	0,9177	Гипофиз
KCNJ9	ENSG00000162728	Q92806	0,8281	0,7842	Мозжечок
KCNK10	ENSG00000100433	P57789	0,7914	0,6725	Мозжечок
KCNK12	ENSG00000184261	Q9HB15	0,8822	0,796	Мозжечок
KCNK13	ENSG00000152315	Q9HB14	0,7547	0,5196	Щитовидная железа
KCNK16	ENSG00000095981	Q96T55	0,9896	0,978	Поджелудочная железа
KCNK17	ENSG00000124780	Q96T54	0,8081	0,5573	Легкое
KCNK18	ENSG00000186795	Q7Z418	1	1	Базальные ганглии
KCNK2	ENSG00000082482	O95069	0,7791	0,4459	Надпочечник

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффиц иента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
KCNK4	ENSG00000182450	Q9NYG8	0,8665	0,8379	Базальные ганглии
KCNK5	ENSG00000164626	O95279	0,6005	0,4486	Тонкая кишка
KCNK9	ENSG00000169427	Q9NPC2	0,9534	0,8363	Мозжечок
KCNMB1	ENSG00000145936	Q16558	0,6618	0,4612	Толстая кишка
KCNMB2	ENSG00000197584	Q9Y691	0,6791	0,4511	Яичник
KCNN1	ENSG00000105642	Q92952	0,8156	0,7028	Гиппокампальная формация
KCNN2	ENSG00000080709	Q9H2S1	0,6898	0,412	Надпочечник
KCNN4	ENSG00000104783	O15554	0,6544	0,4194	Слюнная железа
KCNQ1	ENSG00000053918	P51787	0,6744	0,4019	Надпочечник
KCNQ2	ENSG00000075043	O43526	0,7884	0,7263	Мозжечок
KCNQ3	ENSG00000184156	O43525	0,7617	0,5624	Кора головного мозга
KCNQ4	ENSG00000117013	P56696	0,7056	0,4525	Толстая кишка
KCNQ5	ENSG00000185760	Q9NR82	0,8074	0,5949	Кора головного мозга
KCNS1	ENSG00000124134	Q96KK3	0,9432	0,719	Кора головного мозга
KCNS2	ENSG00000156486	Q9ULS6	0,8596	0,5625	Кора головного мозга
KCNT1	ENSG00000107147	Q5JUK3	0,8171	0,653	Мозжечок
KCNT2	ENSG00000162687	Q6UVM3	0,8046	0,4677	Яичник
KCNU1	ENSG00000215262	A8MYU2	1	1	Предстательная железа
KCNV1	ENSG00000164794	Q6PIU1	0,9393	0,8616	Кора головного мозга
KCNV2	ENSG00000168263	Q8TDN2	0,9034	0,758	Мозжечок
KEL	ENSG00000197993	P23276	0,7848	0,4941	Селезенка
KIAA0319	ENSG00000137261	Q5VV43	0,788	0,6989	Мозжечок

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффиц иента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
KIAA1549	ENSG00000122778	Q9HCM3	0,6062	0,4282	Легкое
KIAA1549 L	ENSG00000110427	Q6ZVL6	0,9258	0,8636	Кора головного мозга
KIR2DL3	ENSG00000243772	P43628	0,9791	0,9614	Селезенка
KIR2DL4	ENSG00000189013	Q99706	0,963	0,8841	Селезенка
KIR3DL1	ENSG00000167633	P43629	0,9859	0,9806	Селезенка
KIR3DL2	ENSG00000240403	P43630	0,9665	0,9409	Селезенка
KIRREL3	ENSG00000149571	Q8IZU9	0,7495	0,6258	Базальные ганглии
KISS1R	ENSG00000116014	Q969F8	0,8586	0,6747	Гипоталамус
KITLG	ENSG00000049130	P21583	0,6473	0,4232	Мочевой пузырь
KL	ENSG00000133116	Q9UEF7	0,7532	0,4399	Почка
KLB	ENSG00000134962	Q86Z14	0,8862	0,7648	Жировая ткань
KLHDC7A	ENSG00000179023	Q5VTJ3	0,8447	0,6983	Почка
KLRB1	ENSG00000111796	Q12918	0,8018	0,5329	Селезенка
KLRC1	ENSG00000134545	P26715	0,7857	0,4381	Селезенка
KLRC3	ENSG00000205810	Q07444	0,7624	0,6769	Амигдала
KLRC4	ENSG00000183542	O43908	0,7215	0,4204	Селезенка
KLRD1	ENSG00000134539	Q13241	0,848	0,4559	Селезенка
KLRF1	ENSG00000150045	Q9NZS2	0,969	0,952	Селезенка
KLRF2	ENSG00000256797	D3W0D1	1	1	Кожа
KLRG2	ENSG00000188883	A4D1S0	0,8622	0,7762	Щитовидная железа
KREMEN2	ENSG00000131650	Q8NCW0	0,8559	0,6241	Кожа
LAG3	ENSG00000089692	P18627	0,7344	0,5106	Яичник
LAMP5	ENSG00000125869	Q9UJQ1	0,7729	0,5246	Базальные ганглии
LAX1	ENSG00000122188	Q8I WV1	0,8727	0,69	Селезенка
LCT	ENSG00000115850	P09848	0,9832	0,9782	Тонкая кишка

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффиц иента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
LDLRAD1	ENSG00000203985	Q5T700	0,9468	0,8963	Фаллопиева труба
LEMD1	ENSG00000186007	Q68G75	0,8832	0,8108	Мозжечок
LGR5	ENSG00000139292	O75473	0,7277	0,4632	Скелетная мышца
LHCGR	ENSG00000138039	P22888	0,9324	0,827	Яичник
LHFPL1	ENSG00000182508	Q86WI0	0,8639	0,7983	Базальные ганглии
LHFPL4	ENSG00000156959	Q7Z7J7	0,8374	0,7801	Мозжечок
LHFPL5	ENSG00000197753	Q8TAF8	0,9173	0,8589	Поджелудочная железа
LILRA1	ENSG00000104974	O75019	0,9039	0,5353	Селезенка
LILRA5	ENSG00000187116	A6NI73	0,8194	0,4406	Селезенка
LIM2	ENSG00000105370	P55344	1	1	Селезенка
LINGO2	ENSG00000174482	Q7L985	0,8828	0,687	Эндометрий
LINGO3	ENSG00000220008	P0C6S8	0,9056	0,8335	Базальные ганглии
LINGO4	ENSG00000213171	Q6UY18	0,9037	0,7406	Скелетная мышца
LMTK3	ENSG00000142235	Q96Q04	0,6345	0,4375	Кора головного мозга
LPAR3	ENSG00000171517	Q9UBY5	0,6669	0,5385	Фаллопиева труба
LPAR4	ENSG00000147145	Q99677	0,8283	0,5001	Яичник
LRFN2	ENSG00000156564	Q9ULH4	0,8782	0,7794	Кора головного мозга
LRFN5	ENSG00000165379	Q96NI6	0,664	0,4403	Шейка матки, матка
LRIT2	ENSG00000204033	A6NDA9	0,9226	0,8081	Кожа
LRP1B	ENSG00000168702	Q9NZR2	0,647	0,5573	Кора головного

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффиц иента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
					мозга
LRP2	ENSG00000081479	P98164	0,8131	0,7274	Щитовидная железа
LRRC15	ENSG00000172061	Q8TF66	0,9614	0,8791	Кожа
LRRC19	ENSG00000184434	Q9H756	0,946	0,9411	Толстая кишка
LRRC26	ENSG00000184709	Q2I0M4	0,8847	0,7514	Слюнная железа
LRRC38	ENSG00000162494	Q5VT99	0,8952	0,7459	Скелетная мышца
LRRC3B	ENSG00000179796	Q96PB8	0,7744	0,6552	Мозжечок
LRRC3C	ENSG00000204913	A6NJW4	0,9688	0,9688	Шейка матки, матка
LRRC4C	ENSG00000148948	Q9HCJ2	0,6932	0,4728	Кора головного мозга
LRRC52	ENSG00000162763	Q8N7C0	0,9566	0,9022	Скелетная мышца
LRRC55	ENSG00000183908	Q6ZSA7	0,8304	0,7392	Гипоталамус
LRRC8E	ENSG00000171017	Q6NSJ5	0,7422	0,5782	Кожа
LRRN3	ENSG00000173114	Q9H3W5	0,6609	0,4542	Надпочечник
LRRN4	ENSG00000125872	Q8WUT4	0,9221	0,8602	Легкое
LRRN4CL	ENSG00000177363	Q8ND94	0,5905	0,4325	Эндометрия
LRRTM1	ENSG00000162951	Q86UE6	0,7547	0,5412	Базальные ганглии
LRRTM2	ENSG00000146006	O43300	0,7881	0,6567	Кора головного мозга
LRRTM3	ENSG00000198739	Q86VH5	0,8111	0,7531	Кора головного мозга
LRRTM4	ENSG00000176204	Q86VH4	0,8543	0,698	Кора головного мозга
LRTM1	ENSG00000144771	Q9HBL6	0,9824	0,968	Селезенка
LRTM2	ENSG00000166159	Q8N967	0,9029	0,8621	Кора головного

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффиц иента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
					мозга
LTB	ENSG00000227507	Q06643	0,8217	0,4923	Селезенка
LTB4R2	ENSG00000213906	Q9NPC1	0,7607	0,5077	Кожа
LTK	ENSG00000062524	P29376	0,7801	0,457	Легкое
LVRN	ENSG00000172901	Q6Q4G3	0,9315	0,8118	Жировая ткань
LY6G6F	ENSG00000204424	Q5SQ64	0,9668	0,9641	Селезенка
LY9	ENSG00000122224	Q9HBG7	0,8426	0,6146	Селезенка
MAG	ENSG00000105695	P20916	0,8025	0,6883	Спинной мозг
MARCO	ENSG00000019169	Q9UEW3	0,6975	0,4354	Легкое
MARVEL D2	ENSG00000152939	Q8N4S9	0,637	0,4159	Щитовидная железа
MARVEL D3	ENSG00000140832	Q96A59	0,7301	0,5439	Тонкая кишка
MAS1	ENSG00000130368	P04201	0,9253	0,9175	Кора головного мозга
MAS1L	ENSG00000204687	P35410	0,8488	0,7765	Жировая ткань
MBOAT1	ENSG00000172197	Q6ZNC8	0,6228	0,431	Фаллопиева труба
MC2R	ENSG00000185231	Q01718	0,9938	0,9897	Надпочечник
MC3R	ENSG00000124089	P41968	1	1	Гипоталамус
MC4R	ENSG00000166603	P32245	0,9136	0,8421	Гипоталамус
MC5R	ENSG00000176136	P33032	0,9422	0,9222	Пищевод
MCEMP1	ENSG00000183019	Q8IX19	0,882	0,5879	Легкое
MCHR1	ENSG00000128285	Q99705	0,7825	0,6211	Кора головного мозга
MCHR2	ENSG00000152034	Q969V1	0,9836	0,9584	Кора головного мозга
MCOLN2	ENSG00000153898	Q8IZK6	0,7471	0,558	Надпочечник
MCOLN3	ENSG00000055732	Q8TDD5	0,7898	0,509	Надпочечник
MCTP2	ENSG00000140563	Q6DN12	0,6535	0,4107	Селезенка

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
MEGF10	ENSG00000145794	Q96KG7	0,7753	0,6594	Спинной мозг
MEGF11	ENSG00000157890	A6BM72	0,8685	0,7207	Мозжечок
MEP1A	ENSG00000112818	Q16819	0,9728	0,9544	Тонкая кишка
MEP1B	ENSG00000141434	Q16820	0,9909	0,9817	Тонкая кишка
MFSD2B	ENSG00000205639	A6NFX1	0,946	0,9354	Легкое
MFSD4A	ENSG00000174514	Q8N468	0,7339	0,5104	Желудок
MGAM	ENSG00000257335	O43451	0,9255	0,7566	Тонкая кишка
MGAM2	ENSG00000257743	Q2M2H8	0,9174	0,8786	Тонкая кишка
MIP	ENSG00000135517	P30301	0,902	0,8341	Печень
MLC1	ENSG00000100427	Q15049	0,7313	0,6646	Базальные ганглии
MLNR	ENSG00000102539	O43193	0,9773	0,9605	Желудок
MME	ENSG00000196549	P08473	0,654	0,4729	Тонкая кишка
MMP16	ENSG00000156103	P51512	0,6457	0,4364	Кора головного мозга
MMP23B	ENSG00000189409	O75900	0,6536	0,4411	Шейка матки, матка
MMP24	ENSG00000125966	Q9Y5R2	0,816	0,485	Мозжечок
MOG	ENSG00000204655	Q16653	0,8399	0,7949	Спинной мозг
MPIG6B	ENSG00000204420	O95866	0,8347	0,5921	Кожа
MPL	ENSG00000117400	P40238	0,8317	0,6667	Легкое
MRAP	ENSG00000170262	Q8TCY5	0,876	0,6914	Надпочечник
MRGPRD	ENSG00000172938	Q8TDS7	0,8727	0,798	Толстая кишка
MRGPRES	ENSG00000184350	Q86SM8	0,8976	0,8023	Шейка матки, матка
MRGPRX2	ENSG00000183695	Q96LB1	0,9237	0,8639	Кожа
MRGPRX3	ENSG00000179826	Q96LB0	0,9564	0,9276	Слюнная железа
MS4A1	ENSG00000156738	P11836	0,8504	0,6232	Селезенка
MS4A10	ENSG00000172689	Q96PG2	0,9954	0,9891	Тонкая кишка
MS4A12	ENSG00000071203	Q9NXJ0	0,9965	0,9892	Толстая кишка

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффиц иента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
MS4A15	ENSG00000166961	Q8N5U1	0,9965	0,991	Легкое
MS4A18	ENSG00000214782	Q3C1V0	1	1	Тонкая кишка
MS4A2	ENSG00000149534	Q01362	0,7345	0,622	Легкое
MS4A4E	ENSG00000214787	Q96PG1	0,7206	0,5617	Жировая ткань
MS4A6E	ENSG00000166926	Q96DS6	0,92	0,8902	Селезенка
MS4A8	ENSG00000166959	Q9BY19	0,856	0,7624	Тонкая кишка
MSLNL	ENSG00000162006	Q96KJ4	0,9565	0,9192	Кора головного мозга
MST1R	ENSG00000164078	Q04912	0,6714	0,4971	Кожа
MTNR1A	ENSG00000168412	P48039	0,9691	0,9367	Мозжечок
MTNR1B	ENSG00000134640	P49286	1	1	Базальные ганглии
MUC12	ENSG00000205277	Q9UKN1	0,971	0,959	Толстая кишка
MUC13	ENSG00000173702	Q9H3R2	0,9732	0,9711	Тонкая кишка
MUC15	ENSG00000169550	Q8N387	0,8097	0,7161	Щитовидная железа
MUC16	ENSG00000181143	Q8WXI7	0,9092	0,8469	Шейка матки, матка
MUC17	ENSG00000169876	Q685J3	0,9923	0,9863	Тонкая кишка
MUC21	ENSG00000204544	Q5SSG8	0,9009	0,8207	Пищевод
MUC22	ENSG00000261272	E2RYF6	0,9665	0,962	Пищевод
MUC4	ENSG00000145113	Q99102	0,8067	0,7488	Толстая кишка
MUSK	ENSG00000030304	O15146	0,85	0,7775	Скелетная мышца
MYADML 2	ENSG00000185105	A6NDP7	0,9032	0,7632	Скелетная мышца
MYMK	ENSG00000187616	A6NI61	0,9442	0,911	Скелетная мышца
MYRFL	ENSG00000166268	Q96LU7	0,9084	0,6059	Тонкая кишка
NALCN	ENSG00000102452	Q8IZF0	0,6951	0,539	Мозжечок

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффиц иента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
NAT8L	ENSG00000185818	Q8N9F0	0,6882	0,5521	Кора головного мозга
NCAM2	ENSG00000154654	O15394	0,6635	0,4905	Кора головного мозга
NCMAP	ENSG00000184454	Q5T1S8	0,7822	0,6116	Слюнная железа
NCR1	ENSG00000189430	O76036	0,9745	0,9226	Селезенка
NCR2	ENSG00000096264	O95944	1	1	Тонкая кишка
NCR3	ENSG00000204475	O14931	0,9293	0,7449	Селезенка
NECTIN4	ENSG00000143217	Q96NY8	0,7844	0,6951	Кожа
NETO1	ENSG00000166342	Q8TDF5	0,8387	0,7363	Кора головного мозга
NIPAL1	ENSG00000163293	Q6NVV3	0,7922	0,626	Кожа
NIPAL4	ENSG00000172548	Q0D2K0	0,7756	0,5606	Кожа
NKAIN1	ENSG00000084628	Q4KMZ8	0,8836	0,7673	Мозжечок
NKAIN2	ENSG00000188580	Q5VXU1	0,8243	0,7041	Спинной мозг
NKAIN3	ENSG00000185942	Q8N8D7	0,8113	0,7247	Амигдала
NKAIN4	ENSG00000101198	Q8IVV8	0,7368	0,6749	Базальные ганглии
NKPD1	ENSG00000179846	Q17RQ9	0,9225	0,7191	Кожа
NLGN1	ENSG00000169760	Q8N2Q7	0,6491	0,4314	Мозжечок
NLGN3	ENSG00000196338	Q9NZ94	0,6402	0,4813	Мозжечок
NLGN4Y	ENSG00000165246	Q8NFX3	0,6204	0,438	Мозжечок
NMBR	ENSG00000135577	P28336	0,9314	0,874	Базальные ганглии
NMUR1	ENSG00000171596	Q9HB89	0,6753	0,4881	Селезенка
NMUR2	ENSG00000132911	Q9GZQ4	0,8741	0,8221	Спинной мозг
NOX1	ENSG0000007952	Q9Y5S8	0,9707	0,8891	Толстая кишка
NOX4	ENSG00000086991	Q9NPH5	0,7777	0,5032	Почка
NOX5	ENSG00000255346	Q96PH1	0,9474	0,6781	Селезенка
NPBWR2	ENSG00000125522	P48146	0,9783	0,9744	Кора головного

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффиц иента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
					мозга
NPC1L1	ENSG00000015520	Q9UHC9	0,9191	0,612	Печень
NPFFR1	ENSG000000148734	Q9GZQ6	0,9187	0,7889	Мозжечок
NPFFR2	ENSG000000056291	Q9Y5X5	0,8887	0,8009	Мочевой пузырь
NPHS1	ENSG000000161270	O60500	0,9659	0,9336	Почка
NPR3	ENSG000000113389	P17342	0,6036	0,4537	Почка
NPSR1	ENSG000000187258	Q6W5P4	1	1	Гипоталамус
NPY2R	ENSG000000185149	P49146	0,8241	0,7534	Гипоталамус
NPY5R	ENSG000000164129	Q15761	0,7209	0,4803	Селезенка
NRCAM	ENSG000000091129	Q92823	0,6811	0,4793	Кора головного мозга
NRG3	ENSG000000185737	P56975	0,826	0,6709	Кора головного мозга
NRG4	ENSG000000169752	Q8WWG1	0,9832	0,9614	Мозжечок
NRSN1	ENSG000000152954	Q8IZ57	0,8056	0,7533	Кора головного мозга
NRXN1	ENSG000000179915	Q9ULB1	0,7261	0,5362	Мозжечок
NSG2	ENSG000000170091	Q9Y328	0,7634	0,675	Базальные ганглии
NTRK1	ENSG000000198400	P04629	0,6964	0,5304	Базальные ганглии
NTSR1	ENSG000000101188	P30989	0,9628	0,8823	Толстая кишка
NTSR2	ENSG000000169006	O95665	0,8173	0,7803	Базальные ганглии
NUP210L	ENSG000000143552	Q5VU65	0,896	0,7679	Гипофиз
NXPE2	ENSG000000204361	Q96DL1	0,9528	0,9412	Толстая кишка
ODF4	ENSG000000184650	Q2M2E3	0,9673	0,9521	Пищевод
OLR1	ENSG000000173391	P78380	0,7508	0,4809	Легкое
OPALIN	ENSG000000197430	Q96PE5	0,817	0,8016	Гиппокампальн

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
					ая формация
OPN1SW	ENSG00000128617	P03999	0,7796	0,4889	Эндометрий
OPN4	ENSG00000122375	Q9UHM6	0,8161	0,6622	Базальные ганглии
OPN5	ENSG00000124818	Q6U736	1	1	Сердечная мышца
OPRD1	ENSG00000116329	P41143	0,9706	0,9243	Кора головного мозга
OPRK1	ENSG00000082556	P41145	0,8806	0,8114	Базальные ганглии
OPRM1	ENSG00000112038	P35372	0,9782	0,9532	Мозжечок
OR10A3	ENSG00000170683	P58181	0,9688	0,9688	Кожа
OR10G3	ENSG00000169208	Q8NGC4	1	1	Гипофиз
OR10G4	ENSG00000254737	Q8NGN3	1	1	Поджелудочная железа
OR10P1	ENSG00000175398	Q8NGE3	1	1	Сердечная мышца
OR13A1	ENSG00000256574	Q8NGR1	0,8983	0,773	Мочевой пузырь
OR14I1	ENSG00000189181	A6ND48	0,9778	0,9532	Кора головного мозга
OR1F1	ENSG00000168124	O43749	0,9627	0,8976	Мозжечок
OR1G1	ENSG00000183024	P47890	1	1	Мочевой пузырь
OR2B11	ENSG00000177535	Q5JQS5	1	1	Жировая ткань
OR2B6	ENSG00000124657	P58173	0,9556	0,9352	Предстательная железа
OR2H2	ENSG00000204657	O95918	0,8174	0,6287	Мозжечок
OR2K2	ENSG00000171133	Q8NGT1	0,9578	0,9268	Спинной мозг
OR2L13	ENSG00000196071	Q8N349	0,8512	0,7924	Спинной мозг

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
OR2L2	ENSG00000203663	Q8NH16	0,9456	0,8467	Спинной мозг
OR2L3	ENSG00000198128	Q8NG85	0,9347	0,8943	Мозжечок
OR2T10	ENSG00000184022	Q8NGZ9	1	1	Почка
OR2T33	ENSG00000177212	Q8NG76	0,9646	0,917	Щитовидная железа
OR2V2	ENSG00000182613	Q96R30	1	1	Фаллопиева труба
OR2W3	ENSG00000238243	Q7Z3T1	0,8955	0,7434	Щитовидная железа
OR3A2	ENSG00000221882	P47893	0,8667	0,7823	Гипофиз
OR3A3	ENSG00000159961	P47888	0,9688	0,9688	Мозжечок
OR4F17	ENSG00000176695	Q8NGA8	0,9688	0,9688	Шейка матки, матка
OR51B4	ENSG00000183251	Q9Y5P0	0,9688	0,9688	Шейка матки, матка
OR51E2	ENSG00000167332	Q9H255	0,9305	0,8026	Предстательная железа
OR52I1	ENSG00000232268	Q8NGK6	1	1	Мозжечок
OR52N1	ENSG00000181001	Q8NH53	1	1	Жировая ткань
OR52N4	ENSG00000181074	Q8NGI2	0,7646	0,5145	Селезенка
OR52N5	ENSG00000181009	Q8NH56	1	1	Жировая ткань
OR5M11	ENSG00000255223	Q96RB7	1	1	Мочевой пузырь
OR5P2	ENSG00000183303	Q8WZ92	0,9688	0,9688	Кожа
OR5P3	ENSG00000182334	Q8WZ94	0,9837	0,9785	Кожа
OR6B3	ENSG00000178586	Q8NGW1	0,951	0,9237	Спинной мозг
OR6T1	ENSG00000181499	Q8NGN1	1	1	Поджелудочная железа
OR7A5	ENSG00000188269	Q15622	0,8354	0,7609	Средний мозг
OR7C1	ENSG00000127530	O76099	0,9114	0,7981	Гипофиз

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффиц иента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
OR9A2	ENSG00000179468	Q8NGT5	1	1	Спинной мозг
OR9G4	ENSG00000172457	Q8NGQ1	1	1	Селезенка
OTOF	ENSG00000115155	Q9HC10	0,9148	0,6449	Базальные ганглии
OTOP1	ENSG00000163982	Q7RTM1	0,9688	0,9688	Пищевод
OTOP2	ENSG00000183034	Q7RTS6	0,977	0,9507	Толстая кишка
OXGR1	ENSG00000165621	Q96P68	0,691	0,4619	Слюнная железа
OXTR	ENSG00000180914	P30559	0,8064	0,5619	Молочная железа
P2RX1	ENSG00000108405	P51575	0,7186	0,4753	Мочевой пузырь
P2RX2	ENSG00000187848	Q9UBL9	0,7587	0,5725	Предстательная железа
P2RX3	ENSG00000109991	P56373	0,973	0,9366	Сердечная мышца
P2RX5	ENSG00000083454	Q93086	0,8053	0,5566	Селезенка
P2RX6	ENSG00000099957	O15547	0,8771	0,6345	Скелетная мышца
P2RY10	ENSG00000078589	O00398	0,8813	0,6755	Селезенка
P2RY12	ENSG00000169313	Q9H244	0,742	0,5473	Спинной мозг
P2RY13	ENSG00000181631	Q9BPV8	0,8286	0,4452	Селезенка
P2RY2	ENSG00000175591	P41231	0,6519	0,4201	Пищевод
P2RY4	ENSG00000186912	P51582	0,9151	0,7566	Тонкая кишка
P2RY8	ENSG00000182162	Q86VZ1	0,7504	0,4916	Селезенка
PANX3	ENSG00000154143	Q96QZ0	0,9688	0,9688	Базальные ганглии
PAQR5	ENSG00000137819	Q9NXX6	0,6807	0,4044	Почка
PAQR6	ENSG00000160781	Q6TCH4	0,6795	0,4179	Спинной мозг
PAQR9	ENSG00000188582	Q6ZVX9	0,9029	0,8086	Печень
PCDH10	ENSG00000138650	Q9P2E7	0,7298	0,58	Базальные

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффиц иента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
					ганглии
PCDH11X	ENSG00000102290	Q9BZA7	0,8861	0,7904	Базальные ганглии
PCDH11Y	ENSG00000099715	Q9BZA8	0,8923	0,8333	Гипоталамус
PCDH15	ENSG00000150275	Q96QU1	0,7674	0,726	Гипоталамус
PCDH19	ENSG00000165194	Q8TAB3	0,7349	0,5018	Гипоталамус
PCDH8	ENSG00000136099	O95206	0,8504	0,7786	Кора головного мозга
PCDH9	ENSG00000184226	Q9HC56	0,6771	0,48	Кора головного мозга
PCDHA1	ENSG00000204970	Q9Y5I3	0,7796	0,714	Кора головного мозга
PCDHA10	ENSG00000250120	Q9Y5I2	0,7553	0,5153	Мозжечок
PCDHA11	ENSG00000249158	Q9Y5I1	0,8909	0,6662	Мозжечок
PCDHA12	ENSG00000251664	Q9UN75	0,9013	0,7021	Мозжечок
PCDHA13	ENSG00000239389	Q9Y5I0	0,896	0,691	Мозжечок
PCDHA2	ENSG00000204969	Q9Y5H9	0,8499	0,5857	Мозжечок
PCDHA3	ENSG00000255408	Q9Y5H8	0,6995	0,4266	Мозжечок
PCDHA4	ENSG00000204967	Q9UN74	0,8115	0,5177	Мозжечок
PCDHA5	ENSG00000204965	Q9Y5H7	0,9149	0,7574	Мозжечок
PCDHA6	ENSG00000081842	Q9UN73	0,8321	0,6082	Мозжечок
PCDHA7	ENSG00000204963	Q9UN72	0,8732	0,5785	Мозжечок
PCDHA8	ENSG00000204962	Q9Y5H6	0,9577	0,8634	Мозжечок
PCDHA9	ENSG00000204961	Q9Y5H5	0,9608	0,9203	Мозжечок
PCDHAC1	ENSG00000248383	Q9H158	0,8091	0,6529	Кора головного мозга
PCDHAC2	ENSG00000243232	Q9Y5I4	0,8384	0,6097	Мозжечок
PCDHB1	ENSG00000171815	Q9Y5F3	0,9688	0,9688	Фаллопиева труба
PCDHGC5	ENSG00000240764	Q9Y5F6	0,7226	0,4376	Кора головного

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффиц иента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
					мозга
PDCD1	ENSG00000188389	Q15116	0,7717	0,513	Селезенка
PDCD1LG 2	ENSG00000197646	Q9BQ51	0,6972	0,4692	Селезенка
PDZK1IP1	ENSG00000162366	Q13113	0,6818	0,4854	Почка
PHEX	ENSG00000102174	P78562	0,803	0,5587	Легкое
PIANP	ENSG00000139200	Q8IYJ0	0,6193	0,469	Базальные ганглии
PIGR	ENSG00000162896	P01833	0,7579	0,6337	Слюнная железа
PIRT	ENSG00000233670	P0C851	0,7994	0,7286	Гипоталамус
PKD2L1	ENSG00000107593	Q9P0L9	0,9205	0,7534	Селезенка
PKDREJ	ENSG00000130943	Q9NTG1	0,7059	0,4633	Яичник
PKHD1	ENSG00000170927	P08F94	0,9624	0,9358	Почка
PKHD1L1	ENSG00000205038	Q86WI1	0,7997	0,5803	Щитовидная железа
PLD5	ENSG00000180287	Q8N7P1	0,8055	0,5177	Мозжечок
PLP1	ENSG00000123560	P60201	0,6674	0,4246	Спинной мозг
PLPP4	ENSG00000203805	Q5VZY2	0,7349	0,615	Гипоталамус
PLPPR1	ENSG00000148123	Q8TBJ4	0,8028	0,7395	Базальные ганглии
PLPPR3	ENSG00000129951	Q6T4P5	0,793	0,7298	Базальные ганглии
PLPPR4	ENSG00000117600	Q7Z2D5	0,6792	0,5234	Базальные ганглии
PLPPR5	ENSG00000117598	Q32ZL2	0,8585	0,8181	Кора головного мозга
PLSCR2	ENSG00000163746	Q9NRY7	0,9375	0,9375	Фаллопиева труба
PMEL	ENSG00000185664	P40967	0,8657	0,6452	Шейка матки, матка

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
PNPLA3	ENSG00000100344	Q9NST1	0,8702	0,6163	Печень
PODXL	ENSG00000128567	O00592	0,6626	0,4243	Легкое
POPDC2	ENSG00000121577	Q9HBU9	0,7461	0,4752	Сердечная мышца
POPDC3	ENSG00000132429	Q9HBV1	0,8135	0,5652	Скелетная мышца
PPP1R3A	ENSG00000154415	Q16821	0,9679	0,9599	Скелетная мышца
PRLHR	ENSG00000119973	P49683	0,875	0,7717	Гипофиз
PRLR	ENSG00000113494	P16471	0,7547	0,5185	Шейка матки, матка
PROKR1	ENSG00000169618	Q8TCW9	0,9661	0,9512	Жировая ткань
PROM1	ENSG00000007062	O43490	0,7574	0,4694	Слюнная железа
PROM2	ENSG00000155066	Q8N271	0,634	0,4492	Пищевод
PRRG2	ENSG00000126460	O14669	0,5839	0,4027	Гипофиз
PRRG3	ENSG00000130032	Q9BZD7	0,642	0,4095	Кора головного мозга
PRSS8	ENSG00000052344	Q16651	0,5791	0,491	Слюнная железа
PRTG	ENSG00000166450	Q2VWP7	0,8224	0,4546	Щитовидная железа
PSD2	ENSG00000146005	Q9BQI7	0,7797	0,7091	Базальные ганглии
PTCHD1	ENSG00000165186	Q96NR3	0,7997	0,5375	Мозжечок
PTCHD4	ENSG00000244694	Q6ZW05	0,7552	0,5261	Шейка матки, матка
PTCRA	ENSG00000171611	Q6ISU1	0,9588	0,9093	Селезенка
PTGDR	ENSG00000168229	Q13258	0,713	0,4487	Селезенка
PTGDR2	ENSG00000183134	Q9Y5Y4	0,7024	0,4766	Толстая кишка
PTGER1	ENSG00000160951	P34995	0,7926	0,5093	Почка
PTGER2	ENSG00000125384	P43116	0,6445	0,4674	Шейка матки,

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффиц иента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
					матка
PTGER3	ENSG00000050628	P43115	0,7204	0,4691	Эндометрий
PTGFR	ENSG00000122420	P43088	0,6227	0,4171	Жировая ткань
PTH2R	ENSG00000144407	P49190	0,8732	0,7647	Кора головного мозга
PTPRD	ENSG00000153707	P23468	0,6791	0,4507	Мозжечок
PTPRH	ENSG00000080031	Q9HD43	0,7303	0,5359	Тонкая кишка
PTPRN	ENSG00000054356	Q16849	0,7354	0,6422	Гипофиз
PTPRO	ENSG00000151490	Q16827	0,6773	0,434	Почка
PTPRR	ENSG00000153233	Q15256	0,856	0,7111	Мозжечок
PTPRT	ENSG00000196090	O14522	0,8515	0,6733	Кора головного мозга
PTPRZ1	ENSG00000106278	P23471	0,6511	0,5129	Амигдала
PVRIG	ENSG00000213413	Q6DKI7	0,8874	0,5625	Селезенка
QRFPR	ENSG00000186867	Q96P65	0,9068	0,7554	Гипоталамус
RAET1E	ENSG00000164520	Q8TD07	0,828	0,6719	Пищевод
RAET1G	ENSG00000203722	Q6H3X3	0,7884	0,5641	Пищевод
RDH8	ENSG00000080511	Q9NYR8	1	1	Почка
RGR	ENSG00000148604	P47804	0,8858	0,7879	Кора головного мозга
RGS9BP	ENSG00000186326	Q6ZS82	0,9115	0,6528	Скелетная мышца
RHAG	ENSG00000112077	Q02094	0,8669	0,7284	Селезенка
RHBDL2	ENSG00000158315	Q9NX52	0,6836	0,5013	Пищевод
RHBDL3	ENSG00000141314	P58872	0,6482	0,4579	Кора головного мозга
RHCG	ENSG00000140519	Q9UBD6	0,8103	0,545	Пищевод
RHD	ENSG00000187010	Q02161	0,87	0,5627	Слюнная железа
RHO	ENSG00000163914	P08100	0,9424	0,9299	Кора головного мозга

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффиц иента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
RNF148	ENSG00000235631	Q8N7C7	0,7923	0,5921	Мозжечок
RNF175	ENSG00000145428	Q8N4F7	0,6971	0,4973	Кора головного мозга
RNF182	ENSG00000180537	Q8N6D2	0,7571	0,5487	Мозжечок
RNF222	ENSG00000189051	A6NCQ9	0,9192	0,8943	Пищевод
RNF223	ENSG00000237330	E7ERA6	0,8643	0,8014	Пищевод
RNF225	ENSG00000269855	M0QZC1	0,9065	0,8865	Пищевод
RNFT2	ENSG00000135119	Q96EX2	0,7117	0,5322	Мозжечок
ROBO2	ENSG00000185008	Q9HCK4	0,6406	0,4936	Кора головного мозга
ROR2	ENSG00000169071	Q01974	0,5841	0,4226	Толстая кишка
ROS1	ENSG00000047936	P08922	0,9881	0,9638	Легкое
RPRM	ENSG00000177519	Q9NS64	0,5866	0,417	Шейка матки, матка
RPRML	ENSG00000179673	Q8N4K4	0,8648	0,7156	Базальные ганглии
RRH	ENSG00000180245	O14718	0,8631	0,4221	Мозжечок
RTL1	ENSG00000254656	A6NKG5	0,9374	0,8457	Гипоталамус
RTP1	ENSG00000175077	P59025	0,9441	0,8899	Кора головного мозга
RTP2	ENSG00000198471	Q5QGT7	1	1	Скелетная мышца
RTP3	ENSG00000163825	Q9BQQ7	0,993	0,9768	Печень
RTP5	ENSG00000188011	Q14D33	0,8361	0,7338	Гипоталамус
RXFP1	ENSG00000171509	Q9HVBX9	0,8567	0,7037	Кора головного мозга
RXFP2	ENSG00000133105	Q8WXD0	0,8799	0,8391	Фаллопиева труба
RXFP3	ENSG00000182631	Q9NSD7	0,9786	0,9659	Надпочечник
RXFP4	ENSG00000173080	Q8TDU9	0,9643	0,9402	Толстая кишка

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффиц иента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
RYR2	ENSG00000198626	Q92736	0,9627	0,871	Сердечная мышца
RYR3	ENSG00000198838	Q15413	0,5951	0,4241	Базальные ганглии
S1PR4	ENSG00000125910	O95977	0,8022	0,4641	Селезенка
S1PR5	ENSG00000180739	Q9H228	0,6682	0,4864	Спинной мозг
SCARA5	ENSG00000168079	Q6ZMJ2	0,5492	0,4026	Мочевой пузырь
SCIMP	ENSG00000161929	Q6UWF3	0,8173	0,4138	Селезенка
SCN11A	ENSG00000168356	Q9UI33	0,8948	0,6915	Селезенка
SCN1A	ENSG00000144285	P35498	0,8186	0,735	Кора головного мозга
SCN2A	ENSG00000136531	Q99250	0,8486	0,6979	Мозжечок
SCN2B	ENSG00000149575	O60939	0,7773	0,5859	Мозжечок
SCN3A	ENSG00000153253	Q9NY46	0,7189	0,5172	Мозжечок
SCN3B	ENSG00000166257	Q9NY72	0,6808	0,438	Кора головного мозга
SCN4A	ENSG00000007314	P35499	0,8932	0,7638	Скелетная мышца
SCN5A	ENSG00000183873	Q14524	0,9173	0,6151	Сердечная мышца
SCN8A	ENSG00000196876	Q9UQD0	0,8201	0,5781	Мозжечок
SCN9A	ENSG00000169432	Q15858	0,7594	0,4311	Гипоталамус
SCNN1A	ENSG00000111319	P37088	0,548	0,4393	Слюнная железа
SCNN1B	ENSG00000168447	P51168	0,6311	0,5117	Толстая кишка
SCNN1G	ENSG00000166828	P51170	0,6329	0,5589	Почка
SCTR	ENSG00000080293	P47872	0,9467	0,89	Поджелудочная железа
SDC1	ENSG00000115884	P18827	0,5779	0,4185	Кожа
SDK2	ENSG00000069188	Q58EX2	0,8226	0,6812	Гипоталамус

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффиц иента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
SDR42E1	ENSG00000184860	Q8WUS8	0,7108	0,456	Кожа
SERP2	ENSG00000151778	Q8N6R1	0,6979	0,5313	Кора головного мозга
SERTM1	ENSG00000180440	A2A2V5	0,7674	0,6298	Фаллопиева труба
SEZ6	ENSG00000063015	Q53EL9	0,8311	0,747	Мозжечок
SFT2D3	ENSG00000173349	Q587I9	0,6865	0,405	Поджелудочная железа
SGCG	ENSG00000102683	Q13326	0,832	0,6114	Сердечная мышца
SGCZ	ENSG00000185053	Q96LD1	0,8585	0,6925	Яичник
SHISA6	ENSG00000188803	Q6ZSJ9	0,649	0,486	Мозжечок
SHISA7	ENSG00000187902	A6NL88	0,8127	0,7759	Базальные ганглии
SHISA8	ENSG00000234965	B8ZZ34	0,9488	0,8338	Мозжечок
SHISA9	ENSG00000237515	B4DS77	0,8116	0,7384	Базальные ганглии
SHISAL1	ENSG00000138944	Q3SXP7	0,681	0,4924	Эндометрий
SHISAL2A	ENSG00000182183	Q6UWV7	0,7881	0,5214	Селезенка
SHISAL2B	ENSG00000145642	A6NKW6	0,9603	0,9284	Гипоталамус
SI	ENSG00000090402	P14410	0,9904	0,9854	Тонкая кишка
SIGLEC11	ENSG00000161640	Q96RL6	0,8878	0,6231	Яичник
SIGLEC12	ENSG00000254521	Q96PQ1	0,9394	0,7528	Селезенка
SIGLEC15	ENSG00000197046	Q6ZMC9	0,9911	0,9862	Мочевой пузырь
SIGLEC5	ENSG00000105501	O15389	0,9532	0,9368	Селезенка
SIGLEC6	ENSG00000105492	O43699	0,8224	0,646	Тонкая кишка
SIGLEC7	ENSG00000168995	Q9Y286	0,8046	0,4169	Селезенка
SIGLEC8	ENSG00000105366	Q9NYZ4	0,743	0,4954	Спинальный мозг
SIRPG	ENSG00000089012	Q9P1W8	0,8825	0,6602	Селезенка

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
SIT1	ENSG00000137078	Q9Y3P8	0,8928	0,6672	Селезенка
SLAMF1	ENSG00000117090	Q13291	0,7965	0,5653	Селезенка
SLAMF6	ENSG00000162739	Q96DU3	0,8351	0,5582	Селезенка
SLAMF7	ENSG00000026751	Q9NQ25	0,7907	0,5499	Селезенка
SLAMF9	ENSG00000162723	Q96A28	0,9425	0,8772	Жировая ткань
SLC10A1	ENSG00000100652	Q14973	0,9978	0,9918	Печень
SLC10A2	ENSG00000125255	Q12908	0,9943	0,9893	Тонкая кишка
SLC10A4	ENSG00000145248	Q96EP9	0,8394	0,614	Средний мозг
SLC10A6	ENSG00000145283	Q3KNW5	0,841	0,6839	Кожа
SLC12A1	ENSG00000074803	Q13621	0,9869	0,9366	Почка
SLC12A3	ENSG00000070915	P55017	0,9958	0,9901	Почка
SLC12A5	ENSG00000124140	Q9H2X9	0,8487	0,7987	Мозжечок
SLC13A1	ENSG00000081800	Q9BZW2	0,9683	0,9669	Тонкая кишка
SLC13A2	ENSG00000007216	Q13183	0,9256	0,884	Тонкая кишка
SLC13A4	ENSG00000164707	Q9UKG4	0,8562	0,7569	Кора головного мозга
SLC13A5	ENSG00000141485	Q86YT5	0,9022	0,6773	Печень
SLC14A1	ENSG00000141469	Q13336	0,6315	0,4145	Мочевой пузырь
SLC14A2	ENSG00000132874	Q15849	0,9361	0,9258	Жировая ткань
SLC15A1	ENSG00000088386	P46059	0,8795	0,7362	Тонкая кишка
SLC15A5	ENSG00000188991	A6NIM6	0,9375	0,9375	Амигдала
SLC16A12	ENSG00000152779	Q6ZSM3	0,6857	0,4072	Щитовидная железа
SLC17A1	ENSG00000124568	Q14916	0,9793	0,9721	Почка
SLC17A2	ENSG00000112337	O00624	0,9982	0,9965	Печень
SLC17A3	ENSG00000124564	O00476	0,9728	0,9559	Почка
SLC17A4	ENSG00000146039	Q9Y2C5	0,903	0,8915	Печень
SLC17A6	ENSG00000091664	Q9P2U8	0,9082	0,8513	Гипоталамус
SLC17A7	ENSG00000104888	Q9P2U7	0,7704	0,5291	Кора головного

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффиц иента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
					мозга
SLC17A8	ENSG00000179520	Q8NDX2	0,9479	0,8546	Тонкая кишка
SLC18A1	ENSG00000036565	P54219	0,9637	0,8965	Надпочечник
SLC18A3	ENSG00000187714	Q16572	0,8954	0,8381	Базальные ганглии
SLC19A3	ENSG00000135917	Q9BZV2	0,7705	0,4211	Жировая ткань
SLC1A2	ENSG00000110436	P43004	0,7774	0,6405	Базальные ганглии
SLC1A6	ENSG00000105143	P48664	0,8923	0,7955	Мозжечок
SLC22A1	ENSG00000175003	O15245	0,9571	0,6527	Печень
SLC22A10	ENSG00000184999	Q63ZE4	0,998	0,9962	Печень
SLC22A11	ENSG00000168065	Q9NSA0	0,998	0,9943	Почка
SLC22A12	ENSG00000197891	Q96S37	0,9979	0,9948	Почка
SLC22A13	ENSG00000172940	Q9Y226	0,9789	0,944	Почка
SLC22A14	ENSG00000144671	Q9Y267	0,8723	0,5431	Мозжечок
SLC22A16	ENSG00000004809	Q86VW1	0,9443	0,8789	Эндометрий
SLC22A2	ENSG00000112499	O15244	0,9918	0,9606	Почка
SLC22A24	ENSG00000197658	Q8N4F4	0,9837	0,9785	Почка
SLC22A25	ENSG00000196600	Q6T423	1	1	Печень
SLC22A6	ENSG00000197901	Q4U2R8	0,9426	0,8424	Почка
SLC22A7	ENSG00000137204	Q9Y694	0,9716	0,9457	Печень
SLC22A8	ENSG00000149452	Q8TCC7	0,987	0,9668	Почка
SLC22A9	ENSG00000149742	Q8IVM8	0,9886	0,9808	Печень
SLC23A3	ENSG00000213901	Q6PIS1	0,8232	0,5588	Тонкая кишка
SLC24A2	ENSG00000155886	Q9UI40	0,7915	0,7538	Кора головного мозга
SLC24A4	ENSG00000140090	Q8NFF2	0,8115	0,6285	Средний мозг
SLC26A10	ENSG00000135502	Q8NG04	0,9414	0,8737	Мозжечок
SLC26A3	ENSG00000091138	P40879	0,9514	0,8919	Толстая кишка
SLC26A4	ENSG00000091137	O43511	0,9328	0,6563	Щитовидная

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффиц иента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
					железа
SLC26A5	ENSG00000170615	P58743	0,8818	0,7215	Мозжечок
SLC26A8	ENSG00000112053	Q96RN1	0,9001	0,7564	Мозжечок
SLC26A9	ENSG00000174502	Q7LBE3	0,9174	0,86	Желудок
SLC27A2	ENSG00000140284	O14975	0,7567	0,459	Печень
SLC27A6	ENSG00000113396	Q9Y2P4	0,6736	0,4638	Надпочечник
SLC28A1	ENSG00000156222	O00337	0,9411	0,9056	Печень
SLC28A2	ENSG00000137860	O43868	0,9682	0,9388	Тонкая кишка
SLC28A3	ENSG00000197506	Q9HAS3	0,7948	0,685	Слюнная железа
SLC2A14	ENSG00000173262	Q8TDB8	0,8233	0,5152	Надпочечник
SLC2A2	ENSG00000163581	P11168	0,9653	0,9472	Печень
SLC30A10	ENSG00000196660	Q6XR72	0,9271	0,802	Печень
SLC30A3	ENSG00000115194	Q99726	0,8956	0,7413	Кора головного мозга
SLC30A8	ENSG00000164756	Q8IWU4	0,9525	0,7575	Поджелудочная железа
SLC34A1	ENSG00000131183	Q06495	0,997	0,9946	Почка
SLC34A2	ENSG00000157765	O95436	0,8391	0,6956	Легкое
SLC34A3	ENSG00000198569	Q8N130	0,9051	0,7644	Почка
SLC35D3	ENSG00000182747	Q5M8T2	0,9487	0,9103	Базальные ганглии
SLC35F1	ENSG00000196376	Q5T1Q4	0,7235	0,4976	Кора головного мозга
SLC35F2	ENSG00000110660	Q8IXU6	0,9183	0,8644	Кожа
SLC35F3	ENSG00000183780	Q8IY50	0,7873	0,5775	Мозжечок
SLC35F4	ENSG00000151812	A4IF30	0,9186	0,7746	Мозжечок
SLC35G1	ENSG00000176273	Q2M3R5	0,7156	0,4045	Тонкая кишка
SLC36A2	ENSG00000186335	Q495M3	0,9742	0,9648	Скелетная мышца
SLC38A4	ENSG00000139209	Q969I6	0,9105	0,6666	Печень

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффиц иента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
SLC38A8	ENSG00000166558	A6NNN8	0,8913	0,8174	Амигдала
SLC39A12	ENSG00000148482	Q504Y0	0,8546	0,8098	Кора головного мозга
SLC39A2	ENSG00000165794	Q9NP94	0,8842	0,812	Кожа
SLC39A4	ENSG00000147804	Q6P5W5	0,8474	0,6092	Тонкая кишка
SLC39A5	ENSG00000139540	Q6ZMH5	0,8671	0,7687	Поджелудочная железа
SLC3A1	ENSG00000138079	Q07837	0,859	0,6149	Почка
SLC44A4	ENSG00000204385	Q53GD3	0,6719	0,5517	Толстая кишка
SLC46A1	ENSG00000076351	Q96NT5	0,7397	0,4087	Надпочечник
SLC46A2	ENSG00000119457	Q9BY10	0,9172	0,8199	Кожа
SLC47A2	ENSG00000180638	Q86VL8	0,8774	0,7711	Почка
SLC4A1	ENSG00000004939	P02730	0,946	0,8938	Почка
SLC4A10	ENSG00000144290	Q6U841	0,8472	0,7795	Кора головного мозга
SLC4A11	ENSG00000088836	Q8NBS3	0,706	0,418	Щитовидная железа
SLC4A4	ENSG00000080493	Q9Y6R1	0,6167	0,4004	Поджелудочная железа
SLC4A8	ENSG00000050438	Q2Y0W8	0,7774	0,602	Гипофиз
SLC4A9	ENSG00000113073	Q96Q91	0,9813	0,8701	Почка
SLC51A	ENSG00000163959	Q86UW1	0,7634	0,4172	Тонкая кишка
SLC51B	ENSG00000186198	Q86UW2	0,8555	0,5823	Тонкая кишка
SLC52A1	ENSG00000132517	Q9NWF4	0,89	0,744	Тонкая кишка
SLC5A1	ENSG00000100170	P13866	0,8558	0,7111	Тонкая кишка
SLC5A10	ENSG00000154025	A0PJK1	0,9252	0,7081	Почка
SLC5A11	ENSG00000158865	Q8WWX8	0,8487	0,7541	Спинальный мозг
SLC5A12	ENSG00000148942	Q1EHB4	0,9475	0,9131	Почка
SLC5A2	ENSG00000140675	P31639	0,9936	0,9738	Почка
SLC5A4	ENSG00000100191	Q9NY91	0,7273	0,4623	Тонкая кишка

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффиц иента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
SLC5A5	ENSG00000105641	Q92911	0,9076	0,8553	Желудок
SLC5A7	ENSG00000115665	Q9GZV3	0,8539	0,7331	Толстая кишка
SLC5A8	ENSG00000256870	Q8N695	0,9279	0,8441	Щитовидная железа
SLC5A9	ENSG00000117834	Q2M3M2	0,9427	0,8587	Тонкая кишка
SLC6A1	ENSG00000157103	P30531	0,6343	0,4589	Кора головного мозга
SLC6A11	ENSG00000132164	P48066	0,8041	0,6978	Средний мозг
SLC6A12	ENSG00000111181	P48065	0,6914	0,5438	Почка
SLC6A13	ENSG00000010379	Q9NSD5	0,796	0,5954	Почка
SLC6A15	ENSG00000072041	Q9H2J7	0,7513	0,5994	Мозжечок
SLC6A17	ENSG00000197106	Q9H1V8	0,7883	0,6932	Кора головного мозга
SLC6A18	ENSG00000164363	Q96N87	0,9949	0,9913	Почка
SLC6A19	ENSG00000174358	Q695T7	0,9624	0,9351	Тонкая кишка
SLC6A2	ENSG00000103546	P23975	0,859	0,7225	Надпочечник
SLC6A20	ENSG00000163817	Q9NP91	0,8719	0,6457	Тонкая кишка
SLC6A3	ENSG00000142319	Q01959	0,9714	0,8467	Средний мозг
SLC6A4	ENSG00000108576	P31645	0,946	0,814	Легкое
SLC6A5	ENSG00000165970	Q9Y345	0,9439	0,9368	Мозжечок
SLC6A7	ENSG00000011083	Q99884	0,899	0,8075	Мозжечок
SLC7A10	ENSG00000130876	Q9NS82	0,8027	0,6743	Жировая ткань
SLC7A11	ENSG00000151012	Q9UPY5	0,63	0,4702	Базальные ганглии
SLC7A13	ENSG00000164893	Q8TCU3	1	1	Почка
SLC7A3	ENSG00000165349	Q8WY07	0,845	0,6827	Эндо метрий
SLC7A9	ENSG00000021488	P82251	0,9136	0,5972	Тонкая кишка
SLC8A1	ENSG00000183023	P32418	0,6777	0,4375	Сердечная мышца
SLC8A2	ENSG00000118160	Q9UPR5	0,8022	0,6044	Мозжечок

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффиц иента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
SLC8A3	ENSG00000100678	P57103	0,7723	0,6112	Скелетная мышца
SLC9A2	ENSG00000115616	Q9UBY0	0,8239	0,6318	Толстая кишка
SLC9A3	ENSG00000066230	P48764	0,8074	0,6262	Толстая кишка
SLC9A4	ENSG00000180251	Q6AI14	0,9693	0,9209	Желудок
SLC9A5	ENSG00000135740	Q14940	0,744	0,4137	Мозжечок
SLC9C2	ENSG00000162753	Q5TAH2	0,981	0,9527	Фаллопиева труба
SLCO1A2	ENSG00000084453	P46721	0,8043	0,7425	Гиппокампаальная формация
SLCO1B1	ENSG00000134538	Q9Y6L6	0,9984	0,9969	Печень
SLCO1B3	ENSG00000111700	Q9NPD5	0,9687	0,9183	Печень
SLCO1C1	ENSG00000139155	Q9NYB5	0,8438	0,7821	Базальные ганглии
SLCO4C1	ENSG00000173930	Q6ZQN7	0,9158	0,8424	Почка
SLCO5A1	ENSG00000137571	Q9H2Y9	0,8988	0,7538	Скелетная мышца
SLITRK1	ENSG00000178235	Q96PX8	0,8578	0,7875	Кора головного мозга
SLITRK2	ENSG00000185985	Q9H156	0,7748	0,6447	Базальные ганглии
SLITRK3	ENSG00000121871	O94933	0,7512	0,5757	Фаллопиева труба
SLITRK4	ENSG00000179542	Q8IW52	0,8654	0,7019	Надпочечник
SLITRK5	ENSG00000165300	O94991	0,7519	0,5736	Кора головного мозга
SLITRK6	ENSG00000184564	Q9H5Y7	0,8474	0,6578	Мочевой пузырь
SMCO2	ENSG00000165935	A6NFE2	0,8776	0,7093	Пищевод
SMCO3	ENSG00000179256	A2RU48	0,7385	0,5721	Почка

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффиц иента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
SMIM13	ENSG00000224531	P0DJ93	0,847	0,5643	Кожа
SMIM18	ENSG00000253457	P0DKX4	0,8321	0,7796	Мозжечок
SMIM2	ENSG00000139656	Q9BVW6	0,9062	0,9063	Толстая кишка
SMIM22	ENSG00000267795	K7EJ46	0,6129	0,4946	Толстая кишка
SMIM23	ENSG00000185662	A6NLE4	1	1	Шейка матки, матка
SMIM24	ENSG00000095932	O75264	0,8306	0,6255	Тонкая кишка
SMIM28	ENSG00000262543	A0A1B0GU 29	0,991	0,986	Толстая кишка
SMIM3	ENSG00000256235	Q9BZL3	0,708	0,4962	Жировая ткань
SMIM6	ENSG00000259120	P0DI80	0,7229	0,5605	Почка
SMLR1	ENSG00000256162	H3BR10	0,9746	0,9539	Печень
SNORC	ENSG00000182600	Q6UX34	0,6868	0,406	Спинной мозг
SOGA3	ENSG00000214338	Q5TF21	0,7834	0,5599	Спинной мозг
SORCS3	ENSG00000156395	Q9UPU3	0,7995	0,697	Базальные ганглии
SPACA3	ENSG00000141316	Q8IXA5	0,9871	0,9361	Поджелудочная железа
SPATA9	ENSG00000145757	Q9BWV2	0,9056	0,8257	Жировая ткань
SPEM2	ENSG00000184560	Q0P670	0,9688	0,9688	Молочная железа
SPN	ENSG00000197471	P16150	0,786	0,4488	Селезенка
SPNS3	ENSG00000182557	Q6ZMD2	0,8849	0,7488	Спинной мозг
SPPL2C	ENSG00000185294	Q8IUH8	0,9759	0,9403	Мозжечок
SSTR4	ENSG00000132671	P31391	0,948	0,9021	Мозжечок
SSTR5	ENSG00000162009	P35346	0,9367	0,8741	Гипофиз
STAB2	ENSG00000136011	Q8WWQ8	0,9187	0,6395	Селезенка
STEAP1B	ENSG00000105889	Q6NZ63	0,6547	0,4009	Спинной мозг
STOML3	ENSG00000133115	Q8TAV4	0,9196	0,8472	Фаллопиева труба

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
STRA6	ENSG00000137868	Q9BX79	0,8656	0,6643	Шейка матки, матка
STX1B	ENSG00000099365	P61266	0,8113	0,5745	Мозжечок
STYK1	ENSG00000060140	Q6J9G0	0,6264	0,5154	Предстательная железа
SUCNR1	ENSG00000198829	Q9BXA5	0,9052	0,7854	Щитовидная железа
SV2A	ENSG00000159164	Q7L0J3	0,6219	0,4022	Мозжечок
SV2B	ENSG00000185518	Q7L1I2	0,8503	0,6858	Мозжечок
SV2C	ENSG00000122012	Q496J9	0,9163	0,8381	Базальные ганглии
SVOP	ENSG00000166111	Q8N4V2	0,9699	0,95	Мозжечок
SVOPL	ENSG00000157703	Q8N434	0,8676	0,6357	Слюнная железа
SYNDIG1	ENSG00000101463	Q9H7V2	0,6676	0,4729	Мозжечок
SYNDIG1 L	ENSG00000183379	A6NDD5	0,9032	0,652	Базальные ганглии
SYNGR3	ENSG00000127561	O43761	0,7077	0,5612	Гипоталамус
SYNGR4	ENSG00000105467	O95473	0,9533	0,7614	Мозжечок
SYNPR	ENSG00000163630	Q8TBG9	0,8446	0,7911	Базальные ганглии
SYP	ENSG00000102003	P08247	0,6477	0,4304	Кора головного мозга
SYT1	ENSG00000067715	P21579	0,7294	0,5434	Кора головного мозга
SYT12	ENSG00000173227	Q8IV01	0,7991	0,5778	Мозжечок
SYT13	ENSG00000019505	Q7L8C5	0,737	0,6057	Кора головного мозга
SYT14	ENSG00000143469	Q8NB59	0,8711	0,7897	Гипофиз
SYT2	ENSG00000143858	Q8N9I0	0,9138	0,7227	Мозжечок
SYT3	ENSG00000213023	Q9BQG1	0,8065	0,689	Мозжечок

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффиц иента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
SYT5	ENSG00000129990	O00445	0,7731	0,6886	Кора головного мозга
SYT6	ENSG00000134207	Q5T7P8	0,8891	0,7647	Гипоталамус
SYT8	ENSG00000149043	Q8NBV8	0,8319	0,7243	Мочевой пузырь
SYT9	ENSG00000170743	Q86SS6	0,8437	0,6675	Мозжечок
TAAR1	ENSG00000146399	Q96RJ0	1	1	Фаллопиева труба
TACR1	ENSG00000115353	P25103	0,6837	0,4932	Жировая ткань
TACR2	ENSG00000075073	P21452	0,7779	0,5533	Толстая кишка
TACR3	ENSG00000169836	P29371	0,9453	0,8839	Мочевой пузырь
TACSTD2	ENSG00000184292	P09758	0,6687	0,523	Пищевод
TAS1R1	ENSG00000173662	Q7RTX1	0,7989	0,6518	Селезенка
TAS1R2	ENSG00000179002	Q8TE23	1	1	Кожа
TAS1R3	ENSG00000169962	Q7RTX0	0,7485	0,4049	Селезенка
TAS2R1	ENSG00000169777	Q9NYW7	0,9688	0,9688	Базальные ганглии
TAS2R10	ENSG00000121318	Q9NYW0	0,6199	0,4368	Надпочечник
TAS2R13	ENSG00000212128	Q9NYV9	1	1	Мозжечок
TAS2R3	ENSG00000127362	Q9NYW6	0,8865	0,7373	Мозжечок
TAS2R30	ENSG00000256188	P59541	0,9688	0,9688	Мозжечок
TAS2R38	ENSG00000257138	P59533	1	1	Тонкая кишка
TAS2R46	ENSG00000226761	P59540	0,902	0,8341	Мозжечок
TAS2R50	ENSG00000212126	P59544	0,9837	0,9785	Мозжечок
TECRL	ENSG00000205678	Q5HYJ1	0,9769	0,9584	Сердечная мышца
TEDDM1	ENSG00000203730	Q5T9Z0	0,9183	0,8644	Мозжечок
TENM2	ENSG00000145934	Q9NT68	0,9495	0,8425	Сердечная мышца

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффиц иента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
TENM4	ENSG00000149256	Q6N022	0,7156	0,436	Яичник
TEX38	ENSG00000186118	Q6PEX7	0,8148	0,4081	Гипофиз
TFR2	ENSG00000106327	Q9UP52	0,9643	0,8723	Печень
TGFBR3L	ENSG00000260001	H3BV60	0,9326	0,6601	Гипофиз
THSD7B	ENSG00000144229	Q9C0I4	0,7062	0,5439	Жировая ткань
TIGIT	ENSG00000181847	Q495A1	0,8507	0,5544	Селезенка
TIMD4	ENSG00000145850	Q96H15	0,8826	0,6597	Селезенка
TLCD2	ENSG00000185561	A6NGC4	0,5898	0,4102	Надпочечник
TLR10	ENSG00000174123	Q9BXR5	0,8935	0,6191	Селезенка
TM4SF19	ENSG00000145107	Q96DZ7	0,8477	0,7261	Жировая ткань
TM4SF20	ENSG00000168955	Q53R12	0,9923	0,9855	Тонкая кишка
TM4SF4	ENSG00000169903	P48230	0,9259	0,8575	Печень
TM4SF5	ENSG00000142484	O14894	0,9322	0,9018	Печень
TMC1	ENSG00000165091	Q8TDI8	0,9347	0,8943	Мочевой пузырь
TMC2	ENSG00000149488	Q8TDI7	0,9195	0,7355	Мозжечок
TMC3	ENSG00000188869	Q7Z5M5	0,898	0,7965	Влагалище
TMC5	ENSG00000103534	Q6UXY8	0,7832	0,6727	Тонкая кишка
TMC7	ENSG00000170537	Q7Z402	0,6838	0,4708	Спинной мозг
TMCO5A	ENSG00000166069	Q8N6Q1	1	1	Желудок
TMEFF1	ENSG00000241697	Q8IYR6	0,8178	0,7346	Спинной мозг
TMEFF2	ENSG00000144339	Q9UIK5	0,7204	0,6359	Гипоталамус
TMEM114	ENSG00000232258	B3SHH9	0,978	0,9323	Гипоталамус
TMEM132 B	ENSG00000139364	Q14DG7	0,7703	0,5622	Кора головного мозга
TMEM132 C	ENSG00000181234	Q8N3T6	0,6529	0,4026	Шейка матки, матка
TMEM132 D	ENSG00000151952	Q14C87	0,9078	0,825	Кора головного мозга
TMEM132	ENSG00000181291	Q6IEE7	0,8656	0,6522	Мозжечок

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
E					
TMEM145	ENSG00000167619	Q8NBT3	0,8388	0,6224	Мозжечок
TMEM150	ENSG00000180061	A6NC51	0,8425	0,6092	Тонкая кишка
B					
TMEM151	ENSG00000179292	Q8N4L1	0,7856	0,6987	Спинной мозг
A					
TMEM151	ENSG00000178233	Q8IW70	0,8271	0,654	Мозжечок
B					
TMEM154	ENSG00000170006	Q6P9G4	0,7948	0,6227	Пищевод
TMEM156	ENSG00000121895	Q8N614	0,8434	0,5216	Селезенка
TMEM163	ENSG00000152128	Q8TC26	0,7006	0,4622	Мозжечок
TMEM169	ENSG00000163449	Q96HH4	0,7776	0,5315	Мозжечок
TMEM171	ENSG00000157111	Q8WVE6	0,7866	0,652	Толстая кишка
TMEM178	ENSG00000261115	H3BS89	0,6796	0,4807	Кора головного мозга
B					
TMEM179	ENSG00000258986	Q6ZVK1	0,7476	0,6587	Гипофиз
TMEM184	ENSG00000164855	Q6ZMB5	0,6816	0,5286	Пищевод
A					
TMEM190	ENSG00000160472	Q8WZ59	0,8984	0,7845	Фаллопиева труба
TMEM196	ENSG00000173452	Q5HYL7	0,861	0,7818	Гипоталамус
TMEM200	ENSG00000164484	Q86VY9	0,6863	0,435	Эндо метрий
A					
TMEM200	ENSG00000206432	A6NKL6	0,6991	0,4245	Слюнная железа
C					
TMEM207	ENSG00000198398	Q6UWW9	1	1	Почка
TMEM210	ENSG00000185863	A6NLX4	0,9786	0,9659	Слюнная железа
TMEM211	ENSG00000206069	Q6ICI0	0,9603	0,9136	Слюнная железа
TMEM212	ENSG00000186329	A6NML5	0,9798	0,9663	Фаллопиева труба

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
TMEM213	ENSG00000214128	A2RRL7	0,9546	0,9152	Почка
TMEM215	ENSG00000188133	Q68D42	0,9076	0,8553	Шейка матки, матка
TMEM217	ENSG00000172738	Q8N7C4	0,9101	0,7129	Надпочечник
TMEM229 A	ENSG00000234224	B2RXF0	0,7703	0,6957	Спинальный мозг
TMEM232	ENSG00000186952	C9JQI7	0,7741	0,4475	Фаллопиева труба
TMEM233	ENSG00000224982	B4DJY2	0,9113	0,6351	Скелетная мышца
TMEM235	ENSG00000204278	A6NFC5	0,8266	0,8022	Спинальный мозг
TMEM239	ENSG00000198326	Q8WW34	0,9062	0,9063	Молочная железа
TMEM244	ENSG00000203756	Q5VVB8	0,9701	0,9212	Гипофиз
TMEM252	ENSG00000181778	Q8N6L7	0,7819	0,6137	Почка
TMEM253	ENSG00000232070	P0C7T8	0,8315	0,4339	Тонкая кишка
TMEM26	ENSG00000196932	Q6ZUK4	0,8377	0,6028	Селезенка
TMEM266	ENSG00000169758	Q2M3C6	0,9307	0,7627	Мозжечок
TMEM270	ENSG00000175877	Q6UE05	0,9006	0,8384	Фаллопиева труба
TMEM30B	ENSG00000182107	Q3MIR4	0,6797	0,5177	Щитовидная железа
TMEM40	ENSG00000088726	Q8WWA1	0,8446	0,7586	Пищевод
TMEM45B	ENSG00000151715	Q96B21	0,6524	0,506	Тонкая кишка
TMEM52B	ENSG00000165685	Q4KMG9	0,9756	0,8869	Почка
TMEM61	ENSG00000143001	Q8N0U2	0,7623	0,4747	Гипофиз
TMEM63C	ENSG00000165548	Q9P1W3	0,7216	0,4869	Мозжечок
TMEM72	ENSG00000187783	A0PK05	0,9636	0,9052	Почка
TMEM82	ENSG00000162460	A0PJX8	0,932	0,9166	Печень
TMEM88B	ENSG00000205116	A6NKF7	0,8445	0,764	Спинальный мозг

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффиц иента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
TMEM92	ENSG00000167105	Q6UXU6	0,8144	0,6211	Тонкая кишка
TMIE	ENSG00000181585	Q8NEW7	0,6817	0,4376	Гипофиз
TMIGD1	ENSG00000182271	Q6UXZ0	0,9739	0,9688	Тонкая кишка
TMIGD2	ENSG00000167664	Q96BF3	0,8122	0,5306	Селезенка
TMPRSS1 1B	ENSG00000185873	Q86T26	0,9249	0,9074	Пищевод
TMPRSS1 1D	ENSG00000153802	O60235	0,9193	0,915	Влагалище
TMPRSS1 1E	ENSG00000087128	Q9UL52	0,8835	0,8607	Пищевод
TMPRSS1 1F	ENSG00000198092	Q6ZWK6	0,924	0,9039	Пищевод
TMPRSS1 3	ENSG00000137747	Q9BYE2	0,8273	0,6626	Кожа
TMPRSS1 5	ENSG00000154646	P98073	0,996	0,9928	Тонкая кишка
TMPRSS2	ENSG00000184012	O15393	0,6925	0,5755	Предстательная железа
TMPRSS4	ENSG00000137648	Q9NRS4	0,7954	0,7045	Пищевод
TMPRSS5	ENSG00000166682	Q9H3S3	0,6262	0,4203	Спинной мозг
TMPRSS6	ENSG00000187045	Q8IU80	0,9345	0,788	Печень
TMPRSS7	ENSG00000176040	Q7RTY8	1	1	Гипофиз
TMPRSS9	ENSG00000178297	Q7Z410	0,8902	0,624	Селезенка
TNF	ENSG00000232810	P01375	0,8333	0,5721	Селезенка
TNFRSF11 A	ENSG00000141655	Q9Y6Q6	0,6687	0,4204	Слюнная железа
TNFRSF13 B	ENSG00000240505	O14836	0,912	0,7522	Селезенка
TNFRSF13 C	ENSG00000159958	Q96RJ3	0,8653	0,5196	Селезенка

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффиц иента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
TNFRSF17	ENSG00000048462	Q02223	0,8645	0,7154	Селезенка
TNFRSF18	ENSG00000186891	Q9Y5U5	0,6867	0,4385	Шейка матки, матка
TNFRSF8	ENSG00000120949	P28908	0,816	0,5995	Жировая ткань
TNFRSF9	ENSG00000049249	Q07011	0,944	0,8963	Селезенка
TNFSF11	ENSG00000120659	O14788	0,9505	0,7957	Тонкая кишка
TNFSF14	ENSG00000125735	O43557	0,7283	0,4245	Печень
TNFSF15	ENSG00000181634	O95150	0,7614	0,6706	Слюнная железа
TNFSF18	ENSG00000120337	Q9UNG2	1	1	Пищевод
TNFSF8	ENSG00000106952	P32971	0,8072	0,4803	Селезенка
TNFSF9	ENSG00000125657	P41273	0,6988	0,4278	Шейка матки, матка
TNMD	ENSG00000000005	Q9H2S6	0,9036	0,7414	Жировая ткань
TPBGL	ENSG00000261594	P0DKB5	0,8006	0,5435	Базальные ганглии
TPO	ENSG00000115705	P07202	0,8903	0,56	Щитовидная железа
TRABD2A	ENSG00000186854	Q86V40	0,8179	0,5502	Яичник
TRAT1	ENSG00000163519	Q6PIZ9	0,8555	0,6536	Селезенка
TRDN	ENSG00000186439	Q13061	0,8566	0,6494	Скелетная мышца
TREM1	ENSG00000124731	Q9NP99	0,8308	0,4849	Легкое
TREML1	ENSG00000161911	Q86YW5	0,8246	0,5072	Селезенка
TREML2	ENSG00000112195	Q5T2D2	0,9619	0,902	Селезенка
TRHDE	ENSG00000072657	Q9UKU6	0,64	0,4173	Мозжечок
TRHR	ENSG00000174417	P34981	1	1	Гипофиз
TRPA1	ENSG00000104321	O75762	0,9337	0,9021	Мочевой пузырь
TRPC3	ENSG00000138741	Q13507	0,8383	0,6124	Гипофиз
TRPC4	ENSG00000133107	Q9UBN4	0,7854	0,4917	Эндометрий

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Тау	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
TRPC5	ENSG00000072315	Q9UL62	0,9233	0,8898	Кора головного мозга
TRPC6	ENSG00000137672	Q9Y210	0,7402	0,4443	Легкое
TRPC7	ENSG00000069018	Q9HCX4	0,9742	0,962	Гипофиз
TRPM1	ENSG00000134160	Q7Z4N2	0,9571	0,8828	Кожа
TRPM2	ENSG00000142185	O94759	0,6896	0,4051	Мозжечок
TRPM3	ENSG00000083067	Q9HCF6	0,7819	0,5818	Мозжечок
TRPM5	ENSG00000070985	Q9NZQ8	0,9048	0,8356	Тонкая кишка
TRPM6	ENSG00000119121	Q9BX84	0,8399	0,5254	Толстая кишка
TRPM8	ENSG00000144481	Q7Z2W7	0,9742	0,9533	Предстательная железа
TRPV3	ENSG00000167723	Q8NET8	0,9569	0,8734	Кожа
TRPV4	ENSG00000111199	Q9HBA0	0,7071	0,5006	Слюнная железа
TSHR	ENSG00000165409	P16473	0,9723	0,7459	Щитовидная железа
TSPAN16	ENSG00000130167	Q9UKR8	0,913	0,8885	Амигдала
TSPAN19	ENSG00000231738	P0C672	0,8803	0,7411	Легкое
TSPAN32	ENSG00000064201	Q96QS1	0,8633	0,6918	Сердечная мышца
TSPO2	ENSG00000112212	Q5TGU0	0,9499	0,8765	Селезенка
TTYH1	ENSG00000167614	Q9H313	0,628	0,4757	Базальные ганглии
UGT2A3	ENSG00000135220	Q6UWM9	0,9119	0,8918	Тонкая кишка
UGT3A1	ENSG00000145626	Q6NUS8	0,9535	0,9401	Почка
UGT3A2	ENSG00000168671	Q3SY77	0,9703	0,9127	Кожа
UGT8	ENSG00000174607	Q16880	0,7692	0,5469	Спинальный мозг
UMODL1	ENSG00000177398	Q5DID0	0,9944	0,9905	Фаллопиева труба
UNC5A	ENSG00000113763	Q6ZN44	0,8644	0,7438	Мозжечок
UNC5D	ENSG00000156687	Q6UXZ4	0,8161	0,719	Гипофиз

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффиц иента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
UNC79	ENSG00000133958	Q9P2D8	0,8482	0,751	Мозжечок
UNC80	ENSG00000144406	Q8N2C7	0,8425	0,7327	Мозжечок
UNC93A	ENSG00000112494	Q86WB7	0,9474	0,8875	Кожа
UPK1A	ENSG00000105668	O00322	0,8966	0,7984	Мочевой пузырь
UPK1B	ENSG00000114638	O75841	0,911	0,7294	Мочевой пузырь
UPK2	ENSG00000110375	O00526	0,9681	0,8269	Мочевой пузырь
UPK3B	ENSG00000243566	Q9BT76	0,8058	0,6621	Жировая ткань
USH2A	ENSG00000042781	O75445	0,9853	0,97	Печень
UTS2R	ENSG00000181408	Q9UKP6	0,941	0,8312	Щитовидная железа
VSIG1	ENSG00000101842	Q86XK7	0,9562	0,8105	Желудок
VSIG10L	ENSG00000186806	Q86VR7	0,8816	0,7676	Пищевод
VSIG2	ENSG00000019102	Q96IQ7	0,7017	0,4572	Желудок
VSIG8	ENSG00000243284	P0DPA2	0,8588	0,6674	Кожа
VSTM1	ENSG00000189068	Q6UX27	0,9317	0,8411	Гипофиз
VSTM2B	ENSG00000187135	A6NLU5	0,7787	0,7502	Мозжечок
VSTM5	ENSG00000214376	A8MXK1	0,7864	0,5312	Гипоталамус
VTCN1	ENSG00000134258	Q7Z7D3	0,8401	0,7564	Молочная железа
WSCD2	ENSG00000075035	Q2TBF2	0,8128	0,5399	Мозжечок
XCR1	ENSG00000173578	P46094	0,933	0,8323	Кожа
XG	ENSG00000124343	P55808	0,8147	0,6858	Кожа
XKR3	ENSG00000172967	Q5GH77	1	1	Селезенка
XKR4	ENSG00000206579	Q5GH76	0,7925	0,6118	Толстая кишка
XKR7	ENSG00000260903	Q5GH72	0,954	0,8965	Мозжечок
XKR9	ENSG00000221947	Q5GH70	0,7779	0,4034	Тонкая кишка
XKRX	ENSG00000182489	Q6PP77	0,8727	0,6825	Кожа

Символ гена	Ensembl	Uniprot ID	Балл по Tau	Балл коэффициента Джини	Иллюстративная тканевая/клеточная локализация адресной мишени
ZACN	ENSG00000186919	Q401N2	0,9783	0,9744	Толстая кишка
ZDNHC17	ENSG00000186908	Q8IUH5	0,8693	0,773	Шейка матки, матка
ZP1	ENSG00000149506	P60852	0,9836	0,9712	Гипофиз
ZP2	ENSG00000103310	Q05996	0,994	0,9796	Мозжечок
ZP4	ENSG00000116996	Q12836	1	1	Яичник
ZPLD1	ENSG00000170044	Q8TCW7	0,9773	0,9605	Почка

Структуры на основе ANDbody

В целом, ANDbody может представлять собой любую макромолекулу, такую как полипептид или белок, которая содержит как сайт, связывающий эффекторную мишень или связывающий домен, так и сайт, связывающий адресную мишень, или связывающий домен. Сайты связывания могут присутствовать на одной и той же полипептидной цепи или на разных полипептидных цепях, которые соединены друг с другом, например, посредством дисульфидных связей.

В некоторых вариантах осуществления каждый из сайта связывания для эффекторной мишени и сайта связывания для адресной мишени ANDbody содержит домен тяжелой цепи и/или легкой цепи антитела. В некоторых вариантах осуществления ANDbody содержит первый переменный домен антитела, который обладает специфичностью связывания с эффекторной мишенью, и второй переменный домен антитела, который обладает специфичностью связывания с адресной мишенью. В других вариантах осуществления ANDbody содержит первый сайт связывания антигена антитела, при этом первый сайт связывания антигена обладает специфичностью связывания с эффекторной мишенью, и второй сайт связывания антигена антитела, при этом второй сайт связывания антигена обладает специфичностью связывания с адресной мишенью.

В некоторых вариантах осуществления ANDbody может характеризоваться структурой молекулы антитела. Термин "антитело" при применении в данном документе включает полноразмерные антитела и антигенсвязывающие фрагменты антител (например, scFv). В некоторых вариантах осуществления молекула антитела обладает специфичностью в отношении более одного, например, 2, 3, 4 антигенов, например, молекула антитела содержит множество последовательностей переменного домена, где первая последовательность переменного домена из множества обладает специфичностью

связывания в отношении первого эпитопа (например, эффекторной мишени), и вторая последовательность переменного домена из множества обладает специфичностью связывания в отношении второго эпитопа (например, адресной мишени).

В некоторых вариантах осуществления ANDbody представляет собой молекулу антитела, которая имеет плечо или домен, которые связывают эффекторную мишень, и плечо или домен, которые связывают адресную мишень. В вариантах осуществления ANDbody представляет собой молекулу антитела, которая содержит легкие цепи, которые связывают одну из эффекторной мишени и адресной мишени, и тяжелые цепи, которые связывают другую из эффекторной мишени и адресной мишени.

В некоторых вариантах осуществления ANDbody характеризуется структурой scFv, BsIgG, фрагмента BsAb, BiTE, перенацеливающего белка с двойной аффинностью (DART), тандемного диатела (TandAb), диатела, Fab2, ди-scFv, химически соединенного F(ab')₂, молекулы Ig с 2, 3 или 4 разными антигенсвязывающими сайтами, DVI-IgG "четыре в одном", ImmTas, тела HSA, IgG-IgG, Cov-X-Body, scFv1-PEG-scFv2, добавленного IgG, DVD-IgG, аффитела, аффилина, аффимера, аффитина, альфатела, антикалина, авимера, DARPin, Fynomer, монотела, наноCLAMP, бис-Fab, Fv, Fab, Fab'-SH, линейного антитела, scFv, антитела только с тяжелой цепью (Humabody), ScFab, фрагмента антитела IgG, антитела с одноцепочечной переменной областью, однодоменного антитела с тяжелой цепью, биспецифического тройного антитела, BiKE, CrossMAb, dsDb, scDb, тандема dAb/VHH, тройного dAb VHH, тетравалентного dAb/VHH, Fab-scFv, Fab-Fv или DART-Fc, аднектина, ингибитора типа Кунитца или рецептора-ловушки.

Аффинность сайта, связывающего эффекторную мишень, и сайта, связывающего адресную мишень, в ANDbody к их соответствующим партнерам по связыванию может различаться. В некоторых вариантах осуществления аффинность первого сайта связывания к терапевтической эффекторной мишени, с которой он связывается, слабее, чем аффинность второго сайта связывания к адресной мишени. В некоторых вариантах осуществления аффинность первого сайта связывания к терапевтической эффекторной мишени, с которой он связывается, в более чем 2-кратно, 3-кратно, 4-кратно, 5-кратно, 10-кратно, 15-кратно, 20-кратно, 50-кратно, 100-кратно, 200-кратно, 500-кратно, 1000-кратно слабее аффинности второго сайта связывания к адресной мишени.

Термины "аффинность связывания" и "активность связывания" относятся к тенденции макромолекулы, например, полипептидной молекулы, связываться или не связываться с мишенью. Для целей настоящего изобретения, которое подразумевает объединение двух сайтов связывания, значения относительной аффинности двух сайтов связывания можно

определить, например, путем измерения их соответствующих значений аффинности, когда каждый сайт связывания присутствует на общей каркасной области, например, в форме одноцепочечного антитела. Такое сравнение позволяет сравнить значения аффинности двух сайтов связывания, устраняя при этом любое вмешательство со стороны других сайтов связывания, присутствующих на макромолекуле по настоящему изобретению.

Аффинность связывания можно количественно определить путем определения константы диссоциации (K_d) для полипептида и его связующего вещества. Более низкое значение K_d указывает на более высокое значение аффинности к партнеру по связыванию. Аналогичным образом, специфичность связывания полипептида с его партнером по связыванию можно определить с точки зрения значений сравнительной константы диссоциации (K_d) полипептида для его партнера по связыванию в сравнении со значением константы диссоциации в отношении полипептида и не являющейся мишенью другой молекулы.

Значение этой константы диссоциации можно определить известными способами. Например, значение K_d можно установить с применением анализа связывания с использованием нитроцеллюлозного фильтра с двойным фильтром, такого как описанный в работе Wong & Lohman (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90, 5428-5432, 1993). В данной области техники известны другие стандартные анализы для оценки способности лигандов, таких как антитела, связываться с мишенями, включая, например, ELISA, анализы методом вестерн-блоттинга, RIA и анализ методом проточной цитометрии. Кинетику связывания (например, аффинность связывания) антитела также можно оценить посредством стандартных анализов, известных в данной области техники, таких как анализ в системе Biacore™.

В качестве альтернативы K_d для определения значений относительной аффинности можно применять EC_{50} или IC_{50} . В этом контексте значение EC_{50} указывает концентрацию, при которой полипептид достигает 50% его максимального связывания с фиксированным количеством партнера по связыванию. Значение IC_{50} указывает концентрацию, при которой полипептид ингибирует 50% максимального связывания фиксированного количества конкурента с фиксированным количеством партнера по связыванию. В обоих случаях более низкий уровень значений EC_{50} или IC_{50} указывает на более высокое значение аффинности к мишени. Значения как EC_{50} , так и IC_{50} сайта связывания ANDbody для его партнера по связыванию могут быть определены посредством хорошо известных способов, например, ELISA.

В некоторых вариантах осуществления значение K_d связующего вещества для

терапевтической эффекторной мишени может составлять более приблизительно 1 пМ, приблизительно 10 пМ, приблизительно 100 пМ, приблизительно 1 нМ, приблизительно 10 нМ, приблизительно 100 нМ, приблизительно 500 нМ или приблизительно 1 мкМ (например, может составлять от 1 пМ до 10 пМ, от 10 пМ до 100 пМ, от 100 пМ до 1 нМ, от 1 нМ до 10 нМ, от 10 нМ до 100 нМ, от 100 нМ до 500 нМ или от 500 нМ до 1 мкМ). В некоторых вариантах осуществления значение K_d связывающего вещества для адресной мишени может составлять менее приблизительно 1 мкМ, приблизительно 500 нМ, приблизительно 100 нМ, приблизительно 10 нМ, приблизительно 1 нМ, приблизительно 100 пМ, приблизительно 10 пМ или приблизительно 1 пМ (например, может составлять от 1 мкМ до 500 нМ, от 500 нМ до 100 нМ, от 100 нМ до 10 нМ, от 10 нМ до 1 нМ, от 1 нМ до 100 пМ, от 100 пМ до 10 пМ или от 10 пМ до 1 пМ). В некоторых вариантах осуществления значение K_d для связывающего вещества для терапевтической эффекторной мишени может быть приблизительно 6-кратно, приблизительно 5-кратно, приблизительно 4-кратно, приблизительно 3-кратно или приблизительно 2-кратно больше, чем значение K_d для связывающего вещества для адресной мишени.

В некоторых вариантах осуществления значение EC_{50} связывающего вещества для терапевтической эффекторной мишени может составлять более приблизительно 1 пМ, приблизительно 10 пМ, приблизительно 100 пМ, приблизительно 1 нМ, приблизительно 10 нМ, приблизительно 100 нМ, приблизительно 500 нМ или приблизительно 1 мкМ (например, может составлять от 1 пМ до 10 пМ, от 10 пМ до 100 пМ, от 100 пМ до 1 нМ, от 1 нМ до 10 нМ, от 10 нМ до 100 нМ, от 100 нМ до 500 нМ или от 500 нМ до 1 мкМ). В некоторых вариантах осуществления значение EC_{50} связывающего вещества для адресной мишени может составлять менее приблизительно 1 мкМ, приблизительно 500 нМ, приблизительно 100 нМ, приблизительно 10 нМ, приблизительно 1 нМ, приблизительно 100 пМ, приблизительно 10 пМ или приблизительно 1 пМ (например, может составлять от 1 мкМ до 500 нМ, от 500 нМ до 100 нМ, от 100 нМ до 10 нМ, от 10 нМ до 1 нМ, от 1 нМ до 100 пМ, от 100 пМ до 10 пМ или от 10 пМ до 1 пМ). В некоторых вариантах осуществления значение EC_{50} для связывающего вещества для терапевтической эффекторной мишени может быть приблизительно 6-кратно, приблизительно 5-кратно, приблизительно 4-кратно, приблизительно 3-кратно или приблизительно 2-кратно большим, чем значение EC_{50} для связывающего вещества для адресной мишени.

В некоторых вариантах осуществления значение IC_{50} связывающего вещества для терапевтической эффекторной мишени может составлять более приблизительно 1 пМ, приблизительно 10 пМ, приблизительно 100 пМ, приблизительно 1 нМ, приблизительно 10 нМ, приблизительно 100 нМ, приблизительно 500 нМ или приблизительно 1 мкМ

(например, может составлять от 1 пМ до 10 пМ, от 10 пМ до 100 пМ, от 100 пМ до 1 нМ, от 1 нМ до 10 нМ, от 10 нМ до 100 нМ, от 100 нМ до 500 нМ или от 500 нМ до 1 мкМ). В некоторых вариантах осуществления значение IC₅₀ связующего вещества для адресной мишени может составлять менее приблизительно 1 мкМ, приблизительно 500 нМ, приблизительно 100 нМ, приблизительно 10 нМ, приблизительно 1 нМ, приблизительно 100 пМ, приблизительно 10 пМ или приблизительно 1 пМ (например, может составлять от 1 мкМ до 500 нМ, от 500 нМ до 100 нМ, от 100 нМ до 10 нМ, от 10 нМ до 1 нМ, от 1 нМ до 100 пМ, от 100 пМ до 10 пМ или от 10 пМ до 1 пМ). В некоторых вариантах осуществления значение IC₅₀ для связующего вещества для терапевтической эффекторной мишени может быть приблизительно 6-кратно, приблизительно 5-кратно, приблизительно 4-кратно, приблизительно 3-кратно или приблизительно 2-кратно большим, чем значение IC₅₀ для связующего вещества для адресной мишени.

Плотность эффекторной мишени и адресной мишени, связываемых ANDbody, в клетках или тканях может различаться. В вариантах осуществления плотность терапевтической эффекторной мишени на клетке, связанной сайтом, связывающим эффекторную мишень ANDbody, является более приблизительно 2-кратно, приблизительно 3-кратно, приблизительно 4-кратно, приблизительно 5-кратно, приблизительно 10-кратно, приблизительно 15-кратно, приблизительно 20-кратно, приблизительно 50-кратно, приблизительно 100-кратно, приблизительно 200-кратно, приблизительно 500-кратно, приблизительно 1000-кратно, приблизительно 10000-кратно, приблизительно 100000-кратно меньшей, чем плотность адресной мишени на клетке, связанной сайтом, связывающим адресную мишень.

В некоторых вариантах осуществления значение аффинности первого сайта связывания к терапевтической эффекторной мишени, с которой он связывается, является на приблизительно половину ($\frac{1}{2}$) значения K_d меньшим, чем значение аффинности второго сайта связывания к адресной мишени, с которой он связывается, и значение плотности терапевтической эффекторной мишени на клетке, связанной первым сайтом связывания, является на приблизительно половину ($\frac{1}{2}$) значения K_d меньшим, чем значение плотности адресной мишени на клетке, связанной вторым сайтом связывания.

В некоторых вариантах осуществления ANDbody характеризуется параметрами как аффинности, так и плотности, как описано в данном документе выше.

В некоторых вариантах осуществления первый сайт связывания и второй сайт связывания в ANDbody непосредственно соединены друг с другом. Под непосредственным соединением подразумевается, что последовательности, кодирующие первый сайт связывания, примыкают к последовательностям, кодирующим второй сайт

связывания, и отсутствуют последовательности, полученные из других последовательностей (такие как линкеры). В некоторых вариантах осуществления первый сайт связывания и второй сайт связывания в ANDbody непосредственно не соединены друг с другом.

ANDbody, как раскрыто в данном документе, может быть соединена с дополнительными функциональной единицей или функциональными единицами, например, внеклеточным компонентом, внутриклеточным компонентом, растворимым фактором (например, ферментом, гормоном, цитокином, фактором роста, токсином, ядом, загрязняющим веществом и т. д.) или трансмембранным белком (например, рецептором клеточной поверхности).

Иллюстративные последовательности эффекторной мишени и адресной мишени, в отношении которых ANDbody по настоящей технологии могут проявлять аффинность, представлены в таблице 3 и в Перечне последовательностей. В некоторых случаях последовательности содержат полноразмерные белковые последовательности и/или слитые с Fc последовательности с областями сигнального пептида или без них. В некоторых вариантах осуществления ANDbody по настоящей технологии включают в себя связывающие домены, которые связывают белки адресной мишени или эффекторной мишени. В вариантах осуществления связывающие домены ANDbody по настоящему изобретению могут связывать белковые последовательности, которые включают в себя сигнальный пептид. В других вариантах осуществления связывающие домены ANDbody по настоящему изобретению могут связывать белки, в которых отсутствует сигнальный белок. В некоторых вариантах осуществления связывающие домены ANDbody по настоящему изобретению могут связывать полноразмерные белки. В других вариантах осуществления связывающие домены ANDbody по настоящему изобретению могут связывать слитые белки, такие как полноразмерные белковые последовательности или их пептидные фрагменты, с областями сигнальных пептидов или без них, слитые с другими белками, такими как, например, последовательности Fc. В других вариантах осуществления связывающие домены ANDbody по настоящему изобретению могут связывать белки, которые содержат меньшую, чем полноразмерная белковая последовательность, такие как пептидный фрагмент адресной мишени или эффекторной мишени.

Таблица 3. Иллюстративные последовательности эффекторной мишени и

адресной мишени

Название	Соединение (М/Н)	№ доступа	Размещение доступа	Положения	Последовательность AA	Примечания	SEQ ID NO:
RAGE	Н	Q15109	Uniprot	Полная длина	MAAGTAVGAWVLVLSL WGAVVG AQNITARIGEPLVLKCKG APKKPPQRLEWKLNTGR TEAWKVLSPQGGGPWDS VARVLPNGSLFLPAVGIQ DEGIFRCQAMNRNGKET KSNYRVRVYQIPGKPEIV DSASELTAGVPNKVGTCV SEGSYPAGTLSWHLDGKP LVPNEKGVSVKEQTRRHP ETGLFTLQSELMVTPARG GDPRPTFSCSFSPGLPRHR ALRTAPIQPRVWEPVPLE EVQLVVEPEGGAVAPGG TVTLTCEVPAQPSPQIHW MKDGVPLPLPPSPVLILPE IGPQDQGTYSVATHSSH GPQESRAVSISIIEPGEEGP TAGSVGGSGLGTALALG ILGGLGTAALLIGVILWQ RRQRRGEERKAPENQEEE EERAELNQSEEPAGESS GGP	AA 1-22 представляет собой сигнальный пептид	SEQ ID NO: 1
RAGE	М	Q62151	Uniprot	Полная длина	MPAGTAARAWVLVLAL WGAVAG GQNITARIGEPLVLSCKG APKKPPQQLEWKLNTGR TEAWKVLSPQGGPWDSV ARILPNGSLLLPTGIVDE GTFRCRATNRRGKEVKS	AA 1-22 представляет собой сигнальный пептид	SEQ ID NO: 2

Название	Соединение (М/Н)	№ доступа	Размещение доступа	Положения	Последовательность AA	Примечания	SEQ ID NO:
					NYRVRVYQIPGKPEIVDP ASELTASVPNKVGTCVSE GSYAGTLSWHLDGKLLI PDGKETLVKEETRRHPET GLFTLRSELTVIPTQGGTH PTFSCSFSLGLPRRRPLNT APIQLRVREPGPPEGIQLL VEPEGGIVAPGGTVTLTC AISAQPPPQVHWIKDGAP LPLAPSPVLLLPEVGHEDE GTYSCVATHPSHGPQESP PVSIRVTETGDEGPAEGS VGESGLGTLALALGILGG LGVVALLVGAILWRKRQ PRREERKAPESQEDEEER AELNQSEEAEMPENGAG GP		
RAG E-Fc, внеклеточный домен	H	Q15109 (RAGE-H) DB0128 1 (Abatacept)	Uniprot (RAGE) DrugBank (Abatacept)	A23-A342 (RAGE)	aqnitari geplvlkckg apkkppqrle wklntgrtea wkvlsppqgg pwsvarvlp ngsflpavg iqdegifrcq amnrngketk snyrvrvyqi pgkpeivdsa seltagvpnk vgtcvsegsy pagtlswhld gkplvpnekg vsvkeqtrrh petglftlqs elmvtpargg dprptfscsf spglprhral rtapiqprvw epvpleevql vvepeggava pggvtltce vpaqpspqih wmkdgvplpl ppsvllilpe igpqdqgtys cvathsshgp qesravsis	Последовательность относится к полному RAGE-Fc; RAGE представлен строчными буквами и	SEQ ID NO: 3

Название	Соединение (М/Н)	№ доступа	Размещение доступа	Положения	Последовательность AA	Примечания	SEQ ID NO:
					iepeggegpta gsvggsglgt la QEPKSSDKTHTSPPSPAPE LLGGSSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHE D PEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNG QPENN YKTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK	соответс тствует ID доступа слева, и модифиц ированн ая Fc- область человече ского IgG1 представ лена заглавны ми буквами и взята из последов ательнос ти для Abatacep t (DrugBa nk Online)	
RAG E-Fc, внек лето чный доме	M	Q62151 (RAGE- M) DB0128 1 (Abatac	Uniprot (RAGE) DrugBa nk (Abatac	A23- A340 (RAG E)	gqnitarigeplvlscgapkppqqf ewkIntgrteawkvlspqggpwsdv arilpngslpatgividgtfrcratnrr gkevksnyrvvyqipgkpeivdpas eltasvpnkvgtecvsegsypagtlshw ldgkllipdgketlvkeetrrhpetglftl	Строчны ми буквами представ лен мышины	SEQ ID N O: 4

Название	Соединение (М/Н)	№ доступа	Размещение доступа	Положения	Последовательность AA	Примечания	SEQ ID NO:
н		ept)	ept)		rseltviptqggthptfscsfslglprrrpl ntapiqlrvrepgppegiqllvepeggi vapggvtltcaisaqpppqvhwikd gaplplaspvlllpevghedegtysc vathpshgppesppvsirvtetgdegp aegsvgesglgt QEPKSSDKTHTSPPSPAPE LLGGSSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHE D PEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNG QPENN YKTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK	й внеклеточный RAGE- FC без сигнального пептида, и модифицирован ная Fc- область человеческого IgG1 представлена заглавными буквами и взята из последовательности для Abatacept (DrugBank Online)	
Notc	H	Q04721	Uniprot	Полна	MPALRPALLWALLALWL	1-25	SEQ

Название	Соединение (М/Н)	№ доступа	Размещение доступа	Положения	Последовательность AA	Примечания	SEQ ID NO:
h2				я длина	CCAAPAHА LQCRDGYEPCVNEGMCV TYHNGTGYCKCPEGFLGE YCQHRDPCEKNRCQNGG TCVAQAMLGKATCRCAS GFTGEDCQYSTSHPCFVS RPCLNGGTCHMLSRDTY ECTCQVGFTGKECQWTD ACLSHPCANGSTCTTVAN QFSCCKLTGFTGQKCETD VNECDIPGHCQHGGTCLN LPGSYQCQCPQGFTGQYC DSLYVPCAPSPCVNGGTC RQTGDFTFECNCLPGFEG STCERNIDDCPNHRCQNG GVCVDGVNTYNCRCPPQ WTGQFCTEDVDECLLQP NACQNGGTCANRNGGYG CVCVNGWSGDDCSENID DCAFASCTPGSTCIDRVA SFSCMCPEGKAGLLCHLD DACISNPCHKGALCDTNP LNGQYICTCPQGYKGAD CTEDVDECAMANSNPCE HAGKCVNTDGAFHCECL KGYAGPRCEMDINECHS DPCQNDATCLDKIGGFTC LCM PGFKGVHCELEINEC QSNPCVNNGQCVDKVNR FQCLCPPGFTGPVCQIDID DCSSTPCLNGAKCIDHPN GYECQCATGFTGVLCEEN	представ ляет собой сигнальн ый пептид; 26-1677 представ ляет собой внеклето чный домен; 1678- 1698 представ ляет собой трансме мбранны й домен; 1699- 2471 представ ляет собой цитоплаз матичес кий домен	ID N O: 5

Название	Соединение (М/Н)	№ доступа	Размещение доступа	Положения	Последовательность AA	Примечания	SEQ ID NO:
					IDNCDPDPCHHGQCQDGI DSYTCICNPGYMGAIKSD QIDECYSSPCLNDGRCIDL VNGYQCNCQPGTSGVNC EINFDDCASNPCIHGICMD GINRYSCVCSPGFTGQRC NIDIDECASNPCRKGATCI NGVNGFRCICPEGPHPS CYSQVNECLSNPCIHGNC TGGLSGYKCLCDAGWVG INCEVDKNECLSNPCQNG GTCNDLVNGYRCTCKKG FKGYNQVNIIDECASNPC LNQGTCFDDISGYTCHCV LPYTGKNCQTVLAPCSPN PCENAAVCKESPNEFESYT CLCAPGWQGQRCTIDIDE CISKPCMNHGLCHNTQGS YMCECPPGFSGMDCEEDI DDCLANPCQNGGSCMDG VNTFSCCLCPGFTGDKCQ TDMNECLSEPCKNGGTCS DYVNSYTCKCQAGFDGV HCENNINECTESSCFNGG TCVDGINSFSCCLCPVGFTG SFCLHEINECSSHPCLNEG TCVDGLGTYRCSCPLGYT GKNCQTLVNLCSPCKN KGTCVQKKAESQCLCPSG WAGAYCDVPNVSCDIAA SRRGVLVEHLCQHSGVCI NAGNTHYCQCPLGYTGS		

Название	Соединение (М/Н)	№ доступа	Размещение доступа	Положения	Последовательность AA	Примечания	SEQ ID NO:
					YCEEQLDECASNPCQHG ATCSDFIGGYRCECVPGY QGVNCEYEVDDECQNQPC QNGGTCIDLVNHFKCSCP PGTRGLLCEENIDDCARG PHCLNGGQCMDRIGGYS CRCLPGFAGERCEGDINE CLSNPCSSEGLDCIQLTN DYLCVCRSAFTGRHCETF VDVCPQMPCLNNGGTCAV ASNMPDGFICRCPGFSG ARCQSSCGQVKCRKGEQ CVHTASGPRFCPSPRDC ESGCASSPCQHGGSCHPQ RQPPYYSCQCAPPFSGSR CELYTAPPSTPPATCLSQY CADKARDGVCDEACNSH ACQWDGGDCSLTMENP WANCSSPLPCWDYINNQ CDELCONTVECLFDNFECQ GNSKTCKYDKYCADHFK DNHCDQGCNSEECGWDG LDCAADQPENLAEGTLVI VVLMPPEQLLQDARSFLR ALGTLHTNLRIRKRSQG ELMVYPYYGEKSAAMKK QRMTRRSLPGEQEVEVA GSKVFLEIDNRQCVQDSD HCFKNTDAAAALLASHAI QGTLASYPLVSVVSESLTPE RTQ LLYLLAVAVVILFIILLGV		

Название	Соединение (М/Н)	№ доступа	Размещение доступа	Положения	Последовательность AA	Примечания	SEQ ID NO:
					IMAKRKRKHGSLWLPEG FTLRRDASNHKRREPVGQ DAVGLKNLSVQVSEANLI GTGTSEHWVDDEGPQPK KVKAEDEALLSEDDPID RRPWTQQHLEAADIR RTP SLALTPPQAEQEVDVLDV NVRGPDGCTPLMLASLR GGSSDLSDEDEDAEDSSA NIITDLVYQGASLQAQTD RTGEMALHLAARYSRAD AAKRLLDAGADANAQDN MGRCPHAAVAADAQG VFQILIRNRVTDLDARMN DGTTPIL AARLAVEGMV AELINCQADVNAVDDHG KSALHWAAAVNNVEATL LLLKNGANRDMQDNKEE TPLFLAAREGSYEA AKILL DHFANRDITDHMDRLPR DVARDRMHHDIVRLLDE YNVTPSPPGTVLTSALSPV ICGPNRSFLSLKHTPMGK KSRRPSAKSTMPTSLPNL AKEAKDAKGSRRKKSLS EKVQLSESSVTLSPVDSLE SPHTYVSDTTSSPMITSPG ILQASPNPMLATAAPPAP VHAQHALSFSNLHEMQP LAHGASTVLPSVSQLLSH HHIVSPGSGSAGSL SRLHP VPVPADWMNRMEVNET		

Название	Соединение (М/Н)	№ доступа	Размещение доступа	Положения	Последовательность AA	Примечания	SEQ ID NO:
					QYNEMFGMVLAPAEGTH PGIAPQSRPPEGKHITTPR EPLPPIVTFQLIPKGSIAQP AGAPQPQSTCPPAVAGPL PTMYQIPEMARLPSVAFP TAMMPQQDGQVAQTILP AYHPFPASVGKYPTPPSQ HSYASSNAAERTPSHSGH LQGEHPYLTPSPESPQW SSSSPHSASDWSDVTTSP PGGAGGGQRGPGTHMSE PPHNNMQVYA		
Notch2	M	O35516	Uniprot	Полная длина	MPALRPAALRALLWLWL CGAGPAHA LQCRGGQEPCVNEGTCV TYHNGTGFCRCPEGFLGE YCQHRDPCEKNRCQNGG TCVPQGMLGKATCRCAP GFTGEDCQYSTSHPCFVS RPCQNGGTCHMLSRDTY ECTCQVGFTGKQCQWTD ACLSHPCENGSTCTSVAS QFSCKCPAGLTGQKCEAD INECDIPGRCQHGGTCLN LPGSYRCQCPQGFTGQHC DSPYVPCAPSPCVNGGTC RQTGDFTFECNCLPGFEG STCERNIDDCPNHKCQNG GVCVDGVNTYNCRCPPQ WTGQFCTEDVDECLLQP NACQNGGTCTNRNGGYG CVCVNGWSGDDCSENID	1-25 представляет собой сигнальный пептид; 26-1679 представляет собой внеклеточный домен; 1680-1700 представляет собой трансме	SEQ ID NO: 6

Название	Соединение (М/Н)	№ доступа	Размещение доступа	Положения	Последовательность AA	Примечания	SEQ ID NO:
					DCAYASCTPGSTCIDRVA SFSCLCPEGKAGLLCHLD DACISNPCHKGALCDTNP LNGQYICTCPQGYKGAD CTEDVDECAMANSNPCE HAGKCVNTDGAHFHCECL KGYAGPRCEMDINECHS DPCQNDATCLDKIGGFTC LCM PGFKGVHCELEVNE CQSNPCVNNGQCVDKVN RFQCLCPPGFTGPVCQIDI DDCSSTPCLNGAKCIDHP NGYECQCATGFTGILCDE NIDNCDPDPCHHGQCQD GIDSYTCICNPGYMGAICS DQIDECYSSPCLNDGRCID LVNGYQCNCQPGTSGLN CEINFDDCASNPCMHGVC VDGINRYSCVCS PGFTGQ RCNIDIDECASNPCRKGA TCINDVNGFRCICPEGPHH PSCYSQVNECLSNPCIHG NCTGGLSGYKCLCDAGW VGVNCEVDKNECLSNPC QNGGTCNNLVNGYRCTC KKGFKGYNCQVNIDECA SNPCLNQGTCFDDVSGYT CHCMLPYTGKNCQTVLA PCSPNPCENAAVCKEAPN FESFSLCAPGWQGKRCT VDVDECISKPCMNGVC HNTQGSYVCECPPGFSGM	мбранны й домен; 1701- 2473 представ ляет собой цитоплаз матичес кий домен	

Название	Соединение (М/Н)	№ доступа	Размещение доступа	Положения	Последовательность AA	Примечания	SEQ ID NO:
					DCEEDINDCLANPCQNGG SCVDHVNTFSCQCHPGFI GDKCQTD MNECLSEPCK NGGTCSDYVNSYTCTCPA GFHGVHCENNIDECTESS CFNGGTCVDGINSFSCLC PVGFTGPFCLHDINECSSN PCLNAGTCVDGLGTYRCI CPLGYTGKNCQTLVNLCS RSPCKNKGTCVQEKARP HCLCPPGWDGAYCDVLN VSCKAAALQKGVPEHL CQHS GICINAGNTHHCQC PLGYTG SYCEEQLDECAS NPCQH GATCNDFIGGYRC ECVPGYQGVNCEYEVDE CQNQPCQNGGTCIDLVN HFKCSCPPGTRGLLCEENI DECAGGPHCLNGGQCVD RIGGYTCRCLPGFAGERC EGDINECLSNPCSSEGLD CVQLKNNYNCICRSAFTG RHCETFLDVCPQKPCLN GTCAVASNMPDGFICRCP PGFSGARCQSSCGQVKCR RGEQCIHTDSGPRCFCLN PKDCESGCASNPCQHGGT CYPQRQPPHYSCRCPPSF GGSHCELYTAPTSTPPAT CQSQYCADKARDGICDE ACNSHACQWDGGDCSLT MEDPWANCTSTLRCWEY		

Название	Соединение (М/Н)	№ доступа	Размещение доступа	Положения	Последовательность AA	Примечания	SEQ ID NO:
					INNQCDEQCNTAECLFDN FECQRNSKTCKYDKYCA DHFKDNHCDQGCNSEEC GWDGLDCASDQPENLAE GTLIIVVLLPPEQLLQDSR SFLRALGTLLHTNLRIKQ DSQGALMVYPYFGEKSA AMKKQKMTRRSLPEEQE QEQEVIGSKIFLEIDNRQC VQSDQCFKNTDAAAAL LASHAIQGTLSYPLVSVFS ELESPRNAQ LLYLLAVAVVILFFILLG VIMAKRKRKHGFLWLPE GFTLRRDSSNHKRREPVG QDAVGLKNLSVQVSEAN LIGSGTSEHWVDDEGPQP KKAKAEDEALLSEDDPID RRPWTQQHLEAADIRHTP SLALTPPQAEQEVLDV NVRGPDGCTPLMLASLR GGSSDLSDEDEDAEDSSA NIITDLVYQGASLQAQTD RTGEMALHLAARYSRAD AAKRLLDAGADANAQDN MGRCPHAAVAADAQG VFQILIRNRVTDLDARMN DGTTPILAAARLAVEGMV AELINCQADVNAVDDHG KSALHWAAAVNNVEATL LLLKNGANRDMQDNKEE TPLFLAAREGSYEAACKILL		

Название	Соединение (М/Н)	№ доступа	Размещение доступа	Положения	Последовательность AA	Примечания	SEQ ID NO:
					DHFANRDITDHMDRLPR DVARDRMHHDIVRLLDE YNVTPSPPGTVLTSALSPV LCGPNRSFLSLKHTPMGK KARRPNTKSTMPTSLPNL AKEAKDAKGSRRKKCLN EKVQLSESSVTLSPVDSLE SPHTYVSDATSSPMITSPG ILQASPTPLLAAPAAP VHTQHALSFSNLHDMQP LAPGASTVLPSVSQLLSH HHIAPPGSSSAGSLGRLHP VPVPADWMNRVEMNET QYSEMFGMVLAPAEGAH PGIAAPQSRPPEGKHMST QREPLPIVTFQLIPKGSIA QAAGAPQTQSSCPPAVAG PLPSMYQIPEMPRLPSVAF PPTMMPQQEGQVAQTIVP TYHPFPASVGKYPTPPSQ HSYASSNAAERTPSHGGH LQGEHPYLTPSPESPDQW SSSSPHSASDWSDVTTSP PGGGGGGQRGPGTHMSE PPHSNMQVYA		
Notch2-Fc, внеклеточный домен	H	Q04721 (Notch2) DB0128 1 (Abatacept)	Uniprot (Notch2) DrugBank (Abatacept)	A26-A1677 (Notch2)	lqcrdgyepcvnegmctvtyhngtgy ckcpegflgeycqhrdpceknrcqng gtcvaqamlgkatrcasgftgedcqy stshpcfvsrplnggtchmlsrdyec tcqvfgtkecqwdaclshpcangst cttvanqfsccltftgqkcedvnec dipghcqhggtclnlpgsyqcqcpqg	Внеклеточный домен Notch2 с Fc из Abatacept	SEQ ID NO: 7

Название	Соединение (М/Н)	№ доступа	Размещение доступа	Положения	Последовательность AA	Примечания	SEQ ID NO:
H					ftgqycdslyvpcapspcvnggtrqt gdftfecnclpgfegstcerniddcpnh rcqnggvcvdgvntynrcppqwtg qfctedvdeclqpnacqnggtcanrn ggygcvcvngwsgddcseniddcaf asctpgstcidrvasfscmcpegkagll chlddacinpchkgalcdtnplngqy ictcpqykgadctedvdecamansn pcehagkcvntdgafhceclkgyagp rcemdinechsdpcqndatcldkigg ftclcmpgfkgyhceleinecqsnpvcv nngqcvdkvnrfqclcppgftgpvcq ididdcsstplngakci dhpngyecq catgftgvlceenidncdpdpchhgqc qdgidstycicnpgymgaicsdqide cysspclndgrcidlvngyqcncqpgt sgvnceinfddcasnpihgicmdgi nryscvcspgftgqrcnidi decasp crkgatcingvngfricpegphhpsc ysqvneclsnpihginctgglsgykl cdagwvgincedkneclsnpcqng gtdnlvngyrctckkgfkgyncqvn idecasnplnqgtcfddisgytchcvl pytgkncqtvlapcspnpcenaavck espnfesytclcapgwqgqrctidide ciskpcmnhglchntqgsymcecpe gfsmdceediddclanpcqnggsc mdgvntfscclpgftgdkcqtdmne clsepcknggtsdyvnsytckcagf dgvhcenninctesscfnggtcvdgi nsfscclpvgftgsfclheinecsshpc negtcvdglgtyrcsplgytgkncqtl		

Название	Соединение (М/Н)	№ доступа	Размещение доступа	Положения	Последовательность AA	Примечания	SEQ ID NO:
					vnlsrspcknkgctcvqkkaesqclcp sgwagaycdvpngscdiaasrrgvlv ehlcqhsqvcinagnthycqcplytg syceeqldecasnpcqhgatcsdfigg yrcecvpgyqgvnceyevdecqnqp cqnggtcidlvnhfkscppgtrgllce eniddcargphclnggqcmdriggys crclpgfagercegdineclsnpcsseg sldciglndylcvrsaftgrhcetfvd vcpqmpclnggtcavasmpdgfic rcpvgfsgarcqsscgvkcrkgeqc vhtasgprfcpsprdcsgcasspcq hggshpqrpppyscqappfsgsr celytappstppatclsqcadkardg vcdeacnshacqwdggdcsltmenp wancssplpcwdyinnqcdelcntve clfdnfcqgnsktckydycadhfk dnhcdqgcenseecgwdglcaadqp enlaegtlvivvlppeqllqdarsflr algtllhtnlrikrdsgelmvypyge ksaamkkqrmtrslpgeqevags kvfleidnrqcvqsdhcfkntdaaaa llashaiqgtlsyplsvsvsesltpertq QEPKSSDKTHTSPPSPAPE LLGGSSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKC KVS NKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSD		

Название	Соединение (М/Н)	№ доступа	Размещение доступа	Положения	Последовательность AA	Примечания	SEQ ID NO:
					IAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLT DKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK		
Notch2-Fc, внеклеточный домен	M	O35516 (Notch2) DB01281 (Abatacept)	Uniprot (Notch2) DrugBank (Abatacept)	A26-A1679 (Notch2)	lqcrggqepcvnegtcvtyhngtgfcr cpegflgeycqhrdpceknrcqnggt cvpqgmlgkatrcapgftgedcqys tshpcfvsrpcqnggtchmlsrdyec tcqvfgtgkqcqwtadclshpcengst ctsvasqfscpcpagltgkceadine cdipgrcqhggtclnlpgsyrccpqq ftgqhcdspyvpcapspcvnggtcrqt gdftfecnclpgfegstcerniddcpnh kcqnggvcdgvntyncrcppqwtg qfctedvdecllqpnaqnggtctnrn ggygcvcvngwsgddcseniddcay asctpgstcidrvasfscclpegkagllc hlddacinpchkgalcdtnplngqyi ctcpqgykgadctedvdecamansn pcehagkcvntdgafhceclkgaygp rcemdinechsdpcqndatcldkigg ftclcmpgfkgyhcelevnecqsnpc vnngqcvdkvnrfqclcppgftgpvc qididdcsstpcngakcihpnyec qcatgftgilcdenidncdpdpchhgq cqdgidsyticnpgymgaicsdqid ecysspcldngrcidlvngyqcncqp gtsglnceinfddcasnpcmhgvcvd ginryscvcspgftgqrcnididecasn pckrgatcindvngfricpegphhps cysqvneclsnpcihgnetgglsgykc lcdagwvgncevdkneclsnpcqn	Внеклеточный домен Notch2 с Fc из Abatacept	SEQ ID NO: 8

Название	Соединение (М/Н)	№ доступа	Размещение доступа	Положения	Последовательность AA	Примечания	SEQ ID NO:
					ggtcnnlvngyrctckkgfkgyncqv nidecasnpclnqgtcfddvsgytchc mlpytgkncqtvlapcspnpcenaav ckeapnfesfsclcapgwqgkrctvd vdeciskpcmnnngvchntqgsyvce cppgfsmdceedindclanpcqng gscvdhvntfscqchpgfigdkcqt mneclsepcknggtcsdyvnsytctc pagfhgvhcennidectesscfnggtc vdginsfsclcpvgftgpfclhdinecs snpclnagtcvdglgtyrciplgytgk ncqtlvnlcsrspcknkgctvqekarp hclcppgwdgaycdvlnvsckaaalq kgvpvehlcqhsiginagnthhcqc plgytgsyceeqldecasnpcqhgatc ndfiggyrcecvpgyqgvnceyevd ecqnqpcqnggtcidlvnhfkcspp gtrglleenidecaggphclnggqcv driggytcrclpgfagercegdinecls npcsegsldcvqlknnyncicrsaftg rhcetfldvcppkpcclnggtcavas mpdgficrcppgfsqarcqsscgvk errgeqcihtdsgprcfclnpkdcsegc asnpcqhggtcypqrpphysrcpp sfggshcelytaptstppatcqsycad kardgicdeacnshacqwdggdclt medpwantstlrcweyinnqcd cntaeclfdnfecqrnsktckydka dhfkdnhdqgcensecgwdgldca sdqpenlaegtliivllppeqllqdsrs flralgtllhtnlrikqdsqgalmvpyf geksaamkkqkmtrslpeegeqeq		

Название	Соединение (М/Н)	№ доступа	Размещение доступа	Положения	Последовательность АА	Примечания	SEQ ID NO:
					evigskifleidnrqcvqdsdqcfkntd aaaallashaiqgtsyplsvfselesp rnaqQEPKSSDKTHTSPPSP APELLGGSSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSGDSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFCSSV MHEALHNHYTQKSLSLSP GK		
Jagged-2-Fc	H	Q9Y219 (Jagged 2) DB0128 1 (Abatacept)	Uniprot (Jagged 2) DrugBank (Abatacept)	A27-A1080 (Jagged2)	arpmgyfelqsalrnvngellsgacc dgdgrttraggcghdecptyrvclke yqakvtptgpcsyghgatpvlgnsf ylppagaagdrararaggdqpdlv vipfqfawprsflliveawdndttp neelliervshagminpedrwlshfs ghvahlelqirvrdenyysatcnkfc prndffghytcdqygnkacmdgwm gkeckeavckqgcnlhggctvpgec rcsygwqgrfcdecvpypgcvhgsc vepwqncetnwgllcdkdlncg shhpctnggtcinaepdyrctcpdgy sgrncekaehactsnpcanggschev psgfechcpgswgptcaldidcasn pcaaggtcvdqydgfecicpeqwvg atcqldanecegkpclnafsknligg	Строчными буквами представлена последовательность аминокислотной цепи Jagged-2 без сигнального пептида	SEQ ID NO: 9

Название	Соединение (М/Н)	№ доступа	Размещение доступа	Положения	Последовательность AA	Примечания	SEQ ID NO:
					<p>yycdcipgwkginchinvndcrgqc qhggctckdlvngyqvcprgfggrhc elerdecasspchsgglcedladgfhc hcppgfsgplcevdvdlcepspcrng arcynlegdyucacpddfkgkncsvp repcpggacrvidgcgsdagpgmpg taasgvcgphgrcvsqpggnfscicds gftgtycheniddclgqpcrnggtcide vdafrfcpsgwegelcdtnpndclp dpchsrgrcydlvndfycacddgwk gktchsrefqcdaytcsnggtcydsgd tfrcacppgwkgstcavaknssclpnp cvnggtcvsgasfscicrdgwegrtc thntndcnplpcynggicvdgvnwfr cecapgfagpdcrinidecqsspcayg atcvdeingyrscppgragprcqevi gfgrscwsrgtpfphgsswvedcncs rcldgrrdeskvwcgwkpcllagqpe alsaqcplgqrclkapgqclrpcea wgecgaeppstpclprsglhdnca rltlhfnrdhvpqgtvgaicsgirslpat ravardrllvllcdrassgasavevavsf spardlpdssliqgaahaivaaitqrgn sslllavtevkvetvvtggsst</p> <p>QEPKSSDKTHTSPPSPAPE LLGGSSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKC KVS NKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSRDEL</p>	<p>AA 24- 1080. Заглавн ыми буквами представ лена Fc из Abatacep t</p>	

Название	Соединение (М/Н)	№ доступа	Размещение доступа	Положения	Последовательность AA	Примечания	SEQ ID NO:
					TKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK		
UMOD	H	P07911	Uniprot	Полная длина	MGQPSLTWMLMVVVAS WFITTAATDTSEARWCSE CHSNATCTEDEAVTTCTC QEGFTGDGLTCVDLDEC AIPGAHNCSANSSCVNTP GSFSCVCEPGEFRLSPGLGC TDVDECAEPGLSHCHALA TCVNVVGSYLCVCPAGY RGDGWHCECSPGSCGPG LDCVPEGDALVCADPCQ AHRTLDEYWRSTEYGE YACDIDLRGWYRFVGQG GARMAETCVPVLRNTA APMWLNGTHPSSDEGIVS RKACAHWSGHCCLWDA SVQVKACAGGYVYNLT APPECHLAYCTDPSSVEG TCECSIDEDCKSNNGRW HCQCKQDFNITDISLLEHR LECGANDMKVSLGKCQL KSLGFDKVFMYLSDSRCS GFNDRDNRDWVSVVTPA RDGPCGTVLTRNETHATY SNTLYLADEIIRDLNIKIN FACSYPLDMKVSLKTALQ PMVSALNIRVGGTGMFT VRMALFQTPSYTQPYQGS	1-24 представляет собой сигнальный пептид; 25-614 уромодулин; примечание: 25-587 представляет собой секреторную форму; 615-640 отщепляется в зрелой форме	SEQ ID NO: 10

Название	Соединение (М/Н)	№ доступа	Размещение доступа	Положения	Последовательность AA	Примечания	SEQ ID NO:
					SVTLSTEAFLYVGTMLDG GDLSRFALLMTNCYATPS SNATDPLKYFIIQDRCPHT RDSTIQVVENGESSQGRF SVQMFRFAGNYDLVYLH CEVYLCDTMNEKCKPTC SGTRFRSGSVIDQSRVLNL GPITRKGVQATVSRAFSS LGLLKVWLPLLLSATLTL TFQ		
UMOD	M	Q91X17	Uniprot	Полная длина	MGIPLTWMLLVMMVTS WFTLAEASNSTEARRCSE CHNNATCTVDGVVTTCS CQTGFTGDGLVCEDMDE CATPWTHNCSNSSCVNTP GSFKCSCQDGFRLTPELS CTDVDECSEQGLSNCHAL ATCVNTEGDYLCVCEPGF TGDGWYCECSPGSCEPGL DCLPQGPDGKLVQDPC NTYETLTEYWRSTEYGV GYSCDAGLHGWRFTGQ GGVRMAETCVPVLCNT AAPMWLNGSHPSSEGIV SRTACAHWSDQCCRWST EIQVKACPGGFYIYNLTA PPECNLAYCTDPSSVEGT CEECRVDEDCISDNGRWR CQCKQDSNITDVSQLEYR LECGANDIKMSLRKCQLQ SLGFMNVFMYLNDRQCS GFSESDERDWMSIVTPAR	1-24 представляет собой сигнальный пептид; 25-618 уромодулин; примечание: 25-588 представляет собой секреторную форму; 619-642 отщепляется в	SEQ ID NO: 11

Название	Соединение (М/Н)	№ доступа	Размещение доступа	Положения	Последовательность AA	Примечания	SEQ ID NO:
					NGPCGTVLRNETHATYS NTLYLANAIIIRDIIIRMNF ECSYPLDMKVSLKTSLQP MVSALNISLGGTGKFTVR MALFQSPTYTQPHQGPSV MLSTEAFLYVGTMLDGG DLSRFVLLMTNCYATPSS NSTDPVKYFIIQDSCRTE DTTIQVTENGESSQARFS VQMFRAFAGNYDLVYLHC EVYLCDSTSEQCKPTCSG TRFRSGNFIDQTRVLNLG PITRQGVQASVSKAASSN LRLLSIWLLLFP SATLIFM VQ	зрелой форме	
MEP 1B	H	Q16820	Uniprot	Полная длина	MDLWNLSWFLFLDALLV ISGLATPENFDVDGGMDQ DIFDINEGLGLDLFEGDIR LDRAQIRNSIIGEKYRWP HTIPYVLEDSLEMNAKGV ILNAFERYRLKTCIDFKP WAGETNYISVFKGSGCW SSVGNR RVGKQELSIGAN CDRIATVQHEFLHALGFW HEQSRSDRDDYVRIMWD RILSGREHNFNTYSDDISD SLNVPYDYTSVMHYSKT AFQNGTEPTIVTRISDFED VIGQRMDFSDS DLLKLNQ LYNCS SLSFMDSCSFELE NVCGM IQSSGDNADWQR VSQVPRGPESDHSNMGQ	1-22 представ ляет собой сигнальн ый пептид; 23-652 представ ляет собой внеклето чный домен; 653-673 представ ляет	SEQ ID N O: 12

Название	Соединение (М/Н)	№ доступа	Размещение доступа	Положения	Последовательность AA	Примечания	SEQ ID NO:
					CQGSFFMHFDSSSVNVG ATAVLESRTLYPKRGFQC LQFYLYNSGSESDQLNIYI REYSADNVDGNLTLVEEI KEIPTGSWQLYHVTLKVT KKFRVVFEGRKSGASLG GLSIDDINLSETRCPHHIW HIRNFTQFIGSPNGTLYSP PFYSSKGYAFQIYLNLAH VTNAGIYFHLISGANDDQ LQWPCPWQQATMTLLDQ NPDIRQRMSNQRSITDPF MTTDNGNYFWDRPSKVG TVALFSNGTQFRRGGGY GTSAFITHERLKS RDFIKG DDVYILLTVEDISHLNSTQ IQLTPAPSVQDLCSKTTCK NDGVCTVRDGKAECRCQ SGEDWWYMGERCEKRG STRDTIVIAVSSTVAVFAL MLIITLVSVYCTRKKYRE RMSSNRPNLTPQNQHAF	собой трансме мбранны й домен; 674-701 представ ляет собой цитозоль ный домен	
MEP 1B	M	Q61847	Uniprot	Полная длина	MDARHQPWFLVFATFL VSGLPAPEKFKDIDGGI DQDIFDINQGLGLDLFEG DIKLEANGKNSIIGDHKR WPHTIPYVLEDSLEMNAK GVILNAFERYRLKTCIDFK PWSGEANYISVFKGSGC WSSVGNIHAGKQELSIGT NCDRIATVQHEFLHALGF WHEQSRADRDDYVIIW	1-20 представ ляет собой сигнальн ый пептид; 21-654 представ ляет	SEQ ID N O: 13

Название	Соединение (М/Н)	№ доступа	Размещение доступа	Положения	Последовательность AA	Примечания	SEQ ID NO:
					DRIQPGKEHNFNIYND SDSLNVPYDYTSVMHYS KTAFAQNGTESTIVTRISEF EDVIGQRMDFSDYDLLKL NQLYNCTSSLSFMDSCDF ELENICGMIQSSGDSADW QRVSQVLSGPESDHSKM GQCKDSGFFMHFN TSILN EGATAMLESRLLYPKRGF QCLEFYLYNSGSGNDQLN IYTREYTTGQQGGVLT LQ RQIKEVPIGSWQLHYVTL QVTKKFRVVFEGLRGPGT SSGGLSIDDINLSETRCPH HIWHIQNFTQILGGQDTS VYSPPFYSSKGYAFQIYM DLRSSTNVGIYFHLISGAN DDQLQWPCPWQQATMT LLDQNPDIRQRMFNQRSI TTDPTMTSDNGSYFWDR PSKVGVTDFPNGTQFSR GIGYGTTVFITRERLKSRE FIKGDDIYILLTVEDISHLN STSAVPDPVPTLAVHNAC SEVVCQNGGICVVQDGR AECKCPAGEDWWYMGK RCEKRGSTRDTVIIAVSST VTVFAVMLIITLVS VYCT RRKYRKKARANTAAMTL ENQHAF	с собой внеклеточный домен; 655-678 представляет с собой трансмембранной домен; 679-704 представляет с собой цитозольный домен	
IL11 RA	H	Q14626	Uniprot	Полная	MSSSCSGLSRVLVAVATA LVSASSPCPQAWGPPGVQ	1-22 представ	SEQ ID N

Название	Соединение (М/Н)	№ доступа	Размещение доступа	Положения	Последовательность AA	Примечания	SEQ ID NO:
				длина	YGQPGRSVKLCPPGVTA GDPVSWFRDGEPKLLQGP DSGLGHELVLAQADSTDE GTYICQTLDGALGGTVTL QLGYPPARPVVSCQAAD YENFSCTWSPSQISGLPTR YLTSYRKKTVLGADSQR RSPSTGPWPCPDPLGAA RCVVHGAEFWSQYRINV TEVNPLGASTRLLDVSLQ SILRPDPPQGLRVESVPGY PRRLRASWTYPASWPCQP HFLLKFRLQYRPAQHPA WSTVEPAGLEEVITDAVA GLPHAVRVSARDFLDAG TWSTWSPEAWGTPSTGTI PKEIPAWGQLHTQPEVEP QVDSPPRPSLQHPRL DHRDSVEQVAVLASLGIL SFLGLVAGALALGLWLR LRRGGKDGSPKPGFLASV IPVDRRPGAPNL	ляет собой сигнальн ый пептид; 23-422 представ ляет собой полный IL11Ra; 371-391 представ ляет собой трансме мбранны й домен; 392-422 представ ляет собой цитоплаз матичес кий домен	O: 14
IL11 RA	M	Q64385	Uniprot	Полна я длина	MSSSCSGLTRVLVAVATA LVSSS SPCPQAWGPPGVQYGQP GRPVMLCCPGVSAGTPVS WFRDGDSTRLLQGPDSGL GHRLVLAQVDSPEDEGTY	1-23 представ ляет собой сигнальн ый	SEQ ID N O: 15

Название	Соединение (М/Н)	№ доступа	Размещение доступа	Положения	Последовательность AA	Примечания	SEQ ID NO:
					VCQTLDGVSSGGMVTLKL GFPPARPEVSCQAVDYEN FSCTWSPGQVSGLPTRYL TSYRKKTLPGAESQRESP STGPWPCPQDPLEASRCV VHGAEFWSEYRINVTEVN PLGASTCLLDVRLQSILRP DPPQGLRVESVPGYPRRL HASWTYPASWRRQPHFL LKFRLQYRPAQHPAWST VEPIGLEEVITDAVAGLPH AVRVSARDFLDAGTWSA WSPEAWGTPSTGPLQDEI PDWSQGHGQQLEAVVAQ EDSPAPARPSLQDPRPLD HRDPLEQVAVLASLGIFS CLGLAVGALALGLWLRL RRSGKDGPKPGLLAPMI PVEKLPGIPNLQRTPENFS	пептид; 24-432 представляет собой полный IL11Ra; 373-393 представляет собой трансмембранный домен; 394-432 представляет собой цитоплазматический домен	
IL11RA, внеклеточный домен	H	Q14626	Uniprot	A23-391	SSPCPQAWGPPGVQYGQP GRSVKLCCPGVTAGDPVS WFRDGEKLLQGPDSGL GHELVLAQADSTDEGTYI CQTLDGALGGTVTLQLG YPPARPVVSCQAADYENF SCTWSPSQISGLPTRYLTS YRKKTVLGADSQRRSPST GPWPCPQDPLGAARCVV HGAEFWSQYRINVTEVNP		SEQ ID NO: 16

Название	Соединение (М/Н)	№ доступа	Размещение доступа	Положения	Последовательность AA	Примечания	SEQ ID NO:
					LGASTRLLDVSLQILRPD PPQGLRVESVPGYPRRLR ASWTYPASWPCQPHLL KFRLQYRPAQHPAWSTV EPAGLEEVITDAVAGLPH AVRVSARDFLDAGTWST WSPEAWGTPSTGTIPKEIP AWGQLHTQPEVEPQVDS PAPPRPSLQHPRLLDHR DSVEQVAVLA		
IL11 RA, внеклеточный домен	М	Q64385	Uniprot	A24- A393	SPCPQAWGPPGVQYGQP GRPVMLCCPGVSAGTPVS WFRDGDSTRLLQGPDSGL GHRLVLAQVDSPEGTY VCQTLDGVS GGMVTLKL GFPPARPEVSCQAVDYEN FSCTWSPGQVSGLPTRYL TSYRKKTLPGAESQRESP STGPWPCPDPLEASRCV VHGAEFWSEYRINVTEVN PLGASTCLLDVRLQILRP DPPQGLRVESVPGYPRRL HASWTYPASWRRQPHFL LKFRLQYRPAQHPAWST VEPIGLEEVITDAVAGLPH AVRVSARDFLDAGTWSA WSPEAWGTPSTGPLQDEI PDWSQGHGQQLEAVVAQ EDSPAPARPSLQDPRPLD HRDPLEQVAV		SEQ ID NO: 17
IL11	Н	P20809	Uniprot	Полная	MNCVCRLVLVLSLWPD TAVAPGPPPGPPRVSPDPR	1-22 представ	SEQ ID N

Название	Соединение (М/Н)	№ доступа	Размещение доступа	Положения	Последовательность АА	Примечания	SEQ ID NO:
				длина	AELDSTVLLTRSLLADTR QLAAQLRDKFPADGDHN LDSLPTLAMSAGALGALQ LPGVLTRLRADLLSYLRH VQWLRRAGGSSLKTLEPE LGTLQARLDRLRLRLQLL MSRLALPQPPDPPAPPLA PPSSAWGGIRAANAILGG LHLTLDWAVRGLLLLKT RL	ялет собой сигнальн ый пептид; 23-199 представ ялет собой IL11	O: 18

Получение композиций на основе ANDbody

Получение полипептидов на основе ANDbody

Полипептиды ANDbody по настоящему изобретению можно получить любыми подходящими способами. Например, все или часть ANDbody может экспрессироваться клеткой-хозяином, содержащей нуклеотид, который кодирует ANDbody. Такие способы получения терапевтического полипептида являются стандартными в данной области техники. См., в целом, Smales & James (Eds.), *Therapeutic Proteins: Methods and Protocols (Methods in Molecular Biology)*, Humana Press (2005); и Crommelin, Sindelar & Meibohm (Eds.), *Pharmaceutical Biotechnology: Fundamentals and Applications*, Springer (2013).

Способы получения ANDbody могут предусматривать экспрессию в клетках млекопитающих, хотя продуцирование рекомбинантных белков также можно обеспечить с помощью клеток насекомых, дрожжей, бактерий или других клеток под контролем соответствующих промоторов. Векторы экспрессии млекопитающих могут содержать нетранскрибируемые элементы, такие как точка начала репликации, подходящий промотор и энхансер, и другие 5'- или 3'-фланкирующие нетранскрибируемые последовательности, и 5'- или 3'-нетранслируемые последовательности, такие как необходимые сайты связывания рибосомы, сайт полиаденилирования, донорный и акцепторный сайты сплайсинга и последовательности терминации. Последовательности ДНК, происходящие из генома вируса SV40, например, точку начала репликации SV40, ранний промотор, энхансер, сайты сплайсинга и полиаденилирования, можно применять для обеспечения других генетических элементов, требуемых для экспрессии гетерологичной последовательности ДНК. Подходящие векторы клонирования и экспрессии для применения с клетками-хозяевами бактерий, грибов, дрожжей и

млекопитающих описаны в Green & Sambrook, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual (Fourth Edition)*, Cold Spring Harbor Laboratory Press (2012).

Для экспрессии и изготовления ANDbody, описанного в данном документе, можно использовать различные системы культивирования на основе клеток млекопитающих. Примеры систем экспрессии в клетках млекопитающих включают клетки CHO, клетки COS, линии клеток HeLA и ВНК. Способы культивирования клеток-хозяев для получения терапевтических средств на основе белка описаны, например, в работе Zhou and Kantardjieff (Eds.), *Mammalian Cell Cultures for Biologics Manufacturing (Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology)*, Springer (2014). Очистка терапевтических средств на основе белка описана в работе Franks, *Protein Biotechnology: Isolation, Characterization, and Stabilization*, Humana Press (2013); и в Cutler, *Protein Purification Protocols (Methods in Molecular Biology)*, Humana Press (2010). Составление терапевтических средств на основе белка описано в работе Meyer (Ed.), *Therapeutic Protein Drug Products: Practical Approaches to formulation in the Laboratory, Manufacturing, and the Clinic*, Woodhead Publishing Series (2012).

Методики получения антител известны. См., например, Zhiqiang (Editor), *Therapeutic Monoclonal Antibodies: From Bench to Clinic*. 1st Edition. Wiley 2009; Greenfield (Ed.) *Antibodies: A Laboratory Manual*. (Second edition) Cold Spring Harbor Laboratory Press 2013; Ferrara et al. 2012. Using Phage and Yeast Display to Select Hundreds of Monoclonal Antibodies: Application to Antigen 85, a Tuberculosis Biomarker. *PLoS ONE* 7(11): e49535, в отношении способов получения рекомбинантных антител, включая конструирование антител, применение вырожденных олигонуклеотидов, 5'-RACE, фагового дисплея и мутагенеза; тестирования и определения характеристик антител; фармакокинетики и фармакодинамики антител; очистки и хранения антител и методик скрининга и мечения.

Получение РНК ANDbody

В некоторых вариантах осуществления РНК ANDbody можно получить, например, для доставки субъекту. Как правило, терапевтические мРНК получают путем транскрипции *in vitro*. Модификации, такие как включение модифицированных оснований, аналогов 5'-кэпа и поли(А)-хвостов, могут оптимизировать активность и функцию. Например, трансляции и стабильности мРНК можно достичь путем модификаций кэпа и поли(А)-хвоста. Например, включение аналогов кэпа, таких как ARCA (антиинвертированных аналогов кэпа), и поли(А)-хвоста длиной 100-200 п.н. в мРНК, транскрибируемые *in vitro* (IVT), улучшает экспрессию и стабильность (Kaczmarek et al. *Genome Medicine* (2017) 9:60). Новые типы аналогов кэпа, такие как кэпы, модифицированные 1,2-дитиодифосфатом, могут дополнительно улучшить эффективность трансляции

(Strenkowska et al. *Nucleic Acids Res.* 2016;44:9578–90). Оптимизация кодонов также может усилить эффективность синтеза белка и ограничить дестабилизацию мРНК редкими кодонами (Presnyak et al. *Cell.* 2015;160:1111–24. 93; Thess et al. *Mol Ther.* 2015;23: 1456–64). Модифицирование 3'- и 5'-нетранслируемых областей (UTR), которые содержат последовательности, ответственные за рекрутирование РНК-связывающих белков (RBP) и miRNA, может повысить уровень белкового продукта (Kaczmarek). Кроме того, UTR можно модифицировать для кодирования регуляторных элементов (например, мотивов К-поворота и сайтов связывания miRNA), чтобы контролировать экспрессию РНК клеточноспецифическим способом (Wroblewska et al. *Nat Biotechnol.* 2015;33:839–41). Модификации оснований РНК (например, мРНК с включением псевдоуридина, например, N1-метилпсевдоуридина) способствуют маскировке иммуностимулирующей активности мРНК и повышают трансляцию мРНК за счет усиления инициации трансляции (Andries et al. *J Control Release.* 2015;217:337–44; Svitkin et al. *Nucleic Acids Res.* 2017;45:6023–36). Композиции на основе мРНК и способы их изготовления известны и раскрыты, например, в документах WO2016011306; WO2016014846; WO2016022914; WO2016077123; WO2016164762; WO2016201377; WO2017049275; US9937233; US8710200; US10022425; US9878056; US9572897; Jemielity et al. *RNA.* 2003;9:1108–22. 90; Mockey et al. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;340:1062–8. 91; Strenkowska et al. *Nucleic Acids Res.* 2016;44:9578–90. 92; Presnyak et al. *Cell.* 2015;160:1111–24. 93; Kaczmarek et al. *Genome Medicine* (2017) 9:60.

Получение ANDbody с измененной аффинностью

ANDbody с сайтами связывания с измененной аффинностью можно получить с применением способов, известных в данной области техники, например, ANDbody можно сконструировать с наличием сайта связывания мишени, который характеризуется сниженной аффинностью к эффекторной мишени. См., например, патент США № 10654928. В целом, ANDbody можно модифицировать для изменения аффинности сайта, связывающего эффекторную мишень, к его эффекторной мишени или для изменения аффинности сайта, связывающего адресную мишень, к его адресной мишени. Модификация может повышать или снижать аффинность к партнеру по связыванию сайта связывания.

Оценка мишеней и "адресов"

Экспрессию терапевтической мишени можно оценивать на уровне либо РНК, либо белка с применением способов, известных в данной области техники. В вариантах осуществления экспрессию терапевтической мишени оценивают путем измерения экспрессии РНК, например, с применением набора данных последовательностей РНК в

качестве косвенного показателя уровней экспрессии белка. Наборы данных РНК включают в себя набор данных из проекта "Экспрессия генотипа ткани" (GTEx) (см., например, <https://www.genome.gov/Funded-Programs-Projects/Genotype-Tissue-Expression-Project>) или набор данных из проекта "Атлас белков человека" (HPA) (<https://www.proteinatlas.org/>).

Неограничивающий перечень тканей, в которых можно оценить экспрессию терапевтической мишени, включает, например, малую слюнную железу, щитовидную железу, легкое, молочную железу (ткань молочной железы), поджелудочную железу, надпочечник, печень, почку (корковое вещество), почку (мозговое вещество), висцеральную жировую ткань (сальник), тонкую кишку – терминальный отдел подвздошной кишки, фаллопиеву трубу, яичник, матку, кожу, не подвергающуюся воздействию солнечных лучей (надлобковую); шейку матки – эндоцервикс, шейку матки – экзоцервикс, влагалище, кожу, подвергающуюся воздействию солнечных лучей (голени), клетки коры передней части поясной извилины (BA24), хвостатое тело (базальные ганглии), путамен (базальные ганглии), прилежащее ядро (базальные ганглии), гипоталамус, миндалина, гиппокамп, мозжечок/полушарие мозжечка, черную субстанцию, гипофиз, спинной мозг (шейный отдел), артерию – аорту, сердце – ушко предсердия, коронарную артерию – сердце, левый желудочек, пищевод – слизистую оболочку, пищевод – мышечный слой, пищевод – желудочно-пищеводный переход, селезенку, желудок, поперечно-ободочную кишку, сигмовидную кишку, яичко, цельную кровь, клетки (EBV-трансформированные лимфоциты), ткани большеберцовой артерии или большеберцового нерва.

Адресные маркеры можно оценивать с применением способов, хорошо известных в данной области техники, например, экспрессию генов можно оценить на уровне мРНК с применением анализов методом нозерн-блоттинга, кДНК или олигонуклеотидных микрочипов или секвенирования (например, секвенирования РНК), или на уровне экспрессии белка с применением белковых микрочипов, анализов методом вестерн-блоттинга, проточной цитометрии, иммуногистохимии и т. д. Модификации можно оценивать, например, с применением антител, которые являются специфическими для конкретной модифицированной формы белка, например, фосфоспецифических антител, или масс-спектрометрии.

Варианты применения ANDbody

ANDbody и фармацевтические композиции на их основе, предусмотренные в данном документе, являются подходящими для введения субъекту, нуждающемуся в этом, где субъект представляет собой человека или животное, отличное от человека, например,

подходящими для терапевтического применения у человека или ветеринарного применения.

Ветеринарное применение включает применение для лечения млекопитающих, включая коммерчески значимых млекопитающих, например, домашних питомцев и домашний скот, таких как крупный рогатый скот, свиньи, лошади, овцы, козы, кошки, собаки, мыши и/или крысы, и/или птиц, включая коммерчески значимых птиц, таких как попугаи, домашняя птица, цыплята, утки, гуси, куры или петухи и/или индейки; животных зоопарка, например, представителя семейства кошачьих; животных, отличных от млекопитающих, например рептилий, рыб, земноводных и т. д.

Настоящее изобретение дополнительно направлено на субъекта или клетку-субъекта, содержащие композицию на основе ANDbody, описанную в данном документе. В некоторых вариантах осуществления субъект или клетка-субъект представляют собой растение, насекомое, бактерии, грибок, позвоночное животное, млекопитающее (например, человека) или другой организм или клетку.

В некоторых вариантах осуществления субъект или клетку-субъекта приводят в контакт с композицией на основе ANDbody (например, им ее доставляют или вводят). В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой млекопитающее, такое как человек. Количество композиции на основе ANDbody, продукта экспрессии или их обоих у субъекта может быть измерено в любое время после введения.

Фармацевтические композиции

Фармацевтические композиции на основе полипептида

Описанные в данном документе композиции на основе ANDbody (например, композиции на основе полипептида или РНК ANDbody) можно вводить субъекту, нуждающемуся в этом. В настоящее изобретение включены фармацевтические композиции, которые включают композицию на основе ANDbody в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

Составление белковых терапевтических средств является стандартным. См., например, работу Ribeiro et al., Insights on the Formulation of Recombinant Proteins. Adv Biochem Eng Biotechnol. 2020;171:23-54. doi: 10.1007/10_2019_119. PMID: 31844925.

Фармацевтические композиции на основе РНК

Нуклеиновые кислоты (например, РНК), кодирующие ANDbody, можно альтернативно или дополнительно вводить субъекту. Как правило, терапевтические мРНК получают путем транскрипции *in vitro*. Модификации, такие как включение модифицированных оснований, аналогов 5'-кэпа и поли(А)-хвостов, могут оптимизировать активность и функцию. Например, трансляции и стабильности мРНК можно достичь путем

модификаций кэпа и поли(А)-хвоста. Например, включение аналогов кэпа, таких как ARCA (антиинвертированных аналогов кэпа), и поли(А)-хвоста длиной 100-200 п.н. в мРНК, транскрибируемые *in vitro* (IVT), улучшает экспрессию и стабильность (Kaczmarek et al. *Genome Medicine* (2017) 9:60). Новые типы аналогов кэпа, такие как кэпы, модифицированные 1,2-дитиодифосфатом, могут дополнительно улучшить эффективность трансляции (Strenkowska et al. *Nucleic Acids Res.* 2016;44:9578–90). Оптимизация кодонов также может усилить эффективность синтеза белка и ограничить дестабилизацию мРНК редкими кодонами (Presnyak et al. *Cell.* 2015;160:1111–24. 93; Thess et al. *Mol Ther.* 2015;23: 1456–64). Модифицирование 3'- и 5'-нетранслируемых областей (UTR), которые содержат последовательности, ответственные за рекрутирование РНК-связывающих белков (RBP) и miRNA, может повысить уровень белкового продукта (Kaczmarek). Кроме того, UTR можно модифицировать для кодирования регуляторных элементов (например, мотивов К-поворота и сайтов связывания miRNA), чтобы контролировать экспрессию РНК клеточноспецифическим способом (Wroblewska et al. *Nat Biotechnol.* 2015;33:839–41). Модификации оснований РНК (например, мРНК с включением псевдоуридина, например, N1-метилпсевдоуридина) способствуют маскировке иммуностимулирующей активности мРНК и повышают трансляцию мРНК за счет усиления инициации трансляции (Andries et al. *J Control Release.* 2015;217:337–44; Svitkin et al. *Nucleic Acids Res.* 2017;45:6023–36). Композиции на основе мРНК и способы их изготовления известны и раскрыты, например, в документах WO2016011306; WO2016014846; WO2016022914; WO2016077123; WO2016164762; WO2016201377; WO2017049275; US9937233; US8710200; US10022425; US9878056; US9572897; Jemielity et al. *RNA.* 2003;9:1108–22. 90; Mockey et al. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;340:1062–8. 91; Strenkowska et al. *Nucleic Acids Res.* 2016;44:9578–90. 92; Presnyak et al. *Cell.* 2015;160:1111–24. 93; Kaczmarek et al. *Genome Medicine* (2017) 9:60.

В вариантах осуществления РНК представляет собой кольцевую РНК. См., например, документ WO2019118919, описывающий экспрессию терапевтической РНК, такой как РНК антитела, из кольцевой РНК. В некоторых вариантах осуществления в настоящее изобретение включен кольцевой полирибонуклеотид, который содержит (а) участок внутренней посадки рибосомы (IRES), (b) последовательность экспрессии, кодирующую ANDbody, описанную в данном документе, и не содержащую последовательность поли-А, и (с) элемент терминации. Кольцевую РНК, кодирующую ANDbody, описанную в данном документе, можно доставлять в "голом" виде (т. е. без состава с носителем) или с носителем.

Носители

Липидные наночастицы

Составы описанных в данном документе композиций (например, композиций на основе полипептида или РНК ANDbody) для доставки *in vivo* с носителем включают составы на основе липидных наночастиц (LNP). См., например, патент США № 9764036; патент США № 9682139; Kauffman et al. Nano Lett. 2015;15: 7300-6. 37; Fenton et al. Adv Mater. 2016;28:2939–43). LNP в некоторых вариантах осуществления содержат один или несколько ионных липидов, таких как некатионные липиды (например, нейтральные, или анионные, или цвиттерионные липиды); один или несколько конъюгированных липидов (таких как липиды, конъюгированные с PEG, или липиды, конъюгированные с полимерами, описанные в таблице 5 документа WO2019217941; включенного в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте); один или несколько стероидов (например, холестерин) и необязательно одну или несколько нацеливающих молекул (например, конъюгированные рецепторы, лиганды рецепторов, антитела) или комбинации вышеизложенного.

Липиды, которые можно применять для образования наночастиц (например, липидных наночастиц), включают, например, липиды, описанные в таблице 4 документа WO2019217941, который включен посредством ссылки, например, липидосодержащая наночастица может содержать один или несколько липидов из таблицы 4 документа WO2019217941. Липидные наночастицы могут включать дополнительные элементы, такие как полимеры, такие как полимеры, описанные в таблице 5 документа WO2019217941, включенного посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления конъюгированные липиды в случае их присутствия могут включать одно или несколько из PEG-диацилглицерина (DAG) (такого как 1-(монометоксиполиэтиленгликоль)-2,3-димиристоилглицерин (PEG-DMG)), PEG-диалкилоксипропила (DAA), PEG-фосфолипида, PEG-церамида (Cer), пегилированного фосфатидилэтаноламина (PEG-PE), PEG-сукцинатдиацилглицерина (PEG-DAG) (такого как 4-0-(2',3'-ди(тетрадеканоилокси)пропил-1-0-(ω-метокси(полиэтокси)этил)бутандиоат (PEG-S-DMG)), PEG-диалкоксипропилкарбама, натриевой соли N-(карбонилметоксиполиэтиленгликоль-2000)-1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламина и соединений, описанных в таблице 2 документа WO2019051289 (включенного посредством ссылки) и комбинаций вышеизложенного.

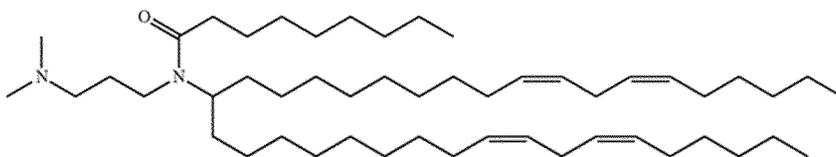
В некоторых вариантах осуществления стероиды, которые могут быть включены в липидные наночастицы, включают одно или несколько из холестерина или производных холестерина, например таких, как в документах WO2009/127060 или US2010/0130588, которые включены посредством ссылки. Дополнительные иллюстративные стероиды

включают фитостерины, включая описанные в Eygeris et al (2020), [dx.doi.org/10.1021/acs.nanolett.0c01386](https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.0c01386), включенном в данный документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления липидная частица содержит ионизируемый липид, некатионный липид, конъюгированный липид, который ингибирует агрегацию частиц, и стерин. Количества этих компонентов могут меняться независимо и для достижения желаемых свойств. Например, в некоторых вариантах осуществления липидная наночастица содержит ионизируемый липид в количестве от приблизительно 20 мол. % до приблизительно 90 мол. % от общего количества липидов (в других вариантах осуществления он может составлять 20-70% (мол.), 30-60% (мол.) или 40-50% (мол.); от приблизительно 50 мол. % до приблизительно 90 мол. % от общего количества липидов, присутствующих в липидной наночастице), некатионный липид в количестве от приблизительно 5 мол. % до приблизительно 30 мол. % от общего количества липидов, конъюгированный липид в количестве от приблизительно 0,5 мол. % до приблизительно 20 мол. % от общего количества липидов и стерин в количестве от приблизительно 20 мол. % до приблизительно 50 мол. % от общего количества липидов. При необходимости соотношение общего количества липидов и нуклеиновой кислоты можно изменять. Например, соотношение общего количества липидов и нуклеиновой кислоты (по массе или весу) может составлять от приблизительно 10: 1 до приблизительно 30: 1.

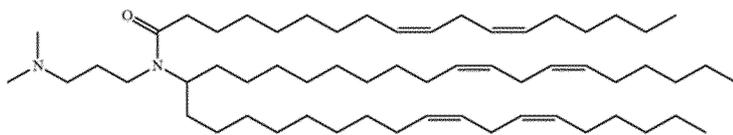
В некоторых вариантах осуществления соотношение липидов и нуклеиновой кислоты (соотношение масса/масса; соотношение вес/вес) может находиться в диапазоне от приблизительно 1: 1 до приблизительно 25: 1, от приблизительно 10: 1 до приблизительно 14: 1, от приблизительно 3: 1 до приблизительно 15: 1, от приблизительно 4: 1 до приблизительно 10: 1, от приблизительно 5: 1 до приблизительно 9: 1 или от приблизительно 6: 1 до приблизительно 9: 1. Количества липидов и нуклеиновой кислоты можно регулировать для обеспечения требуемого соотношения N/P, например, соотношения N/P, составляющего 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или больше. Как правило, общее содержание липидов в составе на основе липидных наночастиц может находиться в диапазоне от приблизительно 5 мг/мл до приблизительно 30 мг/мл.

Некоторые неограничивающие примеры липидных соединений, которые можно применять (например, в комбинации с другими липидными компонентами) для образования липидных наночастиц для доставки композиций, описанных в данном документе, например, нуклеиновой кислоты (например, РНК), описанной в данном документе, включают



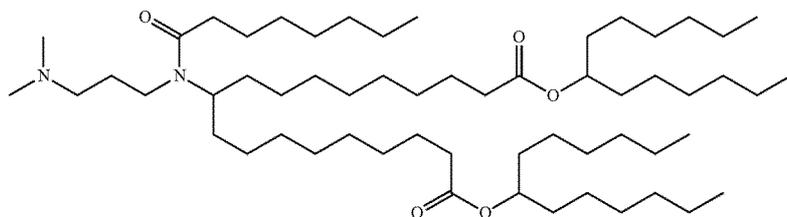
(i)

В некоторых вариантах осуществления LNP, содержащую формулу (i), применяют для доставки композиции на основе РНК ANDbody, описанной в данном документе, в клетки печени и/или гепатоциты.



(ii)

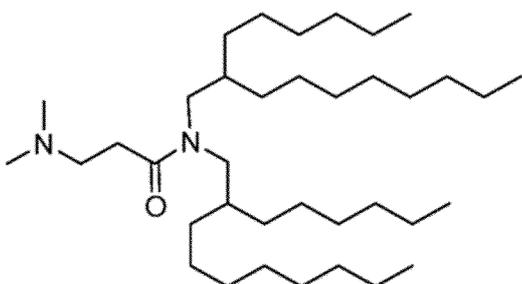
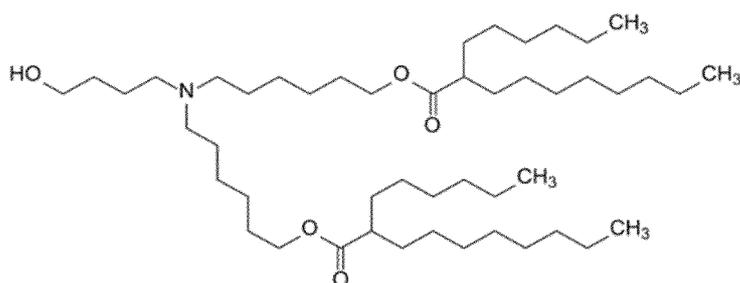
В некоторых вариантах осуществления LNP, содержащую формулу (ii), применяют для доставки композиции на основе РНК ANDbody, описанной в данном документе, в клетки печени и/или гепатоциты.



(iii)

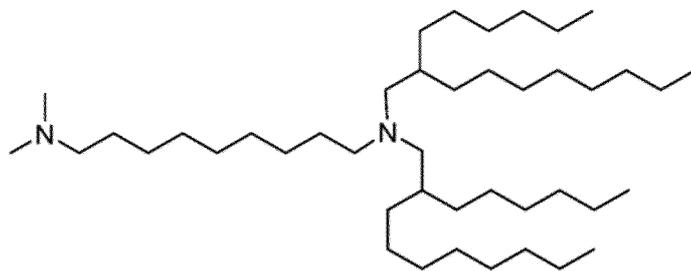
В некоторых вариантах осуществления LNP, содержащую формулу (iii), применяют для доставки композиции на основе РНК ANDbody, описанной в данном документе, в клетки печени и/или гепатоциты.

(iv)



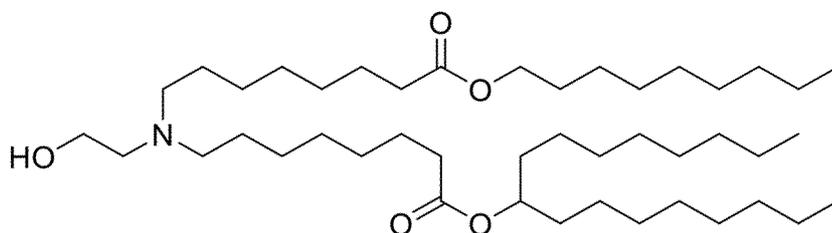
(v)

В некоторых вариантах осуществления LNP, содержащую формулу (v), применяют для доставки композиции на основе РНК ANDbody, описанной в данном документе, в клетки печени и/или гепатоциты.

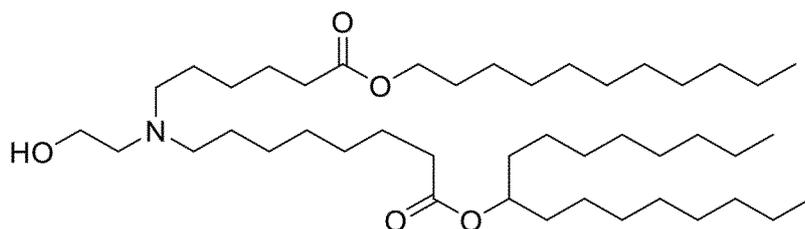


(vi)

В некоторых вариантах осуществления LNP, содержащую формулу (vi), применяют для доставки композиции на основе РНК ANDbody, описанной в данном документе, в клетки печени и/или гепатоциты.

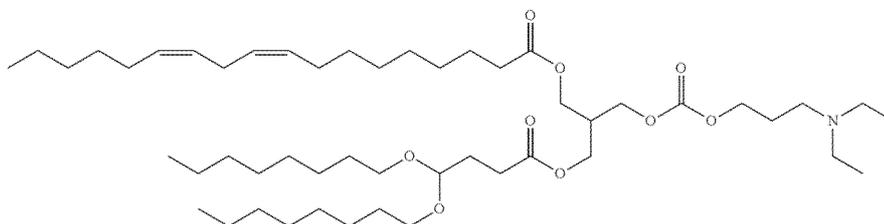


(vii)



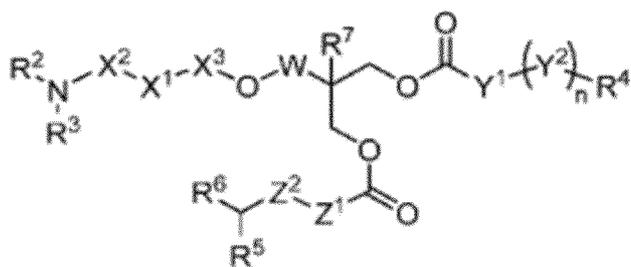
(viii)

В некоторых вариантах осуществления LNP, содержащую формулу (viii), применяют для доставки композиции на основе РНК ANDbody, описанной в данном документе, в клетки печени и/или гепатоциты.



(ix)

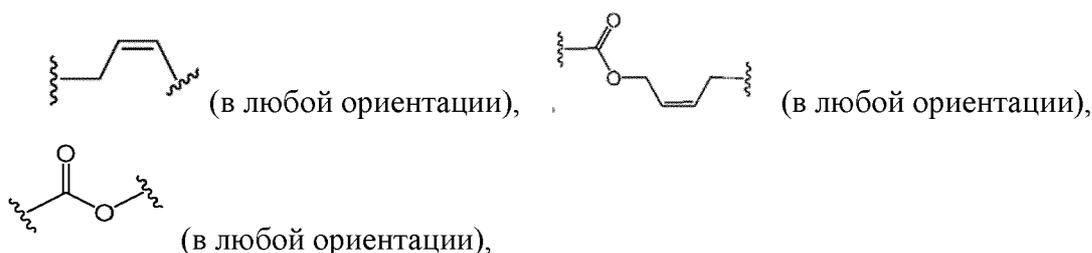
В некоторых вариантах осуществления LNP, содержащую формулу (ix), применяют для доставки композиции на основе РНК ANDbody, описанной в данном документе, в клетки печени и/или гепатоциты.



(x),

где

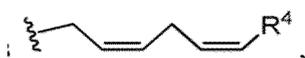
где X1 представляет собой O, NR1 или прямую связь, X2 представляет собой C2-5алкилен, X3 представляет собой C(=O) или прямую связь, R1 представляет собой H или Me, R3 представляет собой Ci-3алкил, R2 представляет собой Ci-3алкил, или R2, взятый вместе с атомом азота, к которому он присоединен, и 1-3 атома углерода из X2 образуют 4-, 5- или 6-членное кольцо, или X1 представляет собой NR1, R1 и R2, взятые вместе с атомами азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо, или R2, взятый вместе с R3 и атомом азота, к которому они присоединены, образует 5-, 6- или 7-членное кольцо, Y1 представляет собой C2-12алкилен, Y2 выбран из



n равняется 0-3, R4 представляет собой Ci-15алкил, Z1 представляет собой Ci-балкилен или прямую связь,

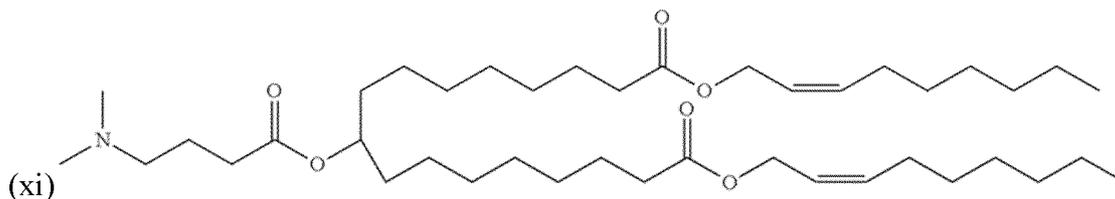
Z² представляет собой (в любой ориентации) или отсутствует, при условии, что если Z1 представляет собой прямую связь, то Z2 отсутствует;

R5 представляет собой C5-9алкил или C6-10алкокси, R6 представляет собой C5-9алкил или C6-10алкокси, W представляет собой метилен или прямую связь, и R7 представляет собой H или Me или их соль, при условии, что если R3 и R2 представляют собой C2алкилы, X1 представляет собой O, X2 представляет собой линейный C3алкилен, X3 представляет собой C(=O), Y1 представляет собой линейный C_e-алкилен, (Y2)_n-R4 представляет собой

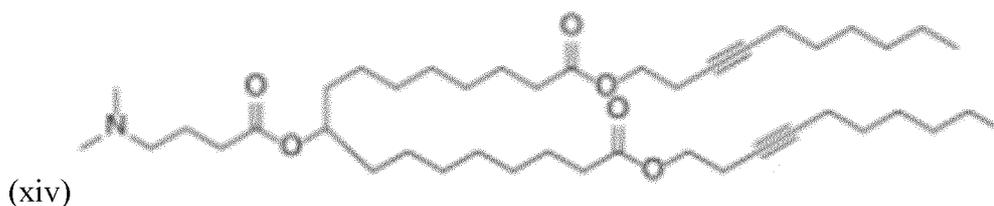
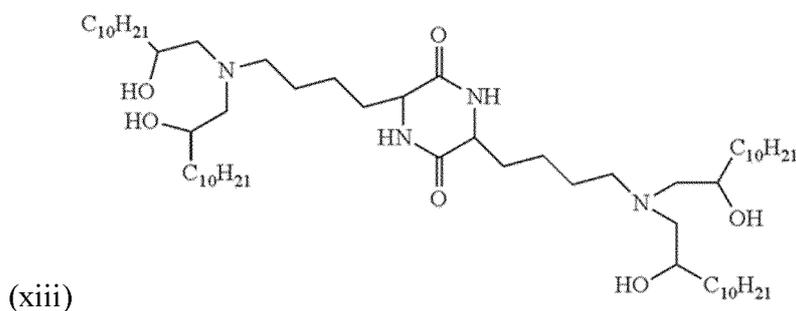
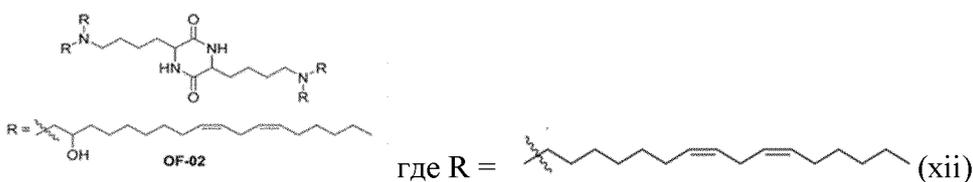


R4 представляет собой линейный C5алкил, Z1 представляет собой C2алкилен, Z2 отсутствует, W представляет собой метилен, и если R7 представляет собой H, то R5 и R6 не представляют собой Схалкокси.

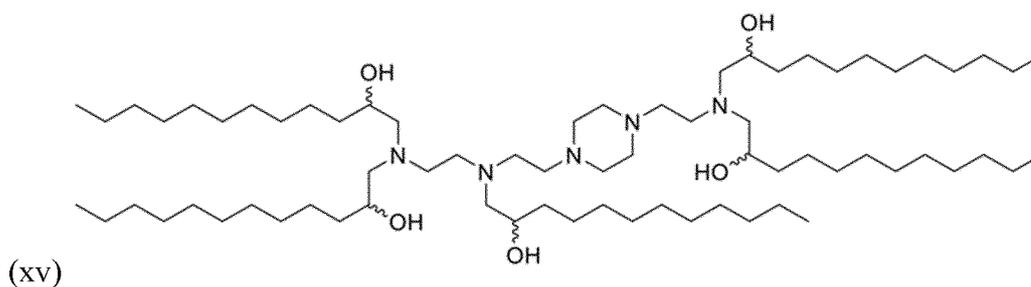
В некоторых вариантах осуществления LNP, содержащую формулу (xii), применяют для доставки композиции на основе РНК ANDbody, описанной в данном документе, в клетки печени и/или гепатоциты.



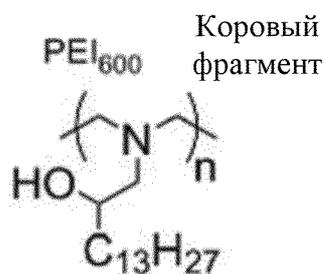
В некоторых вариантах осуществления LNP, содержащую формулу (xi), применяют для доставки композиции на основе РНК ANDbody, описанной в данном документе, в клетки печени и/или гепатоциты.



В некоторых вариантах осуществления LNP содержит соединение формулы (xiii) и соединение формулы (xiv).

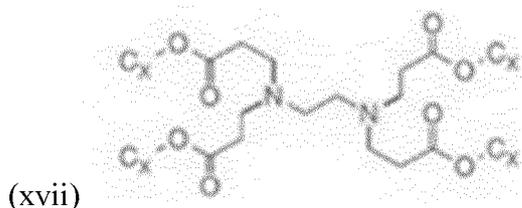


В некоторых вариантах осуществления LNP, содержащую формулу (xv), применяют для доставки композиции на основе РНК ANDbody, описанной в данном документе, в клетки печени и/или гепатоциты.

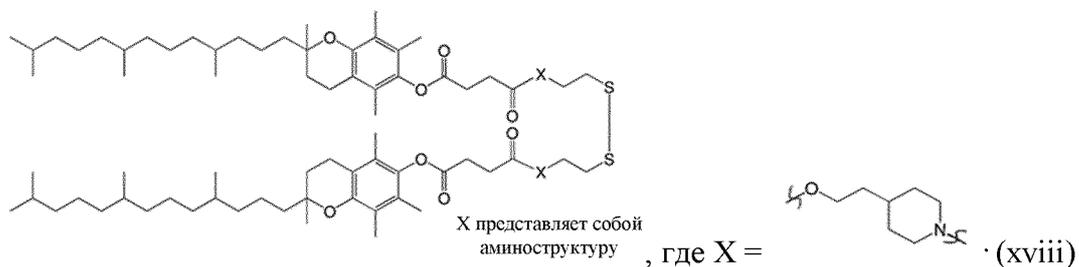


(xvi)

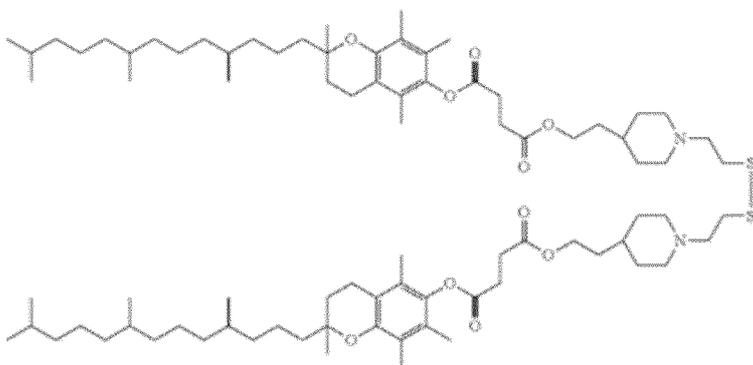
В некоторых вариантах осуществления LNP, содержащую состав на основе формулы (xvi), применяют для доставки композиции на основе РНК ANDbody, описанной в данном документе, в эндотелиальные клетки легкого.



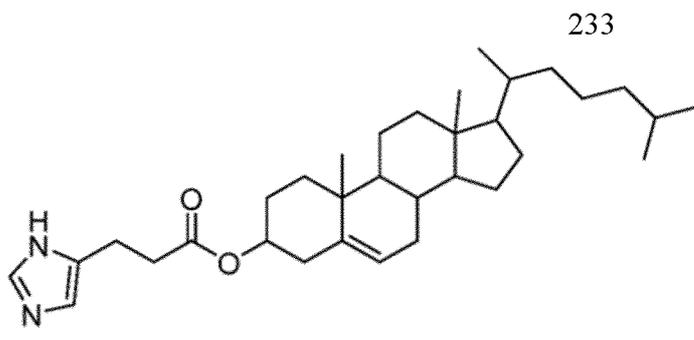
(xvii)



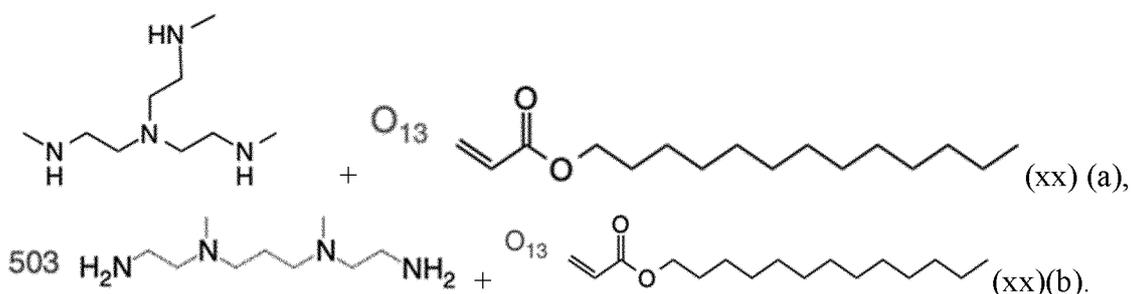
(a)



(xviii) (b)



В некоторых вариантах осуществления липидное соединение, применяемое для образования липидных наночастиц для доставки композиций, описанных в данном документе, например, нуклеиновой кислоты (например, РНК), описанной в данном документе, получают с помощью одной из следующих реакций:



В некоторых вариантах осуществления композицию, описанную в данном документе (например, нуклеиновую кислоту или белок), представляют в LNP, которая содержит ионизируемый липид. В некоторых вариантах осуществления ионизируемый липид представляет собой гептадекан-9-ил-8-((2-гидроксиэтил)(6-оксо-6-(ундецилокси)гексил)амино)октаноат (SM-102); например, описанный в примере 1 из документа US9867888 (включенного в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). В некоторых вариантах осуществления ионизируемый липид представляет собой (9Z,12Z)-3-(((4,4-бис(октилокси)бутаноил)окси)-2-(((3-(диэтиламино)пропокси)карбонил)окси)метил)пропилотдадека-9,12-диеноат (LP01), например, синтезированный в примере 13 из документа WO2015/095340 (включенного в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). В некоторых вариантах осуществления ионизируемый липид представляет собой ди((Z)-нон-2-ен-1-ил)-9-(((4-диметиламино)бутаноил)окси)гептадекандиоат (L319), например, синтезированный в примерах 7, 8 или 9 из документа US2012/0027803 (включенного в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). В некоторых вариантах осуществления ионизируемый липид представляет собой 1,1'-((2-(4-(2-((2-(бис(2-гидроксидодецил)амино)этил)(2-гидроксидодецил)амино)этил)пиперазин-1-ил)этил)азандиил)бис(додекан-2-ол) (C12-200), например, синтезированный в примерах 14 и 16 из документа WO2010/053572 (включенного в данный документ посредством ссылки

во всей своей полноте). В некоторых вариантах осуществления ионизируемый липид представляет собой липид на основе сложного эфира холестерина, содержащего имидазол (ICE) – (3S,10R,13R,17R)-10,13-диметил-17-((R)-6-метилгептан-2-ил)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-3-ил-3-(1H-имидазол-4-ил)пропаноат, например, структуру (I) из документа WO2020/106946 (включенного в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте).

В некоторых вариантах осуществления ионизируемый липид может представлять собой катионный липид, ионизируемый катионный липид, например, катионный липид, который может существовать в положительно заряженной или нейтральной форме в зависимости от pH, или аминокислотный липид, который может быть легко протонирован. В некоторых вариантах осуществления катионный липид представляет собой липид, способный быть положительно заряженным, например, в физиологических условиях. Иллюстративные катионные липиды содержат одну или несколько аминогрупп, которые несут положительный заряд. В некоторых вариантах осуществления липидная частица содержит катионный липид в составе с одним или несколькими нейтральными липидами, ионизируемыми аминокислотными липидами, биоразлагаемыми алкиновыми липидами, стероидами, фосфолипидами, включающими полиненасыщенные липиды, структурными липидами (например, стеринами), PEG, холестерином и липидами, конъюгированными с полимером. В некоторых вариантах осуществления катионный липид может представлять собой ионизируемый катионный липид. Иллюстративный катионный липид, раскрытый в данном документе, может характеризоваться значением эффективной pKa, составляющей более 6,0. В вариантах осуществления липидная наночастица может содержать второй катионный липид, характеризующийся другим значением эффективной pKa (например, более высоким, чем значение первой эффективной pKa) по сравнению с первым катионным липидом. Липидная наночастица может содержать от 40 до 60 молярных процентов катионного липида, нейтрального липида, стероида, липида, конъюгированного с полимером, и терапевтического средства, например, нуклеиновой кислоты (например, РНК), описанной в данном документе, инкапсулированного внутри липидной наночастицы или ассоциированного с ней. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота составлена совместно с катионным липидом. Нуклеиновая кислота может быть адсорбирована на поверхности LNP, например, LNP, содержащей катионный липид. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота может быть инкапсулирована в LNP, например, в LNP, содержащую катионный липид. В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица может содержать нацеливающую функциональную единицу, например, она

покрыта нацеливающим средством. В некоторых вариантах осуществления состав на основе LNP является биоразлагаемым. В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица, содержащая один или несколько липидов, описанных в данном документе, например, соединения формулы (i), (ii), (ii), (vii) и/или (ix), инкапсулирует по меньшей мере 1%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или 100% молекулы РНК.

Иллюстративные ионизируемые липиды, которые можно применять в составах на основе липидных наночастиц, включают без ограничения липиды, перечисленные в таблице 1 из документа WO2019051289, включенного в данный документ посредством ссылки. Дополнительные иллюстративные липиды включают без ограничения соединения одной или нескольких из следующих формул: X из документа US2016/0311759; I из документа US20150376115 или из документа US2016/0376224; I, II или III из документа US20160151284; I, IA, II или IIA из документа US20170210967; I-с из документа US20150140070; A из документа US2013/0178541; I из документа US2013/0303587 или документа US2013/0123338; I из документа US2015/0141678; II, III, IV или V из документа US2015/0239926; I из документа US2017/0119904; I или II из документа WO2017/117528; A из документа US2012/0149894; A из документа US2015/0057373; A из документа WO2013/116126; A из документа US2013/0090372; A из документа US2013/0274523; A из документа US2013/0274504; A из документа US2013/0053572; A из документа W02013/016058; A из документа W02012/162210; I из документа US2008/042973; I, II, III или IV из документа US2012/01287670; I или II из документа US2014/0200257; I, II или III из документа US2015/0203446; I или III из документа US2015/0005363; I, IA, IB, IC, ID, II, IIA, IIB, IIC, IID или III-XXIV из документа US2014/0308304; из документа US2013/0338210; I, II, III или IV из документа W02009/132131; A из документа US2012/01011478; I или XXXV из документа US2012/0027796; XIV или XVII из документа US2012/0058144; из документа US2013/0323269; I из документа US2011/0117125; I, II или III из документа US2011/0256175; I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII из документа US2012/0202871; I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, X, XII, XIII, XIV, XV или XVI из документа US2011/0076335; I или II из документа US2006/008378; I из документа US2013/0123338; I или X-A-Y-Z из документа US2015/0064242; XVI, XVII или XVIII из документа US2013/0022649; I, II или III из документа US2013/0116307; I, II или III из документа US2013/0116307; I или II из документа US2010/0062967; I-X из документа

US2013/0189351; I из документа US2014/0039032; V из документа US2018/0028664; I из документа US2016/0317458; I из документа US2013/0195920; 5, 6 или 10 из документа US10221127; III-3 из документа WO2018/081480; I-5 или I-8 из документа WO2020/081938; 18 или 25 из документа US9867888; A из документа US2019/0136231; II из документа WO2020/219876; 1 из документа US2012/0027803; OF-02 из документа US2019/0240349; 23 из документа US10086013; cKK-E12/A6 из Miao et al. (2020); C12-200 из документа WO2010/053572; 7C1 из Dahlman et al. (2017); 304-O13 или 503-O13 из Whitehead et al.; TS-P4C2 из документа US9708628; I из документа WO2020/106946; I из документа WO2020/106946.

В некоторых вариантах осуществления ионизируемый липид представляет собой MC3 (6Z,9Z,28Z,31Z)-гептатриаконта-6,9,28,31-тетраен-19-ил-4-(диметиламино)бутаноат (DLin-MC3-DMA или MC3), например, описанный в примере 9 из документа WO2019051289A9 (включенного в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). В некоторых вариантах осуществления ионизируемый липид представляет собой липид ATX-002, например, описанный в примере 10 из документа WO2019051289A9 (включенного в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). В некоторых вариантах осуществления ионизируемый липид представляет собой (13Z,16Z)-A,A-диметил-3-нонилдокоза-13-16-диен-1-амин (соединение 32), например, описанное в примере 11 из документа WO2019051289A9 (включенного в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). В некоторых вариантах осуществления ионизируемый липид представляет собой соединение 6 или соединение 22, например, описанные в примере 12 из документа WO2019051289A9 (включенного в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте).

Иллюстративные некатионные липиды включают без ограничения дистеароил-sn-глицерофосфозтаноламин, дистеароилфосфатидилхолин (DSPC), диолеоилфосфатидилхолин (DOPC), дипальмитоилфосфатидилхолин (DPPC), диолеоилфосфатидилглицерин (DOPG), дипальмитоилфосфатидилглицерин (DPPG), диолеоилфосфатидилэтаноламин (DOPE), пальмитоилолеоилфосфатидилхолин (POPC), пальмитоилолеоилфосфатидилэтаноламин (POPE), диолеоилфосфатидилэтаноламин-4-(N-малеимидометил)-циклогексан-1-карбоксилат (DOPE-Mal), дипальмитоилфосфатидилэтаноламин (DPPE), димиристоилфосфозтаноламин (DMPE), дистеароилфосфатидилэтаноламин (DSPE), монометилфосфатидилэтаноламин (такой как 16-O-монометил-PE), диметилфосфатидилэтаноламин (такой как 16-O-диметил-PE), 18-l-транс-PE, 1-стеароил-2-олеоилфосфатидилэтаноламин (SOPE), гидрогенизированный соевый фосфатидилхолин (HSPC), яичный фосфатидилхолин (EPC),

диолеоилфосфатидилсерин (DOPS), сфингомиелин (SM), димиристоилфосфатидилхолин (DMPC), димиристоилфосфатидилглицерин (DMPG), дистеароилфосфатидилглицерин (DSPG), диэрукоилфосфатидилхолин (DEPC), пальмитоилолеоилфосфатидилглицерин (POPG), диэлаидоилфосфатидилэтанолламин (DEPE), лецитин, фосфатидилэтанолламин, лизолецитин, лизофосфатидилэтанолламин, фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол, сфингомиелин, яичный сфингомиелин (ESM), цефалин, кардиолипин, фосфатидную кислоту, цереброзиды, дицетилфосфат, лизофосфатидилхолин, дилинолеоилфосфатидилхолин или их смеси. Понятно, что можно также применять другие диацилфосфатидилхолиновые и диацилфосфатидилэтанолламиновые фосфолипиды. Ацильные группы в данных липидах предпочтительно представляют собой ацильные группы, полученные из жирных кислот, имеющих C10-C24-углеродные цепи, например, лауроила, миристоила, пальмитоила, стеароила или олеоила. Дополнительные иллюстративные липиды в определенных вариантах осуществления включают без ограничения липиды, описанные в работе Kim et al. (2020) [dx.doi.org/10.1021/acs.nanolett.0c01386](https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.0c01386), включенной в данный документ посредством ссылки. Такие липиды включают в некоторых вариантах осуществления липиды растений, которые, как было обнаружено, обеспечивают улучшение трансфекции с использованием мРНК в печени (например, DGTS).

Другие примеры некатионных липидов, пригодных для применения в липидных наночастицах, включают без ограничения липиды, не содержащие фосфор, такие как, например, стеариламин, додециламин, гексадециламин, ацетилпальмитат, глицеринрицинолеат, гексадецилстеарат, изопропилмиристат, амфотерные акриловые полимеры, лаурилсульфат триэтанолламина, алкиларилсульфат, полиэтилоксилированные амиды жирных кислот, бромид диоктадецилдиметиламмония, церамид, сфингомиелин и т. п. Другие некатионные липиды описаны в документе WO2017/099823 или в публикации заявки на патент США US2018/0028664, содержание которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых вариантах осуществления некатионный липид представляет собой олеиновую кислоту или соединение формулы I, II или IV из документа US2018/0028664, включенного в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Некатионный липид может составлять, например, 0-30% (мол.) от общего количества липидов, присутствующих в липидной наночастице. В некоторых вариантах осуществления содержание некатионных липидов составляет 5-20% (мол.) или 10-15% (мол.) от общего количества липидов, присутствующих в липидной наночастице. В вариантах осуществления молярное соотношение ионизируемых липидов и нейтральных

липидов находится в диапазоне от приблизительно 2:1 до приблизительно 8:1 (например, составляет приблизительно 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1 или 8:1).

В некоторых вариантах осуществления липидные наночастицы не содержат каких-либо фосфолипидов.

В некоторых аспектах липидная наночастица может дополнительно содержать компонент, такой как стерин, для обеспечения целостности мембраны. Один иллюстративный стерин, который можно применять в липидной наночастице, представляет собой холестерин и его производные. Неограничивающие примеры производных холестерина включают полярные аналоги, такие как 5 α -холестанол, 5 β -копростанол, холестерил-(2,-гидрокси)-этиловый эфир, холестерил-(4'-гидрокси)-бутиловый эфир и 6-кетохолестанол; неполярные аналоги, такие как 5 α -холестан, холестенон, 5 α -холестанон, 5 β -холестанон и холестерилдеcanoат и их смеси. В некоторых вариантах осуществления производное холестерина представляет собой полярный аналог, например, холестерил-(4'-гидрокси)бутиловый эфир. Иллюстративные производные холестерина описаны в публикации согласно PCT WO2009/127060 и публикации заявки на патент США US2010/0130588, каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

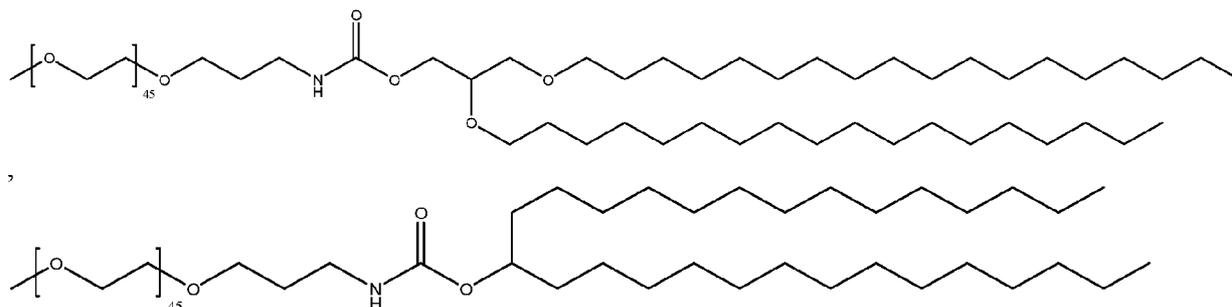
В некоторых вариантах осуществления компонент, обеспечивающий целостность мембраны, такой как стерин, может составлять 0-50% (мол.) (например, 0-10%, 10-20%, 20-30%, 30-40% или 40-50%) от общего количества липидов, присутствующих в липидной наночастице. В некоторых вариантах осуществления такой компонент составляет 20-50% (мол.) или 30-40% (мол.) от общего содержания липидов в липидной наночастице.

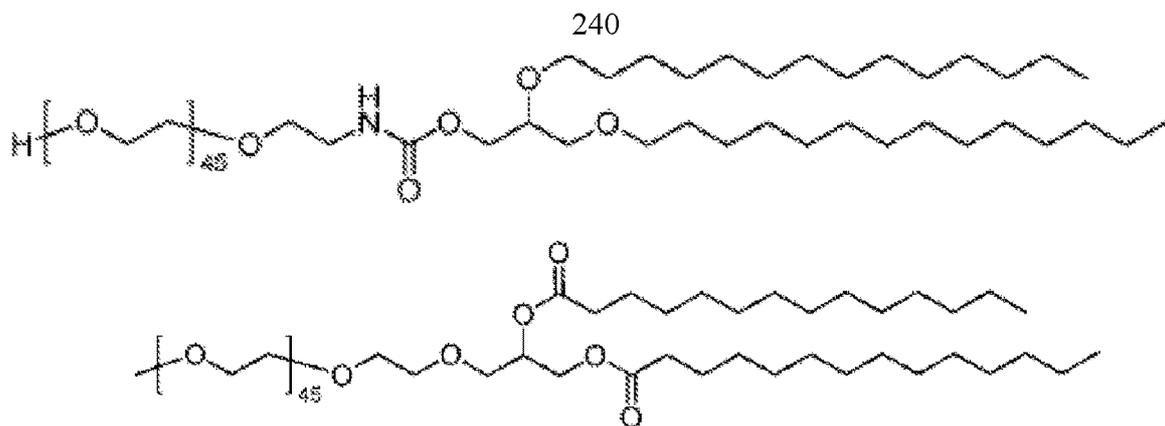
В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица может содержать полиэтиленгликоль (PEG) или молекулу конъюгированного липида. Как правило, они применяются для ингибирования агрегации липидных наночастиц и/или обеспечения стерической стабилизации. Иллюстративные конъюгированные липиды включают без ограничения конъюгаты PEG-липид, конъюгаты полиоксазолин (POZ)-липид, конъюгаты полиамид-липид (такие как конъюгаты АТТА-липид), конъюгаты катионный полимер-липид (CPL) и их смеси. В некоторых вариантах осуществления молекула конъюгированного липида представляет собой конъюгат PEG-липид, например, липид, конъюгированный с (метоксиполиэтиленгликолем).

Иллюстративные конъюгаты PEG-липид включают без ограничения PEG-диацилглицерин (DAG) (такой как 1-(монометоксиполиэтиленгликоль)-2,3-димиристоилглицерин (PEG-DMG)), PEG-диалкилоксипропил (DAA), PEG-фосфолипид, PEG-церамид (Cer), пегилированный фосфатидилэтаноламин (PEG-PE), PEG-

сукцинатдиацилглицерин (PEG-DAG) (например, 4-0-(2',3'-ди(тетрадеcanoилокси)пропил-1-0-(w-метокси(полиэтокси)этил)бутандиоат (PEG-S-DMG)), PEG-диалкоксипропилкарбам, натриевую соль N-(карбонилметоксиполиэтиленгликоль 2000)-1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламина или их смесь. Дополнительные иллюстративные конъюгаты PEG-липид описаны, например, в документах US5885613, US6287591,

US2003/0077829, US2003/0077829, US2005/0175682, US2008/0020058, US2011/0117125, US2010/0130588, US2016/0376224, US2017/0119904 и US/099823, содержание всех из которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. В некоторых вариантах осуществления PEG-липид представляет собой соединение формулы III, III-a-1, III-a-2, III-b-1, III-b-2 или V из документа US2018/0028664, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. В некоторых вариантах осуществления PEG-липид представляет собой соединение формулы II из документа US20150376115 или US2016/0376224, содержание обоих из которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. В некоторых вариантах осуществления конъюгат PEG-DAA может представлять собой, например, PEG-дилаурилоксипропил, PEG-димиристилоксипропил, PEG-дипальмитилоксипропил или PEG-дистеарилоксипропил. PEG-липид может представлять собой один или несколько из PEG-DMG, PEG-дилаурилглицерина, PEG-дипальмитоилглицерина, PEG-дистерилглицерина, PEG-дилаурилгликамида, PEG-димиристилгликамида, PEG-дипальмитоилгликамида, PEG-дистерилгликамида, PEG-холестерин-(1-[8'-(холест-5-ен-3[бета]-окси)карбоксамидо-3',6'-диоксоктанил]карбамоил-[омега]-метилполи(этиленгликоля), PEG-DMB (3,4-дитетрадекоксилбензил-[омега]-метилполи(этиленгликолевого) эфира) и 1,2-димиристоил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин-N-[метокси(полиэтиленгликоля)-2000]. В некоторых вариантах осуществления PEG-липид предусматривает PEG-DMG, 1,2-димиристоил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин-N-[метокси(полиэтиленгликоль)-2000]. В некоторых вариантах осуществления PEG-липид предусматривает структуру, выбранную из следующего:





В некоторых вариантах осуществления вместо PEG-липида также можно применять липиды, конъюгированные с молекулой, отличной от PEG. Например, вместо PEG-липида или в дополнение к нему можно применять конъюгаты полиоксазолин (POZ)-липид, конъюгаты полиамид-липид (такие как конъюгаты АТТА-липид) и конъюгаты катионный полимер-липид (GPL).

Иллюстративные конъюгированные липиды, т. е. конъюгаты PEG-липид, конъюгаты (POZ)-липид, конъюгаты АТТА-липид и катионный полимер-липид, описаны в патентных заявках согласно PCT и LIS, перечисленных в таблице 2 из документа WO2019051289A9, содержание всех из которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых вариантах осуществления PEG или конъюгированный липид могут составлять 0-20% (мол.) от общего количества липидов, присутствующих в липидной наночастице. В некоторых вариантах осуществления содержание PEG или конъюгированного липида составляет 0,5-10% или 2-5% (мол.) от общего количества липидов, присутствующих в липидной наночастице. Молярные соотношения ионизируемого липида, некатионного липида, стерина и PEG-конъюгированного липида можно изменять по мере необходимости. Например, липидная частица может содержать 30-70% ионизируемого липида по молям или от общего веса композиции, 0-60% холестерина по молям или от общего веса композиции, 0-30% некатионного липида по молям или от общего веса композиции и 1-10% конъюгированного липида по молям или от общего веса композиции. Предпочтительно композиция содержит 30-40% ионизируемого липида по молям или от общего веса композиции, 40-50% холестерина по молям или от общего веса композиции и 10-20% некатионного липида по молям или от общего веса композиции. В некоторых других вариантах осуществления композиция содержит 50-75% ионизируемого липида по молям или от общего веса композиции, 20-40% холестерина по молям или от общего веса композиции, и 5-10% некатионного липида по молям или от общего веса композиции, и 1-10% конъюгированного липида по молям

или от общего веса композиции. Композиция может содержать 60-70% ионизируемого липида по молям или от общего веса композиции, 25-35% холестерина по молям или от общего веса композиции и 5-10% некатионного липида по молям или от общего веса композиции. Композиция может также содержать не более 90% ионизируемого липида по молям или от общего веса композиции и 2-15% некатионного липида по молям или от общего веса композиции. Состав также может представлять собой состав на основе липидных наночастиц, например, содержащий 8-30% ионизируемого липида по молям или от общего веса композиции, 5-30% некатионного липида по молям или от общего веса композиции и 0-20% холестерина по молям или от общего веса композиции; 4-25% ионизируемого липида по молям или от общего веса композиции, 4-25% некатионного липида по молям или от общего веса композиции, 2-25% холестерина по молям или от общего веса композиции, 10-35% конъюгированного липида по молям или от общего веса композиции и 5% холестерина по молям или от общего веса композиции, или 2-30% ионизируемого липида по молям или от общего веса композиции, 2-30% некатионного липида по молям или от общего веса композиции, 1-15% холестерина по молям или от общего веса композиции, 2-35% конъюгированного липида по молям или от общего веса композиции и 1-20% холестерина по молям или от общего веса композиции, или даже не более 90% ионизируемого липида по молям или от общего веса композиции и 2-10% некатионных липидов по молям или от общего веса композиции, или даже 100% катионного липида по молям или от общего веса композиции. В некоторых вариантах осуществления состав на основе липидных частиц содержит ионизируемый липид, фосфолипид, холестерин и пегилированный липид при молярном соотношении, составляющем 50: 10:38,5: 1,5. В некоторых других вариантах осуществления состав на основе липидных частиц содержит ионизируемый липид, холестерин и пегилированный липид при молярном соотношении, составляющем 60:38,5:1,5.

В некоторых вариантах осуществления липидная частица содержит ионизируемый липид, некатионный липид (например, фосфолипид), стерин (например, холестерин) и пегилированный липид, где молярное соотношение липидов находится в диапазоне от 20 до 70 молярных процентов для ионизируемого липида при целевом значении, составляющем 40-60, молярный процент для некатионного липида находится в диапазоне от 0 до 30 при целевом значении, составляющем от 0 до 15, молярный процент для стерина находится в диапазоне от 20 до 70 при целевом значении, составляющем от 30 до 50, и молярный процент для пегилированного липида находится в диапазоне от 1 до 6 при целевом значении, составляющем от 2 до 5.

В некоторых вариантах осуществления липидная частица содержит ионизируемый липид/некатионный липид/стерин/конъюгированный липид при молярном соотношении, составляющем 50:10:38,5:1,5.

В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрен состав на основе липидных наночастиц, содержащий фосфолипиды, лецитин, фосфатидилхолин и фосфатидилэтаноламин.

В некоторых вариантах осуществления также могут быть включены одно или несколько дополнительных соединений. Данные соединения можно вводить отдельно, или дополнительные соединения могут быть включены в липидные наночастицы по настоящему изобретению. Другими словами, липидные наночастицы могут содержать другие соединения в дополнение к нуклеиновой кислоте или по меньшей мере вторую нуклеиновую кислоту, отличающуюся от первой. Другие дополнительные соединения могут без ограничений быть выбраны из группы, состоящей из малых или больших органических или неорганических молекул, моносахаридов, дисахаридов, трисахаридов, олигосахаридов, полисахаридов, пептидов, белков, аналогов пептидов и их производных, пептидомиметиков, нуклеиновых кислот, аналогов нуклеиновых кислот и производных, экстрактов, полученных из биологических материалов, или любых их комбинаций.

В некоторых вариантах осуществления LNP направляются к конкретным тканям посредством добавления нацеливающих доменов LNP. Например, биологические лиганды могут быть экспонированы на поверхности LNP для усиления взаимодействия с клетками, на которых экспонированы когнатные рецепторы, что тем самым управляет ассоциацией с тканями, в которых клетки экспрессируют рецептор, и доставкой "груза" к ним. В некоторых вариантах осуществления биологический лиганд может представлять собой лиганд, который управляет доставкой в печень, например, LNP, на которых экспонированы GalNAc, обеспечивают доставку "груза" в виде нуклеиновой кислоты в гепатоциты, на которых экспонирован асиалогликопротеиновый рецептор (ASGPR). В работе Akinc et al. *Mol Ther* 18(7):1357-1364 (2010) изложена идея конъюгации трехвалентного лиганда GalNAc и PEG-липид (GalNAc-PEG-DSG) с получением LNP, зависимых от ASGPR, для наблюдаемого эффекта доставки "груза" с помощью LNP (см., например, фиг. 6 из Akinc et al. 2010, выше). Другие составы на основе LNP, на которых экспонирован лиганд, например, в которые включены фолат, трансферрин или антитела, обсуждаются в документе WO2017223135, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, в дополнение к литературным источникам, применяемым в данном документе, а именно Kolhatkar et al., *Curr Drug Discov Technol*. 2011 8:197-206; Musacchio and Torchilin, *Front Biosci*. 2011 16:1388-1412; Yu et al., *Mol*

Membr Biol. 2010 27:286-298; Patil et al., Crit Rev Ther Drug Carrier Syst. 2008 25:1-61; Benoit et al., Biomacromolecules. 2011 12:2708-2714; Zhao et al., Expert Opin Drug Deliv. 2008 5:309-319; Akinc et al., Mol Ther. 2010 18:1357-1364; Srinivasan et al., Methods Mol Biol. 2012 820:105-116; Ben-Arie et al., Methods Mol Biol. 2012 757:497-507; Peer 2010 J Control Release. 20:63-68; Peer et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 104:4095-4100; Kim et al., Methods Mol Biol. 2011 721:339-353; Subramanya et al., Mol Ther. 2010 18:2028-2037; Song et al., Nat Biotechnol. 2005 23:709-717; Peer et al., Science. 2008 319:627-630; и Peer and Lieberman, Gene Ther. 2011 18:1127-1133.

В некоторых вариантах осуществления LNP выбирают по тканеспецифической активности посредством добавления молекулы для селективного нацеливания на орган (SORT) в состав, содержащий традиционные компоненты, такие как ионизируемые катионные липиды, амфипатические фосфолипиды, холестерин и конъюгированные с поли(этиленгликолем) (PEG) липиды. Идеи Cheng et al. Nat Nanotechnol 15(4):313-320 (2020) демонстрируют, что добавление дополнительного компонента "SORT" точно изменяет профиль доставки РНК *in vivo* и опосредует тканеспецифическую (например, в легкие, печень, селезенку) доставку и редактирование генов в зависимости от процентного содержания и биофизических свойств молекулы SORT.

В некоторых вариантах осуществления LNP содержат биоразлагаемые ионизируемые липиды. В некоторых вариантах осуществления LNP содержат (9Z,12Z)-3-((4,4-бис(октилокси)бутаноил)окси)-2-(((3-(диэтиламино)пропокси)карбонил)окси)метил)пропил)октадека-9,12-диеноат, также называемый 3-((4,4-бис(октилокси)бутаноил)окси)-2-(((3-(диэтиламино)пропокси)карбонил)окси)метил)пропил(9Z,12Z)-октадека-9,12-диеноат, или другой ионизируемый липид. См., например, липиды из документов WO2019/067992, WO/2017/173054, WO2015/095340 и WO2014/136086, а также приведенные в них литературные источники. В некоторых вариантах осуществления термины "катионный" и "ионизируемый" применительно к липидам LNP являются взаимозаменяемыми, например, где ионизируемые липиды являются катионными в зависимости от значения pH.

В некоторых вариантах осуществления средний диаметр LNP в составе на основе LNP может составлять от нескольких 10 до нескольких 100 нм, например, как измерено посредством динамического светорассеяния (DLS). В некоторых вариантах осуществления средний диаметр LNP в составе на основе LNP может составлять от приблизительно 40 нм до приблизительно 150 нм, например, приблизительно 40 нм, 45 нм, 50 нм, 55 нм, 60 нм, 65 нм, 70 нм, 75 нм, 80 нм, 85 нм, 90 нм, 95 нм, 100 нм, 105 нм, 110 нм, 115 нм, 120 нм, 125 нм, 130 нм, 135 нм, 140 нм, 145 нм или 150 нм. В некоторых

вариантах осуществления средний диаметр LNP в составе на основе LNP может составлять от приблизительно 50 нм до приблизительно 100 нм, от приблизительно 50 нм до приблизительно 90 нм, от приблизительно 50 нм до приблизительно 80 нм, от приблизительно 50 нм до приблизительно 70 нм, от приблизительно 50 нм до приблизительно 60 нм, от приблизительно 60 нм до приблизительно 100 нм, от приблизительно 60 нм до приблизительно 90 нм, от приблизительно 60 нм до приблизительно 80 нм, от приблизительно 60 нм до приблизительно 70 нм, от приблизительно 70 нм до приблизительно 100 нм, от приблизительно 70 нм до приблизительно 90 нм, от приблизительно 70 нм до приблизительно 80 нм, от приблизительно 80 нм до приблизительно 100 нм, от приблизительно 80 нм до приблизительно 90 нм или от приблизительно 90 нм до приблизительно 100 нм. В некоторых вариантах осуществления средний диаметр LNP в составе на основе LNP может составлять от приблизительно 70 нм до приблизительно 100 нм. В конкретном варианте осуществления средний диаметр LNP в составе на основе LNP может составлять приблизительно 80 нм. В некоторых вариантах осуществления средний диаметр LNP в составе на основе LNP может составлять приблизительно 100 нм. В некоторых вариантах осуществления средний диаметр LNP в составе на основе LNP находится в диапазоне от приблизительно 1 мм до приблизительно 500 мкм, от приблизительно 5 мкм до приблизительно 200 мкм, от приблизительно 10 мкм до приблизительно 100 мкм, от приблизительно 20 мкм до приблизительно 80 мкм, от приблизительно 25 мкм до приблизительно 60 мкм, от приблизительно 30 мкм до приблизительно 55 мкм, от приблизительно 35 мкм до приблизительно 50 мкм или от приблизительно 38 мкм до приблизительно 42 мкм.

В некоторых случаях LNP может быть относительно однородной. Индекс полидисперсности можно применять для указания однородности LNP, например, распределения липидных наночастиц по размерам. Небольшой (например, менее 0,3) индекс полидисперсности, как правило, указывает на узкое распределение частиц по размерам. LNP может характеризоваться индексом полидисперсности, состоящим от приблизительно 0 до приблизительно 0,25, например, 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,10, 0,11, 0,12, 0,13, 0,14, 0,15, 0,16, 0,17, 0,18, 0,19, 0,20, 0,21, 0,22, 0,23, 0,24 или 0,25. В некоторых вариантах осуществления индекс полидисперсности LNP может составлять от приблизительно 0,10 до приблизительно 0,20.

Дзета-потенциал LNP можно применять для обозначения электрокинетического потенциала композиции. В некоторых вариантах осуществления дзета-потенциал может описывать поверхностный заряд LNP. Как правило, липидные наночастицы с

относительно низким зарядом, положительным или отрицательным, являются желательными, поскольку более сильно заряженные соединения могут взаимодействовать с клетками, тканями и другими элементами в организме нежелательным образом. В некоторых вариантах осуществления дзета-потенциал LNP может составлять от приблизительно -10 мВ до приблизительно +20 мВ, от приблизительно -10 мВ до приблизительно +15 мВ, от приблизительно -10 мВ до приблизительно +10 мВ, от приблизительно -10 мВ до приблизительно +5 мВ, от приблизительно -10 мВ до приблизительно 0 мВ, от приблизительно -10 мВ до приблизительно -5 мВ, от приблизительно -5 мВ до приблизительно +20 мВ, от приблизительно -5 мВ до приблизительно +15 мВ, от приблизительно -5 мВ до приблизительно +10 мВ, от приблизительно -5 мВ до приблизительно +5 мВ, от приблизительно -5 мВ до приблизительно 0 мВ, от приблизительно 0 мВ до приблизительно +20 мВ, от приблизительно 0 мВ до приблизительно +15 мВ, от приблизительно 0 мВ до приблизительно +10 мВ, от приблизительно 0 мВ до приблизительно +5 мВ, от приблизительно +5 мВ до приблизительно +20 мВ, от приблизительно +5 мВ до приблизительно +15 мВ или от приблизительно +5 мВ до приблизительно +10 мВ.

Эффективность инкапсуляции белка и/или нуклеиновой кислоты описывает количество белка и/или нуклеиновой кислоты, которое инкапсулировано или иным образом ассоциировано с LNP после получения, относительно предоставленного исходного количества. Желательно, чтобы эффективность инкапсуляции была высокой (например, близкой к 100%). Эффективность инкапсуляции можно измерить, например, путем сравнения количества белка или нуклеиновой кислоты в растворе, содержащем липидную наночастицу, до и после разрушения липидной наночастицы с помощью одного или нескольких органических растворителей или детергентов. Анионообменную смолу можно применять для измерения количества свободного белка или нуклеиновой кислоты (например, РНК) в растворе. Флуоресценцию можно применять для измерения количества свободного белка и/или нуклеиновой кислоты (например, РНК) в растворе. Для липидных наночастиц, описанных в данном документе, эффективность инкапсуляции белка и/или нуклеиновой кислоты может составлять по меньшей мере 50%, например, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%. В некоторых вариантах осуществления эффективность инкапсуляции может составлять по меньшей мере 80%. В некоторых вариантах осуществления эффективность инкапсуляции может составлять по меньшей мере 90%. В некоторых вариантах осуществления эффективность инкапсуляции может составлять по меньшей мере 95%.

LNP может необязательно содержать одно или несколько покрытий. В некоторых вариантах осуществления LNP может быть составлена в виде капсулы, пленки или таблетки с покрытием. Капсула, пленка или таблетка, содержащие композицию, описанную в данном документе, могут иметь любой применимый размер, прочность на растяжение, твердость или плотность.

Дополнительные иллюстративные липиды, составы, способы и определение характеристик LNP описаны в документе WO2020061457, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых вариантах осуществления липофекцию клеток *in vitro* или *ex vivo* осуществляют с применением Lipofectamine MessengerMax (Thermo Fisher) или реагента для трансфекции TransIT-мРНК (Mirus Bio). В определенных вариантах осуществления LNP составляют с применением смеси ионизируемых липидов GenVoy_ILM (Precision NanoSystems). В определенных вариантах осуществления LNP составлены с применением 2,2-дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоколана (DLin-KC2-DMA) или дилинолеилметил-4-диметиламинобутирата (DLin-MC3-DMA или MC3), состав и применение которых *in vivo* описаны в работе Jayaraman et al. *Angew Chem Int Ed Engl* 51(34):8529-8533 (2012), включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

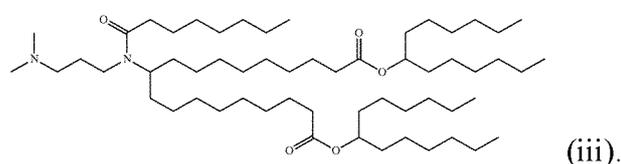
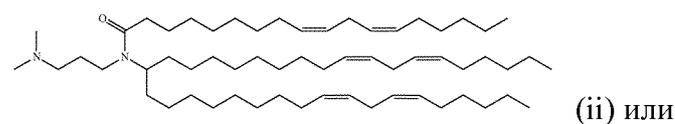
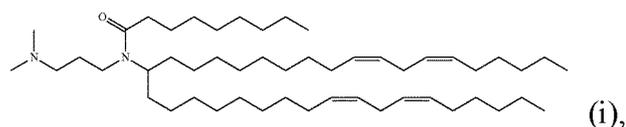
Составы на основе LNP, оптимизированные для доставки систем CRISPR-Cas, например, RNP Cas9-gRNA, gRNA, мРНК Cas9, описаны в документах WO2019067992 и WO2019067910, оба из которых включены посредством ссылки.

Дополнительные конкретные составы на основе LNP, применимые для доставки нуклеиновых кислот, описаны в документах US8158601 и US8168775, оба из которых включены посредством ссылки, и они включают составы, применяемые в патисиране, продаваемом под наименованием ONPATTRO.

Иллюстративное введение дозы LNP, содержащих композиции на основе РНК, описанные в данном документе, могут предусматривать приблизительно 0,1, 0,25, 0,3, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 или 100 мг/кг (РНК). Иллюстративное введение дозы AAV, содержащего нуклеиновую кислоту, кодирующую один или несколько компонентов системы, может предусматривать MOI, составляющую приблизительно 10¹¹, 10¹², 10¹³ и 10¹⁴ vg/кг.

В некоторых вариантах осуществления в настоящее изобретение включена липидная наночастица (LNP), содержащая полипептид ANDbody (или РНК, кодирующую его), молекулу нуклеиновой кислоты или ДНК, кодирующую ANDbody, описанную в данном документе. В вариантах осуществления LNP содержит катионный липид. В некоторых

вариантах осуществления LNP дополнительно содержит один или несколько нейтральных липидов, например DSPC, DPPC, DMPC, DOPC, POPC, DOPE, SM, стероид, например, холестерин, и/или один или несколько липидов, конъюгированных с полимером, например пегилированный липид, например PEG-DAG, PEG-PE, PEG-S-DAG, PEG-Cer или PEG-диалкилоксипропилкарбамат. В некоторых вариантах осуществления катионный липид LNP имеет структуру в соответствии с



Обзор LNP см. также, например, в работе Li et al. 2017, *Nanomaterials* 7, 122; doi:10.3390/nano7060122.

Другие носители

Вирусные векторы

Композиции, описанные в данном документе (например, композиции на основе полипептида или РНК ANDbody), можно доставлять с помощью вирусного вектора (например, вирусного вектора, экспрессирующего РНК). Вирусный вектор можно вводить в клетку или субъекту (например, субъекту-человеку или животному, отличному от человека). Вирусный вектор можно вводить местно или системно.

Примеры вирусных векторов включают ретровирус (например, вектор на основе вируса семейства *Retroviridae*), аденовирус (например, Ad5, Ad26, Ad34, Ad35 и Ad48), парвовирус (например, аденоассоциированные вирусы), коронавирусы, вирусы с отрицательно-полярной нитью РНК, такие как ортомиксовирус (например, вирус гриппа), рабдовирус (например, вирус бешенства и вирус везикулярного стоматита), парамиксовирус (например, вирус кори и Сендай), вирусы с положительно-полярной нитью РНК, такие как пикорнавирус и альфавирус, и вирусы с двухнитевой ДНК, включая аденовирус, вирус герпеса (например, вирус простого герпеса 1 и 2 типов, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, вирус герпеса с дефицитом репликации) и поксвирус (например, осповакцину, модифицированную осповакцину Анкара (MVA), оспу кур и оспу канареек). Другие вирусы включают, например, вирус Норуолка, тогавирус,

флавивирус, реовирусы, паповавирус, гепаднавирус, вирус папилломы человека, спумавирус человека и вирус гепатита. Примеры ретровирусов включают вирус лейкоза-саркомы птиц, вирусы птиц С-типа, вирусы млекопитающих С-типа, В-типа, вирусы D-типа, онкоретровирусы, группы HTLV-BLV, лентивирусы, альфаретровирусы, гаммаретровирусы, спумавирусы (Coffin, J. M., *Retroviridae: The viruses and their replication*, Virology (Third Edition) Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996). Другие примеры включают вирусы лейкоза мышей, вирусы саркомы мышей, вирус опухоли молочной железы мышей, вирус лейкоза крупного рогатого скота, вирус лейкоза кошек, вирус саркомы кошек, вирус лейкоза птиц, вирус Т-клеточного лейкоза человека, эндогенный вирус бабуинов, вирус лейкоза гиббонов, обезьяньего вируса Мейсона Пфайзера, вирус иммунодефицита обезьян, вирус саркомы обезьян, вирус саркомы Рауса и лентивирусы. Другие примеры векторов описаны, например, в патенте США № 5801030, идеи которого включены в данный документ посредством ссылки.

Векторы на основе анелловируса также можно применять для доставки композиции на основе ANDbody, описанной в данном документе. AnelloVector известны в данной области техники и описаны, например, в документах WO2020123773, WO2020123816, WO2018232017 и WO2020123773. В определенных вариантах осуществления композиция на основе AnelloVector предусматривает геномный элемент, который содержит промотор, функционально связанный с последовательностью нуклеиновой кислоты, кодирующей ANDbody, описанную в данном документе, при этом генетический элемент инкапсулирован белковой внешней частью, содержащей ORF1 анелловируса, например, капсидный белок анелловируса.

Носители на основе клеток и везикул

Композицию, описанную в данном документе (например, композиции на основе полипептида или РНК ANDbody, описанных в данном документе), можно вводить в клетку в клетке, везикуле или другом носителе на основе мембран. В одном варианте осуществления композиции и системы, описанные в данном документе, могут быть составлены в липосомах или других сходных везикулах. Липосомы представляют собой сферические везикулярные структуры, состоящие из одно- или многослойного липидного бислоя, окружающего внутренние водные компартменты, и относительно непроницаемого внешнего липофильного фосфолипидного бислоя. Липосомы могут быть анионными, нейтральными или катионными. Липосомы являются биосовместимыми, нетоксичными, могут доставлять как гидрофильные, так и липофильные молекулы лекарственных средств, защищать свой "груз" от разрушения под действием ферментов плазмы крови и транспортировать свою нагрузку через биологические мембраны и гематоэнцефалический

барьер (BBB) (см., например, для обзора Spuch and Navarro, *Journal of Drug Delivery*, vol. 2011, Article ID 469679, 12 pages, 2011. doi:10.1155/2011/469679). Везикулы можно получать из нескольких разных типов липидов; однако для образования липосом в качестве носителей лекарственных средств чаще всего применяют фосфолипиды. Способы получения многослойных липидных везикул известны из уровня техники (см., например, патент США № 6693086, идеи которого, относящиеся к получению многослойных липидных везикул, включены в данный документ посредством ссылки). Хотя образование везикул может быть спонтанным при смешивании липидной пленки с водным раствором, его также можно ускорить путем применения силы в форме встряхивания с применением гомогенизатора, соникатора или экструзионного аппарата (обзор см., например, в Spuch and Navarro, *Journal of Drug Delivery*, vol. 2011, Article ID 469679, 12 pages, 2011. doi:10.1155/2011/469679). Экструдированные липиды можно получать посредством экструзии через фильтры с уменьшающимся размером пор, как описано в работе Templeton et al., *Nature Biotech*, 15:647-652, 1997, идеи которой, относящиеся к получению экструдированных липидов, включены в данный документ посредством ссылки.

Экзосомы также можно применять в качестве сред-носителей для доставки лекарственных средств для композиций и систем, описанных в данном документе. Обзор см. в работе Ha et al. July 2016. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. Volume 6, Issue 4, Pages 287-296; <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2016.02.001>.

Дифференцированные *ex vivo* эритроциты также можно применять в качестве носителя для средства (например, ингибитора), описанного в данном документе, например, антитела или нуклеиновой кислоты, описанных в данном документе. См., например, документы WO2015073587; WO2017123646; WO2017123644; WO2018102740; WO2016183482; WO2015153102; WO2018151829; WO2018009838; Shi et al. 2014. *Proc Natl Acad Sci USA*. 111(28): 10131–10136; патент США № 9644180; Huang et al. 2017. *Nature Communications* 8: 423; Shi et al. 2014. *Proc Natl Acad Sci USA*. 111(28): 10131-10136.

Композиции на основе фузосом, например, описанные в документе WO2018208728, могут также применяться в качестве носителей для доставки [средства] или препарата, описанного в данном документе.

Нановезикулы растений и пакеты-мессенджеры растений (PMP), например, описанные в документах WO2011097480, WO2013070324, WO2017004526 или WO2020041784, также можно применять в качестве носителей для доставки композиций, описанных в данном документе.

Без дальнейших уточнений предполагается, что специалист в данной области техники

на основании приведенного выше описания сможет использовать настоящее изобретение в полной мере. Следующие конкретные варианты осуществления, следовательно, должны рассматриваться как просто иллюстративные и никоим образом не ограничивающие остальную часть настоящего изобретения. Все публикации и их разделы, цитируемые в данном документе, включены в данный документ посредством ссылки для целей или объекта, упоминаемых в данном документе.

ПРИМЕРЫ

Настоящее изобретение будет дополнительно проиллюстрировано следующими неограничивающими примерами.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Пример 1	ANDBODY, СВЯЗЫВАЮЩАЯ RAGE И NOTCH2 МЫШИ И ЧЕЛОВЕКА
Пример 2	ANDBODY, СВЯЗЫВАЮЩАЯ UMOD И NOTCH2 МЫШИ И ЧЕЛОВЕКА
Пример 3	ANDBODY, СВЯЗЫВАЮЩАЯ MER1В И NOTCH2 МЫШИ И ЧЕЛОВЕКА
Пример 4	ANDBODY, СВЯЗЫВАЮЩАЯ RAGE И IL11RA МЫШИ И ЧЕЛОВЕКА
Пример 5	ANDBODY, СВЯЗЫВАЮЩАЯ UMOD И IL11RA МЫШИ И ЧЕЛОВЕКА
Пример 6	ANDBODY, СВЯЗЫВАЮЩАЯ MER1В И IL11RA МЫШИ И ЧЕЛОВЕКА
Пример 7	ИЛЛЮСТРАТИВНОЕ СВЯЗУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО С АДРЕСНЫМ ОГРАНИЧЕНИЕМ ДЛЯ КОЖИ
Пример 8	ИЛЛЮСТРАТИВНОЕ СВЯЗУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО С АДРЕСНЫМ ОГРАНИЧЕНИЕМ ДЛЯ ЛЕГКОГО
Пример 9	ИЛЛЮСТРАТИВНОЕ СВЯЗУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО С АДРЕСНЫМ ОГРАНИЧЕНИЕМ ДЛЯ ПОЧКИ
Пример 10	ИЛЛЮСТРАТИВНОЕ СВЯЗУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО С АДРЕСНЫМ ОГРАНИЧЕНИЕМ ДЛЯ КИШЕЧНИКА
Пример 11	ТКАНЕВОЕ ОГРАНИЧЕНИЕ ПРЕДСКАЗАННЫХ "АДРЕСОВ"
Пример 12	ПОЛУЧЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ ANDBODY
Пример 13	ПОЛУЧЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ ANDBODY
Пример 14	TNFA-БЛОКИРУЮЩИЕ МОЛЕКУЛЫ, СОЕДИНЕННЫЕ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ЕДИНИЦАМИ, НАЦЕЛИВАЮЩИМИСЯ НА DSG1

ПРИМЕР 1. ANDBODY, СВЯЗЫВАЮЩАЯ RAGE И NOTCH2 МЫШИ И ЧЕЛОВЕКА

1.1 Вакцинация для создания антител к RAGE

Антитела к внеклеточному домену RAGE человека, иллюстративной адресной мишени по настоящей технологии, создают путем иммунизации. Обеспечивают экспрессию в клетках HEK293F внеклеточного домена человеческого RAGE (NCBI, белок, номер доступа Q15109, положения N24-A344) (huRAGE), слитого с Fc-областью человеческого IgG1 (UniProt ID P01857, положения P100-K330). Вкратце, последовательности ДНК подвергают кодон-оптимизации для экспрессии у млекопитающих и располагают в векторе экспрессии pcDNA3.4-TOPO (ThermoFisher Scientific). Белки подвергают транзientной трансфекции в клетки HEK293 и очищают с применением смолы rProtein A Sepharose Fast Flow в соответствии с инструкциями производителя (GE Healthcare) аналогично предшествующим способам (Rothschilds et al. 2019). По 50 мкг слитого белка huRAGE-Fc применяют для иммунизации самок мышей BALB/c путем внутрибрюшинной инъекции в адьюванте CFA/IFA (Millipore Sigma, каталожный № F5881-10ML и № F5506-10ML). Впоследствии получают гибридомы (Listek et al. 2020). Клоны первоначально подвергают скринингу на реактивность IgG, специфическую в отношении слитого белка huRAGE-Fc, применяемого для иммунизации, в формате ELISA, после чего проводятся исследования методом проточной цитометрии с применением клеток, подвергнутых стабильной (CHO) или транзientной (HEK293F) трансфекции полноразмерным huRAGE. Клоны гибридомы к RAGE далее оценивают на основе перекрестной реактивности у мышей. Исследования методом проточной цитометрии проводят с применением клеток, подвергнутых стабильной (CHO) или транзientной (HEK293F) трансфекции полноразмерным мышинным RAGE (mRAGE), и отбирают клоны, которые связываются с mRAGE. Положительные клоны, экспрессирующие mAb к RAGE, перекрестно реагирующие между человеческим и мышинным RAGE, затем дополнительно очищают путем клонирования с ограниченным разбавлением. Гибридомы выращивают в среде DMEM/2% сыворотки крови со сверхнизким содержанием IgG, и mAb очищают посредством хроматографии с белком G в соответствии с применением инструкций производителя (Millipore Sigma, P3296-1ML).

1.2 Отбор инертных антител к RAGE

Сайты, связывающие адресную мишень, по настоящей технологии предназначены для того, чтобы не влиять на передачу сигналов при связывании адресной мишени, такой как иллюстративная адресная мишень RAGE. Соответственно, клоны гибридомы к RAGE, полученные, как описано выше, дополнительно оценивают на основании их

неспособности блокировать связывание лиганда RAGE. Протестированные лиганды RAGE человека включали HMGB1 (полноразмерный, от Creative BioMart, каталожный № HMGB1-29332TH), конечный продукт гликирования (слитый с бычьим сывороточным альбумином, Millipore Sigma, каталожный № 121800-10MG-M), S100A12 (полноразмерный, от R&D Systems, каталожный № 1052-ER-050), S100A1 (полноразмерный, от R&D Systems, каталожный № 9705-S1-100), S100A4 (R&D Systems, каталожный № 4137-S4-050), S100A10 (полноразмерный, от Creative BioMart, каталожный № S100A10-157H), S100A11 (R&D Systems, каталожный № 9015-S11-050), S100A13 (R&D Systems, каталожный № 4327-SA-050), S100B (R&D Systems, каталожный № 1820-SB-050), амилоидный β -пептид (DAEFRHDSGYEVHHQKLVFFAEDVGSNKGAIIGLMVGGVVIA от NM_000484.2, Millipore Sigma, каталожный № AG912-1MG) и Mac-1 (F17-N1105 из NP_001139280 и Q23-N700 из UniProt P05107, R&D Systems, каталожный № 4047-AM-050). ELISA применяют для количественной оценки способности лигандов связываться в присутствии антител к RAGE. HuRAGE-Fc адсорбируют на планшетах для ELISA, затем после блокирования планшеты инкубируют с концентрациями, составляющими от 10 фМ до 10 мкМ клонов антител к RAGE из гибридом (одно условие на концентрацию и на клон). После промывки планшетов каждый лиганд подвергают биотинилированию в соответствии с инструкциями производителя (ThermoFisher, каталожный № 21435) и затем инкубируют на планшетах в концентрациях, находящихся в диапазоне от 10 фМ до 10 мкМ. После промывки добавляют вторичные связанные с SA антитела с HRP с последующим количественным определением по поглощению субстрата TMB и колориметрических показаний. Связывание лиганда сравнивают в пределах данного лиганда с антителами к RAGE и без антител к RAGE, чтобы выделить клоны к RAGE, которые являются инертными и не оказывают влияние на связывание одного или нескольких лигандов.

Также оценивают неспособность антител к RAGE ингибировать профиль генной экспрессии, индуцированной IFN α , и выбирают клоны гибридомы к RAGE, которые не изменяют клеточную передачу сигналов, на основе анализа профиля генной экспрессии, индуцированной IFN α . PBMC от здоровых доноров стимулируют в течение 4 ч с применением образцов 50% сыворотки крови пациентов с SLE. Анализ завершают либо в присутствии антител к RAGE, либо в присутствии неродственных антител IgG1 человека (отрицательного) изотипического контроля (Bio X Cell, каталожный № BE0297) при концентрациях антител, находящихся в диапазоне от 10 фМ до 10 мкМ. Кроме того, в качестве положительного контроля применяют слитую молекулу huRAGE-Fc. Общую

РНК очищают, и экспрессию генов, индуцируемых IFN типа I, включая DDX58, G1P2, MX1, OAS3, RSAD2, IFIT1, IFI35, измеряют посредством анализа qRT-PCR в реальном времени, как и в предшествующих способах (WO 2008/137552 A2, <https://patentimages.storage.googleapis.com/94/26/c8/7b9f27f693c4b6/WO2008137552A2.pdf>). Значения ингибирования экспрессии генов нормализуют по отношению к Ab отрицательного контроля.

1.3 Вакцинация для создания антител к Notch2

Антитела к внеклеточному домену Notch2 человека (huNotch2), слитого с Fc-областью человеческого IgG1, иллюстративной эффекторной мишенью по настоящей технологии, создают путем иммунизации аналогично RAGE, как описано выше. После иммунизации и создания гибридомы клоны подвергают скринингу точно так же, как указано выше, но на предмет связывания с полноразмерным Notch2 человека и мыши (вместо RAGE). Положительные клоны, экспрессирующие mAb к Notch2, перекрестно реагирующие между человеческим и мышинным Notch2, затем дополнительно очищают путем клонирования с ограниченным разбавлением. Гибридомы выращивают в среде DMEM/2% сыворотки крови со сверхнизким содержанием IgG и mAb очищают посредством хроматографии с белком G.

1.4 Отбор активных антител к Notch2 в широких диапазонах значений IC₅₀

Сайты по настоящей технологии, связывающие эффекторную мишень, такую как Notch2, конструируют таким образом, чтобы не влиять на передачу сигналов при связывании эффекторной мишени, если только они не локализованы в ткани-мишени посредством сайта, связывающего адресную мишень, такую как RAGE. Соответственно, анализируют значения аффинности связывания сайтов, связывающих эффекторную мишень (например, Notch2). В частности, значения IC₅₀ антител к Notch2 относительно связывания слитого белка человеческий лиганд Jagged-2-Fc (Creative BioMart, JAG2-382H) с поверхностным Notch2 оценивают с применением проточной цитометрии для выбора антител со значениями IC₅₀, находящимися в диапазоне от менее 1 нМ до 5 мкМ. Jagged-2-Fc метят с помощью Alexa Fluor 647 (AF647) в соответствии с инструкциями производителя (ThermoFisher, A20186) и ранее описанными способами (Tzeng et al. 2015).

Клетки НЕК293F подвергают транзientной трансфекции полноразмерным huNotch2. Клетки инкубируют с антителами к Notch2 в концентрациях, возрастающих от 1 пМ до 50 мкМ. Впоследствии (и без промывки клеток) клетки затем инкубируют в течение 1 часа при 4 градусах Цельсия с постоянной концентрацией меченого AF647 Jagged-2-Fc, находящейся в диапазоне (для различных анализов IC₅₀) от 1 пМ до 50 мкМ. Для каждого анализа IC₅₀ выбирают одну постоянную концентрацию Jagged-2-Fc AF647 с различными

концентрациями антитела к Notch2. Связывание Jagged-2-Fc AF647 с возрастающими концентрациями антитела к Notch2 количественно определяют на клетках методом проточной цитометрии с применением ThermoFisher Attune NxT (B2R3Y3V6).

1.5 Экспрессия и очистка ANDbody в качестве биспецифических средств

Последовательности ДНК для 10 антител к RAGE и 10 антител к Notch2 с различными значениями IC₅₀ (от < 1 нМ до 5 мкМ) клонируют с применением набора In-Fusion HD Cloning (Takara Bio, каталожный № 638911) в каркас человеческого IgG1 с единичными совпадающими точечными мутациями в домене CH3 Fc-области в соответствии со способом "контролируемого обмена плечами Fab" (сFAE) (Labrijn et al. 2014). После отдельной экспрессии антител при циклах транзientной экспрессии из HEK293 и очистки каждого антитела с применением аффинной смолы с белком А исходные антитела (комбинации 1 антитела к RAGE с 1 антителом к Notch2) превращают в биспецифические ANDbody RAGE/Notch2 в соответствии со способом сFAE. Вкратце, исходные антитела смешивают в пермиссивных окислительно-восстановительных условиях, чтобы обеспечить возможность рекомбинации полумолекул. Впоследствии восстановитель удаляют, чтобы обеспечить повторное окисление межцепочечных дисульфидных связей. Наконец, эффективность обмена количественно определяют с применением способов на основе хроматографии или масс-спектрометрии. Получено около 100 вариантов ANDbody RAGExNotch2.

1.6 Аффинность вариантов ANDbody

Для идентификации вариантов ANDbodyTM, которые соответствуют желаемым критериям аффинности связывания эффекторной мишени и адресной мишени, проводят измерения аффинности на основе SPR на модели BIAcore 2000 или T100 (Biacore/GE Healthcare, Пискатауэй, Нью-Джерси) при температуре 25°C с применением буфера HBS-EP+ (Cytiva, каталожный № BR100669) с 0,1 мг/мл BSA (Millipore Sigma, каталожный № A9418) в качестве рабочего буфера. Сенсорный чип с белком А (Cytiva, каталожный № 29127557) применяют для захвата мышинового RAGE-Fc, человеческого RAGE-Fc, мышинового Notch2-Fc или человеческого Notch2-Fc. ANDbody вводят в серии 3-кратных разведений от 60 до 0,74 нМ и контролируют диссоциацию в течение 10 мин для всех белков. Кинетический анализ проводят путем одновременной аппроксимации фаз ассоциации и диссоциации сенсограммы с применением модели связывания Ленгмюра 1:1 в программном обеспечении BIAevaluation (Biacore), поставляемом производителем. Двойное сравнение применяют в каждом анализе для устранения фоновых ответов от контроля с эталонной поверхностью и только с буфером.

Этот анализ позволяет количественно оценить значения аффинности каждого варианта

ANDbody RAGE и Notch2. Варианты ANDbody с более высокой аффинностью к RAGE, чем Notch2, а также варианты без различий в аффинности или с более высокой аффинностью к Notch2 применяют в последующих экспериментах *in vitro* и *in vivo*.

1.7 Анализы in vitro в отношении антагонизма Notch2 на клетках с экспрессией RAGE или без нее

Для анализа характеристик ANDbody *in vitro* клетки HEK293F подвергают транзientной трансфекции полноразмерным huRAGE (R+) или полноразмерным huNotch2 (N+) или совместно трансфицируют обоими из них (RN+). Многие варианты ANDbody RAGExNotch2 метят флуорофором Alexa Fluor 647 (AF647) в соответствии с инструкциями производителя (ThermoFisher, A20186) и ранее описанными способами (Tzeng et al. 2015). Впоследствии ANDbody инкубируют с клетками R+, N+, RN+ или комбинированными клетками R+ плюс N+ при концентрациях ANDbody, находящихся в диапазоне от 10 фМ до 10 мкМ. Исходные моноспецифические антитела к Notch2 (по одному из каждого варианта) метят флуорофором с помощью FITC в соответствии с инструкциями производителя (ThermoFisher, 53027). В некоторых условиях исходные антитела к Notch2, меченные FITC, инкубируют с клетками, предварительно связанными с RAGExNotch2 AF647 (соответствующими вариантам Notch2) в концентрациях, составляющих от 10 фМ до 10 мкМ для насыщения оставшихся сайтов связывания для Notch2. Значения EC₅₀ связывания как меченных AF647 вариантов ANDbody RAGExNotch2, так и меченных FITC исходных антител к Notch2, количественно определяют с применением проточной цитометрии. Когда антитело к Notch2 FITC добавляют после RAGExNotch2 AF647, сигнал FITC от этих клеток вычитают из сигнала FITC от только Notch2 FITC на клетках (затем нормализуют к сигналу только Notch2) для количественного определения % Notch2, связанного с RAGExNotch2. Эти числа при разных концентрациях ANDbody RAGExNotch2 используют для построения кривых EC₅₀. Анализ также проводят с заменой меченной AF647 ANDbody на меченное AF647 антитело к Notch2.

Разница в наблюдаемых значениях EC₅₀ на клетках N+ и клетках RN+ показывает усиленную блокаду Notch2 при наличии RAGE и идентифицирует клетки, экспрессирующие ANDbody RAGExNotch2.

1.8 Биораспределение (in vivo) ANDbody и исходных антител

Для анализа распределения ANDbody *in vivo* количественно определяют биораспределение ANDbody RAGExNotch2, а также каждого из исходных антител (антитела к Notch2 или антитела к RAGE, применяемых для cFAE ANDbody) у самок мышей Balb/c и C57BL/6.

Для количественного определения клеточного биораспределения белки (ANDbody и антитела) сначала по отдельности метят с применением AF647 в соответствии с инструкциями производителя (ThermoFisher, A20186) и ранее описанными способами (Tzeng et al. 2015). Затем каждое меченое антитело вводят путем инъекции индивидуально в дозах, составляющих 10 мкг, 100 мкг и 500 мкг внутривенно (хвостовая вена). В качестве контроля также вводят путем инъекции солевой раствор (PBS) в равном объеме.

Для клеточного биораспределения в моменты времени 12 часов, 1 день, 2 дня, 3 дня, 7 дней и 14 дней после инъекции мышей подвергают эвтаназии с применением CO₂, и ткани, включая сердце, легкие, селезенку, кровь, почки, печень и кишечник, обрабатывают с получением суспензий отдельных клеток в соответствии с ранее описанными способами (Tzeng et al. 2015). Вкратце, кровь собирают посредством пункции сердца в пробирки, обработанные EDTA (BD, каталожный № 365974), и другие ткани собирают, взвешивают, механически диссоциируют между замороженными предметными стеклами и превращают в суспензии отдельных клеток путем фильтрации через сита с размером ячеек 70 мкм (Millipore Sigma, каталожный № CLS431751-50EA). Спленциты, цельную кровь и легкие обрабатывают лизирующим буфером на основе хлорида аммония и калия (ACK) (Thermofisher Scientific, каталожный № A1049201). Сердце подвергают расщеплению коллагеназой и обрабатывают с получением суспензии отдельных клеток в соответствии с предшествующими способами (Covarrubias et al. 2019). Проточную цитометрию проводят на иммунных клетках с применением маркеров для CD8 Т-клеток (CD3e+ CD8+), CD4 Т-клеток (CD3e+ CD4+ Foxp3-), регуляторных Т-клеток (CD4+ CD25+ FOXP3+), моноцитов/макрофагов (CD3e- CD11b+ CD11c-/lo NK1.1- Ly6G- SSClo), дендритных клеток (CD3e- CD11chi), NK-клеток (NK1.1+ CD3e-) и NKT-клеток (NK1.1+ CD3e+), как описано ранее (Tzeng et al. 2015). Клетки легких, включая эпителиальные (CD326+CD31-CD45-), эндотелиальные (CD326-CD31+CD45-) и гемопоэтические линии (CD326-CD31-CD45+), также анализируют, как определено ранее (Singer et al. 2016). Антитела приобретены у Biolegend и проточную цитометрию проводят на приборе ThermoFisher Attune NxT (B2R3Y3V6). Присутствие меченой ANDbody или другого меченого антитела на поверхности клетки определяют по флуоресценции AF647 (и этот флуорофор пропускали на проточных панелях).

Для количественного определения биораспределения в тканях белки (ANDbody и антитела) сначала по отдельности метят с помощью NHS-5/6-FAM (Thermofisher Scientific, каталожный № 46409) в соответствии с инструкциями производителя.

Для биораспределения в тканях в моменты времени 12 часов, 1 день, 2 дня, 3 дня, 7 дней и 14 дней после инъекции мышей подвергают эвтаназии с применением CO₂, и

ткани, включая легкие, селезенку, кровь, почки, печень и кишечник, собирают, взвешивают и визуализируют с помощью системы визуализации IVIS Spectrum (Caliper Life Sciences; возбуждение 500 нм; излучение 540 нм). Изображения анализируют с применением программного обеспечения Living Image.

1.9 Биологическая активность in vivo для количественного определения изменений экспрессии генов

Для анализа активности ANDbody *in vivo* биологическую активность количественно определяют с применением с применением самок мышей Balb/c и C57BL/6. Для количественного определения биологической активности в тканях ANDbody RAGExNotch2 или каждое из соответствующих исходных антител (антитело к Notch2 или антитело к RAGE, применяемые для cFAE ANDbody) вводят путем инъекции в дозах, составляющих 10 мкг, 100 мкг и 500 мкг, внутривенно (хвостовая вена). В качестве контроля также вводят путем инъекции солевой раствор (PBS) в равном объеме.

В моменты времени 12 часов, 1 день, 2 дня, 3 дня, 7 дней и 14 дней после инъекции ткани, включая легкие, селезенку, кровь, почки, печень, сердце и кишечник, обрабатывают с получением суспензий отдельных клеток в соответствии с ранее описанными способами (Tzeng et al. 2015). Вкратце, кровь собирают посредством пункции сердца в пробирки, обработанные EDTA (BD, каталожный № 365974), и другие ткани собирают, взвешивают, механически диссоциируют между замороженными предметными стеклами и превращают в суспензии отдельных клеток путем фильтрации через сита с размером ячеек 70 мкм (Millipore Sigma, каталожный № CLS431751-50EA). Спленоциты и цельную кровь обрабатывают лизирующим буфером на основе хлорида аммония и калия (ACK) (ThermoFisher Scientific, каталожный № A1049201).

Выполняют qRT-PCR с применением ранее описанных способов (Nandagopal et al. 2018). РНК получают с применением набора RNeasy (QIAGEN). кДНК получают из 500 нг РНК с применением набора для синтеза кДНК iScript (Bio-Rad). По 0,5 мкл кДНК применяют на 10 мкл реакционной смеси для RT-qPCR, содержащей 1 X смеси iQSYBR Green Supermix (Bio-Rad) и 450 нМ прямых и обратных праймеров в целом. Реакции выполняют на системе для обнаружения на основе ПЦР в реальном времени BioRad CFX с применением протокола двухэтапной амплификации со следующими параметрами термоциклирования: 95°C, 3 мин, затем 40 циклов при 95°C, 10 с (плавление) и 55°C, 30 с (отжиг + удлинение). Все реакции проводят в двух повторностях.

Генами, связанными с передачей сигналов Notch2, являются Hes1, Hey1 и HeyL мыши, и эталонным геном является SdhA. Праймеры, применяемые для амплификации, представляют собой набор праймеров Hes1 мыши (прямой, 5'-

CAACACGACACCCGGACAAAC-3' и обратный, 5'-AAGAATAAATGAAAGTCTAAGCCAA-3'), набор праймеров Hey1 мыши (прямой, 5'-GCCGAAGTTG CCCGTTATCT-3' и обратный, 5'-CGCTGGGATG CGTAGTTGTT-3'), набор праймеров HeyL мыши (прямой, 5'-GAGCTGAC TTCCCACAACCA-3' и обратный, 5'-GAGAGG TGCCTTTGCGTAGA-3') и набор праймеров SdhA мыши (прямой, 5'-AGTGGGCT GTCTTCCTTAAC-3' и обратный, 5'-GGATTGCTTCT GTTTGCTTGG-3'), описанные ранее (Nandagopal et al. 2018). Все праймеры приобретены у IDT DNA.

Экспрессию генов Hes1, Hey1 и HeyL измеряют у мышей, обработанных с помощью ANDbody, необработанных мышей и мышей, обработанных антителом к Notch2, в том числе в легких.

1.10 Оценка биологической активности in vivo с применением значений веса и гистологического исследования

Применяя самок мышей Balb/c и C57BL/6, проводят гистологическое исследование таких органов, как селезенка, почки, печень, сердце, кишечник, зубы и легкие, чтобы сравнить патологию с обработкой с помощью ANDbody, с обработкой только антителом к Notch2 или солевым раствором (PBS). Начиная с 8-недельного возраста, 10 мкг, 100 мкг и 500 мкг ANDbody или соответствующего антитела к Notch2 (до сFAE) вводят посредством инъекции внутривенно (хвостовая вена) 1 или 2 раза в неделю. В качестве контроля также вводят путем инъекции солевой раствор (PBS) в равном объеме 1 или 2 раза в неделю. Мышей взвешивают 2 раза в неделю, начиная с момента перед первой обработкой. Через 2 недели, 4 недели и 6 недель обработки мышей подвергают эвтаназии и обрабатывают органы для гистологического исследования.

Если не указано иное, органы извлекают в кассеты и затем помещают непосредственно в 10% нейтральный забуференный формалин (Sigma-Aldrich) на 12-24 часа перед заливкой в парафин. Легкие перфузируют 10% нейтральным забуференным формалином перед помещением в кассеты для замачивания в нейтральном забуференном формалине. Кишечник тщательно промывают перед помещением в кассеты для замачивания в 10% нейтральном забуференном формалине. Парафиновые срезы (1-2 мкм) нарезают и депарафинируют перед гистохимическим окрашиванием. Срезы окрашивают гематоксилином/эозином (H&E; Merck, Дармштадт, Германия) и оценивают вслепую в зависимости от иммунных инфильтратов и морфологии тканей.

Помимо морфологии легких, потерю веса (или ее отсутствие) у мышей, обработанных с помощью ANDbody, сравнивали в ходе обработки с потерей веса (или ее отсутствием) у мышей, обработанных антителом к Notch2, и потерей веса (или ее отсутствием) у необработанных мышей.

ПРИМЕР 2. ANDBODY, СВЯЗЫВАЮЩАЯ UMOD И NOTCH2 МЫШИ И ЧЕЛОВЕКА

2.1 Поверхностный дисплей дрожжей для создания антител к UMOD

Поверхностный дисплей дрожжей (Chao et al. 2006) применяют для конструирования антител к UMOD мыши (Creative BioMart, каталожный № UMOD-17835M, без метки), иллюстративной адресной мишени по настоящей технологии. Это выполнено с применением способов, описанных ранее (Angelini et al. 2015), и обобщено ниже. Дрожжевой дисплей начинают с библиотеки синтетических антител из лаборатории Sidhu, которая основана на природных каркасных областях, библиотеки "G" (Van Deventer et al. 2015). scFv, экспонированные на поверхности дрожжей, отбирают по наличию связывания с UMOD мыши. Последующие сортировки можно проводить против антигена UMOD человека (Creative BioMart, каталожный № UMOD-001H, без метки), так что связывающие вещества могут проявлять перекрестную реактивность между человеческой и мышьиной формами. Чтобы повысить аффинность связывающих веществ на основе scFv, проводят созревание аффинности с применением ПЦР с внесением ошибок, как описано ранее (Angelini et al. 2015), и полученную библиотеку повторно сортируют по наличию связывания как с UMOD мыши, так и с UMOD человека. Впоследствии конструирования многие scFv, которые являются перекрестно реагирующими с несколькими видами, клонируют снова с получением формата человеческого антитела IgG1.

2.2 Отбор инертных антител к UMOD

Сайты, связывающие адресную мишень, по настоящей технологии предназначены для того, чтобы не влиять на передачу сигналов при связывании адресной мишени, такой как иллюстративная адресная мишень UMOD. Соответственно, антитела к UMOD дополнительно оценивают на основании их неспособности блокировать связывание лиганда UMOD в анализе, таком как описанный выше для антител RAGE, или анализа *in vivo*. Инертные антитела к UMOD можно идентифицировать посредством таких анализов, при которых архитектура почек не затрагивается проверяемым антителом к UMOD и не модифицируется.

2.3 Вакцинация для создания антител к Notch2

Антитела, перекрестно реагирующие с Notch2 мыши и человека, создают, клонируют и экспрессируют в каркасную область IgG1 человека в соответствии с предшествующими способами, описанными выше.

2.4 Отбор активных антител к Notch2 в широких диапазонах значений IC₅₀

Антитела к Notch2 будут выбраны в широких диапазонах значений IC₅₀, как описано выше.

2.5 Экспрессия и очистка ANDbody в качестве биспецифических средств

Последовательности ДНК из 10 антител к UMOD и 10 антител к Notch2 с различными значениями IC₅₀ (от < 1 нМ до 5 мкМ) превращают в приблизительно 100 вариантов ANDbody, как описано выше.

2.6 Аффинность вариантов ANDbody UMOD и Notch2

Значения аффинности ANDbody к UMOD и Notch2 оценивают аналогично описанному выше с применением ВІАсоге (как описано выше). В этом случае человеческие и мышинные версии UMOD с His-меткой иммобилизуют на сенсорном чипе NTA (Cytiva, каталожный № BR100034). Человеческие и мышинные notch2-Fc иммобилизуют, как описано выше.

2.7 Биораспределение (*in vivo*) ANDbody и исходных антител

Исследования биораспределения в клетках и тканях проводят с применением способов, описанных выше (как описано выше). Однако в данном случае применяют ANDbody UMODxNotch2, и исходные антитела соответствуют антителу к UMOD и антителу к Notch2.

2.8 Биологическая активность *in vivo* для количественного определения изменений экспрессии генов

Биологическую активность ANDbody UMODxNotch2 *in vivo* количественно определяют с применением способов оценки экспрессии генов, описанных выше.

2.9 Оценка биологической активности *in vivo* с применением значений веса и гистологического исследования

Биологическую активность ANDbody UMODxNotch2 *in vivo* количественно определяют с применением способов оценки веса и гистологических исследований, описанных выше.

ПРИМЕР 3. ANDBODY, СВЯЗЫВАЮЩАЯ МЕР1В И NOTCH2 МЫШИ И ЧЕЛОВЕКА

3.1 Поверхностный дисплей дрожжей для создания антител к МЕР1В

Поверхностный дисплей дрожжей (Chao et al. 2006) применяют для конструирования антител к МЕР1В мыши (Cusabio, CSB-MP730755MO), иллюстративной адресной мишени по настоящей технологии. Дрожжевой дисплей проводят, как описано выше (0.2.1), для получения перекрестно реагирующих связывающих веществ для МЕР1В мыши/человека (МЕР1В человека, Cusabio, CSB-MP618098HU). Впоследствии разработки многие scFv, перекрестно реагирующие с МЕР1В мыши и человека, клонируют в человеческий IgG1, подвергают транзientной трансфекции в клетки НЕК293F и очищают с применением смолы с белком А, как описано выше.

3.2 *Вакцинация для создания антител к Notch2*

Антитела, перекрестно реагирующие с Notch2 мыши и человека, создают, клонируют и экспрессируют в каркасную область IgG1 человека в соответствии с предшествующими способами, описанными выше.

3.3 *Отбор активных антител к Notch2 в широких диапазонах значений IC₅₀*

Антитела к Notch2 отбирают в широких диапазонах значений IC₅₀, как описано выше.

3.4 *Экспрессия и очистка ANDbody в качестве биспецифических средств*

Последовательности ДНК из 10 антител к MEП1В и 10 антител к Notch2 с различными значениями IC₅₀ (от < 1 нМ до 5 мкМ) превращают в приблизительно 100 вариантов ANDbody, как описано выше.

3.5 *Аффинность вариантов ANDbody к MEП1В и Notch2*

Значения аффинности ANDbody к MEП1В и Notch2 оценивают аналогично описанному выше с применением ВIАscore. В этом случае человеческие и мышинные версии MEП1В с His-меткой иммобилизуют на сенсорном чипе NTA (Cytiva, каталожный № BR100034). Человеческие и мышинные notch2-Fc иммобилизуют, как описано выше.

3.6 *Биораспределение (in vivo) ANDbody и исходных антител*

Исследования биораспределения в клетках и тканях проводят с применением способов, описанных выше. Однако в данном случае применяют ANDbody MEП1ВxNotch2, и исходные антитела соответствуют антителу к MEП1В и антителу к Notch2.

3.7 *Биологическая активность in vivo для количественного определения изменений экспрессии генов*

Биологическую активность ANDbody MEП1ВxNotch2 *in vivo* количественно определяют с применением способов оценки экспрессии генов, описанных выше.

3.8 *Оценка биологической активности in vivo с применением значений веса и гистологического исследования*

Биологическую активность ANDbody MEП1ВxNotch2 *in vivo* количественно определяют с применением способов оценки веса и гистологических исследований, описанных выше.

ПРИМЕР 4. ANDBODY, СВЯЗЫВАЮЩАЯ RAGE И IL11RA МЫШИ И ЧЕЛОВЕКА

4.1 *Вакцинация для создания антител к RAGE*

Выше описаны способы вакцинации с целью создания перекрестно реагирующих антител к RAGE мыши/человека.

4.2 *Отбор инертных антител к RAGE*

Выше описаны способы отбора инертных антител к RAGE.

4.3 Поверхностный дисплей дрожжей для создания антител к IL11Ra

Поверхностный дисплей дрожжей применяют аналогично описанному выше для создания антител с различными значениями аффинности, перекрестно реагирующих с IL11Ra мыши и человека, иллюстративной эффекторной мишенью по настоящей технологии. Последовательности ДНК, кодирующие внеклеточные домены мышинового IL11Ra (положения 24-372 из UniProt ID Q64385) и человеческого IL11Ra (положения 24-370 из UniProt ID Q14626), кодон-оптимизируют для экспрессии у млекопитающих и располагают с С-концевой His-меткой в векторе экспрессии pcDNA3.4-TOPO (ThermoFisher Scientific). Белки подвергают транзientной трансфекции в клетки HEK293F и очищают с применением смолы для аффинной хроматографии с использованием иммобилизованных металлов TALON® в соответствии с инструкциями производителя (Clontech) аналогично предшествующим способам (Rothschilds et al. 2019). Эти растворимые рекомбинантные мышинный и человеческий IL11Ra применяют в качестве антигенов для поверхностного дисплея дрожжей.

scFv, перекрестно реагирующие с IL11Ra мыши и человека, клонируют в человеческий IgG1, подвергают транзientной трансфекции в клетки HEK293F и очищают с применением смолы с белком А, как описано выше.

4.4 Отбор активных антител к IL11Ra в широких диапазонах значений IC₅₀

Значения IC₅₀ антител к IL11Ra относительно связывания лиганда IL11 человека (R&D Systems, каталожный № 218-IL-025/CF) с поверхностным IL11Ra оценивают посредством проточной цитометрии для выбора антител со значениями IC₅₀, находящимися в диапазоне от менее 1 нМ до 5 мкМ, как описано выше. В этом текущем примере полноразмерный IL11Ra человека подвергают транзientной трансфекции на поверхности клеток HEK293F. Способы из предыдущего примера применяют путем замены антител к IL11Ra вместо антител к Notch2 и IL11 вместо Jagged-2-Fc.

4.5 Экспрессия и очистка ANDbody в качестве биспецифических средств

Последовательности ДНК из 10 антител к RAGE и 10 антител к IL11Ra с различными значениями IC₅₀ (от < 1 нМ до 5 мкМ) превращают в приблизительно 100 вариантов ANDbody, как описано выше.

4.6 Аффинность вариантов ANDbody к RAGE и IL11Ra

Значения аффинности ANDbody к RAGE и IL11Ra оценивают аналогично описанному выше с применением BIAcore. В этом случае человеческие и мышинные версии IL11Ra с His-меткой иммобилизуют на сенсорном чипе NTA (Cytiva, каталожный № BR100034) и обеспечивают захватывание человеческих и мышинных версий RAGE-Fc на сенсорном чипе с белком А (Cytiva, каталожный № 29127557).

4.7 *Анализы in vitro в отношении антагонизма IL11Ra на клетках с экспрессией RAGE или без нее*

Этот анализ проводят, как описано выше, за исключением замены на полноразмерный человеческий IL11Ra вместо Notch2, а также замены антител к Notch антителами к IL11Ra. Также применяют соответствующие ANDbody RAGExIL11Ra.

4.8 *Биораспределение (in vivo) ANDbody и исходных антител*

Исследования биораспределения в клетках и тканях проводят с применением способов, описанных выше. Однако в данном случае применяют ANDbody RAGExIL11Ra, и исходные антитела соответствуют антителу к RAGE и антителу к IL11Ra.

4.9 *Биологическая активность ANDbody RAGExIL11Ra in vivo*

В ответ на обработку мышей с помощью мышинового IL11 наблюдается повышение содержания коллагена как в желудочке, так и в почках (Schafer et al. 2017).

Соответственно, содержание коллагена измеряют для количественного определения величины биологической активности IL11Ra после обработки с помощью ANDbody.

Аналогично предшествующим способам (Schafer et al. 2017), 10-недельным самцам мышей C57BL/6 ежедневно подкожно вводят путем инъекции 2 мкг мышинового IL11 или идентичный объем солевого раствора в течение 21 дня. Мышиный IL11 получают рекомбинантно путем синтеза кодон-оптимизированной ДНК с применением последовательности мышинового IL11 (UniProt ID P47873) с С-концевой His-меткой, проведения транзиентных трансфекций НЕК293F и очистки меченного His IL11 с помощью смолы TALON, как описано выше. Начиная за 3 дня до первой инъекции IL11 и затем по 2 раза в неделю после этого, мышам, обработанным с помощью IL11 и солевого раствора, вводят терапевтические внутрибрюшинные инъекции, состоящие из 250 мкг ANDbody RAGExIL11Ra, только исходного антитела к IL11Ra или солевого раствора (PBS) в равном объеме.

По окончании 21 дня обработки с помощью IL11 мышей подвергают эвтаназии и количественно определяют численные значения общего коллагена в легких, селезенке, крови, почках, печени, сердце и кишечнике на основе колориметрического обнаружения гидроксипролина с применением набора для анализа общего коллагена Quickzyme (Quickzyme Biosciences) и аналогично предшествующим способам (Schafer et al. 2017).

ПРИМЕР 5. ANDBODY, СВЯЗЫВАЮЩАЯ UMOD И IL11RA МЫШИ И ЧЕЛОВЕКА

5.1 *Поверхностный дисплей дрожжей для создания антител к UMOD*

Антитела к UMOD (например, адресной мишени) отбирают, как указано выше, и клонируют в человеческий IgG1.

5.2 Отбор инертных антител к UMOD

Антитела к UMOD дополнительно оценивают на основании их неспособности блокировать связывание лиганда UMOD в анализе, таком как описанные выше.

5.3 Поверхностный дисплей дрожжей для создания антител к IL11Ra

Те же антитела к IL11Ra, полученные выше с помощью поверхностного дисплея дрожжей, будут применяться в данном примере, как описано выше. scFv, перекрестно реагирующие с IL11Ra мыши и человека, клонируют в человеческий IgG1, подвергают транзientной трансфекции в клетки HEK293F и очищают с применением смолы с белком А, как описано выше.

5.4 Отбор активных антител к IL11Ra в широком диапазоне значений IC₅₀

Описанный выше способ применяют для отбора антител к IL11Ra с различными значениями IC₅₀.

5.5 Экспрессия и очистка ANDbody в качестве биспецифических средств

Последовательности ДНК из 10 антител к UMOD и 10 антител к IL11Ra с различными значениями IC₅₀ (от < 1 нМ до 5 мкМ) превращают в приблизительно 100 вариантов ANDbody, как описано выше.

5.6 Аффинность вариантов ANDbody к UMOD и IL11Ra

Значения аффинности ANDbody к UMOD и IL11Ra оценивают аналогично описанному выше с применением BIAcore. В этом случае человеческие и мышиные версии UMOD с His-меткой и IL11Ra с His-меткой иммобилизуют на сенсорном чипе NTA (Cytiva, каталожный № BR100034). Ожидается, что некоторые варианты ANDbody обладают более высокой аффинностью к UMOD, чем к IL11Ra, хотя все варианты протестируют в будущих анализах.

5.7 Биораспределение (in vivo) ANDbody и исходных антител

Исследования биораспределения в клетках и тканях проводят с применением способов, описанных выше. Однако в данном примере применяют ANDbody UMODxIL11Ra, и исходные антитела соответствуют антителу к UMOD и антителу к IL11Ra.

5.8 Биологическая активность ANDbody UMODxIL11Ra in vivo

Биологическую активность ANDbody UMODxIL11Ra in vivo количественно определяют с применением тех же способов, описанных выше.

ПРИМЕР 6. ANDBODY, СВЯЗЫВАЮЩАЯ MEPR1B И IL11Ra МЫШИ И ЧЕЛОВЕКА

6.1 Поверхностный дисплей дрожжей для создания антител к MEPR1B

Антитела к MEPR1B (например, адресной мишени) отбирают, как указано выше, и клонируют в человеческий IgG1.

6.2 Поверхностный дисплей дрожжей для создания антител к IL11Ra

Те же антитела к IL11Ra (например, эффекторной мишени), полученные выше с помощью поверхностного дисплея дрожжей, будут применяться в данном примере. scFv, перекрестно реагирующие с IL11Ra мыши и человека, клонируют в человеческий IgG2, подвергают транзientной трансфекции в клетки HEK293F и очищают с применением смолы с белком А, как описано выше.

6.3 Отбор активных антител к IL11Ra в широком диапазоне значений IC₅₀

Описанный выше способ применяют для отбора антител к IL11Ra с различными значениями IC₅₀.

6.4 Экспрессия и очистка ANDbody в качестве слитых белков в виде человеческого IgG2

10 scFv к MEП1В с самой высокой аффинностью и 10 антител к IL11Ra с различной аффинностью (от <1 нМ до 5 мкМ) создают в виде ANDbody с Fc-областями человеческого IgG2. Для этого последовательности scFv из вариантов к MEП1В клонируют соответственно в варианты антител IgG2 к IL11Ra. scFv к MEП1В отделены гибким линкером (3xGGGGS) либо от N-, либо от C-конца либо легких, либо тяжелых цепей антител к IL11Ra (каждая ANDbody содержит 2 scFv к MEП1В). Получают варианты с общим количеством 4 scFv к MEП1В на ANDbody путем клонирования scFv к MEП1В (всегда отделенных линкером) перед N-концом и после C-конца тяжелой цепи или легкой цепи соответственно. Другие варианты с 4 или более scFv к MEП1В на антитело к IL11Ra в ANDbody MEП1ВxIL11Ra путем смешивания и подбора местоположений scFv на антителах к IL11Ra: на N-конце как тяжелой, так и легкой цепей; на C-конце как тяжелой, так и легкой цепей; на N-конце тяжелой цепи и C-конце легкой цепи; на C-конце тяжелой цепи и N-конце легкой цепи и другие варианты с scFv в 3 или 4 разных местоположениях (что приводит к общему количеству scFv, составляющему 6 или 8 на ANDbody соответственно).

6.5 Аффинность вариантов ANDbody к MEП1В и IL11Ra

Значения аффинности ANDbody к MEП1В и IL11Ra оценивают аналогично описанному выше с применением BIAcore. В этом случае человеческие и мышиные версии MEП1В с His-меткой и IL11Ra с His-меткой иммобилизуют на сенсорном чипе NTA (Cytiva, каталожный № BR100034).

6.6 Биораспределение (in vivo) ANDbody и исходных антител

Исследования биораспределения в клетках и тканях проводят с применением способов, описанных выше. Однако в данном случае применяют ANDbody MEП1ВxIL11Ra, и исходные антитела соответствуют антителу к MEП1В и антителу к IL11Ra.

6.7 Биологическая активность ANDbody MEPIBxIL11Ra *in vivo*

Биологическую активность ANDbody MEPIBxIL11Ra *in vivo* количественно определяют с применением тех же способов, описанных выше.

ПРИМЕР 7. ИЛЛЮСТРАТИВНОЕ СВЯЗУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО С АДРЕСНЫМ ОГРАНИЧЕНИЕМ ДЛЯ КОЖИ

Этот пример демонстрирует ограниченную экспрессию антитела к DSG1 (адресного связующего вещества) в коже.

7.1 Экспрессия и очистка моноклональных антител к DSG1

Последовательности, кодирующие вариабельные области тяжелой цепи (НС: SEQ ID NO: 24 и SEQ ID NO: 26, показаны в таблице 4) двух антител к десмоглеину-1 (антитело к DSG1), названных 3-09*5 и 3-07/1e (Yamagami et al., *J Immunol.*, 183(9): 5615-5621, 2009), подвергали слиянию с остовом человеческого IgG1 (huIgG1) с нуль-мутациями эффекторной функции L234A, L235A и P329G (LALA-PG) и клонировали в вектор PCDNA3.4TM (ThermoFisher Scientific). Вариабельные области легкой цепи (SEQ ID NO: 25 и SEQ ID NO: 27) подвергали слиянию с константной областью легкой каппа-цепи (для 3-09*5) (SEQ ID NO: 22) или константной областью легкой лямбда-цепи (для 3-07/1e) (SEQ ID NO: 23) и клонировали в PCDNA3.4TM.

Для экспрессии и очистки антител ДНК тяжелой цепи и легкой цепи в соотношении 1:1 трансфицировали в клетки EXPI293FTM (ThermoFisher Scientific) с применением набора для трансфекции EXPIFECTAMINETM 293 (ThermoFisher Scientific) в соответствии с рекомендациями производителя. Полученные в результате транзientной экспрессии антитела очищали из кондиционированной среды через 5 дней после трансфекции путем отфильтровывания трансфицированных клеток. Кондиционированную среду инкубировали с агарозными гранулами с белком А в течение 1 часа. Связанные гранулы промывали фосфатно-солевым буфером (PBS) с pH 7,4 с последующим элюированием связанного антитела с помощью 0,1 М глицина с pH 2,5 и нейтрализовали с помощью 1/10 объема Tris с pH 8,5. В нейтрализованном элюате проводили замену буфера на PBS. Полученные mAb обозначили как PRO003 (3-09*5 НС) (последовательность тяжелой цепи: SEQ ID NO: 28; последовательность легкой цепи: SEQ ID NO: 29) и PRO004 (3-07/1e НС) (последовательность тяжелой цепи: SEQ ID NO: 30; последовательность легкой цепи: SEQ ID NO: 31).

Очищенные mAb анализировали посредством аналитической эксклюзионной хроматографии (SEC) в отношении монодисперсности и посредством SDS-PAGE в отношении чистоты.

Таблица 4. Последовательности PRO003 и PRO004

Область	Последовательность	Номер SEQ ID
Последовательность сигнального пептида тяжелой цепи	MGWSCILFLVATATGVHS	SEQ ID NO: 19
Последовательность сигнального пептида легкой цепи	METDTLLLWVLLLVPGSTG	SEQ ID NO: 20
Константная область тяжелой цепи	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL GAPIEKTKSKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 21
Константная область легкой каппа-цепи	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLTKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C	SEQ ID NO: 22
Константная область легкой лямбда-цепи	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPG AVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASS YLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEC S	SEQ ID NO: 23
Последовательность	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMH WVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIDYADSVKGRFTI	SEQ ID NO: 24

вариабельной области тяжелой цепи 3-09*5	SRDNAKNSLYLQMNSLRVEDTALYYCAKDGSRVF GVGGGFDFWGQGTMTVSS	
Последовательность вариабельной области легкой цепи 3-09*5	ELQMTQSPSSLASVGDRTITCQASQDIGNYLNW YQQKPGKAPKLLIYDASYLETGVPSRFSGSGSGTDF TFTISSLQPEDIATYYCQQYDNLPTFGPGTKVDIK	SEQ ID NO: 25
Последовательность вариабельной области тяжелой цепи 3-07/1e	QVQLVQSGGGLVQPGGSLRVSCAASGFTSNIFWMS WVRQAPGKGLEWVANIDEDGSEKNYVDSVKGRFT ISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARESFYYG SGTYFDFWGQGTMLTVSS	SEQ ID NO: 26
Последовательность вариабельной области легкой цепи 3-07/1e	ELVVTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVH WYQQLPGTAPKLLIYGKNRPSGVPDRFSGSKSGT SASLAITGLRAEDEADYYCQSFDSLWVFGGGTQ LTVL	SEQ ID NO: 27
Тяжелая цепь PRO003	MGWSCILFLVATATGVHSEVQLVESGGGLVQPGR SLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSG ISWNSGSIDYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RVEDTALYYCAKDGSRVFVGGGFDFWGQGTMTV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT P EVTCTVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALGAPIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVSMHE ALHNHYTQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 28

<p>Легкая цепь PRO003</p>	<p>METDTLLLWVLLLWVPGSTGELQMTQSPSSLSASV GDRVITITCQASQDIGNYLNWYQQKPGKAPKLLIYD ASYLETGVPSRFSGSGSGTDFTFITISLQPEDATYY CQQYDNLPTFTGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDYSLSTLTLTKADYEEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</p>	<p>SEQ ID NO: 29</p>
<p>Тяжелая цепь PRO004</p>	<p>MGWSCILFLVATATGVHSQVQLVQSGGGLVQPGG SLRVSCAASGFTSNIFWMSWVRQAPGKGLEWVANI DEDGSEKNYVDSVKGRFTISRDNANKSLYLQMNSL RAEDTAVYYCARESFYYGSGTYFDLWGQGTLLTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPG</p>	<p>SEQ ID NO: 30</p>
<p>Легкая цепь PRO004</p>	<p>METDTLLLWVLLLWVPGSTGELVVTQPPSVSGAPG QRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIY GNKNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLRAEDEAD YYCQSFDSLSLWVFGGGTQLTVLGQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSP VKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKS SHR SYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS</p>	<p>SEQ ID NO: 31</p>

7.2 Антитела к DSG1, PRO003 и PRO004 связываются с мышинным DSG1, экспрессированным на клетках

Обеспечивали транзистентную экспрессию мышиноного DSG1 (номер доступа NCBI NP_034209.2) с эпитопной меткой с-Мус на С-конце белка в клетках RAW 264.7 с применением LIPOFECTAMINE™ 3000 (ThermoFisher Scientific) в соответствии с протоколом производителя. Экспрессию DSG1 подтверждали путем фиксации и пермеабиллизации клеток с последующим окрашиванием антителом к с-Мус (Life Technologies A-21281) и анализом посредством проточной цитометрии. PRO003 и PRO004 специфически связывались с клетками, трансфицированными мышинным DSG1, подтверждая, что они обладают ожидаемой специфичностью связывания и подходят для исследований у мышей.

7.3 Антитела к DSG1, введенные мышам путем инъекции, накапливаются преимущественно в коже

Чтобы продемонстрировать, что связывание с "адресом" кожи может вызвать накопление антитела в коже, антитела PRO003 и PRO004 к DSG1 химически конъюгировали с красителем ближнего инфракрасного диапазона (IR) IRDYE® 800CW, с применением в соответствии с инструкциями производителя (LI-COR® 928-38044).

Каждое меченое антитело вводили мышам путем инъекции в хвостовую вену на уровне дозы, составляющей 3 мг/кг. Каждое антитело вводили двум группам по 3 мыши, которых подвергали эвтаназии через 3 дня и 7 дней после введения дозы. После эвтаназии собирали 9 органов (сердце, легкое, поджелудочная железа, почка, тонкая кишка, толстая кишка, кожа, печень, желудок) и измеряли флуоресценцию каждой ткани в ближнем IR-диапазоне на устройстве для визуализации IVIS® (PERKINELMER®). Для визуализации кожи участок кожи брили и примерно 1 см² собирали для визуализации. Образцы от каждой мыши располагали в стандартном формате и измеряли общую интенсивность флуоресценции. Интенсивность флуоресценции каждого органа количественно определяли и усредняли по каждой ткани путем измерения общего сигнала и вычитания локального фона. Высокий фоновый сигнал наблюдали в печени от всех обработанных мышей, поэтому печени были исключены из анализа. Не желая ограничиваться теорией, полагают, что печень может поглощать флуоресцентный краситель независимо от нацеливания антител. Аналогичным образом фоновый сигнал наблюдали в желудке у всех групп, включая мышей, которых не обрабатывали каким-либо антителом. Флуоресценцию наблюдали для пищи, которой кормили мышей, поэтому желудок был исключен из анализа.

На фиг. 5A и 5B показан флуоресцентный сигнал в тканях для PRO003 (фиг. 5A) и

PRO004 (фиг. 5B). Распределение обоих антител сильно смещено в сторону кожи. Эти данные показывают, что антитела к DSG1 можно применять в качестве "адреса" для преимущественного нацеливания ANDbody на кожу.

ПРИМЕР 8. ИЛЛЮСТРАТИВНОЕ СВЯЗУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО С АДРЕСНЫМ ОГРАНИЧЕНИЕМ ДЛЯ ЛЕГКОГО

Этот пример демонстрирует ограниченную экспрессию антитела к RAGE (адресного связующего вещества) в легком.

8.1 Экспрессия и очистка моноклональных антител к RAGE

Последовательности, кодирующие вариабельные области тяжелой цепи (SEQ ID NO: 32 и SEQ ID NO: 34, показаны в таблице 5) двух mAb к RAGE, названных h11E6.8 и XT-M4 (Creative Biolabs), подвергали слиянию с остовом huIgG1 с нуль-мутациями эффекторной функции L234A, L235A и P329G (LALA-PG) и клонировали в вектор pCDNA3.4TM (ThermoFisher Scientific). Последовательности, кодирующие вариабельные области легкой цепи (SEQ ID NO: 33 и SEQ ID NO: 35), подвергали слиянию с константными областями легких каппа-цепей и клонировали в pCDNA3.4TM.

Для экспрессии и очистки ДНК тяжелой цепи и легкой цепи в соотношении 1:1 трансфицировали в клетки EXPI293FTM (ThermoFisher Scientific) с применением набора для трансфекции EXPIFECTAMINETM 293 (ThermoFisher Scientific) в соответствии с рекомендациями производителя. Полученные в результате транзientной экспрессии антитела очищали из кондиционированной среды через 5 дней после трансфекции путем отфильтровывания трансфицированных клеток. Кондиционированную среду инкубировали с агарозными гранулами с белком A в течение 1 часа. Связанные гранулы промывали фосфатно-солевым буфером (PBS) с pH 7,4 с последующим элюированием связанного антитела с помощью 0,1 М глицина с pH 2,5 и нейтрализовали с помощью 1/10 объема Tris с pH 8,5. В нейтрализованном элюате проводили замену буфера на PBS. Полученные mAb обозначили PRO001 (h11E6.8) (последовательность тяжелой цепи: SEQ ID NO: 36; последовательность легкой цепи: SEQ ID NO: 37) и PRO002 (XT-M4) (последовательность тяжелой цепи: SEQ ID NO: 38; последовательность легкой цепи: SEQ ID NO: 39).

Очищенные mAb анализировали посредством аналитической эксклюзионной хроматографии в отношении монодисперсности и посредством SDS-PAGE в отношении чистоты. PRO001 и PRO002 экспрессировались с высокой степенью монодисперсности и проходили SDS-PAGE с ожидаемой молекулярной массой. Исследования связывания подтвердили связывание с антигеном RAGE (не показано).

Таблица 5. Последовательности PRO001 и PRO002

Область	Последовательность	Номер SEQ ID
Последовательность вариабельной области тяжелой цепи h11E6.8	EIQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMN WVRQAPGQGLEWMGYINTNTGESIYSEEFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYFCARSRMVTAY GMDYWGQGTTVTVSS	SEQ ID NO: 32
Последовательность вариабельной области легкой цепи h11E6.8	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCKASQNVGTAVAW YQQKPGQSPRLLIFSASNRYTGVPARFSGSGSGTDF TLTISSLQSEDFAVYFCQQYSSYPLTFGQGTKLEIK	SEQ ID NO: 33
Последовательность вариабельной области тяжелой цепи ХТ-М4	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNYYWM TWVRQAPGKGLEWVASIDNSGDNTYYPDSVKDRF TISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGDIT TGFDYWGQGTLLVTVSS	SEQ ID NO: 34
Последовательность вариабельной области легкой цепи ХТ-М4	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVGIYVNW QKPKGKAPRRLIYRATNLADGVPSRFSGRSGTDF LTISSLQPEDFATYYCLEFDEHPLTFGGGTKVEIK	SEQ ID NO: 35
Тяжелая цепь PRO001	MGWSCILFLVATATGVHSEIQLVQSGSELKKPGAS VKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGY INTNTGESIYSEEFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLK AEDTAVYFCARSRMVTAYGMDYWGQGTTVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL	SEQ ID NO: 36

	GAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFNCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	
Легкая цепь PRO001	METDTLLLWVLLLWVPGSTGEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCKASQNVGTAVAWYQQKPGQSPRLIFASNRYTGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLQSEDFAVYFCQQYSSYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	SEQ ID NO: 37
Тяжелая цепь PRO002	MGWSCIILFLVATATGVHSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNWMTWVRQAPGKGLEWVASIDNSGDNTYYPDSVKDRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGDITTFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFNCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 38
Легкая цепь PRO002	METDTLLLWVLLLWVPGSTGDIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDVGIVNWFQQKPGKAPRRLIYRATNLADGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLEFDEHPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	SEQ ID NO: 39

Для тестирования связывания антител к RAGE посредством ELISA рекомбинантный меченный His мышинный белок RAGE (ab276858 от Abcam) наносили на планшеты для ELISA NUNC-IMMUNO™ MAXISORP™ в концентрации 1 мкг/мл в течение ночи. На

следующий день нанесенный антиген удаляли и лунки блокировали 1% бычьим сывороточным альбумином (BSA), не содержащим IgG, с последующей инкубацией с 11 четырехкратными серийными разбавлениями антител к RAGE (PRO001 и PRO002) с начальной концентрацией, составляющей 20 нМ. Связанные антитела обнаруживали с помощью конъюгированных с пероксидазой антител к человеческому IgG с тетраметилбензидином (ТМВ) и кислотными стоп-реагентами. И PRO001, и PRO002 связывали мышинный антиген RAGE со сходными значениями аффинности по данным ELISA, при кажущейся аффинности около 90 пМ, позволяя предположить, что оба антитела являются эффективными связывающими веществами.

8.2 Антитела к RAGE, PRO001 и PRO002, связываются с мышинным RAGE, экспрессированным на клетках

PRO001 и PRO002 протестировали на связывание с мышинным RAGE в культуре клеток. Для подтверждения активности и специфичности связывания двух антител обеспечивали транзientную экспрессию мышинового RAGE (номер доступа NCBI NP_031451.2) с эпитопной меткой с-Мус на С-конце белка в клетках EXP1293TM (ThermoFisher Scientific) с применением EXPIFECTAMINETM (ThermoFisher Scientific) в соответствии с протоколом производителя. Экспрессию RAGE подтверждали путем фиксации и пермеабилзации клеток с последующим окрашиванием антителом к с-Мус (Life Technologies A-21281) и анализом посредством проточной цитометрии. Оба антитела специфически связывались с мышинным RAGE, экспрессированным на клетках, подтверждая, что они обладают ожидаемой специфичностью связывания и подходят для исследований у мышей.

8.3 Антитела к RAGE, введенные мышам путем инъекции, накапливаются преимущественно в легких

Чтобы продемонстрировать, что связывание с "адресом" легких может вызвать накопление антитела в легких, антитела PRO001 и PRO002 к RAGE химически конъюгировали с красителем ближнего IR-диапазона, как описано в примере 7.

Каждое меченое антитело вводили мышам путем инъекции в хвостовую вену и визуализировали, как описано в примере 7. На фиг. 6А и 6В показан флуоресцентный сигнал, измеренный в тканях мышей, обработанных двумя антителами, каждый из которых нормализован так, что самый яркий сигнал равен 1. Группу из трех необработанных мышей включают в качестве отрицательного контроля в отношении аутофлуоресценции. Распределение обоих антител сильно смещено в сторону легкого по сравнению с другими протестированными антителами. Эти данные показывают, что два антитела, связывающиеся с RAGE, накапливаются преимущественно в легком,

демонстрируя, что их можно применять в качестве "адреса" для преимущественного нацеливания ANDbody на легкие.

8.4 Антитело к RAGE специфически накапливается на альвеолярных клетках

Анализ экспрессии у отдельных клеток показал, что RAGE специфически экспрессируется в альвеолярных клетках типа 1 с более низким уровнем экспрессии в альвеолярных клетках типа 2. Чтобы протестировать гипотезу о том, что антитела могут направлять на определенный тип клеток, трех мышей Balb/C обрабатывали посредством инъекции в хвостовую вену 3 мг/кг PRO002. В качестве отрицательного контроля применяли трех необработанных мышей. Через три дня после введения дозы мышей подвергали эвтаназии, собирали легкие и другие ткани и все ткани фиксировали в формалине. Срезы каждой ткани анализировали методом иммуногистохимии (ИНС) с применением вторичного антитела к человеческому антителу, конъюгированного с пероксидазой хрена. На фиг. 7 показано репрезентативное окрашивание у обработанных и необработанных мышей. Сильное окрашивание наблюдали в альвеолярной ткани мышей, обработанных с помощью PRO002, но не в прилегающих дыхательных путях или в условиях отрицательного контроля. Этот результат показывает, что связующие вещества к "адресам", специфическим для определенного типа клеток, можно применять для направления распределения антител к этим клеткам в пределах более крупной ткани.

ПРИМЕР 9. ИЛЛЮСТРАТИВНОЕ СВЯЗУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО С АДРЕСНЫМ ОГРАНИЧЕНИЕМ ДЛЯ ПОЧКИ

Этот пример демонстрирует ограниченную экспрессию антитела к CDH16 (адресного связующего вещества) в почке.

9.1 Экспрессия и очистка моноклональных антител к CDH16

Последовательность, кодирующую вариабельную область тяжелой цепи (SEQ ID NO: 40; показана в таблице 6) mAb Ab270263 к кадгерину 16 (антитело к CDH16) (Abcam), подвергали слиянию с остовом huIgG1 с нуль-мутациями эффекторной функции L234A, L235A и P329G (LALA-PG) и клонировали в вектор pCDNA3.4TM (ThermoFisher Scientific). Последовательность, кодирующую вариабельную область легкой цепи (SEQ ID NO: 41), подвергали слиянию с константной областью легкой каппа-цепи и клонировали в pCDNA3.4TM.

Для экспрессии и очистки ДНК тяжелой цепи и легкой цепи в соотношении 1:1 трансфицировали в клетки EXPI293FTM (ThermoFisher Scientific) с применением набора для трансфекции EXPIFECTAMINETM (ThermoFisher Scientific) в соответствии с рекомендациями производителя. Полученные в результате транзientной экспрессии антитела очищали из кондиционированной среды через 5 дней после трансфекции путем

отфильтровывания трансфицированных клеток. Кондиционированную среду инкубировали с агарозными гранулами с белком А в течение 1 часа. Связанные гранулы промывали фосфатно-солевым буфером (PBS) с pH 7,4 с последующим элюированием связанного антитела с помощью 0,1 М глицина с pH 2,5 и нейтрализовали с помощью 1/10 объема Tris с pH 8,5. В нейтрализованном элюате проводили замену буфера на PBS. Полученное mAb обозначили как PRO056 (последовательность тяжелой цепи: SEQ ID NO: 42; последовательность легкой цепи: SEQ ID NO: 43).

Очищенное mAb анализировали посредством аналитической эксклюзионной хроматографии в отношении монодисперсности и посредством SDS-PAGE в отношении чистоты. PRO056 экспрессировалось с высокой степенью монодисперсности и проходило SDS-PAGE с ожидаемой молекулярной массой.

Таблица 6. Последовательности PRO056

Область	Последовательность	Номер SEQ ID
Последовательность вариабельной области тяжелой цепи Ab270263	QVHLKESGPGLVAPSQLSITCTVSGFSLTSYAVHW VRQPPGKGLEWLGVIWAGGNTNYNSVFMSRLTISK DNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCARLDDYDERFV YWGQGTLVTVSS	SEQ ID NO: 40
Последовательность вариабельной области легкой цепи Ab270263	DIVMSQSPSSLAVSVGEKVS MNCKSSQSLLYSSNHK NYLAWFQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGS GSGTDFTLTISSVKAEDLAVYYCQQYYTYTWTFFGG GTKLEIK	SEQ ID NO: 41
Тяжелая цепь PRO056	MGWSCILFLVATATGVHSQVHLKESGPGLVAPSQS LSITCTVSGFSLTSYAVHWVRQPPGKGLEWLGVIW AGGNTNYNSVFMSRLTISKDNSKSQVFLKMNSLQT DDTAIYYCARLDDYDERFVYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV	SEQ ID NO: 42

	VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG	
Легкая цепь PRO056	METDTLLLWVLLLWVPGSTGDIVMSQSPSSLAVSV GEKVSMNCKSSQSLLYSSNHKNYLAWFQQKPGQS PKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVKA EDLAVYYCQYYTYTWTFFGGGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	SEQ ID NO: 43

Для тестирования связывания антител к CDH16 посредством ELISA рекомбинантный меченный His мышинный белок CDH16, экспрессированный и очищенный внутри лаборатории, наносили на планшеты для ELISA NUNC-IMMUNO™ MAXISORP™ в концентрации 1 мкг/мл в течение ночи. На следующий день нанесенный антиген удаляли и лунки блокировали с помощью 1% BSA, не содержащего IgG, с последующей инкубацией с 11 трехкратными серийными разбавлениями антитела к CDH16 (PRO056) с начальной концентрацией, составляющей 533 нМ. Связанное антитело обнаруживали с помощью конъюгированных с пероксидазой антител к человеческому IgG с TMB и кислотными стоп-реагентами. PRO056 связывало мышинный антиген CDH16 с аффинностью, составляющей 200 пМ, по данным ELISA.

9.2 Антитело к CDH16 накапливается преимущественно в почке

Антитело PRO056 к CDH16 химически конъюгировали с флуоресцентным красителем ближнего IR-диапазона IRDYE® 800CW, как описано в примере 7. Меченое антитело вводили мышам путем инъекции в хвостовую вену на уровне дозы, составляющей 3 мг/кг. Применяли две группы по 3 мыши, которых подвергали эвтаназии через 3 дня и 7 дней после введения дозы. После эвтаназии органы собирали и измеряли флуоресценцию каждой ткани в ближнем IR-диапазоне на модельном устройстве для визуализации IVIS® (PERKINELMER®), как указано выше. Интенсивность флуоресценции каждого органа количественно определяли и усредняли по каждой ткани путем измерения общего сигнала и вычитания локального фона. На фиг. 8 показан флуоресцентный сигнал, измеренный в тканях мышей, обработанных с помощью PRO056. Каждый нормализовали так, чтобы самый яркий сигнал был равен 1. Группу из трех необработанных мышей включают в

качестве отрицательного контроля в отношении аутофлуоресценции.

Распределение сильно смещено в сторону почки по сравнению с антителами, предусмотренными в данном документе, которые нацелены на "адреса" в коже, легком или почке. Эти данные показывают, что антитело, связывающееся с CDH16, накапливается преимущественно в почке, демонстрируя, что его можно применять в качестве домена, связывающего "адрес", для преимущественного нацеливания ANDbody на почки.

ПРИМЕР 10. ИЛЛЮСТРАТИВНОЕ СВЯЗУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО С АДРЕСНЫМ ОГРАНИЧЕНИЕМ ДЛЯ КИШЕЧНИКА

Этот пример демонстрирует ограниченную экспрессию антитела к CDH17 (адресного связующего вещества) в кишечнике.

10.1 Экспрессия и очистка моноклональных антител к CDH17

Последовательность, кодирующую вариабельную область тяжелой цепи (SEQ ID NO: 44; показана в таблице 7) mAb MAB8524 к кадгерину 17 (антитело к CDH17) (R&D Systems), подвергли слиянию с остовом huIgG1 с нуль-мутациями эффекторной функции L234A, L235A, P329G (LALA-PG) и клонировали в вектор pCDNA3.4TM (ThermoFisher Scientific). Последовательность, кодирующую вариабельную область легкой цепи (SEQ ID NO: 45), подвергли слиянию с константной областью легкой каппа-цепи и клонировали в pCDNA3.4TM.

Для экспрессии и очистки ДНК тяжелой цепи и легкой цепи в соотношении 1:1 трансфицировали в клетки EXPI293FTM (ThermoFisher Scientific) с применением набора для трансфекции EXPIFECTAMINETM 293 (ThermoFisher Scientific) в соответствии с рекомендациями производителя. Полученные в результате транзientной экспрессии антитела очищали из кондиционированной среды через 5 дней после трансфекции путем отфильтровывания трансфицированных клеток. Кондиционированную среду инкубировали с агарозными гранулами с белком А в течение 1 часа. Связанные гранулы промывали фосфатно-солевым буфером (PBS) с pH 7,4 с последующим элюированием связанного антитела с помощью 0,1 М глицина с pH 2,5 и нейтрализовали с помощью 1/10 объема Tris с pH 8,5. В нейтрализованном элюате проводили замену буфера на PBS. Полученное mAb обозначили как PRO061 (последовательность тяжелой цепи: SEQ ID NO: 46; последовательность легкой цепи: SEQ ID NO: 47).

Очищенное mAb анализировали посредством аналитической эксклюзионной хроматографии в отношении монодисперсности и посредством SDS-PAGE в отношении чистоты. PRO061 экспрессировалось с высокой степенью монодисперсности и проходило SDS-PAGE с ожидаемой молекулярной массой.

Таблица 7. Последовательности PRO061

Область	Последовательность	Номер SEQ I D
Последовательность вариабельной области тяжелой цепи MAB8524	QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLTSYDMNWVRQAP GKGLEWIGVVRGSGRTYYASWAKGRFTIARTSSTTVDLK MTSLTTGDTATYFCARGDANNYYEFDIWGPGTLVTVSS	SEQ ID NO: 44
Последовательность вариабельной области легкой цепи MAB8524	QDMTQTPSPVSAAVGGTVTINCQSSQSVYGDALWSWFQ QKPGQPPKLLIYSASTLASGVPSRFKGGSGTQFTLTISDLE SDDAATYYCAGGYDGINDIRAFGGGTEVVVK	SEQ ID NO: 45
Тяжелая цепь PRO061	MGWSCILFLVATATGVHSQSLEESGGRLVTPGTPLTLTCT VSGFSLTSYDMNWVRQAPGKGLEWIGVVRGSGRTYYAS WAKGRFTIARTSSTTVDLKMTSLTTGDTATYFCARGDAN NNYYEFDIWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 46
Легкая цепь PRO061	METDTLLLWVLLLWVPGSTGQDMTQTPSPVSAAVGGTV TINCQSSQSVYGDALWSWFQKPGQPPKLLIYSASTLASG VPSRFKGGSGTQFTLTISDLESDDAATYYCAGGYDGINDI RAFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDESTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	SEQ ID NO: 47

Для подтверждения активности и специфичности связывания обеспечивали

транзистентную экспрессию мышинового CDH17 (номер доступа NCBI NP_062727.1) с эпитопной меткой с-Мус на С-конце белка в клетках RAW 264.7 с применением LIPOFECTAMINE™ 3000 (ThermoFisher Scientific) в соответствии с протоколом производителя. Экспрессию CDH17 подтверждали путем фиксации и пермеабиллизации клеток с последующим окрашиванием антителом к с-Мус (Life Technologies A-21281) и анализом посредством проточной цитометрии. PRO061 специфически связывалось с клетками, трансфицированными мышинным CDH17, подтверждая, что оно обладает ожидаемой специфичностью связывания и подходит для исследований у мышей.

10.2 Антитело к CDH17, введенное путем инъекции мышам, накапливается преимущественно в кишечнике

PRO061 химически конъюгировали с флуоресцентным красителем ближнего IR-диапазона IRDYE® 800CW, как описано в примере 7. Меченое антитело вводили мышам путем инъекции в хвостовую вену на уровне дозы, составляющей 3 мг/кг. Применяли две группы по 3 мыши, которых подвергали эвтаназии через 3 дня и 7 дней после введения дозы. После эвтаназии органы собирали и измеряли флуоресценцию каждой ткани в ближнем IR-диапазоне на модельном устройстве для визуализации IVIS® (PERKINELMER®), как указано выше. Интенсивность флуоресценции каждого органа количественно определяли и усредняли по каждой ткани путем измерения общего сигнала и вычитания локального фона. На фиг. 9 показан флуоресцентный сигнал, измеренный в тканях мышей, обработанных с помощью PRO061. Каждый нормализовали так, чтобы самый яркий сигнал был равен 1. Группу из трех необработанных мышей включают в качестве отрицательного контроля в отношении аутофлуоресценции. Распределение сильно смещено в сторону кишечника, показывая, что антитело, связывающееся с CDH17, накапливается преимущественно в кишечнике и может быть применено в качестве домена, нацеливающегося на "адрес", для преимущественного нацеливания ANDbody на кишечник.

ПРИМЕР 11. ТКАНЕВОЕ ОГРАНИЧЕНИЕ ПРЕДСКАЗАННЫХ "АДРЕСОВ"

Иммуногистохимическое исследование (ИНС) микрочипов срезов свежемороженых (FF) тканей здоровых мыши (ТМА), закрепленных на предметных стеклах, применяли для анализа того, действительно ли предсказанные органоспецифические или преимущественно экспрессируемые "адреса" имели наибольшее содержание в заранее определенных органах, и для определения того, какие клоны моноклональных антител (mAb) связывались с желаемым органом с наибольшей предпочтительностью.

Стеклопредметные стекла, покрытые FF ТМА, получали при первой сборке блока микрочипов свежемороженых тканей. Чтобы обеспечить возможность формирования

блока ТМА, отдельные органы от недавно умерщвленных мышей C57BL/6 заключали в среду с оптимальной температурой для получения срезов (ОСТ) в отдельных криоформах и замораживали. Затем из каждого блока брали цилиндрические центральные части ткани и помещали их в блок для создания окончательного ТМА FF. Затем слои ТМА нарезали с применением криостата, закрепляли на положительно заряженных предметных стеклах для микроскопии и хранили при -80°C до окрашивания.

"Адреса" подтверждали путем непосредственного связывания предметных стекол, покрытых FF ТМА, либо с поликлональными антителами, либо с mAb, выработанными против рассматриваемого "адреса". Эти адрес-специфические антитела обнаруживали с помощью антител, конъюгированных с пероксидазой хрена (HRP), специфических к IgG хозяина, в котором было выработано первичное адрес-специфическое антитело.

Местоположение и интенсивность связывания определяли путем добавления субстрата HRP 3,3'-диаминобензидина (DAB), который дает коричневый цвет в месте связывания первичного антитела, пропорциональный количеству осажденных антител. Ядра контрастно контрокрашивали гематоксилином с получением синего цвета. Для каждого из соответствующих "адресов" ряд разных клонов mAb анализировали в отношении тканевой специфичности, и паттерны их связывания с тканями оценивали путем проведения ИНС на тех же FF ТМА, описанных выше.

В таблице 8 обобщено наблюдаемое связывание протестированных антител. Все протестированные антитела реагировали в первую очередь с ожидаемой тканью-мишенью с разными степенями более слабой реактивности в отношении других тканей. Не желая ограничиваться теорией, можно сказать, что большая часть внетканевой реактивности может отражать неспецифическое связывание антитела. Например, каждое из четырех антител, протестированных в отношении связывания с RAGE, демонстрирует связывание с легким, но 3 демонстрируют переменное низкоуровневое связывание с другими тканями.

Таблица 8. Адреса-кандидаты, оцененные методом ИНС на микрочипах тканей

мышь

Но мер Ab	Предсказан ный орган	"Адрес"	Клон/ Кат. №	Источник	Реактивность первичных Ab соответствует прогнозу	Более слабая реактивность
1	Легкое	RAGE	NBP2- 67095	Novus Bio	Да	Селезенка, поджелудочная железа, кишечник
2	Легкое	RAGE	PR002	Внутри лаборатории	Да	Ничего не обнаружено
3	Легкое	RAGE	MAB1179 5	R&D Systems	Да	Селезенка, кишечник, сердце, почка, головной мозг
4	Легкое	RAGE	PR001	Внутри лаборатории	Да	Кожа, поджелудочная железа (низкая)
5	Почка	CDH16	Ab270263	Abcam	Да	Ничего не обнаружено
6	Толстая кишка	CDH17	MAB8524	Novus Bio	Да	Тонкая кишка, селезенка
7	Поджелудоч ная железа	GP2	D278-3	MBL Int. Corp.	Да	Ничего не обнаружено
8	Печень	ASGR1	MAB2755 2	R&D Systems	Да	Ничего не обнаружено
9	Тонкая кишка	HEPACA M2	LS-B888	LS Bio	Да	Ничего не обнаружено
10	Почка	Нефрин	Ab227806	Abcam	Да	Ничего не обнаружено
11	Почка	Аквапор ин 2	PA5- 78808	ThermoFishe r	Да	Толстая кишка (низкая)
12	Отрицательн ый контроль	Н. п.	PR0022	Внутри лаборатории	Да	Ничего не обнаружено

ПРИМЕР 12. ПОЛУЧЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ ANDBODY

Этот пример демонстрирует получение иллюстративной ANDbody, которая блокирует Notch2 и связывает RAGE в качестве "адреса".

12.1 Экспрессия и очистка моноклональных антител к Notch2

Каждую из последовательностей, кодирующих переменные области тяжелой цепи (SEQ ID NO: 48, 50, 52 и 54; показаны в таблице 9), из четырех mAb к Notch2 (Wu et al., *Nature*, 464: 1052–1057, 2010) по-отдельности подвергали слиянию с остовом huIgG1 с нуль-мутациями эффекторной функции L234A, L235A и P329G (LALA-PG) и клонировали в вектор pCDNA3.4TM (ThermoFisher Scientific). Последовательности, кодирующие соответствующие переменные области легкой цепи (SEQ ID NO: 49, 51, 53 и 55), подвергали слиянию с константными областями легких каппа-цепей и клонировали в pCDNA3.4TM.

Для экспрессии и очистки ДНК тяжелой цепи и легкой цепи в соотношении 1:1 трансфицировали в клетки EXPI293FTM (ThermoFisher Scientific) с применением набора для трансфекции EXPIFECTAMINETM 293 (ThermoFisher Scientific) в соответствии с рекомендациями производителя. Полученные в результате транзientной экспрессии антитела очищали из кондиционированной среды через 5 дней после трансфекции путем отфильтровывания трансфицированных клеток. Кондиционированную среду инкубировали с агарозными гранулами с белком А в течение 1 часа. Связанные гранулы промывали фосфатно-солевым буфером (PBS) с pH 7,4 с последующим элюированием связанного антитела с помощью 0,1 М глицина с pH 2,5 и нейтрализовали с помощью 1/10 объема Tris с pH 8,5. В нейтрализованном элюате проводили замену буфера на PBS. Полученные mAb обозначили как PRO034 (последовательность тяжелой цепи: SEQ ID NO: 56; последовательность легкой цепи: SEQ ID NO: 57), PRO035 (последовательность тяжелой цепи: SEQ ID NO: 58; последовательность легкой цепи: SEQ ID NO: 59), PRO036 (последовательность тяжелой цепи: SEQ ID NO: 60; последовательность легкой цепи: SEQ ID NO: 61) и PRO037 (последовательность тяжелой цепи: SEQ ID NO: 62; последовательность легкой цепи: SEQ ID NO: 63).

Таблица 9. Последовательности PRO034, PRO035, PRO036 и PRO037

Область	Последовательность	Номер SEQ ID
mAb 1 к Notch2, последовательность	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYSFTSYGMS WVRQAPGKGLEWVSYIYPYSGATYYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARHSGYYR	SEQ ID NO: 48

ность вариабельной области тяжелой цепи	ISSAMDVWGQGTLVTVSS	
mAb 1 к Notch2, последователь ность вариабельной области легкой цепи	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLAWY QQKPGKAPKLLIYGASSRASGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQYYSSPLTFGQGTKVEIK	SEQ ID NO: 49
mAb 2 к Notch2, последователь ность вариабельной области тяжелой цепи	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFSSYGMS WVRQAPGKGLEWVSYIYPYSGATYYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARHSGYYR ISSAMDVWGQGTLVTVSS	SEQ ID NO: 50
mAb 2 к Notch2, последователь ность вариабельной области легкой цепи	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSNRRFLAWY QQKPGKAPKLLIYGASSRASGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQYYISPLTFGQGTKVEIK	SEQ ID NO: 51
mAb 3 к Notch2, последователь ность вариабельной области тяжелой цепи	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFSSYGMS WVRQAPGKGLEWVSYIYPYSGATYYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARHSGYYR ISSAMDVWGQGTLVTVSS	SEQ ID NO: 52
mAb 3 к Notch2,	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVRSFLAWY QQKPGKAPKLLIYRASIRASGVPSRFSGSGSGTDFTL	SEQ ID NO: 53

последовательность вариабельной области легкой цепи	TISSLQPEDFATYYCQQYYISPWTFGQGTKVEIK	
mAb 4 к Notch2, последовательность вариабельной области тяжелой цепи	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFSSYGMS WVRQAPGKGLEWVSYIYPYSGATYYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARHSGYYR ISSAMDVWGQGLVTVSS	SEQ ID NO: 54
mAb 4 к Notch2, последовательность вариабельной области легкой цепи	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSNRRFLAWY QQKPGKAPKLLIYGASSRASGVPSRFSGSGSGTDFT LTISLQPEDFATYYCQQYYISPLTFGQGTKVEIK	SEQ ID NO: 55
Тяжелая цепь PRO034	MGWSCILFLVATATGVHSEVQLVESGGGLVQPGG SLRLSCAASGYSFTSYGMSWVRQAPGKGLEWVSYI YPYSGATYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCARHSGYYRISAMDVWGQGLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALH NHYTQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 56
Легкая цепь	METDTLLLWVLLLWVPGSTGDIQMTQSPSSLSASV	SEQ ID NO:

PRO034	<p>GDRVITICRASQSISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYGA SSRASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQYYSSPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNIFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDYSLSSSTLTLISKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</p>	57
Тяжелая цепь PRO035	<p>MGWSCILFLVATATGVHSEVQLVESGGGLVQPGG SLRLSCAASGYTFSSYGMSWVRQAPGKGLEWVSYI YPYSGATYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCARHSGYYRISSAMDVWGQGLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALH NHYTQKSLSLSPG</p>	SEQ ID NO: 58
Легкая цепь PRO035	<p>METDTLLLWVLLLWVPGSTGDIQMTQSPSSLSASV GDRVITICRASQSNRRFLAWYQQKPGKAPKLLIYG ASSRASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQYYISPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNIFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLISKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</p>	SEQ ID NO: 59
Тяжелая цепь PRO036	<p>MGWSCILFLVATATGVHSEVQLVESGGGLVQPGG SLRLSCAASGYTFSSYGMSWVRQAPGKGLEWVSYI YPYSGATYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCARHSGYYRISSAMDVWGQGLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK</p>	SEQ ID NO: 60

	THTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALH NHYTQKSLSLSPG	
Легкая цепь PRO036	METDTLLLWVLLLWVPGSTGDIQMTQSPSSLSASV GDRVITICRASQSVRSFLAWYQQKPGKAPKLLIYR ASIRASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQYYISPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDYSLSTLTLTKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	SEQ ID NO: 61
Тяжелая цепь PRO037	MGWSCIIFLVATATGVHSEVQLVESGGGLVQPGG SLRLSCAASGYTFSSYGMSWVRQAPGKGLEWVSYI YPYSGATYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCARHSGYYRISAMDVWGQGTLLTVV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDK THTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALH NHYTQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 62
Легкая цепь PRO037	METDTLLLWVLLLWVPGSTGDIQMTQSPSSLSASV GDRVITICRASQSNRRFLAWYQQKPGKAPKLLIYG ASSRASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQYYISPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDYSLSTLTLTKADYEKHKVYA	SEQ ID NO: 63

	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	
--	-----------------------	--

12. 2 *Тестирование связывания и аффинности антител к Notch2*

Для тестирования связывания антител к Notch2 посредством ELISA рекомбинантные меченные His человеческие и мышьиные NRR-домены Notch2, экспрессированные и очищенные внутри лаборатории, наносили на планшеты для ELISA NUNC-IMMUNO™ MAXISORP™ в концентрации 1 мкг/мл в течение ночи. На следующий день нанесенный антиген удаляли и лунки блокировали с помощью 1% BSA, не содержащего IgG, с последующей инкубацией с 11 трехкратными серийными разбавлениями антител к Notch2 (PRO034, PRO035, PRO036 и PRO037) с начальной концентрацией, составляющей 200 нМ для PRO035 и PRO037 и 666 нМ для PRO034 и PRO036. Связанное антитело обнаруживали с помощью конъюгированных с пероксидазой антител к человеческому IgG с TMB и кислотными стоп-реагентами. Каждое из антител связывало человеческий и мышьиный NRR-домен Notch2 со значениями аффинности от 47 пМ до 140 нМ.

Чтобы протестировать аффинность связывания антител к Notch2 посредством биослойной интерферометрии (BLI), каждое из PRO034, PRO035, PRO036 и PRO037 иммобилизовали на биосенсорах к Fc человеческого IgG и погружали в раствор рекомбинантного меченного His мышьиного и человеческого белка NRR Notch2 с различными концентрациями от 1000 нМ до 31 нМ для измерения скорости ассоциации с антигеном. Затем измеряли скорость диссоциации путем погружения биосенсоров в буфер. Аффинность связывания рассчитывали как соотношение скорости диссоциации и скорости ассоциации. Все значения истинной аффинности, определенные посредством BLI, находились в диапазоне нМ, позволяя предположить, что авидность улучшает аффинность в формате ELISA.

12. 3 *Конструкция и получение ANDbody Notch2/RAGE*

ANDbody, содержащие первое плечо на основе антигенсвязывающего фрагмента (Fab) антитела к Notch2, описанного выше (PRO034, PRO035 и PRO036), и второе плечо на основе Fab антитела PRO002 к RAGE (пример 8), получили с применением контролируемой реакции обмена плечами Fab (сFAE) (Labrijn et al., *Proc Natl Acad Sci U.S.A.*, 110(13): 5145-5150, 2013). Проводили сайт-направленный мутагенез для введения мутации аминокислотной замены F405L в Fc-фрагменте антитела к RAGE (PRO002) и мутации аминокислотной замены K409R в Fc-фрагменте каждого из антител к Notch2 (PRO034, PRO035 и PRO036). Обеспечивали экспрессию этих антител и очищали их, как описано ранее для исходных антител. Затем отдельные моноклональные антитела смешивали в эквимолярном соотношении в ходе контролируемой реакции восстановления и повторного окисления, которая управляет рекомбинацией биспецифического антитела,

направляемой совпадающими точечными мутациями (F405L-K409R). Образование ANDbody анализировали посредством аналитической хроматографии и SDS-PAGE. Полученные ANDbody обозначили как PRO051, PRO052 и PRO053 (состоящие из PRO034, PRO035 и PRO036 соответственно).

SDS-PAGE и аналитическая эксклюзионная хроматография показали, что основным продуктом, образовавшимся после реакции сFAE, имел молекулярную массу типичного IgG1 (150 кДа), что указывает на полное повторное окисление. Аналитическая хроматография гидрофобного взаимодействия показала образование нового продукта, желаемого гетеродимерного антитела.

12.4 ANDbody Notch2/RAGE одновременно связывается с Notch2 и RAGE, как показано по данным BLI

Для тестирования одновременного двойного связывания антигена ANDbody Notch2/RAGE посредством BLI PRO051, PRO052 и PRO053, а также моновалентные контрольные исходные антитела иммобилизовали на биосенсорах к Fc человеческого IgG и погружали в раствор рекомбинантного меченного His мышинового белка RAGE с концентрацией 150 нМ с последующей второй стадией ассоциации в лунках, содержащих рекомбинантный мышинный NRR Notch2 в концентрации 150 нМ, для измерения двойного связывания антигена. Затем измеряли скорость диссоциации путем погружения биосенсоров в буфер.

Сенсограммы показали, что ANDbody PRO051, PRO052 и PRO053 способны связывать оба антигена RAGE и Notch2 одновременно, но моновалентные исходные антитела связывали только один из NRR RAGE и Notch2. Это подтверждает вывод о том, что ANDbody имели правильный состав и были функциональными при одновременном связывании обоих антигенов.

12.5 По данным иммуногистохимии ANDbody Notch2/RAGE преимущественно связывается с легочной тканью человека

Иммуногистохимические исследования (ИНС) на микрочипах срезов свежемороженых здоровых тканей мышцы (FF TMA), закрепленных на предметных стеклах, применяли для оценки связывания тканей с помощью ANDbody, содержащих антитела, ингибирующие Notch2, описанные выше. TMA конструировали и окрашивали, как описано в примере 11. На фиг. 10 показано окрашивание мышинных TMA тремя антителами к Notch2 PRO034, PRO035 и PRO036, наряду с окрашиванием ANDbody Notch2/RAGE PRO051, PRO052 и PRO053. В каждом случае наблюдается выраженное усиление связывания ANDbody, нацеленного на RAGE, с легочной тканью. Эти данные показывают, что объединение связывающего вещества, нацеливающегося на рецептор, со

связующим веществом для доставки в формате антитела может придать ANDbody тканеспецифичность "плеча для доставки".

12.6 ANDbody Notch2/RAGE преимущественно распределяется в легких по сравнению с соответствующим ненацеленным антителом к Notch2

Чтобы оценить, как ANDbody, нацеливающееся на Notch2 и RAGE, ведет себя *in vivo*, мышей обрабатывали посредством внутривенного введения дозы антител PRO051, PRO052 и PRO053, составляющей 3 мг/кг. Все группы содержали по 3 мыши. Через 3, 7, 14 и 21 день после введения дозы собирали ткани от каждой мыши. Накопление каждого антитела в легких измеряли путем гомогенизирования фиксированного количества легочной ткани, нормализации каждого образца по фиксированному количеству экстрагированного белка и последующего обнаружения человеческого антитела методом сэндвич-ELISA.

На фиг. 11 показано накопление PRO052 в легких по сравнению с соответствующим антителом, которое связывается с RAGE и контрольной мишенью гликопротеина F респираторно-синцитиального вируса (RSV) (RAGE XT-M4/мотавизумаб), и с антителом, которое связывается с Notch2 и гликопротеином F RSV (Notch2-2/мотавизумаб). Антитело, нацеливающееся на гликопротеин F RSV и Notch2, не обнаруживалось в легких ни в один из моментов времени. Напротив, ANDbody Notch2/RAGE явно обнаруживалась в легком в течение по меньшей мере двух недель. Общее накопление PRO052 было более низким, чем у биспецифического средства, которое связывается с RAGE и гликопротеином F RSV, указывая на то, что общая специфичность PRO052 является промежуточной между двумя плечами независимо друг от друга. Эти результаты показывают, что "плечо для доставки" в ANDbody может существенно перенаправить специфичность связывания плеча, связывающегося с мишенью.

ПРИМЕР 13. ПОЛУЧЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ ANDBODY

В этом примере описано получение иллюстративной ANDbody, которая (i) содержит эффекторный лиганд, который нацеливается на путь IL-10, и (ii) связывает DSG1 в качестве "адреса".

13.1 Описание, конструкция и получение ANDbody IL-10/DSG1

Для тестирования форматов ANDbody IL-10/DSG1 исследовали три параметра: валентность IL-10 (1 или 2 функциональной единицы IL-10), валентность плеча к DSG1 (1 или 2 плеча Fab) и двух версий IL-10 (димерной или мономерной IL-10). Оценивали форматы, которые представляют собой разные комбинации молекул IL-10, валентности IL-10 и валентности антител. IL-10 дикого типа (WT) (номер доступа P22301), мономерную сконструированную последовательность IL-10 (Josephson et al., *J Biol Chem.*,

275(18): 13552-7, 2000) и димерную сконструированную последовательность IL-10 (Minshawi et al., *Front Immunol.*, 11: 1794, 2020) подвергали слиянию с последовательностями PRO003 (пример 7) на С-конце тяжелой цепи для бивалентных форматов. Для моновалентных форматов мономерный и димерный IL-10 подвергали слиянию на N-конце Fc и экспрессировали совместно с PRO003. Моновалентные форматы являются асимметричными, и мутации в Fc-домене (цепь A: S364K/K409S; цепь B: K370S/F405K (WO 2017/106462 A1)) применяют для обеспечения асимметричного спаривания.

Для экспрессии и очистки антител ДНК тяжелой цепи и легкой цепи в соотношении 1:1 или тяжелой цепи, легкой цепи и IL-10-Fc в соотношении 1:1:1 (перечислено ниже) трансфицировали в клетки EXPI293F™ (ThermoFisher Scientific) с применением набора для трансфекции EXPIFECTAMINE™ 293 (ThermoFisher Scientific) в соответствии с рекомендациями производителя. Полученные в результате транзientной экспрессии антитела очищали из кондиционированной среды через 5 дней после трансфекции путем отфильтровывания трансфицированных клеток. Кондиционированную среду инкубировали с агарозными гранулами с белком А в течение 1 часа. Связанные гранулы промывали фосфатно-солевым буфером (PBS) с pH 7,4 с последующим элюированием связанного антитела с помощью 0,1 М глицина с pH 2,5 и нейтрализовали с помощью 1/10 объема Tris с pH 8,5. В нейтрализованном элюате проводили замену буфера на PBS.

Полученные mAb обозначили как PRO023, PRO024, PRO025, PRO026 и PRO027 (фиг. 12).

PRO023 содержит (а) последовательность тяжелой цепи (SEQ ID NO: 67), содержащую последовательность тяжелой цепи из PRO003 (SEQ ID NO: 28) и последовательность человеческого IL-10 дикого типа (SEQ ID NO: 64), и (b) последовательность легкой цепи из PRO003 (SEQ ID NO: 29).

PRO024 содержит (а) последовательность тяжелой цепи (SEQ ID NO: 68), содержащую последовательность тяжелой цепи из PRO003 (SEQ ID NO: 28) и последовательность мономерного человеческого IL-10 (SEQ ID NO: 64), и (b) последовательность легкой цепи из PRO003 (SEQ ID NO: 29).

PRO025 содержит (а) последовательность тяжелой цепи (SEQ ID NO: 69), содержащую последовательность тяжелой цепи из PRO003 (SEQ ID NO: 28) и последовательность димерного человеческого IL-10 (SEQ ID NO: 66), и (b) последовательность легкой цепи из PRO003 (SEQ ID NO: 29).

PRO026 содержит (а) последовательность тяжелой цепи из PRO003, дополнительно содержащую мутации в Fc-домене для обеспечения асимметричного спаривания

(SEQ ID NO: 70), (b) последовательность легкой цепи из PRO003 (SEQ ID NO: 29) и (c) слитый белок IL-10-Fc (SEQ ID NO: 72), содержащий Fc-область, включающую мутации для обеспечения асимметричного спаривания (SEQ ID NO: 71), и последовательность мономерного человеческого IL-10 (SEQ ID NO:64).

PRO027 содержит (a) последовательность тяжелой цепи из PRO003, дополнительно содержащую мутации в Fc-домене для обеспечения асимметричного спаривания (SEQ ID NO: 70), (b) последовательность легкой цепи из PRO003 (SEQ ID NO: 29) и (c) слитый белок IL-10-Fc (SEQ ID NO: 73), содержащий Fc-область, включающую мутации для обеспечения асимметричного спаривания (SEQ ID NO: 71) и последовательность димерного человеческого IL-10 (SEQ ID NO: 66).

Очищенные ANDbody анализировали посредством аналитической эксклюзионной хроматографии в отношении монодисперсности и посредством SDS-PAGE в отношении чистоты. PRO024 и PRO026 характеризовались самыми высокими показателями выхода и монодисперсности после одностадийной очистки. PRO023 и PRO027 характеризовались умеренными показателями выхода и были монодисперсными на ~70%. PRO025 характеризовался более низкими показателями выхода с монодисперсностью, составляющей ~89%.

Таблица 10. Последовательности PRO023, PRO024, PRO025, PRO026, PRO058 и PRO027

Область	Последовательность	Номер SEQ ID
IL-10 дикого типа (WT) (номер доступа P22301)	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKT FFQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQ FYLEEVMPPQAENQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRLRL RRCHRFLPCENKSKAVEQVKNFAFNKLQEKGIYKA MSEFDIFINYIEAYMTMKIRN	SEQ ID NO: 64
Сконструированная последовательность мономерного IL-10 (Josephson et al., <i>J Biol Chem.</i> , 275(18): 13552-7, 2000)	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKT FFQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQ FYLEEVMPPQAENQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRLRL RRCHRFLPCENGGGGSGGKSKAVEQVKNFAFNKLQE KGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN	SEQ ID NO: 65
Сконструированная последовательность димерного IL-10 (Minshawi et al., <i>Front Immunol.</i> , 11: 1794, 2020)	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKT FFQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQ FYLEEVMPPQAENQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRLRL RRCHRFLPCENKSKAVEQVKNFAFNKLQEKGIYKA MSEFDIFINYIEAYMTMKIRNGGGSGGGSPGQGTQS ENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTTFFQMKDQL DNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMPP QAENQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRLRLRRCHRFLP CENKSKAVEQVKNFAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFIN YIEAYMTMKIRN	SEQ ID NO: 66
Тяжелая цепь PRO023	MGWSCILFLVATATGVHSEVQLVESGGGLVQPGR SLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSG ISWNSGSIDYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSL	SEQ ID NO: 67

	<p>RVEDTALYYCAKDGSRVFGVGGGFDFWQGTMV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCTVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSSPGQ GTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQ KDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLE EVMPPQAENQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRRLRCH RFLPCENKSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFD IFINYIEAYMTMKIRN</p>	
<p>Тяжелая цепь PRO024</p>	<p>MGWSCILFLVATATGVHSEVQLVESGGGLVQPGR SLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSG ISWNSGSDYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSL RVEDTALYYCAKDGSRVFGVGGGFDFWQGTMV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCTVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSSPGQ GTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQ KDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLE EVMPPQAENQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRRLRCH RFLPCENGGGSGGKSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYK</p>	<p>SEQ ID NO: 68</p>

	AMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN	
Тяжелая цепь PRO025	<p>MGWSCIILFLVATATGVHSEVQLVESGGGLVQPGR SLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSG ISWNSGSIDYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSL RVEDTALYYCAKDGSRVFGVGGGFDFWGGQTMV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALGAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP VLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSSPGQ GTQSENSCTHFGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQFM KDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLE EVMPPQAENQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRRLRRCH RFLPCENKSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFD IFINYIEAYMTMKIRNGGGSGGGSPGQGTQSENSCT HFGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQFMKDQLDNLLL KESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMPQAENQ DPDIKAHVNSLGENLKTLLRRLRRCHRFLPCENKSK AVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMT MKIRN</p>	SEQ ID NO: 69
Тяжелая цепь PRO026, PRO058 и PRO027	<p>MGWSCIILFLVATATGVHSEVQLVESGGGLVQPGR SLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSG ISWNSGSIDYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSL RVEDTALYYCAKDGSRVFGVGGGFDFWGGQTMV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP</p>	SEQ ID NO: 70

	REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSGDGSFFLYSSLTVDKSRWQQGNVFSVMSHEA LHNHYTQKSLSLSPG	
Fc-домен слитой молекулы IL- 10-Fc	DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE EVTTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVSGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSGDGSFKLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSHEA LHNHYTQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 71
PRO026 IL-10- Fc	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKT FFQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQ FYLEEVMQAENQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRRL RRCHRFLPCENGGGSGGKSKAVEQVKNFAFNKLQE KGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRNGGGGSGGG GSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL TKNQVSLTCLVSGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFKLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSHEA LHNHYTQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 72
PRO027 IL-10- Fc	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKT FFQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQ FYLEEVMQAENQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRRL RRCHRFLPCENKSKAVEQVKNFAFNKLQEKGIYKA MSEFDIFINYIEAYMTMKIRNGGGGSGGGSPGQGTQS ENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFFQMKDQL DNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVM QAENQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRRLRRCHRFLP CENKSKAVEQVKNFAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFIN YIEAYMTMKIRNGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPE	SEQ ID NO: 73

	AAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVSGFYF SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFKL YSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG	
Fc-домен слитой молекулы IL- 10-Fc (с заменами)	DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVSGFYFSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFKL YSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEA LHNRFTQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 74
PRO058 IL-10- Fc	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKT FFQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQ FYLEEVMQAENQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRLRL RRCHRFLPCENGGGSGGKSKAVEQVKNAFNKLQE KGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRNGGGGSGGG GSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL TKNQVSLTCLVSGFYFSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFKL YSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM HEALHNRF TQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 75

13.2 ANDbody IL-10/DSG1 связываются с обоими рецепторами IL-10

Для тестирования связывания ANDbody с IL-10/антителом к DSG1 с альфа-рецептором IL-10 (IL-10Ra) посредством ELISA рекомбинантный меченный His человеческий IL-10Ra (Creative Biomart) наносили на планшеты для ELISA NUNC-IMMUNO™ MAXISORP™ в концентрации 1 мкг/мл в течение ночи. На следующий день нанесенный антиген удаляли и лунки блокировали с помощью 1% BSA, не содержащего IgG, с последующей инкубацией с 11 трехкратными серийными разбавлениями ANDbody с антителом к IL-10/антителом к DSG1 (представленных выше) с начальной концентрацией, составляющей 30 мкг/мл. Связанное антитело обнаруживали с помощью конъюгированных с

пероксидазой антител к человеческому IgG с TMB и кислотными стоп-реагентами.

Из протестированных молекул только те, которые содержали функциональную единицу IL-10 (PRO023, PRO024, PRO025, PRO026, PRO027 и IL-10-Fc положительного контроля) (Creative Biomart IL10-326H), связывали IL-10Ra, демонстрируя, что связывание обеспечивалось IL-10, а не антителом к DSG1 отрицательного контроля (PRO003), и что функциональная единица IL-10 была функциональна в отношении связывания своего рецептора.

13.3 ANDbody IL-10/DSG1 активируют сигнальный путь IL-10

Чтобы показать, что IL-10 сохраняет свою биологическую активность как часть различных ANDbody, описанных выше, протестировали способность каждой ANDbody IL-10/DSG1 активировать сигнальный путь IL-10.

Клетки HEK-BLUE™ IL-10 (InvivoGen) применяли для оценки сигнальной активности и относительной действенности каждой молекулы. Эти клетки экспрессируют все компоненты сигнального пути IL-10, включая индуцируемый IL-10 ген, кодирующий секретируемую эмбриональную щелочную фосфатазу (SEAP). Когда в этих клетках активируется передача сигналов IL-10, они экспрессируют и секретируют SEAP в среду для культивирования клеток. Величину сигнала IL-10 измеряют путем добавления колориметрического реагента QUANTI-BLUE™ в растворе (InvivoGen) к среде для культивирования клеток с последующим считыванием поглощения при 630 нм.

В этом эксперименте каждое из PRO023, PRO024, PRO025, PRO026 и PRO027 титровали от 1 пМ до >1 нМ с инкубацией в течение ночи в культуре клеток. На фиг. 18A и 18B показаны репрезентативные данные касательно активности для каждой ANDbody IL-10/DSG1, а также для образцов положительного и отрицательного контроля, как описано в таблице 11. В таблице 11 показано значение EC50 ответа клеток HEK-BLUE™ на три контрольные молекулы ((1) рекомбинантный человеческий IL-10 (BioLegend, № 573204) (rhIL-10), (2) рекомбинантный человеческий IL-10, слитый с человеческим Fc-доменом (слитая молекула hIL-10-Fc) и (3) исходное антитело к DSG1 (PRO003)) и на каждую ANDbody IL-10/DSG1, описанных выше. Эти данные подтверждают, что все пять ANDbody IL-10/DSG1 сохраняют сигнальную активность человеческого IL-10. Они демонстрируют диапазон действенности, указывая на то, что относительную биологическую действенность ANDbody можно регулировать путем изменения формата молекулы, структуры биологически активной функциональной единицы и валентности активной функциональной единицы.

Таблица 11. Действенность ANDbody IL-10/DSG1 в анализе передачи сигналов IL-10 в HEK-BLUE™

Молекула	Описание	Адресная	Валентность	EC50
		валентность	IL-10	(пМ)
rhIL-10	Человеческий IL-10 (положительный контроль)	0	2	21
Слитая молекула hIL-10-Fc	Слитый человеческий IL-10 (положительный контроль)	0	2	50
mAb PRO003 к DSG1	Отрицательный контроль (только нацеливающая функциональная единица)	2	0	Н. п.
PRO023	Нативный IL-10, слитый с C-концами mAb	2	1	54
PRO024	Мономерный IL-10, слитый с C-концами mAb	2	2	293
PRO025	Димер IL-10, слитый с каждым из C-концов mAb	2	2	46
PRO026	Мономерный IL-10, заменяющий один Fab из mAb к DSG1	1	1	750
PRO027	Димер IL-10, заменяющий один Fab из mAb к DSG1	1	1	19

13.4 ANDbody IL-10/DSG1 подавляют воспалительный ответ в первичных макрофагах мыши

Чтобы показать, что ANDbody IL-10/DSG1 способны ингибировать воспалительные иммунные ответы, оценивали эффекты ANDbody IL-10/DSG1 на мышинные мононуклеары периферической крови (PBMC) и макрофаги, обработанные липополисахаридом (LPS), в качестве воспалительного стимула. В этих экспериментах PBMC выделяли из крови, и макрофаги выделяли из селезенок мышей Balb/C путем негативного обогащения на магнитных гранулах (Miltenyi Biotec, № 130-110-434). Активацию макрофагов анализировали путем измерения уровня цитокина TNF α , присутствующего в среде через 3 часа и 5-6 часов стимуляции LPS.

На фиг. 13A - 13G показан уровень фактора некроза опухоли альфа (TNF α) в культуре клеток PBMC после предварительной стимуляции указанными ANDbody IL-10/DSG1 или контрольными молекулами с последующей обработкой с помощью LPS в течение указанных отрезков времени. На фиг. 14A - 14G показан уровень TNF α в первичной культуре клеток макрофагов после предварительной стимуляции указанными ANDbody

IL-10/DSG1 или контрольными молекулами с последующей обработкой с помощью LPS в течение указанных отрезков времени. Поскольку панели представляют эксперименты, проводимые в течение нескольких дней, данные между панелями несопоставимы. Эти данные показывают, что все пять ANDbody IL-10/DSG1 способны подавлять воспалительные стимулы в первичных макрофагах.

13.5 Задействование адресной мишени усиливает активность/действенность эффекторной функции ANDbody

Комбинация доставки (например, с применением нацеливающегося на "адрес" домена) с биологически активной молекулой потенциально способна усилить биологическую активность различными путями. Одним из иллюстративных усилений является повышение действенности эффекторной функциональной единицы в отношении конкретных клеток, в которых также присутствует адресная мишень.

Чтобы протестировать, можно ли усилить действенность передачи сигналов нацеливающегося на эффектор домена в присутствии нацеливающегося на адрес домена, экспрессировали человеческий DSG1 на клетках HEK-BLUE™ IL-10 с применением стабильной экспрессии с помощью лентивируса (стабильно экспрессирующие клетки обозначены HEKBLUE™ IL-10/DSG1). Ген DSG1 (NP_034209.2) клонировали в подходящий остов лентивирусной плазмиды, упаковывали в вирусные частицы с применением смеси для упаковки лентивирусов VIRAPOWERTM (ThermoFisher Scientific) и проводили трансдукцию в соответствии с инструкциями производителя. Экспрессию DSG1 подтверждали посредством qPCR.

Оценивали действенность рекомбинантного человеческого IL-10, ANDbody, в которой мономерный IL-10 заменяет один Fab из mAb к DSG1 (PRO058, функционально эквивалентно PRO026), и соответствующего контроля, в котором последовательность антитела содержит мотавизумаб в качестве отрицательного контроля. Активность тестировали на клетках HEK-BLUE™ IL-10 и на клетках HEK-BLUE™ IL-10, стабильно экспрессирующих DSG1. На фиг. 15 показан репрезентативный сигнальный ответ каждой молекулы в исходных клетках HEK-BLUE™ IL-10 и клетках HEK-BLUE™ IL-10/DSG1. Две клеточные линии сходным образом отвечали на рекомбинантный IL-10, подтверждая, что экспрессия DSG1 не оказала большого влияния на их чувствительность к IL-10. ANDbody DSG1/IL-10 показала примерно 15-кратное повышение эффективности, когда DSG1 экспрессировался на клетках-мишенях. Никакого эффекта на действенность соответствующего белка IL-10/мотавизумаб не наблюдалось, подтверждая, что эффект опосредован связыванием с DSG1. Это показывает, что конструкции на основе ANDbody, предусмотренные в данном документе, способны к адрес-опосредованному усилению

своей биологической действенности, что позволяет применять в ANDbody менее действенные функциональные единицы, представляющие собой связывающие мишень вещества, для дополнительного снижения нежелательных нецелевых эффектов.

13.6 ANDbody IL-10/DSG1 сохраняют фармакокинетические свойства и свойства распределения в тканях, присущие исходному антителу к DSG1.

В некоторых ANDbody нацеливающаяся функциональная единица предназначена для придания тканевого или клеточного нацеливания исходного mAb или другой нацеливающейся молекулы биологически активной функциональной единицы, которая в противном случае характеризовалась бы нежелательной фармакокинетикой или распределением в тканях.

ANDbody IL-10/DSG1 предназначены для направления активности IL-10 в кожу. В примере 7 было показано, что это антитело к DSG1 преимущественно распределяется в коже мышей. Напротив, сообщается, что IL-10 выводится из кровотока у людей с периодом полужизни, составляющим примерно 2 часа (Radwanski et al, Pharm Res. 1998 Dec; 15(12):1895-901. Поэтому авторы настоящего изобретения оценили, сохраняют ли ANDbody IL-10/DSG1 способность исходного антитела нацеливаться на кожу.

Мышам BALB/c вводили путем инъекции в хвостовую вену 3 мг/кг PRO003, PRO024 или PRO058. PRO058 функционально эквивалентно PRO026 с заменой в Fc-домене для улучшения очистки рекомбинантного белка. PRO058 содержит (а) последовательность тяжелой цепи из PRO0026 (SEQ ID NO: 70), (б) последовательность легкой цепи из PRO003 (SEQ ID NO: 29) и (с) слитый белок IL-10-Fc (SEQ ID NO: 75), содержащий Fc-область (SEQ ID NO: 74), и последовательность мономерного человеческого IL-10 (SEQ ID NO: 64).

Образцы сыворотки крови собирали в моменты времени от 1 часа до 48 часов. Образцы тканей собирали через 1, 2, 4 и 7 дней после введения дозы. Количество антитела к DSG1 или ANDbody в каждом образце сыворотки крови или ткани измеряли посредством ELISA. На фиг. 16А и 16В показано, что ANDbody с IL-10/антителом к DSG1 PRO024 и PRO058 обладают фармакокинетическими свойствами, проявляющимися в коже и сыворотке крови, которые сходны с исходным антителом PRO003 к DSG1. Эти данные демонстрируют, что слитые молекулы антитело-цитокин, содержащие рекомбинантный IL-10, могут сохранять фармакокинетические свойства исходного антитела.

ПРИМЕР 14. TNF α -БЛОКИРУЮЩИЕ МОЛЕКУЛЫ, СОЕДИНЕННЫЕ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ЕДИНИЦАМИ, НАЦЕЛИВАЮЩИМИСЯ НА DSG1

В этом примере описано получение иллюстративных ANDbody, которые блокируют TNF α и связывают DSG1 в качестве "адреса".

14.1 Экспрессия и очистка моноклональных антител к TNF α

Получили антитела к TNF α , имеющие последовательности VH и VL из коммерческого антитела, слитые с остовом huIgG1 с нуль-мутациями эффекторной функции L234A, L235A, P329G (LALA-PG), и их связывание и аффинность к TNF α характеризовали, как описано выше. Полученные mAb обозначили как PRO076 и PRO078.

14.2 Конструкция, экспрессия и очистка ANDbody к TNF α – DSG1

ANDbody сконструировали путем объединения PRO004 (пример 7) с ранее описанным доминантно-негативным TNF α (Steed et al. Science. 2003 Sep 26;301(5641) или клинически проверенными антителами к TNF α , перечисленными ниже, с целью местного понижающего модулирования TNF α во внеклеточной среде воспаленной кожи. В блокирующих TNF α конструкциях ANDbody на основе антитела к DSG1 исследовали различные форматы и валентности, включая слитые молекулы цитокин/антитело и рецептор TNF 2 (TNFR2)/антитело.

Для экспрессии и очистки антител ДНК тяжелой цепи и легкой цепи в соотношении 1:1 трансфицировали в клетки EXPI293FTM (ThermoFisher Scientific) с применением набора для трансфекции EXPIFECTAMINETM 293 (ThermoFisher Scientific) в соответствии с рекомендациями производителя. Полученные в результате транзientной экспрессии антитела очищали из кондиционированной среды через 5 дней после трансфекции путем отфильтровывания трансфицированных клеток. Кондиционированную среду инкубировали с агарозными гранулами с белком А в течение 1 часа. Связанные гранулы промывали фосфатно-солевым буфером (PBS) с pH 7,4 с последующим элюированием связанного антитела с помощью 0,1 М глицина с pH 2,5 и нейтрализовали с помощью 1/10 объема Tris с pH 8,5. В нейтрализованном элюате проводили замену буфера на PBS. Полученные mAb обозначили как PRO070, PRO074, PRO075 и PRO077 (фиг. 17).

Очищенные ANDbody анализировали посредством аналитической эксклюзионной хроматографии в отношении монодисперсности и посредством SDS-PAGE в отношении чистоты. Для устранения агрегации проводили стандартные дополнительные стадии очистки. PRO077 характеризовалось самым высоким конечным выходом, за ним следовали PRO074 и PRO075, а PRO070 характеризовалось самым низким конечным выходом. Подвергнутые дополнительной очистке ANDbody были чистыми и имели правильный состав, что показано по результатам SDS-PAGE.

14.3 Тестирование связывания и аффинности ANDbody к TNF α – DSG1

Анализы связывания посредством ELISA продемонстрировали, что все конструкции были активны в отношении связывания человеческого и мышинового TNF α с различными значениями аффинности. PRO074 и PRO075 характеризовались сходными значениями

аффинности как к человеческому, так и к мышинному TNF α , которая в два/три раза отличалась от исходного антитела. PRO077 характеризовалось 5-кратным и 12-кратным снижением аффинности связывания с человеческим и мышинным TNF α соответственно по сравнению с исходным антителом. Это понижение аффинности, вероятно, связано с изменением формата с Fab на одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv).

14.4 Анализы активности ANDbody к TNF α – DSG1 *in vitro*

Способность каждого ANDbody на основе антитела к TNF α /антитела к DSG1 ингибировать передачу сигналов TNF α оценивали с применением клеток HEK-BLUE™ TNF α (InvivoGen). Эти клетки сконструированы так, чтобы экспрессировать секретлируемую эмбриональную щелочную фосфатазу (SEAP) в ответ на передачу сигналов TNF α . TNF α измеряли в соответствии с инструкциями производителя. Для оценки ингибирующей активности концентрацию TNF α фиксировали на уровне 225 пМ (примерно EC₈₀ рекомбинантного человеческого TNF α в этом анализе), и клетки предварительно инкубировали с молекулами, блокирующими TNF α , в концентрациях от 10 нМ до примерно 10 пМ. В таблице 12 показаны значения IC₅₀ каждого ANDbody к TNF α /DSG1 вместе с соответствующими исходными антителами в качестве образцов положительного контроля. Эти данные показывают, что ANDbody сохраняют TNF α -блокирующую активность, сравнимую с первоначальными исходными антителами к TNF α .

Таблица 12. IC₅₀ ANDbody на основе антитела к TNF α /антитела к DSG1 по сравнению с соответствующими контрольными образцами

Белок	IC ₅₀ (нМ, повторность 1)	IC ₅₀ (нМ, повторность 2)
Адалимумаб (PRO076)	0,05	0,03
Этанерцепт (PRO078)	0,06	0,07
PRO070	Ингибирование отсутствует	Ингибирование отсутствует
PRO074	0,3	0,2
PRO075	0,2	0,1
PRO077	0,04	0,04

VII. ДРУГИЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

Некоторые варианты осуществления описанной в данном документе технологии могут быть определены в соответствии с любым из следующих пронумерованных вариантов

осуществления.

1. Макромолекула, содержащая первый сайт связывания и второй сайт связывания, где
(а) первый сайт связывания является специфическим для эффекторной мишени у субъекта, и

(b) второй сайт связывания является специфическим для адресной мишени, экспрессируемой в ткани- или клетке-мишени у субъекта; где

(i) второй сайт связывания обеспечивает локализацию первого сайта связывания относительно адресной мишени, так что первый сайт связывания влияет на передачу сигналов эффекторной мишени в ткани- или клетке-мишени;

(ii) второй сайт связывания по существу не влияет на передачу сигналов при связывании адресной мишени, и

(iii) первый сайт связывания по существу не влияет на передачу сигналов эффекторной мишени в отсутствие локализации посредством второго сайта связывания.

2. Макромолекула, содержащая первый сайт связывания и второй сайт связывания, где
(а) первый сайт связывания является специфическим для эффекторной мишени у субъекта, и

(b) второй сайт связывания является специфическим для адресной мишени, экспрессируемой в ткани- или клетке-мишени у субъекта; где

(i) второй сайт связывания обеспечивает локализацию первого сайта связывания относительно адресной мишени, так что первый сайт связывания влияет на передачу сигналов эффекторной мишени в ткани- или клетке-мишени;

(ii) второй сайт связывания по существу не влияет на передачу сигналов при связывании адресной мишени, и

(iii) первый сайт связывания по существу не влияет на передачу сигналов эффекторной мишени в отсутствие локализации посредством второго сайта связывания,

и при этом локализация макромолекулы в не являющейся мишенью ткани или клетке существенно снижена по сравнению с локализацией эталонной макромолекулы, лишенной второго сайта связывания.

3. Макромолекула, содержащая первый сайт связывания и второй сайт связывания, где
(а) первый сайт связывания является специфическим для эффекторной мишени у субъекта, и

(b) второй сайт связывания является специфическим для адресной мишени, экспрессируемой в ткани- или клетке-мишени у субъекта; где

(i) второй сайт связывания обеспечивает локализацию первого сайта связывания относительно адресной мишени, так что первый сайт связывания влияет на передачу

сигналов эффекторной мишени в ткани- или клетке-мишени;

(ii) второй сайт связывания по существу не влияет на передачу сигналов при связывании адресной мишени, и

(iii) первый сайт связывания по существу не влияет на передачу сигналов эффекторной мишени в отсутствие локализации посредством второго сайта связывания,

и при этом локализация макромолекулы в ткани- или клетке-мишени существенно повышена по сравнению с локализацией эталонной макромолекулы, лишенной второго сайта связывания.

4. Макромолекула, содержащая первый сайт связывания и второй сайт связывания, где

(a) первый сайт связывания является специфическим для эффекторной мишени у субъекта, и

(b) второй сайт связывания является специфическим для адресной мишени, экспрессируемой в ткани- или клетке-мишени у субъекта; где

(i) второй сайт связывания обеспечивает локализацию первого сайта связывания относительно адресной мишени, так что первый сайт связывания влияет на передачу сигналов эффекторной мишени в ткани- или клетке-мишени;

(ii) второй сайт связывания по существу не влияет на передачу сигналов при связывании адресной мишени, и

(iii) первый сайт связывания по существу не влияет на передачу сигналов эффекторной мишени в отсутствие локализации посредством второго сайта связывания,

и при этом по меньшей мере **25%** от количества макромолекулы, вводимого субъекту, обнаруживаются в ткани- или клетке-мишени в момент времени от 1 до 7 дней после введения.

5. Макромолекула, содержащая первый сайт связывания и второй сайт связывания, где

(a) первый сайт связывания является специфическим для эффекторной мишени у субъекта, и

(b) второй сайт связывания является специфическим для адресной мишени, экспрессируемой в ткани- или клетке-мишени у субъекта; где

(i) второй сайт связывания обеспечивает локализацию первого сайта связывания относительно адресной мишени, так что первый сайт связывания влияет на передачу сигналов эффекторной мишени в ткани- или клетке-мишени;

(ii) второй сайт связывания по существу не влияет на передачу сигналов при связывании адресной мишени, и

(iii) первый сайт связывания по существу не влияет на передачу сигналов эффекторной

мишени в отсутствие локализации посредством второго сайта связывания,

и при этом значение аффинности первого сайта связывания к эффекторной мишени является более низким, чем значение аффинности второго сайта связывания к адресной мишени.

6. Макромолекула, содержащая первый сайт связывания и второй сайт связывания, где

(a) первый сайт связывания является специфическим для эффекторной мишени у субъекта, и

(b) второй сайт связывания является специфическим для адресной мишени, экспрессируемой в ткани- или клетке-мишени у субъекта; где

(i) второй сайт связывания обеспечивает локализацию первого сайта связывания относительно адресной мишени, так что первый сайт связывания влияет на передачу сигналов эффекторной мишени в ткани- или клетке-мишени;

(ii) второй сайт связывания по существу не влияет на передачу сигналов при связывании адресной мишени, и

(iii) первый сайт связывания по существу не влияет на передачу сигналов эффекторной мишени в отсутствие локализации посредством второго сайта связывания,

и при этом значение авидности первого сайта связывания к эффекторной мишени является более низким, чем значение авидности второго сайта связывания к адресной мишени.

7. Макромолекула, содержащая первый сайт связывания и второй сайт связывания, где

(a) первый сайт связывания является специфическим для эффекторной мишени у субъекта, и

(b) второй сайт связывания является специфическим для адресной мишени, экспрессируемой в ткани- или клетке-мишени у субъекта; где

(i) второй сайт связывания обеспечивает локализацию первого сайта связывания относительно адресной мишени, так что первый сайт связывания влияет на передачу сигналов эффекторной мишени в ткани- или клетке-мишени;

(ii) второй сайт связывания по существу не влияет на передачу сигналов при связывании адресной мишени, и

(iii) первый сайт связывания по существу не влияет на передачу сигналов эффекторной мишени в отсутствие локализации посредством второго сайта связывания,

и при этом действенность первого сайта связывания в ткани- или клетке-мишени существенно повышена по сравнению с эталонной макромолекулой, лишенной второго

сайта связывания.

8. Макромолекула по любому из вариантов осуществления 1-7, где первый сайт связывания характеризуется низкой аффинностью к эффекторной мишени.

9. Макромолекула по любому из вариантов осуществления 1-7, где первый сайт связывания характеризуется низкой авидностью к эффекторной мишени.

10. Макромолекула по любому из вариантов осуществления 1-4 и 6-9, где значение аффинности первого сайта связывания к эффекторной мишени является более низким, чем значение аффинности второго сайта связывания к адресной мишени.

11. Макромолекула по любому из вариантов осуществления 1-10, где значение авидности первого сайта связывания к эффекторной мишени является более низким, чем значение авидности второго сайта связывания к адресной мишени.

12. Макромолекула по любому из вариантов осуществления 1-11, где

(a) значение K_d первого сайта связывания для эффекторной мишени является более высоким, чем значение K_d второго сайта связывания для адресной мишени;

(b) значение EC_{50} первого сайта связывания для эффекторной мишени является более высоким, чем значение EC_{50} второго сайта связывания для адресной мишени, или

(c) значение IC_{50} первого сайта связывания для эффекторной мишени является более высоким, чем значение IC_{50} второго сайта связывания для адресной мишени.

13. Макромолекула по любому из вариантов осуществления 1-12, где первый сайт связывания характеризуется значением аффинности к эффекторной мишени, которое в по меньшей мере приблизительно 2 раза, по меньшей мере приблизительно 5 раз или по меньшей мере приблизительно 10 раз меньше, чем значение аффинности второго связывающего сайта к адресной мишени.

14. Макромолекула по любому из вариантов осуществления 1-13, где аффинность второго сайта связывания характеризуется значением K_d , составляющим более приблизительно 1 нМ, более приблизительно 2 нМ или более приблизительно 50 нМ.

15. Макромолекула по любому из вариантов осуществления 1-14, где эффекторная мишень представляет собой белок, липид или сахар.

16. Макромолекула по любому из вариантов осуществления 1-15, где эффекторная мишень представляет собой мишень, ассоциированную с клеточной мембраной.

17. Макромолекула по варианту осуществления 15 или варианту осуществления 16, где эффекторная мишень представляет собой белок.

18. Макромолекула по варианту осуществления 17, где эффекторная мишень представляет собой секретируемый белок.

19. Макромолекула по варианту осуществления 17 или варианту осуществления 18, где эффекторная мишень кодируется геном, выбранным из группы, состоящей из генов, перечисленных в таблице 1.

20. Макромолекула по любому из вариантов осуществления 1-19, где макромолекула проявляет агонизм в отношении эффекторной мишени.

21. Макромолекула по любому из вариантов осуществления 1-19, где макромолекула проявляет антагонизм в отношении эффекторной мишени.

22. Макромолекула по любому из вариантов осуществления 1-21, где адресная мишень представляет собой белок, липид или сахар.

23. Макромолекула по варианту осуществления 22, где адресная мишень представляет собой белок.

24. Макромолекула по любому из вариантов осуществления 17-23, где экспрессия эффекторной мишени или адресной мишени представляет собой экспрессию последовательности РНК, кодирующей эффекторную мишень или адресную мишень.

25. Макромолекула по варианту осуществления 24, где уровень экспрессии эффекторной мишени или адресной мишени оценивается с применением набора данных последовательностей РНК.

26. Макромолекула по варианту осуществления 25, где набор данных последовательностей РНК представляет собой набор данных из проекта "Экспрессия генов ткани" (GTEx) или набор данных из проекта "Атлас белков человека" (HPA).

27. Макромолекула по варианту осуществления 23, где экспрессия эффекторной мишени или адресной мишени представляет собой экспрессию белка.

28. Макромолекула по любому из вариантов осуществления 1-27, где эффекторная мишень у субъекта экспрессируется системно.

29. Макромолекула по любому из вариантов осуществления 1-27, где эффекторная мишень у субъекта экспрессируется регионально.

30. Макромолекула по любому из вариантов осуществления 1-27, где эффекторная мишень у субъекта экспрессируется местно.

31. Макромолекула по любому из вариантов осуществления 1-30, где адресная мишень у субъекта экспрессируется регионально.

32. Макромолекула по любому из вариантов осуществления 1-30, где адресная мишень у субъекта экспрессируется местно.

33. Макромолекула по любому из вариантов осуществления 1-30, где экспрессия адресной мишени у субъекта ограничена типом клетки.

34. Макромолекула по любому из вариантов осуществления 1-33, где адресная мишень представляет собой растворимый белок или белок, ассоциированный с внеклеточным матриксом (ЕСМ), и он не присутствует в обнаруживаемых количествах на поверхности клетки.

35. Макромолекула по варианту осуществления 34, где адресная мишень экспрессируется в ЕСМ и не присутствует в обнаруживаемых количествах где-либо еще у субъекта.

36. Макромолекула по любому из вариантов осуществления 1-35, где адресная мишень у субъекта экспрессируется только клеткой, которая находится в специфическом клеточном состоянии.

37. Макромолекула по любому из вариантов осуществления 1-36, где адресная мишень у субъекта экспрессируется только клеткой, которая находится в патологическом состоянии.

38. Макромолекула по любому из вариантов осуществления 1-37, где адресная мишень не экспрессируется в ткани, в которой связывание второго сайта связывания с эффекторной мишенью является вредным для субъекта.

39. Макромолекула по любому из вариантов осуществления 1-38, где сайт связывания адресной мишени не связывается в обнаруживаемых количествах с сайтом связывания природного лиганда адресной мишени.

40. Макромолекула по любому из вариантов осуществления 1-39, где экспрессия эффекторной мишени или адресной мишени включает экспрессию в одном или нескольких из малой слюнной железы, щитовидной железы, легкого, молочной железы, ткани молочной железы, поджелудочной железы, надпочечника, печени, почки, коркового вещества почки, мозгового вещества почки, висцеральной жировой ткани, сальника, тонкой кишки, терминального отдела подвздошной кишки, фаллопиевой трубы, яичника, матки, кожи, кожи, не подвергающейся воздействию солнечных лучей, надлобковой кожи, шейки матки, эндоцервикса, эктоцервикса, влагалища, кожи, подвергающейся воздействию солнечных лучей, кожи голени, коры передней части поясной извилины, поля Бродмана 24 (ВА24), базальных ганглиев, хвостатого ядра, путамена, прилежащего ядра, гипоталамуса, миндаля, гиппокампа, мозжечка, полушария мозжечка, черной субстанции, гипофиза, спинного мозга, шейного отдела спинного мозга, артерии, аорты, сердца, ушка предсердия, коронарной артерии, левого желудочка, пищевода, слизистой оболочки пищевода, мышечного слоя пищевода, желудочно-пищеводного перехода, селезенки, желудка, толстой кишки, поперечно-ободочной кишки, сигмовидной кишки,

яичка, клеток цельной крови, EBV-трансформированных лимфоцитов, тканей большеберцовой артерии или большеберцового нерва.

41. Макромолекула по варианту осуществления 40, где экспрессия эффекторной мишени или адресной мишени включает экспрессию в тканях кожи, легочной ткани, ткани почки или ткани кишечника.

42. Макромолекула по варианту осуществления 41, где экспрессия адресной мишени существенно выше в тканях кожи, легочной ткани, ткани почки или ткани кишечника, чем в любой другой ткани.

43. Макромолекула по любому из вариантов осуществления 1-42, где эффекторная мишень и/или адресная мишень экспрессируются на структурной ткани у субъекта.

44. Макромолекула по любому из вариантов осуществления 1-43, где эффекторная мишень и адресная мишень находятся на одной и той же клетке.

45. Макромолекула по любому из вариантов осуществления 1-43, где эффекторная мишень и адресная мишень находятся на разных клетках.

46. Макромолекула по варианту осуществления 45, где эффекторная мишень и адресная мишень находятся на разных клетках одного и того же типа клетки.

47. Макромолекула по варианту осуществления 45, где эффекторная мишень и адресная мишень находятся на разных клетках разных типов клетки.

48. Макромолекула по варианту осуществления 45, где эффекторная мишень и адресная мишень находятся на разных клетках в одной и той же ткани.

49. Макромолекула по любому из вариантов осуществления 45, 47 и 48, где
(а) эффекторная мишень находится на циркулирующей клетке, и адресная мишень находится на заключенной в ткани клетке, или

(b) эффекторная мишень находится на заключенной в ткани клетке, и адресная мишень находится на циркулирующей клетке.

50. Макромолекула по любому из вариантов осуществления 45-49, где эффекторная мишень и адресная мишень находятся на разных клетках, расположенных в пределах 100 нм друг от друга у субъекта.

51. Макромолекула по любому из вариантов осуществления 45-49, где либо эффекторная мишень, либо адресная мишень присутствует на поверхности клетки.

52. Макромолекула по любому из вариантов осуществления 1-51, где макромолекула представляет собой полинуклеотид ДНК.

53. Макромолекула по любому из вариантов осуществления 1-51, где макромолекула содержит РНК или конъюгат РНК-полипептид.

54. Макромолекула по любому из вариантов осуществления 1-51 и 53, где макромолекула содержит полипептид.

55. Макромолекула по любому из вариантов осуществления 1-51, где макромолекула представляет собой полипептид.

56. Макромолекула по варианту осуществления 54 или варианту осуществления 55, где полипептид представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

57. Макромолекула по варианту осуществления 56, где каждый из первого сайта связывания и второго сайта связывания содержит VH и/или VL.

58. Макромолекула по варианту осуществления 57, где макромолекула представляет собой антитело, содержащее первый сайт связывания, который является специфическим для эффекторной мишени у субъекта, и второй сайт связывания, который является специфическим для адресной мишени.

59. Макромолекула по варианту осуществления 57 или варианту осуществления 58, где макромолекула представляет собой асимметричное антитело или симметричное антитело.

60. Макромолекула по любому из вариантов осуществления 56-59, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент предусматривает scFv, BsIgG, фрагмент BsAb, BiTE, перенацеливающий белок с двойной аффинностью (DART), тандемное диатело (TandAb), диатело, Fab2, ди-scFv, химически соединенный F(ab')₂, молекулу Ig с 2, 3 или 4 разными антигенсвязывающими сайтами, DVI-IgG "четыре в одном", ImmTas, тело HSA, IgG-IgG, Cov-X-Body, scFv1-PEG-scFv2, добавленный IgG, DVD-IgG, аффитело, аффилин, аффимер, аффитин, альфатело, антикалин, авимер, DARPin, Fynomer, монотело, наноCLAMP, бис-Fab, Fv, Fab, Fab'-SH, линейное антитело, scFv, антитело только с тяжелой цепью (Humabody), ScFab, фрагмент антитела IgG, антитело с одноцепочечной переменной областью, однодоменное антитело с тяжелой цепью, бисспецифическое тройное антитело, BiKE, CrossMAb, dsDb, scDb, тандем dAb/VHH, тройное dAb VHH, тетравалентное dAb/VHH, Fab-scFv, Fab-Fv или DART-Fc, аднектин, ингибитор типа Кунитца или рецептор-ловушку.

61. Макромолекула по варианту осуществления 54, где полипептид представляет собой лиганд эффекторной мишени или лиганд адресной мишени.

62. Макромолекула по варианту осуществления 61, где лиганд представляет собой природный лиганд, модифицированный лиганд или синтетический лиганд.

63. Макромолекула по варианту осуществления 61 или варианту осуществления 62, где эффекторная мишень или адресная мишень представляет собой рецептор, и полипептид представляет собой его лиганд.

64. Макромолекула по любому из вариантов осуществления 61-63, где первый сайт связывания содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, и второй сайт связывания содержит лиганд адресной мишени.

65. Макромолекула по любому из вариантов осуществления 61-63, где первый сайт связывания содержит лиганд эффекторной мишени, и второй сайт связывания содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

66. Макромолекула по любому из вариантов осуществления 1-51 и 54-65, где аминокислотные последовательности первого и второго сайтов связывания идентичны на по меньшей мере приблизительно 10%, идентичны на по меньшей мере приблизительно 20%, идентичны на по меньшей мере приблизительно 30%, идентичны на по меньшей мере приблизительно 40%, идентичны на по меньшей мере приблизительно 50%, идентичны на по меньшей мере приблизительно 60% или идентичны на по меньшей мере приблизительно 70%.

67. Макромолекула по любому из вариантов осуществления 1-66, где адресная мишень характеризуется значением коэффициента Джини, составляющим более приблизительно 0,4, приблизительно 0,5, приблизительно 0,57, приблизительно 0,65, приблизительно 0,7, приблизительно 0,85, приблизительно 0,90 или приблизительно 0,95.

68. Макромолекула по любому из вариантов осуществления 1-67, где адресная мишень характеризуется значением Тау-коэффициента, составляющим более приблизительно 0,67, приблизительно 0,75, приблизительно 0,8, приблизительно 0,85, приблизительно 0,90 или приблизительно 0,95.

69. Макромолекула по любому из вариантов осуществления 1-68, где эффекторная мишень характеризуется значением коэффициента Джини, составляющим менее приблизительно 0,25, приблизительно 0,20 или приблизительно 0,15.

70. Макромолекула по любому из вариантов осуществления 1-69, где эффекторная мишень характеризуется значением Тау-коэффициента, составляющим менее приблизительно 0,25, приблизительно 0,20 или приблизительно 0,15.

71. Макромолекула по любому из вариантов осуществления 1-70, дополнительно содержащая третий сайт связывания.

72. Макромолекула по варианту осуществления 71, где третий сайт связывания является таким же, как первый сайт связывания.

73. Макромолекула по варианту осуществления 71, где третий сайт связывания является таким же, как второй сайт связывания.

74. Макромолекула по любому из вариантов осуществления 1-73, где первый сайт связывания и второй сайт связывания непосредственно соединены друг с другом в макромолекуле.

75. Макромолекула по любому из вариантов осуществления 1-73, где первый сайт связывания и второй сайт связывания в макромолекуле соединены стабильным доменом.

76. Макромолекула по любому из вариантов осуществления 1-75, где эффекторная мишень представляет собой Notch2, и адресная мишень представляет собой RAGE.

77. Макромолекула по варианту осуществления 76, где на передачу сигналов RAGE не влияет второй сайт, связывающий адресную мишень RAGE.

78. Макромолекула по любому из вариантов осуществления 1-75, где эффекторная мишень представляет собой Notch2, и адресная мишень представляет собой уромодулин (UMOD).

79. Макромолекула по варианту осуществления 78, где на передачу сигналов UMOD не влияет второй сайт, связывающий адресную мишень UMOD.

80. Макромолекула по любому из вариантов осуществления 1-75, где эффекторная мишень представляет собой Notch2, и адресная мишень представляет собой бета-субъединицу меприна А (MEP1B).

81. Макромолекула по варианту осуществления 80, где на передачу сигналов MEP1B не влияет второй сайт, связывающий адресную мишень MEP1B.

82. Макромолекула по любому из вариантов осуществления 1-75, где эффекторная мишень представляет собой IL11Ra, и адресная мишень представляет собой RAGE.

83. Макромолекула по варианту осуществления 82, где на передачу сигналов RAGE не влияет второй сайт, связывающий адресную мишень RAGE.

84. Макромолекула по любому из вариантов осуществления 1-75, где эффекторная мишень представляет собой IL11Ra, и адресная мишень представляет собой UMOD.

85. Макромолекула по варианту осуществления 84, где на передачу сигналов UMOD не влияет второй сайт, связывающий адресную мишень UMOD.

86. Макромолекула по любому из вариантов осуществления 1-85, где субъект представляет собой человека.

87. Способ доставки функциональной единицы в ткань- или клетку-мишень у субъекта, включающий введение субъекту макромолекулы по любому из вариантов осуществления 1-86, где ткань-мишень содержит адресную мишень.

88. Способ по варианту осуществления 87, где функциональная единица представляет собой молекулу.

89. Способ по варианту осуществления 87 или варианту осуществления 88, где функциональная единица не представляет собой токсин.

90. Способ по варианту осуществления 87, где функциональная единица не представляет собой клетку.

91. Способ по варианту осуществления 90, где функциональная единица не представляет собой Т-клетку или NK-клетку.

92. Способ по любому из вариантов осуществления 87-91, где ткань-мишень не представляет собой опухоль.

93. Способ модулирования эффекторной мишени в ткани-мишени, включающий введение в ткань макромолекулы по любому из вариантов осуществления 1-86, где ткань-мишень содержит адресную мишень и эффекторную мишень.

94. Способ отклонения связывающего средства от связывания эффекторной мишени, когда эффекторную мишень обнаруживают в сердце или легких, включающий введение макромолекулы по любому из вариантов осуществления 1-86, где адресная мишень по существу не экспрессируется в сердце или легких.

95. Способ модулирования ткани-мишени у субъекта, включающий введение субъекту макромолекулы по любому из вариантов осуществления 1-86, где ткань-мишень содержит адресную мишень и эффекторную мишень.

96. Способ лечения субъекта, имеющего заболевание или состояние, ассоциированное с эффекторной мишенью, включающий введение субъекту макромолекулы по любому из вариантов осуществления 1-86, где первый сайт связывания макромолекулы связывает эффекторную мишень.

97. Макромолекула, содержащая первый сайт связывания и второй сайт связывания, где
(a) первый сайт связывания является специфическим для эффекторной мишени у субъекта, и

(b) второй сайт связывания является специфическим для адресной мишени, экспрессируемой в ткани- или клетке-мишени у субъекта;

при этом второй сайт связывания обеспечивает локализацию первого сайта связывания относительно адресной мишени, так что первый сайт связывания влияет на передачу сигналов эффекторной мишени в ткани- или клетке-мишени,

при этом первый сайт связывания по существу не влияет на передачу сигналов эффекторной мишени в отсутствие локализации посредством второго сайта связывания, и

при этом второй сайт связывания не связывается с сайтом связывания природного лиганда адресной мишени.

98. Макромолекула, содержащая первый сайт связывания и второй сайт связывания, где

(a) первый сайт связывания является специфическим для эффекторной мишени у субъекта, и

(b) второй сайт связывания является специфическим для адресной мишени, экспрессируемой в ткани- или клетке-мишени у субъекта;

при этом второй сайт связывания обеспечивает локализацию первого сайта связывания относительно адресной мишени, так что первый сайт связывания влияет на передачу сигналов эффекторной мишени в ткани- или клетке-мишени,

при этом первый сайт связывания по существу не влияет на передачу сигналов эффекторной мишени в отсутствие локализации посредством второго сайта связывания, и

при этом первый сайт связывания и второй сайт связывания непосредственно соединены друг с другом в макромолекуле.

99. Макромолекула, содержащая первый сайт связывания и второй сайт связывания, где

(a) первый сайт связывания является специфическим для эффекторной мишени у субъекта, и

(b) второй сайт связывания является специфическим для адресной мишени, экспрессируемой в ткани- или клетке-мишени у субъекта;

при этом второй сайт связывания обеспечивает локализацию первого сайта связывания относительно адресной мишени, так что первый сайт связывания влияет на передачу сигналов эффекторной мишени в ткани- или клетке-мишени,

при этом первый сайт связывания по существу не влияет на передачу сигналов эффекторной мишени в отсутствие локализации посредством второго сайта связывания, и

при этом первый сайт связывания и второй сайт связывания соединены друг с другом стабильным доменом.

100. Макромолекула, содержащая первый сайт связывания и второй сайт связывания, где

(a) первый сайт связывания является специфическим для эффекторной мишени у субъекта, и

(b) второй сайт связывания является специфическим для адресной мишени, экспрессируемой в ткани- или клетке-мишени у субъекта;

при этом второй сайт связывания обеспечивает локализацию первого сайта связывания относительно адресной мишени, так что первый сайт связывания влияет на передачу сигналов эффекторной мишени в ткани- или клетке-мишени,

при этом первый сайт связывания по существу не влияет на передачу сигналов

эффекторной мишени в отсутствие локализации посредством второго сайта связывания, и при этом эффекторная мишень и/или адресная мишень экспрессируются на структурной ткани у хозяина.

101. Фармацевтическая композиция, содержащая макромолекулу по любому из вариантов осуществления 1-86.

102. Фармацевтическая композиция, содержащая макромолекулу и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ,

где макромолекула содержит первый сайт связывания и второй сайт связывания, где

(а) первый сайт связывания является специфическим для эффекторной мишени у субъекта, и

(b) второй сайт связывания является специфическим для адресной мишени, экспрессируемой в ткани- или клетке-мишени у субъекта;

при этом второй сайт связывания обеспечивает локализацию первого сайта связывания относительно адресной мишени, так что первый сайт связывания влияет на передачу сигналов эффекторной мишени в ткани- или клетке-мишени, и

при этом первый сайт связывания по существу не влияет на передачу сигналов эффекторной мишени в отсутствие локализации посредством второго сайта связывания.

103. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 101 или варианту осуществления 102, где фармацевтическая композиция представляет собой фармацевтическую композицию на основе РНК.

104. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 101-103, дополнительно содержащая носитель.

105. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 104, где носитель представляет собой липидную наночастицу.

106. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 104, где носитель представляет собой вирусный вектор.

107. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 104, где носитель представляет собой носитель на основе мембран.

108. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 107, где носитель на основе мембран представляет собой клетку.

109. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 107, где носитель на основе мембран представляет собой везикулу.

110. Способ модулирования активности эффекторной мишени в коже субъекта, при этом способ включает введение субъекту макромолекулы, содержащей первый сайт связывания и второй сайт связывания, где

(a) первый сайт связывания является специфическим для эффекторной мишени у субъекта, и

(b) второй сайт связывания является специфическим для десмоглеина-1 (DSG-1).

111. Способ модулирования активности эффекторной мишени в легком субъекта, при этом способ включает введение субъекту макромолекулы, содержащей первый сайт связывания и второй сайт связывания, где

(a) первый сайт связывания является специфическим для эффекторной мишени у субъекта, и

(b) второй сайт связывания является специфическим для RAGE.

112. Способ модулирования активности эффекторной мишени в почке субъекта, при этом способ включает введение субъекту макромолекулы, содержащей первый сайт связывания и второй сайт связывания, где

(a) первый сайт связывания является специфическим для эффекторной мишени у субъекта, и

(b) второй сайт связывания является специфическим для кадгерина 16 (CDH16).

113. Способ модулирования активности эффекторной мишени в кишечнике субъекта, при этом способ включает введение субъекту макромолекулы, содержащей первый сайт связывания и второй сайт связывания, где

(a) первый сайт связывания является специфическим для эффекторной мишени у субъекта, и

(b) второй сайт связывания является специфическим для кадгерина 17 (CDH17).

114. Способ локализации макромолекулы в ткани- или клетке-мишени субъекта, при этом способ включает введение субъекту макромолекулы, содержащей первый сайт связывания и второй сайт связывания, где

(a) первый сайт связывания является специфическим для эффекторной мишени у субъекта, и

(b) второй сайт связывания является специфическим для адресной мишени, экспрессируемой в ткани- или клетке-мишени у субъекта; где

(i) второй сайт связывания обеспечивает локализацию первого сайта связывания относительно адресной мишени, так что первый сайт связывания влияет на передачу сигналов эффекторной мишени в ткани- или клетке-мишени;

(ii) второй сайт связывания по существу не влияет на передачу сигналов при связывании адресной мишени, и

(iii) первый сайт связывания по существу не влияет на передачу сигналов эффекторной мишени в отсутствие локализации посредством второго сайта связывания, и

обеспечение возможности локализации макромолекулы в ткани- или клетке-мишени субъекта.

115. Способ концентрирования макромолекулы в ткани- или клетке-мишени у субъекта, при этом способ включает введение субъекту макромолекулы, содержащей первый сайт связывания и второй сайт связывания, где

(а) первый сайт связывания является специфическим для эффекторной мишени у субъекта, и

(b) второй сайт связывания является специфическим для адресной мишени, экспрессируемой в ткани- или клетке-мишени у субъекта; где

(i) второй сайт связывания обеспечивает локализацию первого сайта связывания относительно адресной мишени, так что первый сайт связывания влияет на передачу сигналов эффекторной мишени в ткани- или клетке-мишени;

(ii) второй сайт связывания по существу не влияет на передачу сигналов при связывании адресной мишени, и

(iii) первый сайт связывания по существу не влияет на передачу сигналов эффекторной мишени в отсутствие локализации посредством второго сайта связывания,

и обеспечивает возможность концентрирования макромолекулы в ткани- или клетке-мишени субъекта, где по меньшей мере 25% от количества макромолекулы, обнаруживаемого у субъекта, обнаруживаются в ткани- или клетке-мишени в момент времени от 1 до 7 дней после введения макромолекулы субъекту.

116. Способ по варианту осуществления 114 или варианту осуществления 115, где действенность первого сайта связывания в ткани- или клетке-мишени существенно повышена по сравнению с эталонной макромолекулой, лишенной второго сайта связывания.

117. Способ по варианту осуществления 114 или варианту осуществления 115, где передача сигналов эффекторной мишени посредством макромолекулы в не являющейся мишенью ткани или клетке субъекта существенно снижена по сравнению с эталонной макромолекулой, лишенной второго сайта связывания.

118. Способ по вариантам осуществления 110-117, где макромолекула представляет собой макромолекулу по любому из вариантов осуществления 1-86.

Несмотря на то, что вышеизложенное изобретение было достаточно подробно описано с помощью иллюстраций и примеров в целях ясности понимания, описания и примеры не следует истолковывать как ограничивающие объем настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ локализации макромолекулы в ткани- или клетке-мишени субъекта, при этом способ включает введение субъекту макромолекулы, содержащей первый сайт связывания и второй сайт связывания, где

(а) первый сайт связывания является специфическим для эффекторной мишени у субъекта, и

(б) второй сайт связывания является специфическим для адресной мишени, экспрессируемой в ткани- или клетке-мишени у субъекта;

где

(i) второй сайт связывания обеспечивает локализацию первого сайта связывания относительно адресной мишени, так что первый сайт связывания влияет на передачу сигналов эффекторной мишени в ткани- или клетке-мишени;

(ii) второй сайт связывания по существу не влияет на передачу сигналов при связывании адресной мишени, и

(iii) первый сайт связывания по существу не влияет на передачу сигналов эффекторной мишени в отсутствие локализации посредством второго сайта связывания, и

обеспечение возможности локализации макромолекулы в ткани- или клетке-мишени субъекта.

2. Способ по п. 1, где по меньшей мере 25% от количества макромолекулы, обнаруживаемого у субъекта, обнаруживают в ткани- или клетке-мишени в момент времени от 1 до 7 дней после введения макромолекулы субъекту.

3. Способ по п. 1, где действенность первого сайта связывания в ткани- или клетке-мишени существенно повышена по сравнению с эталонной макромолекулой, лишенной второго сайта связывания.

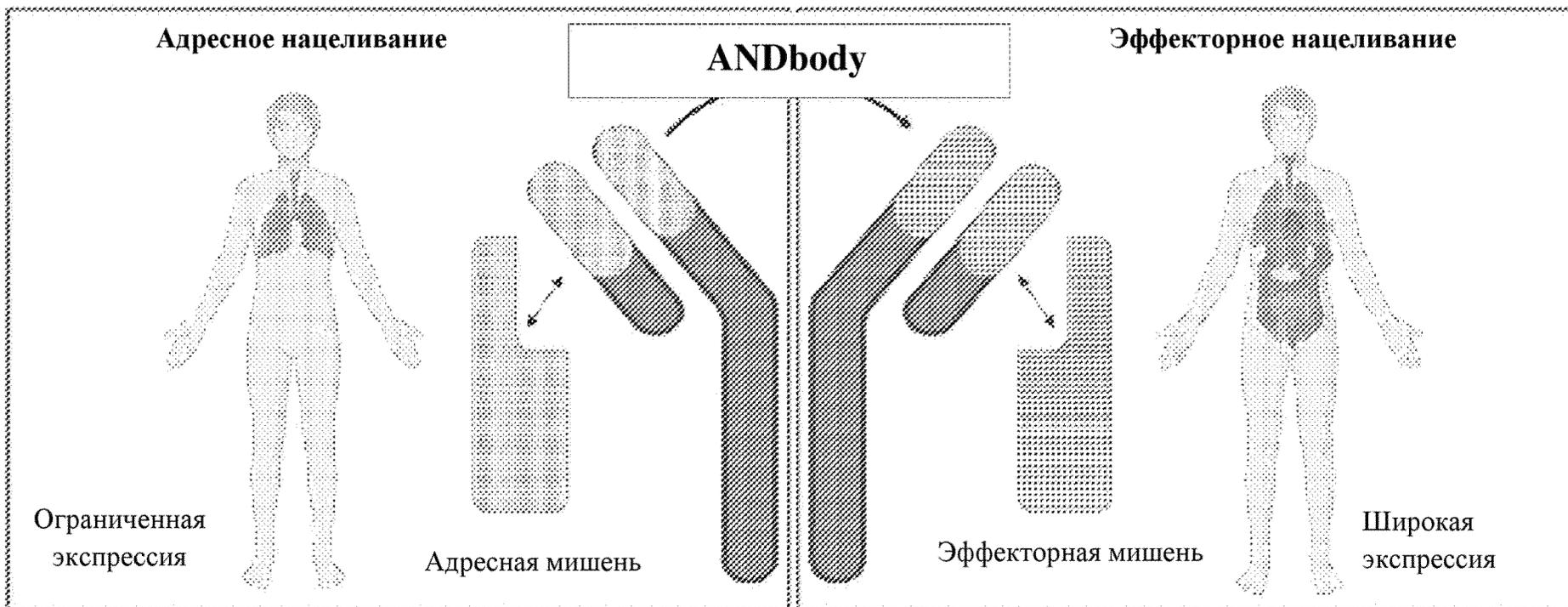
4. Способ по п. 3, где первый сайт связывания характеризуется низкой аффинностью к эффекторной мишени.

5. Способ по п. 3, где первый сайт связывания характеризуется низкой avidностью к эффекторной мишени.

6. Способ по п. 1, где значение аффинности первого сайта связывания к эффекторной мишени является более низким, чем значение аффинности второго сайта связывания к адресной мишени.

7. Способ по п. 1, где значение avidности первого сайта связывания к эффекторной мишени является более низким, чем значение avidности второго сайта связывания к адресной мишени.

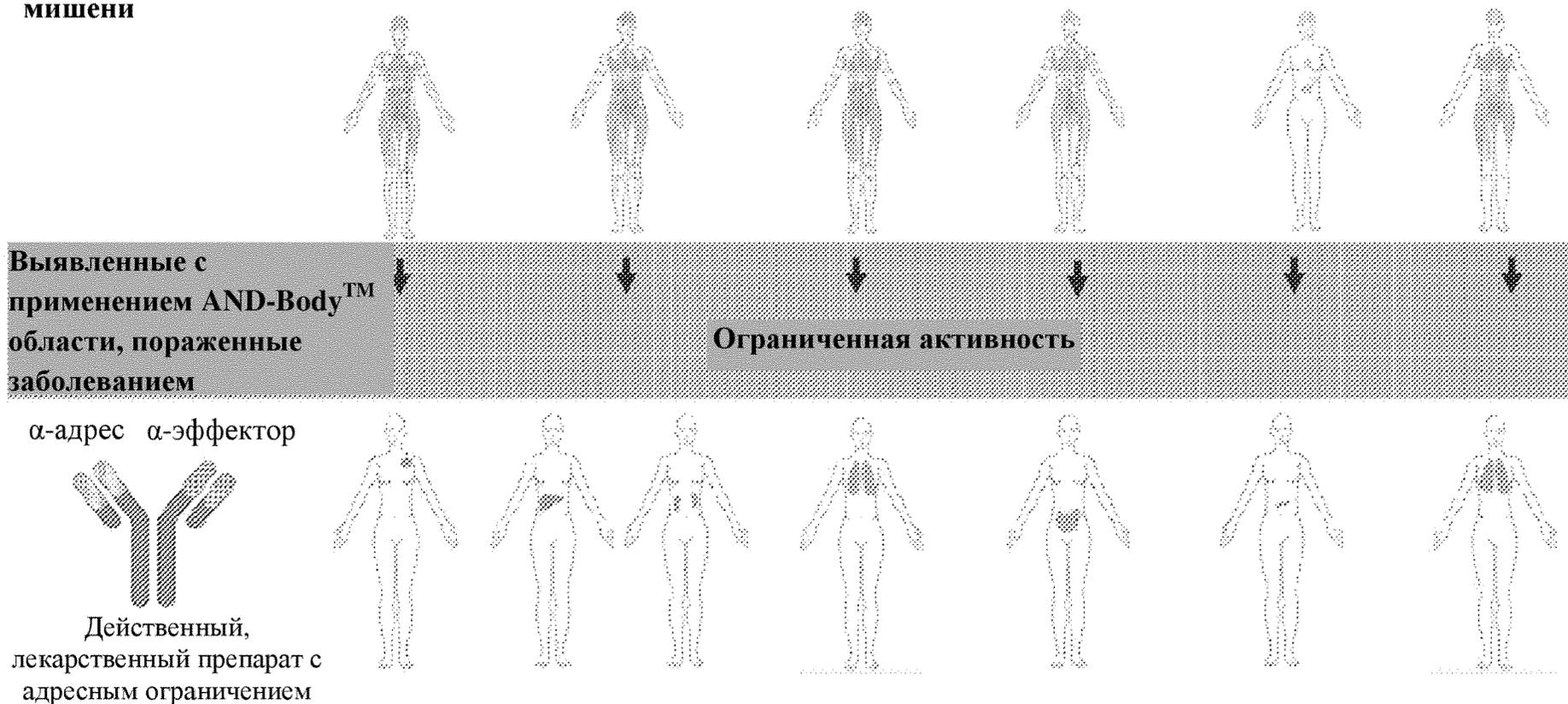
8. Способ по п. 1, где передача сигналов эффекторной мишени посредством макромолекулы в не являющейся мишенью ткани или клетке субъекта существенно снижена по сравнению с эталонной макромолекулой, лишенной второго сайта связывания.
9. Способ по п. 1, где адресная мишень у субъекта экспрессируется регионально.
10. Способ по п. 1, где адресная мишень у субъекта экспрессируется местно.
11. Способ по п. 1, где экспрессия адресной мишени у субъекта ограничена типом клетки.
12. Способ по п. 1, где адресная мишень у субъекта экспрессируется только клеткой, которая находится в специфическом клеточном состоянии.
13. Способ по п. 1, где адресная мишень у субъекта экспрессируется только клеткой, которая находится в патологическом состоянии.
14. Способ по п. 1, где первый сайт связывания или второй сайт связывания содержит полипептид.
15. Способ по п. 14, где полипептид представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.
16. Способ по п. 15, где макромолекула представляет собой антитело, содержащее первый сайт связывания, который является специфическим для эффекторной мишени у субъекта, и второй сайт связывания, который является специфическим для адресной мишени.
17. Способ по п. 14, где полипептид представляет собой лиганд эффекторной мишени или лиганд адресной мишени.
18. Способ по п. 17, где
 - (a) первый сайт связывания содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, и второй сайт связывания содержит лиганд адресной мишени, или
 - (b) первый сайт связывания содержит лиганд эффекторной мишени, и второй сайт связывания содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.
19. Способ по п. 1, где ткань-мишень представляет собой кожу, и второй сайт связывания является специфическим для десмоглеина-1 (DSG-1).
20. Способ по п. 1, где ткань-мишень представляет собой легочную ткань, и второй сайт связывания является специфическим для RAGE.
21. Способ по п. 1, где ткань-мишень представляет собой ткань почки, и второй сайт связывания является специфическим для кадгерина 16 (CDH16).
22. Способ по п. 1, где ткань-мишень представляет собой ткань кишечника, и второй сайт связывания является специфическим для кадгерина 17 (CDH17).



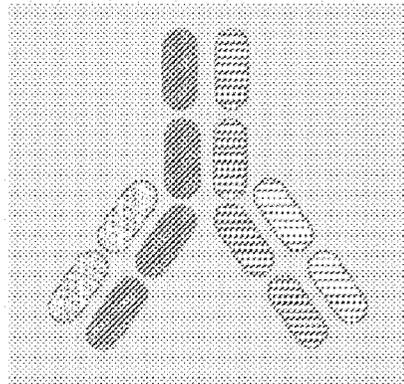
Фиг. 1

**Иллюстративные
эффекторные
мишени**

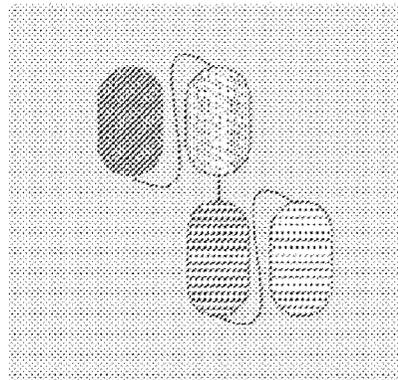
Широкая экспрессия эффекторной мишени



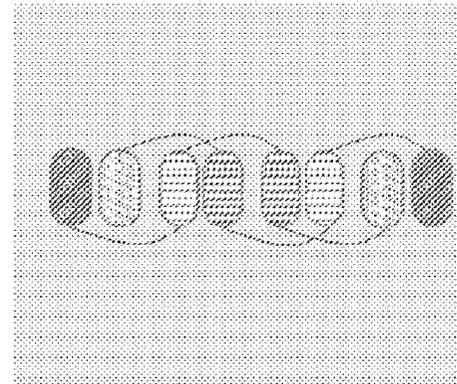
Фиг. 2



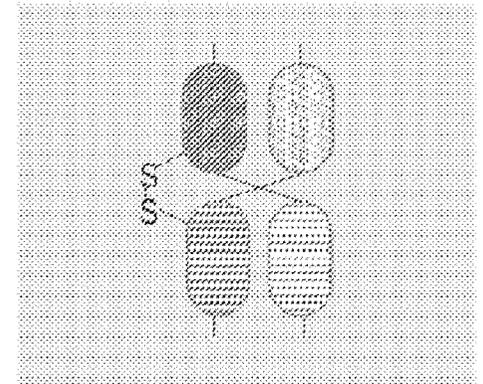
**Асимметричное
биспецифическое антитело**



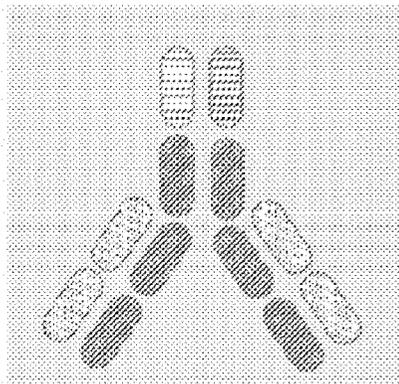
BITE



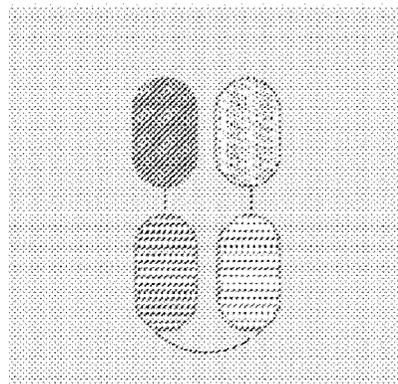
TandAb



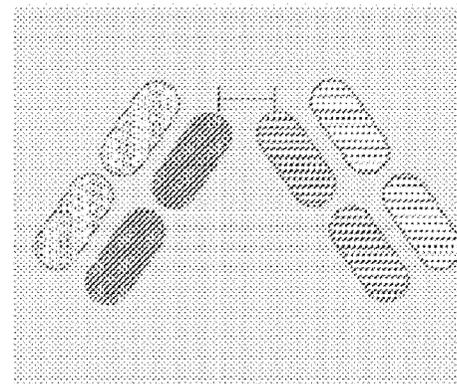
DART



IgG(L,H)-Fv



Одноцепочечное антитело

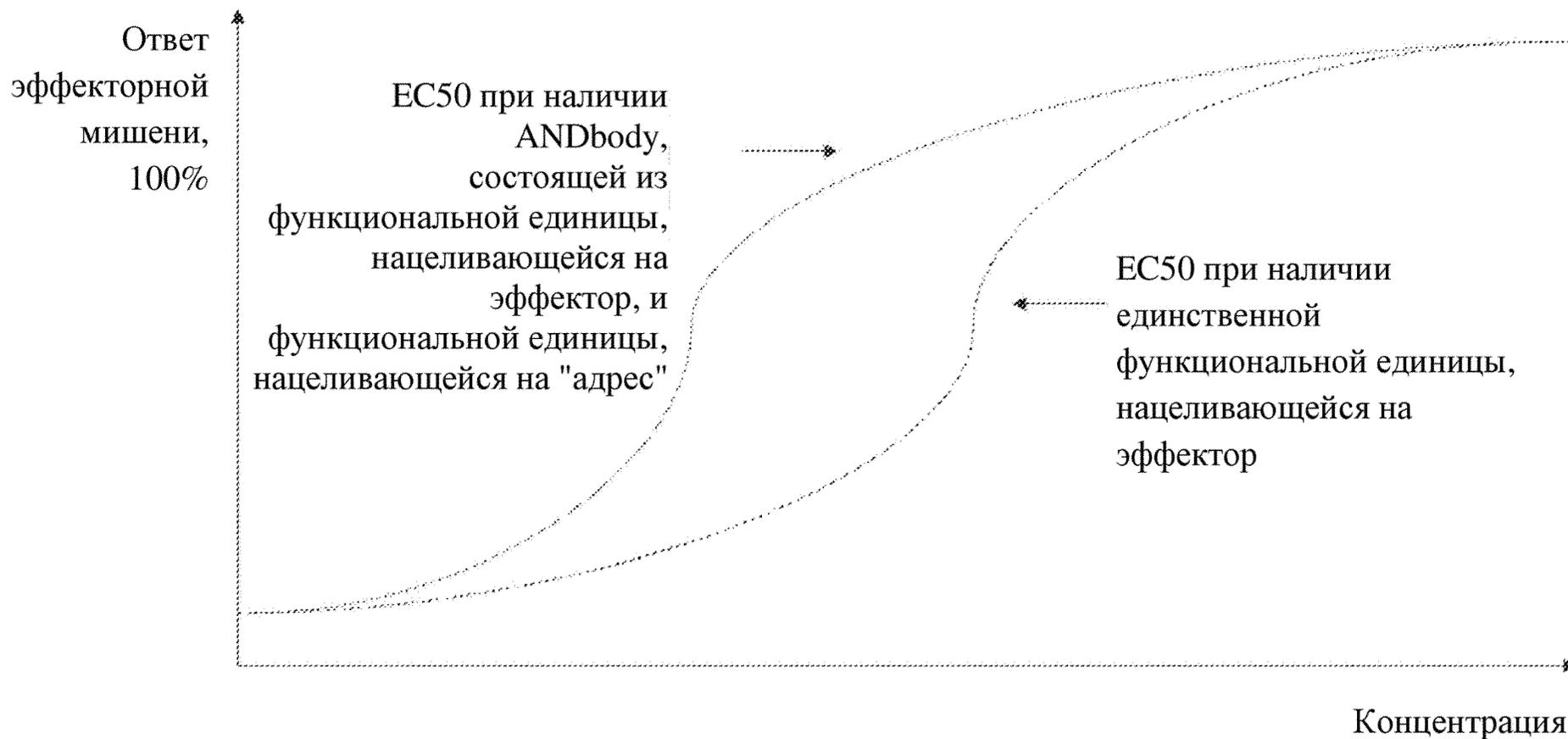


F(ab)2



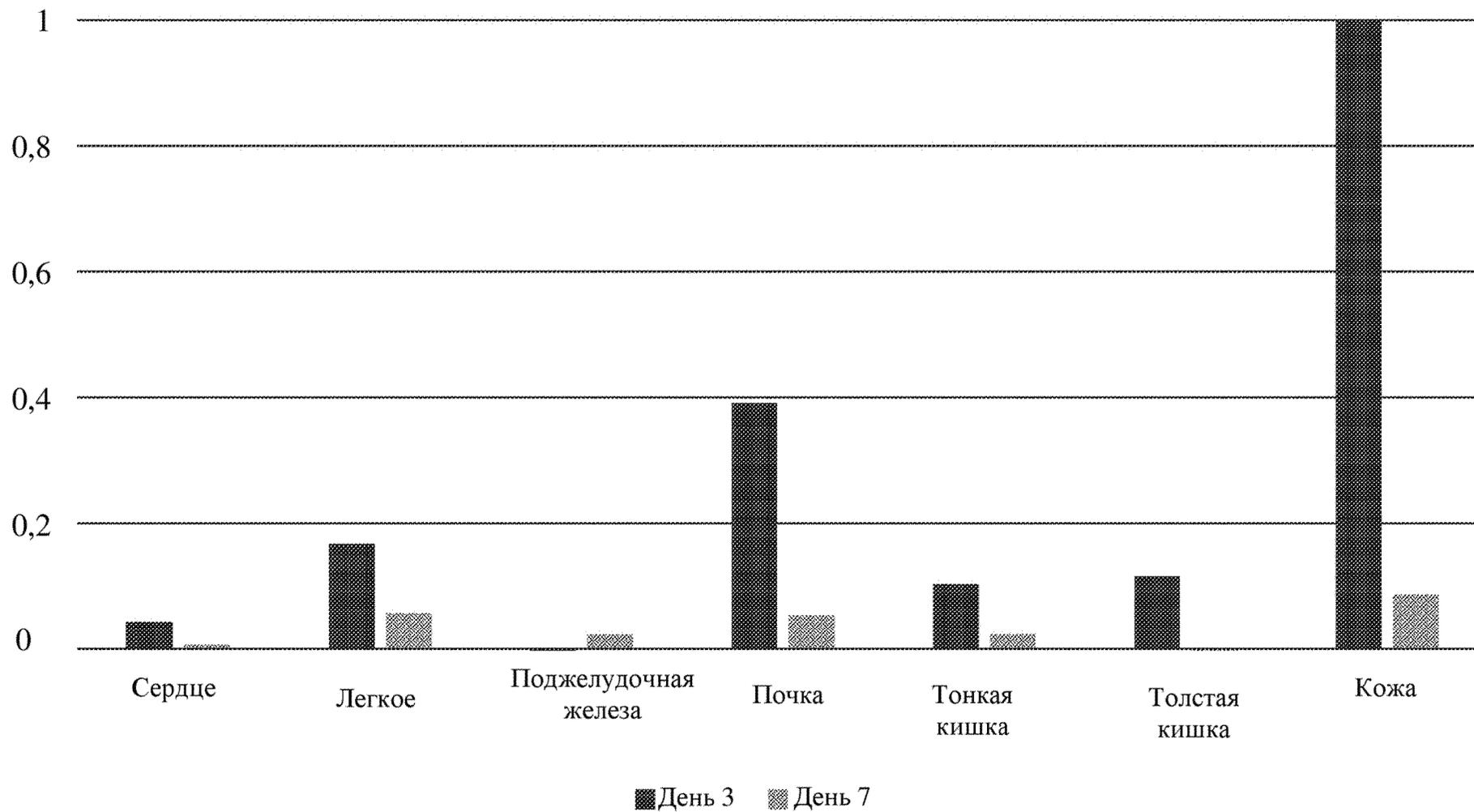
Условные обозначения

Фиг. 3



Фиг. 4

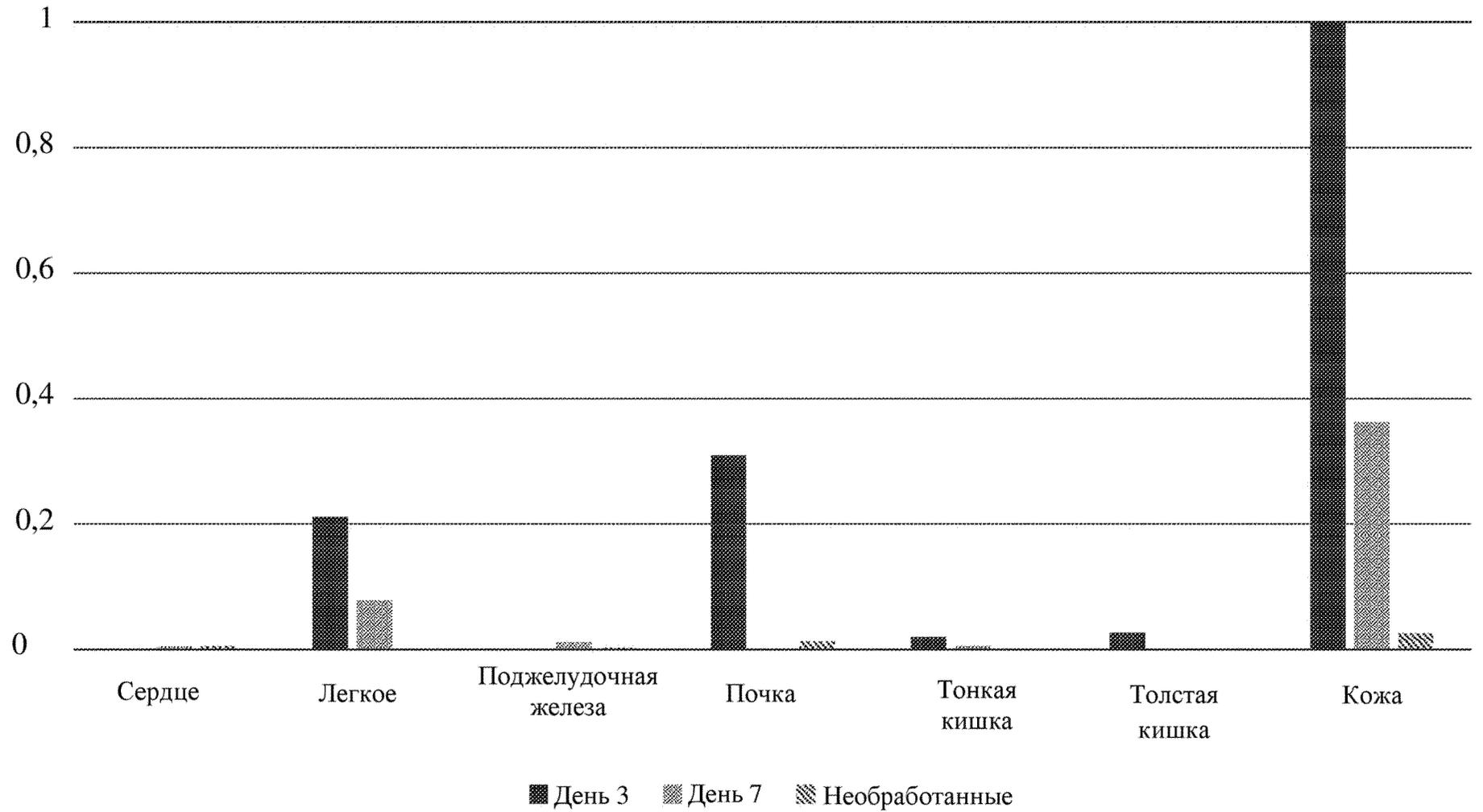
PRO003



5/22

Фиг. 5А

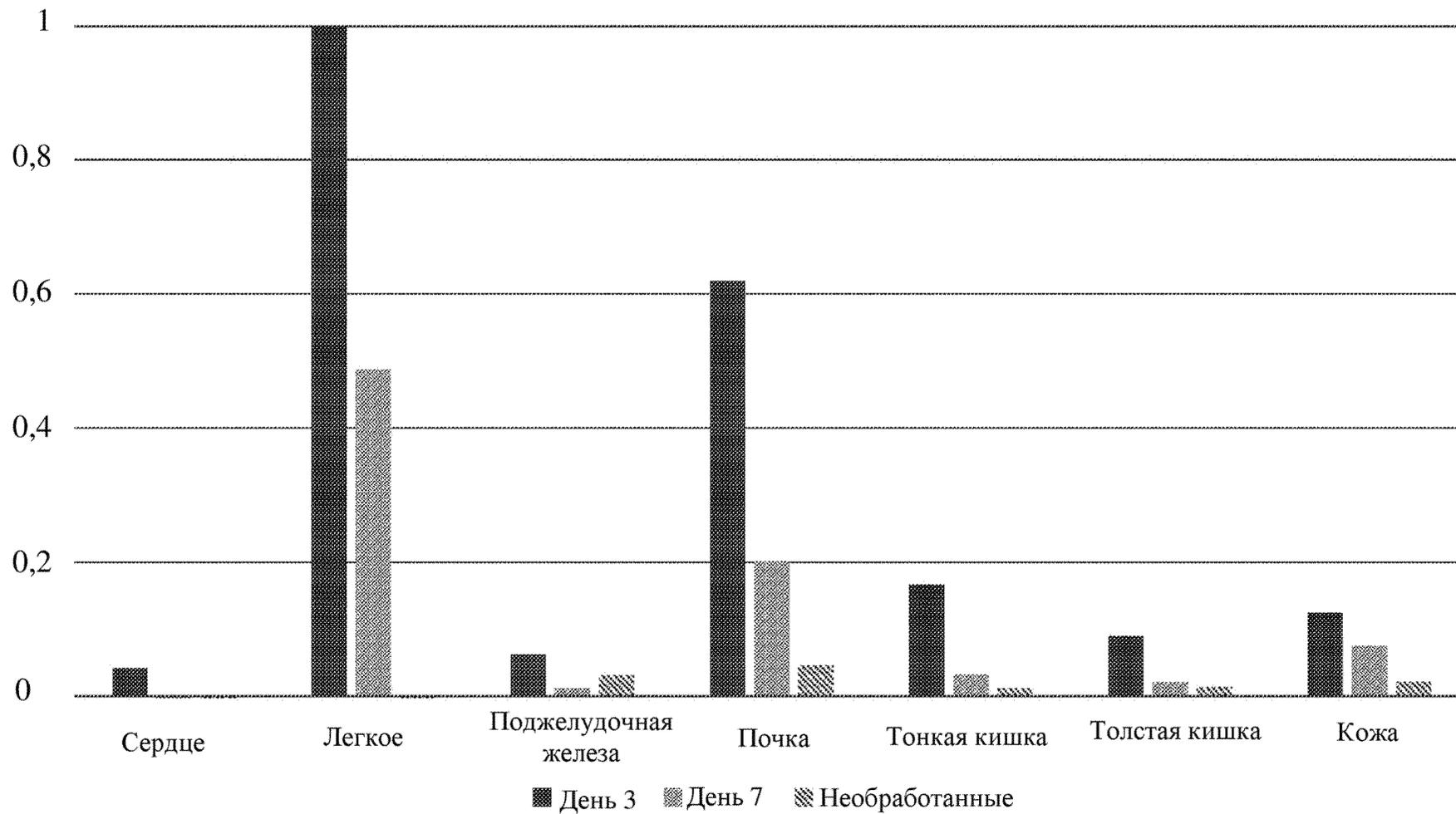
PRO004



6/22

Фиг. 5В

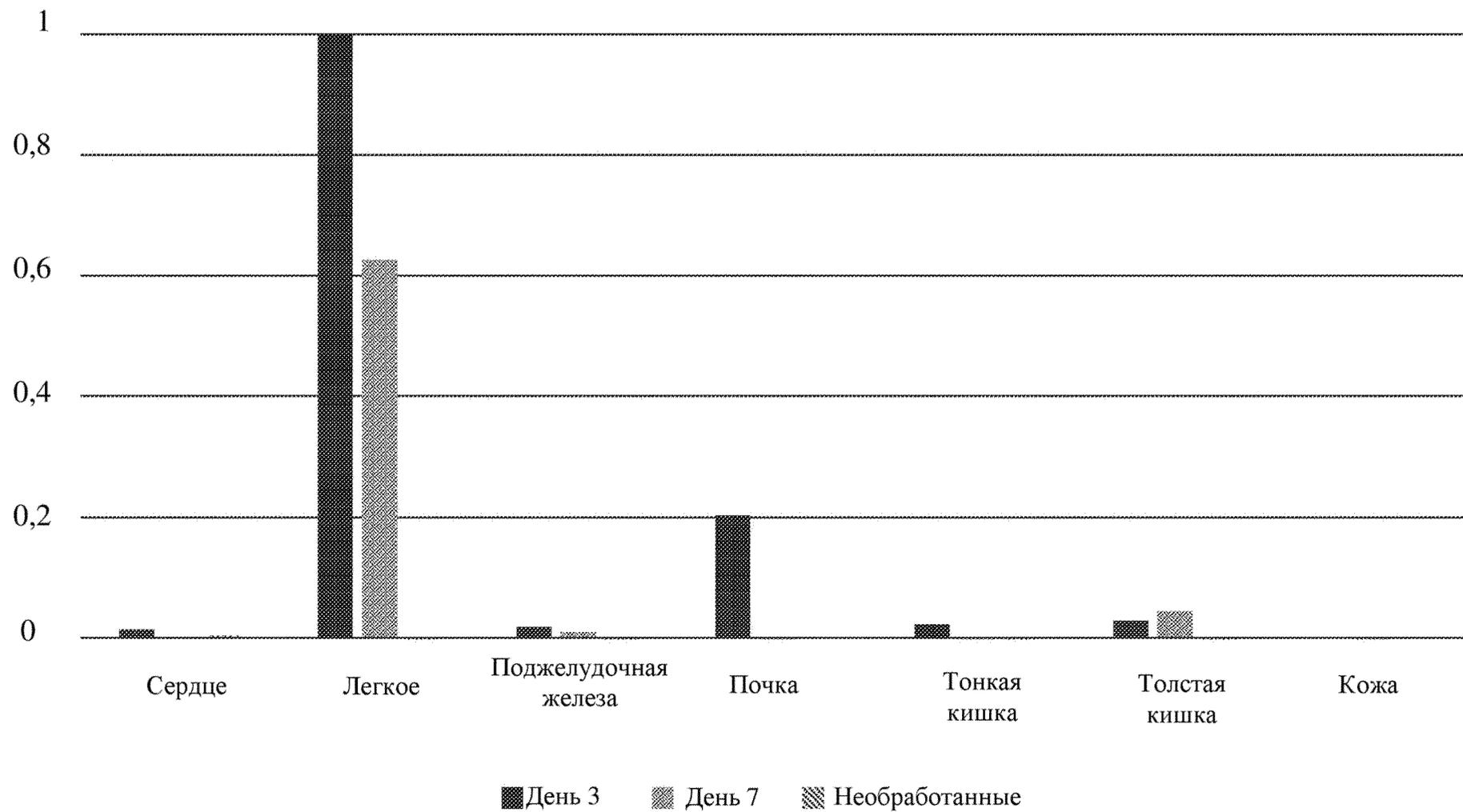
PRO001



7/22

Фиг. 6А

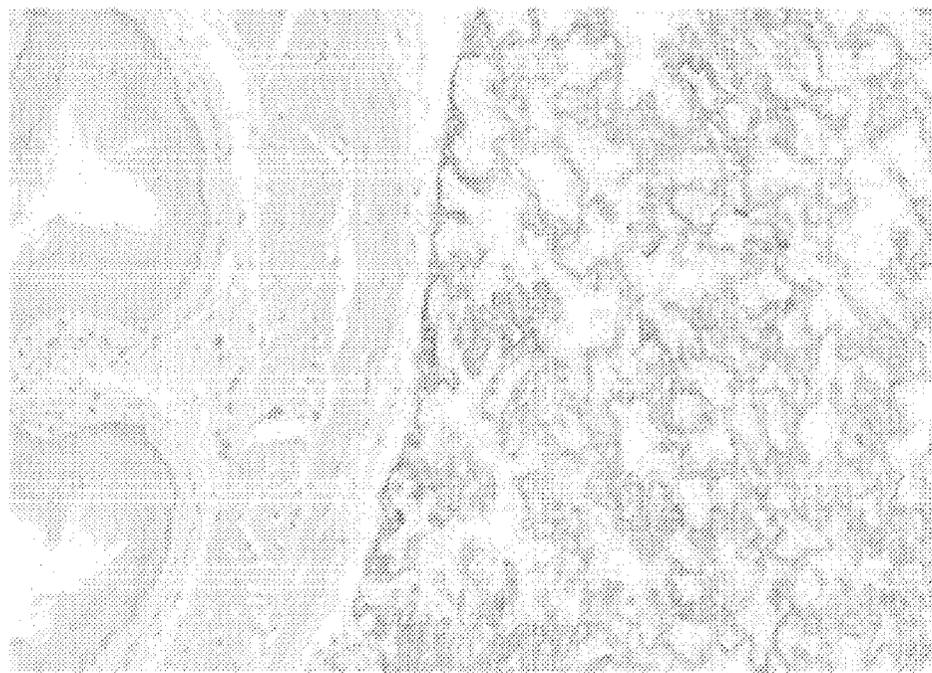
PRO002



8/22

Фиг. 6В

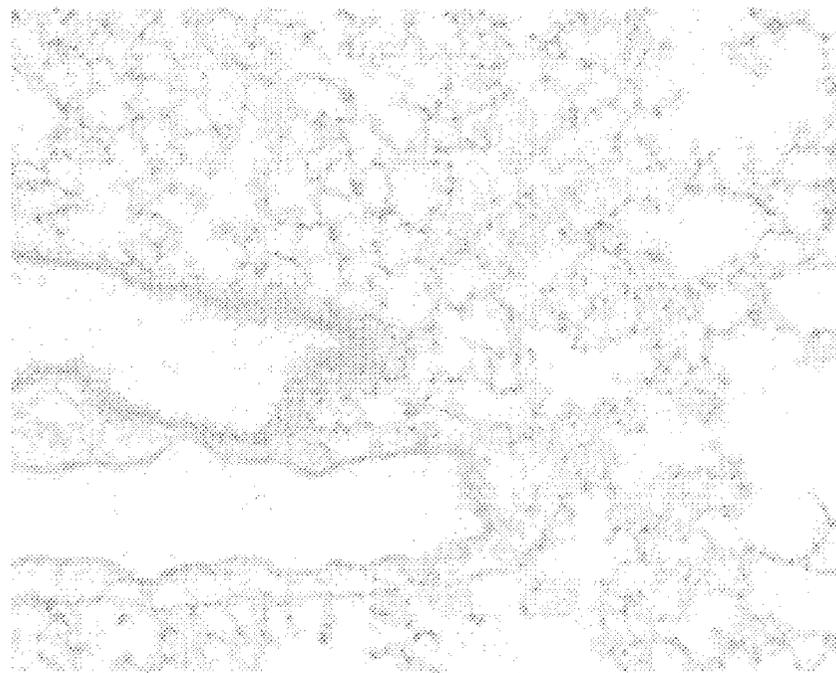
Антитело PRO002 к RAGE



Дыхательный путь

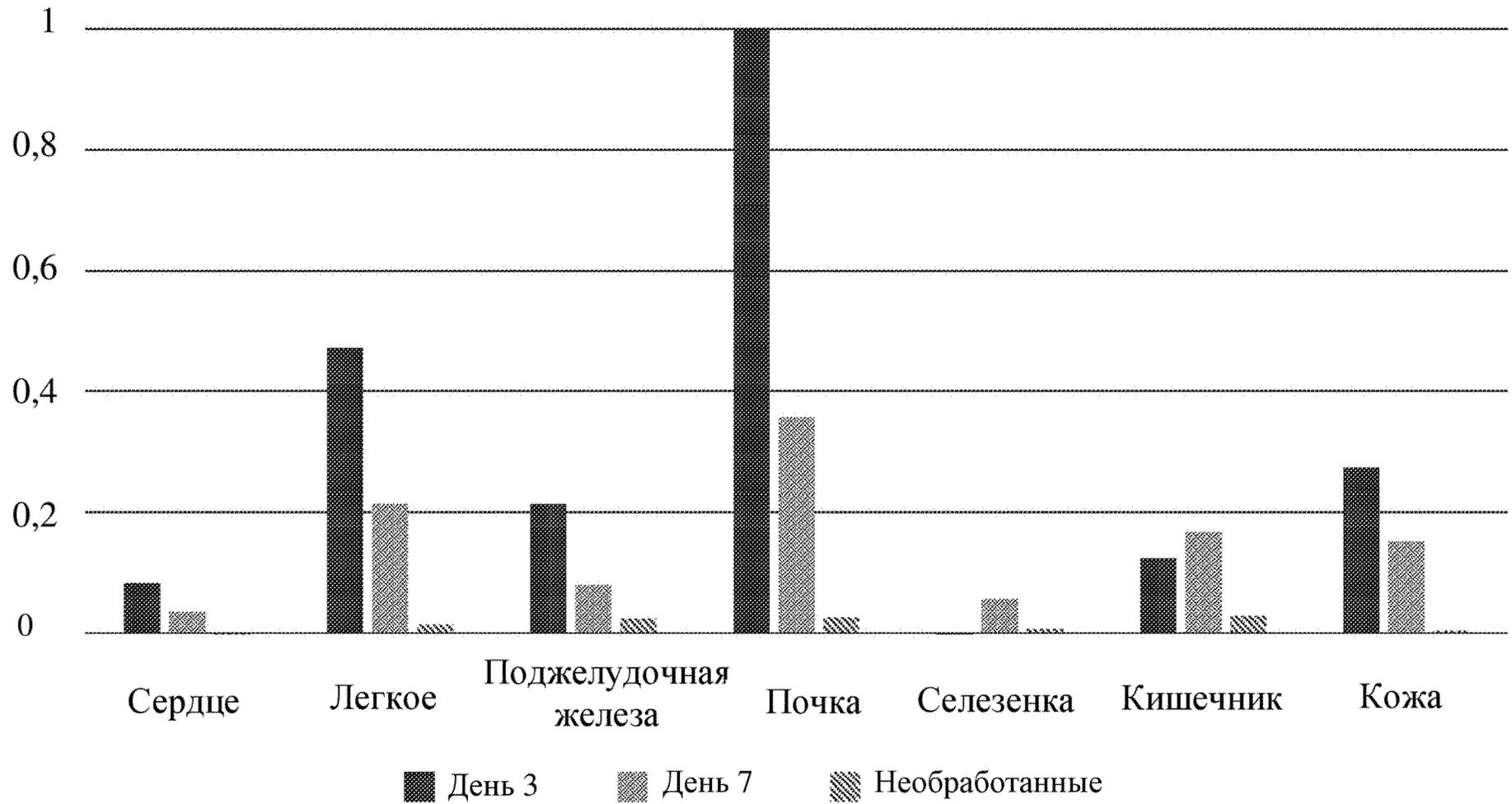
Альвеолы

Необработанные



Фиг. 7

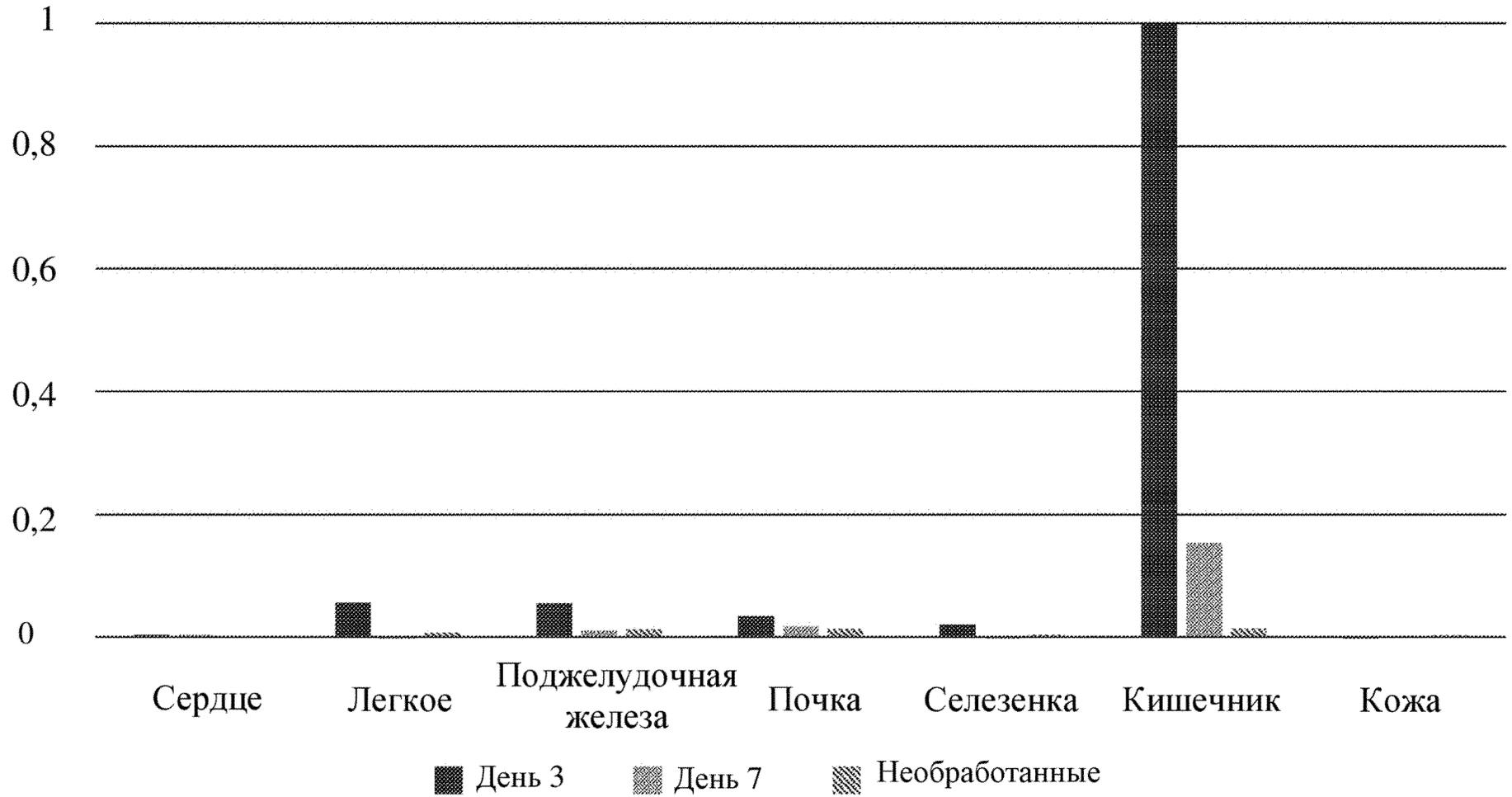
Антитело к CDH16



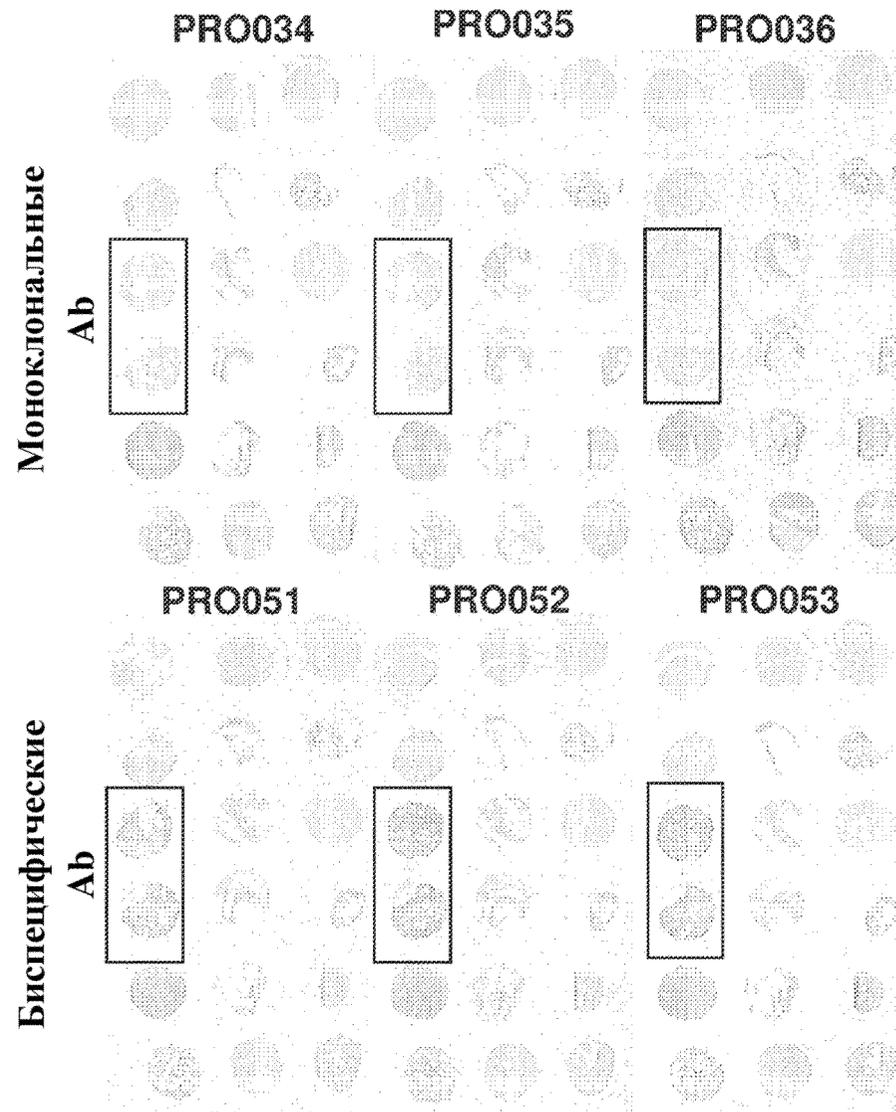
10/22

Фиг. 8

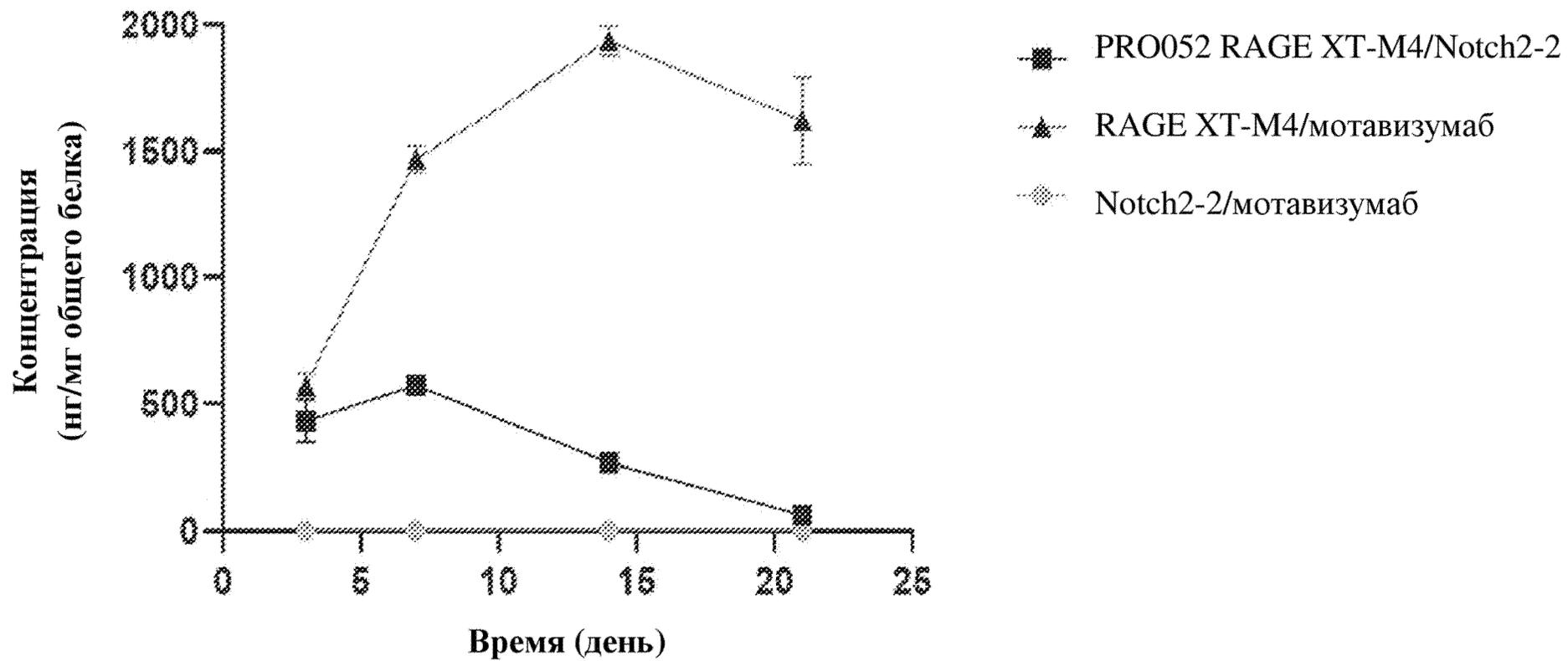
Антитело к CDH17



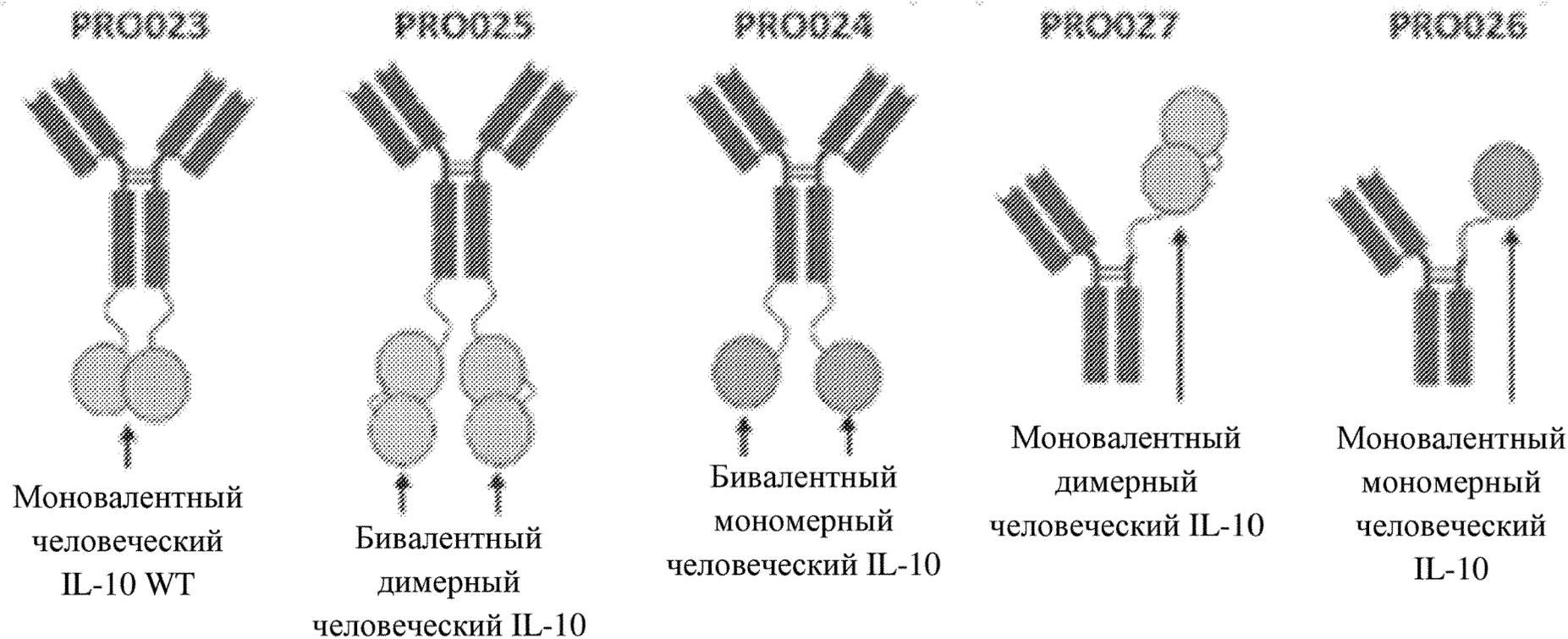
Фиг. 9



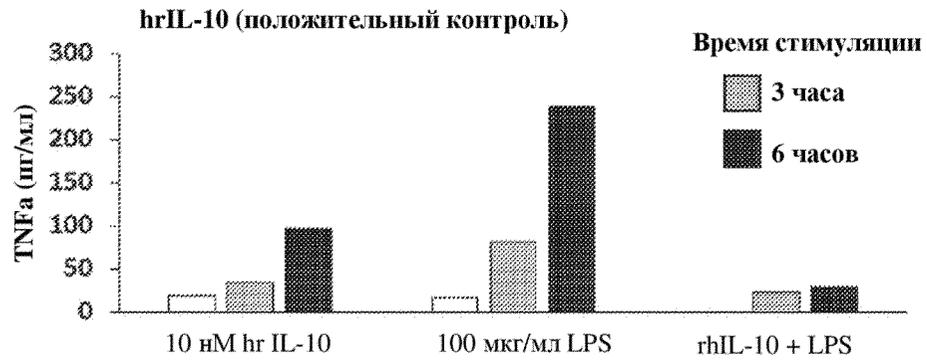
Фиг. 10



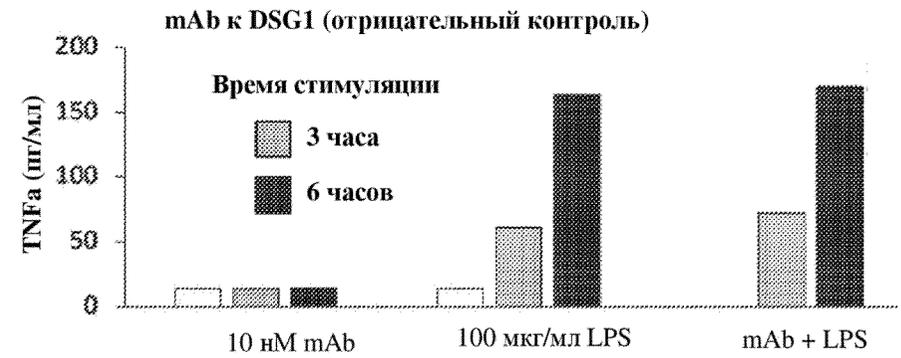
Фиг. 11



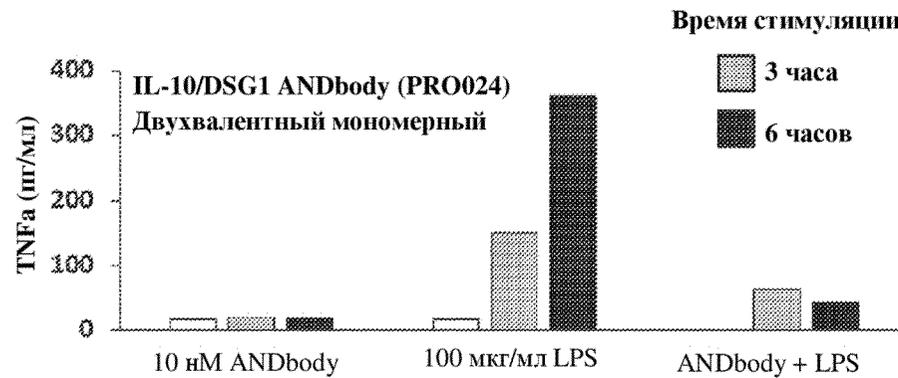
Фиг. 12



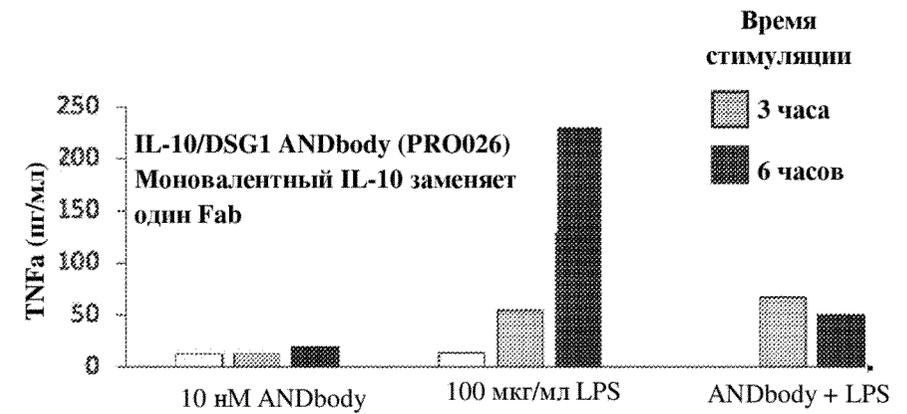
Фиг. 13А



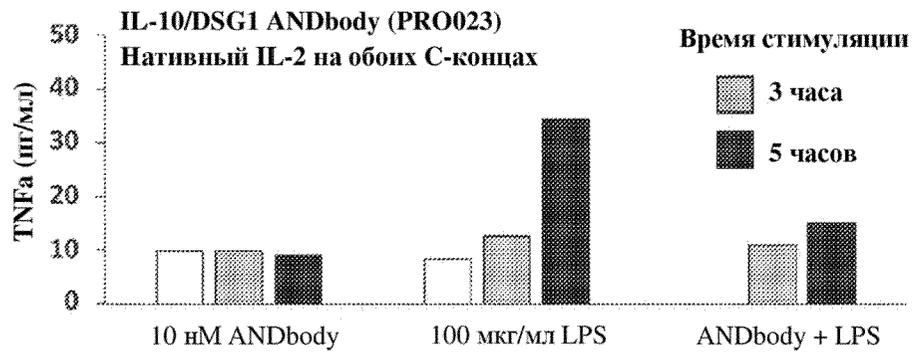
Фиг. 13В



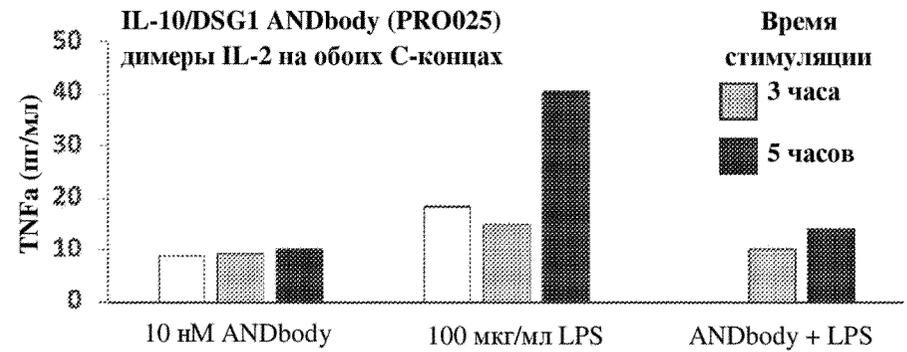
Фиг. 13С



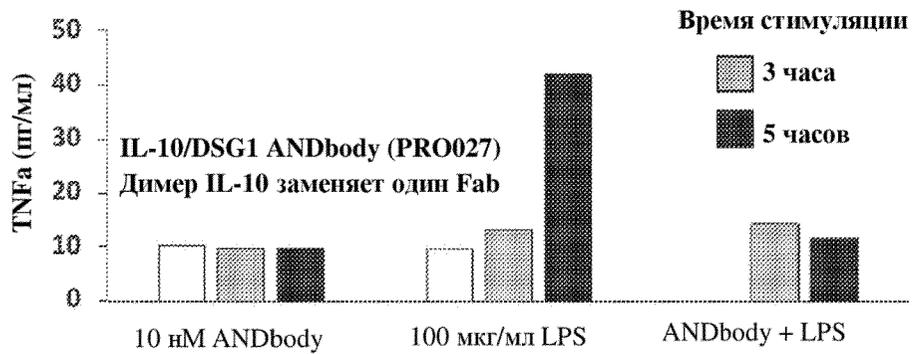
Фиг. 13D



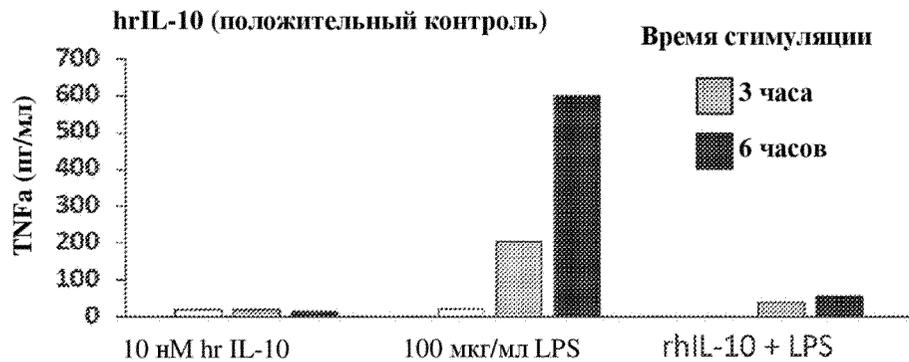
Фиг. 13Е



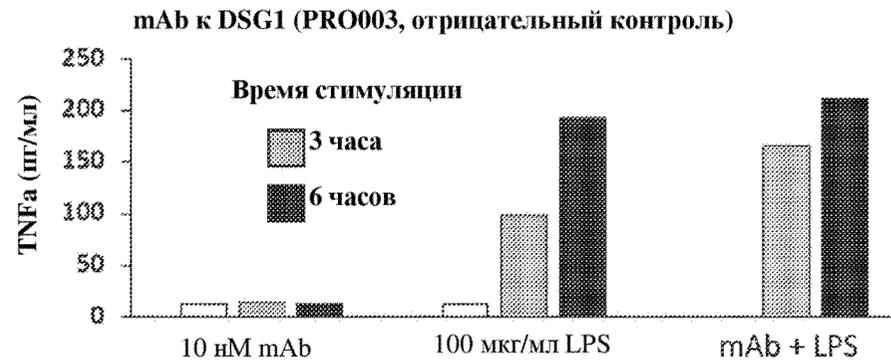
Фиг. 13F



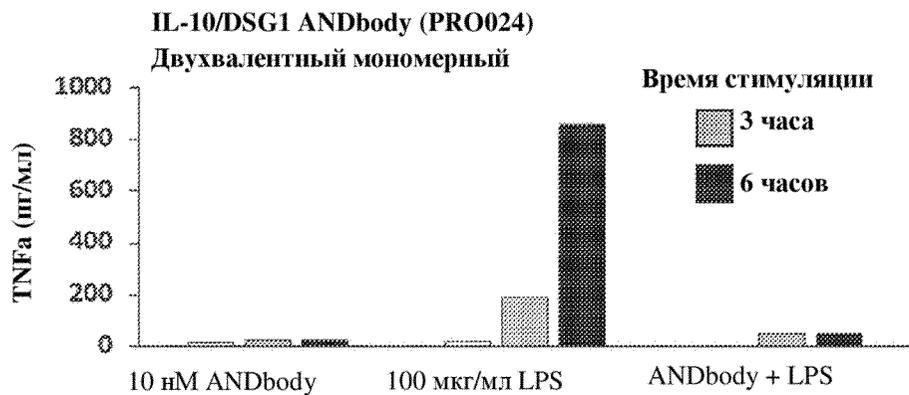
Фиг. 13G



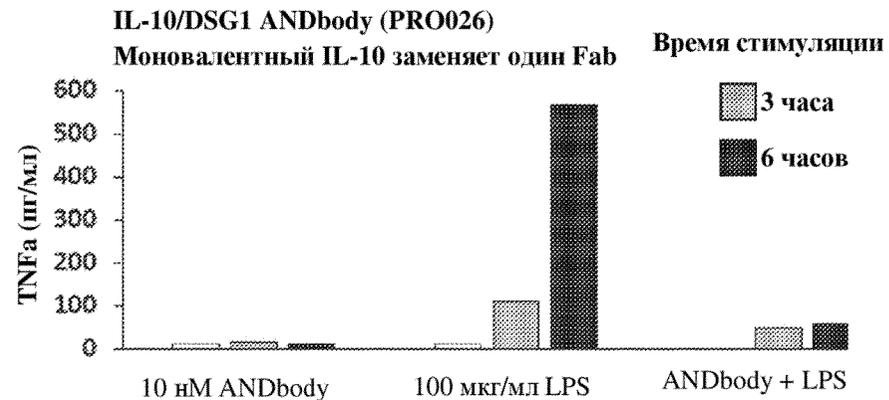
Фиг. 14А



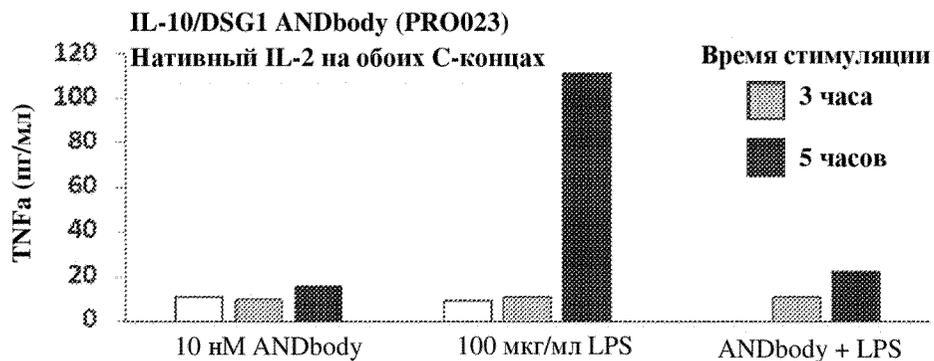
Фиг. 14В



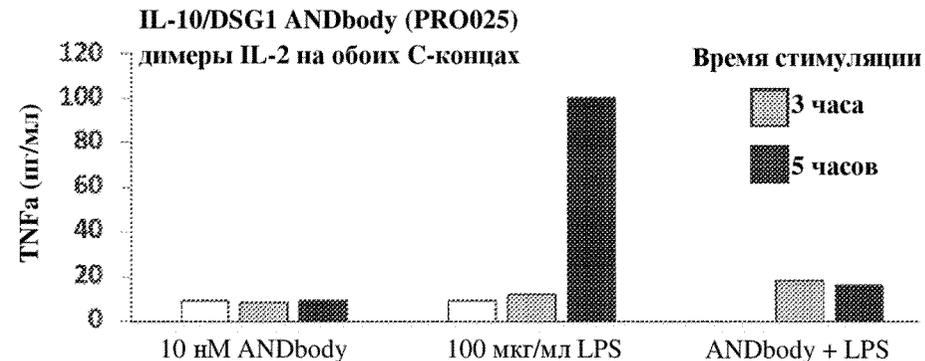
Фиг. 14С



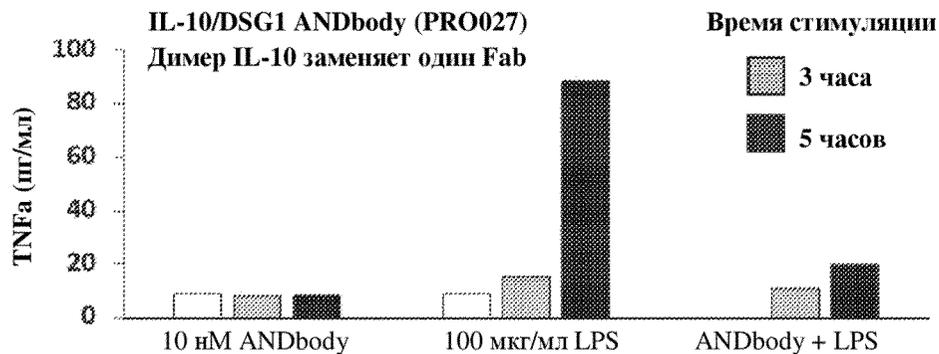
Фиг. 14Д



Фиг. 14E

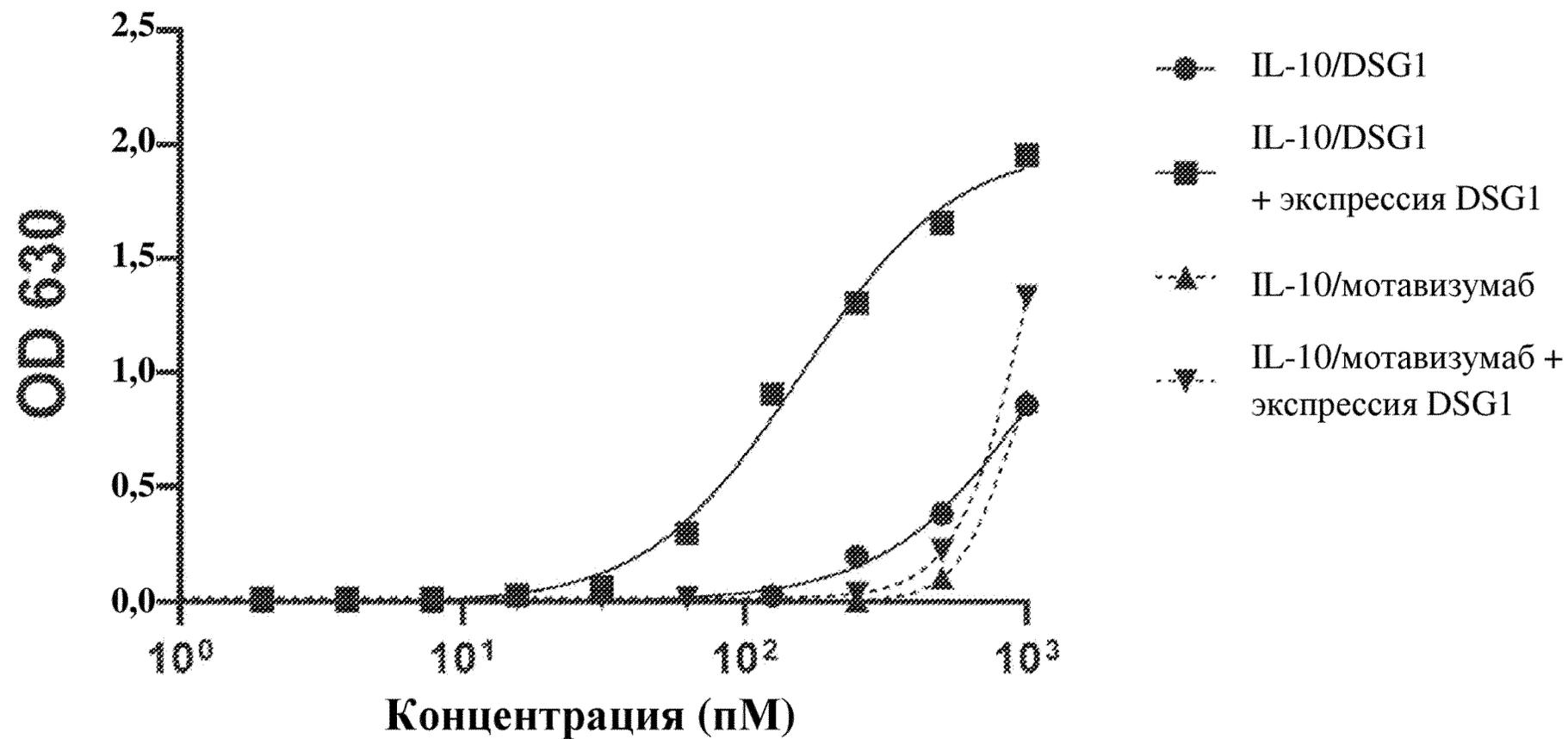


Фиг. 14F



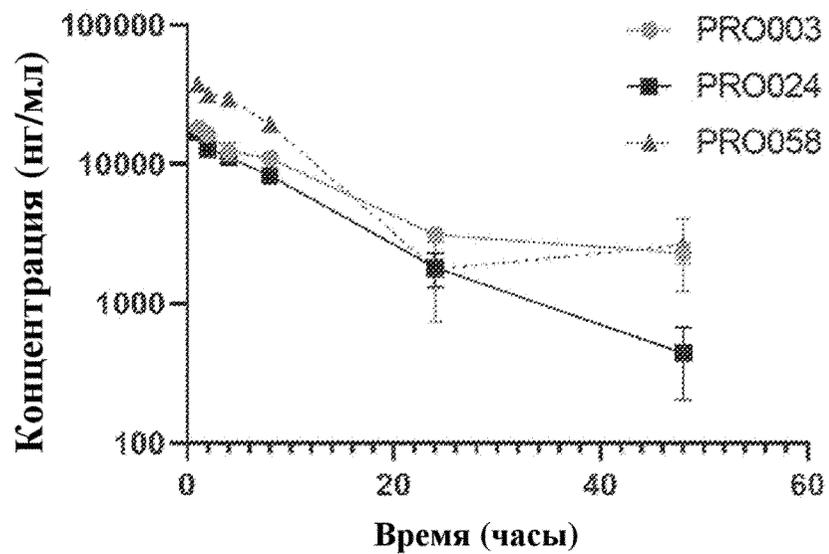
Фиг. 14G

Моновалентный IL-10/DSG1 и IL-10/мотавизумаб



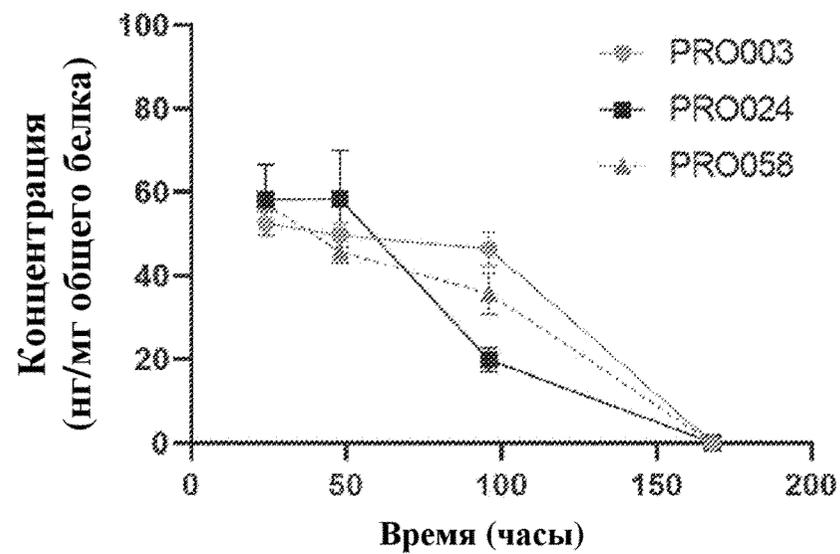
Фиг. 15

PK в сыворотке крови PRO003, PRO024 и PRO058

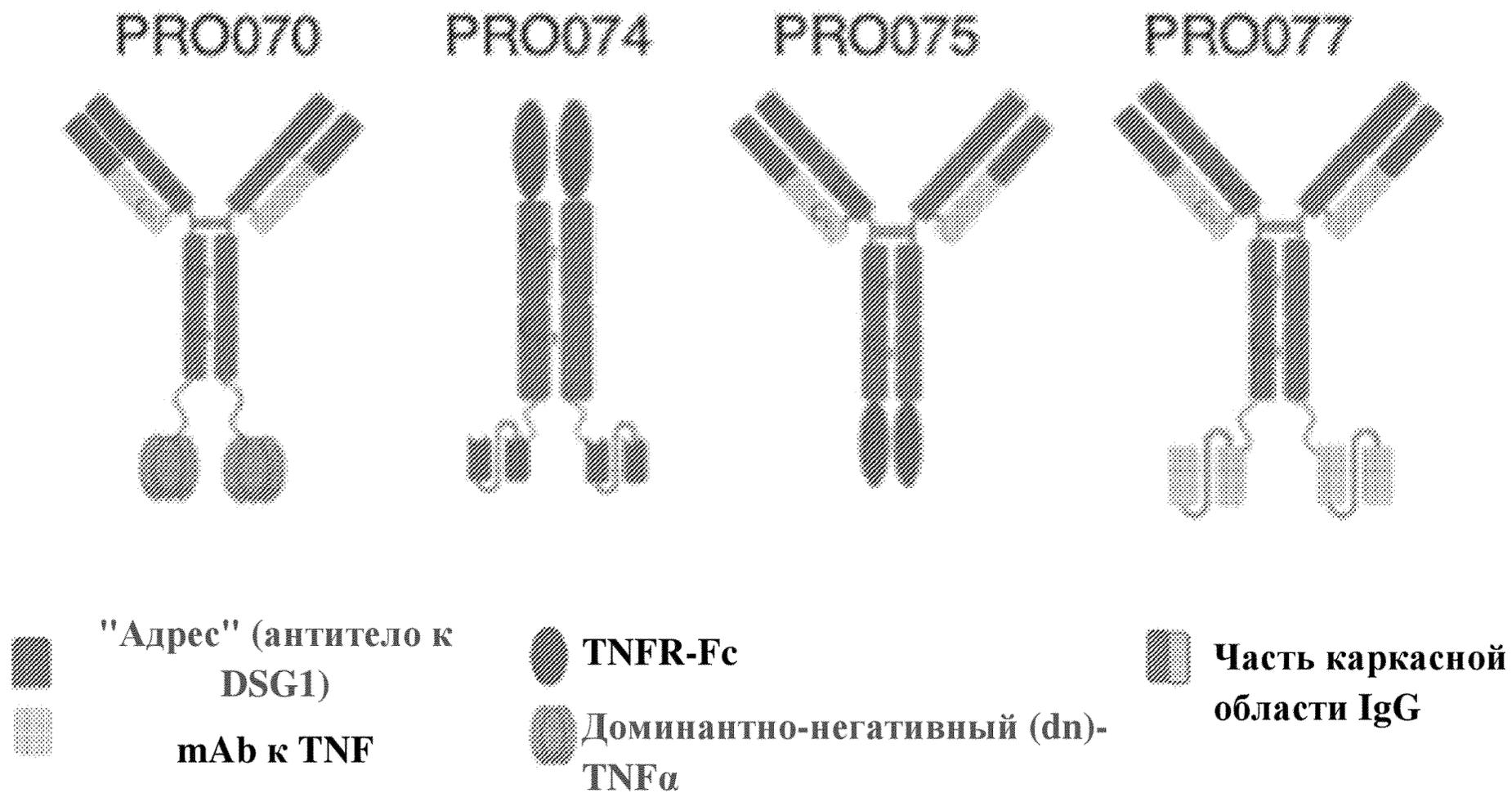


Фиг. 16А

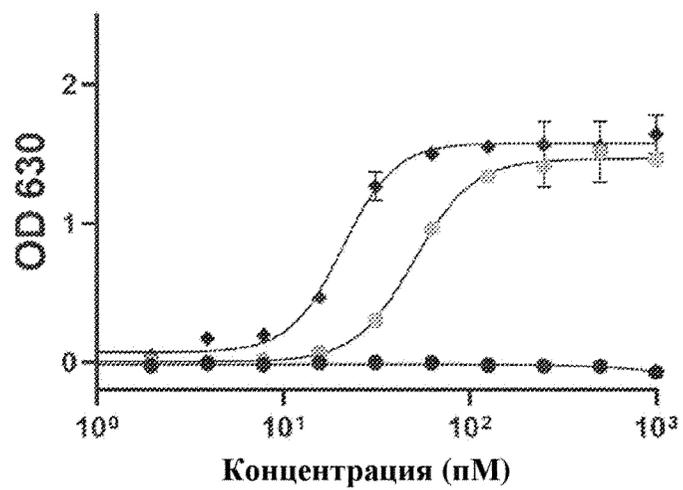
PK в тканях кожи PRO003, PRO024 и PRO058



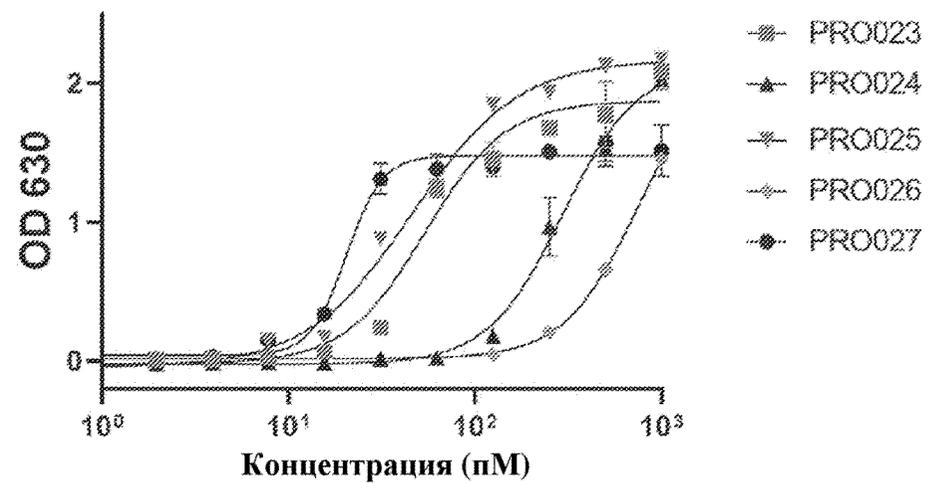
Фиг. 16В



Фиг. 17



Фиг. 18А



Фиг. 18В